

## A polimorfia vizsgálatának jelentősége és gyakorlata a gyógyszerfejlesztésben

A programot „Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával” című **TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012** projekt támogatja

### Az előadás tematikája

- Alapfogalmak
- A polimorfia jelentősége
- A polimorfia vizsgálata
  - Polimorfia-szűrés
    - A polimorfia-szűrés gyakorlata
  - További részletes vizsgálatok
  - A fejlesztendő forma kiválasztása
  - Példák
- Ajánlott irodalmak

### Alapfogalmak

- Polimorfia (polymorphism, sokalakúság)
  - régóta ismert fogalom
  - több tudományágban használatos (pl. genetika, informatika)
- Krisztallográfiai értelemben E. Mitscherlich írta le először a XIX. század elején
  - különféle szervesetlen foszfátok vizsgálatánál
- Egzakt tudományos definíciójáról máig nincs teljes konszenzus

### Alapfogalmak

- Polimorfia (a leginkább elfogadott definíció szerint): az anyagnak az a tulajdonsága, hogy adott kémiai entitás egynél többféle kristályszerkezetben képes kristályosodni
- A krisztallográfiai polimorfia vonatkozásában három feltételnek kell teljesülnie
  - kristályos szilárd anyag
  - azonos összegképletű
    - pl.  $C_2H_6O$  – nagyon eltérő anyagok lehetnek
  - azonos szerkezeti képletű
    - pl.  $CH_3-O-CH_3$  és  $CH_3-CH_2-OH$  - egyértelmű a különbség
  - a különböző polimorfok gőz-, olvadákfázisban vagy oldatban megkülönböztethetetlenek

### Alapfogalmak

- A kristályok meghatározott szimmetriájú térrácsal rendelkező szilárd testek
  - A rácsszerkezet minden térirányban periodikusan ismétlődő egységekből, az elemi cellákból épül fel - hosszú távú rendezettség
    - Az elemi cellát 3 hosszúsági érték (a, b, c) és 3 szögérték ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) jellemzi
    - A kristályszerkezet szimmetriáját szimmetriaelemek (pontok, tengelyek, síkok) határozzák meg
    - Az elemi cellaparaméterek alapján 7 kristályrendszer, és ezen belül a szimmetriaelemek alapján 32 kristályosztály különböztethető meg
    - Az összes létező kristályos anyag besorolható ebbe a 32 kristályosztályba
  - gyógyszermolekulák : molekularácsok
  - elemek - atomrácsok; fémrácsok
    - polimorfia megfelelője – allotrópia (pl. grafit, gyémánt)

## Alapfogalmak

- Polimorfia tág értelmezésben: egy adott kémiai entitás összes különféle szilárd módosulata
- A polimorfia definíció szerinti három alapfeltétele nem teljesül
  - kristályos szilárd anyag vs. amorf módosulat
    - amorf: hosszú távú rendezettség hiánya
      - legfeljebb rövidtávú rendezett halmazok (polimorfia)
  - azonos összegképletű vs. szolvatomorfok, ko-kristályok
    - oldószer, víz; szilárd partnermolekula az összetételben
  - azonos szerkezeti képletű vs. tautomerek (dezmotrópok), enantiomerek, cisz - transz izomerek, ....
    - jól jellemzett eltérő szerkezeti képlet
    - legtágabb értelmezés

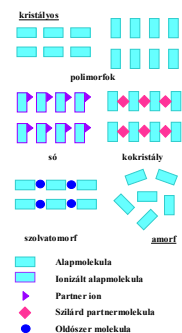
Várkonyiné Schlovicskó Erika

7

Szeged, 2013. március 11.

## Alapfogalmak

### A hatóanyag kristályos és amorf szilárd módosulatainak modellje



Várkonyiné Schlovicskó Erika

8

Szeged, 2013. március 11.

## A polimorfia jelentősége

- A polimorfia által befolyásolt fizikai paraméterek

Termodinamikai tulajdonságok	Olvadáspont, olvadáshő, hőkapacitás, szabad energia, termodinamikai aktivitás, oldhatóság, gőznyomás
Kinetikai tulajdonságok	Stabilitás, szilárd fázisú reakciósebesség, kioldódási sebesség
Spektroszkópiai tulajdonságok	rezgési és magspin átmenetek (IR, NIR, Raman ; ssNMR spektroszkópia)
Elrendezési (illeszkedési) tulajdonságok	Móltérfogat, sűrűség, higroszkóposság, vezetőképesség (hő- és elektromos), törésmutató,
Felületi tulajdonságok	Felületi szabadenergia, kristályalak (shape)
Mechanikai tulajdonságok	Keményység, kezelhetőség

Várkonyiné Schlovicskó Erika

9

Szeged, 2013. március 11.

## A polimorfia vizsgálata

### Polimorfia-szűrés (polymorphism screening):

- az adott anyag lehetséges polimorfjainak felderítésére irányuló szisztematikus vizsgálat

Várkonyiné Schlovicskó Erika

10

Szeged, 2013. március 11.

## Polimorfia-szűrés

- A gyógyszeriparban a '60-as évektől egyre jobban előtérbe került a polimorfia kérdése
  - a vizsgálatok esetlegeseek voltak - a kémiai kísérletek vagy a gyártási eljárás során „kiesett” formákat vizsgálták
    - a szilárd fázisú analitikai vizsgálatok hosszadalmasak és nagy anyagigényűek voltak
    - számos magyar krisztallográfus jelentős eredményeket ért el
  - Néhány jelentős kudarc vezetett a szisztematikus polimorfia vizsgálat szükségességének felismeréséhez
    - Abbott / Ritonavir 1998 (Chambukar et. al. 2000)
    - vezető gyógyszergyárakban megfelelő egységek szervezése
      - szűrési protokollok kidolgozásának igénye
    - polimorfia vizsgálatára szakosodott cégek megjelenése

Várkonyiné Schlovicskó Erika

11

Szeged, 2013. március 11.

## Polimorfia-szűrés

- A polimorfia vizsgálatát két jeles szakember mondása foglalja keretbe

„Minden anyag mutat polimorfíát, ha elegendő erőfeszítést fejtünk ki a felismerésére” (Mc.Crone, 1965)

„A polimorfia vizsgálata sohasem tekinthető teljesen befejezettnek; mindig megvan a lehetősége, hogy speciális körülmények között egy még ismeretlen kristálmódosulat jelentkezik” (Kuhnert-Brandstatter and Gasser, 1971)

Mc Crone, W.C.: Physics and Chemistry of the Organic Solid State Vol. 2 (Wiley, 1965)  
Kuhnert-Brandstatter, M.; Gasser, P.: Microchem. J. 1971, 16, 419-428

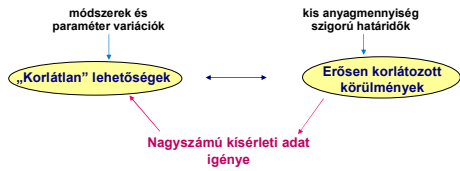
Várkonyiné Schlovicskó Erika

12

Szeged, 2013. március 11.

## A polimorfia-szűrés gyakorlata

- Sajátos ellentmondás érvényesül a polimorfia-szűrés protokoll kidolgozásánál



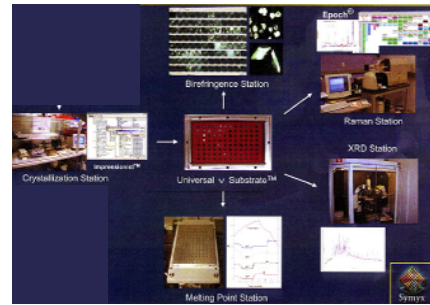
- Automatizálási törekvések

Várkonyiné Schlovicskó Erika

13

Szeged, 2013. március 11.

## Automata szűrőállomás



Várkonyiné Schlovicskó Erika

14

Szeged, 2013. március 11.

## A polimorfia-szűrés gyakorlata

A fellett polimorfok analitikai karakterizálására szolgáló módszerek

Mikroszkópos vizsgálatok	Polarizált-fény mikroszkóp, Pásztoró elektronmikroszkóp	
Termoanalitikai vizsgálatok	DTA, DSC, MDSC, TG	
Rezgési spektroszkópiai vizsgálatok	IR, IR / ATR, DRIFT, NIR, THz, Raman	
Mágneses magrezonancia spektrométerek	ssNMR	
Röntgen kristallográfiai vizsgálatok	XRSD, XRPD	
Kalorimetrikus mérések	Oldatfűzési kalorimetria, Mikrokalorimetria	
Gőzfelvétel / leadás vizsgálata	DVS (vizgőre és szerves oldószere gőzére)	
Oldhatóság / kioldódási sebesség vizsgálata	Stacioner és átfolyó cellás mérések	
Kapcsoló technikák	Termomikroszkóp IR-mikroszkóp Raman-mikroszkóp DVS-mikroszkóp	DSC-Raman DSC-XRPD TG-IR TG-MS
	Hőmérséklet függő XRPD	Szabályozott páratartalmú XRPD

Várkonyiné Schlovicskó Erika

15

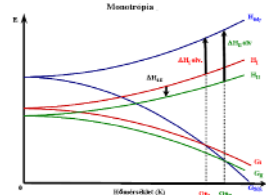
Szeged, 2013. március 11.

## Alapfogalmak

- Adott anyag polimorf módosulatai monotrópia vagy enantiotrópia viszonyában állhatnak egymással

- Monotrópia áll fenn, ha az egyik kristályos forma minden hőmérsékleten és nyomáson alacsonyabb szabadentalpiát képvisel (II), azaz termodinamikailag stabilabb, mint a másik forma (I)

- az alacsonyabb szabadentalpiájú módosulat a stabil módosulat (II)
- a magasabb szabadentalpiájú módosulat metastabil állapotú (I)
- átalakulás közöttük csak egy irányban, mehet végbe (I → II)
- az átalakulást megnehezítheti, esetleg meg is akadályozhatja az átalakulás kinetikus gátja



A szabadentalpia (G) és olvadási entalpia (H) hőmérsékletfüggése monotróp polimorfok (I, II) esetén

Várkonyiné Schlovicskó Erika

16

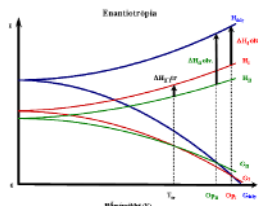
Szeged, 2013. március 11.

## Alapfogalmak

- Adott anyag polimorf módosulatai monotrópia vagy enantiotrópia viszonyában állhatnak egymással

- Enantiotrópia áll fenn, ha a két kristályos forma szabadentalpiája egy adott hőmérsékleten és nyomáson megegyezik.

- ezen a ponton a két forma egymásba reverzibilisen átalakul(hat)
- az átalakulást megnehezítheti az átalakulás kinetikus gátja
- az átalakulási pont alatti hőmérsékleten az egyik módosulat az alacsonyabb szabadentalpiájú, azaz stabil módosulat (II)
- az átalakulási pont feletti hőmérsékleten a másik módosulat (I) a stabil



A szabadentalpia (G) és olvadási entalpia (H) hőmérsékletfüggése enantiotróp polimorfok (I, II) esetén

Várkonyiné Schlovicskó Erika

17

Szeged, 2013. március 11.

## A polimorfia-szűrés gyakorlata

### A relatív stabilitás meghatározása

- Kísérletes
  - DSC görbék összehasonlító vizsgálatával
  - oldhatóságbeli különbségek alapján
    - termodinamikai oldhatóság kimérése néhány oldószerekben
    - $T(^{\circ}C) - c(g/l)$  görbék jellege azonos a  $T(^{\circ}C) - \Delta G(J/g)$  görbékkel
  - oldószere által közvetített átalakulások vizsgálata szuszpenzióban
- Elméleti
  - termoanalitikai mérési adatokból a nyomás – hőmérséklet és szabadentalpia – hőmérséklet diagramok megszerkesztése és értékelése útján

Várkonyiné Schlovicskó Erika

18

Szeged, 2013. március 11.

## A fejlesztendő forma kiválasztása

- A részben parallel végzett vizsgálatok összegyűjtött adatai alapján történik a fejlesztendő forma kiválasztása.
- A fejlesztendő forma általában a stabil polimorf, de ez nem abszolút követelmény
- A döntés meghozatala a szintetikus kémikus, analitikus, kristályosítási- és formulációs szakember, esetenként iparjogvédelmi szakértő közös felelőssége

## Ajánlott irodalom

- Brittain, H.G.: ed. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 70; Marcel Dekker, New York, NY, 1995
- Brittain, H.G.: ed. Polymorphism in Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 95; Marcel Dekker, New York, NY, 1999 (2<sup>nd</sup> ed. 2012)
- Hilfiker, R.: ed. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, Weinheim, 2006
- Stahl, P. H.; Wermuth, C. G.: eds. Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use; Wiley, New York, N.Y. 2002 (2<sup>nd</sup> ed. 2011)
- Farkas, B.; Révész, P.: szerkesztők Kristályosítástól a tablettázásig; Universitas Kiadó, Szeged, 2007
- Keserű György Miklós: szerkesztő A gyógyszerkutatás kémiája; Akadémiai Kiadó, Budapest, 2011