

## **Rozdział 7**

### *Streszczenie w języku polskim*

Kompleksy polielektrolitowe (ang. *polyelectrolyte complexes*, PECs) stanowią jonowe połączenia przeciwnie naładowanych związków wielkocząsteczkowych, najczęściej polimerów, o wyjątkowej charakterystyce fizykochemicznej wynikającej z połączenia substancji o zróżnicowanych właściwościach. W ciągu ostatnich lat powstało wiele prac poświęconych badaniom nad nośnikami leków na bazie PECs, z czego największy udział stanowią doniesienia o wykorzystaniu chitozanu w technologii tych form. PECs są strukturami wrażliwymi na zmiany czynników zewnętrznych – pH, temperatury, siły jonowej – szczególnie na etapie ich otrzymywania. Istotny wpływ na właściwości PECs mają również parametry fizykochemiczne tworzących je polimerów, takie jak masa cząsteczkowa, gęstość ładunku, rozpuszczalność czy rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika. Optymalizacja wymienionych parametrów stanowi zatem kluczowy element procesu wytwarzania materiałów na bazie PECs.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była wielokierunkowa ocena hydrożeli oraz filmów farmaceutycznych otrzymanych z wykorzystaniem chitozanu o zróżnicowanej masie cząsteczkowej i polisacharydów pochodzenia naturalnego – tragakanty, gumy ksantanowej oraz pektyny – jako potencjalnych nośników dla leków przeznaczonych na błonę śluzową jamy ustnej. Największym wyzwaniem w projektowaniu form dopoliczkowych czy dodziąsłowych jest zapewnienie odpowiednio długiego czasu przebywania substancji czynnej w miejscu aplikacji, ze względu na właściwości erozyjne stale produkowanej w jamie ustnej śliny.

Badania nad hydrożelami złożonymi z chitozanu o niskiej masie cząsteczkowej oraz gumy tragakanty wskazały na użyteczność gumy ksantanowej w poprawie właściwości mukoadhezyjnych oraz odporności mechanicznej preparatów. Spośród sporządzonych kombinacji, hydrożel o stosunku wagowym chitozanu do tragakanty i gumy ksantanowej 1:10:1 charakteryzował się najwyższym potencjałem aplikacyjnym. Formulacja o najwyższej zawartości polikationu została natomiast wyeliminowana z dalszej oceny farmaceutycznej, ze względu na znaczny spadek lepkości układu po dodaniu mało lepkiego roztworu chitozanu i widoczny rozdział faz.

Technika stopniowej ewaporacji rozpuszczalnika umożliwiła uzyskanie wielowarstwowych filmów złożonych z chitozanu oraz pektyny jako nośników dla

klotrimazolu – pochodnej imidazolowej o szerokim spektrum aktywności przeciwgrzybiczej, stosowanej w terapii nawracających i trudnych w leczeniu zakażeń błony śluzowej jamy ustnej. Złożona struktura filmów zapewniła dwufazowy proces dostarczania leku – szybkie uwolnienie dawki „inicjującej” niezbędnej do wysycenia zainfekowanego miejsca, z następczym przedłużonym uwalnianiem leku w celu podtrzymania działania przeciwgrzybiczego. Analogicznie jak w przypadku hydrożeli, na podstawie wyników analizy termicznej oraz FTIR potwierdzono obecność wiązań jonowych pomiędzy przeciwnie naładowanymi polimerami. Przydatne w zobrazowaniu procesu tworzenia polielektrolitowych połączeń okazały się również pomiary turbidymetryczne przeprowadzone z równoczesną analizą pH oraz potencjału zeta mieszanin polimerów.

W kolejnym etapie badań podjęto próbę optymalizacji składu oraz techniki sporządzania wielowarstwowych filmów *placebo*, złożonych z chitozanu o średniej masie cząsteczkowej oraz nisko metoksyloowanej pektyny, z uwzględnieniem zmiennych takich, jak stosunek wagowy polimerów, wrażliwość pektyny na jony wapnia oraz kolejność dodawania składników. Filmy o stechiometrycznym stosunku chitozanu i pektyny charakteryzowały się najwyższą odpornością mechaniczną oraz stabilnością w kontakcie ze sztuczną śliną. Ponadto, stosunek wagowy polimerów okazał się czynnikiem warunkującym warstwową strukturę filmów. Formulacje o największej zawartości chitozanu charakteryzowały się jednolitym przekrojem poprzecznym w obrazie SEM, pomimo zastosowanej techniki naprzemiennego nanoszenia warstw polimerów.

Przeprowadzona ocena farmaceutyczna sporządzonych układów hydrożelowych i filmów wielowarstwowych wskazała na przydatność tych materiałów w projektowaniu nośników leków na błonę śluzową jamy ustnej. Uzyskane wyniki badań pozwoliły ponadto na lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za tworzenie PECs, co może być podstawą ich szerszego wykorzystania nie tylko w technologii farmaceutycznej, ale i w innych dziedzinach nauki, np. technologii chemicznej czy inżynierii tkankowej.