

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL 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)

Îmbunătățirea biodisponibilității pentru administrarea orală a substanțelor medicamentoase slab solubile rămâne unul dintre cele mai dificile aspecte ale procesului de dezvoltare a medicamentelor. Formele amorfe creează probleme în etapa de formulare, acestea au proprietăți reologice inferioare decât sistemele cristaline. În acest context, scopul proiectului este de a explora posibilitatea de a obține forme solide noi cristaline pentru substanțe active reprezentative din clasa Statinelor, cu o solubilitate mai bună. Pentru îndeplinirea acestui obiectiv au fost utilizați coformeri (compuși aprobați din punct de vedere farmaceutic) și un set de experimente de cristalizare paralele de mare randament. Obiectivele specifice ale proiectului:

O1. Stabilirea comportamentului de co-cristalizare și caracterizarea structural complete pentru Pitavastatin

O2. Stabilirea comportamentului de co-cristalizare și caracterizarea structural complete pentru Pravastatin

Pentru îndeplinirea celor două obiective au fost efectuate următoarele Activități specifice:

O1.: 1.1. Determinarea profilului de solubilitate pentru Pitavastatin; 2.1 Determinarea profilului de solubilitate pentru Pravastatin; 2.2 Design rational pentru formarea de co-cristale farmaceutice ale Pitavastatin; 2.3 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; 2.9 Management proiect;

O2.: 3.1 Design rational pentru formarea de co-cristale farmaceutice ale Pravastatin; 3.2 Experimente de co-cristalizare pentru Pravastatin; 3.3 Identificarea de forme solide noi prin XRD și SC pentru probele obținute în urma experimentelor de co-cristalizare pentru Pravastatin; 3.4 Obținerea la scală mare a formelor solide noi ale Pravastatin; 3.5 Determinarea structurii cristaline pentru formelor solide noi ale Pravastatin; 3.6 Experimente de stabilitate și determinarea vitezei de dizolvare pentru formelor solide noi ale Pitavastatin și Pravastatin; 3.7 Diseminarea rezultatelor; 3.8 Management proiect;

Pentru fiecare activitate au fost întocmite Buletine de experimente în care sunt prezentate pe larg toate detaliile experimentale și rezultatele aferente.

Cel mai relevant rezultat este obținerea sării de tert-Butylamine cu Pitavastatin. Această formă solidă nouă a fost obținută în urma experimentului *Cristalizarea prin difuzie de vapori în lichide*. Pentru această probă a fost definit un protocol experimental și a fost obținută la scală mare (Figura 1). Solubilitatea Pitavastatin și a sării de tert-Butylamine cu Pitavastatin a fost evaluată printr-o metodă optică nefelometrică (Figura 2).

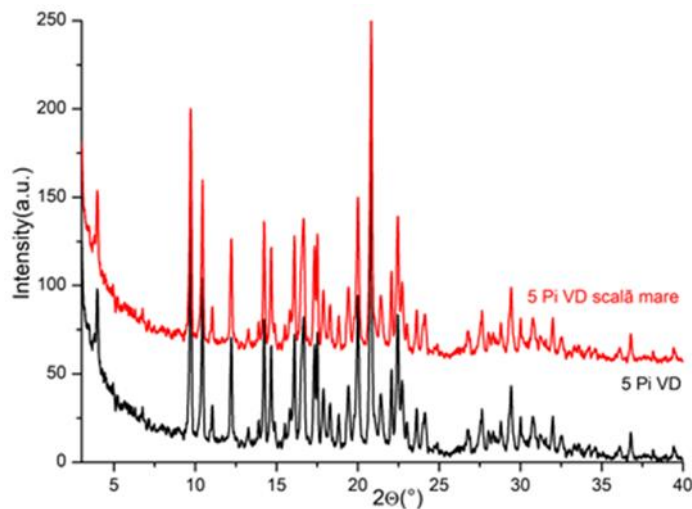


Figura 1. Difractograme sare de tert-Butylamine cu Pitavastatin (5 Pi VD) și sare de tert-Butylamine cu Pitavastatin scală mare (5 Pi VD scală mare)

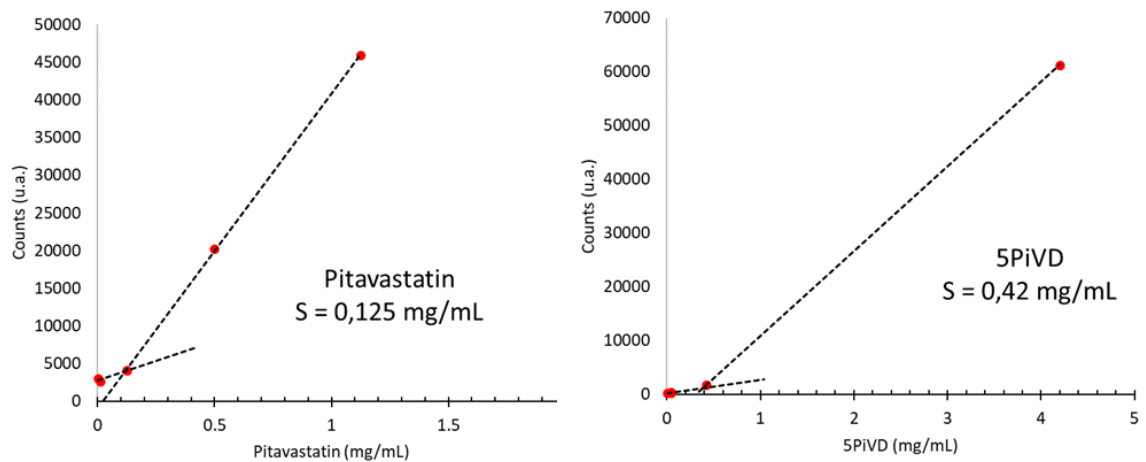


Figura 2. Rezultate obținute pentru solubilitate Pitavastatin și sare de tert-Butylamine cu Pitavastatin (5 Pi VD)

Scopul proiectului a fost de a obține *forme solide noi cristaline* pentru substanțe active reprezentative din clasa statinelor, cu o *solubilitate mai bună* decât a formelor amorfe comercializate. Obținerea formei solide cristaline - *sare de tert-Butylamine cu Pitavastatin* -cu o solubilitate mai mare de 4 ori decât cea a Pitavastatinului demonstrează că acest proiect a fost implementat cu succes.

Indicatori îndepliniți:

- *Rapoarte experimentale*: pentru fiecare activitate au fost întocmit câte 1 Raport de experimente
- *Structuri raportate în baze de date*: The Cambridge Structural Database 2178475, 2178476, 2303824, 2303825.
- *Rapoarte de activitate*: 3 rapoarte raportate
- *Pagina WEB*: Design, popularea și actualizarea sit-ului web al proiectului <https://www.itim-cj.ro/PNCIDI/crystatin>

- *Conferințe internaționale:* - 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

• - Participare la conferința internațională indexată ISI: Miclaus M, Grosu I, Filip X, Crystalline salt of amorphous drug, 13th International Advances in Applied Physics & Material Science Congress & Exhibition, Oludeniz, Turkey, 2023

Articole ISI: - 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)

- - Articol științific trimis (în revizie) cu titlul Exploring the crystal and molecular structure of methenolone and drostanolone enanthate, Zeitschrift fur Kristallographie-Crystalline Materials, Alexandru Turza, Maria Miclaus, Gheorghe Borodi

Director Proiect,

Dr. Maria Olimpia Miclăuș

Borodi M.