

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Tytuł pracy:

“Kompleksy potrójne w chromatografii cieczowej”

Ponad połowa leków obecnych na rynku farmaceutycznym to substancje chiralne. Działanie farmakologiczne jest w większości przypadków ograniczone do jednego z enancjomerów. Niemniej jednak tylko 25 % leków sprzedawane jest w postaci czystych enancjomerów, ze względu na skomplikowane i kosztowne metody rozdzielania mieszanin racemicznych. Z tego względu projektowanie i kierowanie metodami rozdzielania enancjomerów jest istotnym zadaniem i stanowi duże wyzwanie dla badaczy.

Tematyka mojej pracy naukowej dotyczy wpływu dodatkowych substancji na efektywność rozdziału chiralnego opartego o cyklodekstryny. Dodatkowe substancje mają ogromne znaczenie w procesie powstawania trójskładnikowego kompleksu. Przeprowadziłam interpretację mechanizmów rozdziału chiralnego i retencji, a także zbadalam właściwości fizykochemiczne powstających kompleksów. Wyznaczyłam stałe trwałości kompleksów potrójnych i podwójnych, stechiometrii, funkcji termodynamicznych.

Pierwsza część pracy zawiera opis badań wykonanych w nowatorskim układzie modyfikowanym β -cyklodekstryna (β -CD) z dodatkiem hydrokys kwasów. Uzyskane wyniki potwierdziły, iż wzrost stężenia β -CD w obecności kwasów L-, D-, LD-winowych ma pozytywny wpływ na proces rozróżnienia chiralnego większości związków modelowych. Natomiast dla mieszaniny β -CD z kwasem cytrynowym uzyskano znaczne pogorszenie rozdziału enancjomerów wszystkich modelowych związków. Wyznaczono stałe trwałości badanych związków z β -CD bez i w obecności hydrokys kwasów. Dodatek kwasów winowych miał pozytywny wpływ na trwałość kompleksów β -CD z większością badanych związków. Zagadnienie to może mieć zastosowanie w produkcji nowych form leków. Stosowanie leku w postaci potrójnego kompleksu umożliwia zwiększenie jego rozpuszczalności w wodzie i przyswajalności biologicznej.

Druga część pracy dotyczyła rozdziałów enancjomerów z zastosowaniem cyklodekstryn (β -CD lub γ -CD) oraz odczynniki par jonowych (OPI), jako składników fazy ruchomej w chromatografii cieczowej. Wykazano, że połączenie tych dwóch typów selektorów (OPI i CD) może prowadzić do poprawy rozdziału enancjomerów. Badania dotyczące wpływu stężenia i rodzaju OPI pozwoliły na interpretację mechanizmów retencji w układach OPI z CD. Wyznaczone parametry termodynamiczne (entalpia, entropia, energia swobodna Gibbsa) wykorzystano do opisu mechanizmu rozdziału enancjomerów. Ponadto otrzymałam wzrost trwałości kompleksów potrójnych lek-OPI-CD.

W ostatniej części eksperymentalnej pracy wykorzystano technikę ekstrakcji do rozdzielania enancjomerów cyklopentolatu stosując połączenie dwóch selektorów chiralnych (pochodnych β -CD w fazie wodnej i pochodnych kwasu winowego w fazie organicznej). Różne parametry związane z enancjoseparacją były analizowane m.in.: typ i stężenie selektorów chiralnych, wartość pH oraz rodzaj rozpuszczalnika organicznego. Ponadto opracowano dwie metody chromatograficzne stosowane do bezpośredniego rozdzielania enancjomerów cyklopentolatu. Na podstawie zebranych wyników zoptymalizowano rozdzielanie enancjomerów cyklopentolatu w dwufazowej ekstrakcji chiralnej.