

STRESZCZENIE

PRACA DOKTORSKA:

„Mechanizmy odpowiadające za poprawę fizycznej stabilności amorficznych farmaceutyków po zastosowaniu krzemionkowych materiałów nanoporowatych.”

AUTOR: mgr inż. Daniel Kramarczyk

PROMOTOR: Dr hab. inż. Justyna Knapik-Kowalczuk prof. UŚ

Rozprawa doktorska prezentuje ciąg trzech tematycznie związanych ze sobą prac naukowych, w których skupiono się głównie na (i) ocenie efektywności stabilizacji różnych amorficznych farmaceutyków po zastosowaniu nanoporowatych materiałów krzemionkowych (NMK) oraz (ii) określeniu mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane zmiany fizycznej stabilności amorficznych substancji pod wpływem użytego NMK. W tym celu przeprowadzono szereg badań dla trzech substancji czynnych tj. symwastatyny, celekoksybu oraz arypiprazolu, zróżnicowanych pod względem zarówno budowy chemicznej jak i medycznego zastosowania. Wykorzystanie metod takich jak skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC – ang. *Differential Scanning Calorimetry*), czy szerokopasmowa spektroskopia dielektryczna (BDS – ang. *Broadband Dielectric Spectroscopy*) pozwoliły na scharakteryzowanie czystych substancji, głównie pod względem ich właściwości termicznych, dynamiki molekularnej, a także tendencji do krystalizacji. Wpływ zastosowanego dodatku w postaci NMK oceniono na podstawie badań metodami DSC oraz BDS, które przeprowadzono dla binarnych kompozycji typu lek-krzemionka, przygotowanych w kilku różnych stężeniach. W wyniku tych eksperymentów dowiedziono, że krzemionkowy dodatek nie wpływa znacząco na wartość temperatury przejścia szklistego oraz temperaturową zależność czasów pierwszorzędowych jak i drugorzędowych procesów relaksacyjnych. Wykazano natomiast, że NMK ma istotny wpływ na fizyczną stabilność badanych materiałów. W przypadku amorficznej symwastatyny dowiedziono, że kluczową rolę w hamowaniu procesu rekrytalizacji odgrywa wielkość cząsteczek zastosowanego krzemionkowego dodatku. Obserwowany efekt został również potwierdzony w przypadku badanego celekoksybu. Jednakże, za obserwowaną poprawą fizycznej stabilności amorficznego celekoksybu odpowiedzialny był jednocześnie drugi mechanizm, mianowicie oddziaływanie cząsteczek badanej substancji z powierzchnią użytego NMK. Występowanie obu mechanizmów zostało również potwierdzone w przypadku badanego arypiprazolu. Wnioskuje się jednak, że efektywność materiałów krzemionkowych w hamowaniu procesu rekrytalizacji zależy również od stabilizowanego materiału amorficznego. Przypadek arypiprazolu, wykazał, że przy pomocy NMK można nie tylko stabilizować amorficzną formę leku, ale również sterować procesem jego rekrytalizacji w taki sposób, aby otrzymywać krystaliczny materiał leczniczy o konkretnej odmianie polimorficznej.