

POLIMORFIZM SUBSTANCJI FARMACEUTYCZNYCH – ZNACZENIE I WYBRANE METODY IDENTYFIKACJI

Małgorzata Szczepańska,
Jagiellońskie Centrum Innowacji

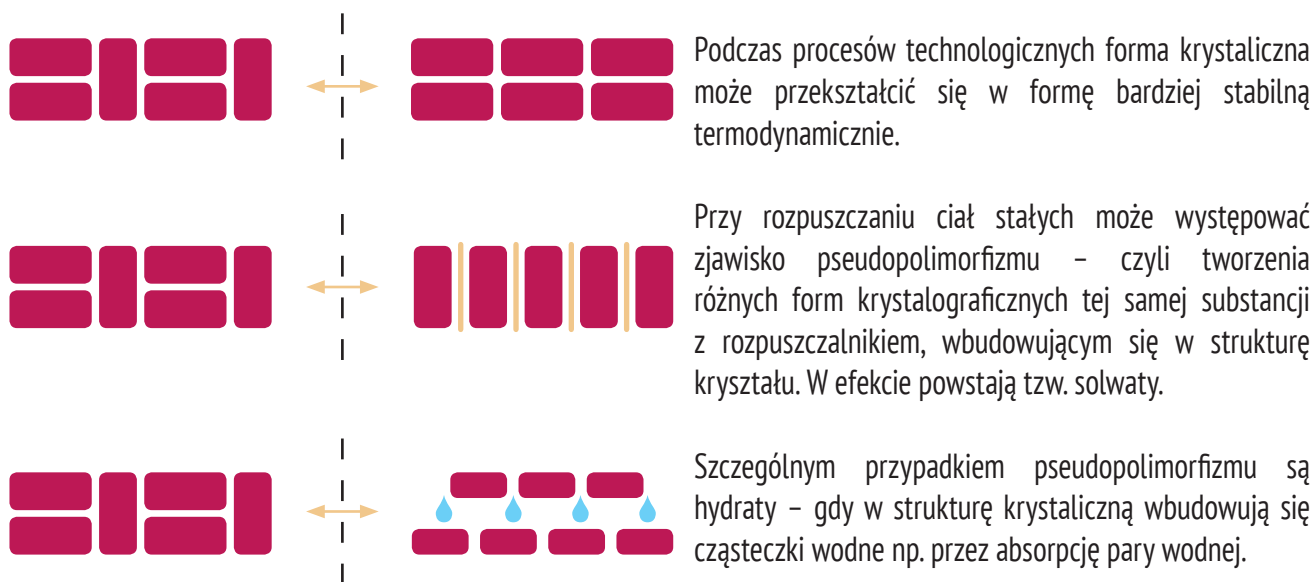
POLIMORFIZM SUBSTANCJI FARMACEUTYCZNYCH - ZNACZENIE I WYBRANE METODY IDENTYFIKACJI

Przemysł farmaceutyczny to szczególna branża, w której każdy etap działania odbywa się z aptekarską dokładnością. Nawet najmniejszy krok musi być zaplanowany i udokumentowany. Ocena ryzyka często pozwala na uniknięcie poważnych problemów w późniejszym etapie produkcji leku, kiedy skutki błędnych decyzji mogą być już nieodwracalne. Jedną z sytuacji, którą trzeba przewidzieć na etapie rozwoju farmaceutyku jest możliwość pojawienia się niepożądanego formy polimorficznej API.

Polimorfizm to zdolność substancji do występowania w stałym stanie skupienia, w co najmniej dwóch formach krystalicznych. Zjawisko to jest zależne od historii termicznej materiału, dlatego bywa, że w jednym produkcie farmaceutycznym mogą występować różne odmiany polimorficzne tej samej substancji.

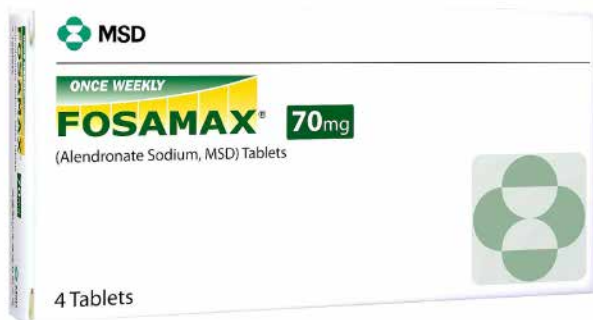
Niekontrolowane przejścia form polimorficznych API mogą wystąpić podczas niemal wszystkich procesów technologicznych, a nawet podczas przechowywania tabletek. Czynniki wpływającymi na powstawanie polimorfów mogą być m.in. użyty rozpuszczalnik, stopień rozproszenia składników mieszaniny, temperatura krystalizacji, szybkość schładzania, zanieczyszczenia, mieszanie oraz stopień nasycenia roztworu. Szacuje się, że ponad 50% wykorzystywanych w farmacji API występuje w więcej niż jednej formie krystalicznej.

Rys. 1 Konwersja między formami krystalicznymi – możliwe przykłady:



Wiedza na temat właściwości polimorficznych API oraz substancji dodatkowych we wczesnym okresie badań nad produktem pozwala uniknąć wielu błędów podczas produkcji i rejestracji leku, a także, w trosce o jak najlepszą jakość i aktywność produktu, zoptymalizować jego cechy fizyczne.

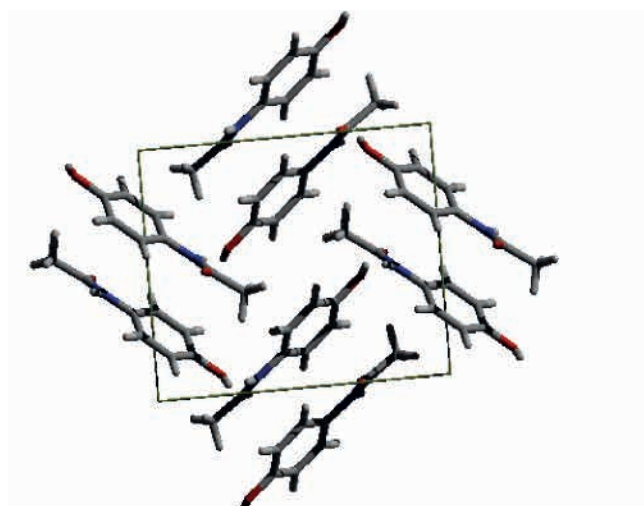
Obecnie, podczas rejestracji leku generycznego, konieczne jest przedstawienie dokumentów dotyczących analizy polimorfizmu API. Zdarza się, że określona forma polimorficzna leku jest już opatentowana przez pierwotnego producenta. Wczesna analiza polimorfizmu w produkcie pozwala na uniknięcie problemów związanych z naruszeniem patentu innej firmy.



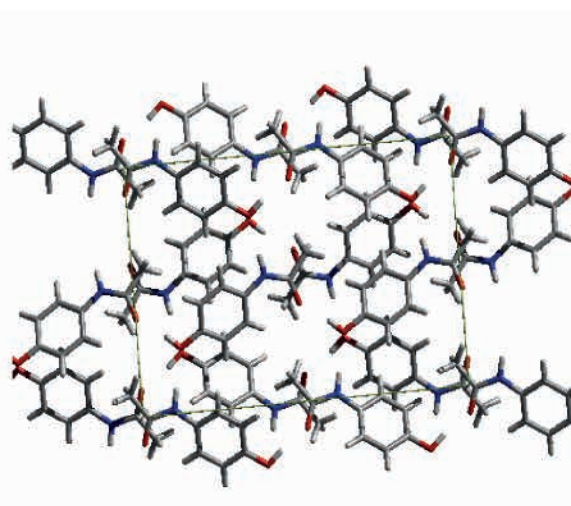
Fot. 1 Fosamax (kwas alendronowy) – lek wprowadzony na rynek po raz pierwszy przez firmę Merck. Konkurencyjna firma wprowadziła na rynek inną formę polimorficzną, przed wygaśnięciem patentu firmy Merck. [1]

Dodatkowo, w wyniku różnego ułożenia cząsteczek, poszczególne kryształy mogą różnić się właściwościami takimi jak m.in. stabilność fizyczna i chemiczna, higroskopijność, podatność na rozkład pod wpływem światła, temperatura topnienia, twardość, rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania czy podatność na tabletkowanie. Wybór odpowiedniej formy polimorficznej na etapie tworzenia produktu wpływa więc nie tylko na jego higroskopijność czy końcową stabilność, ale i biodostępność (najczęściej związaną ze słabszą rozpuszczalnością) i toksyczność leku.

Poniżej przykład najpowszechniej stosowanego leku przeciwbólowego – paracetamolu [2]. Forma I jest zdecydowanie stabilniejsza termodynamicznie w temperaturze pokojowej, niż forma II, jednak polimorf o strukturze rombowej można tabletkować bezpośrednio, a forma jednoskośna wymaga granulacji, co podnosi koszty technologiczne.



Rys. 2 Forma I



Rys. 3 Forma II

O tym, jak ogromną wagę ma diagnostyka polimorfizmu na etapie rozwoju produktu w przemyśle farmaceutycznym, przekonali się naukowcy z firmy Abbott. Na rynek wprowadzono Norvir (ritonawir) – inhibitor proteazy stosowany w terapii AIDS. Po osiemnastu miesiącach, w trakcie badań porejestacyjnych, okazało się, że wykorzystywana forma polimorficzna, mimo większej stabilności termodynamicznej, była słabo rozpuszczalna i ulegała wytrąceniu z roztworu, co w konsekwencji znacznie zmniejszyło biodostępność leku [3]. Choć firma przeprowadziła reformulację produktu i zmieniła warunki produkcji, nie uniknęła znacznych strat finansowych.

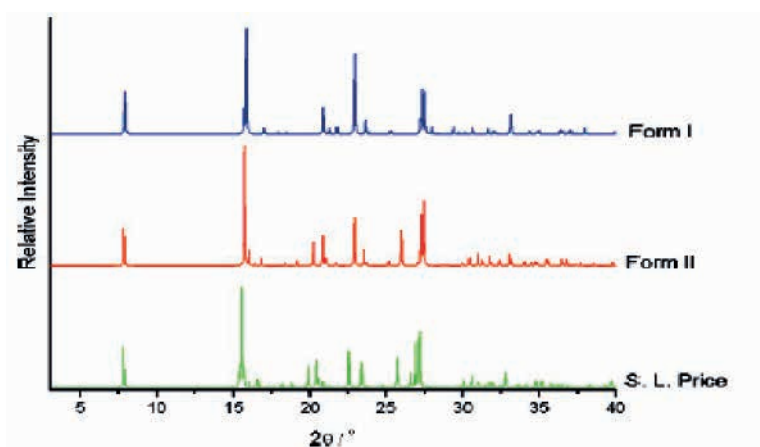
Zjawisko polimorfizmu dotyczy również substancji pomocniczych obecnych w stałej postaci leku. Przykładem może być powszechnie stosowany sorbitol. Tylko niektóre z jego form polimorficznych nadają się do tabletkowania, mimo że ich właściwości fizyczne różnią się nieznacznie.

WYBRANE METODY IDENTYFIKACJI FORM POLIMORFICZNYCH W LEKACH

Rentgenowska analiza dyfrakcyjna

Jedną z najpopularniejszych metod diagnostyki polimorfizmu substancji jest rentgenowska analiza dyfrakcyjna, w tym dyfraktometria proszkowa XRPD. Próbką (w postaci proszkowej) wykazuje charakterystyczny obraz dyfrakcyjny zawierający maksima o określonej pozycji i intensywności, na podstawie którego można zidentyfikować poszczególne składniki badanej mieszaniny. Dyfraktogram jest unikalny dla każdej odmiany polimorficznej ponieważ stanowi charakterystyczny obraz substancji o określonym upakowaniu.

Metoda dyfrakcji jest czuła i precyzyjna. Za pomocą tej techniki można również określić ilościowy skład poszczególnych form polimorficznych w postaci leku.



Rys. 4 Symulowane dyfraktogramy proszkowe dla poszczególnych odmian polimorficznych (forma I, II i II zaproponowana przez S.L. Price). Na dyfraktogramie formy II i S.L. Price można zauważyć dodatkowy pik w obrębie 2Θ : 20 i 26° w porównaniu z obrazem dyfrakcyjnym formy I [2].

Spektroskopia ramanowska (efektu Ramana)

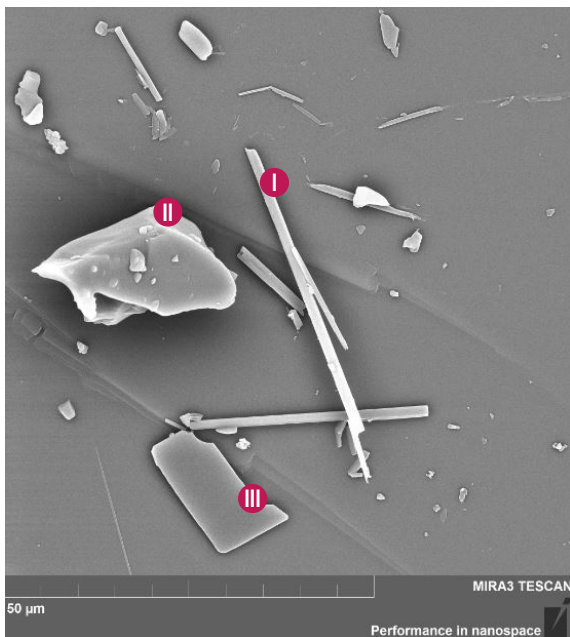
Spektroskopia ramanowska jest techniką polegającą na pomiarze promieniowania rozproszenia Ramana. Dzięki charakterystycznym widmom możliwe jest zidentyfikowanie form polimorficznych. Pomiar metodą spektroskopii ramanowskiej jest bezpieczny i nie wymaga wcześniejszego przygotowania próbki. Co więcej, dzięki połączeniu spektroskopu z mikroskopem konfokalnym, możliwe jest przedstawienie dystrybucji różnych form polimorficznych np. na powierzchni tabletki.

Spektroskopia w podczerwieni IR

Spektroskopia w podczerwieni IR jest metodą komplementarną do spektroskopii ramanowskiej. Za pomocą tej techniki można rozróżnić formę bezwodną substancji oraz solwat, a następnie, na podstawie otrzymanych widm, zidentyfikować formy polimorficzne, porównując je z danymi z biblioteki bazy danych lub ze wzorcem.

Skaningowa Mikroskopia Elektronowa

Dla tych, którzy chcą zobaczyć jak mogą różnić się formy polimorficzne, z pomocą przychodzi skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM). Dzięki dużemu powiększeniu i wysokiej rozdzielczości obrazu można określić topografię powierzchni oraz rodzaj kryształu.



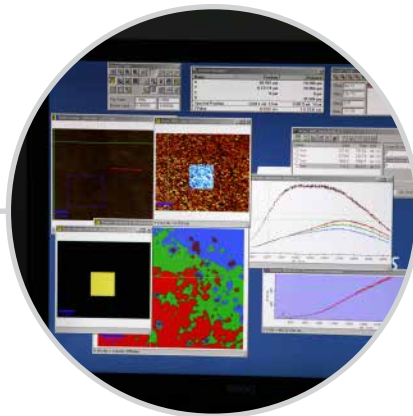
Fot. 2 Zdjęcia z SEM: trzy różne formy polimorficzne tej samej substancji. [4]

W identyfikacji form polimorficznych, dla większej pewności wyniku, zaleca się skorzystanie z kilku komplementarnych metod. Jagiellońskie Centrum Innowacji oferuje badania polimorfizmu wszystkimi wyżej wymienionymi metodami oraz szereg dodatkowych badań skierowanych do przemysłu farmaceutycznego w tym m.in. analizy chemiczne, biologiczne, strukturalne i postaci leku.

Źródła:

1. <http://effectchoices.blogspot.com/2017/07/alendronate-sodium-tablets-side-effects.html>
2. Sykuła A., Łodyga-Chrucińska E. 2006. Polimorfizm – jego wpływ na substancje farmaceutyczne, Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej, nr. 984
3. Stańczyk A., Stańczyk C. 2013. Polymorphism of pharmaceuticals, Lek w Polsce, vol 23 nr. 10
4. Archiwum JCI

Kontakt w sprawie oferty: Małgorzata Szczepańska, Specjalista ds. rozwoju
T: +48 12 297 46 77 K: +48 501 108 058 E: malgorzata.szczepanska@jci.pl



Jagiellońskie Centrum Innowacji Sp. z o.o. – spółka powołana w 2004 r. przez Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, zarządzająca Life Science Parkiem, a także oferująca komplementarny zestaw usług dla przedsiębiorców i naukowców działających w obszarze nauk przyrodniczych. W ofercie JCI znajdują się m.in. wynajem specjalistycznych powierzchni laboratoryjnych, wsparcie kapitałowe dla innowacyjnych firm, usługi badań kontraktowych i badań klinicznych oraz linia do produkcji kosmetyków.

Więcej informacji na www.jci.pl