

Uniwersytet Medyczny

im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny

z Oddziałem Analityki Medycznej



Otrzymywanie i ocena termowrażliwego nośnika modelowej substancji leczniczej o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym

Monika Gasztych

Rozprawa doktorska

streszczenie

Promotor: dr hab. Witold Musiał, prof. nadzw.

Wrocław 2018

Naukowcy od wielu lat skupiają się na doskonaleniu skuteczności działania leków, a szereg projektów badawczych prowadzi się w celu rozwoju nowych metod dostarczania substancji leczniczych do organizmu, oraz w celu poprawy metod już istniejących. Poszukiwanie nowych rozwiązań w obszarze fizyko-chemicznych aspektów technologii postaci leku jest ważnym kierunkiem optymalizacji farmakoterapii.

Obserwuje się postęp w doskonaleniu postaci leków o kontrolowanym uwalnianiu, głównie w celu uniknięcia problemów związanych ze stosowaniem tradycyjnych postaci leku oraz w celu redukcji konieczności wielokrotnego dawkowania. Preparaty o kontrolowanym uwalnianiu stabilizują substancję czynną, umożliwiając jej dostarczenie w precyzyjnie określonych ilościach, często wprost do określonego receptora farmakologicznego. Dodatkowo, projektowanie postaci o modyfikowanym uwalnianiu przyczynia się do lepiej nacelowanego działania cząsteczki, umożliwiając zmniejszenie stosowanej dawki, a tym samym redukcję działań niepożądanych. Coraz większym zainteresowaniem cieszą się polimerowe mikrosfery, które odpowiednio skonstruowane mogą odpowiadać wyżej wymienionym kryteriom.

W celu poprawy efektów farmakoterapii prowadzone są badania nad doskonaleniem preparatów o kontrolowanym uwalnianiu. Obiecującą grupą nośników leków są tzw. „smart polymers” (inteligentne polimery), które mają zdolność uwalniania substancji leczniczej w odpowiedzi na działanie bodźców zewnętrznych. Jednym z dobrze poznanych polimerów tego typu, wrażliwych na zmiany temperatury, jest poli (N-izopropylakryloamid) - pNIPA. Polimer ten charakteryzuje się temperaturą przemiany fazowej bliską temperaturze fizjologicznej powierzchni organizmu ludzkiego, tzn. ok. 32 °C. Jego struktura zwija się i uwalnia substancję leczniczą w temperaturze bliskiej temperatury ciała, co powoduje że można go zastosować jako system kontrolowanego dostarczania leków. W celu uzyskania pochodnych NIPA o pożądanych właściwościach niezbędny jest odpowiedni dobór substratów: NIPA jako główny monomer, inicjator, środek sieciujący, komonomer, a w niektórych przypadkach aktywator, przy czym proces polimeryzacji przeprowadza się w środowisku obojętnego gazu w jednym reaktorze.

Celem pracy była synteza oraz ocena właściwości pochodnych poli (N-izopropylakryloamidu) jako nośników podawanej na skórę modelowej substancji leczniczej o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, o przedłużonym uwalnianiu.

Otrzymano szereg pochodnych N-izopropylakryloamidu na drodze polimeryzacji wolnorodnikowej. Uzyskane polimery zostały oczyszczone metodą dializy równowagowej przy użyciu półprzepuszczalnych błon celulozowych. Proces oczyszczania był kontrolowany poprzez pomiary przewodnictwa elektrycznego. Odczyn otrzymanych roztworów został zmierzony przed i po oczyszczaniu. Właściwości uzyskanych materiałów zostały zbadane przy użyciu metod: spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego oraz skaningowej mikroskopii elektronowej. Wykonano pomiary średnicy hydrodynamicznej metodą dynamicznego rozproszenia światła a także pomiary potencjału elektrokinetycznego. Przeprowadzono także pomiary masy cząsteczkowej uzyskanych cząstek, wykorzystując metodę statycznego rozpraszania światła. W celu zbadania przebiegu profili uwalniania leku z materiału polimerowego przygotowano serie żeli hydrofilowych w powtarzalny sposób. Badania kinetyki uwalniania prowadzono w aparacie łopatkowym firmy Erweka, a temperatura procesu wynosiła odpowiednio $22 \pm 0,5$ lub $42 \pm 0,5$ °C.

W szeregu przeprowadzonych syntez otrzymano 13 różnych typów związków polimerowych. W procesie polimeryzacji zastosowano dwa inicjatory, różne związki sieciujące, a także dodatkowe komonomery. Zaprojektowane makromolekuły wykazują zróżnicowane właściwości. Ważnym badaniem było określenie wielkości otrzymanych cząstek w ustalonej temperaturze, oraz wyznaczenie wpływu zmian temperatury na średnicę hydrodynamiczną tych makromolekuł. Gwałtowny spadek wartości średnicy hydrodynamicznej molekuł badanych polimerów spowodowany jest przejściem fazowym występującym przy podwyższonej temperaturze, a przedział temperaturowy, w którym obserwuje się charakterystyczne przejście jest swoisty dla każdej zsyntetyzowanej pochodnej NIPA. Wyraźny spadek wartości średnicy spowodowany jest powstawaniem wiązania entropowego w obrębie sieci polimerowej w przebiegu badania w podwyższonej temperaturze.

Zróżnicowanie składu surowcowego mieszanin reakcyjnych pozwala na otrzymywanie polimerów o różnych temperaturach przemiany fazowej. Zastosowanie hydroksypropylometylocelulozy zapewnia wytworzenie preparatów hydrożelowych trwałych w warunkach eksperymentu. Kinetyka uwalniania naproksenu sodowego z hydrożeli sporządzonych na bazie otrzymanych polimerów jest zbliżona do przebiegu zależności logarytmicznej. Model Higuchi'ego okazał się najlepiej dopasowanym modelem

matematycznym dla badanego przebiegu uwalniania naproksenu sodowego z wszystkich próbek.

Streszczenie w języku angielskim - abstract

Over the years the scientists are focused on improvement of the effectiveness and safety of medicines. A lot of experiments lead to the improvement of the delivery methods of already existing and applied medicinal substances to the human body. The research of new solutions in this field is a great idea for optimization of the pharmacotherapy.

There has been huge progress in improving the form of controlled drug release, mainly to avoid complications associated with traditional forms and to reduce the require for multiple dosing. Controlled release formulations protect and stabilize the active substance, enable delivery of the drug in precisely defined amounts, often directly to the affected area. In addition, the design of modified release forms contributes to the better targeted action of the molecule, enabling the reduction of the used dose, and thus the reduction of side effects. Polymer microspheres are getting more and more popular. If they are properly constructed, may have all of the above mentioned features.

In order to improve the effects of pharmacotherapy, researchers are being conducted on the improvement of controlled release preparations. A promising group of drug carriers are smart polymers that have the ability to release the drug substance in response to external stimuli. Poly (N-isopropylacrylamide) pNIPAA is a representative substance sensitive to temperature. It is characterized by a volume phase transition temperature close to the human body's physiological temperature of around 32 ° C. It shrinks and releases the drug substance at body temperature, which makes it possible to use it as a controlled drug delivery system. In order to obtain NIPAA derivatives, the composition of substrates should be properly prepared: NIPAA as the main monomer, initiator, crosslinking agent, comonomer. The polymerization process is carried out in one reactor. The qualitative composition of the mixture in the reactor can be selected depending on which derivatives are desired.

The aim of the study was to synthesize and evaluate the properties of poly (N-isopropylacrylamide) derivatives as administrated on the skin drug carriers with model therapeutic substance with analgesic and anti-inflammatory effect.

The obtained polymers were purified by a dialysis process using semi permeable cellulose films. The purification process was controlled by measurements of electrical conductivity. The pH of the obtained solutions was measured before and after purification. The morphology of the obtained materials was examined using the methods of: infrared

spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy and scanning electron microscopy. Hydrodynamic diameter measurements were made by dynamic light scattering as well as zeta potential measurement. The molecular weight of the obtained particles was measured, and the method of static light scattering was used. The release profiles from the polymeric materials were evaluated. Series of hydrophilic gels were prepared in a specific way. The kinetic study of drug release was conducted in an Erweka paddle apparatus, the temperature of the process was respectively 22 ± 0.5 or 42 ± 0.5 °C.

13 different types of polymer compounds were obtained in a series of syntheses. Two initiators, various cross-linking compounds as well as additional comonomers were used in the polymerization process. Designed particles have different properties. One of the main studies was to determine the size of the obtained particles at various temperatures, and to determine the effect of temperature changes on the hydrodynamic diameter of these macromolecules. The sharp decrease of the hydrodynamic diameter of the obtained polymers were induced by the volume phase transition temperature, and the temperature range where the characteristic point is observed is specific for each synthesized NIPA derivative. A marked decrease of the hydrodynamic diameter value resulted from the formation of entropy bond within the polymer network during the experiment at higher temperature. The differentiation of the compounds of the reaction mixtures enables production of polymers with various phase transition temperatures. The hydroxypropyl methylcellulose was used to prepare stable hydrogels. The release kinetics of naproxen sodium from prepared hydrogels based on the obtained polymers are similar to the course of logarithmic dependence. The Higuchi model was the best fitted mathematical model for the tested course of naproxen release from all samples.