

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Biokompatybilne materiały polimerowe o ściśle kontrolowanej makrostrukturze i ich wpływ na stabilność substancji aktywnych w mieszaninach binarnych

Polimery stosowane jako dodatki do substancji leczniczych (API) stanowią w ostatnich latach niezwykle interesujący i dynamicznie rozwijający się kierunek badań w technologii farmaceutycznej. Szczególne znaczenie przypisuje się ich zdolności do poprawy stabilności fizycznej układów amorficznych, zwiększania rozpuszczalności API oraz modyfikowania ich parametrów farmakokinetycznych. Jednocześnie w literaturze naukowej nadal wyraźnie brakuje systematycznych badań poświęconych wpływowi architektury makrocząsteczek na rozwiązywanie kluczowych problemów formulacyjno-farmaceutycznych, takich jak skuteczne hamowanie rekrytalizacji, zwiększanie rozpuszczalności czy poprawa parametrów użytkowych gotowych formulacji. Dodatkowo ciekawym, lecz niezbadanym dotąd aspektem jest wpływ topologii polimerów na faworyzowanie i stabilizowanie różnych form polimorficznych API. Problem ten jest szczególnie widoczny w przypadku popularnego i dość szeroko stosowanego polimeru, jakim jest poli(*N*-winylopirolidon) (PVP), ponieważ komercyjnie dostępne związki to wyłącznie liniowe makromolekuły otrzymywane w sposób niekontrolowany (tj. poprzez klasyczny wolnorodnikowy proces polimeryzacji) i charakteryzujące się szerokim rozrzutem mas cząsteczkowych (M_n), a więc tym samym dużą dyspersyjnością (D). Brak dostępności polimerów PVP o bardziej złożonej topologii i ściśle kontrolowanych parametrach makrostrukturalnych (M_n , D) istotnie ogranicza możliwość badania przez naukowców zależności pomiędzy strukturą makrocząsteczki a jej funkcją w układach farmaceutycznych. Dodatkowo samodzielne otrzymywanie nieliniowych PVP jest zadaniem stosunkowo trudnym, gdyż monomer VP należy do grupy „mniej aktywowanych” monomerów, a jego kontrolowana polimeryzacja wymaga zaawansowanych i precyzyjnie dobranych strategii syntetycznych. W tym kontekście głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie nowych dróg syntetycznych prowadzących do dobrze zdefiniowanych polimerów PVP o różnych topologiach i ściśle kontrolowanych parametrach (M_n , D), a następnie wykorzystanie otrzymanych materiałów jako nowatorskich substancji pomocniczych do stabilizacji i modyfikowania właściwości wybranych API.

W rozprawie doktorskiej przedstawiono cykl czterech publikacji naukowych opublikowanych w wysoko punktowanych czasopismach z listy filadelfijskiej. Dwie pierwsze prace (**P1** i **P2**) poświęcono badaniu wpływu topologii oraz długości łańcucha polimerowego na skuteczność hamowania rekrytalizacji API z formy amorficznej, odpowiednio metronidazolu i naproksenu. Uzyskane wyniki jednoznacznie wykazały, że odmienna topologia makrocząsteczki wpływała zarówno na stopień/zakres mieszalności w układzie substancja aktywna–polimer, jak i na charakter oddziaływań międzycząsteczkowych, co bezpośrednio przekłada się na odmienną kinetykę rekrytalizacji badanych modeli API. Wyniki te potwierdziły, że skuteczność polimeru jako inhibitora krystalizacji silnie zależy nie tylko od ilości użytej substancji pomocniczej, ale także od cech strukturalnych, takich jak topologia i długość łańcucha. Następnie, w pracy **P3** skoncentrowano się na analizie wpływu architektury homopolimerów PVP na zmianę porządku molekularnego (smektycznego i nematycznego) oraz temperatury przejść fazowych dla ciekłokrystalicznego itrakonazolu. Badania ujawniły, że w tym

przypadku topologia polimeru ma również silne znaczenie w kontekście mieszalności API-polimer. Wybrane makrocząsteczki PVP skutecznie tłumiły porządek ciekłokrystaliczny API, ale tylko polimery o topologii nieliniowej posiadały zdolność całkowitego zniszczenia mezofaz i uzyskania w pełni amorficznego materiału, co przyczyniło się także do intensywnego wzrostu rozpuszczalności leku. Zatem, otrzymane rezultaty wykazały, że dobierając matrycę polimerową o odpowiedniej architekturze, można w stosunkowo łatwy sposób zmieniać porządek molekularny i temperatury przejść ciekłokrystalicznych leków, a tym samym modulować ich właściwości w zależności od potrzeb. Z kolei w pracy **P4** uwagę badawczą skupiono na roli charakteru chemicznego bloków polimerowych, w szczególności relacji między hydrofilowością i amfifilowością makrocząsteczek, w kształtowaniu stabilności fizycznej amorficznych mieszanin binarnych oraz parametrów farmakokinetycznych piribedilu. W toku tych badań dokonano istotnego odkrycia naukowego, polegającego na identyfikacji nieopisanej wcześniej drugiej formy polimorficznej tej substancji aktywnej. Nowo odkryta postać API charakteryzowała się korzystniejszym profilem uwalniania, co nadaje temu wynikowi nie tylko znaczenie poznawcze, lecz również wyraźny potencjał aplikacyjny. Praca ta pokazała ponadto, że świadomy dobór natury/charakteru makrocząsteczek (tj. polimer w pełni hydrofilowy lub amfifilowy) może prowadzić do jednoczesnej poprawy stabilności fizycznej układu i parametrów decydujących o jego efektywności farmaceutycznej.

Całość przedstawionych badań wnosi istotny wkład do rozwoju wiedzy z zakresu chemii i polimerów stosowanych w farmacji. Rozprawa dostarcza nowych, oryginalnych danych dotyczących zależności pomiędzy makrostrukturą polimeru a stabilnością oraz zachowaniem API w mieszaninach binarnych. Jej nowatorstwo polega zarówno na opracowaniu skutecznych strategii syntezy dobrze zdefiniowanych polimerów PVP o zróżnicowanej topologii, jak i na wykazaniu, że parametry makrocząsteczkowe odgrywają kluczową rolę w sterowaniu właściwościami fizycznymi i biofarmaceutycznymi API, czyli w aspekcie dotąd niemal całkowicie pomijanym ze względu na trudności syntetyczne. Wyniki przedstawione w cyklu publikacji mają znaczenie nie tylko podstawowe, ale również praktyczne, ponieważ otwierają nowe możliwości racjonalnego projektowania nowoczesnych układów dostarczania substancji aktywnych opartych na biokompatybilnych materiałach polimerowych o zaawansowanej architekturze.