

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát **PharmDr. Zbyněk Oktábec**

Školitel **prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.**

Název disertační práce **Modifikace fyzikálně-chemických vlastností biologicky aktivních látek**

Většina nově vznikajících biologicky aktivních látek (API) patří do 2. až 4. třídy BCS klasifikace, tj. do skupin, které mají problematickou permeabilitu a/nebo rozpustnost. Tato práce se zabývá modifikacemi fyzikálně-chemických vlastností modelových biologicky aktivních látek.

První skupinou zvolenou pro tyto modifikace byly bisfosfonáty, a to ibandronát a risedronát. Pomocí racionálního výběru kokrytalizačních partnerů byly připravovány kokrystaly modelových API s kokrytalizačními partnery ze skupiny monosacharidů a jejich derivátů. Charakterizace vzniklého kokrystalu/kokryсталů probíhala pomocí dostupných metod pevné fáze: NIR, Ramanovy spektrometrie,  $^{31}\text{P}$  CP/MAS NMR, a v případě kokryсталů soli risedronátu také pomocí  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, XRPD a DSC. Z připravených vzorků ibandronátu byl potvrzen pouze jediný pozitivní vzorek, kde byl jako kokrytalizační partner použit fenyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid. Tento byl následně podroben PAMPA experimentům pro hodnocení jeho permeability. Bohužel se však neprokázal předpoklad, že by tento měl vyšší permeabilitu než použité standardy. Pokusy zahrnující risedronát bohužel neposkytly žádaný výsledek, podařilo se však připravit nový polymorf risedronátu.

Druhou skupinou byly steroidní sloučeniny, antagonisté receptoru pro angiotenzin II (ARBs, sartany) a alaptid. Cílem modifikace modelových steroidů a sartanů bylo získání komplexů s deriváty pektinu vyznačující se vyšší rozpustností než mateřská API. Bylo tak připraveno a charakterizováno pomocí NIR a Ramanovy spektrometrie několik desítek vytvořených nových entit se zlepšenou rozpustností. V případě steroidních látek byla také prokázána schopnost připravených komplexů uvolnit API až při vyšším pH; komplexy byly tedy dostatečně stabilní při nízkých hodnotách pH a umožnily cílené uvolňování API ve střevě. V případě alaptidu se rovněž primárně jednalo o zvýšení rozpustnosti ve vodě jednak přípravou nanosuspenze, jednak přípravou stabilních komplexů alaptidu s běžnými excipienty. Připravené nanočástice byly charakterizovány přístrojem NANOPHOX a získané, ve vodě výrazně rozpustnější, komplexy alaptid-excipient byly charakterizovány pomocí NIR. Dále byla zkoumána možnost ovlivnit prostupnost alaptidu přes membrány. PAMPA experimenty prokázaly zlepšený průnik jak nanosuspenze, tak i některých komplexů alaptid-excipient, naopak pokusy s využitím Franzovy cely prokázaly, že některé komplexy alaptid-excipient prostupují mnohonásobně lépe přes kůži než mikronizovaný alaptid nebo nano-alaptid. Modifikace prostupu alaptidu přes membrány byla rovněž hodnocena z topických farmaceutických kompozic, kde byl nalezen extrémní vliv použitého vehikula.