Większość nowych leków będących w fazie badań i rozwoju charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie, co przekłada się na niską biodostępność, czyli słabym wchłanianiem części substancji czynnej, która dostaje się do krążenia ogólnego. Aby rozwiązać ten problem naukowcy opracowali specjalne formulacje nazywane „enabling formulations". Jednymi z takich formulacji są amorficzne dyspersje stałe (ASDs). ASDs to zaawansowane systemy dostarczania leków (substancja aktywana rozproszona jest w polimerze), które mają na celu poprawę rozpuszczalności i przenikalności i w konsekwencji biodostępności, a tym samym umożliwia podanie doustne takich substancji. Zrozumienie procesu rozpuszczania tych formulacji jest kluczowe dla opracowania bardziej efektywnych metod dostarczania leków oraz ograniczenie ilości eksperymentów na zwierzętach. Jest to jednak skomplikowane ze względu na proces nazywany spontanicznym rozdzielaniem się faz (LLPS), co prowadzi do powstawania dwóch oddzielnych faz – jednej, bogatej w lek fazy koloidalnej i drugiej – fazy wodnej z molekularnie rozpuszczonym lekiem. Badania takie jak to pozwolą na lepsze zrozumienie tego zjawiska i w efekcie poprawi to ocenę biodostępności leków.

Wnioskodawcy chcą wyjaśnić złożony mechanizm uwalniania leków z ASD, co może pozwolić na lepsze przewidywanie ich skuteczności bez przeprowadzania badań na zwierzętach.

Głównym celem tego projektu jest rozwinięcie analitycznych narzędzi in vitro, które pozwolą na głębsze zrozumienie procesów rozpuszczania i rozpuszczania/przenikania (D/P) leków z amorficznych dyspersji stałych. Badania będą przeprowadzone z wykorzystaniem dwóch zaawansowanych technik analitycznych: asymetrycznego frakcjonowania w polu sił przepływu (AF4) i mikrodializy. AF4 to technika umożliwiająca rozdział cząstek koloidalnych powstających podczas rozpuszczania formulacji, natomiast mikrodializa pozwala na monitorowanie rozpuszczonego molekularnie leku w czasie rzeczywistym. Modelowym lekiem wybranym do naszych badań jest itrakonazol (ITZ), triazolowy środek przeciwgrzybiczy o słabej rozpuszczalności w wodzie, ale dobrej przenikalności – klasyfikowany w klasie 2 systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS). Badania będą prowadzone w symulowanych płynach jelitowych, aby jak najlepiej odzwierciedlić proces rozpuszczania i wchłaniania leków *in vivo*. Pozwoli to też zbadać wpływ tych czynników na LLPS oraz molekularnie rozpuszczoną frakcję ITZ.

Opisywany projekt ma szansę znacząco wpłynąć na dziedzinę badań dotyczącą doustnego dostarczania leków, poprawić metodologię badań i zrozumieć mechanizmy zwiększające biodostępność trudno rozpuszczalnych leków. Dzięki połączeniu technik AF4 i mikrodializy oczekujemy na uzyskanie nowych, cennych informacji na temat mechanizmów rozpuszczania i uwalniania leków. Wynikiem naszego projektu będą badania, które pozwolą na opracowanie bardziej efektywnych metod dostarczania leków, co może prowadzić do zwiększenia ich skuteczności klinicznej i przewidywania ich działanie, bez potrzeby przeprowadzania badań na zwierzętach.

Projekt skupia się na opracowaniu i zastosowaniu zaawansowanych narzędzi analitycznych do badania amorficznych dyspersji stałych, które są jednym ze sposób poprawy biodostępności nowoczesnych leków. Dzięki zastosowaniu asymetrycznego frakcjonowania w polu sił przepływu i mikrodializy mamy nadzieję na uzyskanie nowych informacji na temat mechanizmów rozpuszczania i uwalniania leków, co pozwoli na opracowanie bardziej efektywnych metod dostarczania leków.