

Jednym z kluczowych wyzwa współczesnego przemysłu farmaceutycznego jest poprawa rozpuszczalności i biodostępności istniejących substancji leczniczych, zwłaszcza tych zaliczanych do II i IV grupy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS). W tym kontekście amorficzne substancje aktywne (APIs), charakteryzujące się w większości przypadków lepszą rozpuszczalnością i większą reaktywnością w porównaniu do swoich krystalicznych (tradycyjnych) odpowiedników, wydają się być idealnym rozwiązaniem. Niestety duża niestabilność fizyczna tych układów powoduje, iż konieczne są intensywne badania celem ich wprowadzenia na rynek. Rezultaty ostatnich prac pokazują, iż uzyskanie stabilnych amorficznych substancji aktywnych jest możliwe poprzez zmieszanie ich z polimerami lub sacharydami, które hamują krystalizację, a w niektórych przypadkach nawet chemiczną degradację APIs. Należy jednak zaznaczyć, że większość badań nad tego typu układami prowadzi się w warunkach ciśnienia atmosferycznego, nie uwzględniając efektów związanych z kompresją, która jest nieodłącznym elementem procesu formulacyjnego stałych postaci leku. Jest to szczególnie zaskakujące w kontekście najnowszych, wciąż bardzo rzadkich doniesień jasno ukazujących, że w czystych farmaceutykach w warunkach wysokich ciśnienia może dochodzić do niekontrolowanych izomeryzacji, czy też przemian fazowych związanych z krystalizacją, przechodzeniem form polimorficznych między sobą, które rzutują na skuteczność i bezpieczeństwo finalnego produktu amorficznego. Sztandarowym przykładem tego jest chociażby karbamazepina, dla której przejście jednej formy polimorficznej w inną, różniące się właściwościami biodostępności i reaktywności, doprowadziło w konsekwencji do wycofywania leku ze sprzedaży. Należy zaznaczyć, że w formulacjach farmaceutycznych bardzo rzadko mamy do czynienia z układami jednoskładnikowymi. Z reguły są to preparaty wielokomponentowe, w których czynniki różnorodnych substancji oddziałują ze sobą różniąc się. W związku z tym konieczne wydaje się przeprowadzenie podobnych badań w różnych warunkach temperatury i ciśnienia na układach co najmniej binarnych celem głębszego poznania wpływu środowiska, opakowania molekularnego, oddziaływań między cząsteczkowych na stabilność fizykochemiczną, kinetykę przejść fazowych, wzrost i morfologię powstających kryształów.

W ramach niniejszego projektu planujemy systematyczne badania dynamiki molekularnej, właściwości fizykochemicznych układów binarnych złożonych z wybranej substancji aktywnej (z II lub IV klasy systemu BCS) oraz cukru modyfikowanego (cyklicznego, podstawionego, jonowego), w różnych warunkach termodynamicznych. Jednym z kluczowych wyników naszych pomiarów będzie potwierdzenie homogeniczności molekularnych dyspersji, rzutujące istotnie na ich fizyczną stabilność. Innym, niezwykle istotnym tematem będzie sprawdzenie, jak oddziaływanie międzymolekularne wpływa na kinetykę krystalizacji API z mieszaniny binarnej. W tym celu będziemy wykorzystywać cukry o zmienionej strukturze chemicznej mającej wpływ na charakter oddziaływań międzymolekularnych w badanej próbce. Jest to niezwykle ciekawe zwłaszcza, że klasyczna teoria nukleacji nie bierze tego problemu zupełnie pod uwagę. Co więcej, będziemy również studiować kinetykę przemian polimorficznych oraz możliwość otrzymywania kryształów o nowych strukturach sieci krystalicznej, takich, których nie można uzyskać w warunkach ciśnienia atmosferycznego. Innym ważnym będzie zbadanie wpływu środowiska i warunków termodynamicznych na tempo wzrostu i morfologię otrzymanych kryształów. Planujemy również intensywne badania w celu znalezienia odpowiedzi na pytanie, jak zmiana składu, ciśnienia i temperatury wpłynie na proces starzenia w mieszaninach API-cukier modyfikowany oraz jak będzie to rzutowało na fizyczną stabilność rozpatrywanych układów. Na koniec chcielibyśmy sprawdzić, jaki będzie wpływ matrycy w glicerynowej na przebieg różnego rodzaju izomeryzacji APIs. Warto nadmienić, że badania nad sacharydami jasno pokazują, że zmieniając polarność rodu można znacznie zmienić rozkład izomerów oraz spowolnić lub przyspieszyć przebieg reakcji.

Głównymi technikami pomiarowymi, jak zamierzamy użyć do badań prowadzonych w ciśnieniu atmosferycznym ($p=0.1$ MPa) oraz podwyższonym (do 600 MPa) będzie szerokokąsowa spektroskopia dielektryczna. Co więcej, jako uzupełnienie wyników uzyskanych metod BDS planujemy także pomiary z wykorzystaniem innych technik eksperymentalnych, m. in. dyfrakcji rentgenowskiej, różnicowej kalometrii skaningowej, spektroskopii w podczerwieni i Ramana, mikroskopii optycznej, jak również obliczeniowych (DFT). Pozwoli one uzyskać dodatkowe informacje o przejściach fazowych, homogeniczności próbek oddziaływań międzymolekularnych, kinetyce tautomeryzacji, krystalizacji, itd. Dodatkowo, zamierzamy przeprowadzić pomiary rozpuszczalności mieszanin binarnych API-cukier modyfikowany w różnych mediach (m. in. w wodzie, 0.1 M HCl, buforach: fosforanowym i octanowym).

Jesteśmy przekonani, iż rezultaty naszych badań znacznie wykrócą poza obecny stan wiedzy oraz przyczynią się do lepszego zrozumienia fundamentalnych zagadnień z zakresu farmacji i fizykochemii fazy skondensowanej. Zakładamy, iż pozwolą one w przyszłości lepiej poznać czynniki wpływające na stabilność fizyczną oraz chemiczną badanych układów. Skutkowało to będzie opracowaniem nowych formulacji już istniejących substancji aktywnych, charakteryzujących się lepszą biodostępnością i niską toksycznością.