

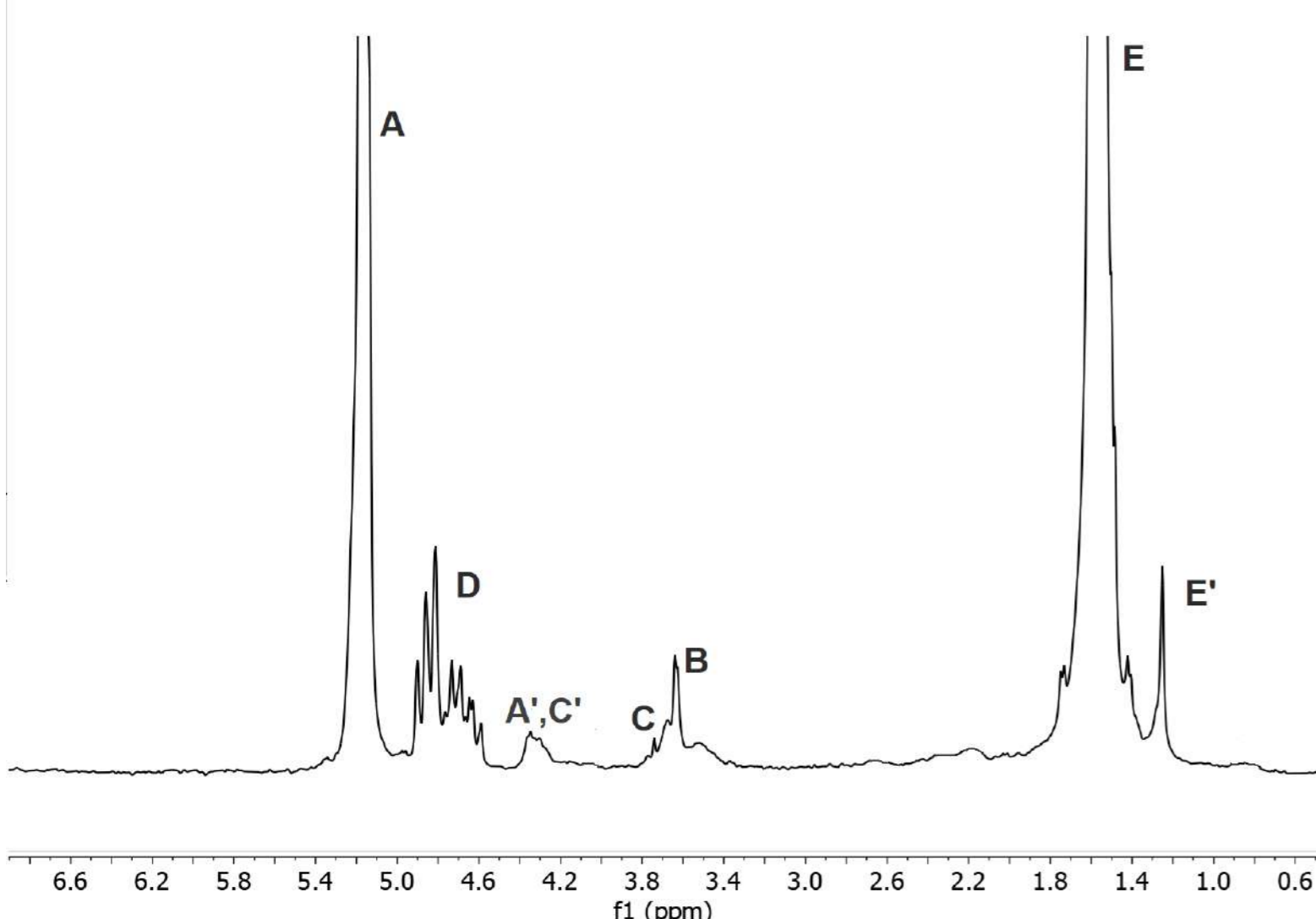
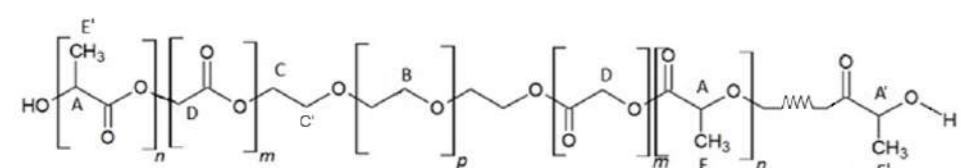
OPRACOWANIE I KOMPLEKSOWA CHARAKTERYSTYKA INNOWACYJNEGO TERMOCZUŁEGO PŁYNNEGO CZOPKA Z METOPROLOLEM NA BAZIE NANOCZĄSTEK PLGA



Maria Bialik, Joanna Proc, Anna Zgadzaj, Karolina Mulas, Ewa Olędzka, Marzena Kuras, Marcin Sobczak
Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów
Warszawski Uniwersytet Medyczny



1



Widmo 1H NMR matrycy PEG-PLGA.

Stosunek molowy PEG/LLA/GL	1/90/10
Konwersja LLA	0,92
Konwersja GL	0,7
Długość bloków laktydylowych	1,04
Długość bloków glikolidylowych	1,51
Średnia masa molowa (GPC)	14 700 g/mol
Współczynnik dyspersyjności	1,45
Transesteryfikacja T_{II}	12,34

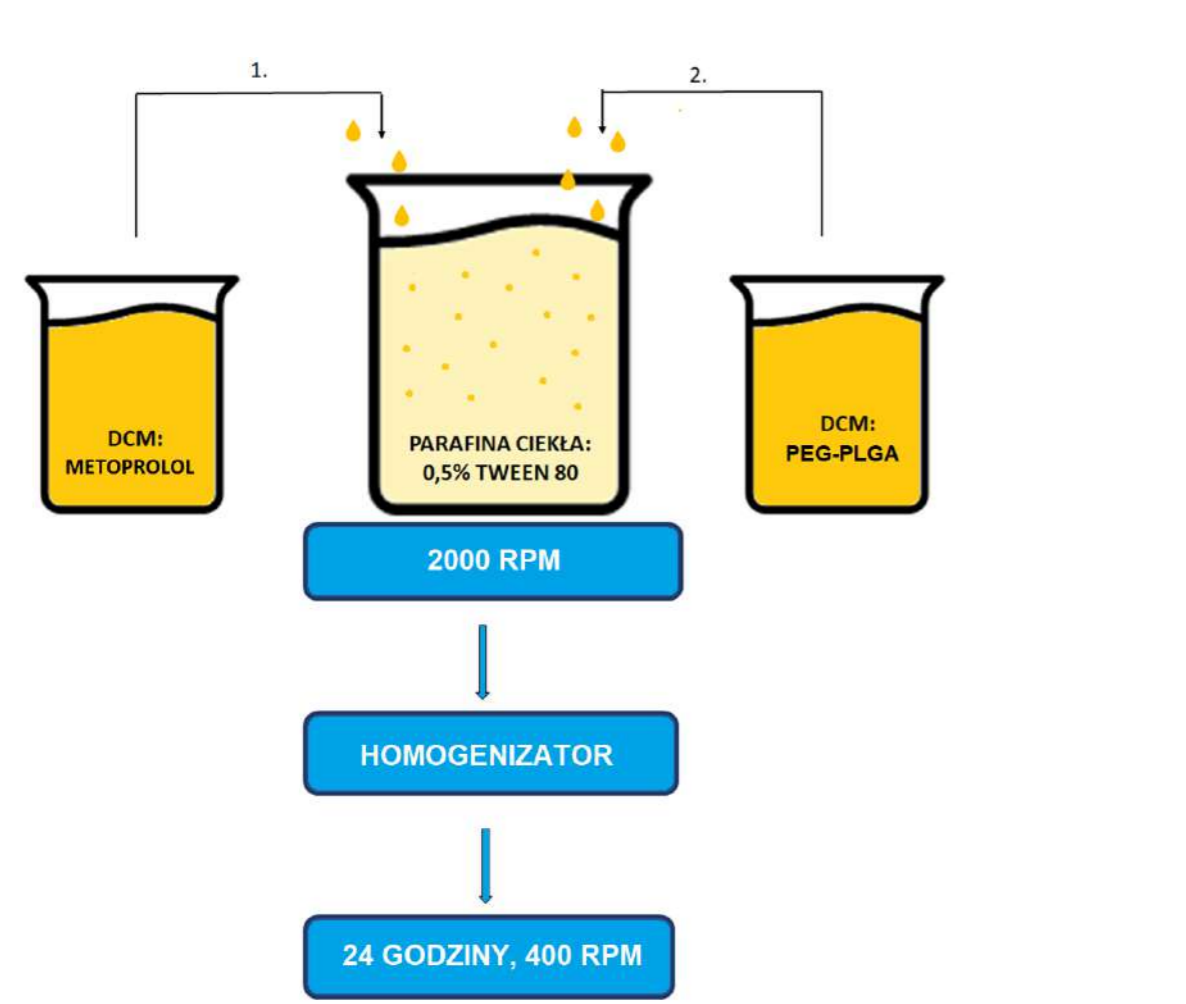
W ostatnich latach nastąpił istotny wzrost ryzyka chorób cywilizacyjnych, definiowanych jako największe zagrożenie dla zdrowia całej populacji. Na ich liście znalazły się nowotwory, otyłość, choroby psychiczne, a także choroby układu krążenia, w tym **nadciśnienie tętnicze** (NT). Według ogólnokrajowego badania NATPOL 2011, około 32% ludności (10,5 mln osób) cierpi na NT, czyli prawie **co trzeci Polak**. W związku z powyższym, obecnie w wielu ośrodkach badawczych prowadzone są badania nad nowymi, alternatywnymi postaciami leków przeciwnadciśnieniowych.

W niniejszym projekcie otrzymano i scharakteryzowano nową rektalną formułą dla metoprololu – selektywnego beta-blokera, używanego w terapii nadciśnienia tętniczego. Głównym celem pracy było otrzymanie **ciekłego, termoczulego czopka zawierającego nanocząstki (NP) obciążone metoprololem (MT)**. Tak otrzymany termoczulec, ciekły czopek może okazać się obiecującą alternatywą w terapii nadciśnienia tętniczego. W ten sposób jesteśmy w stanie zwiększyć biodostępność metoprololu oraz uniknąć efektu pierwszego przejścia, które są głównymi ograniczeniami w trakcie doustnego stosowania tej substancji czynnej. Co więcej, forma ciekłego, termoczulego czopka może okazać się efektywną postacią leku dla pacjentów nieprzytomnych, cierpiących na choroby psychiczne, a także dla pacjentów geriatrycznych i małych dzieci [1,2].

Poszczególne etapy pracy były następujące:

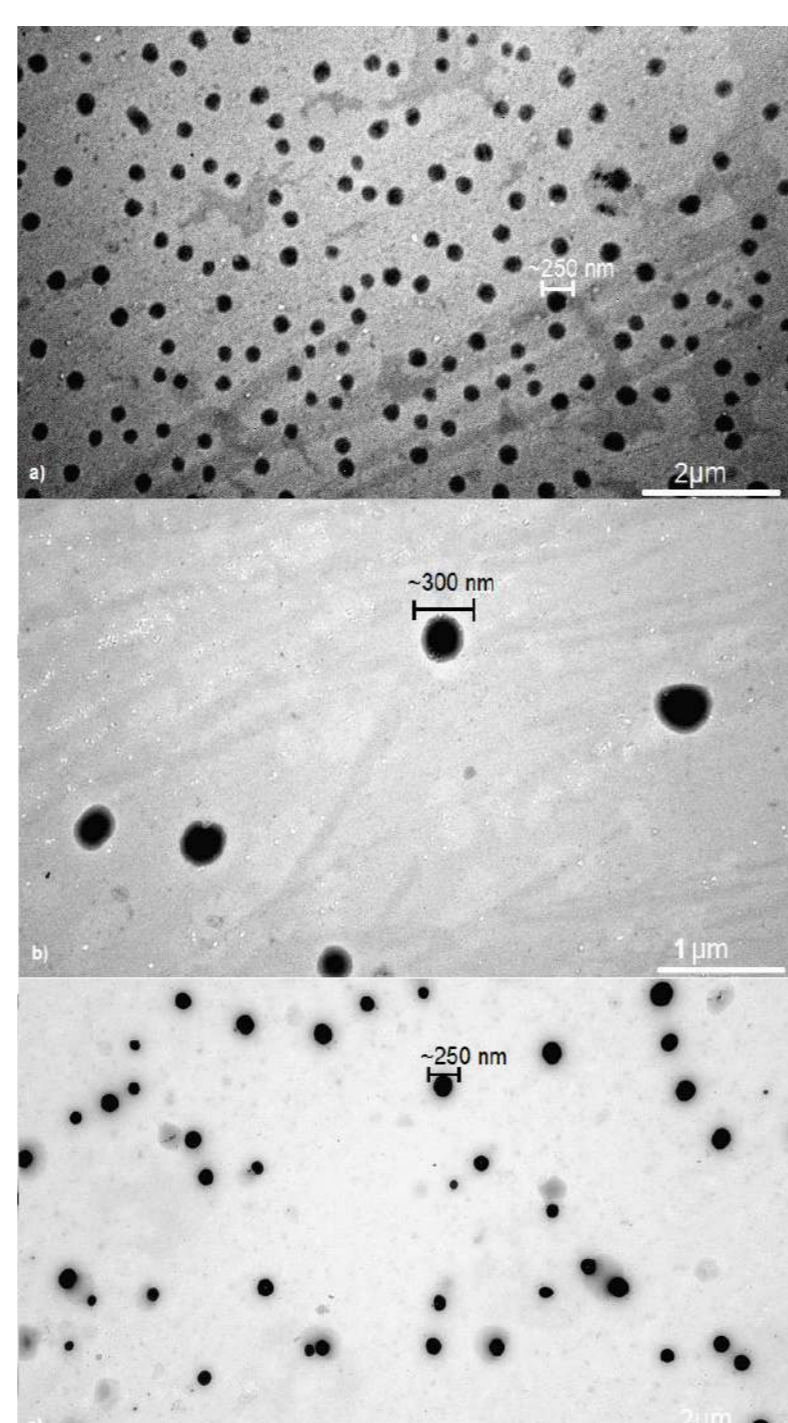
1. **Synteza i charakterystyka matrycy kopolimerowych PLGA, otrzymanych na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia, przy użyciu PEG jako inicjatora i dietylocynku jako katalizatora reakcji polimeryzacji;**
2. **Otrzymanie nanocząstek obciążonych metoprololem oraz ocena ich wielkości, polidispersyjności i potencjału zeta;**
3. **Określenie profilu uwalniania MT z otrzymanych nanocząstek;**
4. **Otrzymanie ciekłego, termoczulego czopka o optymalnych właściwościach reologicznych i mechanicznych, zawierającego nanocząstki obciążone metoprololem;**
5. **Ocena profilu uwalniania metoprololu z innowacyjnej, rektalnej formułą.**

2



Próbka	MT [mg]	PEG-PLGA [mg]	Wielkość [nm]	Zeta potencjał [mV]	PDI
O1	125	200	225	-18,95	0,14
O2	150	200	269	-18,53	0,03
O3	200	200	235	-20,95	0,005

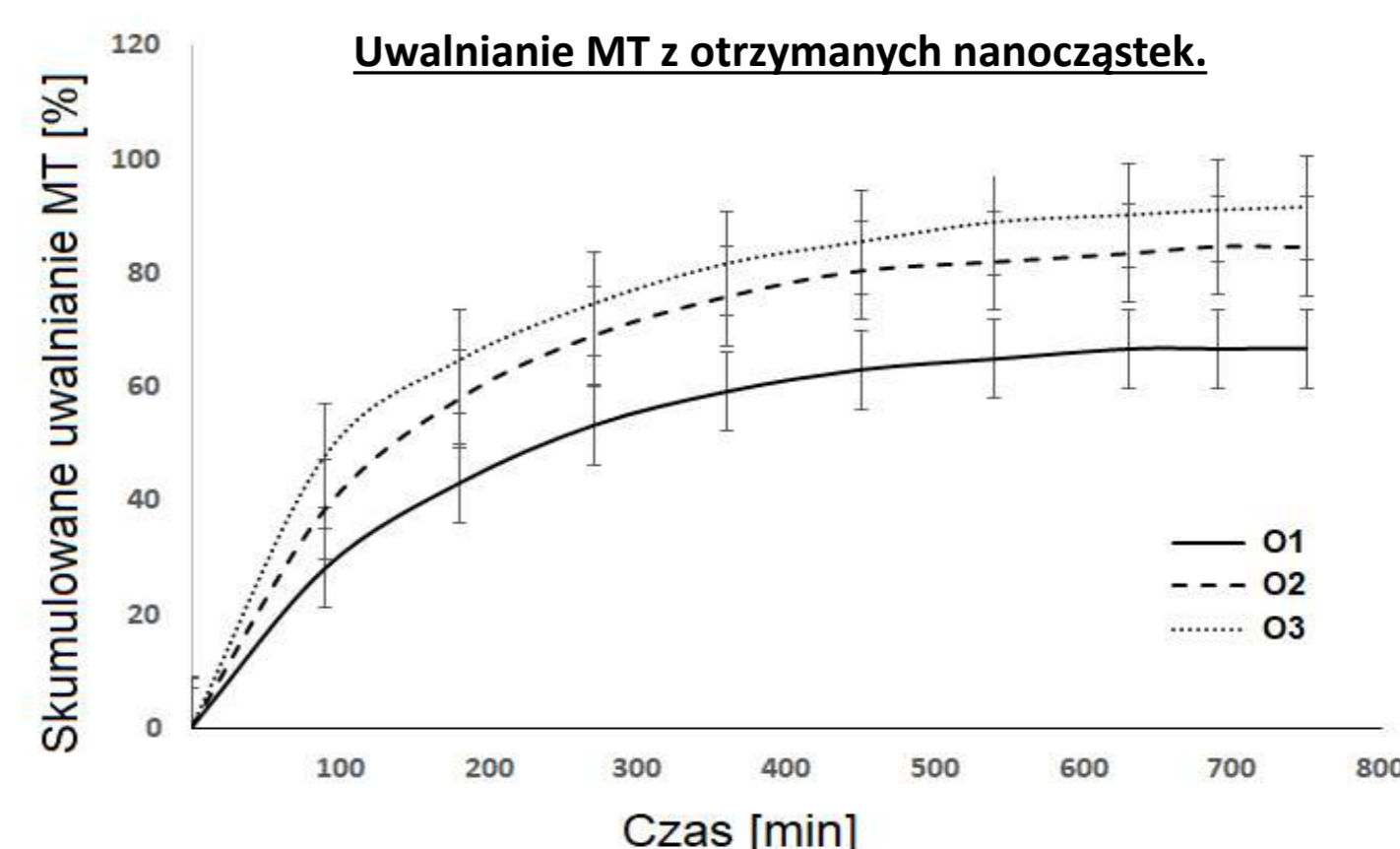
Charakterystyka otrzymanych nanocząstek metodą DLS.



TEM dla próbek: a. O1, b. O2, c. O3.

3

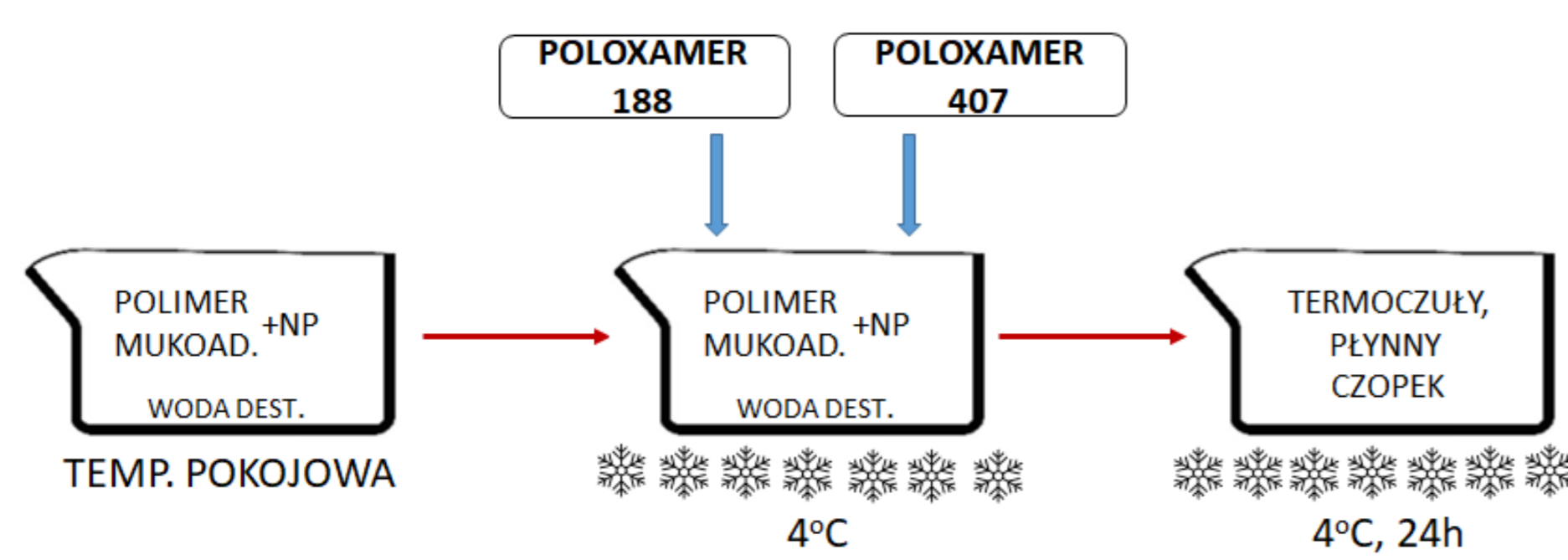
Uwalnianie MT z otrzymanych nanocząstek.



Próbka	Kinetyka zerowego rzędu	Kinetyka pierwszego rzędu	Model Higuchi	Korsmeyer-Peppas
O1	R=0,812	R=0,877	R=0,905 K=14,804	R=0,953 n=0,399
O2	R=0,798	R=0,915	R=0,894 K=24,095	R=0,928 n=0,834
O3	R=0,840	R=0,966	R=0,925 K=32,303	R=0,956 n=0,301

Próbka wybrana do dalszych badań

4



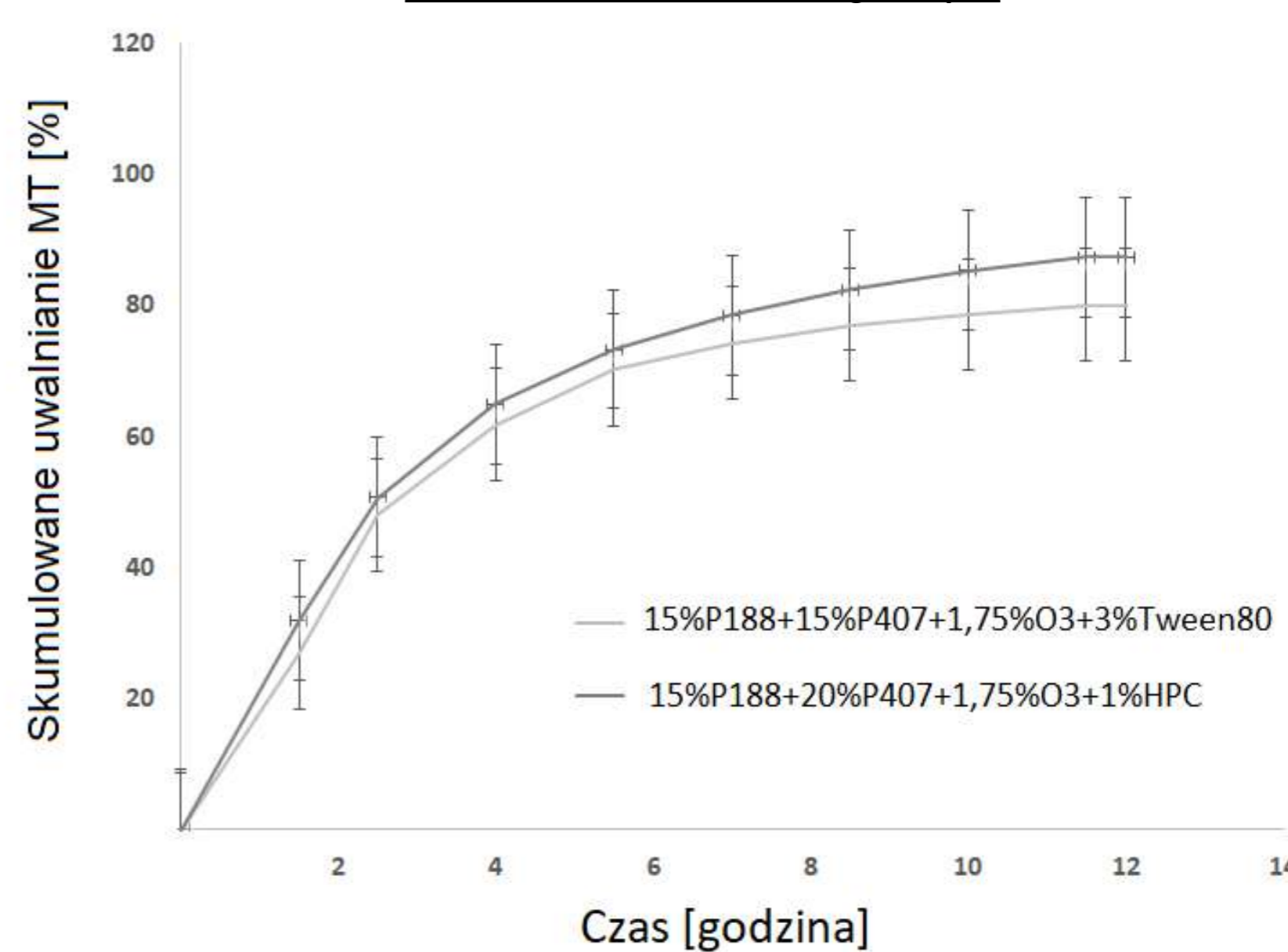
Skład czopka	Temperatura żelowania [°C]	Siła żelu [sek]	Czas żelowania [min]	Lepkość [mPa*sek]
15%P188+15%P407+1,75%O3+1%HPC	36	55	>8	745,23
15%P188+15%P407+1,75%O3+1%PVP	42	47	>8	641,23
15%P188+15%P407+1,75%O3+3%Tween80	36	20	3	10229,9
15%P188+15%P407+1,75%O3+0,6%alginian sodu	35	13	>8	1032,99
15%P188+20%P407+1,75%O3+1%HPC	35	14	4	4225,71
15%P188+20%P407+1,75%O3+1%PVP	40	19	>8	985,45
15%P188+20%P407+1,75%O3+3%Tween80	38	21	>8	873,12
15%P188+20%P407+1,75%O3+0,6%alginian sodu	38	27	>8	1099,31

*gdzie: P188 – Poloxamer 188; P407 – Poloxamer 407; HPC – hydroksypropylceluloza; PVP – poliwinylpirolidon.

- ✓ Temperatura żelowania powinna zawierać się w przedziale 30-37°C, siła żelu powinna wynosić 10-50 sekund, czas żelowania od 2 do 8 minut, zaś lepkość powinna wynosić minimum 4000 mPa*sek.
- ✓ Wśród otrzymanych czopków, jedynie dwa z nich (zaznaczone na żółto) charakteryzowały się odpowiednimi właściwościami reologicznymi i mechanicznymi.

5

Uwalnianie MT z termoczulego czopka.



✓ Do oceny profilu uwalniania wykorzystano dwa czopki, które spełniały jednocześnie wszystkie kryteria, dotyczące właściwości reologicznych i mechanicznych.

Próbka	Kinetyka zerowego rzędu	Kinetyka pierwszego rzędu	Model Higuchi	Korsmeyer-Peppas
15%P188+15%P407+1,75%O3+3%Tween80	R=0,773	R=0,893	R=0,870 K=12,804	R=0,878 n=0,461
15%P188+20%P407+1,75%O3+1%HPC	R=0,838	R=0,977	R=0,920 K=13,374	R=0,926 n=0,449

WNIOSKI:

- Otrzymano matrycę kopolimerową PEG-PLGA o średniej masie molowej **14 700 g/mol** za pomocą reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia glikolidu i L,L-laktydu. Transesteryfikacja wyniosła 12,34, co oznacza, że otrzymana matryca charakteryzowała się **ataktyczną** strukturą.
- Z matrycy kopolimerowej otrzymano nanocząstki z metoprololem, różniące się między sobą zawartością substancji czynnej. Analiza DLS wykazała, że otrzymany materiał polimerowy ma wielkość **225-269 nm**. Próbkę charakteryzowała niska polidispersyjność. Wszystkie nanocząstki posiadały ujemny potencjał zeta.
- Testy uwalniania metoprololu z otrzymanych nanocząstek wykazały, że MT uwalnia się zgodnie z **kinetyką pierwszego rzędu**. Dominował mechanizm dyfuzyjny. Ilość uwolnionego MT wynosiła od 66,7% (O1) do 91% (O3). We wszystkich próbkach osiągnięto plateau po 11 godzinach.
- Próbka O3, która charakteryzowała się największą ilością uwolnionego MT, została wykorzystana do otrzymania termoczulej formułą. Taka rektalna formułą została wykonana metodą na zimno, wykorzystując poloxamery (P188 i P407) oraz polimery mukoadhezyjne (PVP, HPC, Tween 80, alginian sodu).
- Wśród wszystkich wykonanych czopków, jedynie dwa spełniały wszystkie kryteria: posiadały odpowiednią temperaturę żelowania, czas żelowania, siłę żelu oraz lepkość.
- Przeprowadzono testy uwalniania MT z termoczulej formułą o wymaganych właściwościach mechanicznych i reologicznych. Uwalnianie MT odbywało się zgodnie z **kinetyką pierwszego rzędu**, dominował **mechanizm dyfuzyjny**.
- Z próbki 15%P188+15%P407+1,75%O3+3%Tween80 uwolniło się 80,1% MT po 12 godzinach inkubacji. Z próbki 15%P188+20%P407+1,75%O3+1%HPC uwolniło się 87,46% MT po 12 godzinach inkubacji. W obu przypadkach uzyskano plateau po 11,5 godzinach.
- Opracowane termoczulec płynne czopki wydają się być perspektywiczne jako krótkoterminowe systemy dostarczania substancji czynnej, z możliwością wykorzystania w terapii nadciśnienia tętniczego.

[1] M. Bialik, M. Kuras, M. Sobczak, E. Olędzka, Achievements in Thermosensitive Gelling System for Rectal Administration, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22(11), 5500.

[2] M. Bialik, M. Kuras, M. Sobczak, E. Olędzka, Biodegradable synthetic polyesters in the technology of controlled dosage forms of antihypertensive drugs – the overview Expert Opinion on Drug Delivery, 2019, 16:9, 953-967.