

Warszawa, 20.09.2022

mgr farm. Ewa Jurczak
Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

tytuł rozprawy doktorskiej:

„Otrzymywanie i analiza nowych form cytrynianu sildenafilu”

Sildenafil, po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1989 roku jako substancja o potencjalnym działaniu leczniczym w terapii dusznicy bolesnej, swój komercyjny sukces zawdzięcza jednak innemu wskazaniu jakim jest leczenie zaburzeń erekcji. Wg statystyk, w Polsce ta jednostka chorobowa dotyczy 1,8 mln aktywnych seksualnie mężczyzn, z których tylko ok. 9% zgłasza się do specjalisty celem rozpoczęcia terapii, natomiast 50% próbuje leczyć się samodzielnie, bez konsultacji z lekarzem czy farmaceutą. Sprzedaż produktów leczniczych zawierających sildenafil stale wzrasta (w samym 2017 roku wynosiła aż 7,3 mln opakowań, w tym 2,82 mln opakowań o kategorii dostępności OTC) co równocześnie napawa optymizmem, gdyż obserwujemy wzrost jakości życia pacjentów, z drugiej jednak strony budzi obawy związane ze wzrostem ryzyka interakcji międzylekowych czy działań niepożądanych.

Wspominając o poprawie jakości życia pacjentów, nie można zapominać, że poza wykorzystania w terapii zaburzeń erekcji, sildenafil, będący inhibitorem PDE-5 stosowany jest również w leczeniu nadciśnienia płucnego (PH) – jednostki chorobowej o zagrażającym życiu przebiegu i niepewnym rokowaniu, na którą rocznie zapada 4–5 pacjentów na milion osób z populacji ogólnej, niezależnie od wieku. (Nieleczone PH nie tylko prowadzi do znacznego ograniczenia aktywności fizycznej, ale przede wszystkim w stosunkowo krótkim czasie, bo zaledwie w ciągu 2-3 lat od rozpoznania, we wszystkich przypadkach prowadzi do śmierci.) Niestety zastosowanie sildenafilu w terapii PH ma też pewne ograniczenia. Jednym z takich właśnie ograniczeń jest konieczność wielokrotnego przyjmowania tabletek w ciągu dnia, co ma swój negatywny wpływ zarówno na compliance jak i adherence terapii. Na wspomniane parametry możemy wpłynąć np. poprzez modyfikację dostępności biologicznej sildenafilu i – w przyszłości - wytworzenie postaci leku charakteryzujących się modyfikowanym uwalnianiem, poprawiając tym samym dodatkowo komfort pacjentów.

Podstawowym celem pracy doktorskiej było otrzymanie nowych form cytrynianu sildenafilu, ich analiza fizykochemiczna oraz ocena możliwości wykorzystania podczas produkcji leków, w tym analiza dostępności farmaceutycznej. Motywacją do podjęcia tych badań była chęć poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów przyjmujących sildenafil, a także polepszenie komfortu ich życia.

Z tego powodu zarejestrowałam i przeanalizowałam termogramy TGA - DSC dla komercyjnie dostępnego monohydratu cytrynianu sildenafilu aby określić kinetykę dehydratacji badanej substancji, a także wyznaczyć wartość graniczną temperatur rozkładu i topnienia tej API i korzystając z wyników tych analiz, podjęłam próby otrzymania nowych form cytrynianu sildenafilu, stanowiących potencjalny surowiec w procesie produkcyjnym wykorzystując odmienne metody odwadniania związku. W efekcie prowadzonych działań otrzymałam trzy postacie bezwodne cytrynianu sildenafilu – jedną o strukturze krystalicznej oraz dwie formy charakteryzujące się strukturami amorficznymi. Poprzez zastosowanie metod analizy takich jak: ssNMR, PXRD, DSC, TGA, SEM, FT IR oraz spektroskopii Ramana, uzyskałam ich pełną charakterystykę fizykochemiczną, a także potwierdziłam, że otrzymane przeze mnie formy charakteryzują się odmiennymi właściwościami. Krzystając z metod obliczeniowych, wykorzystujących teorię funkcjonału gęstości (DFT) w modelowaniu układów periodycznych określiłam budowę związków oraz ich trwałość w różnych warunkach termodynamicznych, a także określiłam wpływ usunięcia cząsteczki wody na strukturę związku oraz przeanalizowałam mechanizmu dehydratacji. Wyniki obliczeń teoretycznych pomogły mi również przy analizie danych eksperymentalnych, w szczególności tych uzyskanych podczas eksperymentów ssNMR, PXRD, DSC, FT-IR oraz spektroskopii Ramana. W celu określenia możliwości wykorzystania otrzymanych, nowych form cytrynianu sildenafilu, wykonałam analizy kinetyki rozpuszczania poszczególnych form, a następnie, wykorzystując informacje uzyskane podczas badań fizykochemicznych, zaproponowałam warunki otrzymywania nowych form cytrynianu sildenafilu, które w przyszłości być może uda się również zastosować w procesie produkcyjnym.

Podsumowując, nowo otrzymane formy cytrynianu sildenafilu, w przypadku odpowiednio zaplanowanego procesu produkcji, mogą być wykorzystywane do wytwarzania produktów leczniczych o modyfikowanym uwalnianiu, poprawiając *compliance* oraz *adherence* w terapii PH.