

Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

czyli jak fizyka pomaga w rozwiązywaniu pewnych problemów w farmacji



Marian Paluch

Instytut Fizyki,

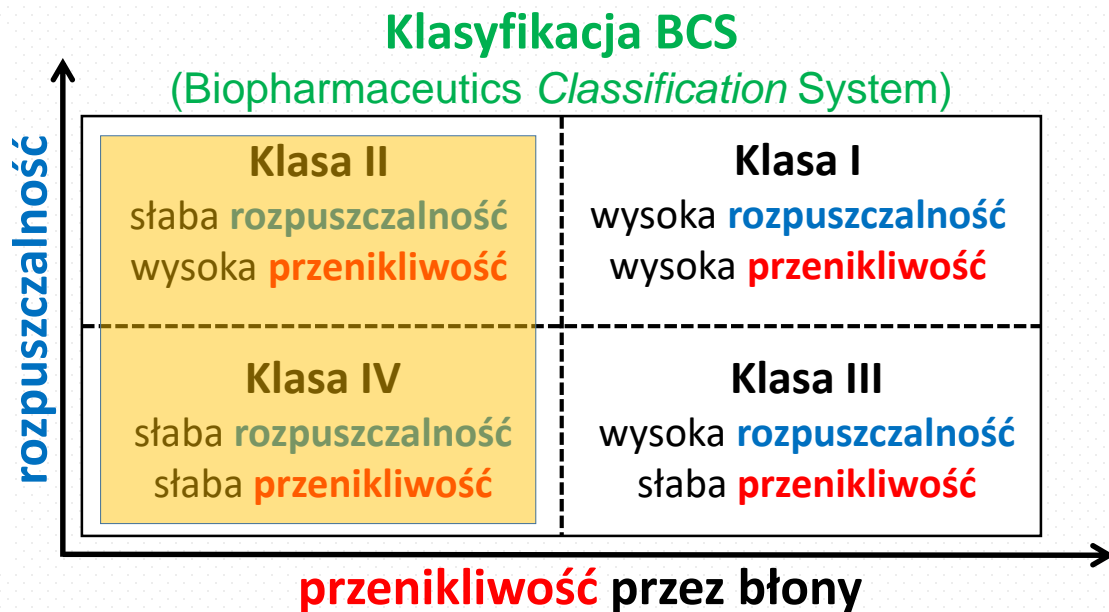
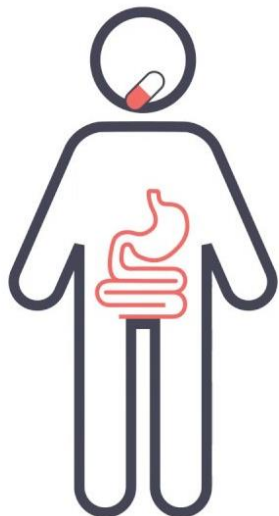
Śląskie Międzyuczelniane Centrum Edukacji i Badań Interdyscyplinarnych



Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Wszystkie substancje aktywne podlegają klasyfikacji BCS

Dawid ([Michała Anioła](#))



1504r.

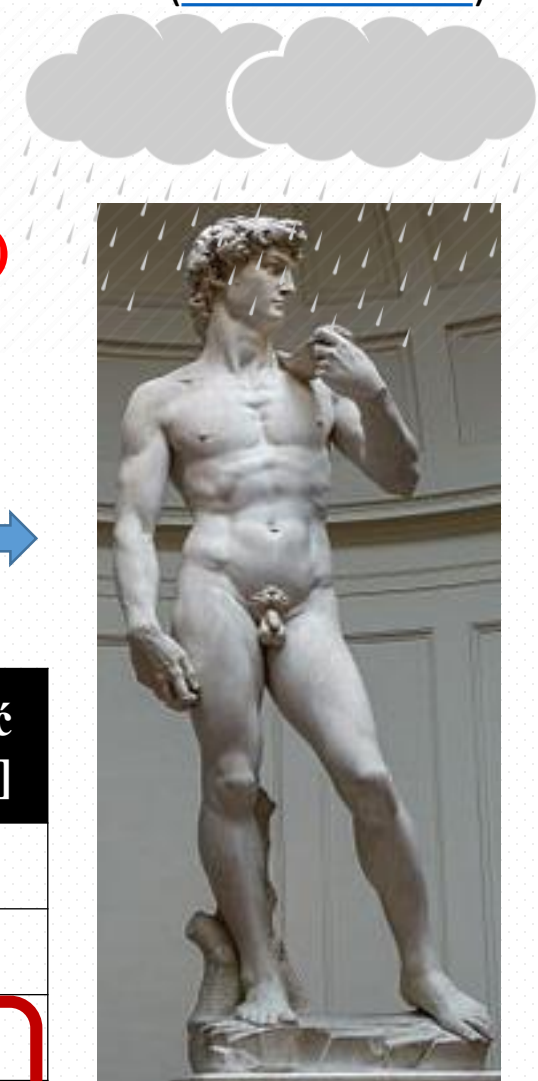
Palazzo Vecchio

↓ (369 lat)

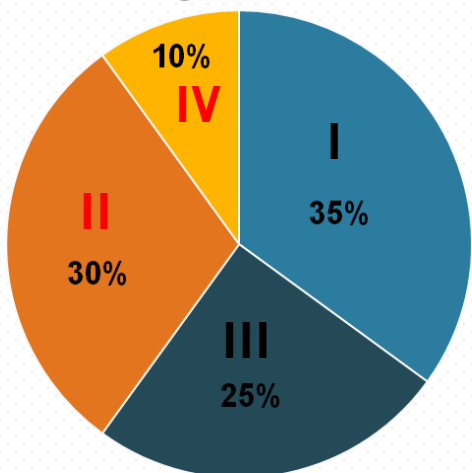
1873r.

Galleria dell'Accademia

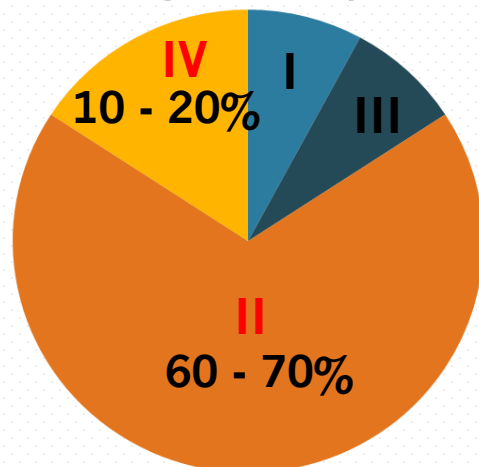
Rozpuszczalność w wodzie 15 mg/L →



% Drugs on Market



% Drugs in R&D Pipeline



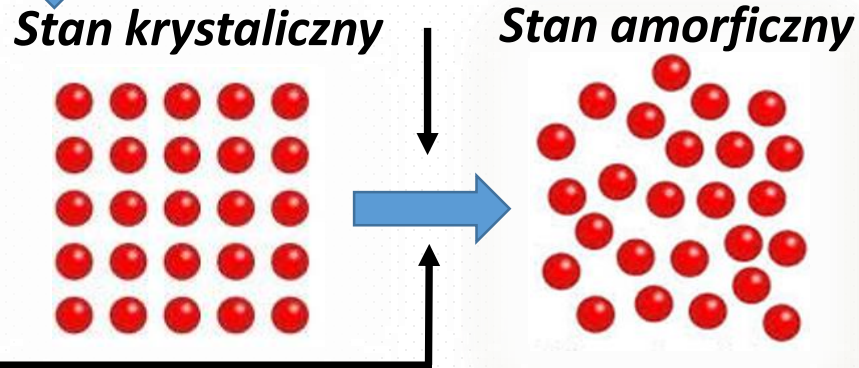
Lek:	Rozpuszczalność w wodzie [mg/L]
Telmisartan	3.5
Bicalutamide	5.0
Celecoxib	5.0
Ezetimibe	8.5

Marmur ≈ CaCO₃

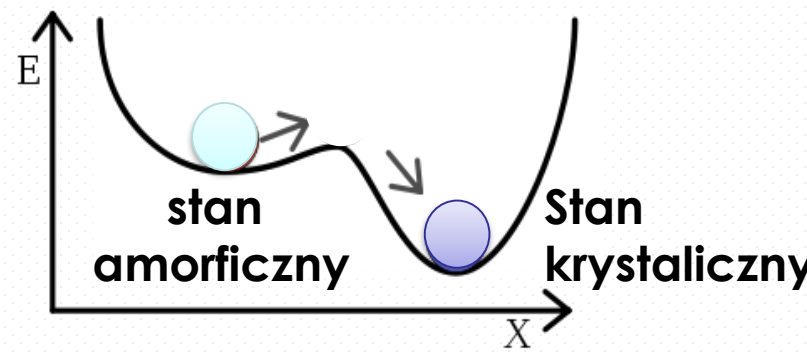
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Substancje aktywne (API) stosowane do produkcji stałych form leków mają postać krystaliczną

Amorfizacja

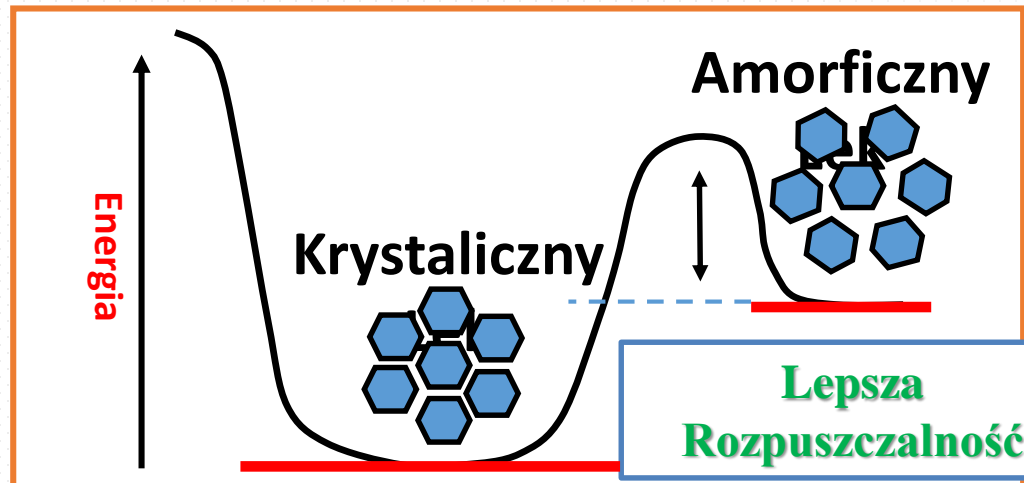


Układ niestabilny fizycznie



Postać krystaliczna substancji leczniczej jest głównym czynnikiem ograniczającym szybkość wchłaniania i pojawiania się leku we krwi

Metoda poprawy rozpuszczalności



Lepsza Rozpuszczalność

Słaba Rozpuszczalność

API muszą być stabilne



w trakcie przechowywania

Powrót do formy krystalicznej w trakcie przechowywania



oraz w trakcie wytwarzania leków (np. tabletkowania)

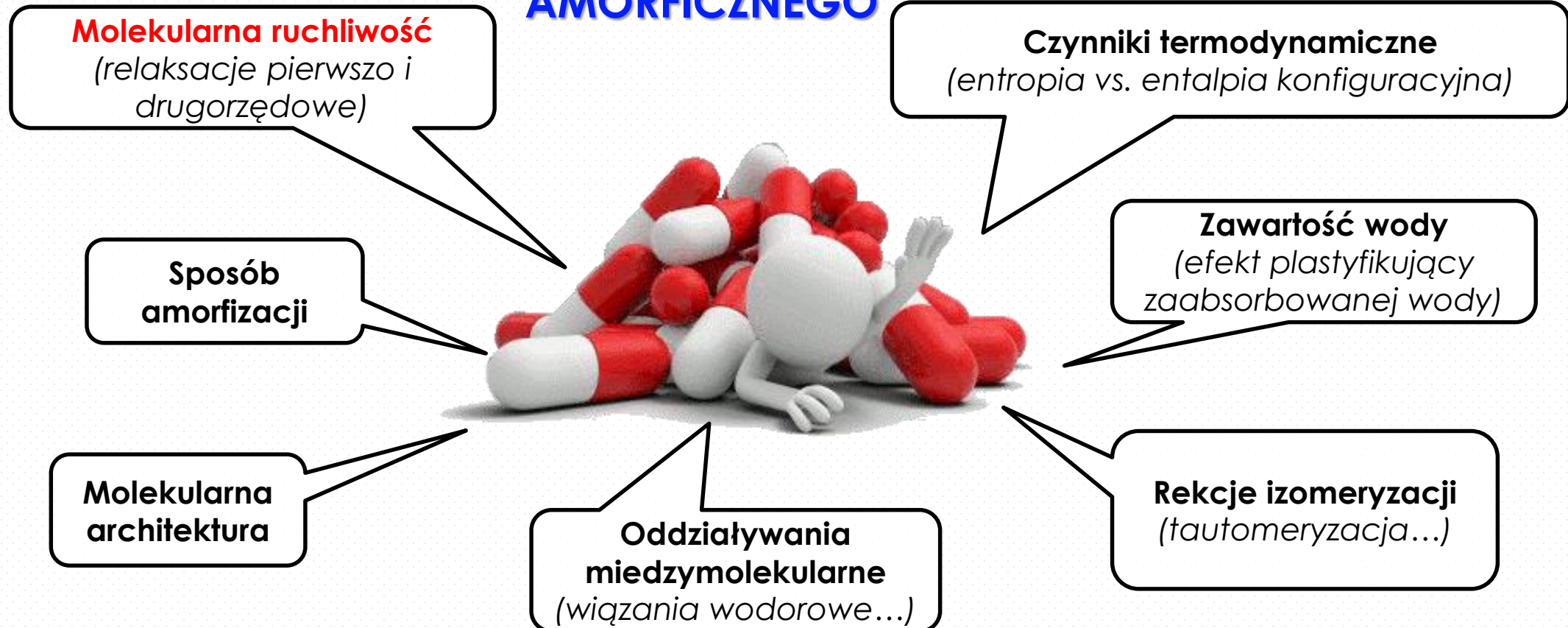


$$\Delta G^{a,c}(T) = -RT \ln \left[\frac{c_s^a(T)}{c_s^c(T)} \right]$$

Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Aby w przyszłości wykorzystać w technologii farmaceutycznej wszystkie zalety płynące ze stanu amorficznego, należy rozwiązać problem jego fizycznej niestabilności.

MOŻLIWE CZYNNIK DETERMINUJĄCE FIZYCZNA STABILNOŚĆ STANU AMORFICZNEGO



Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Ruchliwość molekularna

Bardzo ważny czynnik determinujący z jednej strony stabilność a z drugiej tempo krystalizacji amorficznych substancji leczniczych

Znaczenie ruchliwości molekularnej wynika wprost z **Klasycznej Teorii Nukleacji**

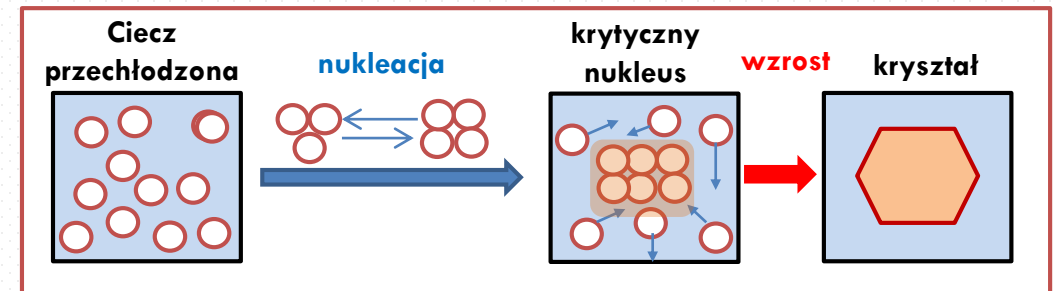
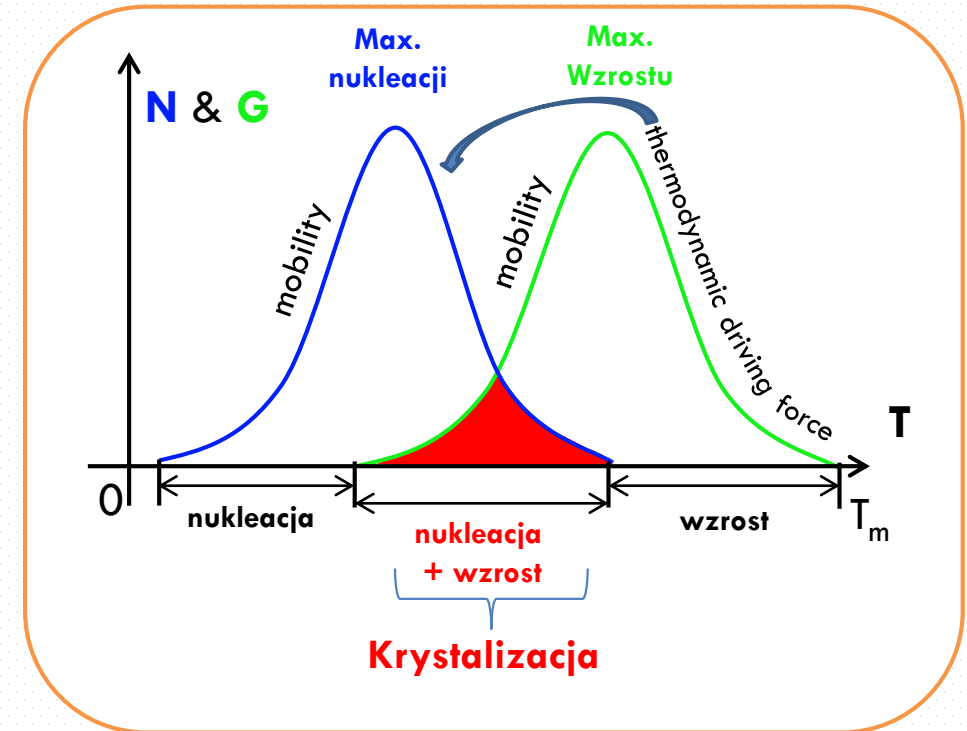
Tempo nukleacji

$$N = A_N(T) \exp\left[-\frac{\Delta G^*}{k_B T}\right]$$

Czynnik kinetyczny = ruchliwość molekularna

$$G = kA_G(T) f(T) \left[1 - \exp\left[-\frac{\Delta G^*}{k_B T}\right]\right]$$

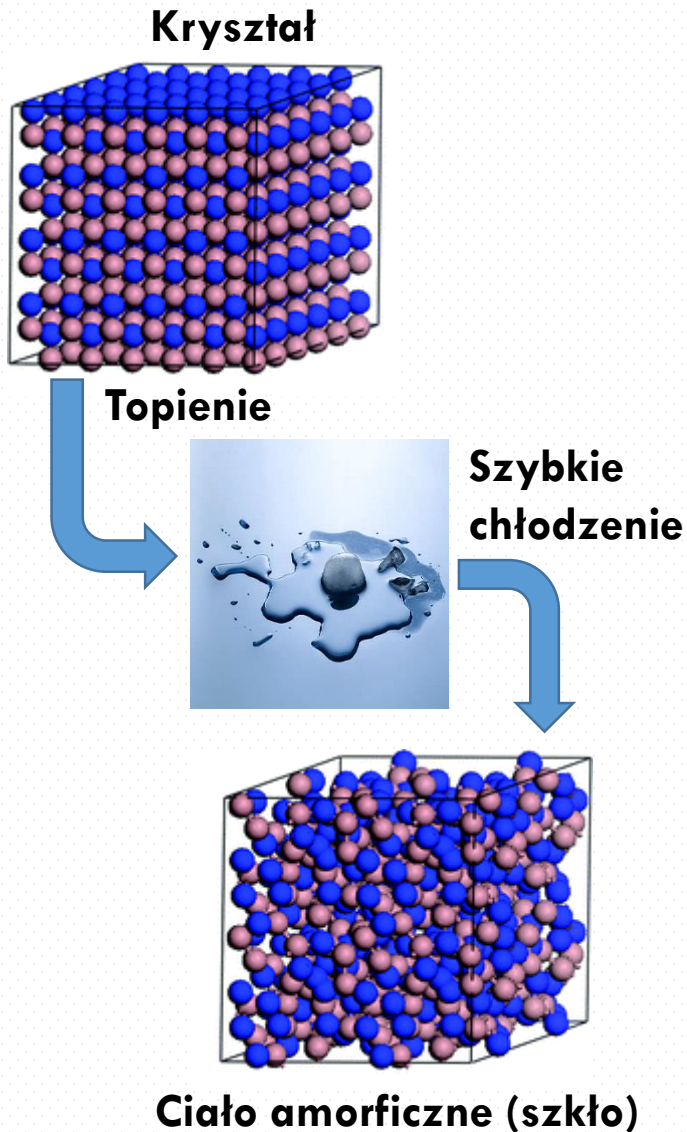
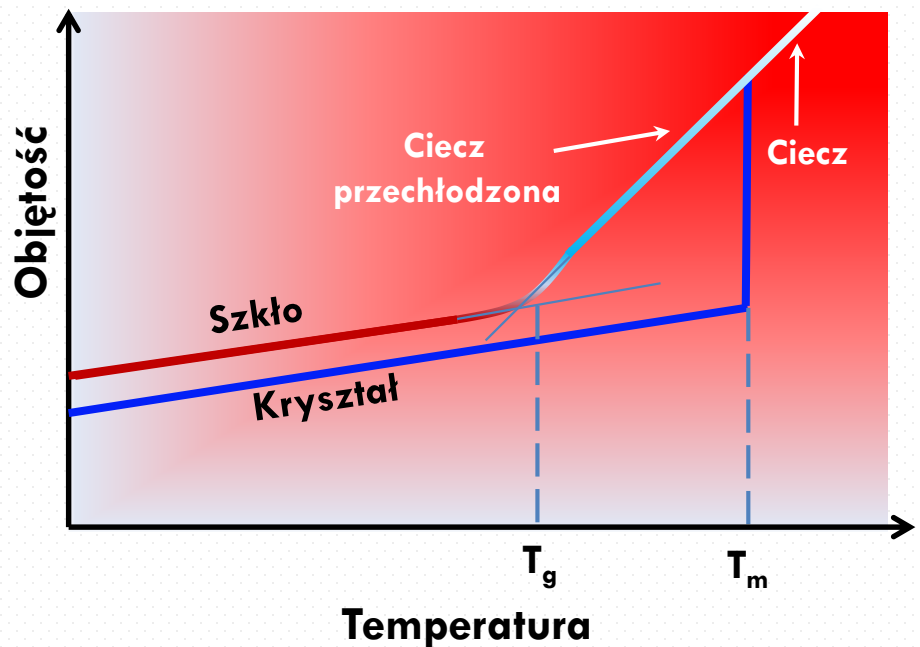
Wzrost kryształu



Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

W JAKI SPOSÓB OTRZYMAĆ FORMĘ AMORFICZNĄ SUBSTANCJI LECZNICZEJ

- Witryfikacja
- Milenie/kriomilenie
- Suszenie rozpyłowe
- Liofilizacja (suszenie sublimacyjne zamrożonych substancji)



mielenie/kriomilenie

(a)

(b)

kulka
mielony proszek

(a)

(b)

trzpień
mielony proszek



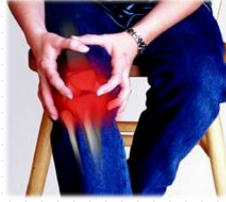
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Przykład Celekoksybu

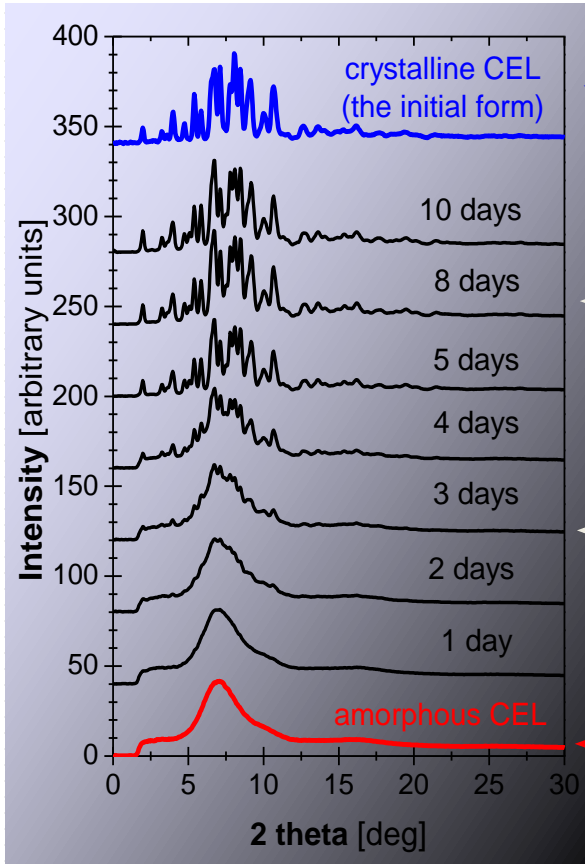
Amorficzny celekoksyb jest bardzo niestabilny i łatwo rekrystalizuje poniżej temperatury T_g



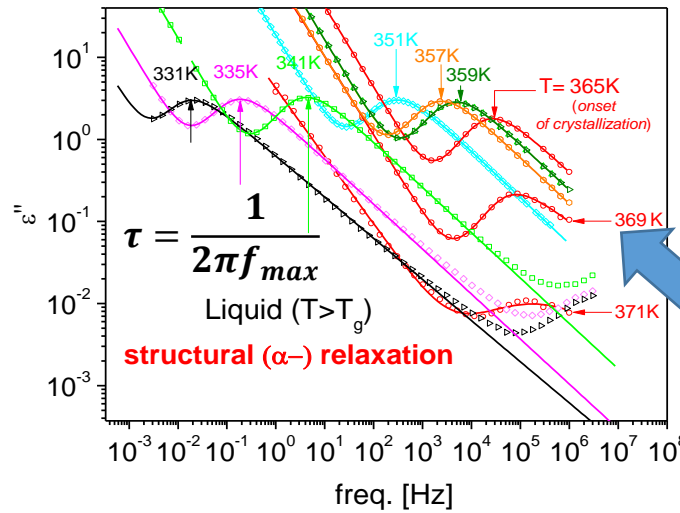
Celecoxib - lek niesteroidowy o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, który hamuje działanie enzymu cyklooksygenazy biorącego udział w powstawaniu czynnika odpowiedzialnego za ból i stan zapalny



Przechowywany w temperaturze $T=293\text{ K}$ (t.j. 35 K poniżej $T_g=328\text{ K}$)



Dyfraktogram (pomiar XRD)



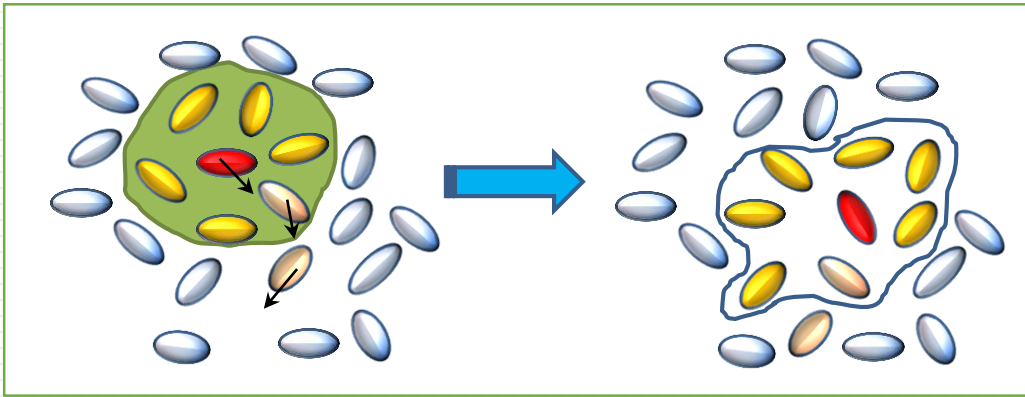
$$\tau = \frac{1}{2\pi f_{max}}$$

Liquid ($T > T_g$)

structural (α -) relaxation

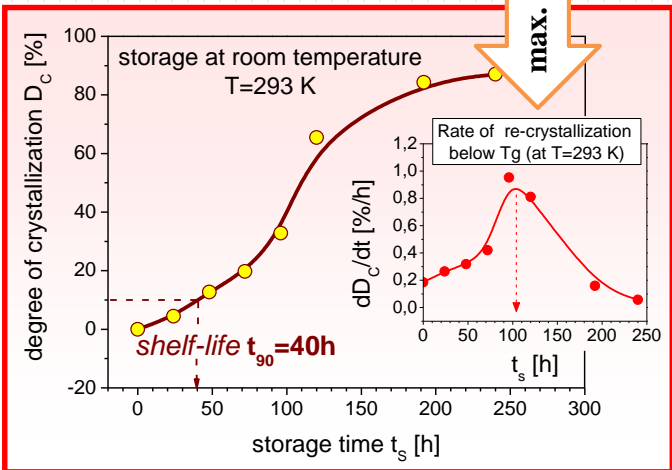
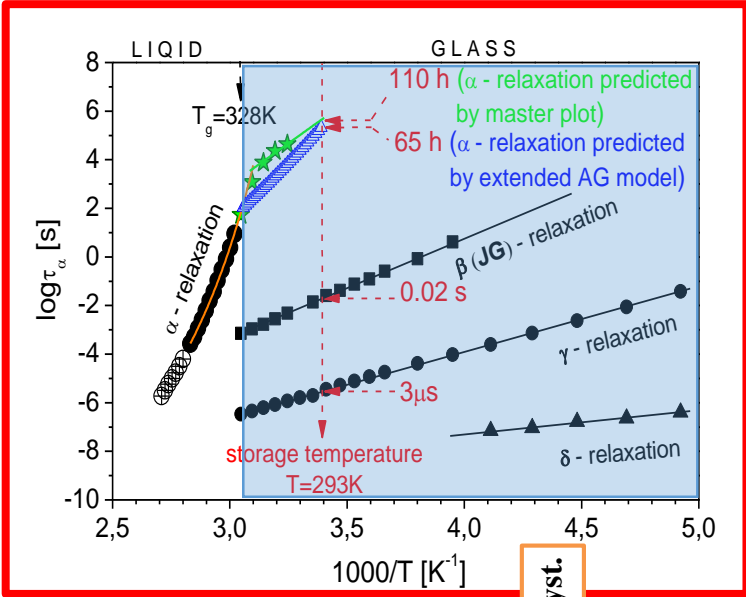
Istnieje szereg metod spektroskopowych, które mogą być wykorzystane do badania dynamiki molekularnej: szerokopasmowa spektroskopia dielektryczna, spektroskopia mechaniczna, NMR, PCS, itd.

Pomiary dynamiki molekularnej dostarczają informacji o skali czasowej ruchów molekuł

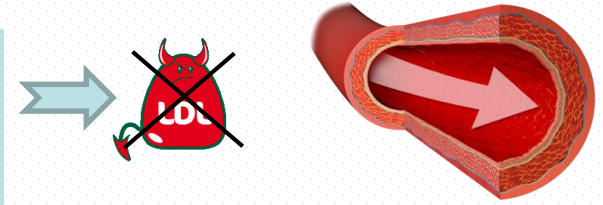




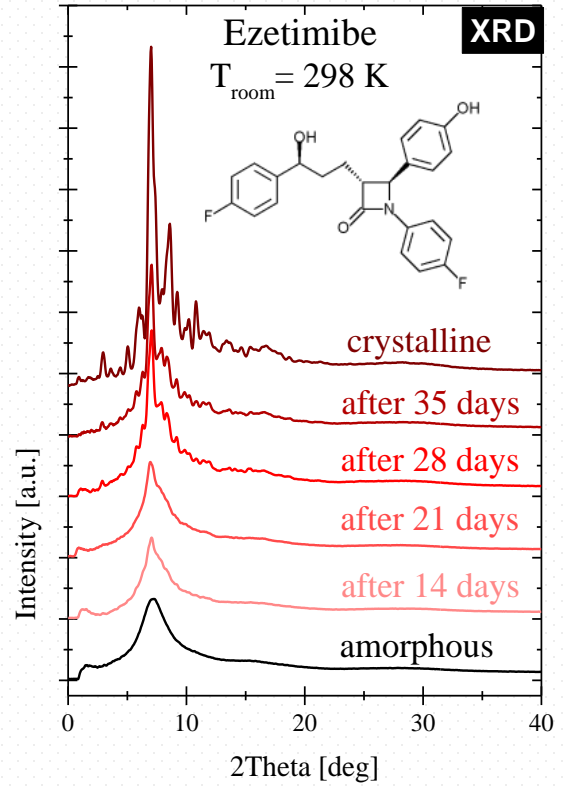
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków



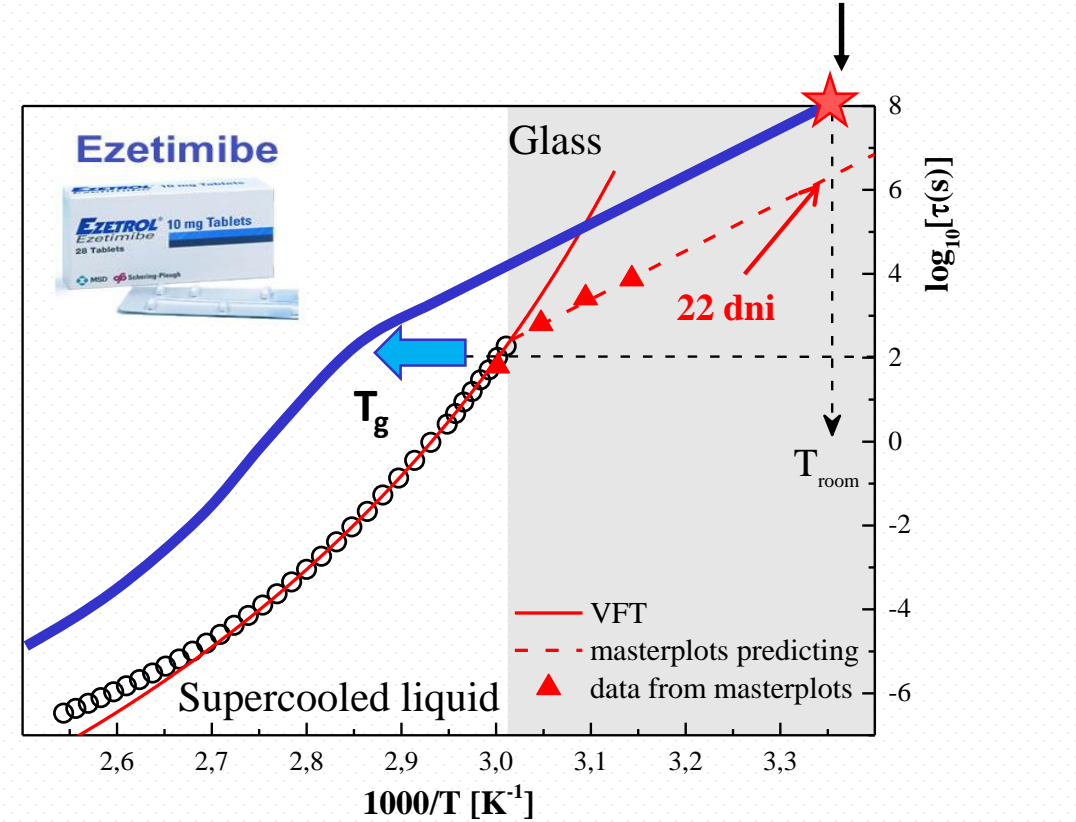
EZETIMIBE jest to najpopularniejszy lek obniżający cholesterol



Pomiary stabilności EZB przy pomocy XRD



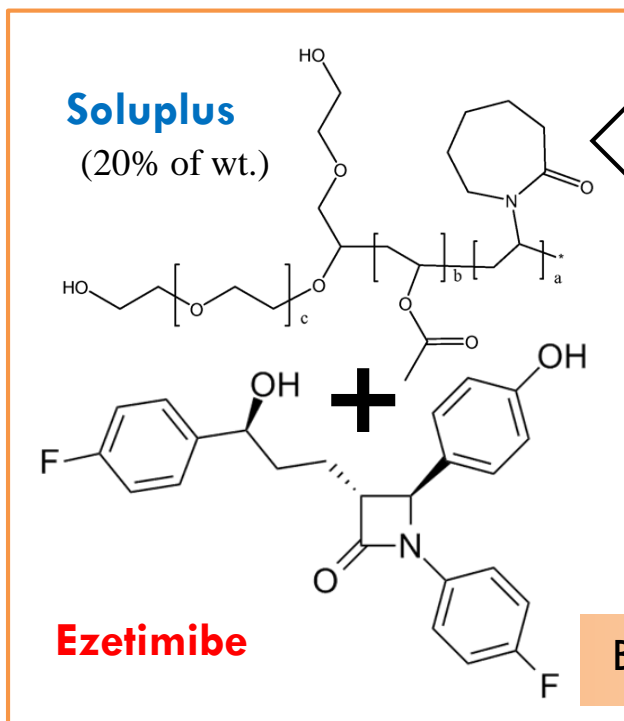
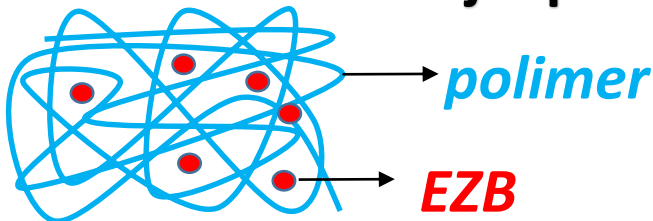
Nowy, dłuższy czas relaksacji strukturalnej



A-EZB będzie stabilny w czasie krótszym niż 1 miesiąc

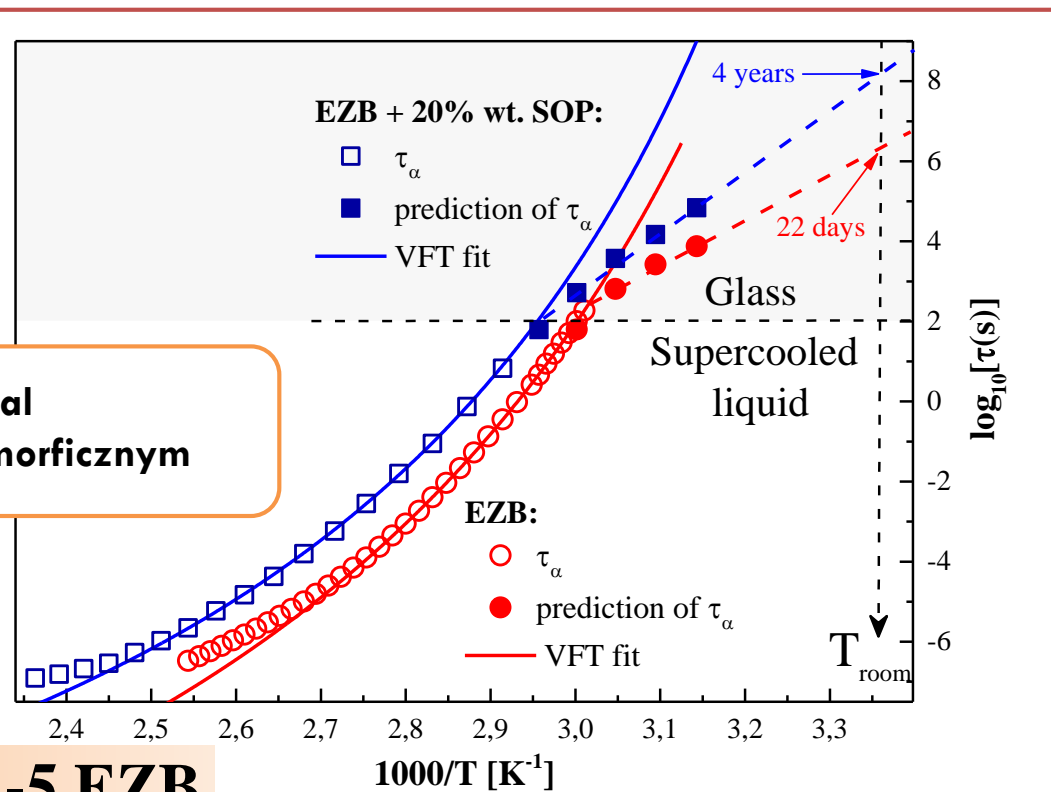
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Metoda stabilizacji oparta na mieszanii API z polimerem charakteryzującym się wyższą wartością T_g



Po 2 latach nadal jest w stanie amorficznym

Badano: **SOP 1-5 EZB**



W temperaturze pokojowej EZB + 20% w/w SOP powinien być stabilny przez minimum 4 lat.



Dodatkowo, ta kompozycja jest sześć razy lepiej rozpuszczalna niż krystaliczny EZB!



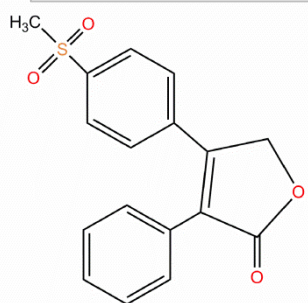
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Brak specyficznych oddziaływań międzymolekularnych

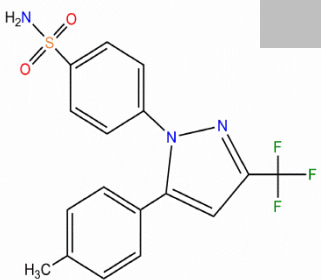
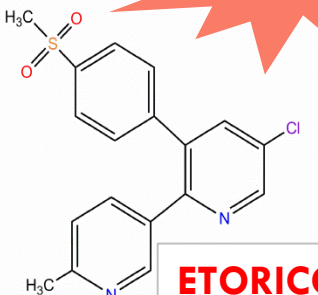
Akceptor wiązań wodorowych

Stabilny

ROFECOXIB



ETORICOXIB

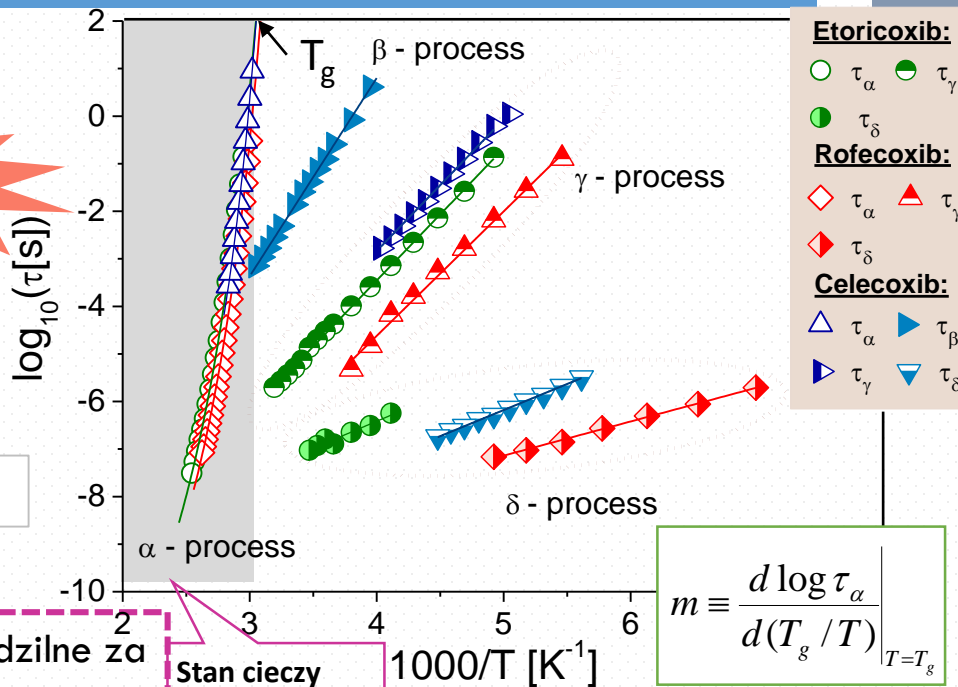


CELECOXIB

Leki przeciwzapalne

Możliwe czynniki odpowiedzialne za lepszą fizyczną stabilność etoricoxibu:

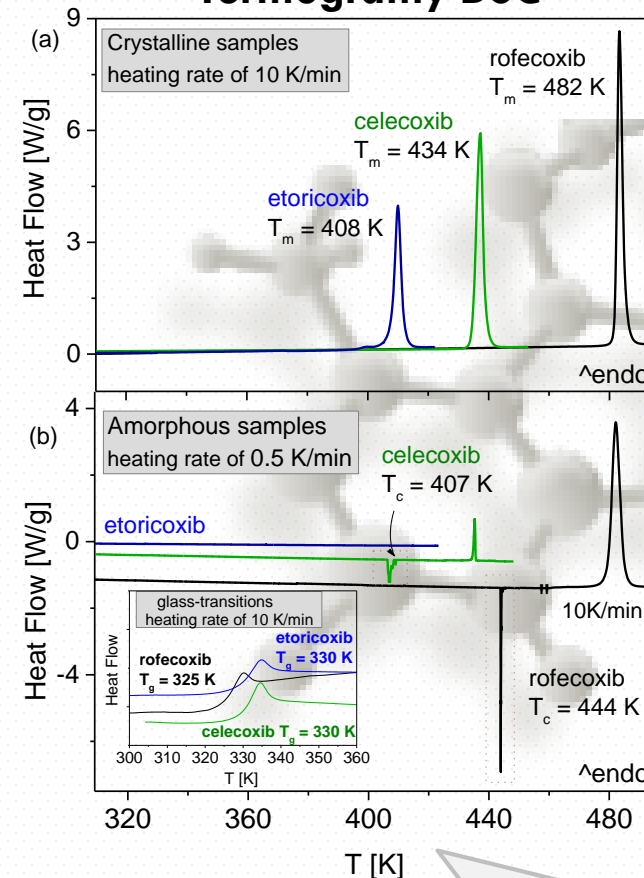
- termodynamiczne
- kinetyczne
- molekularner



Stan cieczy przechłodzonej

- Klinicznie i strukturalnie podobne APs
- Różne oddziaływani międzymolekularne
- Różne tendencje do rekrytalizacji

Termogramy DSC



Jaki jest powód lepszej stabilności etoricoxibu?

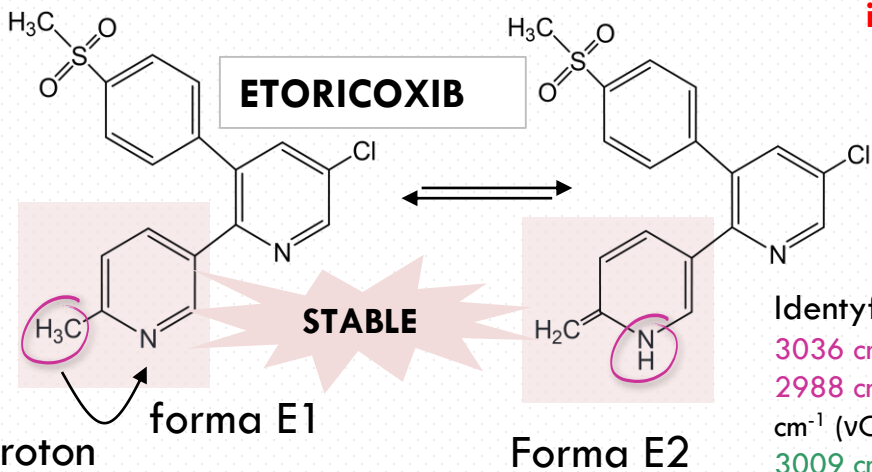
Brak korelacji pomiędzy ruchliwością molekularną i fizyczną stabilnością

materiał	T_g [K] ($\tau_\alpha = 100$ s)	kruchość m	Energia aktywacji[kJ/mol]		
			β -relaksacja	γ -relaksacja	δ -relaksacja
etoricoxib	328	98±2	-	53	21
rofecoxib	324	104±2	-	50	14
celecoxib	327	97±3	80	51	21

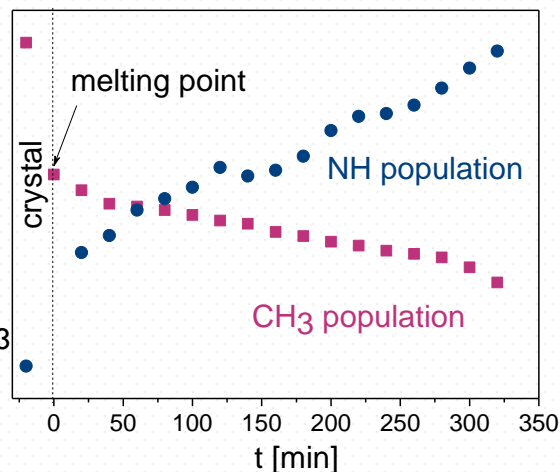
Wykazuje zdolność do tworzenia wiązań wodorowych

Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

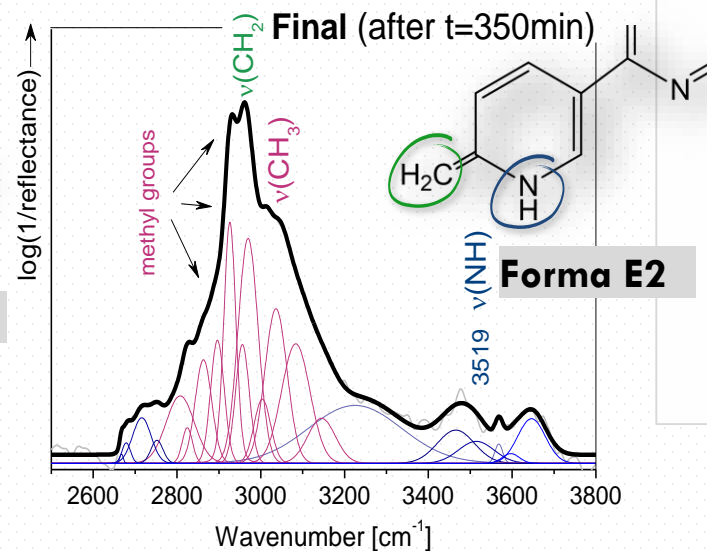
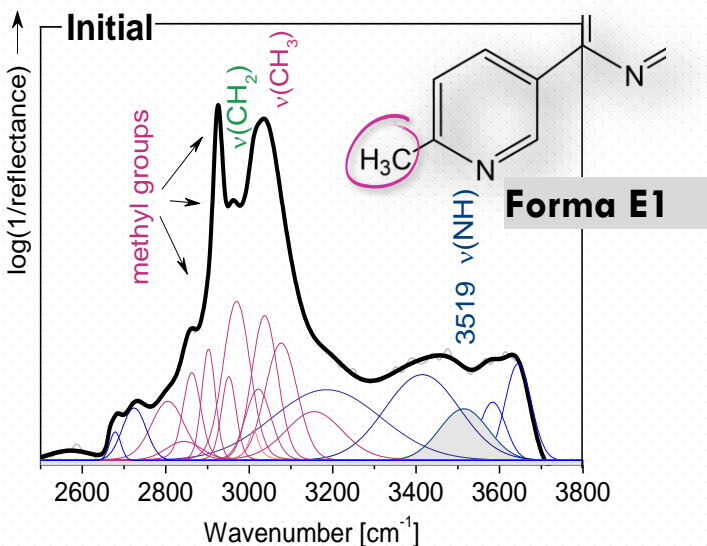
Tautomeryzacja



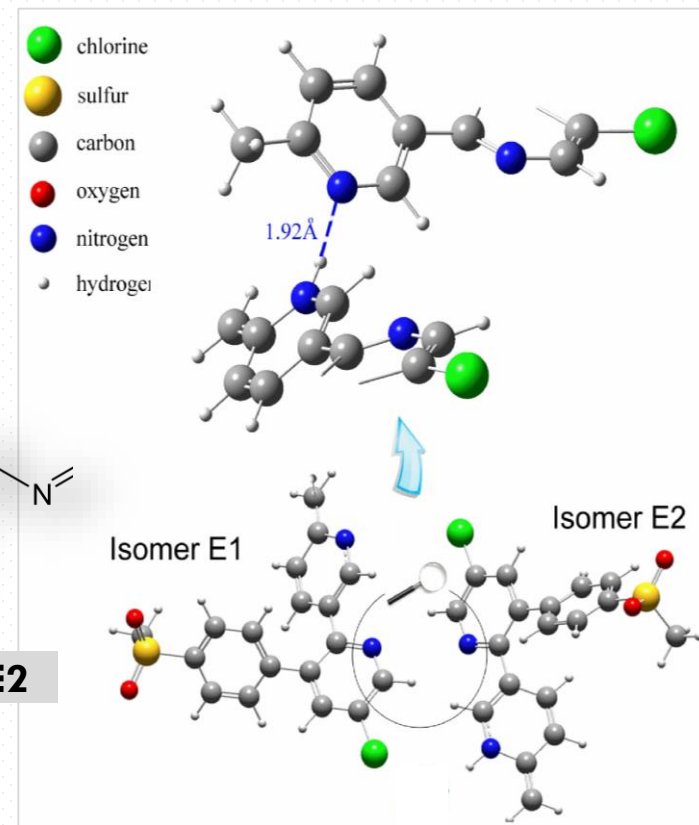
Czasowa ewolucja intensywności pasm CH_3 i NH w odniesieniu do formy krystalicznej.



Identyfikacja pasm:
 3036 cm^{-1} (νCH_3 asym),
 2988 cm^{-1} (νCH_3 sym) 2923 cm^{-1} (νCH).
 3009 cm^{-1} (νCH_2 asym)
 2964 cm^{-1} (νCH_2 sym)
 3519 cm^{-1} (νNH)



Theoretyczne modelowanie wskazuje na tworzenie się wiązań wodorowych między izomerami etoricoxibu



Równowagowanie faworyzuje formę **E2**

Tautomeria – rodzaj przemiany izomerycznej, w której dany związek chemiczny występuje w dwóch formach (zwanach tautomerami) zawierających tę samą liczbę tych samych atomów w cząsteczce, ale inaczej z sobą połączonych.

Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Współpracownicy: Dr. M. Ramz-Baron, Dr. K. Grzybowska, Dr. J. Knapik,

Doktoranci:

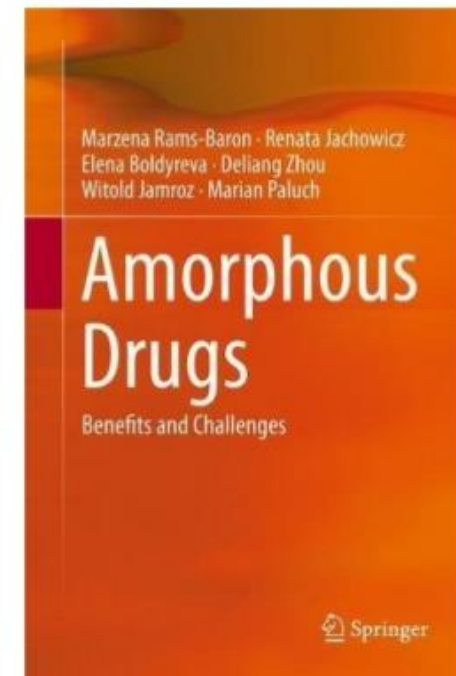
K. Chmiel (1),

J. Szczurek (2),

A. Jędrzejowska (3)



Książka:



Dziękuję za uwagę

„Amorphous drugs:

benefits and challenges”

wyd. Springer-Verlag 2017

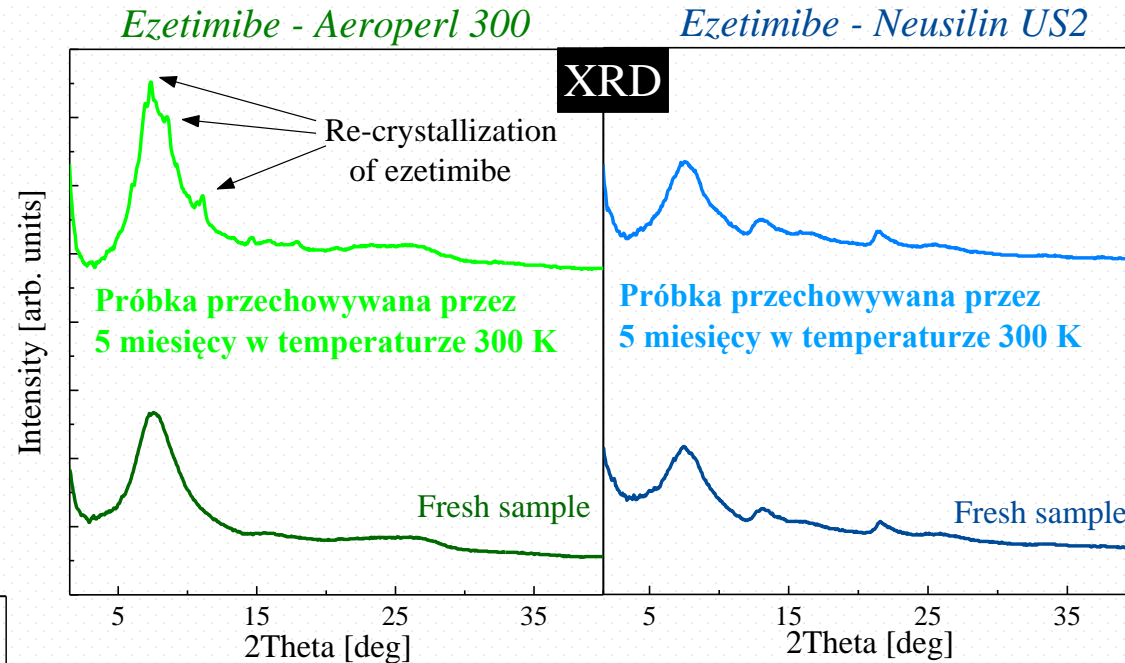
Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

Dwa, **nietoksyczne**, wykorzystywane w formulacji leków materiały porowate

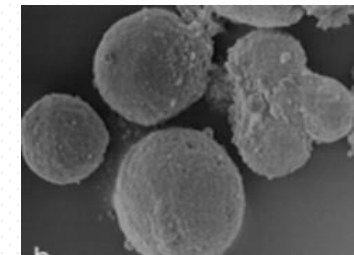
Aeroperl 300



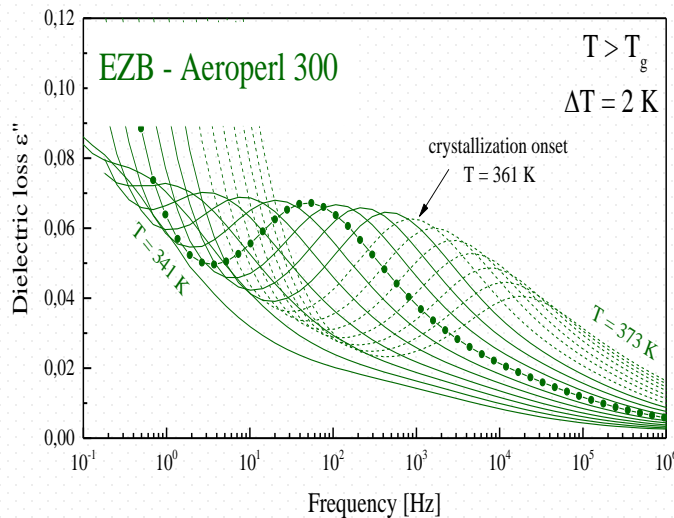
Średni rozmiar porów: **30 nm**



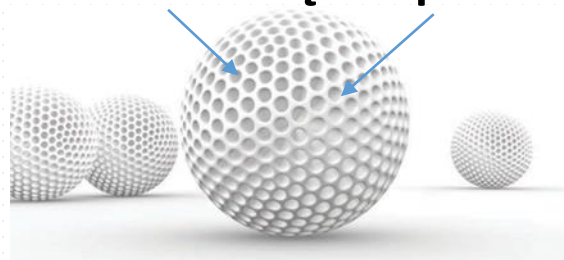
Neusilin US2



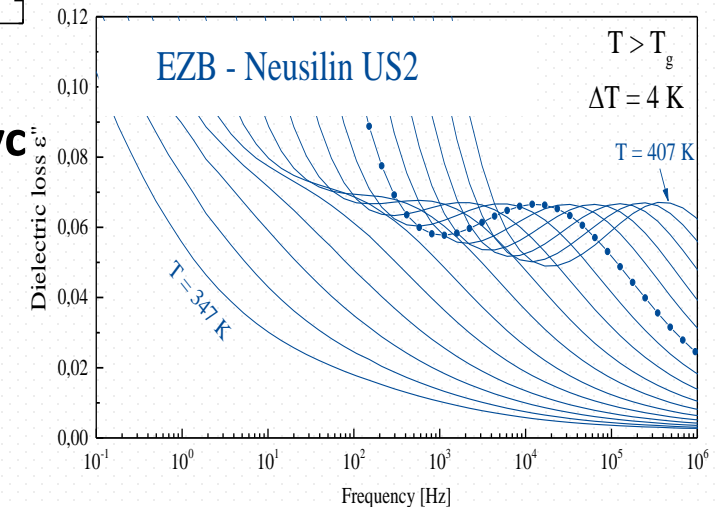
Średni rozmiar porów: **5 nm**



EZB wprowadzono do wnętrza porowatych matryc

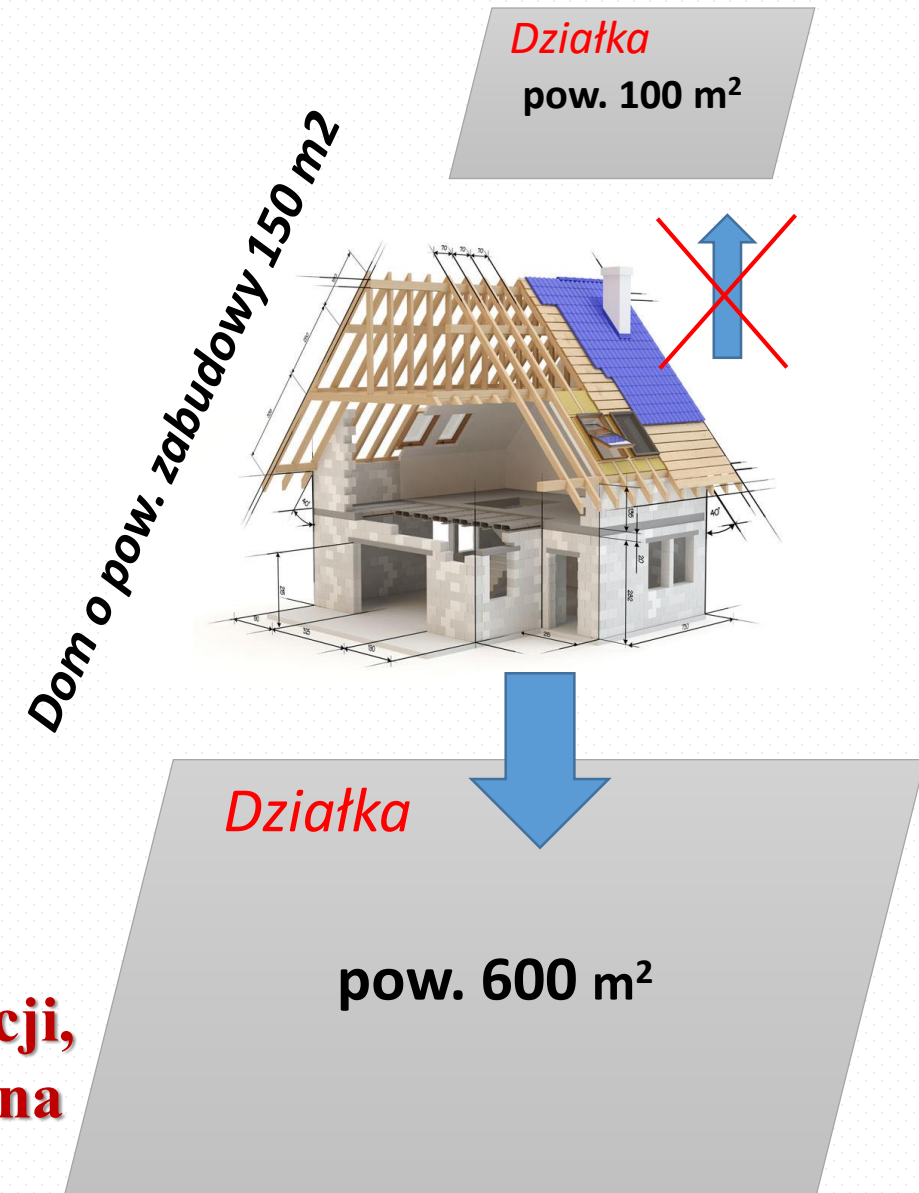
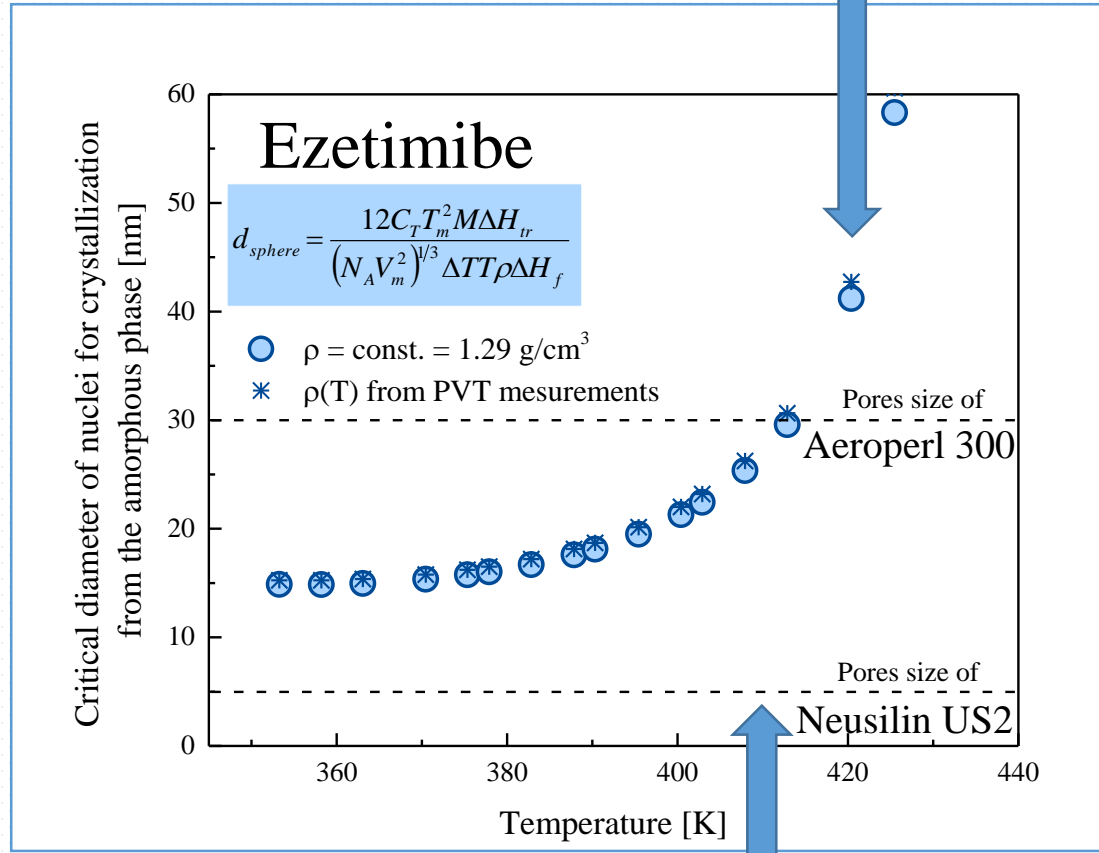


Dlaczego Neusilin US2 stabilizuje amorficzny EZB a Aeroperl 300 nie ?



Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków

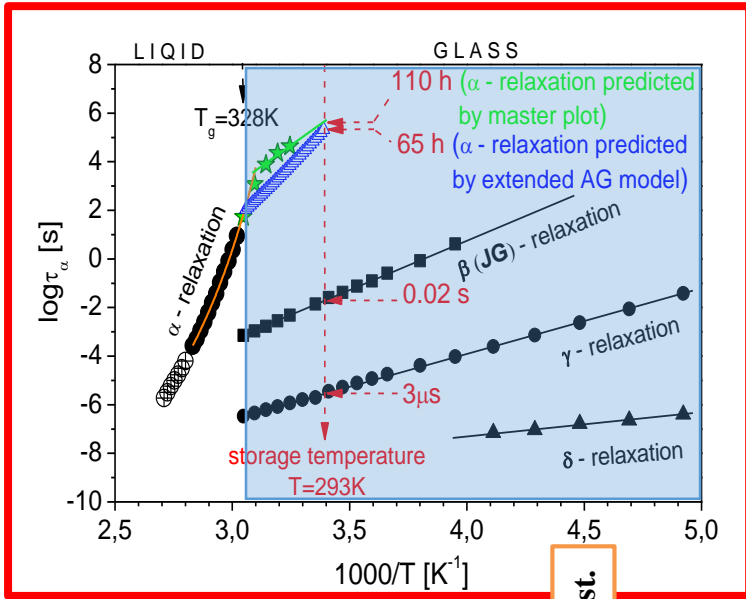
Wartość krytycznego rozmiaru
(średnicy) zarodka krystalizacji EZB



Ezetimibe nie jest w stanie utworzyć zarodków krystalizacji, ponieważ średni rozmiar porów jest mniejszy niż krytyczna wartość średnicy zarodka krystalizacji EZB



Okiem fizyka na problem słabej biodostępności farmaceutyków



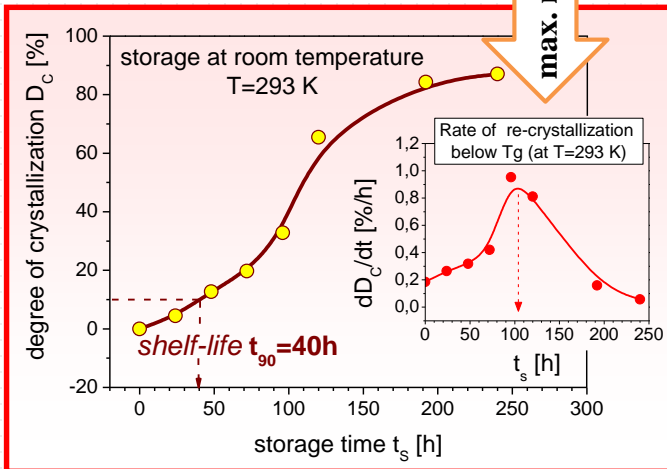
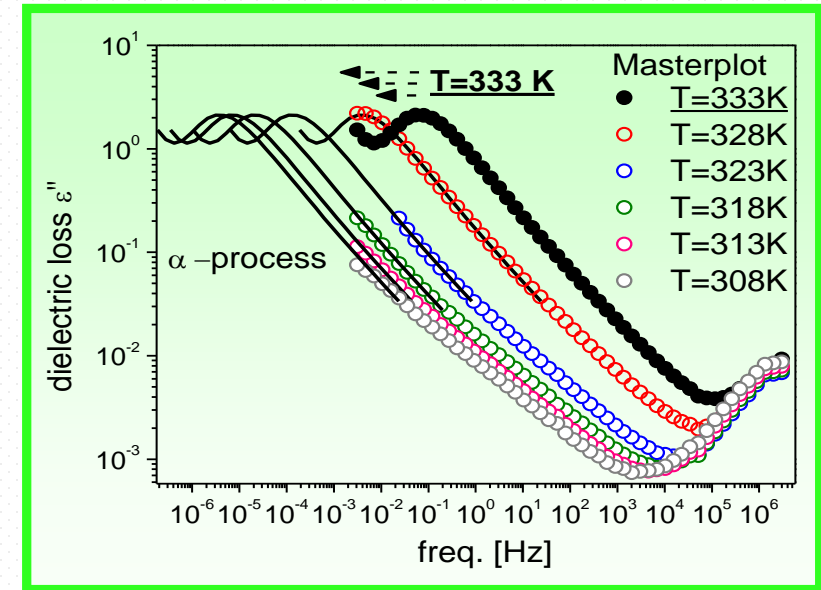
1. Rozszerzony model AG

$$\tau_{\alpha}(T, T_f) = \tau_0 \exp\left(\frac{DT_0}{T(1 - T_0/T_f)}\right)$$

$$\frac{1}{T_f} = \frac{\gamma_{Cp}}{T_g} + \frac{1 - \gamma_{Cp}}{T}$$

$$\gamma_{Cp} = \frac{C_p^l - C_p^g}{C_p^l - C_p^c} \Big|_{T=T_g} = \frac{\Delta C_p}{C_{p\,conf}} \Big|_{T=T_g} = 0.875$$

2. Konstruowanie masterplotu



Przewidywanie τ_{α} poniżej $T < T_g$