

Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa

I. Bevezetés

Bényei Attila

Öveges József ösztöndíjas
Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék
2009

Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa

Heti 2 óra elmélet, 2 kredit.

A tantárgy célja:

Az Öveges József Program keretében kidolgozott tantárgy célja összefoglalni a polimorfizmus szerepét a gyógyszergyártásban. Gyógyszerész és kémia szakos hallgatónak részére olyan információkat átadni, amelyekkel az egyes analitikai módszerek alkalmazhatóságát meg tudják ítélni polimorfizmussal kapcsolatos kérdések eldöntésében. Bemutatja a polimorfizmus analitikai, szerkezetvizsgálati, szabadalmi, gyártástechnológiai minőségbiztosítási, gyógyszerügyi szabályozási kérdéseit. Mindegyik előadás nagy hangsúlyt fektet az elmúlt évek tanulságos eseteinek elemzésére. Az előadások ppt formátumban készültek, az emlékeztetők pdf-ben letölthetőek. Az előadás anyagát folyamatosan fejlesztjük, a tantárgy 2009. februárjában került először meghirdetésre gyógyszerésszel hallgatók számára.

2009.02.25. 12:43

2

Követelményrendszer

A kurzus szóbeli vizsgával zárul.

A hallgatók készíthetnek 10-15 oldalas vizsgadolgozatot a félév során megadott témák valamelyikéből és az erre megajánlott jegy lesz a vizsgajegy. Ezek a dolgozatok általában egy szűkebb téma irodalmi feldolgozását jelentik.

2009.02.25. 12:43

3

Várt eredmények a kurzus elvégzése után

- Megismeri a polimorfizmus alapvető fogalmait
- Megismeri a főbb analitikai módszerek (XRPD, FT-IR, Raman, DSC, DTG, ssNMR) alkalmazhatóságát a polimorfizmus kutatásában.
- Ismereteket kap generikus hatóanyagok polimorfjainak tulajdonságairól, szabadalmi esetekről.
- Megismeri a polimorfizmussal kapcsolatos FDA és egyéb előírásokat.

2009.02.25. 12:43

4

- Gyógyszerész, molekuláris biológus, biomérnök, ODKLA, kémia szakos hallgatók részére
- Analitikai módszerek használhatósága
- Példák, tanulságos esetek – horizontális és vertikális tudás: a módszerek lényege és alkalmazások is
- Kapcsolat: abenyei@delfin.unideb.hu
- A 2008/2009-es tanévben várt vendég előadók
Egis
TEVA
Dél-Afrika(?)

- Honlap:
<http://puma.unideb.hu/~xray/oveges/gyogyszerhatóanyag/gyogyszerhatóanyag.html>

2009.02.25. 12:43

5

Előzetes vélemények

Kedves Attila,

köszönöm, hogy küldted a linket. "Izgatottan" várom, hogy hányan jelentkeznek majd rá, milyen érdeklődéssel mennek az előadások. Nagyon jól összeállítottak így érkezik a tematikája. Egyúttal őszintén gratulálok, mint elsőnek az adott szakterület egyetemi választható tárgyként való meghirdetéséért.

Kedves Attila!

Köszönöm a polimorfia kurzussal kapcsolatos információt. Ha nem titkos, szeretném tudni, hogy hány gyógyszerészhallgató vette fel ezt a kurzust. Nálunk Szegeden is vannak hasonló próbálkozások, de egy kicsit félünk az érdeklenségétől. Üdvözlettel Révész Piroska

2009.02.25. 12:43

6

Tematika I

1. **Bevezetés. A polimorfizmus fogalma. Történeti áttekintés. Polimorfizmus a mindennapi életben és a gyógyszergyártásban. Vizsgálati módszerek áttekintése. Rendeződési és konformációs polimorfizmus. Pszeudopolimorfizmus, szolvatopolimorfizmus? FDA, ICH, Q6A követelmények. A ritonavir és a cefuroxim esete. Irodalmi források.**
2. Termodinamikai megfontolások. Termogravimetriai módszerek alapelvei és alkalmazhatóságuk polimorfok vizsgálatában. A Burger-Ramberger szabályok. Monotróp és enantiotróp polimorfok.
3. Szabadalmi alapfogalmak. Új – meglepő – hasznos. Igénypontok buktatói. Polimorfok szabadalmazthatósága. Ranitidin hidroklorid és paroxetin hidroklorid.

2009.02.25. 12:43

7

Tematika II

4. A kristályok növekedésének termodinamikája és kinetikája. Göcképződés – göcnövekedés, morfológia. A polimorfok képződésének kontrollálása. A kristályosítás technológiai kérdései. Az aszpartám esete.
5. Számítási kémia - polimorfok előfordulásának jóslása.
6. A röntgendiffrakció alapjai. A fázis probléma és megoldása. Pordiffrakció. A részecske méret hatása a pordiffrakciós felvételre. 'Preferred orientation.' Mennyiségi XRPD. Saját eredmények.
7. Egykristály röntgen diffrakció. Polimorfok szerkezeti kérdései. Hidrogén hidas szerkezetek gráfelméleti leírása. Saját eredmények.

2009.02.25. 12:43

8

Tematika III

8. Szerkezet meghatározása pordiffrakciós adatokból. Az elemi cella meghatározása, intenzitás információ kinyerése, a szerkezet megoldása, Rietveld finomítás. A cimetidin szerkezete.
9. Szilárd fázisú NMR. Alkalmazhatóság polimorfok vizsgálatában. Stereoid vázas vegyületek polimorfijai.
10. FT-IR és Raman spektroszkópia, előnyök és hátrányok. ATR technikák. Saját eredmények.
11. Minőségbiztosítási kérdések.
12. Fesztékek, robbanóanyagok polimorfizmusa.
13. Adatbázisok a polimorfizmus kutatásában. Krisztallográfiai és szabadalmi keresések.

2009.02.25. 12:43

9

Irodalom

1. Joel Bernstein: Polymorphism in Molecular Crystals, Calderon Press, Oxford, 2002. IUCr Monographs on Crystallography No. 14.
2. Farkas Béla, Révész Pirokska: Kristályosítástól a tablettázásig. Universita Szeged Kiadó, 2007.
3. Making Crystals by Design: Methods, Techniques and Applications. Eds. D. Braga and F. Grepioni, Wiley, 2006.
4. Internet, WWW
5. Diversity amidst Similarity. 35th crystallography course at Erice, Italy. <http://crystalalice.org/Erice2004/Diversity.htm>

2009.02.25. 12:43

10

Alapfogalmak

Polimorfizmus:

Az a jelenség, amikor egy anyag a környezettől függően két vagy több kristályos fázist hoz létre.

Pszeudo polimorfizmus (szolvatopolimorfizmus)
NEM HELYES !!!!!!!!!

2009.02.25. 12:43



Polimorfizmus kutatások...



ca. 1964



2000-2005

A polimorfizmus fogalma (történeti áttekintés)

- 1798 Klaproth, 1789 Dawey (kalcit-aragonit, gyémánt)
- 1818, Mitscherlich, foszfátok és arzénátok kristályai hasonlóak, izomorfok (lapszögek)
- 1844 Berzelius, allotrópia.
- Häuy, Ostwald,
- 1926, Tammam: azonos molekulák különböző rácsban
- 1957-65 McCrone
- 1979 Burger és Ramberger, termodinamikai összefüggések
- Burger, Dunitz, Bernstein

2009.02.25. 12:43

13

A polimorfizmus minden olyan fizikai és kémia tulajdonságot befolyásol(hat), amelyek a szilárd fázissal kapcsolatosak

- olvadáspont
- oldhatóság (a termodinamikailag stabilis forma oldhatósága a legkisebb)
- oldódási sebesség
- felszívódás
- formulázhatóság (stabilitás, vízmegkötő képesség)
- röntgendiffrakciós mintázat (por- és egykristály)

‘Annál többet találunk, minél több időt és fáradságot áldozunk a keresésükre.’

(McCrone: *Polymorphism, Interscience, New York, 1965.*) *Ellenpélda: cukorgyártás*

A polimorfizmus oka: a kristály képződése során fellépő erők eltérő összjátéka, külső és belső tényezők

2009.02.25. 12:43

14

Vizsgálati technikák

szilárd fázisú minta teljes mennyiségét analizáló módszerek
(100 mg pasztilla, 0,1-5 mg hatóanyag)

- por diffrakció (XRPD)
- FT-IR spektroszkópia (KBr helyett ATR!)
- mikroszkóp (optikai és IR)
- termikus analízis (Op, DSC, DTG, DTA)
- FT Raman spektroszkópia
- Szilárdtest NMR

2009.02.25. 12:43

15

Komplex analitikai szemlélet

- A módszer elvének ismerete (horizontális)
 - Spektroszkópia, kromatográfia MS stb.
- Adott probléma megoldására alkalmas módszerek (vertikális)
 - A mérés eredményeinek értelmezése
- A módszerek alkalmazhatósága
 - Méréshatár, reprodukálhatóság

2009.02.25. 12:43

16

Példák polimorfíára

A feladat:

- Csokoládé (kakaóvaj, polimorf V)
- Pigmentek, autófestékek (Cu-ftalocianin)
- Gyógyszerek
- Kosmetikai ipar
- Ásványok, kőzetek

A kívánt polimorf előállítása és a termodinamikailag instabil állapot fenntartása

2009.02.25. 12:43

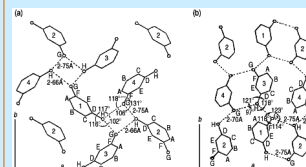
17

Rendeződési (packing) polimorfizmus

Merev molekulák esetén: rezorcinol azaz 1,3-dihidroxibenzol

1. Táblázat
A rezorcinol két módosulatának kristálytani adatai

Kristály osztály	a-Forma rombos	b-Forma rombos
Térceppont	Pna	Pna
Elemi cella, hossz	a = 10.53 Å b = 9.52 Å c = 5.66 Å	a = 7.91 Å b = 12.57 Å c = 5.50 Å
Elemi cella, szögek	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Molekulák száma az elemi cellában (Z)	4	4
Elemi cella térfogata	567.0 Å ³	546.9 Å ³
Sűrűség	1.278 g/mL	1.327 g/mL



1. Ábra. A rezorcinol kristályszerkezete (a) és (b) forma, a c tengely felől nézve.

2009.02.25. 12:43

18

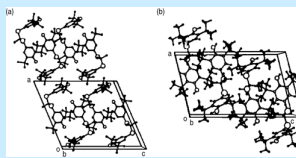
Konformációs polimorfizmus

Koleszterinszint csökkentő gyógyszer: probucol

4,4'-[(1-metil-etilidén)-bis(tio)]bis[2,6-bis(1,1-dimietil)fenol]

2. Táblázat: Probucol polimorfok kristálytani paraméterei

	a-Forma	b-Forma
Kristály osztály	Monoklin	Monoklin
Térszöglet	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Elemi cella, hossz	a = 16,972 Å b = 10,526 Å c = 19,03 Å	a = 11,226 Å b = 15,261 Å c = 18,800 Å
Elemi cella, szögek	α = 90° β = 113,66° γ = 90°	α = 90° β = 104,04° γ = 90°
Z	4	4
Elemi cella térfogata	3116,0 Å ³	3272,0 Å ³
Sűrűség	1,049 g/mL	1,049 g/mL



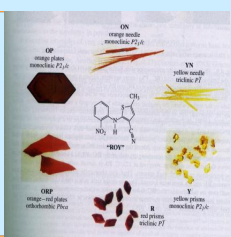
19

Az általános eset: ROY

6 különböző anhidrid fázis, más a torziós szög a tiofen és a nitroilin csoport között

3. Táblázat: Polimorfok kristálytani paraméterei

Forma azonosítója	Kristály rendszer	Térszöglet	Leírás
Y	Monoklin	P2 ₁ /c	Sárga prizma
ON	Monoklin	P2 ₁ /c	Narancssárga tű
OP	Monoklin	P2 ₁ /c	Narancssárga lapka
R	Triklin	P-1	Piros prizma
YN	Triklin	P-1	Sárga tű
ORP	Rombos	Pbca	Narancs-piros lapka



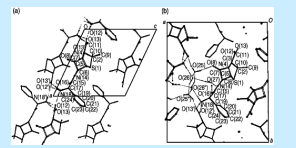
20

Az oldószer hatása: ampicillin

6-[(aminofenilacetil)-amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azobicyclo[3.2.0]heptán-2-karbonsav: egy trihidrát és legalább két anhidrid forma.

4. Táblázat: Az ampicillin pseudo-polimorf módosultainak kristálytani paraméterei

	Anhidrid	Trihidrát
Kristály osztály	Monoklin	Rombos
Térszöglet	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Elemi cella, hossz	a = 12,32 Å b = 6,18 Å c = 11,50 Å	a = 15,490 Å b = 18,891 Å c = 6,652 Å
Elemi cella, szögek	α = 90° β = 114,3° γ = 90°	α = 90° β = 90° γ = 90°
Z	2	4
Elemi cella térfogata	825,1 Å ³	1949,4 Å ³
Sűrűség	1,41 g/mL	1,37 g/mL



Zwitterionos anyag, előér a diazolidin gyűrű konfigurációja, planárisabb a trihidrátban. Szilárd fázisban nem lehetséges az átalakulás a trihidrátból az anhidridbe. Az ampicillin anhidrid (a), a b-tengely felől nézve és a trihidrát (b), a c-tengely felől nézve.

21

Az oldószer hatása: diclofenac

5. Táblázat: A diclofenac (N-(2-hidroxi)etil)pirrolidin) pseudo-polimorf módosultainak kristálytani paraméterei

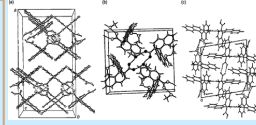
	Anhidrid	Dihidrát
Kristály osztály	Triklin	Triklin
Térszöglet	P-1	P-1
Elemi cella, hossz	a = 11,662 Å b = 11,874 Å c = 15,296 Å	a = 9,256 Å b = 9,920 Å c = 13,541 Å
Elemi cella, szögek	α = 76,18° β = 84,58° γ = 87,03°	α = 69,92° β = 82,05° γ = 71,51°
Z	4	2
Elemi cella térfogata	2046,8 Å ³	1118,9 Å ³
Sűrűség	1,335 g/mL	1,316 g/mL

22

Az oldószer nem víz

6. Táblázat: Az 1,1'-binaftil-2,2'-dikarbonsav pseudo-polimorf módosultait

	Anhidrid	a-Forma	b-Forma
Kristály osztály	Rombos	Monoklin	Triklin
Térszöglet	Poon	C2/c	P-1
Elemi cella, hossz	a = 24,348 Å b = 11,185 Å c = 12,868 Å	a = 11,737 Å b = 14,522 Å c = 13,769 Å	a = 9,982 Å b = 13,327 Å c = 14,544 Å
Elemi cella, szögek	α = 90° β = 90° γ = 90°	α = 90° β = 101,50° γ = 90°	α = 81,21° β = 81,21° γ = 88,76°
Z	8	4	4
Elemi cella	3488 Å ³	2300 Å ³	1890 Å ³
Sűrűség	1,300 g/mL	1,254 g/mL	1,284 g/mL



A nem szolvatált fázisban: aszimmetrikus hidrogén kötések végtelen lánc

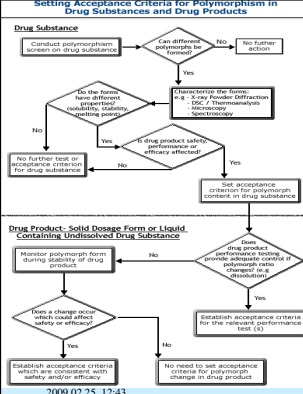
Az a-fázisban centroszimmetrikus hidrogénkötések rendszere 12 tagú hurok, etanol hidák

A b-fázisban négy-négy molekula tipikus dimer karboxilát, két-két etanol hid

23

Gyógyszeripari problémák

- Gyártás
- Formulázás
- Minőségbiztosítás
- Tárolás



42961 Federal Register / Vol. 62, No. 227 / Tuesday, November 24, 1997 / Notices

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TECHNIQUE GUIDELINE SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS

CHEMICAL SUBSTANCES

Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 October 1999 by the ICH Steering Committee.

24

Szabályozás: ICH, EP, USP, JP, FDA

ANDA: (Abbreviated New Drug Application) rövidített új gyógyszer bejelentés,
<http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/anda.htm>

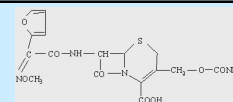
FDA által előírt engedélyezési eljárás generikus gyógyszerekre

- * Aktív gyógyszerhatóanyag (API) már engedélyezett
- * Biológiai vizsgálatok (felvétel, ekvivalencia, dózis)
- * Szennyeződések
- * Engedélyezett segédanyagok (formulázás, színező stb.)
- * Címkézési előírások
- * Formai követelmények

2009.02.25. 12:43

25

A cefuroxim



ANDA (Abbreviated New Drug Application), generikus kristályos formulára
 Glaxo szabadalom amorf anyagra
 (2001-2002-ig)

A GW kéri, hogy az FDA ne engedélyezze az ANDA-t, mert a gyógyszer nem felel meg a Q6A specifikációinak

Nem az aktív hatóanyag van benne

Nem felel meg a címkézési előírásoknak

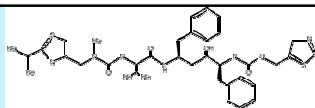
A kémia: Két diasztereomer (A és B), legalább 7 polimorf (dioxános, anhidridek, hidrátok).

Egy új polimorf SZABADALMAZTATHATÓ!!!!

2009.02.25. 12:43

26

Ritonavir



Retrovirus (AIDS) ellenes gyógyszer, a 'koktél' hatóanyaga, proteáz inhibitor (Abbott Laboratories)

1998 május-június: egy új polimorf (polimorf II) jelent meg

Az FDA szabályok szerint 25 nap múlva megismételték az oldhatósági tesztet

Június végére mindegyik gyártósor elszennyeződött

A megoldás : új formulázás, SEC kapszula (semi solid)

Tárolási hőmérséklet 68-77 °F (20-25°C) !!!

2009.02.25. 12:43

27

Számoljunk....

"A pontos általános megoldás a kristályszerkezet jóslására nem várható a közeljövőben"

[F.C. Hawthorne, *Nature* 345, 297 (1990)]

"A rácsban fellépő molekuláris kölcsönhatások túl komplikáltak ahhoz, hogy kezelni tudjuk."

[P.J. Fagan and M.D. Ward, *Scientific American* 267(1), 28 (1992)].

Monte Carlo módszerekkel:

[R.J. Gdanitz., *Chem. Phys. Lett.* 190, 391 (1992), S. Kirkpatrick et al. *Science* 220, 671 (1983)]

Kereskedelmi programsomag : Cerius² (Molecular Simulations Inc., Accelrys)

"To find the possible polymorphs the researcher needs to piece together experimental results - such as powder diffraction patterns - and computational evidence, such as lattice energy calculations. Much effort is needed to model real crystal structures. The process is painstaking, time-consuming and often unrewarding."

2009.02.25. 12:43

28

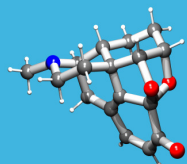
Egykristály röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat Debrecenben



- 1997-
- ~ 200 szerkezet
 - Fémkomplexek
 - Szerves molekulák
- > 60 közlemény
- > 50M Ft pályázatokból
- Debrecen, Szeged, Pécs, Veszprém, Budapest, Japán, Skócia

2009.02.25. 12:43

29



Következik: Termodinamika – polimorfizmus

Feladatok:

- 1, Polimorfizmus fogalmának fejlődése
- 2, ANDA követelmények, egy példán bemutatva
- 3, Mindennapi példák polimorfizmusra

2009.02.25. 12:43

30