

Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa

V. Számítási kémia - Polimorfok jóslása

Bényei Attila

Öveges József ösztöndíjas
Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék
2007

Tematika I

<http://puma.unideb.hu/~xray/oveges/gyogyszerhatoa/gyogyszerhatoa.html>

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.

Tematika II

<http://puma.unideb.hu/~xray/oveges/gyogyszerhatoa/gyogyszerhatoa.html>

4. A kristályok növekedésének termodinamikája és kinetikája. Gócképződés – gócnövekedés, morfológia. A polimorfok képződésének kontrolálása. 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 felvételekre. 'Preferred orientation.' Mennyiségi XRPD. Saját eredmények.
7. Egykristály röntgen diffrakció. Polimorfok szerkezeti kérdései. Hidrogén hidas szerkezetek gráfelméleti leírása. Saját eredmények.

Ellenőrző kérdések I.

- Mi a polimorfizmus?
- Mikor ismerték fel a jelenséget (kb.)
- Mit jelent:
 - ANDA
 - Gibbs energia
 - Monotróp és enantiotróp rendszer
 - Konformációs polimorfizmus

Ellenőrző kérdések II, Burger-Ramberger szabályok

Mi között teremti összefüggést?

- I. Átalakulási hő szabály**
Ha valamely hőmérsékleten exoterm átalakulást tapasztalunk akkor ez alatt NINCS átalakulási pont, vagyis a két fázis monotróp.
Ha valamely hőmérsékleten endoterm átalakulást tapasztalunk akkor ez alatt lennie kell egy átalakulási pontnak, a két szilárd fázis enantiotróp.
- II. Olvadáshő szabály**
Ha a magasabb olvadáspontú formának kisebb az olvadáshője a két forma **enantiotróp**
Minden más esetben, **monotróp** fázisok
- 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 hullámszámmal van, akkor ennek a módosulatnak nagyobb az entropiája.

Ellenőrző kérdések IV.

- Mik a szabadalmaztathatóság követelményei?
- Mik az egykristályok?
- Mi a kémiai potenciál?
- Mi a különbség a homogén és a heterogén gócképződés között?
- Milyen kinetika írja le a gócképződés?
- Mik a gócnövekedés módjai.

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)].

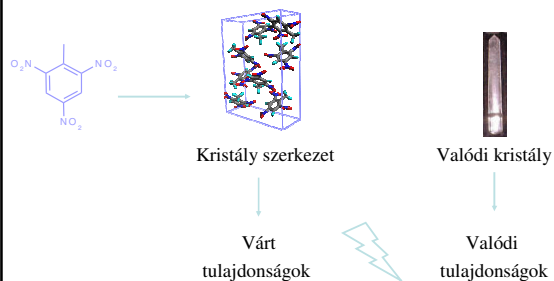
Monte Carlo módszerekkel:

[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 trial crystal structures. The process is painstaking, time-consuming and often unrewarding."

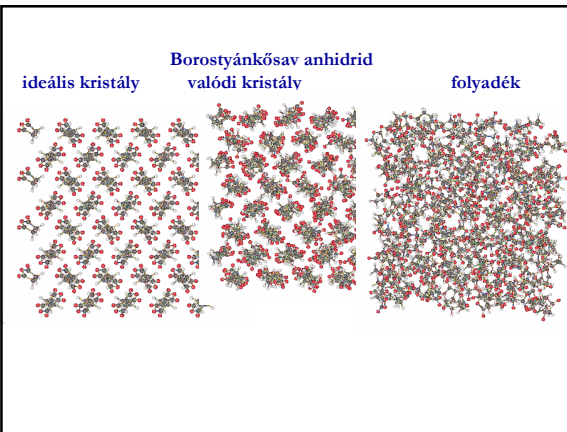
De mégis, próbálkozzunk



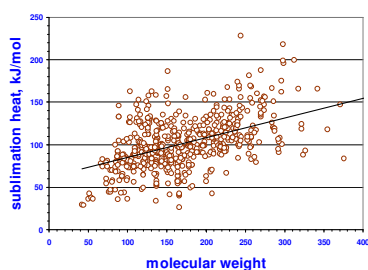
Az energiaminimum megtalálásának követelményei

- A molekula szerkezet modellezése
- Az intramolekuláris erők modellezése
- A kristály szimulálása
- Lehetséges kristályszerkezetek keresése

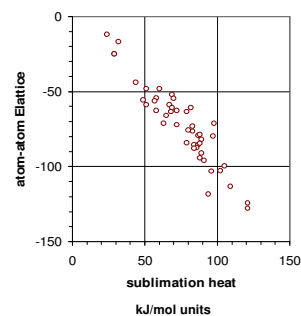
Számítási korlátok



Szerves anyagok kristálya



47 organic crystals



KÉMIAI KÖTÉS DEFINÍCIÓJA !

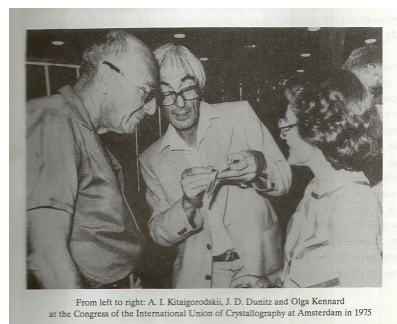


"We shall say that there is a chemical bond between two atoms or two groups of atoms in case that the forces acting between them are such as to lead to the formation of an aggregate with sufficient stability to make it **convenient** for the chemist to consider it as an independent chemical species."

L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*



Richard P. Feynman



From left to right: A. I. Kitaigorodskii, J. D. Dunitz and Olga Kennard at the Congress of the International Union of Crystallography at Amsterdam in 1975

Szoros illeszkedés: a $18 \text{ \AA}^3$ szabály!

A Hellmann-Feynman elektrosztatikus elmélet :

Born-Oppenheimer közelítés, a magok egy sztatikus, elmosott elektronfelhőt látnak és a magokat a többi mag és az elektronfelhő által kifejtett Coulomb erők mozgatják

Ha ismerjük a hullámfüggvényt akkor a kémiai kötés:

Magok közötti elektronok, több a +/- vonzás
Mint a ++ és -- taszítás

A kristályokban a kötés átlagos hatása:

$$100/15 \approx 6 \text{ kJ/atom}$$

Erős hidrogén kötés (HF) 150 kJ/mol

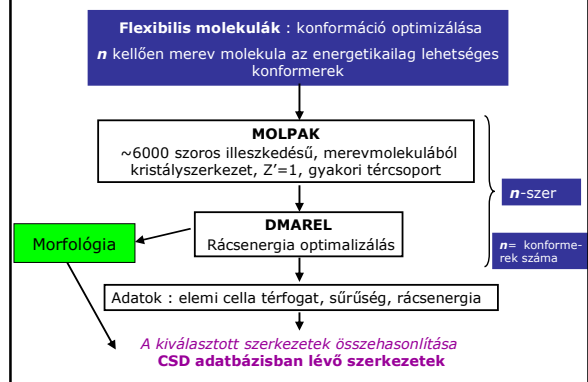
Gyenge hidrogén kötés (amid, karbonsav) 30-60 kJ/mol

Hogyan tudjuk leírni és számítani?

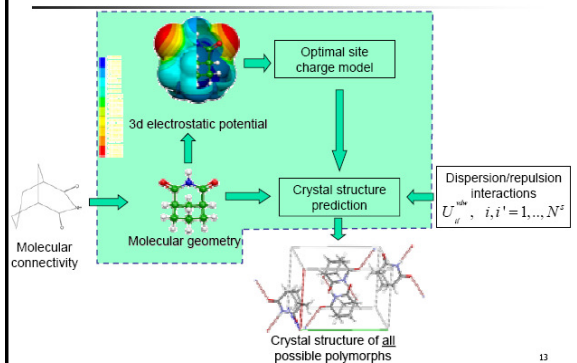
Próbálkozások, CSD

1999, ~11 x 3 guesses (2000, Acta Cryst B56, 697)	2001 ~15 x 3 guesses (2002, Acta Cryst B58, 647)	2004 ~18 x 3 guesses (2004, Acta Cryst B in preparation)
Motherwell, Lommerse, Ammon, Dunitz, Gavezzotti, Hofmann, Leusen, Moolij, Price, Schweizer, Schmidt, van Eijk, Verwer, Williams + Dzyabchenko, Scheraga + Facelli, Pantelides, DellaValle		
Rigid Polymorphic Stable 0 Metastable 4	Rigid 2 correct	Rigid Unfortunatel y not blind 6 correct Replacemen t Rigid 0 correct
Rigid 1 correct	Rigid Pure enantiomer 2-4 correct	Rigid 1 correct
Flexible 1 correct	Flexible 0 correct New polymorph found later	Flexible 0 correct

Polimorf jóslás, folyamatábra



Overview of methodology - rigid molecules



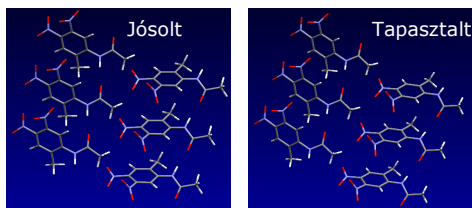
Nehézségek

- Kvantumkémiai számítások hibája összevethető a polimorfok közötti energiakülönbséggel (5-10 kcal/mol)
- A másodlagos kölcsönhatások irányfüggő modellezése
- A molekula konformációja – nagy energiakülönbségek
- A tapasztalt szerkezet nem biztos, hogy globális energiaminimum
-

Eredmények

A tapasztalt kristályszerkezet nagyobb energiájú konformer, mint a minimumokban lévők!

When just the observed conformer is used as the rigid probe in the search the observed structure is found as global minimum in lattice energy



A rácsenergia minimalizálása

$$\begin{aligned}
 & \min_{\{l_i, a_i, \alpha_i(1,2,3)\}, \{R_i\}, \{r_{ij}, j=2, \dots, N\}, \{q_i, \theta_i, \delta_i, j=1, \dots, N\}} \\
 & \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N U_{ijkl} \left(\left\| \mathbf{r}_{ji} - \mathbf{r}_{kl} + \mathbf{R} \cdot \mathbf{n} \right\| \right) \\
 & + \frac{2\pi}{V} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N q_i q_j q_k q_l \sum_{\mathbf{k} \in \mathbf{BZ}} \frac{1}{|\mathbf{k}|} e^{-\frac{|\mathbf{k}|^2}{4\alpha^2}} \rho(\mathbf{k}) \rho^*(\mathbf{k}) \\
 & + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N q_i q_j q_k q_l \frac{\text{erfc}(\alpha \left\| \mathbf{r}_{ji} - \mathbf{r}_{kl} + \mathbf{R} \cdot \mathbf{n} \right\|)}{\left\| \mathbf{r}_{ji} - \mathbf{r}_{kl} + \mathbf{R} \cdot \mathbf{n} \right\|} \\
 & - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left(\frac{2\alpha q_i^2}{\sqrt{\pi}} + q_i \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N \frac{\text{erf}(\alpha \left\| \mathbf{r}_{ji}^{\text{bf}} - \mathbf{r}_{kl}^{\text{bf}} \right\|)}{\left\| \mathbf{r}_{ji}^{\text{bf}} - \mathbf{r}_{kl}^{\text{bf}} \right\|} \right) + \frac{2\pi}{3V} \left\| \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}_i \right\|^2 + PV
 \end{aligned}$$

van der Waals interactions (short range)

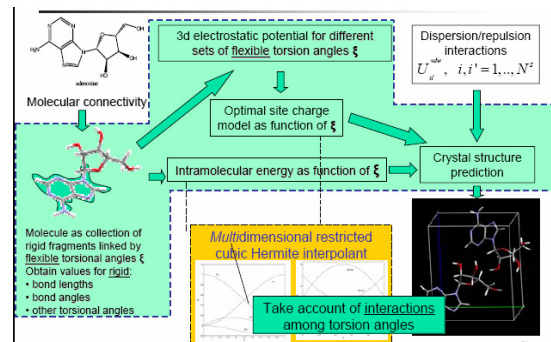
Electrostatic interactions due to distributed charges (long range)

Molecular correction, dipolar correction and pressure term

Kölcsönhatások

- Elektrosztatikus(Coulomb) $\sim r^{-2}$
- Van der Waals
- Diszperziós (London) $\sim r^{-6}$
- Taszító

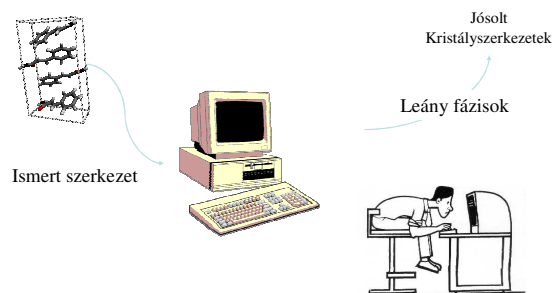
Flexibilis molekulák, még nehezebb



Szükséges

- Egyéb kísérleti eredmény (termikus módszerek)
- Adatbázisok – hasonló szerkezetek
- Elmélet fejlődése
- Számítási módszerek fejlődése

Polimorfok jóslása – határtalan lehetőségek



Következik:

Röntgendiffrakció alapjai