

Raport de activitate 2022

Proiect PD 45/2020

De la amorf la cristalin: în căutarea de noi formulări farmaceutice cu stabilitate îmbunătățită a unor medicamente reprezentative din clasa statinelor (CryStatin)

Rezumatul etapei

În această etapă a proiectului au fost efectuate următoarele activități: 2.1 Determinarea profilului de solubilitate pentru Pravastatin; 2.2 Design rational pentru formarea de co-cristale farmaceutice ale Pitavastatin; 2.3 Rapoarte experimentale (Experimente de co-cristalizare pentru Pitavastatin); 2.4 Identificarea de forme solide noi prin XRD și SC pentru probele obținute în urma experimentelor de co-cristalizare pentru Pitavastatin; 2.5 Obținerea la scală mare a formelor solide noi ale Pitavastatin; 2.6 Determinarea structurii cristaline pentru formelor solide noi ale Pitavastatin; 2.7 Experimente de stabilitate și determinarea vitezei de dizolvare pentru formelor solide noi ale Pitavastatin; 2.8 - Disiminarea rezultatelor.

Pentru fiecare activitate, în continuare sunt prezentate rezultatele obținute:

2.1 Determinarea profilului de solubilitate pentru Pravastatin

În urma experimentelor de solubilitate s-a observat că Pitavastatin este solubil în majoritatea solvenților utilizați dar acesta tinde să se transforme în soluție uleioasă, iar după evaporarea solvenților / amestecurilor de solvenți doar două probe au fost obținute sub formă de pudră. În urma analizei difractogramelor de raze X s-a observat că cele două probe analizate au o cristalinitate net superioară față de compusul de pornire.

2.2 Design rational pentru formarea de co-cristale farmaceutice ale Pitavastatin

În funcție de profilul de solubilitate al compusului farmaceutic activ, Pitavastatin, au fost selectate metode de cristalizare și co-cristalizare cât mai diverse. Numărul de experimente corespunzător fiecărei metode de cristalizare și co-cristalizare a fost corelat cu numărul de solvenți aflați în domeniile de solubilitate relevante. În această etapă au fost alese următoarele metode de cristalizare și co-cristalizare: *Cristalizare prin răcire, Cristalizarea prin difuzie de vapori de anti-solvent în lichide, Cristalizarea prin difuzie de vapori în lichide, Cristalizarea prin amestecare mecanică cu solvent - moara cu bile, Mojarare cu aditie de solvent.*

2.3 Rapoarte experimentale (Experimente de co-cristalizare pentru Pitavastatin)

După definirea design-ului experimental au fost efectuate efectiv experimentele cristalizare și co-cristalizare enumerate mai sus, pentru Pitavastatin și au fost au întocmite *Rapoarte experimentale*.

2.4 Identificarea de forme solide noi prin XRD și SC pentru probele obținute în urma experimentelor de co-cristalizare pentru Pitavastatin

Solidele rezultate sub formă de pulbere, în urma experimentelor de cristalizare și co-cristalizare descrise mai sus în cadrul activității 2.3 au fost analizate prin Difracție de raze X pe pulberi (XDR), în scopul identificării eventualelor forme solide noi sau a compusului de start cu o cristalinitate îmbunătățită. Cele mai semnificative rezultate au fost obținute în urma experimentelor:

- *Cristalizare prin răcire* - cristalinitate îmbunătățită în solvenții - acetone H₂O (8:2), methanol: H₂O (8:2) și 2-Methylpentane;
- *Experimente Cristalizarea prin difuzie de vapori în lichide* – s-au format două săruri cu tert-Butylamine și cu Diethylamine.
- *Mojarare cu aditie de solvent* – o sare de Pitavastatin cu Sodium acetate.

2.5 Obținerea la scală mare a formelor solide noi ale Pitavastatin

În urma experimentelor de cristalizare și co-cristalizare au fost obținute trei săruri cu tert-Butylamine, Diethylamine și cu Sodium acetate. Pentru obținerea la scală mare au fost definite câte un protocol pentru fiecare tip de experiment. În urma analizei XRD s-a constatat că aceste forme solide noi sunt reproductibile la scală mare.

2.6 Determinarea structurii cristaline pentru formelor solide noi ale Pitavastatin

Pentru determinarea unor modele de structură cristalină prin analiza datelor de difracție de raze X pe pulberi s-a parcurs o metodologie specifică pentru două dintre formele solide noi obținute. După introducerea parametrilor experimentali și prelucrarea primară a difractogramelor experimentale, au fost alese intensitățile de difracție reprezentative pentru Indexarea difractogramelor experimentale. Pentru cele două probe analizate s-a obținut factorul care definește figura de merit R_{wp} , cu o valoare mare, s-a ajuns la concluzia că probele investigate nu sunt suficient de cristaline pentru a putea să determinăm structura cristalină din pulberi.

2.7 Experimente de stabilitate și determinarea vitezei de dizolvare pentru formelor solide noi ale Pitavastatin

În procesul de dezvoltare a compușilor farmaceutici testele de stabilitate fizico-chimică prezintă o importanță majoră. În particular, stabilitatea în stare solidă a formelor solide noi are implicații importante în procesul de producție și stocare a medicamentelor administrate pe cale orală. În cadrul acestei activități s-a utilizat o procedură de testare accelerată a stabilității, prin expunere la temperatură și umiditate ridicate (în concordanță cu normele Internaționale *ICH Guidelines*). Proba de interes au fost ținută pentru o perioadă de timp în camera climatică de tip Memmert HCP 108 la temperatura de 40°C și umiditatea relativă RH=75%, acesta a fost analizată prin Difrakție de raze X, la anumite perioade timp, pentru a vedea dacă apar modificări structurale. Prin compararea difractogramelor am ajuns la concluzia că proba (sare de Pitavastatin cu Sodium acetate) este stabilă în timp după expunere la temperatură și umiditate ridicate.

2.8 - Disiminarea rezultatelor

În etapa curentă, pe lângă partea experimentală, conceperea și redactarea *Rapoartelor experimentale*, fost îndepliniți toți indicatorii prevăzuți:

- Design, popularea și actualizarea sit-ului web al proiectului <https://www.itim-cj.ro/PNCDI/crystatin>
- Articol științific cu titlul *Exploring the polymorphism of selective androgen receptor modulator YK11*, Journal of Molecular Structure, Alexandru Turza, Gheorghe Borodi, Maria Miclaus, Marieta Muresan-Pop, Volum 1273, ID 134281, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134281. (factor de impact an 2021 - 3,841)
- 1 Participare la conferința internațională indexată ISI: Miclaus M., Grosu I, *New crystalline forms with improved stability of representative statin drugs*, 12th International Advances in Applied Physics & Material Science Congress & Exhibition, Oludeniz, Turkey, 2022.

Data

09-12-2022

Director proiect

Dr. Miclăuș Maria Olimpia

Borodi M.