

**STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
KOKRYSZTAŁY ETENZAMIDU – BADANIA STRUKTURALNE, FIZYKOCHEMICZNE
I FARMACEUTYCZNE**

mgr farm. Agnieszka Kozak (d. Sokal)

Promotor: **prof. dr hab. Waclaw Kolodziejski**
Promotor pomocniczy: **dr hab. n. farm. Edyta Pindelska**

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Katedra i Zakład Chemii Analitycznej i Biomateriałów

Niski odsetek nowych substancji farmakologicznie aktywnych wprowadzanych na rynek farmaceutyczny oraz niska biodostępność i słaba rozpuszczalność dostępnych substancji leczniczych wymusza poszukiwania nowych modyfikacji już znanych substancji leczniczych. Jedną z takich modyfikacji obok soli, solwatów i form polimorficznych są kokryształy. Utworzenie kokryształu może wpływać na takie właściwości substancji leczniczych jak: rozpuszczalność, stabilność, higroskopijność czy właściwości mechaniczne (sypkość, tabletkowalność). Jest to głównym powodem dla którego kokryształacja stała się popularną metodą poprawy właściwości fizykochemicznych substancji z II klasy BCS (ang. *Biopharmaceutical Classification System*) takich jak etenzamid (ET). Etenzamid to substancja o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym należąca do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jego biodostępność jest ograniczona przez słabą rozpuszczalnością w roztworach wodnych, jednak może ulec poprawie poprzez utworzenie kokryształu.

Celem rozprawy doktorskiej było opracowanie metody otrzymywania nowych kokryształów etenzamidu o właściwościach korzystniejszych w porównaniu do samego leku oraz ich charakterystyka strukturalna, fizykochemiczna i farmaceutyczna. W pracy analizowano również zagadnienia związane z wpływem różnych czynników zewnętrznych (nacisk stempla tabletkarki, wybór sposobu tabletkowania, dodatek substancji pomocniczych, wpływ wirowania pod kątem magicznym w trakcie eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (ang. *solid-state Nuclear Magnetic Resonance*, SSNMR)) na inicjowanie procesu kokryształacji oraz profile uwalniania ET z tabletek zawierających kokryształy.

W ramach pracy doktorskiej wykonano badania strukturalne dwóch form polimorficznych kokryształów etenzamidu z kwasem gentyzynowym (GA) za pomocą SSNMR i spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR). Wykazano istotny wpływ sposobu tabletkowania (tabletkowanie bezpośrednie i z dodatkiem wybranych substancji pomocniczych) na możliwość wystąpienia przejść fazowych pomiędzy opisanymi formami polimorficznymi. Określono również wpływ dodatku substancji pomocniczych na ich stabilność i profile uwalniania ET z tabletek.

Głównym założeniem pracy było otrzymanie nowych kokryształów ET. W trakcie realizacji kolejnego etapu badań opracowano metodę otrzymywania trzech nowych kokryształów ET z alifatycznymi kwasami dikarboksyłowymi (kwasem malonowym (MALO), maleinowym (MALE) i glutarowym (GLUT)). Dla otrzymanych kokryształów wykonano pełną charakterystykę strukturalną, fizykochemiczną i farmaceutyczną. Metody SSNMR i FT-IR zostały wykorzystane do identyfikacji

kokryształów, natomiast rentgenowska analiza monokryształów (ang. *single crystal X-Ray Diffraction*, SCXD) pozwoliła na dokładną analizę struktury krystalicznej tych kokryształów. Badania spektroskopowe i dyfraktometryczne uzupełniono analizą profili uwalniania etenzamidu z tabletek zawierających kokryształy. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat wpływu czynników zewnętrznych na proces kokrysztalizacji ET wykonano bardziej szczegółowe badania dla kokryształu etenzamidu z GLUT. Do monitorowania powstawania tego kokryształu wykorzystano FT-IR i SSNMR. W trakcie realizacji projektu zbadano wpływ czasu ucierania mieszaniny fizycznej ET-GLUT na wydajność reakcji powstawania kokryształu ETGLUT. Dodatkowo określono czy krótkie (5-30 minutowe) ucieranie mieszaniny fizycznej składników, przed półrocznym przechowywaniem, pozwala na zainicjowanie procesu kokrysztalizacji w ciele stałym. Wykonano także badania wpływu nacisku stempla tabletkarki oraz szybkiego wirowania pod kątem magicznym (ang. *Magic Angle Spinning*, MAS; 7.5 kHz) na indukowanie procesu kokrysztalizacji w ciele stałym.

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej mogą przyczynić się do rozwoju badań o charakterze aplikacyjnym, w szczególności mogą być pomocne podczas poszukiwania nowych modyfikacji już znanych substancji leczniczych o lepszej biodostępności/stabilności. Przeprowadzone badania pozwalają na lepsze zrozumienie procesu powstawania kokryształów i wydają się istotne przy projektowaniu nowych formułacji leków, ponieważ spontaniczna/indukowana czynnikami zewnętrznymi kokrysztalizacja może prowadzić do zmian w składzie już gotowego produktu leczniczego. Dogłębna znajomość tych procesów może być przydatna także w optymalizacji warunków eksperymentalnych i technologii przygotowywania kokryształów.