

ROZPRAWA DOKTORSKA (streszczenie)

„Ocena trwałości wybranych analogów karbapenemu oraz inhibitorów dehydropeptydazy poddanych sterylizacji radiacyjnej”

mgr farm. Karolina Kilińska

Badania radiolityczne pełnią szczególną rolę w poszukiwaniu alternatywnych metod sterylizacji preparatów farmaceutycznych niestabilnych i o szczególnych wymaganiach, takich jak karbapenemy. W ramach eksperymentu przeprowadzono badania mające na celu ocenę trwałości wybranych analogów karbapenemu oraz inhibitorów dehydropeptydazy poddanych sterylizacji radiacyjnej. Do badań wykorzystano następujące preparaty - doripenem, meropenem, ertapenem, imipenem z cilastatyną i betamipron. Zastosowane w niniejszej rozprawie doktorskiej podejście, pozwoliło ocenić wpływ promieniowania jonizującego uzyskanego w liniowym akceleratorze wysokoenergetycznych elektronów w rekomendowanej dawce 25kGy na trwałość i właściwości mikrobiologiczne wybranych leków w fazie stałej, a także zdefiniować mechanizm oddziaływania promieniowania jonizującego z wybranymi karbapenemami i inhibitorami dehydropeptydazy I poprzez zastosowanie kilkukrotnie wyższych dawek promieniowania (50-400kGy) oraz określenie zachodzących zmian w ich strukturze.

Na podstawie przeprowadzonych badań z wykorzystaniem metod organoleptycznych, spektroskopowych (FT-IR, UV-Vis, Raman, XRPD, EPR), chromatograficznych (HPLC, HPLC-MS/MS) oraz kalorymetrycznych (DSC) stwierdzono różny poziom zmian właściwości fizykochemicznych wszystkich pochodnych karbapenemów i łączonych z nimi inhibitorów dehydropeptydazy, nasilający się wraz ze wzrostem dawki promieniowania.

Promieniowanie jonizujące prowadzi do generowania wolnych rodników w badanych substancjach o różnym stężeniu (ertapenem < biapenem < doripenem < imipenem/cilastatyna < meropenem) i zróżnicowanej długości życia (biapenem < meropenem < ertapenem < doripenem < imipenem/cilastatyna), co prowadzi do rozkładu substancji i powstania produktów degradacji. Dzięki wykorzystaniu wysokich dawek irradacji zidentyfikowano produkty rozkładu dla każdej pochodnej karbapenemu charakteryzujące się otwartym pierścieniem β -laktamowym. Zastosowanie standardowej dawki promieniowania wpłynęło również na zmianę zabarwienia substancji w stanie stałym (imipenem, ertapenem,

meropenem), co w fazie roztworu prowadziło do otrzymania przezroczystego i niezabarwionego preparatu, może się to wiązać z możliwymi defektami w sieci krystalicznej i obecnością radiolizowanej wody uwięzionej w strukturze danej substancji.

Przeprowadzone badania mikrobiologiczne nie wykazały negatywnych zmian w aktywności antybiotyków poddanych promieniowaniu w dawce 25kGy, poza imipenemem, którego MIC dwukrotnie wzrosło dla 2 szczepów bakterii. Zastosowanie wyższych dawek irradycji prowadzi do spadku lub całkowitej redukcji aktywności bakteriobójczej IMP wobec wszystkich badanych mikroorganizmów, co wiąże się z powstawaniem produktów degradacji o zredukowanych właściwościach farmakologicznych.

Doripenem, meropenem, ertapenem i betamipron z uwagi na wykazaną radiostabilność, mogą być skutecznie i bezpiecznie wyjaławiane za pomocą sterylizacji radiacyjnej z użyciem wiązki wysokoenergetycznych elektronów z akceleratora.

Wykorzystana w badaniach analiza uzyskanych danych analitycznych oraz mikrobiologicznych, w połączeniu z interpretacją właściwości fizykochemicznych komponentów, pozwoliła na poszerzenie dotychczasowej wiedzy na temat zmian strukturalnych wybranych molekuł pod wpływem promieniowania radiacyjnego i skutków jakie niosą za sobą w działaniu farmakologicznym. To z kolei daje podstawy do wykorzystania zdobytej wiedzy w praktyce wytwarzania suchych form leków jałowych i ich kombinacji oraz w szeroko pojętym przemyśle farmaceutycznym, mając na uwadze jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produkowanych preparatów.

Poznań, 02.03.2020 