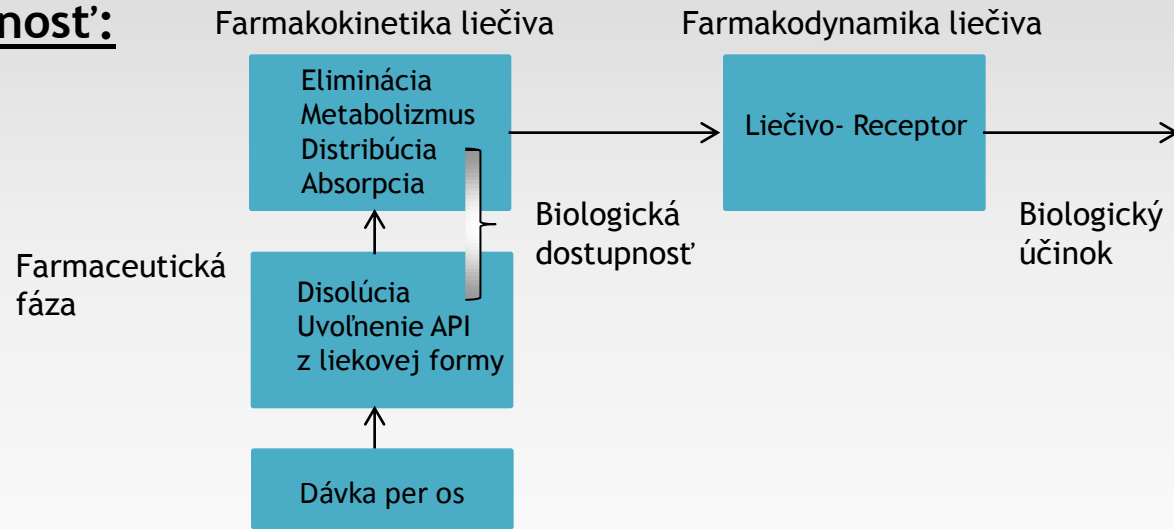


Olívia Policianová
Martina Urbanová

NMR spektroskopia systémov polymér- liečivo, relaxačné experimenty v pevnej fáze, ^1H - ^1H MAS NMR

Biodostupnosť a biofarmaceutický klasifikačný systém (BCS)

Biodostupnosť:



Biofarmaceutický klasifikačný systém (BCS):

P E R M E A B I L I T Y	H I G H	Class II lipophilic simvastatin	Class I amfifilic pravastatin
	L O W	Class IV problematic acyklovir	Class III hydrophilic gabapentin
		LOW	HIGH
		SOLUBILITY	

- **API II. a IV. triedy** - nízka biodostupnosť
 - kardiovaskulárne ochorenia, rakovina, cukrovka, psychické onemocnenia
 - 40 - 60 % liečiv
- **Vysoko rozpustná API** - ak maximálna dávka sa rozpustí v < 250 ml vodného média v rozmedzí pH 1 - 7,5
- **Vysoko permeabilná API** - ak maximálna dávka sa vstrebe > 90 % v GIT

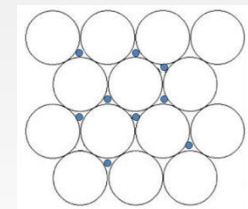
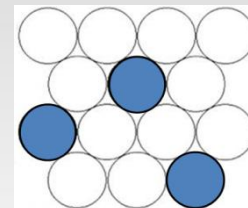
Zvýšenie biodostupnosti a API-polymér systémy

Spôsobychemickej úpravy API: soli, hydráty, glykosilované deriváty, proliečivá, kokryštaly, tuhé disperzie

Spôsobofyzikálnej úpravy API: tvorba kryštalických polymérov, amorfov, lyofilizácia, kryštalizácia riadená popr. za superkritických podmienok (napr.: dusík), sprejové sušenie, mikronizácia liečivej látky, kryomletie

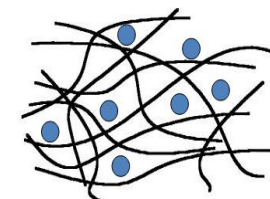
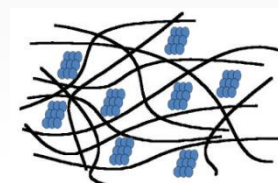
Tuhé disperzie:

- dispergovanie hydrofóbných molekúl API do hydrofilnej matrice napr.: polyméru



API-polymér systémy:

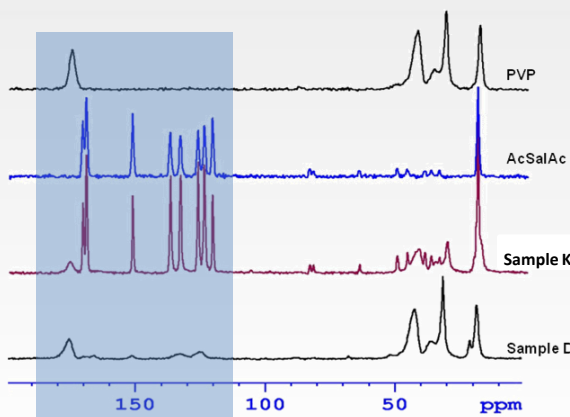
- **API** - látka s nízkou rozpustnosťou
 - acetylsalicylová kyselina (AcSalAc) (modelový systém)
 - simvastatin
- **Polymér** - hydrofilný, biodegradovateľný, netoxický
 - polyethylenglykol (PEG)
 - poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEO)
 - poly[N-(2-hydroxypropyl)metakrylamid] (HPMA)
 - polyvinylpyrrolidon (PVP)
- **Rozpúšťadlo** - rozpúšťa API i polymér, biodegradovateľné, netoxické
 - voda
 - ethanol (Eth)
 - T-butanol (T-but)
- **Vznik tuhých disperzií popr. kokryštálov pomocou lyofilizácie a voľnej kryštalizácie**



Základný screening API-polymér systémov

¹³C CP MAS/NMR:

Modelové systémy

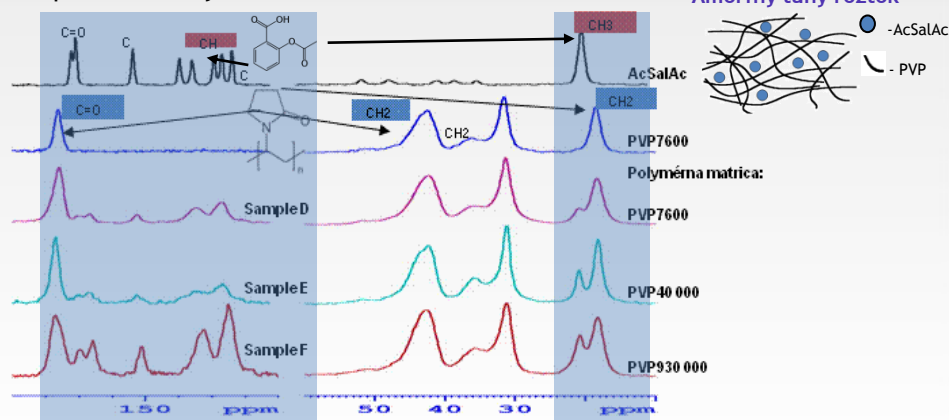


Sample K: AcSalAc/ T-but, 70 % + PVP7600/ T-but, 30 %
 Sample D: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP7600/ T-but, 70 %

← Predpoklad tvorby
kryštalického systému

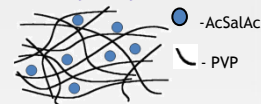
← Predpoklad tvorby
amorfného tuhého
roztoku

Predpoklad tvorby amorfného tuhého roztoku



Sample D: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP7600/ T-but, 70 %
 Sample E: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP40 000/ T-but, 70 %
 Sample F: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP930 000/ T-but, 70 %

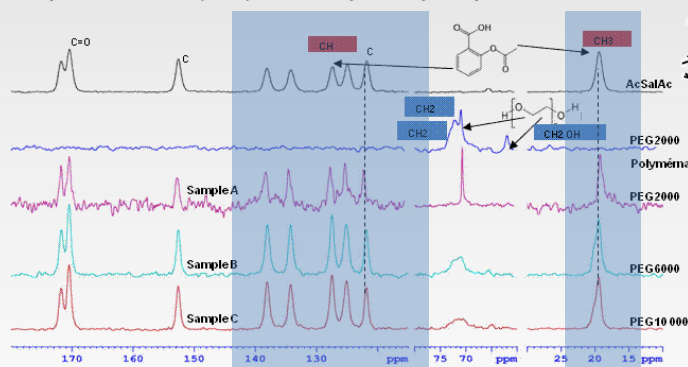
Amorfný tuhý roztok



Základný screening API-polymér systémov

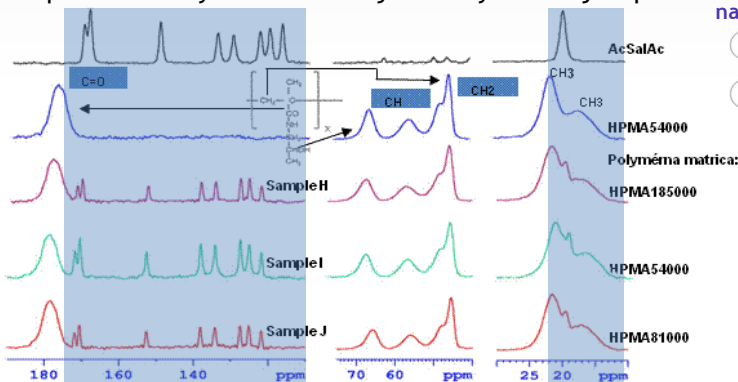
¹³C CP MAS/NMR:

Predpoklad tvorby kryštalickej tuhej disperzie



- Sample A: AcSalAc/ T-but, 30 % + PEG2000/ T-but, 70 %
- Sample B: AcSalAc/ T-but, 30 % + PEG6000/ T-but, 70 %
- Sample C: AcSalAc/ T-but, 30 % + PEG10 000/ T-but, 70 %

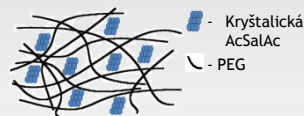
Predpoklad tvorby intersticiálnej nanokryštalickej disperzie



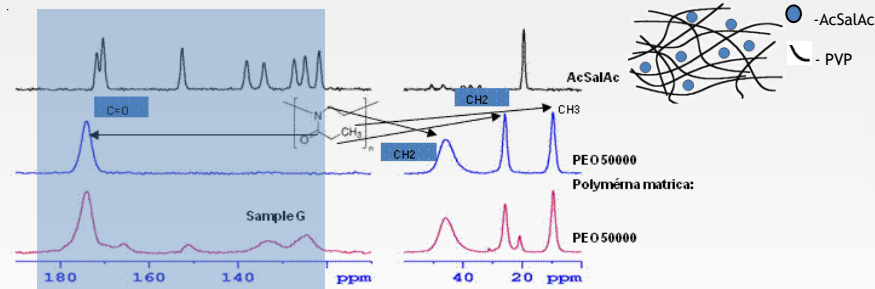
- Sample H: AcSalAc/ T-but, 30 % + HPMAs185000/ water, 70 %
- Sample I: AcSalAc/ T-but, 30 % + HPMAs4000/water, 70 %
- Sample J: AcSalAc/ T-but, 30 % + HPMAs81000/ water, 70 %

Modelové systémy

Kryštalická tuhá disperzia



Amorfny tuhý roztok



- Sample D: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP7600/ T-but, 70 %
- Sample E: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP40 000/ T-but, 70 %
- Sample F: AcSalAc/ T-but, 30 % + PVP930 000/ T-but, 70 %
- Sample G: AcSalAc/ T-but, 30 % + PEO50000/ water, 70 %

Intersticiálna nanokryštalická disperzia

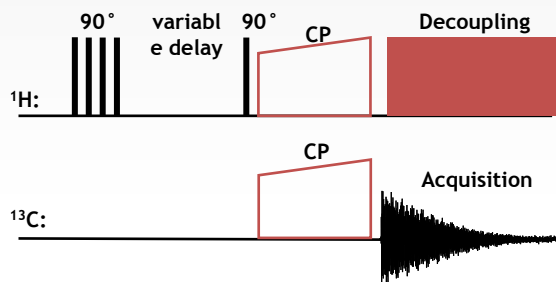


Relaxačné experimenty v pevnej fáze

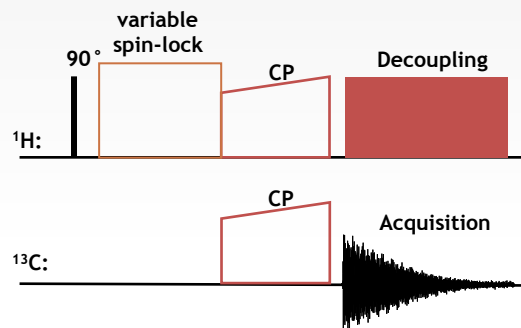
Relaxačné experimenty ssNMR:

- T_1 (^1H) CP/MAS NMR - skúma homogenitu domén o veľkosti 10-100nm
 - $T_{1\rho}$ (^1H) CP/MAS NMR - skúma homogenitu domén o veľkosti <10nm
 - T_1 (^{13}C) CP/MAS NMR - skúma pohyby molekúl vo frekvenčnej oblasti 10-100MHz
 - $T_{1\rho}$ (^{13}C) CP/MAS NMR - skúma pohyby molekúl vo frekvenčnej oblasti 10-100kHz
- štúdium morfológie miešateľnosti systému
- potvrdenie homogénnych tuhých disperzií
• premiešaním zložiek na molekulárnej úrovni
• ovplyvnením pohyblivosti API
- štúdium dynamiky systémov

^1H T_1 CP/MAS



^1H $T_{1\rho}$ CP/MAS



Relaxačné experimenty v pevnej fáze

Modelové systémy

Predpoklad tvorby kryštalickej tuhej disperzie

	CH	CH ₃	CH ₂	CH ₂
Sample A	670	270	0.400	0.550
T _{1ρ} (¹ H) [ms]				
T ₁ (¹ H) [s]	28.4	29.9	2.5	3
Sample B	667	272	0.351	0.570
T _{1ρ} (¹ H) [ms]				
T ₁ (¹ H) [s]	24.6	26	2.7	3.4
Sample C	662	660	0.262	0.723
T _{1ρ} (¹ H) [ms]				
T ₁ (¹ H) [s]	20.9	22.9	4.5	3.7

velkosť domén
systému = 100nm

Predpoklad tvorby amorfného tuhého roztoku

	CH	CH ₃	C=O	CH ₂	CH ₂	
Sample D	6	7	7	7	7	
T _{1ρ} (¹ H) [ms]						
T ₁ (¹ H) [s]	3.5	2.9	2.9	3	3	
Sample E	8	8	8	8.8	8.7	
T _{1ρ} (¹ H) [ms]						
T ₁ (¹ H) [s]	3.7	3.7	3.6	3.6	3.7	
Sample F	9	8.6	5	9	9.5	
T _{1ρ} (¹ H) [ms]						
T ₁ (¹ H) [s]	5.9	4	4	4.5	4	
	CH	CH ₃	C=O	CH ₂	CH ₂	CH ₃
Sample G	3.3	2.6	2.9	3.4	3.3	3.9
T ₁ (¹ H) [s]						

velkosť domén
systému je < 10nm

Predpoklad tvorby intersticiálnej nanokryštalickej disperzie

	CH	CH ₃	C=O	CH ₂	CH ₂
Sample H	38	1.9	0.9	0.9	1
T ₁ (¹ H) [s]					
Sample I	500	480	3.8	4	4
T _{1ρ} (¹ H) [ms]					
T ₁ (¹ H) [s]	13	14	1	1	1
Sample J	28	1.9	1	1	1
T ₁ (¹ H) [s]					

velkosť domény
systému je 10 - 100nm

Kryštalický API systém

AcSalAc	CH	CH ₃
T _{1ρ} (¹ H) [ms]	377	236
T ₁ (¹ H) [s]	59	57

Tvorba homogénnych tuhých disperzií

- vzájomné premiešanie API a polymeru na molekulárnej úrovni.
- vysokofrekvenčný pohyb polyméru ovplyvnil dlhú relaxáciu AcSalAc

Systémy polymérnej matrice

PEG ₂₀₀₀	CH ₂	CH ₂
T _{1ρ} (¹ H) [ms]	0.300	0.450
T ₁ (¹ H) [s]	2.2	2.3

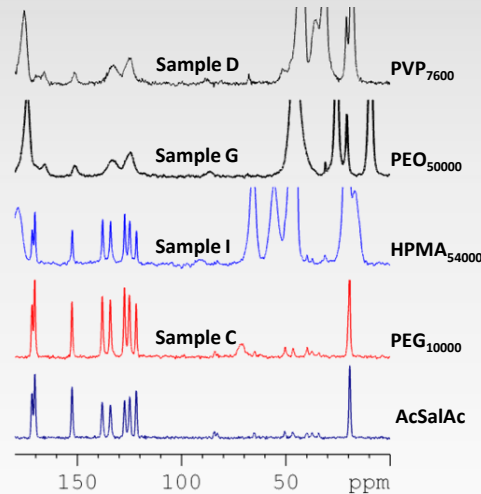
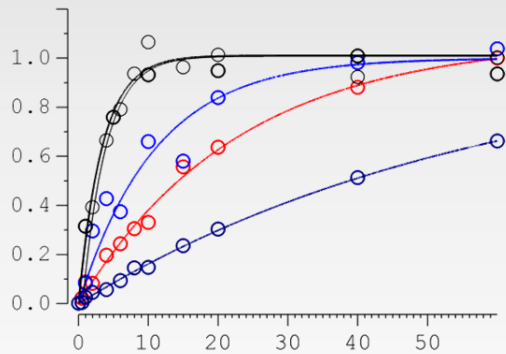
PVP ₇₆₀₀	C=O	CH ₂	CH ₂
T _{1ρ} (¹ H) [ms]	9.3	9.5	10.4
T ₁ (¹ H) [s]	2.8	2.8	3.4

PEO ₅₀₀₀₀	C=O	CH ₂	CH ₂	CH ₃
T ₁ (¹ H) [s]	2.8	2.7	2.6	2.7

HPMA ₅₄₀₀₀	C=O	CH	CH ₂
T _{1ρ} (¹ H) [ms]	5.6	5.6	5.5
T ₁ (¹ H) [s]	1	1	1

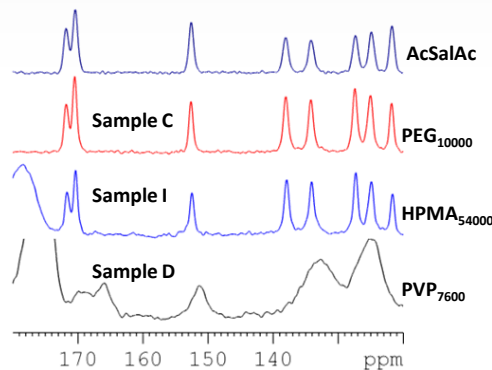
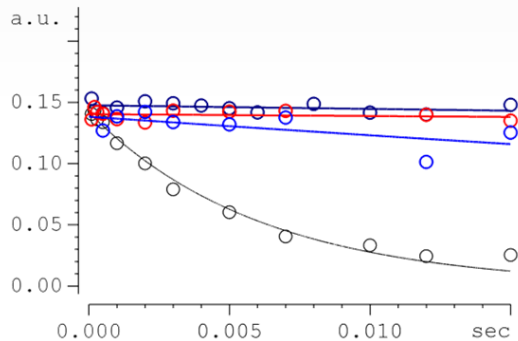
Relaxačné experimenty v pevnej fáze

T_1 (^1H) MAS/NMR



	<u>T_1 (^1H)</u>
Amorfny tuhý roztok (< 10nm)	3,5s
Intersticiálna nanokryštálna disperzia (10 - 100nm)	3,3s
Kryštálna tuhá disperzia (= 100nm)	13s
Kryštálna API	21s
Kryštálna API	59s

$T_{1\rho}$ (^1H) MAS/NMR

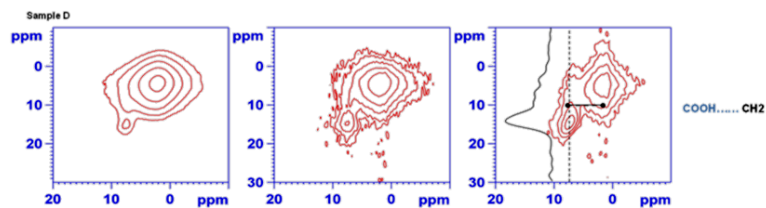
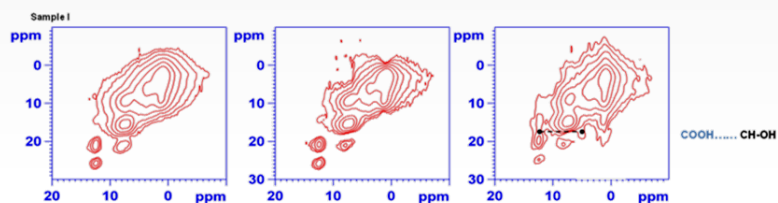
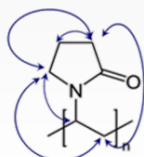
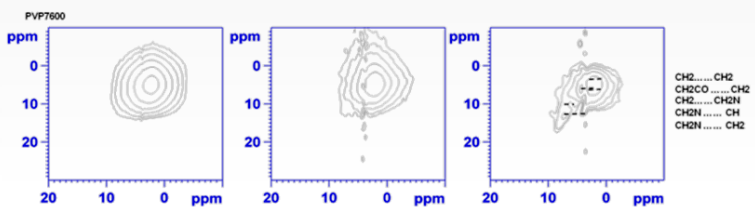
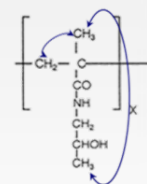
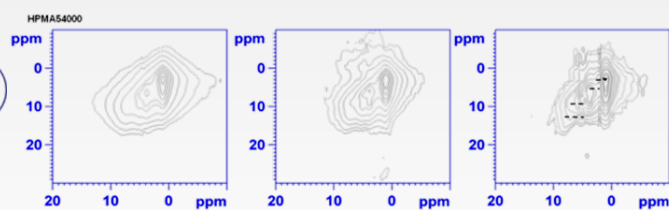
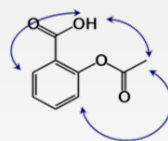
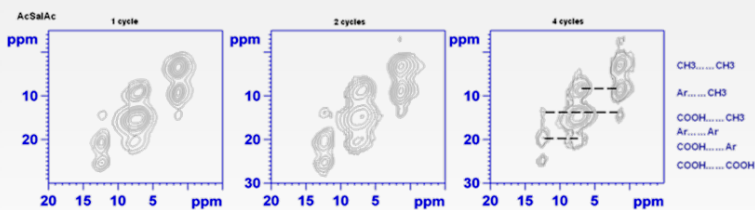


	<u>$T_{1\rho}$ (^1H)</u>
Kryštálna API	677ms
Kryštálna tuhá disperzia (= 100nm)	662ms
Intersticiálna nanokryštálna disperzia (10 - 100nm)	500ms
Amorfny tuhý roztok (< 10nm)	6ms

^1H - ^1H MAS NMR

^1H - ^1H BABA DQ/MAS NMR

- poskytuje informáciu o medziatómovej vzdialenosti ^1H , ktoré sú od seba max. 4,5 Å
- sledujeme koreláciu medzi API a polymérom
- amorfná forma - rozšírenejšie kontúry signálov
- kryštalická forma - separovanejšie kontúry signálov

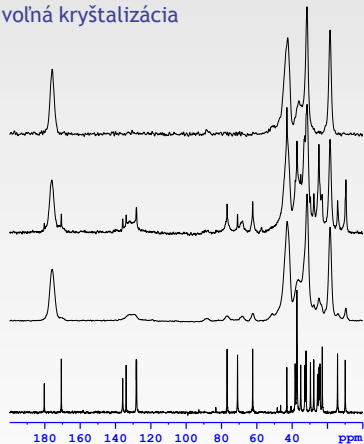


Základný screening API-polymér systémov

¹³C CP MAS/NMR:

Predpoklad tvorby amorfného tuhého roztoku

voľná kryštalizácia



PVP₇₆₀₀

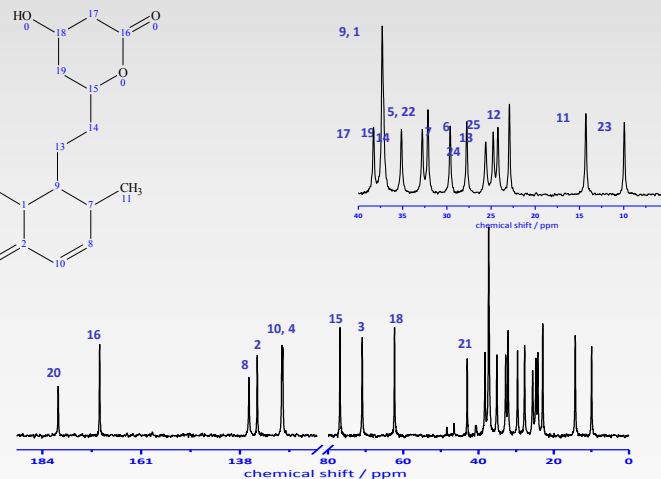
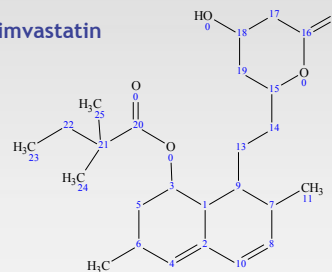
5 % Sim/EtOH: 5 % PVP₇₆₀₀/EtOH (50:50)

5 % Sim/EtOH: 5 % PVP₇₆₀₀/EtOH (20:80)

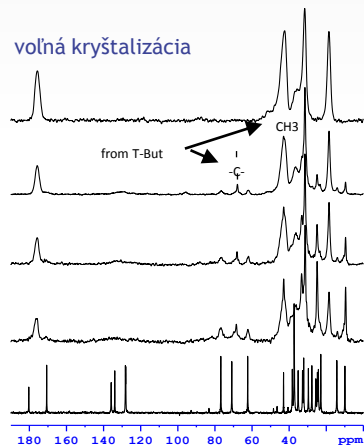
Simvastatin

Reálny systém s PVP

Simvastatin



voľná kryštalizácia



PVP₉₃₀₀₀₀

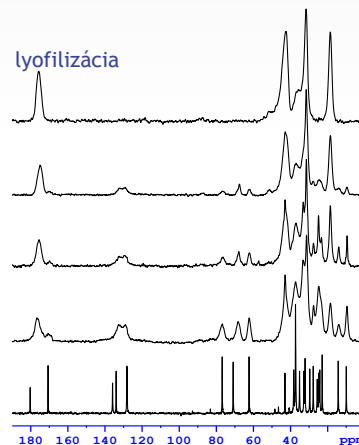
5 % Sim/T-butanol: 5 % PVP₉₃₀₀₀₀/T-butanol (30:70)

5 % Sim/T-butanol: 5 % PVP₉₃₀₀₀₀/T-butanol (50:50)

5 % Sim/T-butanol: 5 % PVP₉₃₀₀₀₀/T-butanol (70:30)

Simvastatin

lyofilizácia



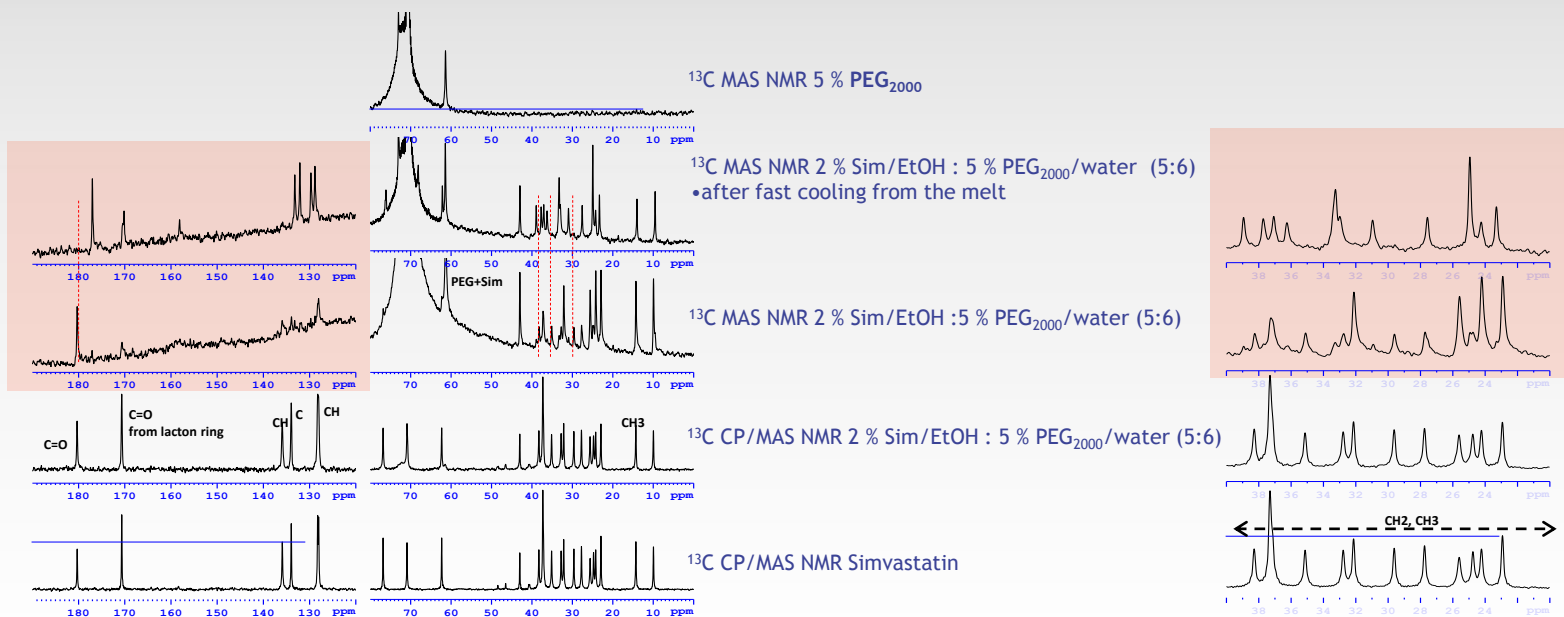
Raman microspectroscopy



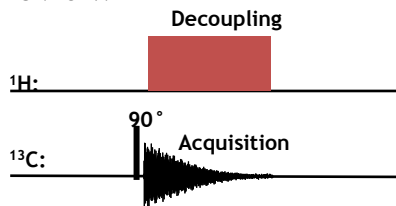
Základný screening API-polymér systémov

Predpoklad tvorby amorfného tuhého roztoku

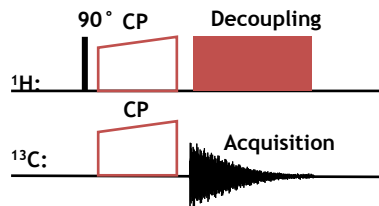
Reálny systém s PEG



^{13}C MAS NMR



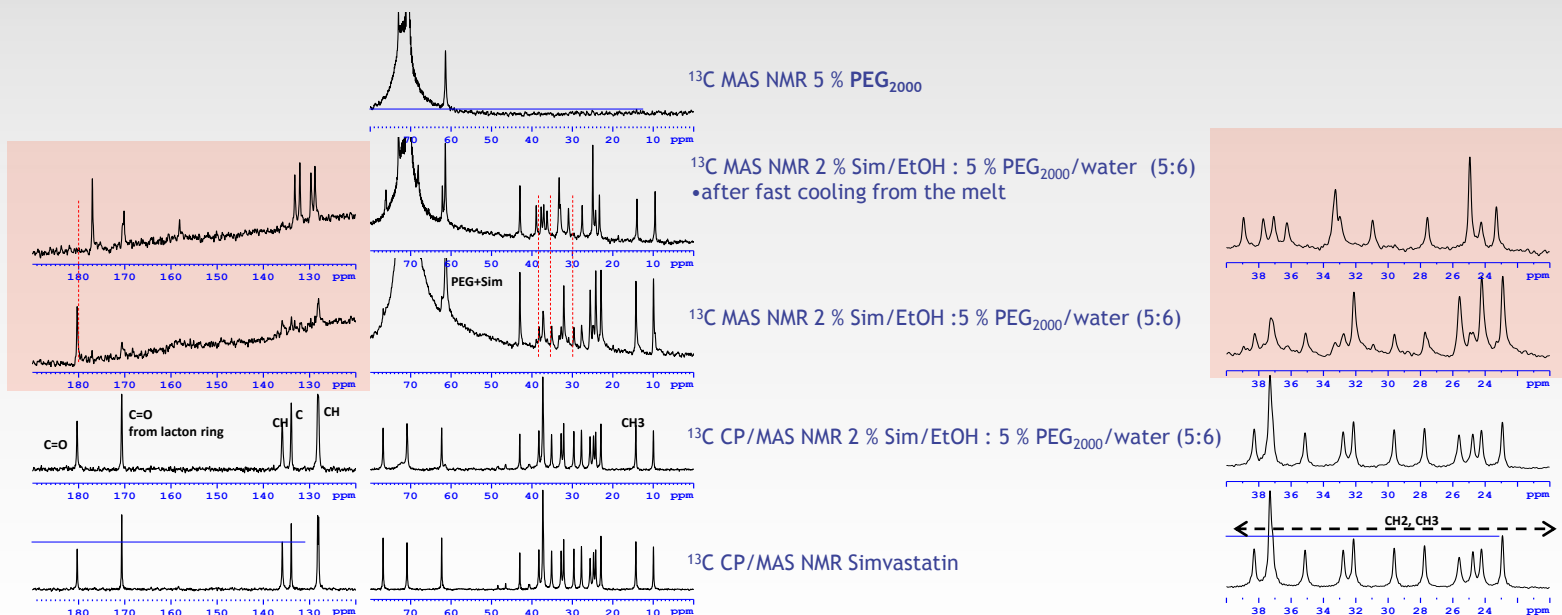
^{13}C CP/MAS NMR



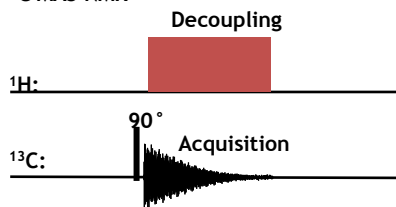
Základný screening API-polymér systémov

Predpoklad tvorby amorfného tuhého roztoku

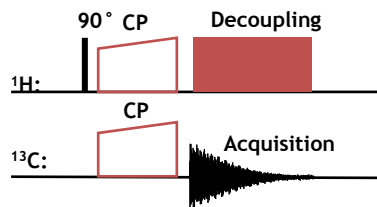
Reálny systém s PEG



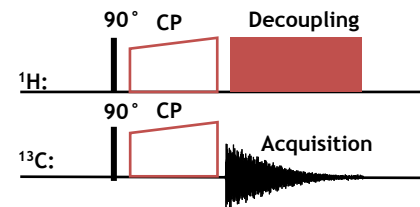
^{13}C MAS NMR



^{13}C CP/MAS NMR



Kombinácia:



Zhrnutie

- Farmaceutické disperzné systémy API-polymér na zvýšenie biodostupnosti môžeme skúmať základnými i zložitejšími typmi ssNMR experimentov:

• ¹³ C MAS NMR	}	základný screening systémov
• ¹³ C CP MAS NMR		
•T ₁ (¹ H) CP/MAS NMR	}	štúdium homogenity systémov, rozlíšenie veľkosti domén
•T _{1ρ} (¹ H) CP/MAS NMR		
•T ₁ (¹³ C) CP/MASNMR	}	štúdium dynamiky systémov
•T _{1ρ} (¹³ C) CP/MAS NMR		
• ¹ H- ¹ H BABA DQ/MAS NMR		skúma koreláciu medzi API a polymérom na kratšie vzdialenosti

- ssNMR poskytuje dôležitú, rýchlu a presnú informáciu o štruktúre a dynamike systémov pre základný výskum i farmaceutický priemysel



ĎAKUJEM ZA POZORNOST



contacts:

brus@imc.cas.cz

+420 296 809 380

+420 296 809 378

+420 296 809 377

<http://www.imc.cas.cz/nmr/>


Joint Laboratory of Solid-State NMR
IMC AS CZ and JHIPC AS CZ