

Streszczenie w języku polskim

Autor: mgr Katarzyna Betlejewska-Kielak

Tytuł pracy: Kompleksy β -cyklodekstryny z wybranymi pochodnymi kwasu arylopropionowego.

Promotor: dr hab. Kinga Ostrowska

Promotor pomocniczy: dr hab. Piotr Luliński

słowa kluczowe: β -cyklodekstryna, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, NMR, XRPD, kompleksy inkluzyjne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) ze względu na skuteczność zmniejszania bólu i stanu zapalnego jak również działania przeciwgorączkowego są najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu: przewlekłego bólu, zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, ostrego napadu dny moczanowej, gorączki reumatycznej czy łagodzenia bólu pooperacyjnego. Pierwszym NLPZ jest kwas acetylosalicylowy, najczęściej stosowanym lekiem jest ibuprofen.

NLPZ to ogromna grupa – różnorodna pod względem budowy chemicznej i możliwości zastosowań terapeutycznych. Cechami wspólnymi są właściwości farmakologiczne, podstawowy mechanizm działania i działania niepożądane.

Mechanizm działania leków polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX) – cyklooksygenazy (COX-1) i/lub cyklooksygenazy-2 (COX-2), jak również COX-3. COX-1 nazywana jest enzymem konstytutywnym, odpowiadającym za hemostazę naszego organizmu. COX-2 to enzym indukowany, często przez czynniki prozapalne i proonkogenne. Może też występować konstytutywnie w niektórych tkankach np.: nabłonki oskrzeli, ośrodkowym układzie nerwowym, macicy czy śródbłonku naczyń nerkowych. COX-3 została odkryta w 2002 roku, powstaje w wyniku modyfikacji COX-1 w ośrodkowym układzie nerwowym.

Działanie niepożądane NLPZ polega na hamowaniu enzymów COX. Enzymy te są kluczowe dla syntezy prostaglandyn prostaglandyny E2 (PGE2) i prostacykliny I2 (PGI2), które odgrywają istotną rolę w procesach zapalnych, a także w ochronie błony śluzowej żołądka i regulacji przepływu krwi w nerkach. Właściwości antyagregacyjne, szczególnie uwydatnione w przypadku nieodwracalnego wiązania COX-1 przez kwas acetylosalicylowy, nasilają

prawdopodobieństwo krwotoków. Leki z tej grupy mogą również nasilać skurcze oskrzeli lub wywoływać astmę aspirynopochodną.

Poszukiwania nowych NLPZ już od czasu syntezy kwasu salicylowego są prowadzone w dwóch kierunkach: związków o większej sile działania przeciwzapalnego i związków o słabszych działaniach niepożądanych.

Kompleksy substancji leczniczych z cyklodekstrynami (CD) są stosowane w farmacji głównie w celu zwiększenia rozpuszczalności w wodzie i poprawy biodostępności substancji leczniczej, a co za tym idzie zmniejszenie dawki. Lek z kompleksu jest stopniowo uwalniany, co wydłuża czas jego działania, zatem możliwe jest zredukowanie liczby dziennych dawek. Charakterystyczna budowa CD pozwala na tworzenie kompleksów inkluzyjnych z wieloma związkami organicznymi w celu ochrony i stabilizacji substancji wrażliwych na działanie wilgoci, promieniowania UV czy temperatury. Kompleksy maskują nieprzyjemny gorzki smak leków.

Pochodne kwasu arylopropionowego stanowią ważną grupę leków, ze względu na ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Należą do grupy leków Over The Counter (OTC), dostępnych bez recepty, co pozwala pacjentom na samodzielne leczenie dolegliwości bólowych i stanów zapalnych. Poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem tych leków są stosunkowo rzadkie. Liczba powikłań jest duża, ze względu na bardzo powszechne stosowanie. Dostępność bez recepty potęguje ich liczbę.

Kompleksy pochodnych kwasu arylopropionowego z β -CD mogą odegrać istotną rolę w farmacji ze względu na korzyści jakie mogą przynieść. Jedną z ważniejszych jest poprawa rozpuszczalności w wodzie, co znacząco może wpływać na biodostępność. Poprawa stabilności, kontrolowanie uwalniania, maskowanie nieprzyjemnego zapachu i smaku leków, ochrona leku przed kwasnym środowiskiem żołądka, obniżenie toksyczności leków może wpływać na silniejsze działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe, a jednocześnie zredukować działania niepożądane.

Struktura krystaliczna odgrywa kluczową rolę w procesie odkrywania i rozwoju nowych leków, dostarcza szczegółowych informacji o trójwymiarowej aranżacji atomów w cząsteczce, wiązaniach wodorowych czy van der Waalsa. Poznanie struktury krystalicznej leku pozwala na jego optymalizację, szczególnie poprawę selektywności i farmakokinetyki.

Celem pracy było otrzymanie kompleksów β -cyklodekstryny (β -CD) z wybranymi NLPZ należącymi do grupy pochodnych kwasu arylopropionowego: ketoprofenem (KP), flurbiprofenem (FB), ibuprofenem (IB) i naproksenem (NP) trzema metodami, jak również otrzymanie kryształów powstałych kompleksów i charakterystyka ich w ciele stałym i w roztworze.

Powstanie kompleksów β -CD-lek potwierdzono metodą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej (XRPD), spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i spektroskopią fourierowską w podczerwieni (FTIR). Struktura kryształów została określona metodą rentgenowskiej dyfrakcji kryształu.