

# STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Gabriela Wiergowska

## **pt. Badania tożsamości i ocena efektów obecności form polimorficznych i amorficznych wybranych aktywnych substancji farmaceutycznych**

Formy krystaliczne lub amorficzne postacie aktywnych substancji farmaceutycznych (API) mogą charakteryzować się różnymi właściwościami fizykochemicznymi (takimi jak rozpuszczalność, przenikanie przez błony biologiczne symulujące ściany żołądkowo-jelitowe, trwałością chemiczną, i fizyczną, właściwościami reologicznymi proszków), które są istotne dla prowadzenia badań preformulacyjnych i formulacyjnych. Najważniejszą konsekwencją terapeutyczną tych różnic są potencjalne zmiany biodostępności. Mając na uwadze fakt, że zmiany rozpuszczalności najsilniej mogą warunkować zmiany biodostępności w przypadku API o słabej rozpuszczalności, jako modelowe związki do badań wybrano: wardenafilu chlorowodorek, sorafenibu tozylan oraz benzokainę.

Wardenafil chlorowodoru przeprowadzono w amorficzną postać stosując technikę liofilizacji. Jako alternatywną metodę do potwierdzenia tożsamości zaproponowano spektroskopię w podczerwieni. Jako odniesienie dla potwierdzenia otrzymania amorficznej postaci przyjęto obecność tzw. "efektu halo" na dyfraktogramach wyznaczonych dla amorficznych próbek wardenafilu chlorowodoru. Badania szybkości rozpuszczania prowadzono w roztworach o pH 1,2, gdzie zmiany stężenia analitów badano chromatograficznie. Zarówno amorfizacja, jak i tworzenie układów z  $\beta$ -cyklodekstryną ( $\beta$ -CD) i hydroksypropylometylocelulozą (HPMC) (1:1 i 1:5) polepszały rozpuszczalność badanego API. Podobne wyniki otrzymano podczas badań przenikania stosując model PAMPA GIT. Utworzenie układów amorficznych wardenafilu chlorowodoru z makromolekułami z grupy cukrów okazało się być skuteczną metodą inhibitowania rekrystalizacji amorficznej formy wardenafilu chlorowodoru przez okres 1 roku przy przechowywaniu w temperaturze otoczenia.

Badania sorafenibu tozylanu obejmowały ocenę właściwości fizykochemicznych dwóch krystalicznych form: I i III. Identyfikacja form krystalicznych była prowadzona w oparciu o różnice położenia refleksów Bragga na dyfraktogramach oraz położenia pasm charakterystycznych na widmach w podczerwieni i widmach rozproszenia Ramana. Sorafenib okazał się być bardzo słabo rozpuszczalnym API w zakresie pH od 1,2 do 6,8 (0,1 N kwas

solny, bufor octanowy (pH 4,5), bufor fosforanowy (pH 6,8)), dopiero dodatek związku powierzchniowo czynnego pozwolił na rozpuszczenie badanych form krystalicznych sorafenibu tozylanu i chromatograficzne badanie różnic ich rozpuszczalności. Dodatek 1% SDS spowodował znaczącą poprawę rozpuszczalności zarówno formy polimorficznej I, jak i III, jednakże forma III wykazała znacznie lepszą rozpuszczalność niż forma I w całym badanym zakresie pH.

Badania benzokainy pozwoliły na otrzymanie trzech form krystalicznych. Trzy różne formy polimorficzne benzokainy zostały otrzymane z zastosowaniem technik mikronizacji, mielenia i kriomielenia. W procesie mielenia uzyskano konwersję formy III do formy I, w wyniku mikronizacji uzyskano formę II, natomiast kriomielenie nie zmieniło formy polimorficznej III benzokainy. Jako formę wyjściową używano III formę krystaliczną benzokainy. Najlepiej rozpuszczalna w metanolu i buforze fosforanowym (pH 7,2) okazała się być forma krystaliczna II benzokainy, najslabiej forma I. Wszystkie z badanych form krystalicznych benzokainy zostały zakwalifikowane jako słabo przenikające przez błony symulujące ściany układu żołądkowo-jelitowego. Mimo obecności labilnego wiązania estrowego w cząsteczce benzokainy odnotowano trwałość chemiczną wszystkich form krystalicznych benzokainy w warunkach podwyższonej temperatury ( $T=333\text{K}$  i wilgotności względnej,  $RH = 50-90\%$ ) przez okres 6 miesięcy. Co więcej, wszystkie formy krystaliczne benzokainy były stabilne fizycznie podczas przechowywania w warunkach podwyższonej temperatury ( $T=383\text{K}$ ) i niekontrolowanej wilgotności w tym samym przedziale czasu.

Po przeprowadzeniu badań preparatyki, tożsamości i oceny efektów obecności różnych form krystalicznych lub rozproszeń amorficznych dla badanych modelowych API możliwe było sformułowanie ogólnych zależności: (i) zastosowane techniki spektroskopowe są odpowiednie do potwierdzeń tożsamości badanych form API oraz monitorowania ich konwersji, (ii) obecność form krystalicznych modelowych API może silnie dywersyfikować rozpuszczalność API i w konsekwencji przenikanie uwarunkowane dyfuzją bierną przez błony biologiczne, (iii) dodatek odpowiednich substancji pomocniczych może znacząco zmieniać dynamikę rozpuszczania trudno rozpuszczalnych API jak i hamować rekrytalizację w przypadku amorficznych form API.

Gabriele Qienpausta