

Dostarczenie substancji leczniczej do odpowiedniego miejsca w organizmie, w sposób kontrolowany oraz z określoną szybkością to olbrzymie wyzwanie, będące jednocześnie głównym zadaniem współczesnej farmacji. Wprowadzanie nowych substancji pomocniczych, jak również ocena zależności pomiędzy sposobami ich otrzymywania, a skutecznością działania leków to temat aktualny i niezwykle istotny, przede wszystkim z punktu widzenia bezpiecznej oraz skutecznej terapii. Nie ulega wątpliwości, że intensywny rozwój farmacji nie byłby możliwy bez zastosowania polimerów pochodzenia naturalnego. Przemawia za tym kilka istotnych faktów, takich jak łatwa dostępność, relatywnie niskie koszty produkcji, brak lub bardzo znikomą toksyczność oraz biogodność. Wśród najczęściej badanych polimerów naturalnych wymienia się chitozan, alginian sodu, kwas hialuronowy, pochodne celulozy, skrobię oraz polisacharydy pochodzenia bakteryjnego, takie jak guma ksantanowa lub guma gellan. W przypadku ostatniego z wymienionych można aktualnie zauważyć wyraźny wzrost zainteresowania potencjalnymi zastosowaniami w technologii farmaceutycznej. Gellan to anionowy egzopolisacharyd bakteryjny odkryty w roku 1978 w USA. Jest dostępny w dwóch formach, acetylowanej (HA), zwanej niekiedy natywną oraz deacetylowanej (LA). Roztwory gellanu LA już w niskich stężeniach (od 0,1%) wykazują zdolność tworzenia hydrożeli podczas chłodzenia, w obecności kationów. Zjawisko to określane jest mianem żelowania jonotropowego i może być wykorzystywane do zamknięcia substancji aktywnych w polimerowych kapsułkach matrycowych celem modyfikacji ich uwalniania w przewodzie pokarmowym. Powodów, dla których modyfikuje się uwalnianie leków jest kilka i zależą one od właściwości substancji, jak również rodzaju schorzenia. Z kolei modyfikacja uwalniania może dotyczyć zarówno osiągnięcia określonego miejsca w przewodzie pokarmowym, jak i szybkości, z jaką ten proces zachodzi. Kapsułki matrycowe na bazie gellanu wykazują właściwości pH-wrażliwe. W tym przypadku oznacza to, że są stabilne w środowisku kwaśnym, natomiast rozpadają się w miarę wzrostu pH. Dzięki takiemu zachowaniu są one badane jako nośniki leków, względem których wymagane jest uwalnianie na poziomie jelita cienkiego lub grubego. Jedną z takich substancji jest mesalazyna, będąca aminową pochodną kwasu salicylowego, o właściwościach przeciwzapalnych. Jest aktywną komponentą sulfasalazyny, w porównaniu do której wykazuje mniej działań niepożądanych. Od roku 1984 mesalazyna znalazła zastosowanie w doustnej terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, łagodzeniu objawów choroby Leśniowskiego-Crohna oraz prewencji rozwoju nowotworu jelita grubego. Mesalazyna w niewielkim stopniu wchłania się z jelita grubego, wykazując głównie działanie miejscowe. Dlatego też, w pełni uzasadnione jest prowadzenie badań nad opracowywaniem nowych nośników dla tej substancji, które w pierwszym etapie dostarczą ją do jelita grubego, a w drugim uwolnią w sposób przedłużony. Należy jednocześnie zauważyć, że przebieg uwalniania istotnie zależy od składu kapsulek, w tym od rodzaju użytych polimerów dodatkowych, jak również od warunków w jakich są one wytwarzane. Głównym czynnikiem wpływającym na stabilność jest sposób sieciowania gellanu. Tradycyjnie w tym celu wykorzystuje się kationy jedno-, dwu- lub trójwartościowe, wówczas mówi się o sieciowaniu fizycznym. W literaturze można również spotkać opisy chemicznego sieciowania gellanu. Wykazano, że stabilność tak otrzymanych kapsulek w przewodzie pokarmowym jest wyraźnie większa, co spowalnia proces uwalniania leku. Jedną z możliwości takiej modyfikacji jest zastosowanie glutałdehydu, jako czynnika sieciującego.

W związku z powyższym, celem projektu będzie przede wszystkim uzyskanie odpowiedzi na pytanie „*W jaki sposób sieciowanie chemiczne wpływa na właściwości kapsulek matrycowych na bazie gumy gellan, zawierających mesalazynę?*”, z głównym naciskiem na ocenę możliwości uzyskania w ten sposób przedłużonego uwalniania leku na poziomie jelita grubego. Kapsułki będą poddawane analizie, zarówno bezpośrednio po otrzymaniu, jak i po suszeniu tradycyjnym lub liofilizacji. W pierwszym przypadku przewiduje się ocenę kształtu oraz powierzchni z wykorzystaniem mikroskopu stereoskopowego, jak również wykonanie testów mechanicznych z zastosowaniem analizatora tekstury. Kapsułki po dehydratacji będą charakteryzowane następującymi technikami: analiza Ramanowska, różnicowa kalorymetria skaningowa, jądrowy rezonans magnetyczny, spektroskopia w podczerwieni, mikroskopia elektronowa. Gellan usieciowany będzie zostanie również przebadany pod kątem toksyczności komórkowej. Ponadto ocenione zostaną takie parametry jak: pęcznienie w różnym pH, zawartość i stopień enkapsulacji leku, dostępność farmaceutyczna. Polimer sieciowany będzie również oceniony pod kątem toksyczności komórkowej. Badania obejmują także ocenę zachowania kapsulek w przewodzie pokarmowym na modelu szczurzym. Projekt wpisuje się w aktualny nurt poszukiwania nowych nośników dla znanych substancji aktywnych w celu zwiększenia ich skuteczności, przy jednoczesnym wzroście bezpieczeństwa terapii. Uzyskane wyniki dostarczą niezwykle istotnych informacji na temat tego, w jaki sposób kapsułki sieciowane chemiczne będą różniły się od analogicznych, otrzymanych metodą tradycyjną. Ponadto, szczegółowa charakterystyka otrzymanego polimeru sieciowanego, obejmująca zarówno analizę struktury, ocenę właściwości fizyko-chemicznych, jak również ocenę bezpieczeństwa względem kultur komórkowych oraz zachowanie w przewodzie pokarmowym szczurów będą stanowiły znaczący wkład w rozwój dziedziny jaką jest chemia polimerów, z jednoczesnym uwzględnieniem aspektów farmaceutycznych.