

C.1. POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU BADAWCZEGO

Celem niniejszego projektu jest opracowanie procesu otrzymywania i dokładne zbadanie właściwości fizykochemicznych nanokryształów cilostazolu, modelowego słabo rozpuszczalnego leku stosowanego w leczeniu chorób naczyń obwodowych. Planowane badania mają na celu poznanie zależności między warunkami procesu wytwarzania nanokryształów a ich charakterystyką. Projekt ma również odpowiedzieć na pytanie, do jakiego stopnia zmniejszenie rozmiaru cząstek cilostazolu do skali nano poprawi ich rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania w porównaniu z substancją o większych cząstkach.

Niska rozpuszczalność substancji leczniczych w wodzie, która cechuje większość odkrywanych współcześnie leków, stanowi problem zarówno terapeutyczny, jak i ekonomiczny. Gdy dawka tego typu substancji zostaje podana doustnie (np. w postaci tabletki), nie rozpuszcza się ona w całości w płynie żołądkowym i jelitowym, a proces jej rozpuszczania zachodzi powoli. W rezultacie tylko część z podanej ilości leku dociera do krążenia i do miejsca działania farmakologicznego, co określa się jako niską dostępność biologiczną. Ponadto wchłaniana ilość może się różnić w zależności od tego, czy poda się lek z posiłkiem czy bez, co może powodować wahania jego poziomu we krwi i wpływać negatywnie na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Z kolei z ekonomicznego i środowiskowego punktu widzenia, niska dostępność biologiczna słabo rozpuszczalnych substancji powoduje, że w produkcji tabletek czy kapsułek zużywane są większe ilości surowca.

Z tych względów poszukiwanie sposobów na poprawienie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania leków stanowi ciągle i aktualne wyzwanie dla technologii farmaceutycznej. Jednym z rozwiązań tego problemu jest zmniejszanie wielkości cząstek stałych substancji do wymiarów w skali nanometrów – otrzymywanie nanokryształów. Wśród metod, dzięki którym można osiągnąć tak niewielki rozmiar proszku, znajduje się wytrącanie przeciwrozpuszczalnikiem (LASP, ang. *Liquid Antisolvent Precipitation*). Polega ono na rozpuszczeniu leku w cieczy organicznej, w której jego rozpuszczalność jest dobra, a następnie na kontrolowanym strąceniu kryształów przez dodatek wody, w której rozpuszczalność jest niska. Zastosowanie w tym procesie ultradźwięków (sonoprecypitacja) pozwala dodatkowo uzyskać jeszcze mniejsze cząstki.

Rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania zależą od wielu parametrów charakteryzujących cząstki ciała stałego, takich jak wielkość, ich kształt i budowa czy odmiana krystalograficzna (polimorfizm, amorfizm). Wszystkie te właściwości uzyskiwanych nanokryształów są zdeterminowane przebiegiem procesu wytrącania. Z tego względu niniejszy projekt ma na celu dokładne przebadanie tych zależności. Przeprowadzony zostanie szereg eksperymentów, w których systematycznie będziemy obserwować wpływ różnych wartości parametrów operacyjnych LASP i sonoprecypitacji na wielkość nanokryształów i inne właściwości fizyczne oraz na szybkość ich rozpuszczania. W ten sposób zamierzamy kompleksowo i dogłębnie zbadać znaczenie takich czynników jak rodzaj i ilość rozpuszczalnika, rodzaj i stężenie stabilizatora (substancja pomocnicza, która zapobiega agregacji wytrąconych cząstek w nanozawiesinie), stężenie leku w rozpuszczalniku, szybkość mieszania czy schemat i czas działania ultradźwięków. W rezultacie dokonana zostanie optymalizacja procesów LASP i sonoprecypitacji, czyli określone zostaną takie wartości wspomnianych wyżej czynników, które prowadzą do uzyskania kryształów cilostazolu o wielkości poniżej 1 μm i szybkości rozpuszczania większej niż dostępny surowiec wyjściowy.

Wytrącane nanokryształy początkowo będą w formie ciekłych nanozawiesin. Aby zwiększyć ich stabilność i umożliwić np. dalsze wykorzystanie do tabletkowania, optymalne próbki zostaną wysuszone metodą liofilizacji. Zamrażanie i sublimacja lodu w tym procesie generują siły, które mogą prowadzić do aglomeracji nanokryształów, a także przekształcenia ich odmiany polimorficznej. Z tego powodu celem projektu jest również szczegółowe zbadanie wpływu różnych warunków liofilizacji i stosowanych substancji ochronnych (krioprotektorów) na właściwości fizyczne nanokryształów i porównanie ich z rozmiarem, szybkością rozpuszczania i innymi cechami obserwowanymi przed suszeniem. Dodatkowo sprawdzimy, jak temperatura i wilgotność podczas przechowywania suchych nanokryształów mogą zmieniać ich charakterystykę (badania stabilności). W ramach przeprowadzonych prac wykorzystany będzie szereg technik analitycznych w celu scharakteryzowania właściwości nanokryształów, w tym dyfrakcja laserowa, skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM), różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) czy proszkowa dyfraktometria rentgenowska (XRPD).

Dzięki proponowanym badaniom projekt przyczyni się do rozwoju stanu wiedzy na temat technologii zwiększania rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania, a w rezultacie poprawy dostępności biologicznej słabo rozpuszczalnych substancji leczniczych.