

Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa

II. Polimorfizmus és termodinamika

Bényei Attila

Öveges József ösztöndíjas
Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék
2007

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 szabadalmaztathatósága. Ranitidin hidroklorid és paroxetin hidroklorid.

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.

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.

- 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/gyogyszerhatoa/gyogyszerhatoa.html>

Ellenőrző kérdések I.

- Mi a polimorfizmus?
- Mikor ismerték fel a jelenséget (kb.)
- Mit jelent:
 - ATR
 - FT-IR
 - ssNMR
- Mondjon példát polimorfizmusra a mindennapi életből

Ellenőrző kérdések II., mit jelent

- Rendeződési polimorfizmus
- Konformációs polimorfizmus
- Szolvatopolimorfizmus
- ICH
- ANDA
- API
- FDA

Ellenőrző kérdések III. Minek a gyógyszere?

- Ritonavir
- Probuco
- Ampicillin
- Cefuroxim
- Diclofenac

A polimorfizmus termodinamikája

- * Miért fontos a termodinamika a polimorfizmus kutatásban?
- * Energia-hőmérséklet diagramok
- * Példák

Módszerek, kísérleti technikák a polimorfizmus kutatásban:

- * Termomikroszkópia
- * Differential Scanning Calorimetry (Differenciális pásztázó kalorimetria)
- * Termogravimetria
- * Mikrokolorimetria / Oldat Kalorimetria
- * (N)IR és Raman spektroszkópia
- * Röntendiffrakciós módszerek
- * Szilárd test NMR spektroszkópia
- * Piknométeres sűrűségmérés
- *

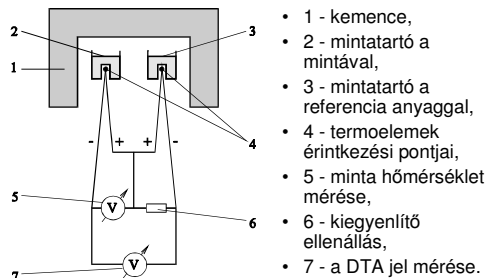
...Megválaszolendő kérdések:

- * Hány polimorf módosulatban kristályosították az adott anyagot?
- * Melyik a termodinamikailag stabilis forma adott körülmények között?
- * Hogyan tudjuk előállítani?
- * Ha az anyagnak polimorf módosulatai vannak Azok enantiotrópok vagy monotrópok (lásd később).
- * Ha enantiotrópok hol van az átalakulási pont?
- * Melyik az forma vagy formák amely termodinamikailag metastabil(ak), de kellő ideig eltarthatók hogy gyógyszer lehessen? (A metastabil formák oldékonysága és oldhatósága)

A termikus analízis főbb módszerei

Vizsgált jellemző	Módszer
Tömeg (m), tömegváltozás (Δm), tömegváltozási sebesség (dm/dt)	Termogravimetria, TG Derivatív termogravimetria, DTG
Hőszínezet (ΔT), entalpia-változás (ΔH), hőáram (Q)	Differenciális termoanalízis, DTA Differenciális pásztázó kalorimetria, DSC
Felszabaduló gázok elemzése	Termogáz-titrimetria, TGT Fejlődőgáz-detektálás, EGD Fejlődőgáz-analízis, EGA Emanációs termoanalízis, ETA
Visszamaradó kristályos szilárd fázisok elemzése	Magas-hőmérsékletű por-röntgendiffrakció, HT-XRD
Méret, méretváltozás, megnyúlás, hőtágulás	Termodilatometria, TD
Mechanikai tulajdonságok (alakváltozások külső erők alatt is)	Termomechanikai analízis, TMA Dinamikus termomechanikai analízis, DMA
Külső megjelenés, morfológia, Elektromos, mágneses, optikai, ill. spektrális tulajdonságok, stb.	Termomikroszkópia, stb.

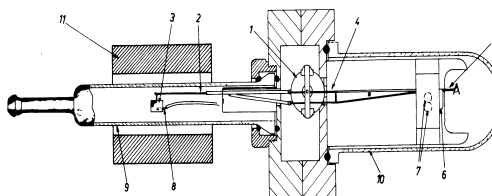
Differenciális termoanalízis (DTA) – hőszínezet, entalpiamérés



- 1 - kemence,
- 2 - mintatartó a mintával,
- 3 - mintatartó a referencia anyaggal,
- 4 - termoelemek érintkezési pontjai,
- 5 - minta hőmérséklet mérése,
- 6 - kiegyenlítő ellenállás,
- 7 - a DTA jel mérése.

Termogravimetria (TG)

– tömegváltozás mérése termomérleggel



- 1 - tekercs, 2 - kvarc rúd, 3 - mintatartó, 4 - hideg mérlegkar,
- 5 - ellensúly, 6 - a mérlegkarra szerelt zászló, résszel, 7 - fotóérzékelők,
- 8 - minta termoelem, 9 - kvarc cső, 10 - üvegbura, 11 - kemence

Szimultán TG/DTA: A Derivatográf

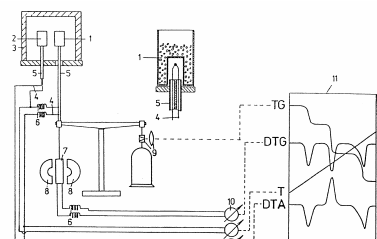
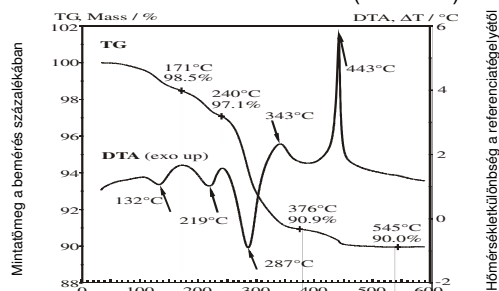


Fig. 3.1.1 Derivatograph for simultaneous TG, DTG and DTA.
1) Sample, 2) reference material, 3) furnace, 4) thermocouples, 5) corundum tubes, 6) flexible junction, 7) coil, 8) magnet, 9) optical system, 10) galvanometer, 11) photographic paper

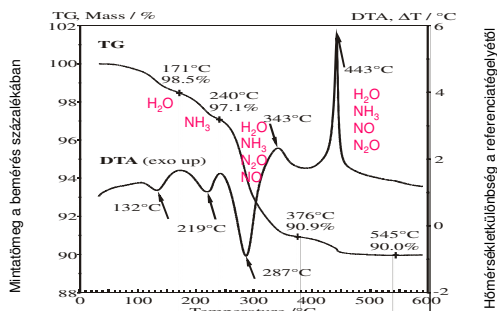
Paulik Ferenc, Paulik Jenő, Erdey László, Z. Anal. Chem., 160 (1958) 241

Szimultán termogravimetria és differenciális termoanalízis (TG/DTA)



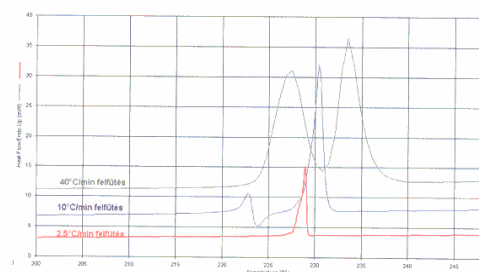
- Ammónium paravoframát $(\text{NH}_4)_{10}[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{42}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ termikus bomlása levegőben

EGA: TG/DTA-MS és TG-FTIR



- Ammónium paravoframát $(\text{NH}_4)_{10}[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{42}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ termikus bomlása levegőben

A fűtési sebesség hatása



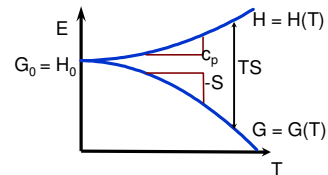
Termikus módszerek előnyök hátrányok

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mintaelőkészítés viszonylag egyszerű • Termodinamikai mennyiségek közvetlenül • Szimultán mérések (entalpia és kémiai reakció) • Kapcsolható más módszerekkel (MS, FT-IR) | <ul style="list-style-type: none"> • Kalibrálás szükséges • Kísérleti körülmények hatása • Reprodukálhatóság • Nincs szerkezeti információ |
|--|--|

Zárt rendszerre különböző módszerekkel kapott adatok összevetése – energia/hőmérséklet diagrammok

Komplex polimorf rendszerek elemzésének alapvető eszköze.

A Gibbs-Helmholtz egyenlet szemkvantitatív grafikus reprezentációja polimorf rendszerekben is.



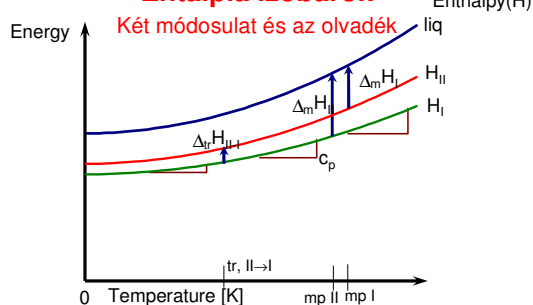
Irodalom

- * Buerger, M.J. **Crystallographic aspects of phase transformations.** In Smoluchowski, R., Mayer, J.E. and Weyl, W.A. (eds.), *Phase transformation in Solids*, John Wiley and Sons, New York, 1951, pp. 183-211.
- * Burger, A. and Ramberger, R. **On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I: Theory of Thermodynamic Rules.** *Mikrochim. Acta II* (1979) 259-271.
- * Burger, A. and Ramberger, R. **On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II: Applicability of Rhermodynamic Rules.** *Mikrochim. Acta II* (1979) 273-316.
- * Grunenberg, A., Henck, J.-O. and Siesler, H.W. **Theoretical and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances.** *Int.J.Pharm.* **129** (1996)147-158.

Termodinamikai alapok (Közelítések) Hőkapacitás és entalpia

- * Minden kristályformának saját hőkapacitása van ami az entalpia (H) és a hőmérséklet (T) függvénye. $C_p = (\partial H / \partial T)_p$
- * A szilárd anyagok összenyomhatatlanok, ezért az állandó térfogaton vagy állandó nyomáson mért hőkapacitások egyenlőek.
- * A hőmérséklet növelésével a hőkapacitás nő. (T és H mindig pozitív.)
- * A H izobárok két módosulatra párhuzamosak. Távolságuk az átalakulási entalpia ($\Delta_v H$, transition enthalpy) ami közvetlenül mérhető (DSC).
- * Az ideális kristályban az abszolút 0 hőmérsékleten nincsenek rácsrezgések. A hőkapacitás 0 K-en zéró.

Entalpia izobárok

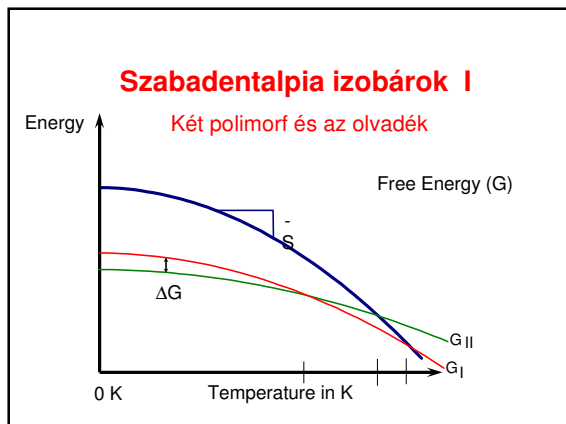


Termodinamikai alapok (közelítések)

Szabadentalpia (Gibbs energia) és entrópia : $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

- * Termodinamikai állapotfüggvények
- * $T = 0 \text{ K}, G = H.$
- * Az entrópia a szabadentalpia hőmérséklet szerinti deriváltja $\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p = -S$
- * Mivel S mindig pozitív G csökken a hőmérséklet növelésével.
- * Két kristály forma G izobárai konvergálnak és soha sem metszik egymást kétszer.

Gibbs-Helmholtz egyenlet: $\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p = -\frac{H}{T^2}$



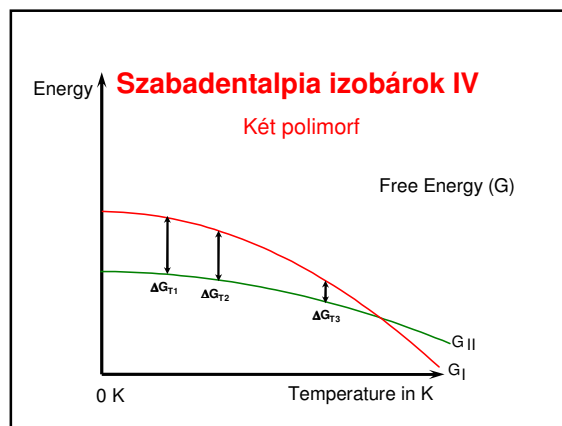
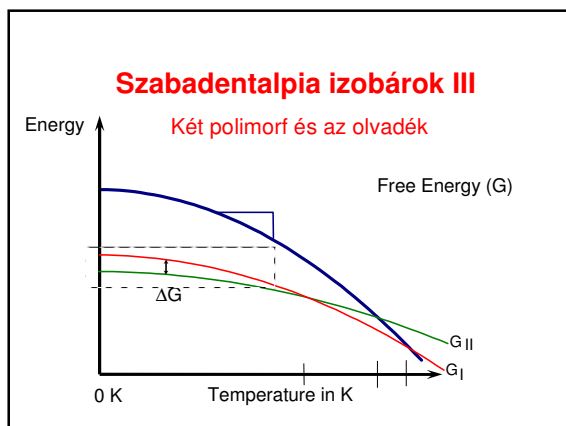
Szabadentalpia izobárok II

A különböző módosulatok G-izobárjai oldhatósági kísérletekből határozhatóak meg

Termodinamikai háttér

$$\Delta G_{II(s)-I(s)} = R \cdot T \cdot \ln \frac{m_{II}}{m_I}$$

m_I : adott oldószerben a II. módosulat oldhatósága
 m_{II} : ugyanabban az oldószerben az I. módosulat oldhatósága



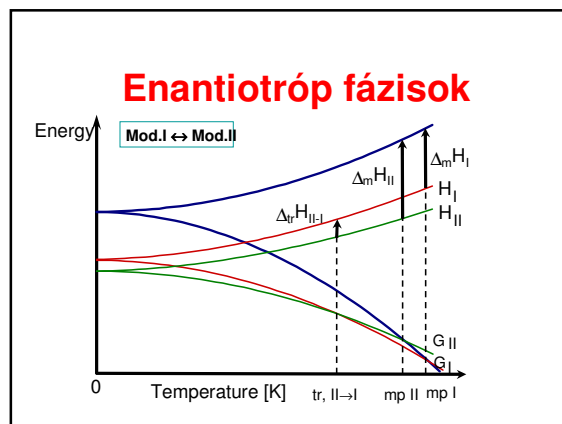
Enantiotropizmus és monotropizmus

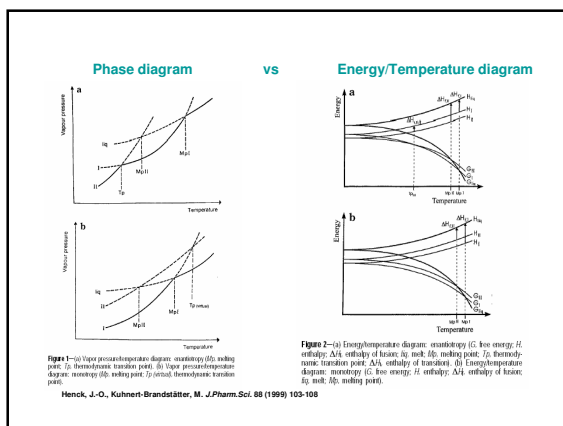
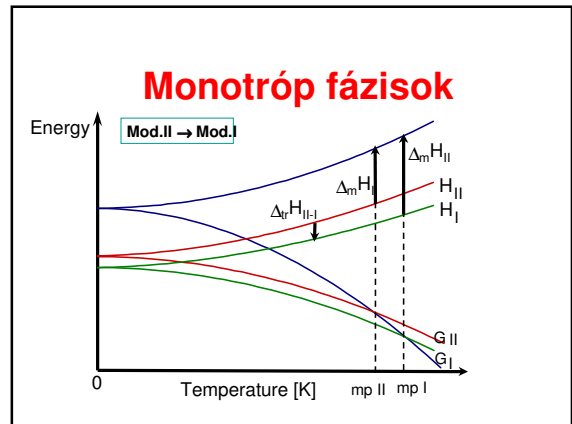
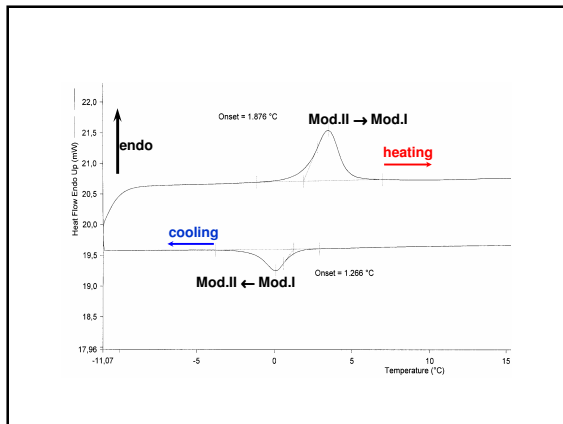
A szilárd anyagok fázisátalakulása termodinamikailag **reverzibilis** vagy **irreverzibilis**.

Azok a módosulatok, amelyek egymásba reverzibilisen átalakulnak a folyadék vagy gázállapot elérése nélkül **enantiotróp** polimorfok.

Ha a módosulatok nem alakulhatnak át egymásba akkor a rendszer **monotróp**.

(Csak olvadékon vagy oldaton keresztül)





Burger-Ramberger szabályok I. Átalakulási hő szabály

- Ha valamely hőmérsékleten endoterm átalakulást tapasztalunk akkor ez alatt lennie kell egy átalakulási pontnak, a két szilárd fázis enantiotróp.

Burger-Ramberger szabályok I. Átalakulási hő szabály

- Ha valamely hőmérsékleten exoterm átalakulást tapasztalunk akkor ez alatt NINCS átalakulási pont, vagyis a két fázis monotróp.

Burger-Ramberger szabályok II. Olvadáshő szabály

- Ha a magasabb olvadáspontú formának kisebb az olvadáshője a két forma **enantiotróp**
- Minden más esetben monotróp fázisok**

Burger-Ramberger szabályok III. Sűrűség és IR sáv szabály

- Ha az egyik formának **kisebb** a sűrűsége, akkor abszolút 0 fokon a kristályformája **kevésbé** stabilis.
- Ha egy hidrogén kötéses molekula esetén az adott módosulat IR spektrumának első sávja nagyobb hullámszámnál van, akkor ennek a módosulatnak nagyobb az entrópiája.

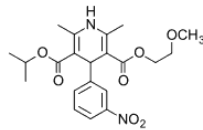
Enantiotróp - monotróp

Data	Monotropism	Enantiotropism	
		< tp	> tp
Heat of transition	exothermic	exothermic	endothermic
Heat of fusion	I > II		II > I
Heat capacity	II > I		I > II
Entropy	II > I		I > II
Entropy of fusion	I > II		II > I
Solubility (in a given solvent)	II > I	I > II	II > I
Density	I > II		II > I
Physical stability	I > II	II > I	I > II

Mod.I: higher melting form
Mod.II: lower melting form
< below the thermodynamic transition point
> above the thermodynamic transition point

Nimodipin

- Vérnyomáscsökkentő, Ca-csatorna blokkoló, ma az agy bevezéréseinek kezelésére használják (**subarachnoid hemorrhage, SAH**)



- Systematic (IUPAC) name**
3-(2-methoxyethyl) 5-propan-2-yl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

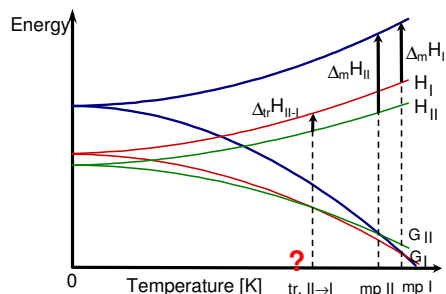
Példa: Nimodipine¹

Két módosulat szobahőmérsékleten:

	Mod.I	Mod.II
Olvadáspont [°C]	124	116
Olvadáshő [kJ mol ⁻¹]	39	46
Mért sűrűség [g cm ⁻³]	1.27	1.30
Számított sűrűség Xray [g cm ⁻³]	1.271	1.303
Oldhatóság vízben, 25 °C [mg/100mL]	0.036	0.018

¹ Grunberg, A., Kell, B. and Henck, J.-O. *Int. J. Pharmaceutics* 118 (1995) 11-21.

Nimodipine



Példa: Nimodipine

	Mod.I	Mod.II
Olvadáspont [°C]	124	116
Olvadáshő [kJ mol ⁻¹]	39	46

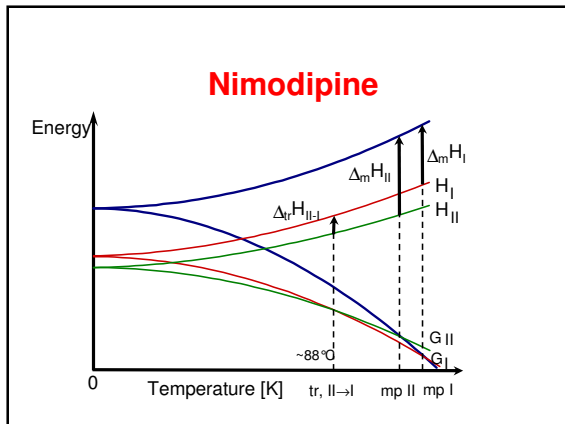
$$T_{p,calc.} = 82 \text{ °C}$$

$$T_{p,exp.} = 88 \pm 8 \text{ °C (kísérletileg mért)}$$

$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,1}) \cdot (T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,1}) \cdot \ln\left(\frac{T_{f,1}}{T_{f,2}}\right)} \quad (C_{p,liq} - C_{p,1}) = k \cdot \Delta H_{f,1}$$

$$k = 0.005$$

Yu, L., *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 966-974; Henck, J.-O., Ph.D.Thesis 1996



2 Módosulat

Mod.I - Mod.II E or M

E : Enantiotróp
M : Monotróp

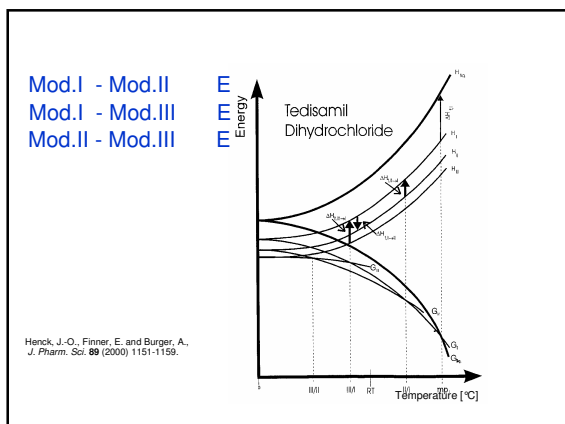
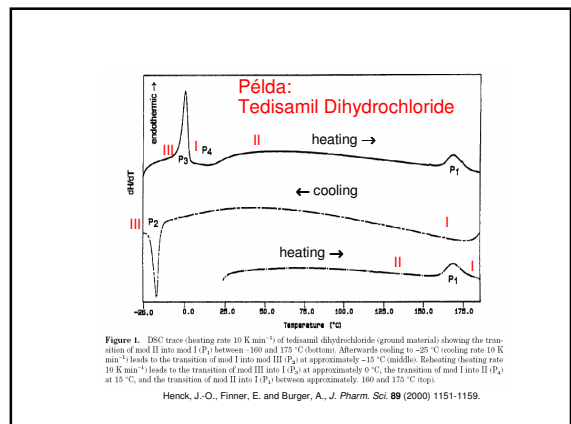
3 Módosulats

Mod.I - Mod.II	E	E	E	M	M	E	M	M
Mod.II - Mod.III	E	E	M	M	E	M	E	M
Mod.I - Mod.III	E	M	M	M	E	E	M	E

G-izobár metszéspontok 3 2 1 0 2 2 1 1

Tedisamil

- Systematic (IUPAC) name:** 3,7-bis(cyclopropylmethyl)-3,7-diazaspiro[bicyclo[3.3.1]nonane-9,1'-cyclopentane]
- Tedisamil** (planned trade name **Pulzium**) is an investigational class III **antiarrhythmic** for **atrial fibrillation** and atrial flutter. It is currently being developed by Solvay and is currently under regulatory review by the **United States Food and Drug Administration**.
- On **April 25, 2007**, Solvay submitted a New Drug Application for tedisamil, and on **December 12, 2007**, the Cardio-Renal Advisory Committee of the FDA voted against approval of tedisamil, at this time, requesting that Solvay Pharmaceuticals provides additional information to the FDA.^[1]



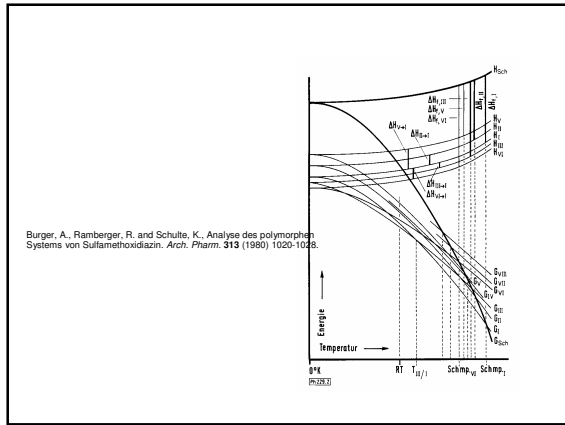
Példa: Sulfamethoxidiazin (Sulfameter)

Tab. 1: Kenndaten der SMD-Modifikatonen, welche im Einstoffsystem realisierbar sind. (Temp. in °C, Enthalpieeffekte in kJ/Mol.)

Modifikation (Schmp.°)	I (210–212)	II (197–199)	III (197)	IV (181–183)	V (179–181)	VI (178–180)
Schmelzwärme + 95 % VB	38,7 ± 0,4	(ca. 32)	(ca. 42)
Umwandlungswärme in Mod. I + 95 % VB	-1,9 ± 0,2	ca. +1	-5,1 ± 0,7	+0,8 ± 0,1
gemessen bei 25 °C (ca.)	165	185	110	115
Umwandlungspunkt mit Mod. I (III)	ca. 130	< -30 (< -30)
Löslichkeit bei ca. 25 °C	> III	> VI	am niedrigsten	> II	> IV (am höchsten)	> I
Dichte ²³ [g/cm ³] I	1,497	1,499	1,505
1. Peak im IR-Spektrum [cm ⁻¹]	3470	3480	3425	3475	3390
Berechnung nach ³⁻⁵⁾	I	II	III	IV
Berechnung nach ⁶⁻¹⁷⁾⁽¹³⁾	I (α)	III (β)	II

+ III und VI: diese Arbeit, übrige nach **Kuhnert**⁶⁾; ++ nach **Bettinetti**⁹⁾; ber. Werte.

Burger, A., Ramberger, R. and Schulte, K., Analyse des polymorphen Systems von Sulfamethoxidiazin. *Arch. Pharm.* **313** (1980) 1020-1028.



- ### Feladatok
- Enantiotróp és monotróp rendszerek keresése (WWW)
 - Tedisamil és Sulfametoxidiazin: szerkezet, hatásmechanizmus
 - DSC konvenció (exoterm és endoterm folyamatra)

Következik
Szabadalmak