

Warszawa, 06.09.2021

mgr Monika Mierzwa

Pracownia Teorii i Zastosowań Elektrood

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

**Lipidowe ciekłokrystaliczne materiały hybrydowe w formie fazy kubicznej lub magnetokubosomów jako nośniki leku.**

Promotor: prof. dr hab. Renata Bilewicz

Podawanie leków przeciwnowotworowych często naraża pacjenta na szereg skutków ubocznych wywołanych przez sam lek, produkty jego metabolizmu, m.in. rodniki jako produkty niekorzystnych reakcji ubocznych. Krążąca po całym organizmie substancja lecznicza oddziałuje również na zdrowe komórki oraz ulega rozkładowi pod wpływem enzymów. Zastosowanie nośnika leku zwiększa efektywność procesu terapeutycznego, ponieważ zapewnia on ochronę umieszczonego w nim leku oraz umożliwia kontrolowane, a często także adresowane uwalnianie.

W ostatnich latach pojawiło się wiele prac przedstawiających nowe propozycje układów dostarczania leków. Szczególnie interesująca jest ciekłokrystaliczna lipidowa faza kubiczna, spełniająca wymogi stawiane nowoczesnym nośnikom leków: *i*) jest materiałem zbudowanym na bazie lipidów, który jest nietoksyczny i biodegradowalny; *ii*) posiada dużą powierzchnię wewnętrzną, na której można umieścić znaczące ilości jednego lub kilku leków o szerokim zakresie właściwości fizykochemicznych pod względem wielkości oraz stopnia hydrofobowości; *iii*) umożliwia kontrolowane uwalnianie leku, m. in. poprzez zmianę symetrii mezofazy, rozmiaru kanałów wodnych czy pH środowiska; *iv*) jest stabilna w nadmiarze rozpuszczalnika, może zostać rozproszona do postaci nanocząstek o rozmiarach 100 – 300 nm, które wpasowują się m. in. w rozmiar porów pomiędzy komórkami śródbłonna naczyń guza; *v*) jest otrzymywana w trakcie nieskomplikowanego procesu z łatwo dostępnych surowców.

W niniejszej pracy doktorskiej zaprojektowano i scharakteryzowano nowe liotropowe materiały hybrydowe na bazie ciekłokrystalicznego układu lipidowego z dodatkiem superparamagnetycznych nanocząstek magnetycznych o różnych powłokach (hydrofobowej z kwasu oleinowego oraz hydrofilowej z kwasu cytrynowego) Materiały hybrydowe zostały przygotowane w postaci fazy kubicznej oraz rozproszonej fazy kubicznej – magnetokubosomów.

W pierwszej części badań przedstawiono charakterystykę materiałów otrzymanych w formie fazy kubicznej. Wartościowym elementem niniejszej pracy doktorskiej było wyznaczenie diagramów fazowych dla hybrydowych materiałów ciekłokrystalicznych zawierających 2% wag. nanocząstek magnetycznych w zakresie temperatur 10 – 60 °C oraz zawartości wody 20 – 40% wag. Wykazano znaczącą różnicę, tj. przesunięcie granic występowania poszczególnych faz dla układu zawierającego hydrofilowe nanocząstki magnetyczne w porównaniu z fazą niedomieszkowaną oraz zawierającą hydrofobowe nanocząstki magnetyczne. Jest to istotna informacja wpływająca na potencjalne wykorzystanie badanych materiałów hybrydowych w zastosowaniach biomedycznych. Przeprowadzono, za pomocą metod elektrochemicznych, badania uwalniania leków z hybrydowych materiałów ciekłokrystalicznych, monitorując zmiany stężenia leku bezpośrednio w warstwie fazy kubicznej pokrywającej elektrodę. Na przykładzie leku przeciwnowotworowego - doksorubicyny pokazano zależność kinetyki uwalniania leku od ilości oraz rodzaju nanocząstek magnetycznych w mezofazie. Obecność hydrofobowych nanocząstek magnetycznych nie ma znaczącego wpływu na transport leku przez kanały wodne fazy w porównaniu z niedomieszkowaną fazą kubiczną. Z kolei dodatek nanocząstek hydrofilowych dodanych w odpowiedniej ilości (2% wag.) spowodował zahamowanie uwalniania leku z mezofazy na skutek jego oddziaływań elektrostatycznych z nanocząstkami hydrofilowymi, które mają ładunek ujemny, pochodzący od otoczki cytrynianowej. Badania kinetyki uwalniania leku potwierdziły znaczący udział oddziaływań doksorubicyny z matrycą. Mechanizm uwalniania innego leku – metotreksatu okazał się porównywalny dla niedomieszkowanej fazy kubicznej oraz zawierającej 2% wag. hydrofobowych nanocząstek magnetycznych. Wyniki te są obiecujące ze względu na to, że lipidowe mezofazy ciekłokrystaliczne mogą zostać użyte jako hybrydowy nośnik zarówno o przedłużonym uwalnianiu leku, w przypadku układu z magnetycznymi nanocząstkami hydrofilowymi jak też o szybszym dyfuzyjnym uwalnianiu, w przypadku domieszkowania nanocząstkami hydrofobowymi, zależnie od potrzeb związanych z konkretnym lekiem.

W pracy doktorskiej przedstawiono także syntezę i charakterystykę nowego typu nanocząstek – magnetokubosomów. Nanocząstki faz kubicznych mają kształt zbliżonym do sferycznego z uporządkowaną strukturą wewnątrz cząstek i średnią wielkość około 150 nm. Magnetokubosomy wykazywały właściwości magnetyczne podobne do właściwości samych nanocząstek magnetycznych. Profile wymywania leków, doksorubicyny oraz metotreksatu, z magnetokubosomów zawierających hydrofobowe nanocząstki magnetyczne, rejestrowane pod wpływem zmiennego pola magnetycznego o niskiej częstotliwości ukazały zwiększenie efektywności usuwania leku z mezofazy bez dodatkowych komplikujących oddziaływań leku z matrycą. Przedstawione wyniki pozwalają wnioskować, że liotropowe nanomateriały hybrydowe są obiecujące jako potencjalne nośniki leków ze względu na możliwość kierowania układu w pożądane miejsce docelowe za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego oraz kontrolowaną kinetykę uwalniania leku. Powinny być teraz przekazane do badań biologicznych: cytotoksyczności *in vitro* oraz badań biodystrybucji *in vivo*.

Wyniki zaprezentowane w pracy doktorskiej zostały opublikowane w trzech pracach naukowych w czasopismach międzynarodowych: *Langmuir*, *ACS Applied Materials and Interfaces* oraz *Nanomaterials*:

1. E. Nazaruk, M. Szlęzak, E. Górecka, R. Bilewicz, Y. M. Osornio, P. Uebelhart, E. M. Landau, Design and Assembly of pH-Sensitive Lipidic Cubic Phase Matrices for Drug Release, *Langmuir*, 2014, 30, 1383–1390; dx.doi.org/10.1021/la403694e
2. M. Szlęzak, D. Nieciecka, A. Joniec, M. Pękała, E. Gorecka, M. Emo, M. J. Stébé, P. Krysiński, R. Bilewicz, Monoolein cubic phase gels and cubosomes doped with magnetic nanoparticles - hybrid materials for controlled drug release, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, 9, 2796–2805; doi: 10.1021/acsami.6b12889
3. M. Mierzwa, A. Cytryniak, P. Krysiński, R. Bilewicz, Lipidic Liquid Crystalline Cubic Phases and Magnetocubosomes as Methotrexate Carriers, *Nanomaterials*, 2019, 9(4), 636; doi.org/10.3390/nano9040636