

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy było przeprowadzenie badań układów preformulacyjnych proleków z grup antybiotyków β -laktamowych z wybranymi substancjami pomocniczymi. Jako modelowe proleki o aktywności bakteriobójczej wybrano piwampicylinę (pochodną penamu), chlorowodorek cefetamet u piwoksylu (pochodną cefemu) oraz tebipenem piwoksyl (pochodną karbapenemu). Układy preformulacyjne przygotowano w stosunku wagowym 1:1 z substancjami pomocniczymi (mannitol, hydroksypropylometyloceluloza, skrobia, laktoza jednowodna, poliwinylpirolidon).

Badania tożsamości piwampicyliny, chlorowodoru cefetamet u piwoksylu oraz tebipenemu piwoksylu prowadzono w oparciu o identyfikację oraz charakterystykę pasm na widmach spektroskopowych w podczerwieni. Wsparciem w identyfikacji charakterystycznych pasm były obliczenia kwantowo-chemiczne. Zmiany położenia, intensywności pasm charakterystycznych w spektroskopii w podczerwieni proleków po ich wprowadzeniu do układów preformulacyjnych pozwoliły wskazać domeny proleków zaangażowane w oddziaływanie z kolejnymi substancjami pomocniczymi. Efektami wprowadzenia proleku do układów preformulacyjnych były modyfikacje w odniesieniu do szybkości rozpuszczania proleku, jego aktywności chemicznej i przenikalności przez układ modelowy PAMPA GIT. Zmiany stężeń proleków oznaczano chromatograficznie. W tym celu opracowano i zwalidowano odpowiednie metody HPLC-DAD/NQAD. Uzupełnieniem badań fizykochemicznych były oznaczenia mikrobiologicznej aktywności bakteriobójczej proleków antybiotyków β -laktamowych po ich wprowadzeniu do układów preformulacyjnych. Oznaczenie aktywności bakteriobójczej proleków prowadzono metodą studzienkową, oznaczając minimalne stężenie hamujące (MIC).

Zmiany intensywności i położenia charakterystycznych pasm w spektroskopii w podczerwieni piwampicyliny po jej wprowadzeniu do układów preformulacyjnych pozwala wskazać układ 7-okso-4-tia-1-azabicykloheptanowy-2-karboksyłanowy i podstawnik 2-amino-fenylacetyloaminowy jako zaangażowane w oddziaływanie ze skrobią i hydroksypropylometylocelulozą. Analiza zmian fizykochemicznych piwampicyliny po wprowadzeniu do układów preformulacyjnych wykazała: zmiany szybkości rozpuszczania piwampicyliny dla układów ze skrobią i mannitolem w płynach akceptorowych o różnym pH

($f_1=7,08$ i $f_2=51,08$), katalityczny wpływ mannitolu na rozkład piwampicyliny w warunkach przyspieszonego starzenia oraz zmiany przenikalności przez błony modelu PAMPA GIT dla wszystkich układów preformulacyjnych, w zależności pH płynu akceptorowego.. Dla układów połączeń piwampicyliny z substancjami pomocniczymi hydroksypropylometylocelulozą i poliwinylpirolidonem odnotowano polepszenie aktywności bakteriobójczej względem szczepów klinicznych *Pseudomonas mirabilis*, *Pseudomonas pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Salmonella typhimurium*. W przypadku pozostałych połączeń nie obserwowano spadku aktywności bakteriobójczej piwampicyliny po jej wprowadzeniu do układu preformulacyjnego. Analiza PCA pozwoliła wskazać układ preformulacyjny piwampicyliny z hydroksypropylometylocelulozą jako najbardziej optymalny w odniesieniu do wszystkich obserwowanych zmian.

W strukturze chlorowodorku cefetamet u piwoksylu w oddziaływaniu z substancjami pomocniczymi: mannitolem i poliwinylpirolidonem były zaangażowane grupa 2-metoksyiminoaminowa i układ pierścieniowy. Zastosowane substancje pomocnicze nie wpływały na szybkość rozpuszczania chlorowodorku cefetamet u piwoksylu ($f_1 \geq 0$ i $f_2 \leq 100$), tylko pH płynu akceptorowego. Podczas badań przyspieszonego starzenia rozkład chlorowodorku cefetamet u piwoksylu był katalizowany przez poliwinylpirolidon i hydroksypropylometylocelulozę. W zasadowym płynie akceptorowym chlorowodorek cefetamet u piwoksylu wykazuje lepszą przenikalność przez błony biologiczne w modelu PAMPA GIT niż w płynie akceptorowym o pH kwasowym. Substancje pomocnicze ograniczały przenikalność chlorowodorku cefetamet u piwoksylu. Większość układów preformulacyjnych charakteryzowało się lepszą aktywnością bakteriobójczą niż sam prolek. Tylko układy preformulacyjne z mannitolem i laktozą miały niższą aktywność bakteriobójczą wobec wybranych drobnoustrojów. Bazując na wynikach analizy zmiennych składowych jako najlepszy należy wskazać układ chlorowodorku cefetamet u piwoksylu z poliwinylpirolidonem.

Tebipenem piwoksyl oddziaływał poprzez grupy karbonylową i karboksylową oraz układ strukturalny pierścienia β -laktamowego z mannitolem i laktozą w układach preformulacyjnych. Żadna z zastosowanych substancji pomocniczych ($f_1 \geq 0$ i $f_2 \leq 100$), nie

wpływała na zmianę szybkości rozpuszczania proleku. Wyniki badań przyspieszonego rozkładu, wykazały że silniejszym czynnikiem determinującym rozkład tebipenemu piwoksylu była wilgotność niż fakt łączenia z substancjami pomocniczymi. Także podczas badań przenikania, zastosowane substancje pomocnicze nie zmieniały znacząco wartości pozornych stałych przenikania. Badane układy preformulacyjne charakteryzował lepszy potencjał działania bakteriobójczego niż w przypadku samego proleku. Analiza głównych składowych pozwala wskazać układ preformulacyjny tebipenemu piwoksylu z poliwinylpirolidonem jako najbardziej strategiczny dla rozwoju przyszłych formułacji.

Jakub Dzitko

05.04.2019 r.