

Katedra i Zakład Farmakognozji  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Badania tożsamości i właściwości fizykochemicznych  
układów aktywnych substancji biologicznie czynnych z wybraną cyklodekstryną  
w odniesieniu do możliwości ich farmaceutycznych zastosowań**

STRESZCZENIE ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK FARMACEUTYCZNYCH

**mgr Magdalena Paczkowska**

Cyklodekstryny są to substancje pomocnicze, które mogą tworzyć kompleksy inkluzyjne. Stosowane są głównie w celu zwiększenia rozpuszczalności aktywnych substancji biologicznych, co w następstwie powoduje wzrost biodostępności. Ponadto mogą one maskować smak i zapach, wpływać na modyfikację właściwości biologicznych oraz zwiększać trwałość chemiczną.

Celem badań zaplanowanych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej było wyznaczenie możliwości zastosowania cyklodekstryn jako substancji modyfikujących trwałość chemiczną modelowych labilnych substancji biologicznie czynnych, dla których uprzednio udowodniono podatność na rozkład w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej (meropenem), termolizy (meropenem), utleniania (cetyryzyna) czy fotolizy (rutyna). Rozszerzeniem prowadzonych badań była równoległa ocena wpływu cyklodekstryn na wybrane właściwości fizykochemiczne i biologiczne istotne z racji możliwości modyfikowania istotnych właściwości farmaceutycznych wybranych modelowych labilnych substancji biologicznie czynnych.

W pierwszym etapie przeprowadzono preparatykę układów labilnych substancji biologicznie czynnych z  $\beta$ -cyklodekstryną stosując metody ugniatania oraz mieszania na sucho. Następnie potwierdzono tożsamość otrzymanych układów stosując metody spektralne (UV, FT-IR, Raman, XRPD), termiczne (DSC) oraz mikroskopowe (SEM).

Do oceny zmian stężeń modelowych labilnych substancji biologicznie czynnych opracowano i zwalidowano metody analityczne (metoda UV dla meropenemu, HILIC dla cetyryzyny oraz UHPLC-DAD dla rutyny), które zostały zastosowane podczas badań trwałości, rozpuszczalności, przenikalności przez układy sztucznych błon biologicznych.

Ocenę efektów kompleksowania meropenemu przez układy cyklodekstrynowe, badano w odniesieniu do modyfikacji jego trwałości w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej (w kwasie solnym ( $c = 0,2 \text{ mol L}^{-1}$ ,  $T = 303\text{--}333 \text{ K}$  oraz roztworze wodorotlenku sodu ( $c = 0,01 \text{ mol L}^{-1}$ ,  $T = 303\text{--}333 \text{ K}$ )) i termolizy (w warunkach podwyższonej wilgotności względnej powietrza ( $RH \sim$

Magdalena  
Paczkowska



76%,  $T = 313\text{--}343\text{ K}$ ) oraz w suchym powietrzu ( $RH = 0\%$ ,  $T = 343\text{--}383\text{ K}$ ). Otrzymane wyniki pozwoliły wykazać, że  $\beta$ -cyklodekstryna zwiększała trwałość chemiczną meropenemu, jednocześnie nie zmieniając kinetycznego mechanizmu jego degradacji. Ponadto oceniono poddano rozpuszczalność meropenemu w wodzie oraz dynamikę tego procesu, badano również siłę działania bakteriobójczego otrzymanego układu wyznaczając minimalne stężenia inhibitujące wzrost wybranych szczepów bakteryjnych. Uzupełnieniem badań eksperymentalnych było podejście teoretycznie, oparte na zastosowaniu wybranych narzędzi modelowania molekularnego, przewidujące domeny meropenemu (grupa karbonylowa w grupie *trans*-hydroksyetylowej w pozycji C-6, grupa karboksylowa w pozycji C-2, a także grupa karbonylowa w C-7 w skondensowanym bicyklicznym pierścieniu meropenemu) bezpośrednio angażujące się w oddziaływanie z  $\beta$ -cyklodekstryną.

W przypadku cetyryzyny oceniono wpływ  $\beta$ -cyklodekstryny na rozkład w obecności czynnika utleniającego (2-5%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $T = 353\text{ K}$ ). Na podstawie otrzymanych wyników wywnioskowano, że wprowadzenie cetyryzyny do wnętrza cyklodekstryny wpływa stabilizująco na trwałość chemiczną cetyryzyny, jednocześnie nie zmieniając kinetycznego mechanizmu jej degradacji. W tej części badań oceniono także wpływ  $\beta$ -cyklodekstryny na rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania oraz przenikalności przez modelowy układ błon cetyryzyny (model PAMPA-GIT) po jej wprowadzeniu do układu oligocukrów. Na podstawie badań empirycznych i teoretycznych wskazano grupy: fenyłową oraz chlorofenyłową, jako te bezpośrednio oddziałujące z  $\beta$ -cyklodekstryną.

Ocenę wpływu  $\beta$ -cyklodekstryny na trwałość chemiczną rutyny przebadano po jej ekspozycji na światło ( $1,2 \times 10^{-6}\text{ Lux h}^{-1}$ ). Oceniono również wpływ inkluzji do cyklodekstrynowej struktury na zwiększenie rozpuszczalności rutyny, szybkości jej rozpuszczania, przenikalności (z wykorzystaniem komórek CaCo-2) oraz przebiegu procesu zaniku wolnych rodników po napromieniowaniu. Na podstawie analizy teoretycznej i wyników badań eksperymentalnych, określono że podstawnik dihydroksyfenylowy w cząsteczce rutyny jest najbardziej zaangażowany w interakcje z  $\beta$ -cyklodekstryną.

Przeprowadzone badania potwierdzają możliwość modyfikacji trwałości chemicznej labilnych substancji biologicznie czynnych w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej, termolizy, utleniania oraz fotolizy. Potwierdzają również wpływ obecności układów inkluzyjnych opartych na układach cyklodekstrynowych na parametry istotne z punktu widzenia innych właściwości farmaceutycznych substancji czynnych, szczególnie takich jak dynamika rozpuszczania, szybkość rozpuszczania, przenikalność, a w końcu biodostępność.

01.10.2018

Magdalena  
Paczkowska