

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę śmierci i niepełnosprawności w Europie. W przypadku wielu pacjentów kontrola przebiegu tych schorzeń nie jest dostateczna, mimo dużego wyboru leków i postępów w terapii. Główny powód stanowi mnogość tabletek, które powinni przyjmować pacjenci, co prowadzi do niestosowania się do zaleceń. Łączenie substancji leczniczych o synergistycznych mechanizmach działania w jedną stałą postać leku wykazuje potencjalne korzyści, takie jak zwiększona skuteczność, zmniejszenie dawek stosowanych preparatów, obniżenie kosztów oraz poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów. Jest to szczególnie istotne w przypadku terapii wymagających zastosowania co najmniej dwóch aktywnych składników farmaceutycznych (ang. API). Farmakoterapia najczęściej opiera się na stosowaniu stałych postaci leków (np. tabletek czy kapsułek), w których API występuje w postaci stałej. API przyjmowane doustnie w takiej formie muszą rozpuścić się w przewodzie pokarmowym i przeniknąć błony biologiczne, aby wykazać aktywność biologiczną.

Jednakże, około 40% dostępnych na rynku oraz 75% nowo zsyntezowanych API charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie. Niska rozpuszczalność i niska szybkość rozpuszczania często prowadzą do niskiej biodostępności, co może skutkować niepowodzeniem terapii. W związku z tym podejmowane są działania w celu poprawy ograniczonej biodostępności API poprzez zwiększenie ich rozpuszczalności i/lub szybkości rozpuszczania.

API w formie stałej mogą występować w formie krystalicznej (uporządkowanej i stabilnej) lub formie amorficznej (nieuporządkowanej i niestabilnej). Amorficzne API najczęściej wykazują zwiększoną szybkość rozpuszczania, stąd też są stosowane jako rozwiązanie poprawiające aktywność terapeutyczną substancji słabo rozpuszczalnych. Faza amorficzna jest stanem o wysokiej energii, co sprawia, że substancje w tej formie często wykazują niską stabilność z powodu tendencji do reorganizowania się w bardziej uporządkowane i bardziej stabilne układy w procesie zwanym rekrytalizacją lub dewitryfikacją. Stanowi to istotny problem w przypadku stosowania fazy amorficznej w produkcji produktów leczniczych.

Najczęściej stosowaną metodą stabilizacji amorficznych API jest tworzenie stałych rozprożeń amorficznych w polimerowej matrycy (ang. PASD). Zwiększają one stabilność poprzez wiązanie amorficznego API między łańcuchami polimerowymi. Jednak podejście to wiąże się z wieloma praktycznymi wyzwaniami, dlatego też poszukuje się innych metod. Zarówno społeczność akademicka jak i przemysł farmaceutyczny wykazują ostatnio rosnące zainteresowanie tworzeniem dwuskładnikowych systemów amorficznych, które zwiększają zarówno szybkość rozpuszczenia, jak i stabilność API poprzez łączenie amorficznych API w jednofazowy układ ko-amorficzny. Udowodniono, że takie systemy często zwiększają fizyczną stabilność i szybkość rozpuszczania, jednak technologia ta wciąż raczkuje i niewiele wiadomo o molekularnych mechanizmach tych procesów, co stwarza konieczność dalszego zgłębiania tego tematu.

Celem tego projektu jest otrzymanie nowego, układu ko-amorficznego dwóch słabo rozpuszczalnych API stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych, w celu optymalizacji ich rozpuszczalności i stabilności. Kluczowym celem projektu jest zbadanie, w jaki sposób amorficzne API są stabilizowane poprzez tworzenie systemów ko-amorficznych oraz opisanie mechanizmów stabilizacji fizycznej i zwiększenia szybkości rozpuszczania. Dodatkowo zbadany zostanie wpływ metody otrzymywania i warunków przechowywania na fizykochemiczne właściwości systemów ko-amorficznych. Systemy zostaną wytworzone różnymi metodami i poddane starzeniu fizycznemu w różnych temperaturach. Produkty zostaną dokładnie scharakteryzowane przy pomocy metod takich jak różnicowa kalorymetria skaningowa, proszkowa dyfraktometria rentgenowska, spektroskopia w podczerwieni z transformacją fourierowską. Testy szybkości rozpuszczania zostaną przeprowadzone w celu oceny wpływu ko-amorfizacji na profile rozpuszczania poszczególnych składników. Ponadto zostaną wykorzystane nowoczesne techniki analityczne, które dopiero zaczynają być stosowane w celu badania substancji amorficznych i ko-amorficznych (np. magnetyczny rezonans jądrowy w ciele stałym czy symulacja dynamiki molekularnej). Zrozumienie zasadniczych właściwości termodynamicznych, interakcji między molekularnych i procesu rekrytalizacji w tych systemach pomoże w stworzeniu podstawy do bardziej systematycznego podejścia w projektowaniu i przewidywaniu fizykochemicznych właściwości ko-amorficznych systemów.

Faza amorficzna i teoria amorficzności od lat stanowiły nierozwiązalny problem w fizyce ciał stałych i materiałoznawstwie. Wyniki uzyskane w tym projekcie, takie jak lepsze zrozumienie mechanizmów tworzenia, stabilizacji, zmiany kinetyki rozpuszczania systemów ko-amorficznych pomogą zrozumieć mechanizmy stabilizacji oraz rekrytalizacji i dewitryfikacji materiałów ko-amorficznych pod wpływem czynników termodynamicznych, kinetycznych i interakcji molekularnych. Nowatorskie podejście do stosowania szeroko zakrojonej analizy termicznych może także zwiększyć częstotliwość stosowania technik przydatnych, lecz rzadko wykorzystywanych w technologii farmaceutycznej.