

Streszczenie

W ostatnich latach intensywnie badanym obszarem nauk farmaceutycznych stały się biotechnologiczne metody otrzymywania enancjomerów wykorzystujące enzymy jako katalizatory. Stosowanie tych metod jest korzystne z ekologicznego i ekonomicznego punktu widzenia, ponieważ reakcje katalizowane enzymatycznie nie wymagają drastycznych warunków, co wpływa na zmniejszenie ich toksyczności. Umożliwiają także uproszczenie procedur poprzez pominięcie wielu etapów enancjoselektywnych syntez.

Obszar tematyczny niniejszej rozprawy doktorskiej obejmuje zastosowanie biotransformacji oraz magnetycznej nanotechnologii w otrzymywaniu enancjomerycznie czystych związków leczniczych. Opisane badania skupiają się na kinetycznym rozdziale (*R,S*)-ibuprofenu z użyciem lipaz z *Candida rugosa* w formie wolnej oraz immobilizowanej, a także na ocenie ich aktywności katalitycznej.

Na podstawie badań wstępnych aktywności lipaz z *Candida rugosa* wybrano enzymy o najlepszych parametrach i unieruchomiono je na cząstkach magnetycznych. Po zoptymalizowaniu metod immobilizacji biokatalizatorów na materiale magnetycznym wykorzystano je w enancjoselektywnej estryfikacji (*R,S*)-ibuprofenu, uzyskując wysoką enancjoselektywność kinetycznego rozdziału. Unieruchomienie lipaz prowadzono na nośnikach pozyskanych komercyjnie - magnetic beads oraz syntezowanych z użyciem chitozanu i polimeru amfifilowego.

Badanie aktywności katalitycznej utworzonych enzymatycznych układów w wyniku immobilizacji lipazy na cząstkach magnetycznych potwierdziło możliwość łatwej separacji nośników ze środowiska reakcji oraz wielokrotnego ich zastosowania w kolejnych cyklach reakcyjnych. Uzyskane wyniki badań enzymatycznych wykazały zarówno wysoką aktywność lipolityczną, jak i stabilność katalityczną unieruchomionej lipazy z *Candida rugosa*, a także wysoki odzysk aktywności (ang. *activity recovery*) enzymu.

Zoptymalizowano chromatograficzny rozdział (*R,S*)-ibuprofenu i jego estrów z użyciem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz chiralnych faz stacjonarnych, otrzymując dobrze rozdzielone piki substratów i produktów w jednym cyklu analitycznym.