

Ważnym wyzwaniem współczesnego przemysłu farmaceutycznego jest poprawa rozpuszczalności i biodostępności farmaceutycznych substancji aktywnych (ang. Active Pharmaceutical Ingredients, APIs), w szczególności tych zaliczanych do II i IV grupy Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS). Standardowo są one produkowane w formie krystalicznej, tzn. takiej, która charakteryzuje się periodycznym uporządkowaniem molekuł we wszystkich trzech wymiarach przestrzennych. W takiej postaci są one bardzo stabilne i łatwe do przechowywania, ale zarazem wiele z nich cechuje się niską rozpuszczalnością oraz biodostępnością (stąd, aby osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny, potrzebne są ich duże dawki). W tym kontekście produkcja amorficznych - molekularnie nieuporządkowanych APIs, charakteryzujących się często znacznie lepszą rozpuszczalnością i wyższą reaktywnością w porównaniu do swych krystalicznych odpowiedników, wydaje się być idealnym rozwiązaniem. Niestety wysoka niestabilność fizyko-chemiczna tych układów, objawiająca się tendencją do rekrystalizacji, izomeryzacji lub chemicznej degradacji (na skutek zmian temperatury, wilgotności, ciśnienia, itp.), uniemożliwia ich długoterminowe przechowywanie i w konsekwencji wielkoskalowe wdrożenie na rynek.

Pomimo wieloletnich badań prowadzonych przez różne grupy na całym świecie, rozważające wpływ metod/warunków wytwarzania, czynników termodynamicznych, dynamiki molekularnej i oddziaływań międzycząsteczkowych na właściwości użytkowe amorficznych farmaceutyków, nie udało się opracować modeli i mechanizmów tłumaczących w sposób kompleksowy ich (nie)stabilność fizyczną oraz chemiczną. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy jest pomijanie roli struktury wewnętrznej, będącej kluczowym czynnikiem determinującym termodynamikę i ruchliwość molekuł, a w konsekwencji stabilność, jak również rozpuszczalność. Struktura amorficznych substancji aktywnych często błędnie jest uznawana za całkowicie nieuporządkowaną. Okazuje się jednak, że wiele APIs, np. ibuprofen, flurbiprofen, celekoksyb, ritonawir, itrakonazol, terkonazol, witamina A, kwas foliowy, może tworzyć różnego typu struktury supramolekularne, ciekło-/plasto-/meso- lub nano-krystaliczne domeny, które na pierwszy rzut oka wydają się pozbawione jakiegokolwiek organizacji cząsteczkowej. W efekcie, w dyskusji na temat właściwości amorficznych farmaceutyków zwykle pomija się zjawiska molekularnej asocjacji i porządkowania w meso-/nanoskali. Dlatego głównym celem tego projektu jest szczegółowe scharakteryzowanie wewnętrznej struktury APIs tworzących różnego rodzaju struktury supramolekularne i fazy niekrystaliczne, wyprodukowanych kilkoma metodami (witryfikacja, kompresja, mielenie) i poddanych działaniu warunków zewnętrznych (temperatura, ciśnienie), symulujących procesy produkcyjne. Chcielibyśmy wypełnić lukę w obecnym stanie wiedzy na temat korelacji pomiędzy warunkami wytwarzania a strukturą niekrystalicznych farmaceutyków i ich dynamiką molekularną i termodynamiką, a w efekcie przewidywać stabilność fizyko-chemiczną tych układów, zdolność do tworzenia różnych odmian krystalicznych (polimorficznych) i rozpuszczalność.

Planujemy zastosować dwie główne techniki eksperymentalne do scharakteryzowania czystych APIs, a także ich mieszanin z nisko- i wysokocząsteczkowymi substancjami pomocniczymi, mianowicie szerokopasmową spektroskopię dielektryczną (BDS) i dyfrakcję rentgenowską (XRD) w szerokim zakresie kątów. Oprócz pomiarów w ciśnieniu atmosferycznym, zamierzamy także przeprowadzić pionierskie badania wysokociśnieniowe. Warto wspomnieć, że jak dotąd metody BDS i XRD okazały się być najbardziej użytecznymi narzędziami do odkrywania i monitorowania statycznych i dynamicznych właściwości asocjacji supramolekularnych w wielu układach, np. alkoholach. BDS umożliwia badanie ruchliwości molekuł, dostarcza informacji o globalnych i lokalnych procesach relaksacyjnych oraz, pośrednio, o wielkości i architekturze domen supramolekularnych. Z drugiej strony, XRD daje bezpośredni wgląd w strukturę na poziomie atomowym/molekularnym. W projekcie wykorzystamy potencjał obecnych metod synchrotronowych i wykonamy nowatorskie, wysokociśnieniowe badania XRD umożliwiające charakterystykę krótko-, średnio- i dalekozasięgowej struktury molekularnej APIs. Dodatkowo zastosowanie rewolucyjnej metody funkcji rozkładu par atomów oraz symulacji i modelowania komputerowego ułatwi interpretację danych eksperymentalnych i pozwoli na stworzenie modeli organizacji cząsteczek w badanych APIs. Łącząc rezultaty badań BDS i XRD z wynikami pomiarów kalorymetrycznych, podczerwonych i ramanowskich odkryjemy genезę obserwowanych właściwości APIs tworzących klastry supramolekularne. Ponadto wyjaśnimy, jaki wpływ ma sposób przygotowania (witryfikacja, przeciąśnienie, mielenie), a także termiczna i ciśnieniowa historia próbki, na strukturę wewnętrzną i powiązane z nią właściwości, w tym stabilność fizyko-chemiczną i rozpuszczalność.

Unikalny zestaw danych uzyskany za pomocą szerokiej gamy metod, w tym pionierskich pomiarów wysokociśnieniowych, pozwoli nam zrozumieć podstawowe kwestie związane z formowaniem się domen supramolekularnych w czystych APIs i ich mieszaninach z substancjami pomocniczymi, wytwarzanych różnymi metodami symulującymi procesy produkcyjne. Ponadto, oprócz oczywistej naukowej wartości projektu, nasze badania będą stanowić podstawę do opracowania nowych preparatów farmaceutycznych o kontrolowanej stabilności i szybkości rozpuszczania. W dłuższej i szerszej perspektywie projekt ten może mieć duże znaczenie dla opracowania bardziej skutecznego i ograniczonego w skutki uboczne leczenia chorób cywilizacyjnych.