

Martina Urbanová, Ivana Šeděnková,
Jiří Brus

Polymorfismus farmaceutických ingrediencí, ^{13}C CP-MAS NMR, ^{19}F MAS NMR a faktorová analýza

Proč studovat polymorfismus ve farmacii?

Důvody studia polymorfismu:

hlavně kvůli nekontrolovatelným polymorfním (fázovým) přechodům

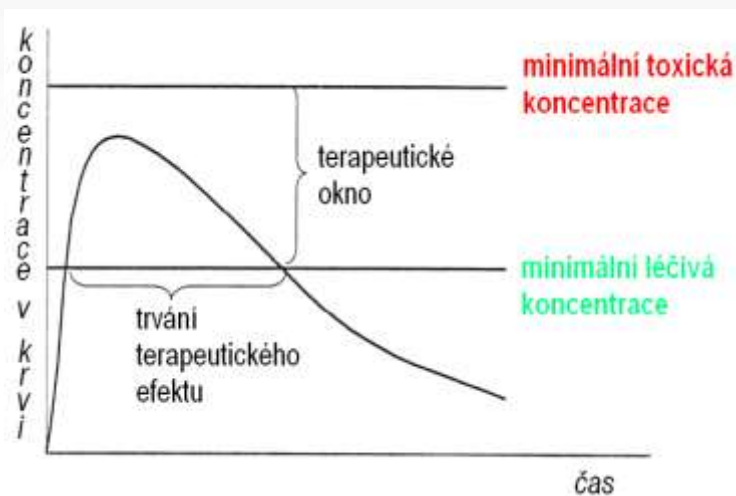
- v některých procesech výroby léčiva může dojít k nežádoucímu polymorfnímu přechodu finální krystalizace (homogenizace, vlhká granulace, tabletyce...)
- monitorování a dokladování polymorfní čistoty léčiv vyžadují regulační autority (SÚKL, FDA) - nežádoucí polymorf je klasifikován jako fázová nečistota
- nežádoucí polymorf má jiný farmakokinetický profil (rozpuštěcí rychlost) v limitním případě může být neaktivní, resp. méně aktivní (zdraví poškozující???)

farmakokinetika - farmakodynamika

■ biodostupnost

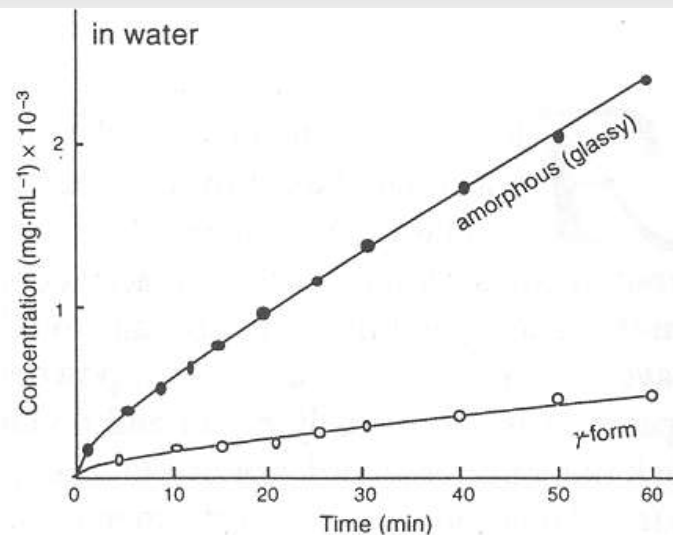
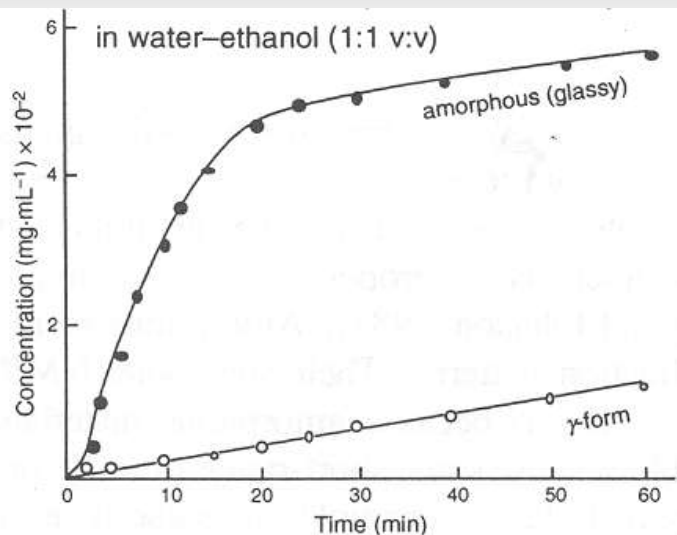
■ rozpustnost / pro farmaceutické aplikace je důležité, aby léčivé látky a léčivé přípravky byly dobře a rychle rozpustné ve vodě a měly dobrou permeabilitu (schopnost průchodu biologickými membránami). To jsou základní předpoklady rychlé absorpce léčivé látky do krevního oběhu.

polymorfy mají rozdílné vlastnosti rozpouštění



farmakokinetika - farmakodynamika polymorfů

Vyšší rozpouštěcí rychlost amorfních forem (rychlejší nástup účinku, lepší biodostupnost)



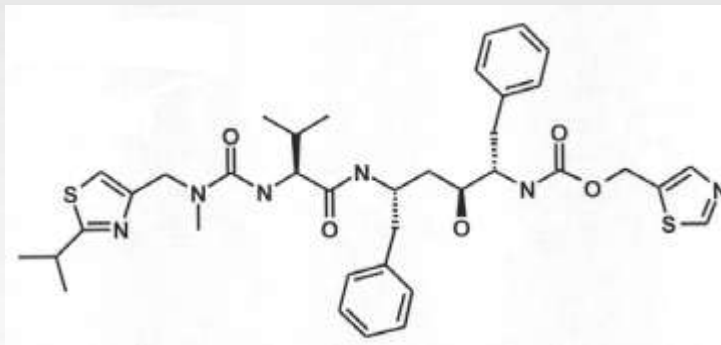
Disoluční profil amorfního a krystalického indomethacinu (Fukuoka E et al: Pharmacobio-Dynamics 9, S5 (1986)).

farmakokinetika - farmakodynamika polymorfů

Ritonavir

inhibitor HIV - proteasy (Norvir®, Abbot Laboratories)

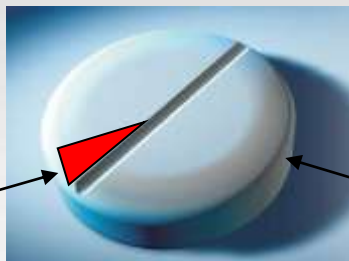
- v roce 1996 uveden na trh
- v roce 1998 zjištěn druhý polymorf
- v roce 1999 přeformulování na novou lékovou formu (měkké želatinové kapsle + roztok)



TWICE DAILY
norvir®
(ritonavir) Soft Gelatin Capsules
100 mg and Oral Solution 80 mg/mL

Spektroskopie a polymorfismus

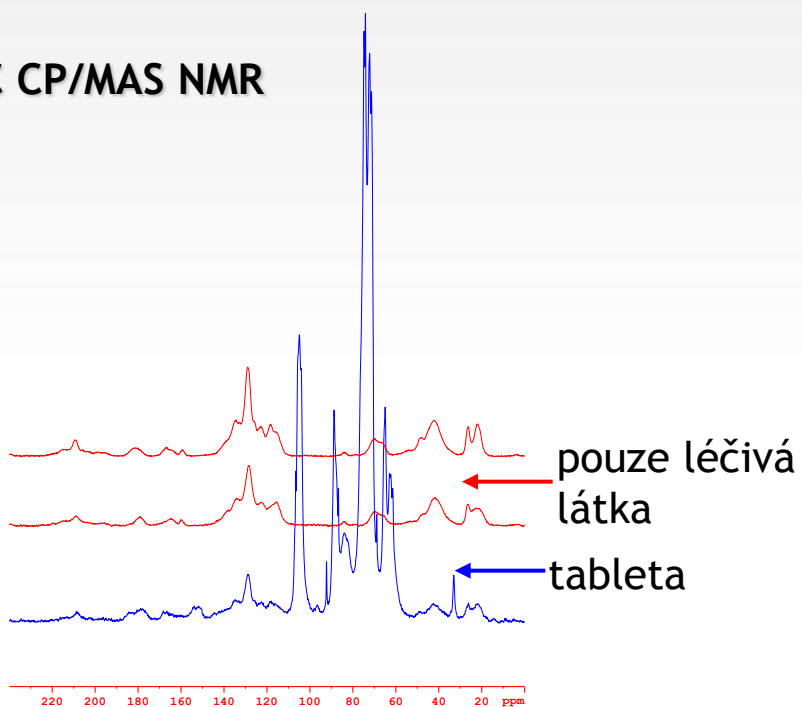
léčivá látka
5-20 hm%



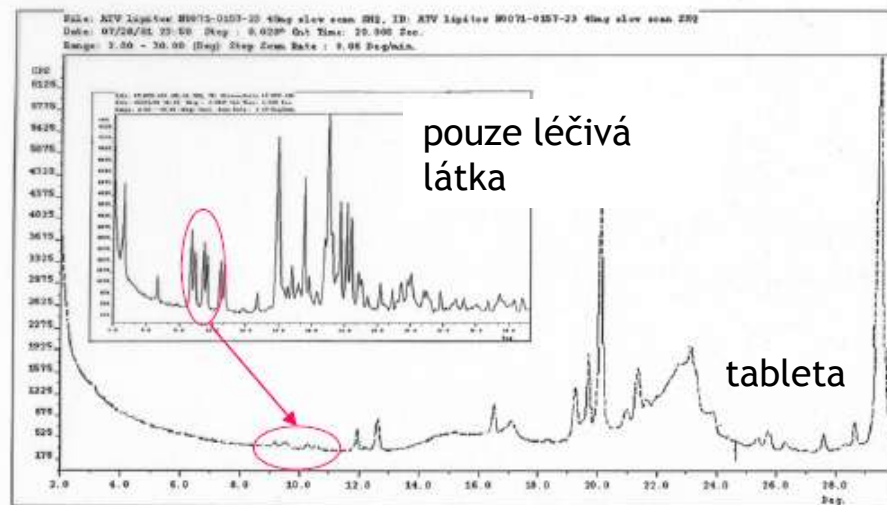
excipienty (pomocné látky)

95-80 hm%

^{13}C CP/MAS NMR



RTG



- Cíl: Posoudit vypovídací schopnost ^{19}F MAS NMR spekter pro rychlé a spolehlivé posouzení fázové čistoty a kvality farmaceutických produktů.

Polymorfismus ve farmacii a ^{19}F MAS NMR



látka obsahuje F

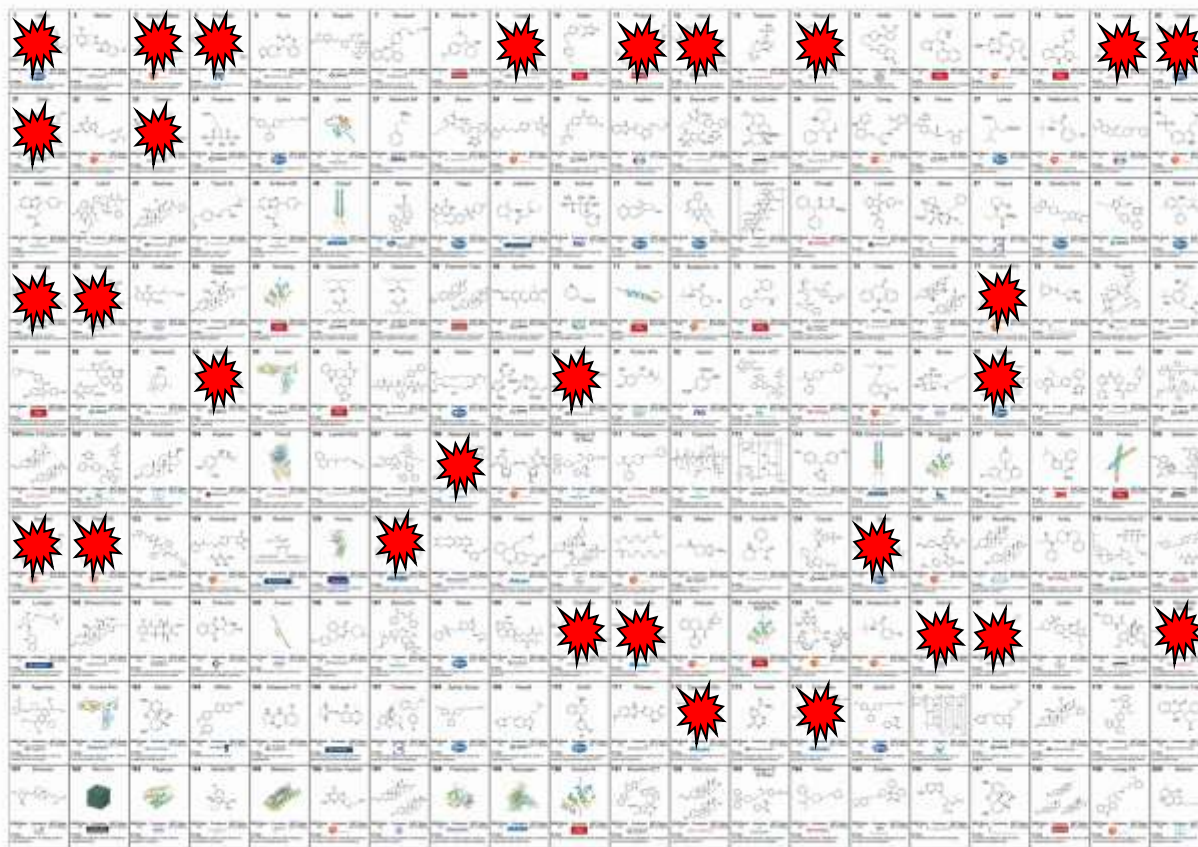
^{19}F

100% přir.zastoupení

^{13}C

1,108% přir.zastoupení

Top 200 Brand-Name Drugs by Retail Dollars in 2007



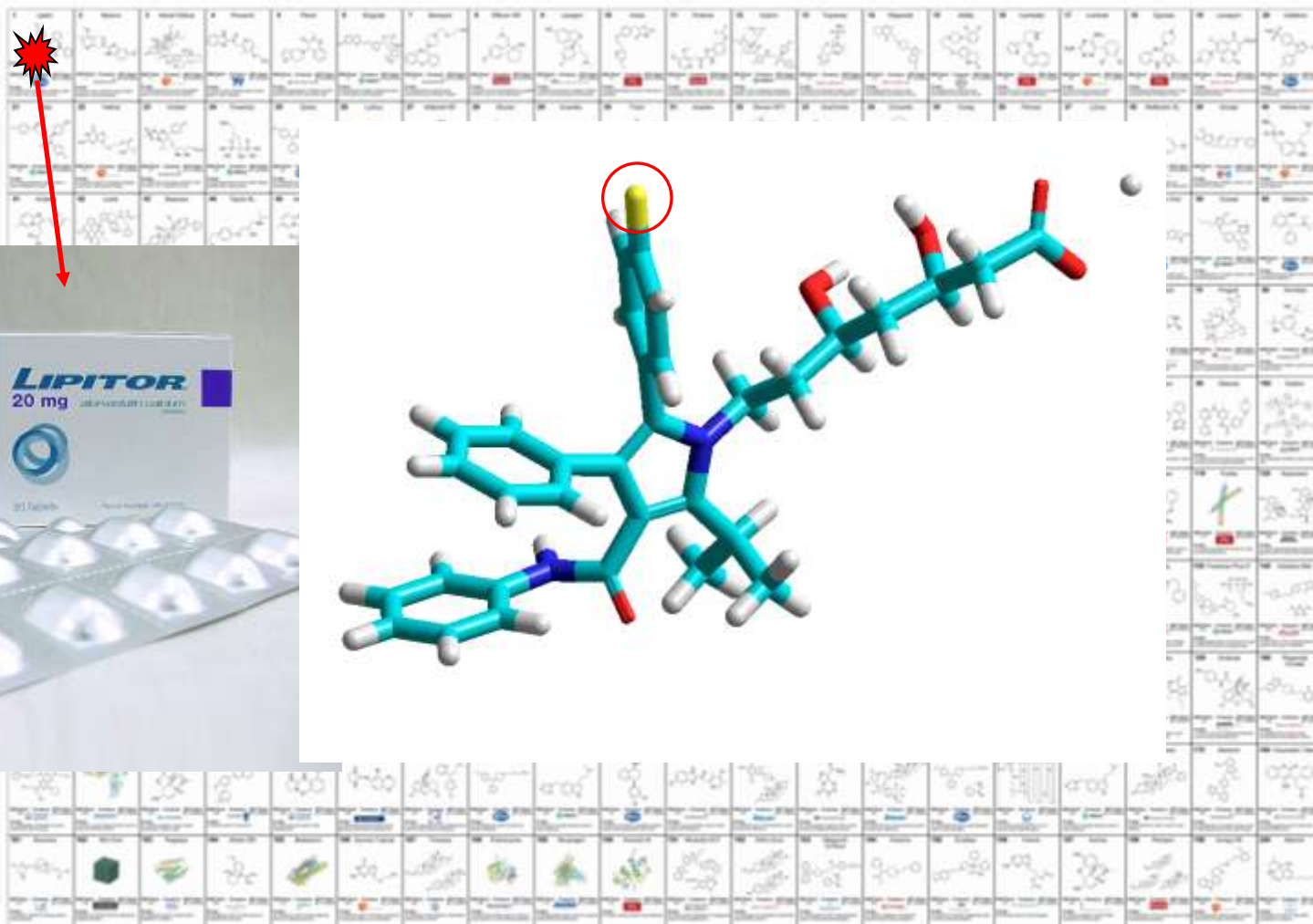
Compiled and Produced by the Njardarson Group:
Eric Brooks, Matthew Brodeur, Nicholas McGrath,
Jason Morton, Lindsey Boley, Jin T. Njardarson



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



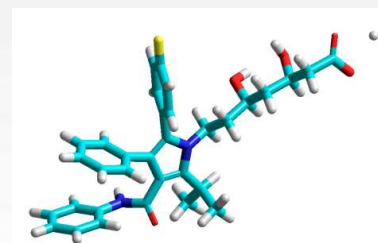
Atorvastatin



Polymorfismus atorvastatinu

patentováno 64 krystalických forem + 29 patentů na syntézu amorfní formy
stabilní forma: atorvastatin vápenatý . 3H₂O (forma I)

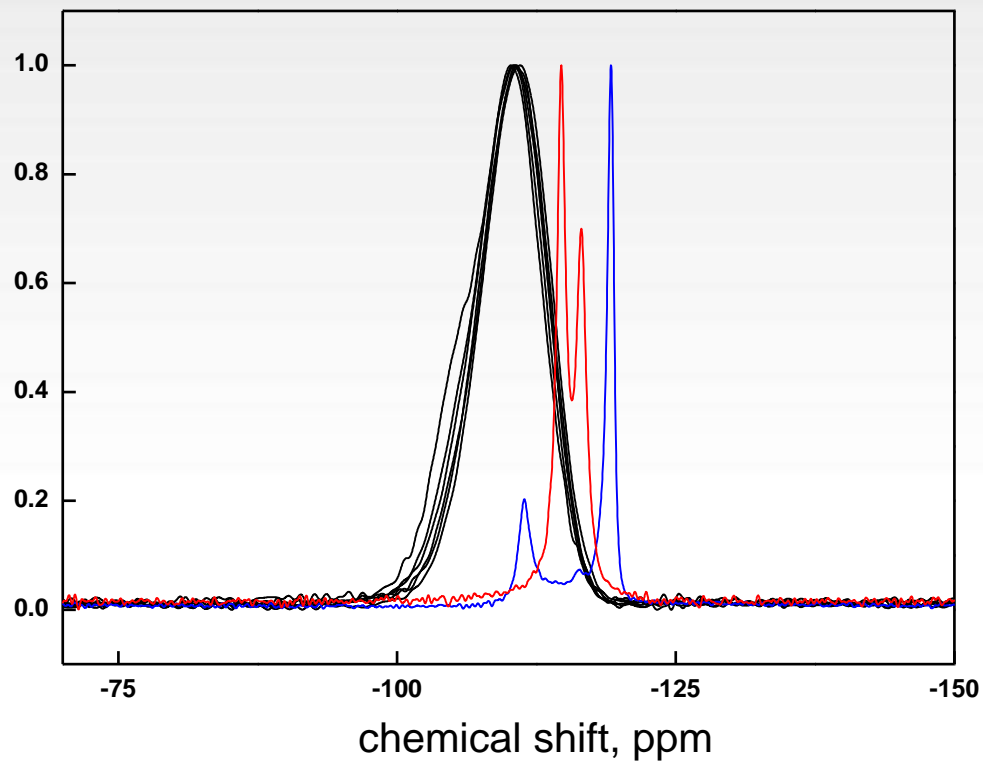
- | | |
|--|---------------------------------|
| ■ Lipitor (Pfizer), originál - | expirace 36 měsíců (forma I) |
| ■ Torvacard (Zentiva) - | expirace 18 měsíců (amorfní f.) |
| ■ Atorvastatin Actavis (Actavis) - | expirace 36 měsíců |
| ■ Atorvastatin Phab (Lek) - | expirace 24 měsíců |
| ■ Atorvastatin AV MED (Krka)- | expirace 18 měsíců |
| ■ Atorvastatin-Krka (Krka)- | expirace 24 měsíců |
| ■ Atorvastatin-Ratiopharm (Hoechst-Biotika)- | expirace 24 měsíců |
| ■ Atoris (Krka)- | expirace 24 měsíců |
| ■ Tulip (Lek)- | expirace 24 měsíců |
| ■ Triglyx (Ivax)- | expirace 24 měsíců |



(Hájková M., Kratochvíl B.: Atorvastatin-nejprodávanější lék na světě. Chem. Listy102, (2008)).

^{19}F MAS NMR a atorvastatin

^{19}F MAS NMR

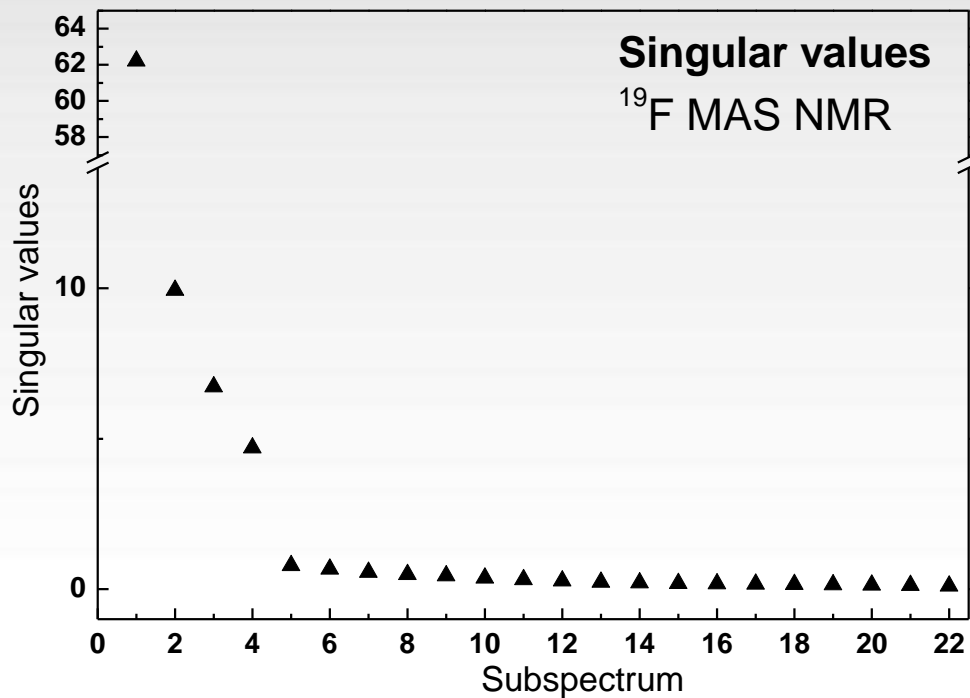


Faktorová analýza a spektroskopie

$$Y_i = \sum_{j=1}^n w_j V_{ij} S_j$$

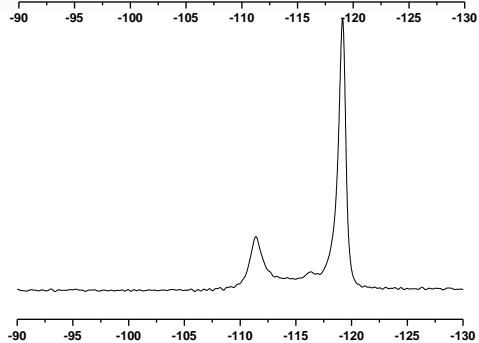
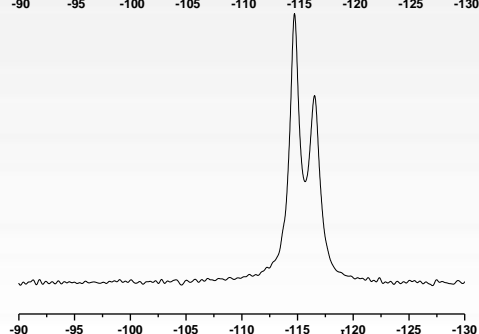
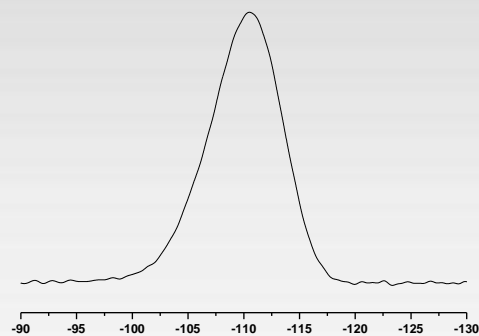
- Y_i - experimentální data
- S_j - subspektra
- V_{ij} - koeficienty
- w_j - singulární hodnoty - singular value

FA: singulární hodnoty a ^{19}F MAS NMR atorvastatinu

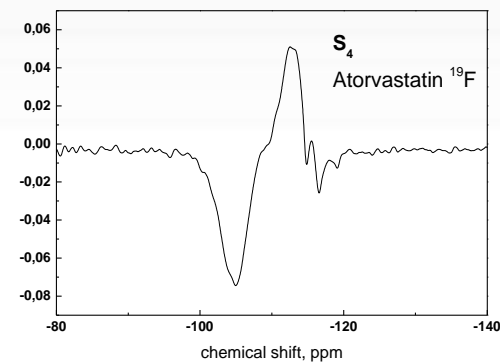
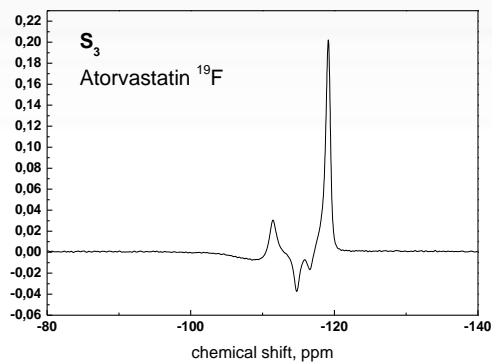
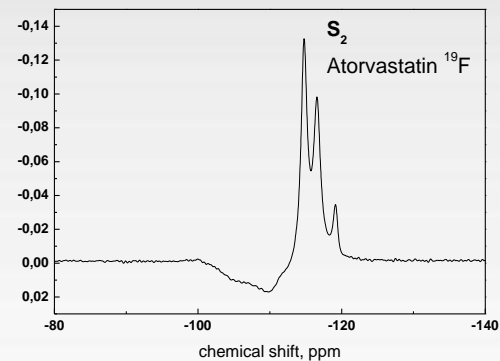
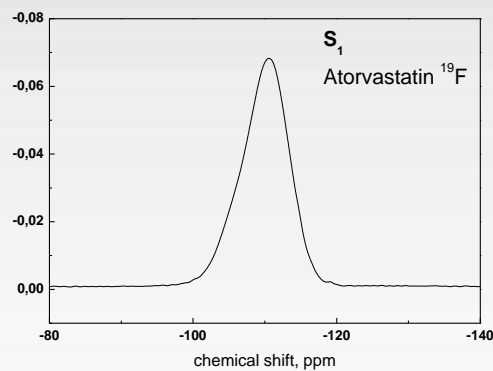


$$Y_i = \sum_{j=1}^n w_j V_{ij} S_j$$

FA: subspektra a ^{19}F MAS NMR atorvastatinu

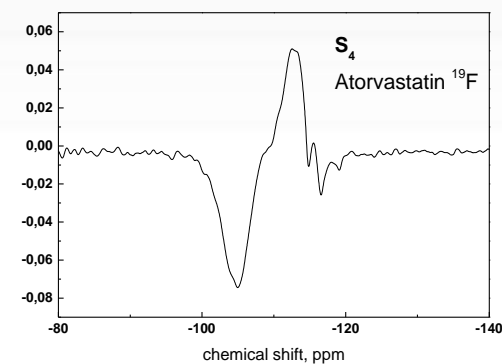
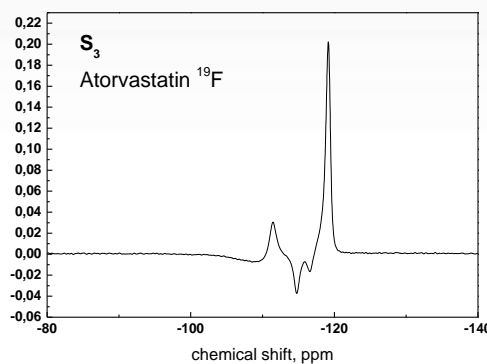
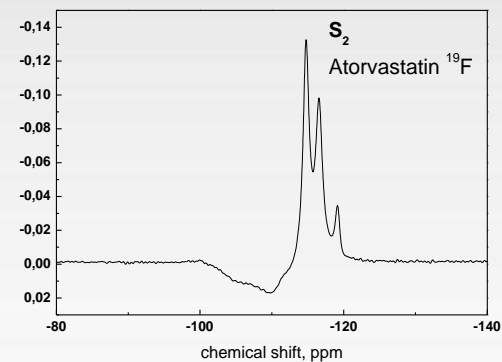
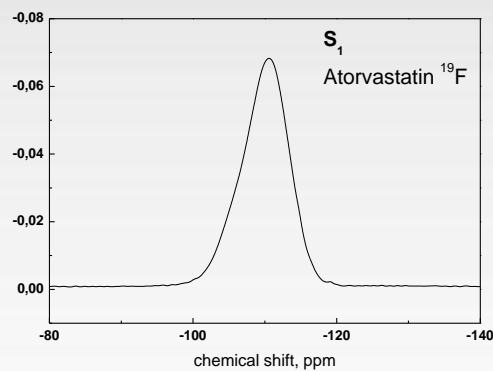
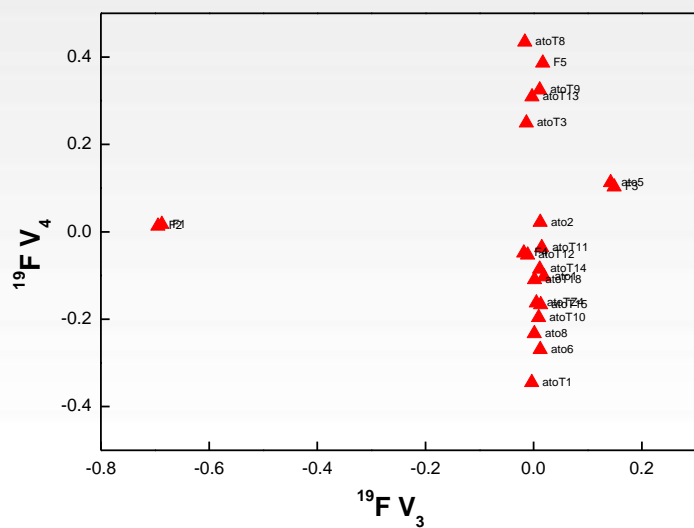


■ subspektra

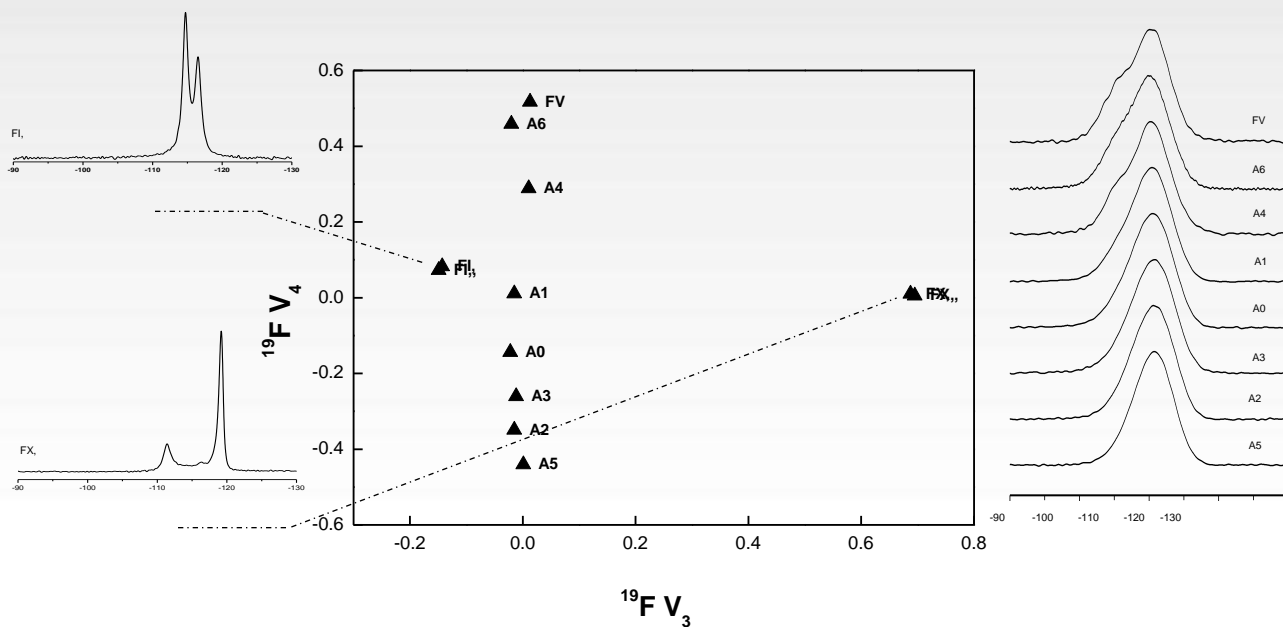


FA: subspektra a ^{19}F MAS NMR atorvastatinu

■ subspektra

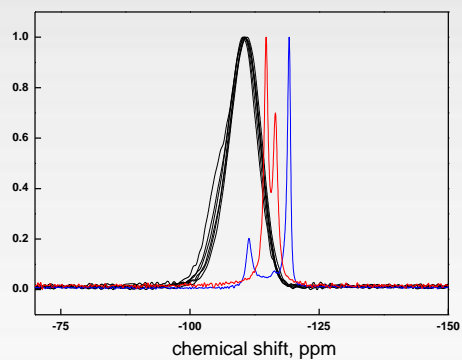


FA: korelace V koeficientů ^{19}F MAS NMR atorvastatinu

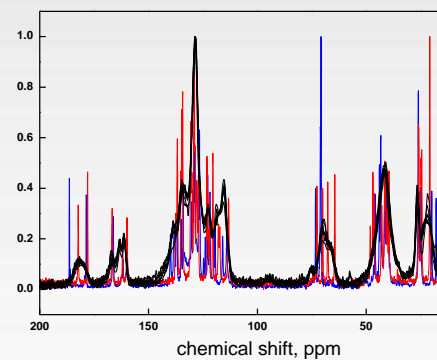


Spektroskopie a polymorfismus atorvastatinu

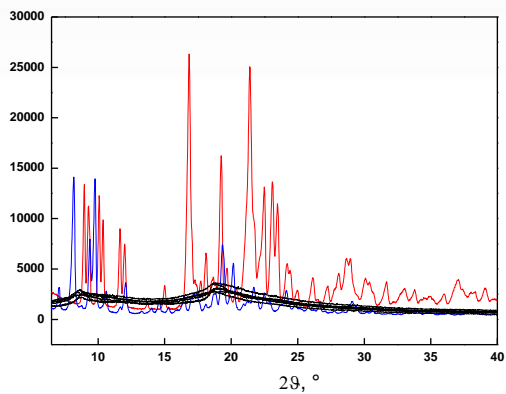
^{19}F MAS NMR



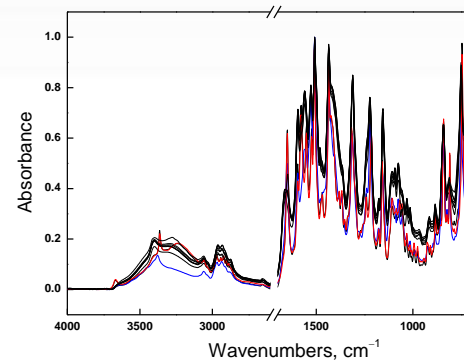
^{13}C CP/MAS NMR



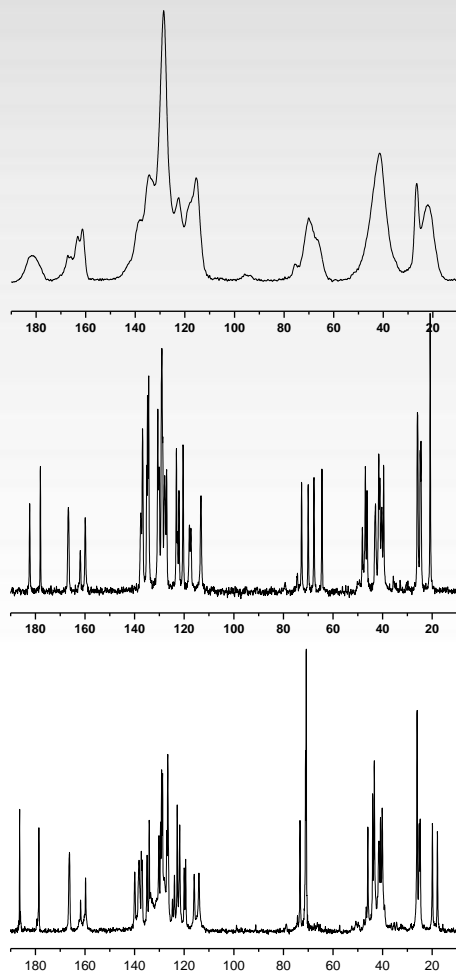
RTG



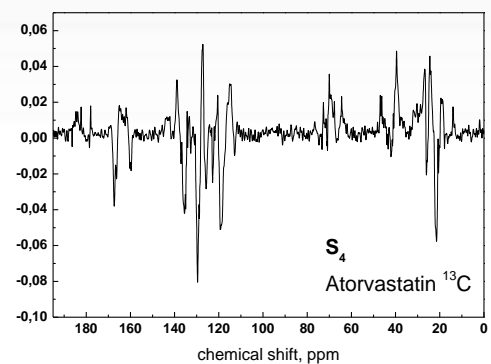
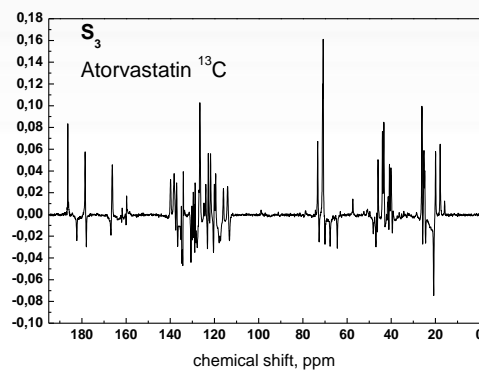
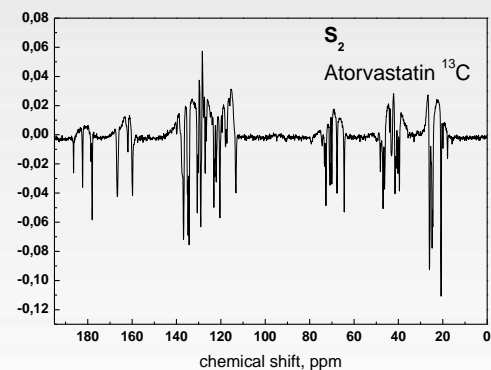
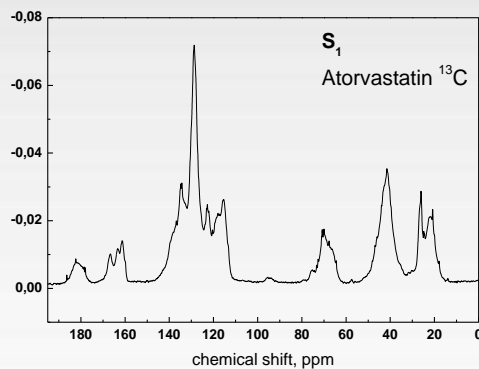
FTIR



FA: subspektra a ^{13}C MAS NMR atorvastatinu

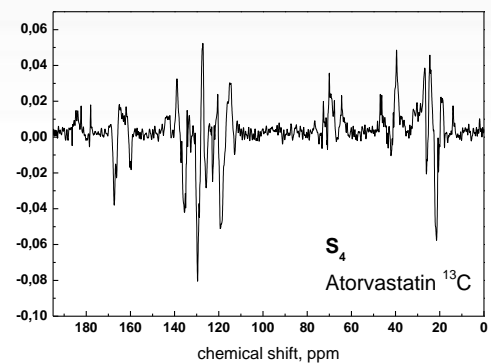
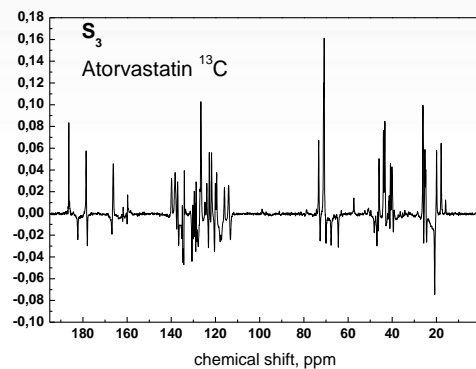
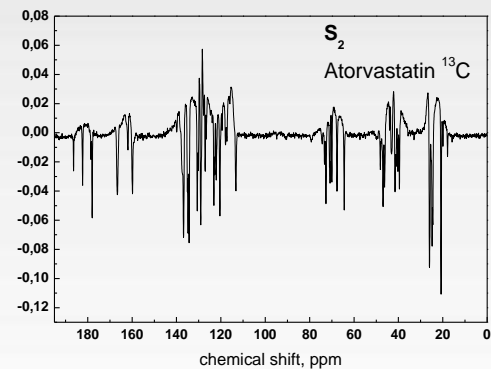
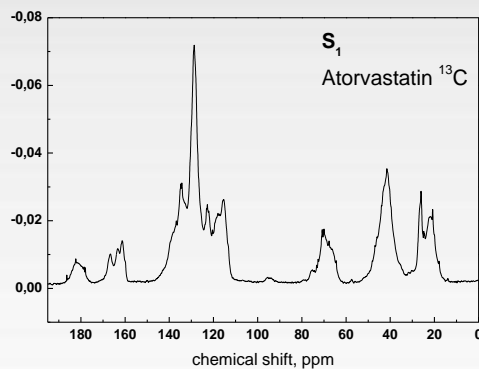
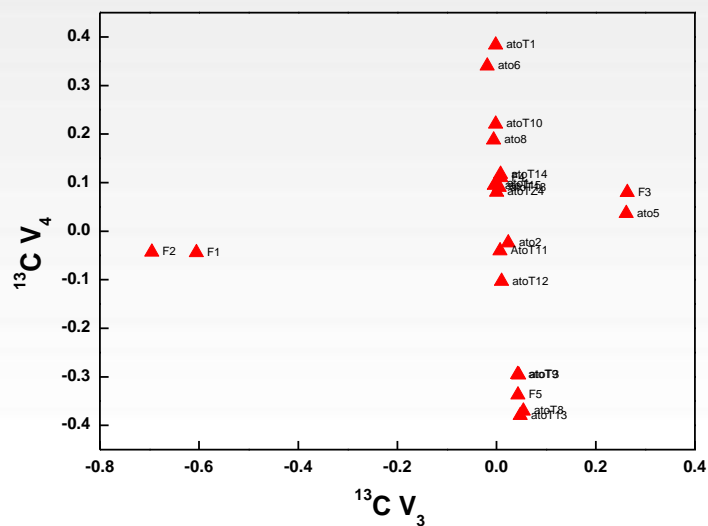


■ subspektra

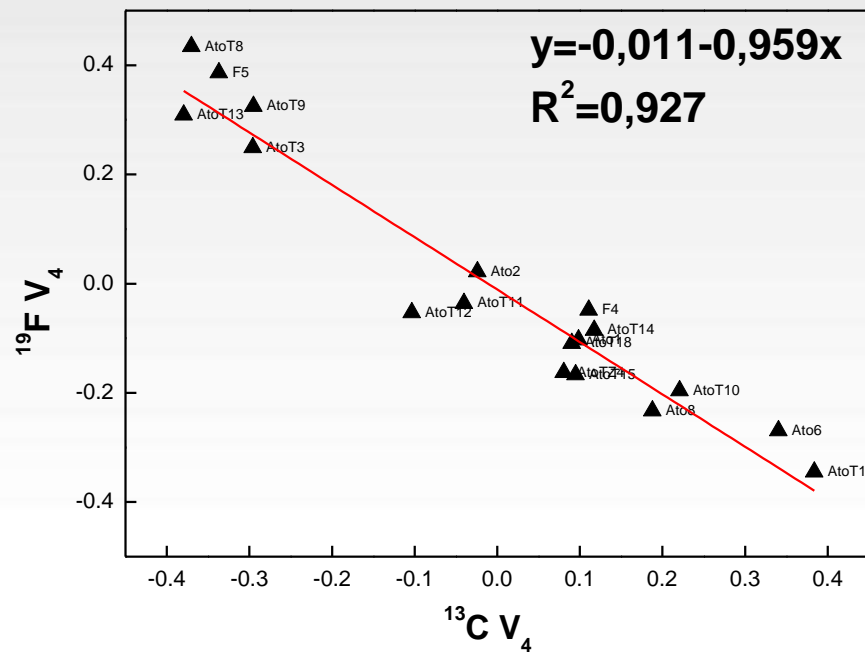
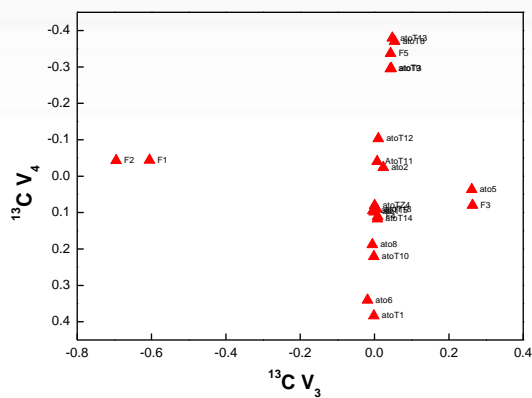
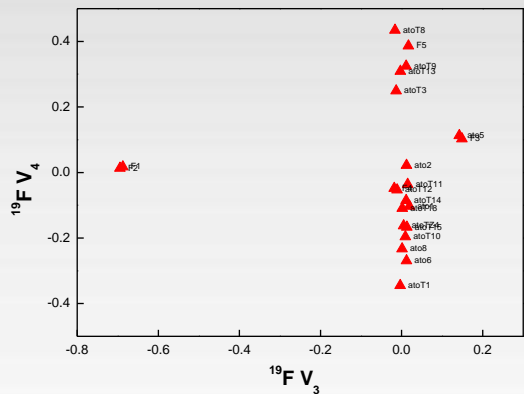


FA: subspektra a ^{13}C MAS NMR atorvastatinu

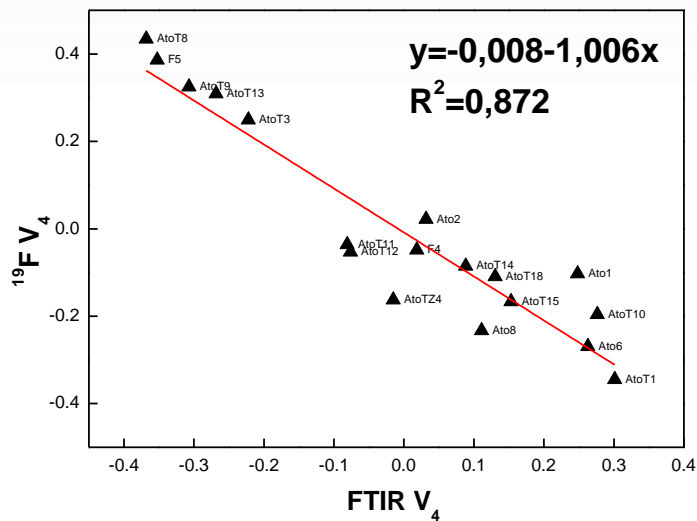
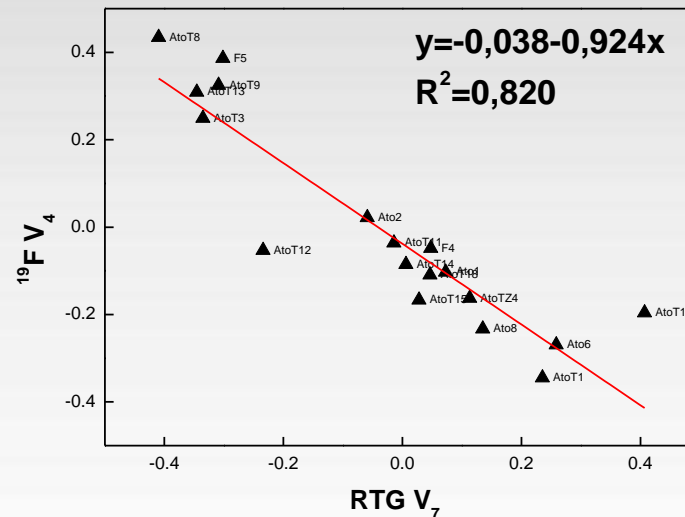
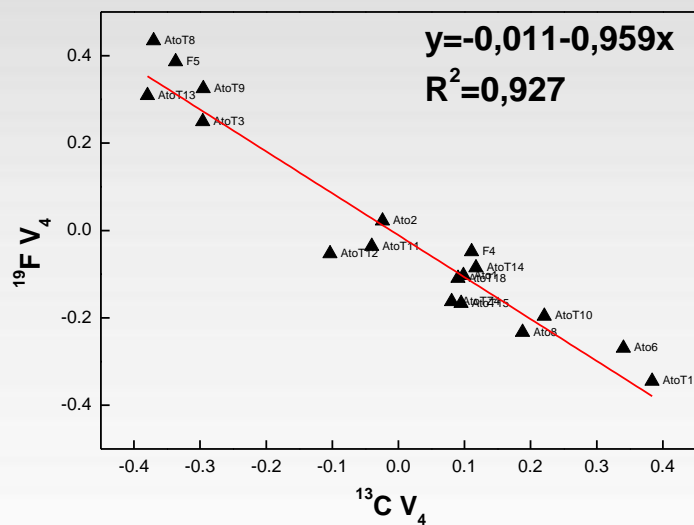
■ subspektra



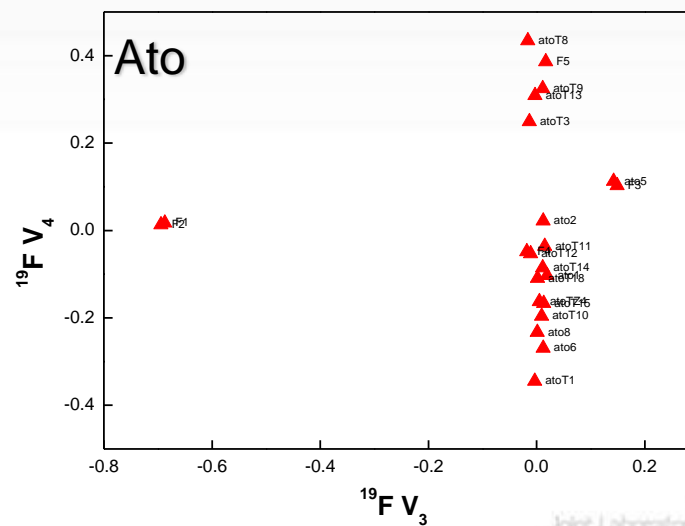
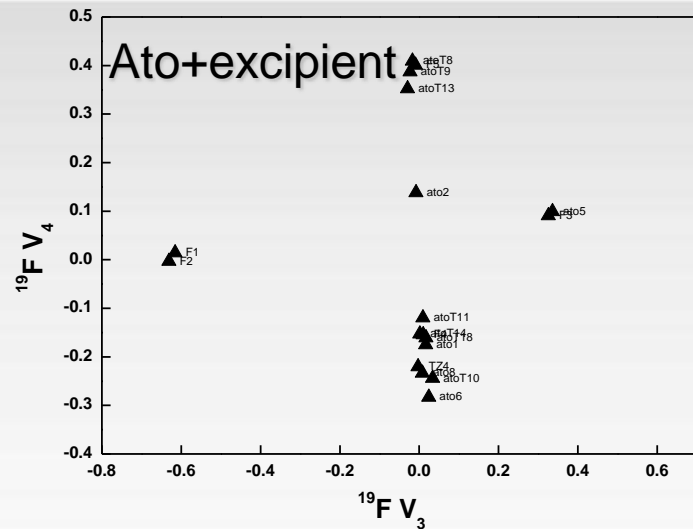
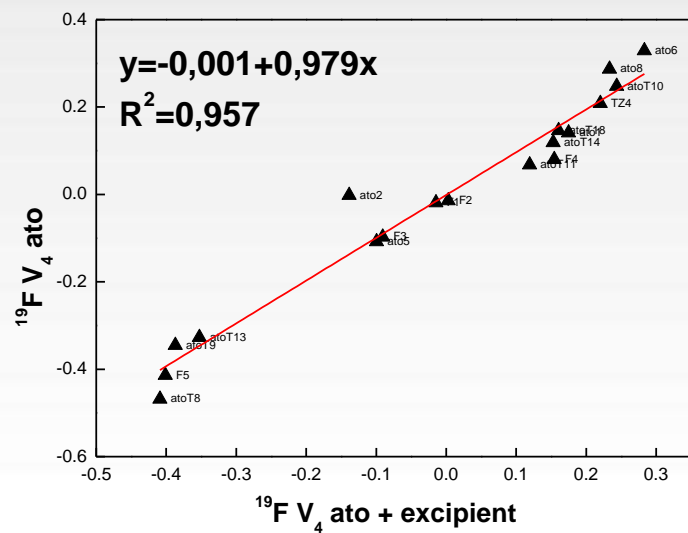
FA: korelace $^{13}\text{C } V_4$ vs $^{19}\text{F } V_4$



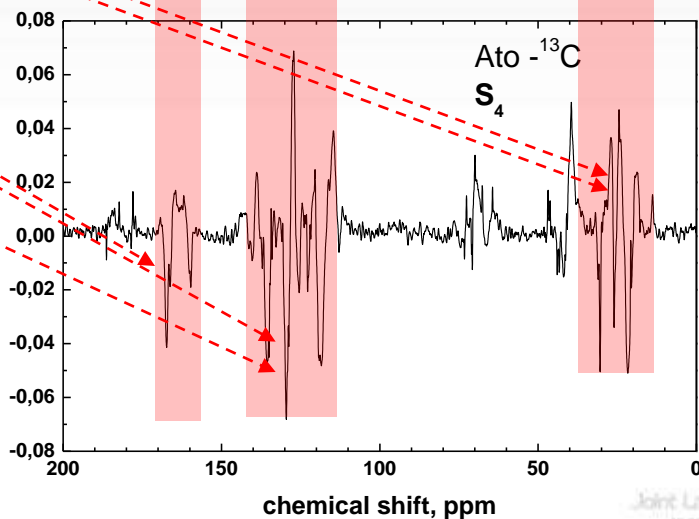
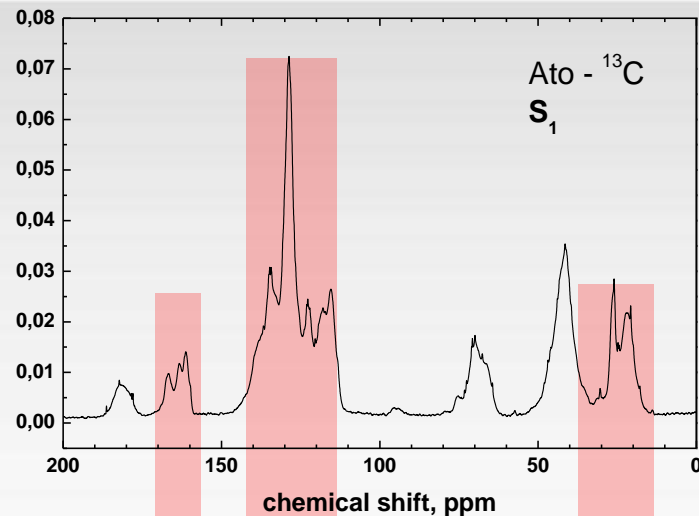
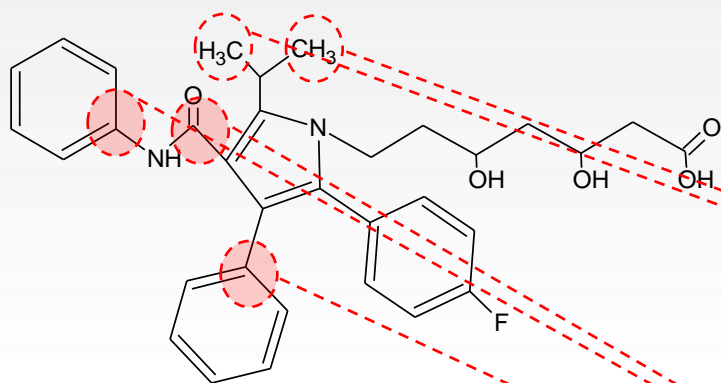
FA: ^{13}C V_4 vs ^{19}F V_4 ; RTG V_7 vs ^{19}F V_4 ; FTIR V_4 vs ^{19}F V_4



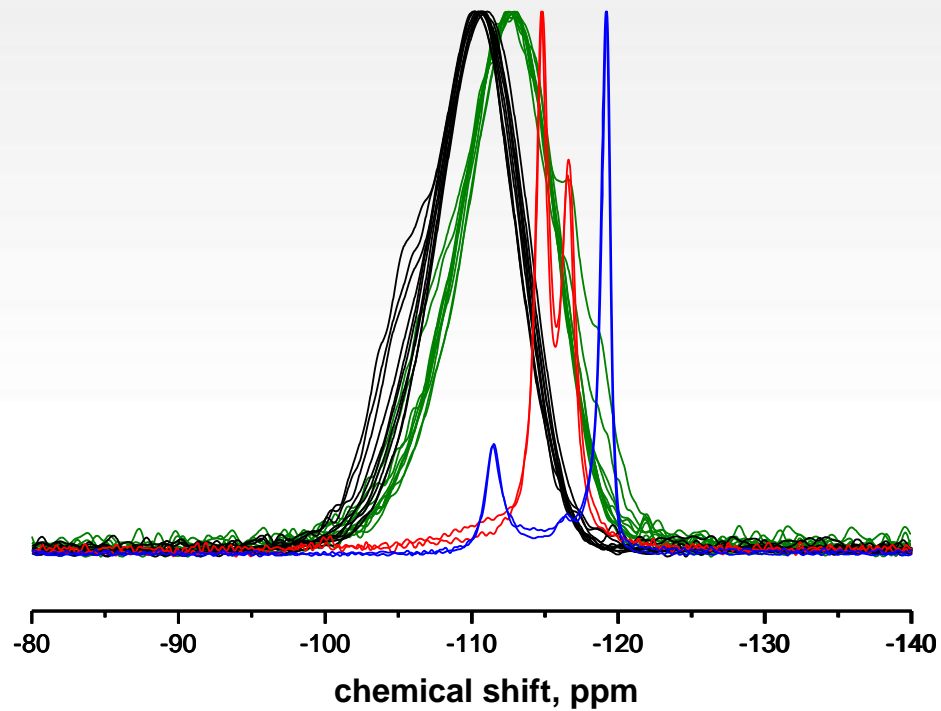
FA: reálné vzorky



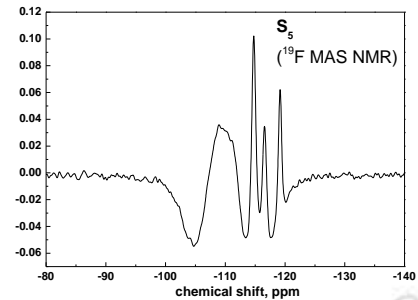
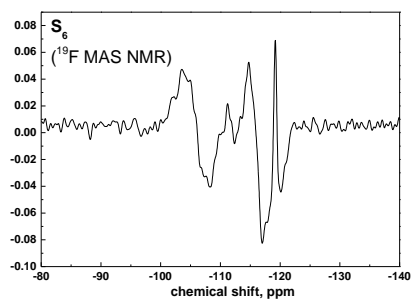
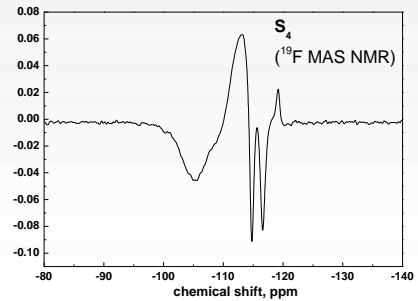
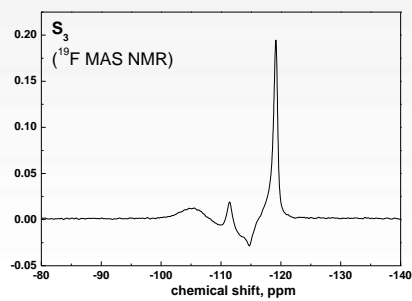
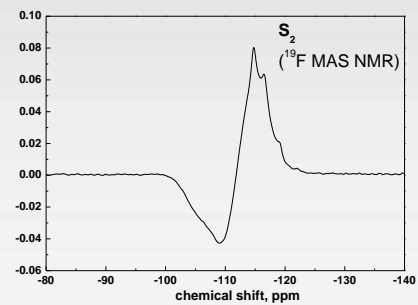
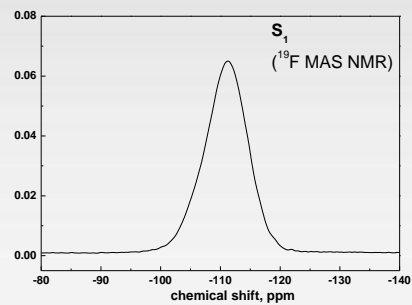
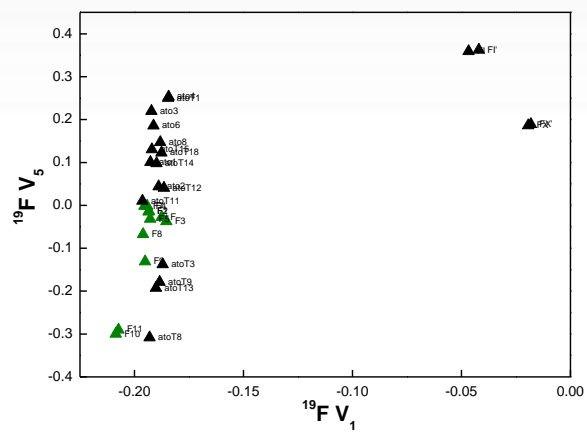
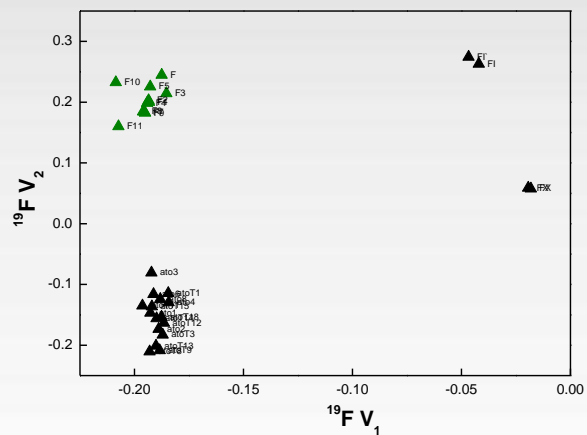
Místa možných strukturních změn v molekule



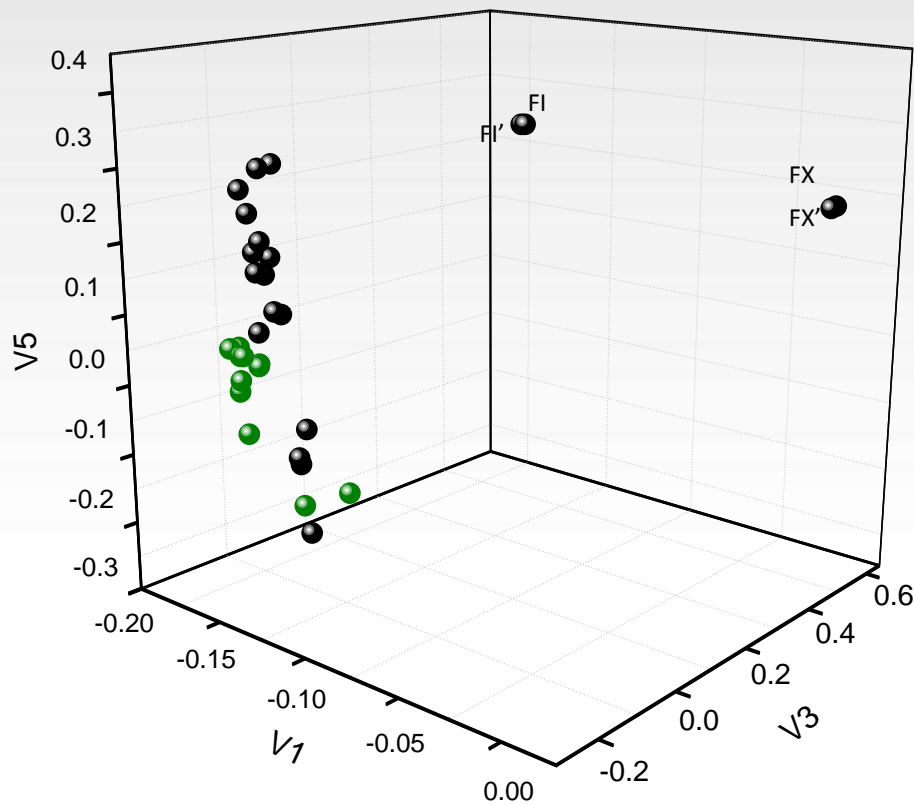
^{19}F MAS NMR a atorvastatin - solid dispersion



^{19}F MAS NMR a atorvastatin - solid dispersion



^{19}F MAS NMR a atorvastatin - solid dispersion



Na základě statického zpracování (pomocí faktorové analýzy) databáze ^{13}C a ^{19}F MAS NMR spekter

- byly nalezeny korelace mezi ^{19}F a ^{13}C MAS NMR spektry. Z rychle získaných ^{19}F spekter lze získat obdobnou informaci jako z časově náročných ^{13}C spekter a lze také určit místa strukturních změn v molekule.
- změny popsané v subspektrech S_4 pro ^{13}C CP / MAS NMR a ^{19}F MAS NMR jsou v dobré shodě, což potvrzují vzájemná korelace V_4 koeficientů.
- byly nalezeny korelace i mezi RTG, FTIR a NMR daty, mírné odchylky jsou dány tím, že každá metoda poskytuje jiné strukturní informace.



Využití ^{19}F MAS NMR pro charakterizaci strukturně neuspořádaných systémů

Ivana Šeděnková
Jiří Brus
Hana Brusová
Tereza Sombati



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