

W ostatnich latach nastąpił znaczący wzrost ryzyka chorób cywilizacyjnych, które są definiowane jako największe zagrożenie dla zdrowia ludności polskiej. Na liście chorób cywilizacyjnych znalazły się choroby układu krążenia (w tym nadciśnienie tętnicze (NT), zawał mięśnia sercowego i udar mózgu). Według ogólnokrajowego badania NATPOL 2011, około 32% populacji (10,5 mln osób) cierpi na NT, czyli prawie co trzeci obywatel Polski. Prognoza z tego badania wskazuje, że do 2035 r. liczba osób cierpiących na NT wzrośnie do około 14 milionów, czyli do 36% obywateli Polski. W związku z powyższym, obecnie w wielu ośrodkach badawczych prowadzone są badania nad nowymi, alternatywnymi postaciami leków przeciwnadciśnieniowych. Te nowe postaci leków powinny charakteryzować się ściśle określoną farmakokinetyką uwalniania i zmniejszać działania niepożądane. Pomimo jednak intensywnych badań, nie ma jeszcze na rynku odpowiedniego rozwiązania w tej dziedzinie. **W związku z tym, celem proponowanego projektu są badania nad innowacyjną postacią karwedilolu (CDL) w formie termowrażliwych czopków, składających się z systemu karwedilol/biodegradowalny mikro- lub nanonośnik do terapii nadciśnienia. Ta nowa formuła leku może okazać się odpowiednia dla pacjentów niewspółpracujących i nieprzytomnych lub też dla pacjentów mających problemy z zaburzeniami trawienia oraz chorujących na choroby metaboliczne a także dla chorych psychicznie.** Mimo iż dotychczas prowadzonych było wiele badań naukowych nad farmakokinetyką oraz działaniem przeciwnadciśnieniowym systemów doodbytniczego podawania CDL w postaci stałych czopków, **formulacja wskazana w niniejszym projekcie nie została jeszcze otrzymana i scharakteryzowana.** Warto jest również wspomnieć, że zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi zapobiegania chorobom naczyniowo-sercowym (CVD), CDL jest lekiem dopuszczonym do stosowania w nadciśnieniu tętniczym, duszniczy bolesnej i zastoinowej niewydolności serca. Wskazana substancja czynna podlega intensywnemu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, przez co jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi zaledwie 20-25 %. Ponadto powoduje wiele działań niepożądanych, głównie żołądkowo-jelitowych. **Istotną nowością w naszych badaniach jest wykorzystanie nowych, rozgałęzionych biodegradowalnych matryc o różnej mikrostrukturze jako skuteczne rozwiązanie w celu modyfikacji profilu uwalniania CDL. Wydaje się nam, że opracowane termowrażliwe czopki oparte na mikro- lub nanośniku o ściśle zdefiniowanej mikrostrukturze mogą znaleźć praktyczne zastosowanie jako „długo-”, „średnio-” lub „krótkoterminowo” systemy uwalniania wskazanej substancji czynnej.** Biodegradowalne nośniki polimerowe (matryce) zostaną zsyntezowane z monomerów heterocyklicznych (cyklicznych węglanów i estrów) w obecności nietoksycznego pentaerytriolu jako inicjatora procesu. Co ważne, otrzymane biodegradowalne materiały będą charakteryzować się ściśle zdefiniowaną topologią, mikrostrukturą oraz odpowiednimi właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi. Otrzymane materiały poddane zostaną testom na toksyczność i mutagenność a następnie przygotowane z nich zostaną biodegradowalne mikro- lub nanonośniki CDL. Innowacyjna postać CDL w postaci termowrażliwego czopka jako system karwedilol/biodegradowalny nanonośniki zostanie następnie otrzymana, scharakteryzowana oraz poddana ocenie uwalniania substancji leczniczej w warunkach *in vitro*. **Otrzymane dane interpretowane zostaną w oparciu o model zgodny z kinetyką zerowego, pierwszego rzędu z wykorzystaniem modelu Higuchiego oraz Korsmeyera-Peppasa w celu określenia kinetyki oraz mechanizmu uwalniania CDL z zaprojektowanej formulacji.** Naszym celem w projekcie będzie wykazanie wpływu mikrostruktury nośnika polimerowego na profil uwalniania substancji czynnej. **W kolejnym etapie badań wybrane, innowacyjne postaci CDL poddane zostaną ocenie cytotoksyczności w warunkach *in vitro* na liniach komórkowych ssaków zgodnie z normą ISO 10993.** Zmiany żywotności lub stanu hodowli komórkowych pod wpływem badanych materiałów ocenione zostaną jakościowo i ilościowo. Ocena ilościowa żywotności komórek pod wpływem badanego materiału zostanie oceniona spektrofotometrycznie przy użyciu testu wychwytu czerwieni obojętnej. Ocena jakościowa zaś stanu komórek zostanie zbadana mikroskopowo i zapisania w raporcie w formie opisowej oraz graficznej. **Niezwykle istotny jest fakt, że określone zostaną również parametry farmakokinetyczne w warunkach *in vivo* opracowanej, innowacyjnej formulacji CDL oraz jej skuteczność hipotensyjna po podaniu rektalnym.** Ciśnienie krwi i częstość akcji serca mierzone będą przez cewnik wprowadzony do tętnicy udowej za pomocą monitora ciśnienia krwi BP-2. Wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAP) i częstość akcji serca (HR) obliczona będzie, uśredniając zmienne zmierzone dla cykli oddechowych tuż przed podaniem rektalnym oraz w wybranych punktach czasowych fazy po prowokacji. Ponadto szczury będą poddawane procedurze wielokrotnego pobierania krwi z żyły ogonowej w określonych punktach czasowych. **Co więcej, badania histopatologiczne oraz immunohistochemiczne a także dystrybucja w tkankach nowej formulacji CDL (np. mózg, wątroba, serce), zostaną również szczegółowo wykonane.**

Oczekujemy, że wyniki uzyskane w ramach niniejszego projektu będą stanowić wiarygodne podwaliny do dalszych zastosowań, co może przyczynić się do opracowania nowej postaci leku w leczeniu chorób naczyniowo-sercowych.

Niniejszy projekt ma charakter interdyscyplinarny, który łączy farmację, chemię i inżynierię biomateriałów. Jesteśmy przekonani, że takie kompleksowe podejście poszerzy wiedzę we wszystkich wyżej wymienionych dziedzinach naukowych.