3. Workshop on Solid-State NMR and Computational Methods

23. Říjen 2008, PRAHA

WSSNMR

Ústav Makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.
Heyrovského nám. 2
Praha 6

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

macro
PRAGUE

Společná laboratoř NMR spektroskopie pevného stavu
ÚMCH AV ČR, v.v.i. a ÚJH AV ČR, v.v.i.

pořádají

dne 23.10. 2008

v

klubu B
Ústavu Makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.
Heyrovského nám. 2, Praha 6

Třetí workshop NMR pevného stavu a souvisejících výpočtových metod

v rámci projektu

NMR krystalografie aktivních farmaceutických substancí pro průmyslové aplikace (NPV II – ZDRAVÝ A KVALITNÍ ŽIVOT, č.p. 2B08021)

řešitelských pracovišť

ÚMCH AV ČR, VŠCHT Praha

pod patronací vedoucích řešitelských týmů

Ing. Jiřího Bruse PhD a prof. RNDr. Bohumila Kratochvíla, DSc

Bližší informace o projektu naleznete
http://www.imc.cas.cz/nmr/projekt/projekt.htm

PROGRAM

9:15			Zahájení	
9:30	-	10:00	**Jiří Brus**, *UMCH AV ČR, v.i.i.*	**1**
10:00	-	10:30	**Bohumil Kratochvíl** *VŠCHT Praha, ČR*	**2**
10:30	-	11:15	**Michal Hušák** *VŠCHT Praha, ČR*	**3**
11:15	-	12:30	*Oběd*	
12:30	-	13:00	**Jiří Czernek** *UMCH AV ČR, v.i.i.*	**4**
13:00	-	13:45	**Jan Rohlíček**, *VŠCHT Praha, ČR*	**5**
13:45	-	14:30	**Alexander Jegorov**, *Teva Pharmaceuticals s.r.o., ČR*	**host**
14:30	-	15:00	*Přestávka*	
15:00	-	15:45	**Richard Hrabal** , *VŠCHT Praha, ČR*	**host**
16:15			*Jiří Brus, Zakončení*	

Jiří Brus, *UMCH AV ČR, v.i.i.* 1.

Vývoj a aplikace technik NMR krystalografie pro farmaceuticky aktivní substance

Jiri Brus, Martina Urbanova, Alexandr Jegorov

Problém polymorfismu farmaceuticky aktivních sloučenin má značný dopad nejenom na oblast farmaceutického průmyslu, ale je také nedílnou součástí akademických diskusí v oblastech struktury a chemie pevných látek. Je zřejmé, že jakákoli nepředvídaná transformace aktivní farmaceutické ingredience (API) během procesu výroby lékové formy či následného skladování zcela jistě vyvolá nejennom nepříjmené otázky spojené s kontrolou kvality produktů, ale ve většině případů skončí komplikovaným soudním sporem. Právě z těchto příčin je rozvoj jakékoli techniky či kombinace technik pro co nejsprávnější popis a rozlišení různých krystalových forem API velmi žádoucí.

Vedle tradičních postupů založených na nezávislém posouzení spektroskopických či teplotních charakteristik (XRPD, IR, ss-NMR, DSC, TGA atp.) se dnes začínají používat přístupy nové, které se snaží individuálně získané informace nejenom kombinovat a spojovat, ale také mezi nimi nacházet vzájmené vztahy. Jedním z těchto přístupů je NMR krystalografie, která má ambice stát se metodou nejenom komplentární k tradiční rtg. krystalografii, ale v některých ohledech i metodou kompetitivní. Základní myšlenkou NMR krystalografie je snaha stanovit úplnou 3D krystalovou strukturu z práškových rtg. difrakčních dat (Rietveld refinement), doplněných o geometrické motivy a fragmetny získané NMR spektroskopií pevného stavu (sady meziatomových vzdáleností a parametrů uspořádání) a to vše podpořené výpočtem stínících konstant pro navrženou periodickou strukturu (Gauge Including Projector Augmented Wave method). Tento výpočet je však stále limitován velikostí základní buňky, která nesmí obsahovat více jak 20-30 uhlíkových atomů. Cílem projektu tedy je vypracovat takový postup, který by umožňoval relativně rychle a spolehlivě popsat neznámou krystalovou strukturu a zjistit jaké strukturní parametry jsou pro dosažení tohoto cíle nezbytné, a které již není potřeba získávat mnohdy složitými a časově náročnými experimenty. Jeden z možných postupů řešení neznámé krystalové struktury bude demonstrován na nízko-teplotních formách simvastatinu. Otázka časové náročnosti navržených postupů je pro řešení problémů v prostředí farmaceutického průmyslu zásadní, a tak je mimo jiné naším cílem nalézt postupy, které jsou časově co nejméně náročné. Proto bude v příspěvku také diskutována vypovídací hodnota ^{19}F MAS NMR spekter. A na úplný závěr bude představen relativně jednoduchý způsob, který v určitých případech umožňuje identifikovat protonizované N....H^+ strukturní jednotky a v zásadě tak rozlišit co-krystal "kyselina-báze" od případné "soli".

Bohumil Kratochvíl *VŠCHT Praha, ČR* 2.

Polymorfismus, stav jak ho v současnosti vidí Joel Bernstein

Koncem srpna 2008 se v Osace konal XXI Congress and General Asembly of the International Union of Crystallography. Jednu z plenárních přednášek přednesl současný největší odborník na problematiku polymorfismu prof. Joel Bernstein z Israele („Understanding and Controlling Polymorphism"). Vzhledem k tomu, že z přítomných řešitelů a hostů projektu NPVII MSM 2B08021 jsem se jako jediný přednášky zúčastnil, doufám, že bude zajímavé prezentovat několik postřehů o „state of the art":

- polymorfismus je přirovnáván k hurikánu
- polymorfismus postihuje všechny možné API
- kokrystaly, nová formulační alternativa API
- tradiční a netradiční metody krystalizace
- slibné krystalizační techniky budoucnosti
- důležitost tvaru a velikosti částic

„ You can`t always get what you want, but sometimes you`ll find….you get what you need."

(The Rolling Stones)

Michal Hušák *VŠCHT Praha, ČR* 3.

Určení krystalové struktury nízkoteplotních fází simvastatinu ze synchrotronové difrakce na práškových vzorcích

Hušák M., Kratochvíl B., Jegorov A.

Simvastatin (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate, $C_{25}H_{38}O_5$ je semisintetický lék určený pro léčbu hypercholesteromie. Vhledem k tomu , že simvastatin vykazoval známky fázové přeměny při nízkých teplotách pozorované jak přes ss-NMR tak práškovou difrakci, rozhodli jsme se provést měření práškové difrakce za nízkých teplot s vysokým rozlišením pomocí synchrotronové radiace.

Měření bylo provedeno na zdroji ESRF v Grenoblu, linie svazku BM01B. První kontrolní měření bylo provedeno za pokojové teploty – data odpovídala již známé struktuře vyřešené z monokrystalu [1]. Měření prováděná za snižující se teploty prokázala dvě fázové změny, první při teplotě okolo 261 K druhou při teplotě 223 K.

Data pro určení struktury první fáze byla pořízena při 258 K. Při této teplotě simvastatin krystaluje v grupě $P2_12_12_1$, Z = 4, mřížkové parametry a = 6.087 Å, b = 16.709 Å, a c = 23.135 Å. Parametry jsou skoro shodné s fází, existující za pokojové teploty a = 6.128 Å, b = 17.296 Å, a c = 22.469 Å. Restrainované upřesnění v programu GSAS [2] ukázalo, že za změny v intenzitách práškového záznamu, jsou zodpovědné změny konformace postraních řetězců.

Data pro určení struktury druhé nízkoteplotní fáze byla pořízena při 150 K. Měření komplikovalo tvoření krystalků ledu na vzorku. Při 150 K simvastatin krystalizuje v grupě $P2_1$, Z = 4, mřížkové parametry a = 6.024 Å, b = 16.220 Å, c = 23.477 Å, a β = 89.07°. Uspořádání je opět velmi podobné fázím existujícím při vyšších teplotách, symetrie je ovšem nižší s dvěmi molekulami v nezávislé části buňky. Vhledem k tomu, že počet pozorovaných reflexí na práškovém záznamu je podstatně nižší než počet upřesňovaných parametrů, bude upřesnění této fáze provedeno kombinací upřesnění z práškového záznamu a minimalizací energie struktury. Výpočet bude proveden v systému MS Reflex Plus firmy Accelrys.

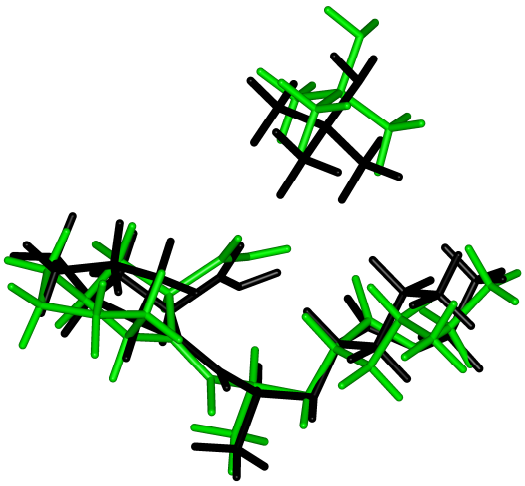
Poděkování: Tato studie byla podporována grantem Grantové agentury České republiky (GAČR 203/07/0040) a výzkumným programem MSM6046137302 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Reference:

1. J. Čejka, B. Kratochví, I.Císařová, A. Jegorov : *Acta Cryst.* C59, (2003). o428-o430
2. Larson A. C., Von Dreele R. B.: *Los Alamos National Laboratory Report LAUR,* 86, (2000).

Kvantově chemický popis struktury perindopril erbuminu

Význam perindopril erbuminu, což je komplex perindoprilu *(P)* a t-But-aminu *(A)*, je všeobecně znám. Zabýval jsem se prohledáváním jeho konformačního prostoru pomocí molekulového modelování a neempirických výpočtů (v přednášce uvedu princip použitých metodik). Nalezl jsem čtyři minima na hyperploše potenciální energie systému *P–A* a jedno minimum pro tzv. dimer $(P–A)_2$. Budu diskutovat jednotlivé struktury, energie interakcí mezi *P* a *A* (jak dvoučásticové ΔE, tak vícečásticové v případě dimeru) a příslušné konstanty stability. Dále se budu zabývat aplikací symetricky adaptované poruchové teorie mezimolekulových interakcí na tento problém a rigorózně popíšu jednotlivé složky vypočtených ΔE. Předpokládám, že získané energetické parametry budou využity při experimentálním studiu polymorfizmu perindopril erbuminu.



Obr 1. Superpozice geometrií konformeru, jenž je stabilizován hlavně dispersními silami. Černě je znázorněna struktura získaná metodou RI-MP2/SVP, zeleně B3LYP/6-31G**.

Jan Rohlíček, *VŠCHT Praha, ČR* 5.

Řešení krystalové struktury capecitabinu a alaptidu z práškových difrakčních dat

Capecitabine [1,2], registrován pod obchodním názvem Xeloda, a Alaptid jsou farmaceuticky významné látky. I přesto, že se tyto látky již nějakou dobu používají ve farmaceutickém průmyslu, jejich krystalové struktury nebyly doposud popsány.
Krystalová struktura capecitabinu byla vyřešena z práškových difrakčních dat o vysokém rozlišení naměřená na synchrotronu ESRF v Grenoblu (beam line ID31). Indexace dat byla provedena programem CRYSFIRE [3]. Capecitabine krystalizuje v prostorové grupě $P2_12_12_1$, Z=4, (*a*=5.21, *b*=9.52, *c*=34.79, V=1724.). Výchozí model pro řešení struktury byl získán výpočtem v programu MOPAC [4] (použitá metoda: AM1). Samotné řešení struktury bylo provedeno v programu FOX [5]. Výpočet byl spuštěn vícekrát za sebou. Nejlepší řešení bylo vybráno pro upřesnění. Následné upřesňování v programu GSAS [6] vedlo k celkem dobré shodě vypočteného a naměřeného záznamu jež charakterizují nízké R faktory: R_p=0.096 a R_{wp}=0.158.
Krystalová struktura alaptidu byla řešena z práškových difrakčních dat naměřených v centrálních laboratořích VŠCHT. Naměřená data byla ovlivněna preferenční orientací, jež vzorek trpěl. Indexace dat byla provedena programem CRYSFIRE [3]. Alaptid krystalizuje v prostorové grupě $P2_12_12_1$ (*a*= 21.1, *b*= 7.2, *c*= 6.1, V= 937). Jako výchozí model byl použit fragment podobné struktury nalezené v CSD. Řešení struktury bylo provedeno v programu FOX [5]. Do řešení byly zahrnuty možné konformace molekuly. Nejlepší řešení bylo upřesněno v programu GSAS [6], kde byla také upřesněna preferenční orientace. Bylo dosaženo velmi dobré shody naměřených a vypočtených dat: R_p= 0.0674, R_{wp}=0.1135.

Reference:

3. Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL.: *Drugs*. 63(2), 217-36 (2003).
4. L Jones, N Hawkins, M Westwood, K Wright, G Richardson and R Riemsma: *Health Technology Assessment* Vol 8, number 5, (2004).
5. Shirley R: *Accuracy in Powder Diffraction*, (Block S., Hubbard C. R., ed.). BS Spec. Publ. 567, 361−382, 1980.
6. J. J. P. Stewart, MOPAC6, Frank J. Seller Research Laboratory, U. S, Air Force Academy, Co.(1985)
7. V. Favre-Nicolin and R. Cerny, J.Appl. Cryst., 35 (2002), 734-743
8. Larson A. C., Von Dreele R. B.: *Los Alamos National Laboratory Report LAUR,* 86, (2000).

KONTAKTY

Jiří Brus – Vedoucí Společné laboratoře NMR spektroskopie pevného stavu

	email	telefon	Úplná Adresa
Jiří Brus	brus@imc.cas.cz	+420296809380 +420723885144	Ústav Makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. Heyrovského nám. 2 162 06 Praha 6 - Břevnov Česká republika

POZNÁMKY

design -4logC+ © 2008
http://www.4logc.cz