

Liposomy są sferycznymi pęcherzykami zbudowanymi z dwuwarstwy lipidowej. Lipidy wchodzące w skład dwuwarstwy są cząsteczkami amfifilowymi posiadającymi polarną (hydrofilową) głowę oraz niepolarną (hydrofobową) łańcuchy alkilowe. Na skutek zaginania się dwuwarstwy lipidowej tworzą się struktury pęcherzykowe. Dzięki temu minimalizowana jest całkowita energia brzegowa, co skutkuje stabilnością otrzymanych liposomów¹. Aby zapewnić lepszą trwałość, do utworzonych pęcherzyków można wbudowywać cząsteczki lipidowe z przyłączonymi resztami cukrowymi lub łańcuchem poli(glikol etylenowy) (PEG). Zastosowanie takich lipidów ma za zadanie zapobieganie agregacji, zmniejszenie immunogenności oraz interakcji komórek z liposomami, co znacznie przedłuża czas ich krążenie w krwioobieg, a dzięki temu umożliwia podawanie mniejszych dawek leku. Takiego rodzaju struktury znane są jako pegylowane lub sterycznie stabilizowane liposomy SSL (*Sterically Stabilized Liposomes*)² i są stosowane do skutecznego dostarczania leków do komórek. Liposomy SSL mają zdolność enkapsulacji większej ilości leku w porównaniu do konwencjonalnych liposomów³. Kolejną zaletą takich liposomów jest ich długi czas półtrwania (3 h), dzięki czemu substancja w nich zamknięta jest wolno uwalniana. *Polimerosomy* to polimerowe struktury pęcherzykowe, które powstają w procesie samoorganizacji odpowiednich amfifilowych kopolimerów blokowych⁴. Takie kopolimery wykazują zdolność do tworzenia pęcherzyków, które posiadają większą stabilność od liposomów. Metod otrzymywania polimerosomów z kopolimerów blokowych jest wiele, związane jest to z dużą różnorodnością składu kopolimerów.

Głównym celem prezentowanego projektu jest zbadanie właściwości liposomów i polimerosomów otrzymywanych z trzech różnych kopolimerów blokowych pod kątem zastosowania ich jako nośniki różnych substancji w tym leków. Do otrzymywania polimerosomów zostaną wykorzystane dwa kopolimery, które za pomocą metody „phase inversion” w środowisku wodnym tworzą struktury pęcherzykowe. Metoda ta polega na rozpuszczeniu kopolimeru w fazie organicznej, następnie wkropleniu wody, oraz dializie która usuwa pozostałości rozpuszczalnika organicznego. Tak otrzymywane polimerosomy utrzymują swoją stabilność do nawet kilku tygodni w warunkach pokojowych⁵. Prowadzone badania mają za zadanie wykazać przydatności liposomów, w szczególności SSL, oraz polimerosomów jako nośników leków lub substancji bioaktywnych. W związku z tym zaplanowane badania będą się koncentrowały na sprawdzeniu stabilności i cytotoksyczności pęcherzyków polimerowych oraz efektywności akumulowania modelowych substancji o różnych właściwościach w membranie lipidowej i polimerowej. Dużą uwagę należy poświęcić ocenie stabilności liposomów i polimerosomów, ponieważ pozwoli to na określenie optymalnych warunków, w których pęcherzyki zachowują swoją strukturę lub ulegają rozpadowi. W szczególności zostanie zbadany wpływ takich czynników jak pH, temperatura, siła jonowa oraz obecność surowicy w układzie. Planowane badania obejmą też właściwości mechaniczne otrzymanych pęcherzyków.

Nośniki leków i substancji bioaktywnych muszą spełniać poniższe kryteria muszą być: biozgodne i biodegradowalne. Dlatego w trakcie pracy doktorskiej zaplanowano badania wpływu polimerosomów oraz kopolimerów, z których pęcherzyki są otrzymywane, na zdrowe komórki (np. fibroblasty).

Badania akumulacji oraz uwalniania substancji modelowych stanowią dużą częścią mojej pracy doktorskiej. Jako substancji modelowych używane są amfifilowe i hydrofobowe barwniki fluorescencyjne oraz trzy z komercyjnie dostępnych leków (piroxicam, itraconazol, acetretyna). Wykorzystanie kilku różnych substancji pozwoli na zbadanie możliwości zamykania związków w membranie polimerosomu, co nie zostało dotychczas bardzo przebadane przez naukowców. Do monitorowania akumulacji substancji w pęcherzykach lub ich uwalniania z polimerosomów pod wpływem zmiany różnych czynników zostaną wykorzystane metody bazujące na fluorescencyjnych właściwościach zastosowanych związków modelowych.

Wyniki zaprojektowanych eksperymentów mają za zadanie pozyskać informację na temat interakcji pęcherzyków z różnymi substancjami modelowymi, co pozwoli na określenie rodziny związków, które mogą być transportowane przez badane liposomy i polimerosomy. Pomyślna realizacja projektu pozwoli na poszerzenie wiedzy na temat właściwości struktur pęcherzykowych w tym polimerosomów mogących znaleźć zastosowania biomedyczne i biotechnologiczne.

¹ Kozubek, A. *Wstęp do technologii liposomowej*. Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, **2004**.

² Kępczyński, M.; Nawalany, K.; Kumorek, M.; Kobierska, A.; Jachimska, B.; Nowakowska, M. *Chemistry and Physics of Lipids* **155** **2008**, 7–15.

³ Wilkosz, N.; Rissanen, S.; Cyza, M.; Szybka, R.; Nowakowska, M.; Bunker, A.; Róg, T.; Kępczyński, M. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **100** **2017**, 116-125.

⁴ Discher, D.E.; Eisenberg, A. *Science* **297** **2002**, 967-973.

⁵ Lee, J. S.; Feijen, J. *Journal of Controlled Release* **161**, **2012**, 473 – 483.