

MARIA NOWAKOWSKA, KRZYSZTOF SZCZUBIAŁKA, SZCZEPAN ZAPOTOCZNY,
ANNA KAREWICZ, MARIUSZ KEPCZYŃSKI, JOANNA LEWANDOWSKA

MATERIAŁY POLIMEROWE I HYBRYDOWE W NANOMEDYCYNIE

Uniwersytet Jagielloński
Wydział Chemii

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie badaniami zmierzającymi do otrzymania dobrze zdefiniowanych, funkcjonalnych materiałów polimerowych i hybrydowych, których strukturę i funkcję zaprojektować można na poziomie molekularnym (nanomateriałów), i ich zastosowaniami w nanomedycynie. Badania te obejmują bardzo szerokie spektrum rozmaitych typów materiałów, metod ich syntezy i obszarów możliwych zastosowań.

W niniejszym wykładzie zarysowane zostaną główne nurty badań z tego zakresu, które realizowane są w zespole naukowym autorów. Dotyczą one:

- nano(mikro)cząstek (kapsuły, sfery) do kontrolowanej gospodarki lekami (dostarczanie-usuwanie);
- fotoaktywnych hybrydowych nanostruktur dla potrzeb terapii fotodynamicznej (PDT);
- nanostrukturalnych polimerowych i hybrydowych rusztowań dla potrzeb inżynierii komórkowej i tkankowej;
- nanopokryć do ochrony, manipulacji i immunoizolacji delikatnych obiektów biologicznych (komórki, tkanki);
- nanocząstek drukowanych molekularnie dla potrzeb bioseparacji i detekcji (biosensory);
- wielofunkcyjnych superparamagnetycznych nanocząstek (USPIO) dla potrzeb obrazowania przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI);

- nowych zaawansowanych metod badania subtelnych oddziaływań w układach biologicznych, np. oddziaływań ligand-receptor przy użyciu mikroskopii sił atomowych (AFM) i dynamiki molekularnej.

Szczegółowo omówione zostanie jedno z powyższych zagadnień, a mianowicie zagadnienie kontrolowanego dostarczania substancji terapeutycznych (leków) oraz usuwania ich nadmiaru, na przykładzie heparyny. Wybór heparyny podyktowany jest tym, iż jest ona bardzo często stosowanym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, a także tym, że ze względu na swą budowę i funkcję pełnić może rolę połączenia modelowego dla wielu substancji biologicznie aktywnych. Heparyna podawana jest pacjentom metodą iniekcji. Metoda ta jest dość uciążliwa, zwłaszcza gdy w przypadku chorób przewlekłych konieczne jest częste i długotrwałe stosowanie tego leku. Ten sposób administrowania heparyny powoduje ponadto skokowe zmiany stężenia leku we krwi pacjenta i relatywnie krótki okres, w którym stężenie to utrzymuje się na pożądanym terapeutycznie poziomie. Celem wyeliminowania tego problemu autorzy podjęli badania nad polisacharydowymi, „inteligentnymi” (termoczułymi) nano/mikrocząstkami hydrożelowymi do dostarczania i kontrolowanego uwalniania heparyny. Sferyczne nano/mikrocząstki alginianowo-chitozanowe o różnych składach i rozmiarach, zawierające zamkniętą w nich heparynę, otrzymano metodą emulsyjną. Badania struktury wnętrza mikrocząstek przeprowadzono metodą mikroskopii fluorescencyjnej po wprowadzeniu niewielkiej ilości alginianu dansylu, pełniącego rolę znacznika fluorescencyjnego. Strukturę i morfologię powierzchni wysuszonych mikrocząstek określono metodą skaningowej mikroskopii elektronowej, zaś zwilżonych wodą – metodą mikroskopii sił atomowych (AFM). Stwierdzono, że powierzchnia nano/mikrocząstek pokryta jest siatką utworzoną z przenikających się łańcuchów polimerowych, tworzących nanopory, o kontrolowanych rozmiarach, w granicach 10-60 nm. Metodą spektrofotometryczną zbadano termoczułość otrzymanych hydrożeli i wyznaczono dolną krytyczną temperaturę rozpuszczalności (LCST). Wyznaczono profile uwalniania heparyny z cząsteczek o różnych składach i ich zależność temperaturową. Stwierdzono, że w profilu uwalniania heparyny można wyróżnić trzy wyraźne etapy, które skorelowano z morfologią mikrocząstek, strukturą ich powierzchni oraz wyznaczonymi metodą dynamicznego rozpraszania światła rozmiarami cząsteczek heparyny. Ustalono, że profil uwalniania może być modyfikowany i optymalizowany poprzez dobór materiału (względnej zawartości alginianu i chitozanu, stopnia usieciowania) oraz temperatury. Sporządzono układy, które w temperaturze 25 C uwalniały heparynę przez okres około 3 tygodni. Zaproponowano mechanizm uwalniania heparyny. Wskazano obszary potencjalnych zastosowań tych układów w bezpo-

średnim administrowaniu leku (doustne lub transdermalne) oraz jako element składowy materiału do konstrukcji rusztowań niezbędnych w inżynierii tkankowej.

Komplementarny, do omówionego powyżej, nurt badawczy związany jest z potrzebą opracowania materiału użytecznego do szybkiej i bezpiecznej neutralizacji nadmiaru heparyny. Jest to szczególnie ważne w przypadku przedawkowania tego leku oraz wtedy, gdy jest on wprowadzony do krwi celem uniknięcia koagulacji, np. w przypadku zabiegów kardiochirurgicznych. Stosowane obecnie antidotum to siarczan protaminy (SP), który obarczony jest istotnymi wadami. Badania autorów wykazały, że kationowo zmodyfikowane polisacharydy (chitozan, dekstran, hydroksypropyloceluloza) mogą stanowić interesującą alternatywę dla SP.

Autorzy składają podziękowania Panu prof. drowi hab. Ryszardowi Korbutowi i Pani dr Barbarze Lorkowskiej, Katedra Farmakologii Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego, za udział w badaniach nad neutralizacją heparyny przy pomocy zmodyfikowanych polisacharydów. Badania finansowane są przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej z Funduszy Regionalnych UE, Projekt TEAM/2008-2/6.