

mgr farm. Emilia Jakubowska

### **Opracowanie metody wytwarzania i charakterystyka nanokryształów cilostazolu**

Jednym z głównych wyzwań współczesnej technologii farmaceutycznej jest poprawa rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania w wodzie lipofilowych substancji czynnych. Cilostazol (CIL), stosowany w terapii chorób naczyń obwodowych, jest lekiem należącym do klasy II BCS, dla którego redukcja cząstek poniżej 1  $\mu\text{m}$ , czyli opracowanie nanokryształów, może stanowić rozwiązanie powyższego problemu.

Celem badań było opracowanie i optymalizacja metody wytwarzania stabilnej nanozawiesiny cilostazolu technikami wytrącania przeciwrozpuszczalnikiem (LASP) oraz sonoprecypitacji, a następnie opracowanie metody jej liofilizacji, umożliwiającej zachowanie pierwotnej wielkości nanokryształów CIL. Cele te zrealizowano z sukcesem.

W pierwszym etapie prac przygotowano publikację przeglądową na temat zastosowania liofilizacji i metod kriogenicznych w wytwarzaniu nanocząstek oraz stałych rozproszeń. Prace doświadczalne rozpoczęto od przestudiowania wpływu parametrów procesu LASP na wielkość wytrączanych cząstek. W badaniach przesiewowych wybrano docelowe ustawienia jakościowe, a przez statystyczne projektowanie eksperymentów (DoE) zbudowano predykcyjny model matematyczny określający efekt wywierany przez parametry ilościowe. Rezultatem optymalizacji tego procesu były jedynie mikrokryształy, dlatego w celu dalszej ich redukcji do LASP dołączono etap sonikacji, gdzie również przez zastosowanie DoE zbadano wpływ zmiennych technologicznych na wielkość nanokryształów. Zoptymalizowana metoda zaowocowała nanozawiesiną o rozkładzie:  $d_{10} = 0,06 \mu\text{m}$ ;  $d_{50} = 0,33 \mu\text{m}$ ;  $d_{90} = 1,45 \mu\text{m}$ , otrzymaną przy ustawieniach: 10% DMSO jako rozpuszczalnik z 10 mg/mL CIL, PVA jako stabilizator w masie równej CIL, mieszanie 600 obr/min, sonikacja przy 100% amplitudy przez 1 h. Materiał oceniono pod względem stabilności rozmiaru cząstek, ich morfologii, formy krystalicznej związku. Potwierdzono zwiększoną rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania nanonizowanego cilostazolu w porównaniu ze zmikronizowanym surowcem.

Optymalną nanozawiesinę liofilizowano w celu określenia znaczenia czynników tego procesu dla wielkości nanocząstek CIL po redispersji. Wykazano decydujący wpływ rodzaju krioprotektanta i konieczność zastosowania jego odpowiednio wysokiego stężenia. Stwierdzono drugorzędne znaczenie parametrów operacyjnych: temperatury i szybkości zamrażania oraz temperatury suszenia właściwego. Trzy optymalne układy (zawierające 10% trehalozy, 5% maltodekstryny lub 10% PEG 1500) zbadano pod względem morfologii, krystaliczności/amorficzności, pozostałości wilgoci i DMSO, jak również potwierdzono zachowaną poprawę szybkości rozpuszczania liofilizowanych, redyspergowalnych nanokryształów CIL.

12.10.2022  
Emilia Jakubowska