

Obecnie blisko 90% świetnie rokujących kandydatów na substancje lecznicze, a także ponad 40% farmaceutyków sprzedawanych w postaci stałej charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie. Skala tego problemu jest niepokojąca, szczególnie, gdy zdamy sobie sprawę, że zdecydowana większość leków przyjmowanych obecnie przez pacjentów na całym świecie jest słabiej rozpuszczalna niż np. kawałek marmurowego posągu (dla porównania rozpuszczalność w wodzie węglanu wapnia oraz atorwastatyny wynosi odpowiednio 13 oraz 0,63 mg/l). Niska rozpuszczalność substancji czynnej powoduje jej niską biodostępność. W związku z tym pacjenci muszą przyjmować znacznie większą dawkę leków w porównaniu do dawki, która na nich efektywnie działa. Jednocześnie niewchłonięta frakcja materiału leczniczego może powodować szereg skutków ubocznych wynikających z podrażnienia np. kosmków jelita cienkiego. Ponadto, ze względu na ograniczoną rozpuszczalnością biodostępności przyjmowanych leków, zarówno w rzekach, jak i wodzie pitnej, można znaleźć różnorodne substancje leczniczo czynne. W związku z tym uważa się, że poprawa rozpuszczalności w wodzie takich substancji jest obecnie najważniejszym zadaniem współczesnej farmacji.

Z tego powodu opracowywane są różne alternatywne podejścia do rozwiązania opisanego problemu. W ostatnich 20. jednym z najpopularniejszych podejść zwiększenia rozpuszczalności i biodostępności wyjątkowo słabo rozpuszczalnych w wodzie leków stała się konwersja leków krystalicznych do ich postaci amorficznej. Liczne badania wykazały, że rozpuszczalność materiału krystalicznego, a co za tym idzie biodostępność, można znacznie poprawić po jego amorfizacji. To podejście ma jednak swoją cenę. Główną wadą materiałów amorficznych jest ograniczona stabilność fizyczna. Dlatego z jednej strony podejmuje się wysiłki w celu znalezienia najlepszych sposobów na zwiększenie fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych. Z drugiej jednak strony stale proponowane są nowe, alternatywne podejścia, których celem jest poprawa rozpuszczalności API w wodzie. Na przykład od 2016 r. znacznie wzrosła liczba doniesień naukowych omawiających stosowanie mieszanin eutektycznych w celu zwiększenia rozpuszczalności leków. Chociaż mieszaniny eutektyczne są znane w farmacji od dawna, ich potencjał jako systemów poprawiających rozpuszczalność słabo rozpuszczalnych w wodzie leków nadal pozostaje niewiele zbadany.

Głównym celem projektu jest stworzenie farmaceutycznych mieszanin eutektycznych, a następnie przekształcenie ich do stanu amorficznego. Przyjrzymy się, jak amorfizacja wpływa na właściwości mieszanin eutektycznych. Główna hipoteza badawcza zakłada, że materiały takie będą charakteryzowały się wysoką stabilnością fizyczną, niską temperaturą ich wytwarzania oraz znacząco poprawioną rozpuszczalnością w wodzie substancji leczniczej. Wierzmy, że „farmaceutyczne szkła eutektyczne” będą wykazywać najlepsze cechy zarówno mieszanin eutektycznych, jak i materiałów amorficznych. Aby zweryfikować te założenia, w ramach projektu zostaną przygotowane i zbadane różne układy wieloskładnikowe, zarówno krystaliczne, jak i amorficzne. Prace badawcze zostaną podzielone na cztery segmenty (*wstępny, główny, pionierski i pragmatyczny*). Pierwszy segment nosi nazwę *wstępny*, ponieważ nie dotyczy bezpośrednio systemów będących głównym przedmiotem projektu, czyli farmaceutycznych szkieł eutektycznych. Aby otrzymać takie materiały, konieczne jest jednak wyznaczenie stężenia eutektycznego badanych mieszanin. W ramach tego etapu zostaną przygotowane i zbadane różne kompozycje wieloskładnikowe – mieszaniny fizyczne – zawierające co najmniej jedną substancję leczniczo czynną. Na podstawie uzyskanych wyników utworzone zostaną diagramy fazowe badanych układów. Segment drugi, tj. *główny*, będzie skupiał się na otrzymywaniu, badaniu i charakteryzowaniu układów amorficznych, w szczególności tych o stężeniu eutektycznym. Na tym etapie zweryfikujemy dwie hipotezy projektu (i) mieszaniny amorficzne posiadające stężenie eutektyki wykazują największą zdolność do tworzenia szkła spośród wszystkich innych stężeń układu; (ii) farmaceutyczne szkła eutektyczne charakteryzują się najwyższą stabilnością fizyczną spośród wszystkich innych stężeń układu. Głównym celem *pionierskiego* segmentu jest zbadanie, w jaki sposób środowisko (tj. różne warunki produkcji i przechowywania) może wpłynąć na farmaceutyczne szkła eutektyczne. Na tym etapie badań zastosowane zostaną różne ścieżki amorfizacji układów (prowadzące do powstania układów o różnej gęstości) oraz zbadany zostanie wpływ podwyższonego ciśnienia na eutektykę amorficzną. Etap ten ma zweryfikować, czy da się modyfikować farmaceutyczne szkła eutektyczne poprzez wybór różnych ścieżek ich produkcji. Zwieńczeniem całego projektu jest segment *pragmatyczny*, który ma skupiać się na dwóch zadaniach. Po pierwsze badaniu wpływu dodatków polimerowych na farmaceutyczne szkła eutektyczne. Po drugie sprawdzeniu jak zaproponowane podejście sprawdza się w poprawie rozpuszczalności w wodzie trudno rozpuszczalnych materiałów leczniczych.