

Justyna Pacult „Poprawa rozpuszczalności w wodzie oraz fizycznej stabilności bikalutamidu w formie amorficznej – wykonanie stałych rozproszeń w matrycach polimerowych”

Streszczenie

W niniejszej pracy doktorskiej pt. „Poprawa rozpuszczalności w wodzie oraz fizycznej stabilności bikalutamidu w formie amorficznej – wykonanie stałych rozproszeń w matrycach polimerowych” zaprezentowano wyniki badań dynamiki molekularnej amorficznej formy leku przeciwnowotworowego bikalutamidu oraz jego stabilizacji w matrycach polimerowych.

W pierwszej części scharakteryzowano badany materiał – bikalutamid w formie amorficznej, który wykazał silną tendencję do krystalizacji. Z tego powodu podjęto próbę ustabilizowania go w formie szklistej poprzez zmieszanie go z polimerem polivinyłpyrrolidonem (PVP). Badania dynamiki molekularnej wykazały, iż proces krystalizacji takiego układu może zostać zahamowany nawet na okres 146 lat. Ponadto wykonane badania rozpuszczalności w wodzie oraz uwalniania wykazały, iż próbka leku z polimerem charakteryzuje się polepszonymi właściwościami fizycznymi układu.

Kolejnym aspektem, który został podjęty w pracy doktorskiej jest wpływ długości łańcucha polimerowego na stabilność amorficznego układu lek-polimer. Do tego celu wybrano polimer PVP, który jest stosowany rutynowo w formulacjach leku w przemyśle farmaceutycznym. Zarówno badania dielektryczne wykonane w warunkach izotermicznych jak i eksperymenty z wykorzystaniem spektroskopii anihilacji czasu życia pozytonów wykazały, iż istnieje optymalna długość łańcucha polimerowego, która wpływa pozytywnie na zahamowanie procesu krystalizacji.

Podjęto również próbę stabilizacji amorficznej formy bialutamidu poprzez zmieszanie jej z innym lekiem. Do wykonania takiej mieszaniny wybrano flutamid, który również jest stosowany w terapii antynowotworowej. Przeprowadzone eksperymenty dielektryczne oraz kalorymetryczne wykazały, iż aby układ lek-lek był stabilny w formie amorficznej w stosunku terapeutycznym musi zostać również zmieszany z polimerem PVP. Otrzymana mieszanina nie wykazywała tendencji do krystalizacji oraz charakteryzowała się polepszoną rozpuszczalnością w wodzie oraz kinetyką uwalniania.

Słowa kluczowe: bikalutamid, spektroskopia dielektryczna, stabilizacja, forma amorficzna

Justyna Pacult "Improvement of water solubility and physical stability of bicalutamide in amorphous form - performance of solid dispersions in polymer matrices"

Abstract

In the presented doctoral thesis entitled "Improvement of water solubility and physical stability of bicalutamide in amorphous form - performance of solid dispersions in polymer matrices" there are presented results of researches on molecular dynamics of amorphous form of anticancer drug bicalutamide and its stabilization in polymer matrices.

In the first part, bicalutamide in amorphous form is characterized, which showed a strong tendency to crystallize. For this reason, an attempt was made to stabilize it in a glassy form by mixing it with polymer polyvinylpyrrolidone (PVP). The study of the molecular dynamics of drug-polymer system has shown that the crystallization process can be inhibited even for a period of 146 years. In addition, the water solubility and dissolution tests showed that the drug sample with the polymer was characterized by improved physical properties of the system.

Another aspect that was taken up in the doctoral dissertation was the influence of the polymer chain length on the stability of the amorphous drug-polymer system. For this purpose, a PVP polymer was selected, which is routinely used in drug formulations in the pharmaceutical industry. Both dielectric studies in isothermal conditions and experiments using positron lifetime annihilation spectroscopy have shown that there is an optimal length of the polymer chain, which has a positive effect on the inhibition of the crystallization process.

The final step of the performed experiments was to check if there is possibility to stabilize the amorphous form of bicalutamide by mixing it with another drug. Flutamide, which is also used in anti-cancer therapy, was selected to make drug-drug system. Carried out dielectric and calorimetric experiments have shown that for the stabilization of bicalutamide-flutamide mixture in the therapeutic ratio, it has to be mixed also with the polymer PVP. The obtained system showed no tendency to crystallize and was characterized by improved water solubility and dissolution.

Key words: bicalutamide, dielectric spectroscopy, stabilization, amorphous form