

02.02.2019r.

Tytuł pracy doktorskiej: *Ocena wpływu wybranych substancji pomocniczych na fototoksyczność, fotogenotoksyczność i fotodegradację fluorochinolonów stosowanych w okulistyce.*

Autor pracy: **mgr farm. Anna Zgadzaj.**

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Grzegorz Nałęcz – Jawecki.

Promotor pomocniczy: dr n. farm. Agata Skrzypczak.

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Celem niniejszej pracy była wielopoziomowa ocena wpływu wybranych substancji pomocniczych na fototrwałość i bezpieczeństwo stosowania wybranych fluorochinolonów w połączeniu z narażeniem na światło. Wnioski z wykonanych badań posłużyły zaproponowaniu nowych rozwiązań w recepturze fotolabilnych substancji leczniczych, poszerzyły wiedzę dotyczącą właściwości fotoprotekcyjnych wybranych substancji pomocniczych oraz podkreśliły istotność wykonywania oceny fotobezpieczeństwa stosowania dla innowacyjnych postaci leków, nawet jeśli substancje w nich zawarte są stosowane w lecznictwie od wielu lat.

Substancjami czynnymi wybranymi do badań były szeroko stosowane w preparatach okulistycznych leki: ofloksacyna i cyprofloksacyna, oraz inne fluorochinolony, które reprezentowały związki z tej samej grupy chemioterapeutyków o zróżnicowanej strukturze chemicznej i fotolabilności. Postacie leków, jakie były przedmiotem badań w niniejszej pracy to: maści o różnej zawartości wody w podłożu, roztwory wodne oraz zawiesiny zawierające leki zamknięte w liposomach jedno- oraz wielowarstwowych w wariantach zawierających różne stosunki molowe substancji czynnej leku do lipidu. Substancjami pomocniczymi wytypowanymi do analiz wpływu na fototrwałość i fotobezpieczeństwo stosowania leków były: związki o działaniu fotoprotekcyjnym, substancja o działaniu antyoksydacyjnym, antymutagennym i fotoprotekcyjnym oraz popularny konserwant. Naświetlanie leków przeprowadzano za pomocą symulatora światła słonecznego. Do oznaczeń kinetyki fotodegradacji leków oraz profilu produktów powstających w czasie tego procesu wykorzystywano techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej połączonej z detektorem diodowym lub z tandemową spektrometrią mas. Analizy biologiczne właściwości fototoksycznych i fotogenotoksycznych wybranych formułacji wykonano za pomocą testów na organizmach jednokomórkowych, jak drożdże i bakterie oraz na hodowlach komórek ssaków *in vitro*.

Wyniki prac badawczych wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej potwierdziły możliwość modyfikowania przebiegu procesu fotodegradacji, jak również fototoksyczności i fotogenotoksyczności fluorochinolonów stosowanych w okulistyce przez niektóre substancje pomocnicze. Istotny korzystny wpływ na właściwości fototoksyczne i fotogenotoksyczne fluorochinolonów zaobserwowano dla połączeń cyprofloksacyny z antyoksydantem. Jednakże przeciwstawne efekty, odnotowane dla mieszanin tej substancji pomocniczej z bardziej fotolabilnymi lekami z tej samej grupy, podkreślają potrzebę wykonywania dokładnych analiz działania na komórki organizmów żywych wszystkich podobnych połączeń przed kwalifikacją ich do dalszych testów *in vivo*. Modyfikację przebiegu procesu fotodegradacji oraz zmianę fototoksyczności cyprofloksacyny zaobserwowano również pod wpływem zamykania jej w liposomach.

Wykonane badania nie zawierają analiz skuteczności klinicznej badanych formułacji, ale mogą stanowić podstawę dalszych prac nad innowacyjnymi rozwiązaniami w technologii postaci fotolabilnych leków w celu zwiększenia ich skuteczności przy jednoczesnej redukcji działań niepożądanych związanych z ekspozycją na światło.