



# WYKORZYSTANIE METOD OBLICZENIOWYCH W ANALIZIE POLIMORFIZMU ARYPIPRAZOLU



Weronika Lidwin<sup>[1]</sup>, Edyta Pindelska<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
weronika.lidwin@gmail.com

## WSTĘP

**Polimorfizm** to występowanie związków chemicznych w więcej niż jednym typie struktury krystalicznej. Odmiany polimorficzne różnią się nie tylko strukturą krystaliczną, ale również właściwościami fizycznymi (np. rozpuszczalnością i szybkością rozpuszczania, stabilnością, temperaturą topnienia, gęstością, higroskopijnością) oraz chemicznymi (np. reaktywnością) [1]. Firmy farmaceutyczne nie są zobowiązane do podawania formy polimorficznej umieszczonej w leku, mimo znaczących różnic w biodostępności pomiędzy poszczególnymi polimorfami, a zatem ogromnego wpływu na efektywność terapii farmakologicznej. **Arypiprazol (AR)** jest stosowanym w schizofrenii antypsychotycznym lekiem charakteryzującym się występowaniem dużej liczby form polimorficznych [2].

## CEL PRACY

Wskazanie, która z form polimorficznych arypiprazolu została użyta do produkcji preparatów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce.

## METODYKA

Z bazy The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) [3] pozyskane zostały struktury krystaliczne rzeczywistych polimorfów **AR**. Przy użyciu programu Mercury [4] na ich podstawie wygenerowane zostały teoretyczne dyfraktogramy proszkowe. Natomiast za pomocą programu CASTEP (Cambridge Serial Total Energy Package) [5] wykonane zostały optymalizacje struktur **AR** uwzględniające periodyczność sieci krystalicznej, obliczono ponadto stałe ekranowania atomów węgla, które pozwoliły na uzyskanie teoretycznych przesunięć chemicznych sygnałów <sup>13</sup>C dla każdej analizowanej formy polimorficznej **AR**. Eksperymenty PXRD dla preparatów leczniczych zarejestrowano przy użyciu dyfraktometru proszkowego Bruker D8 Discover, a widma <sup>13</sup>C ssNMR wykonane zostały przy użyciu spektrometru NMR Bruker Avance DMX 400.

## PODSUMOWANIE

W przeważającej części analizowanych preparatów leczniczych **AR** występuje w formie III należącej do układu trójskośnego. Jest to ten sam polimorf, który znajduje się również w pierwszym wprowadzonym na rynek leku Abilify firmy Otsuka Pharmaceutical Co. zawierającym **AR**.

W preparacie Arypiprazol firmy Stada można jednoznacznie stwierdzić, iż znajduje się w nim forma IX **AR**. Różni się ona od formy III m.in. układem krystalograficznym: polimorf IX krystalizuje w układzie jednoskośnym.

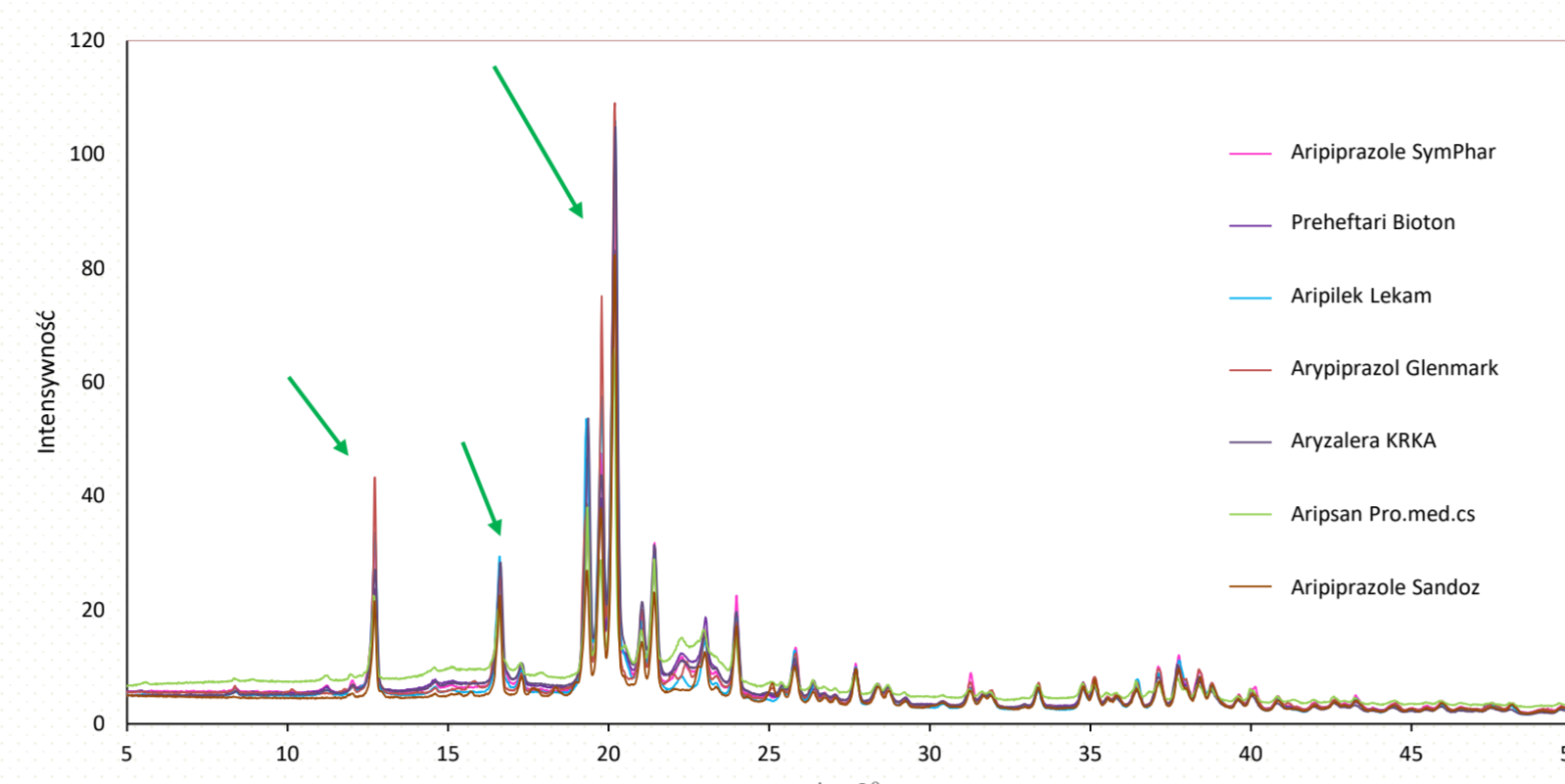
Preparat Explemed firmy Egis zawiera w swojej formulacji formę amorficzną. Podczas badania preparatu Explemed Rapid zaobserwowano przemianę formy amorficznej w krystaliczną formę IX, która jest zdecydowanie korzystniejszą energetycznie formą. Forma amorficzna mogła zostać użyta w preparatach firmy Egis ze względu na jej lepszą rozpuszczalność oraz wchłanianie w stosunku do form polimorficznych, a więc także większą efektywność terapii farmakologicznej.

Obserwowane rozbieżności w wartościach teoretycznych i eksperymentalnych wynikają z obecności w preparatach nie tylko substancji aktywnej, ale również substancji pomocniczych występujących również w formie krystalicznej (np. laktoza).

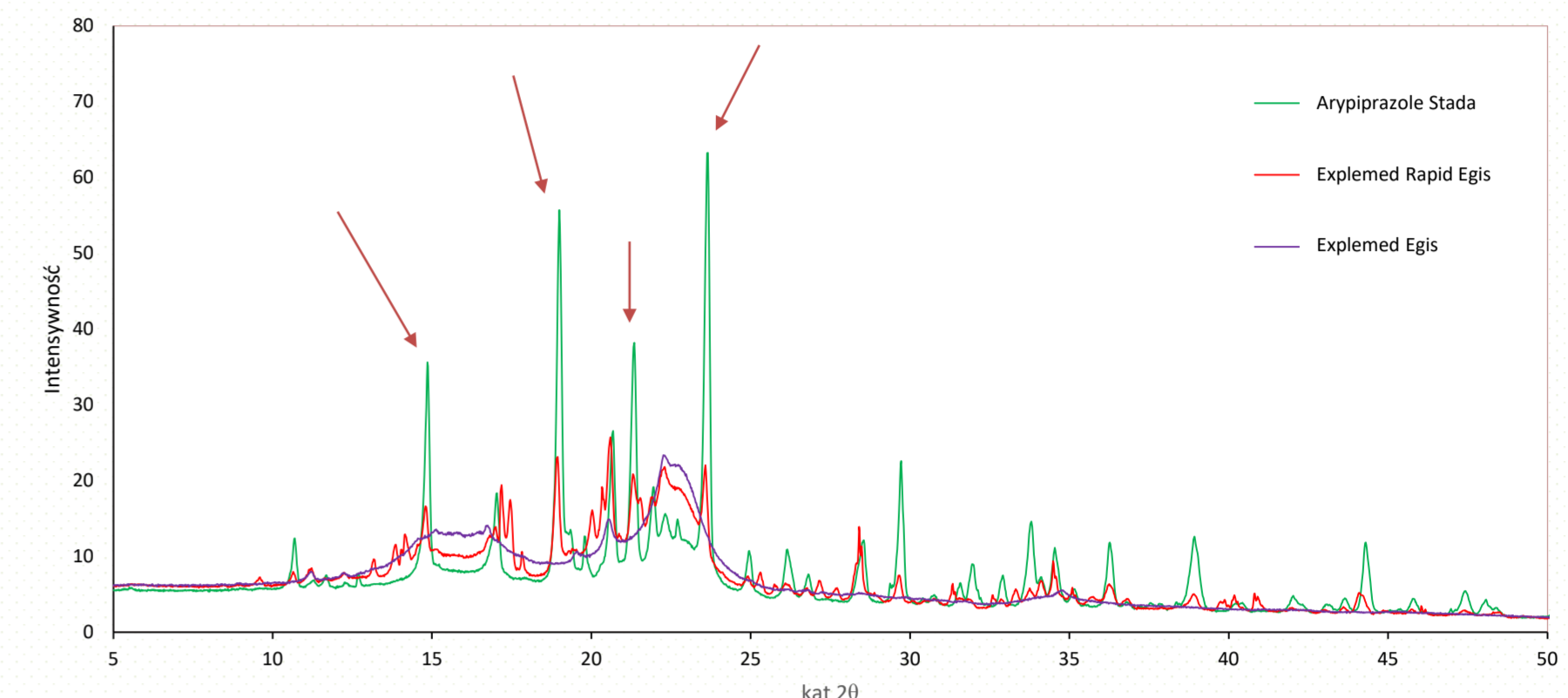
W pracy tej wykazano, że metody obliczeniowe wraz z PXRD i ssNMR są bardzo użytecznymi narzędziami do weryfikacji form polimorficznych w preparatach farmaceutycznych. Metody obliczeniowe są szczególnie istotne wtedy, gdy nie mamy dostępnego wzorca formy polimorficznej lub gdy jego otrzymanie jest bardzo kosztowne.

## WYNIKI

### Dyfraktogramy proszkowe badanych produktów leczniczych

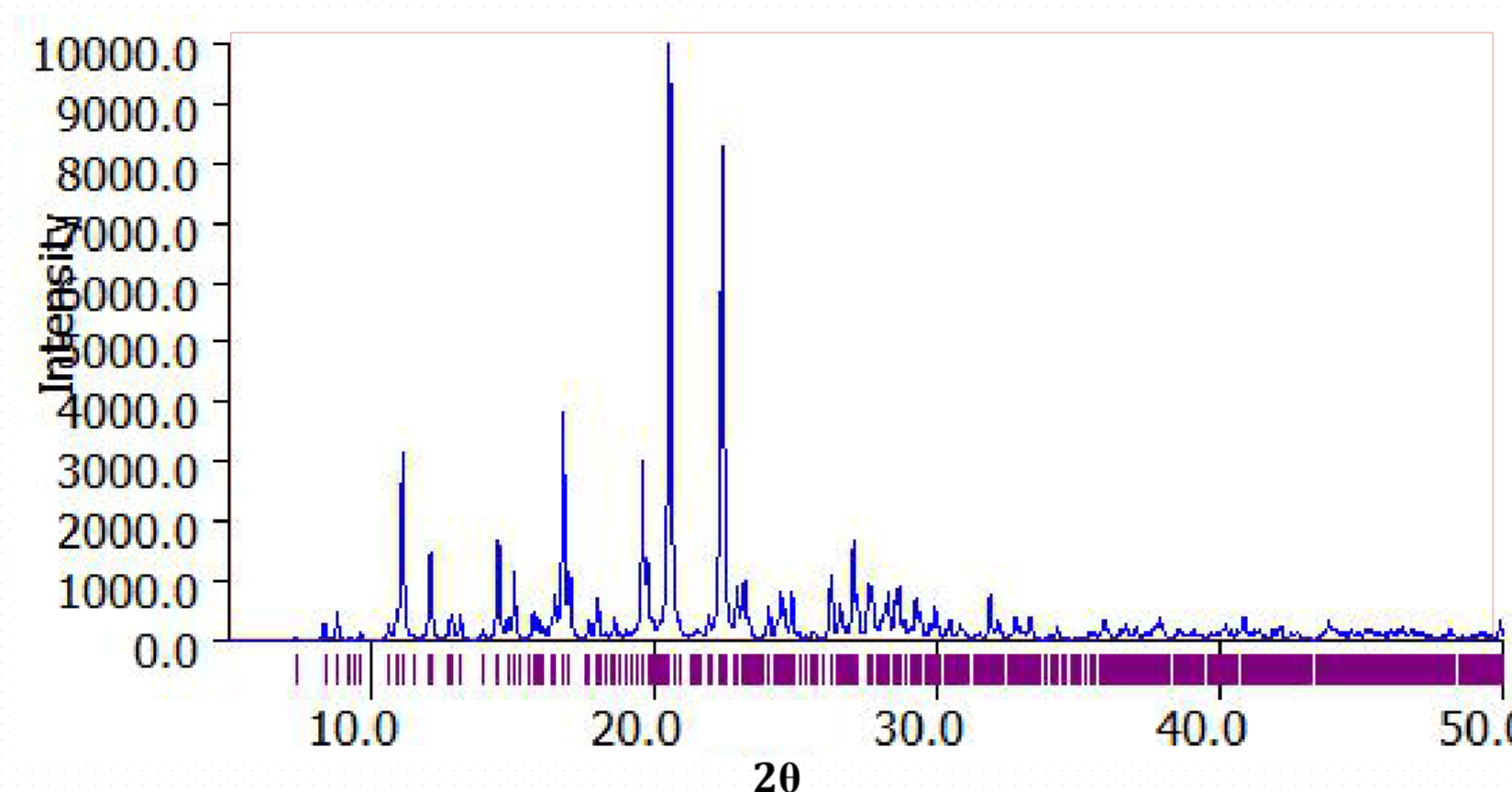


Dyfraktogramy proszkowe leków zawierających III formę polimorficzną **AR**. Zielonymi strzałkami zaznaczono charakterystyczne refleksy, umożliwiające identyfikację formy polimorficznej.

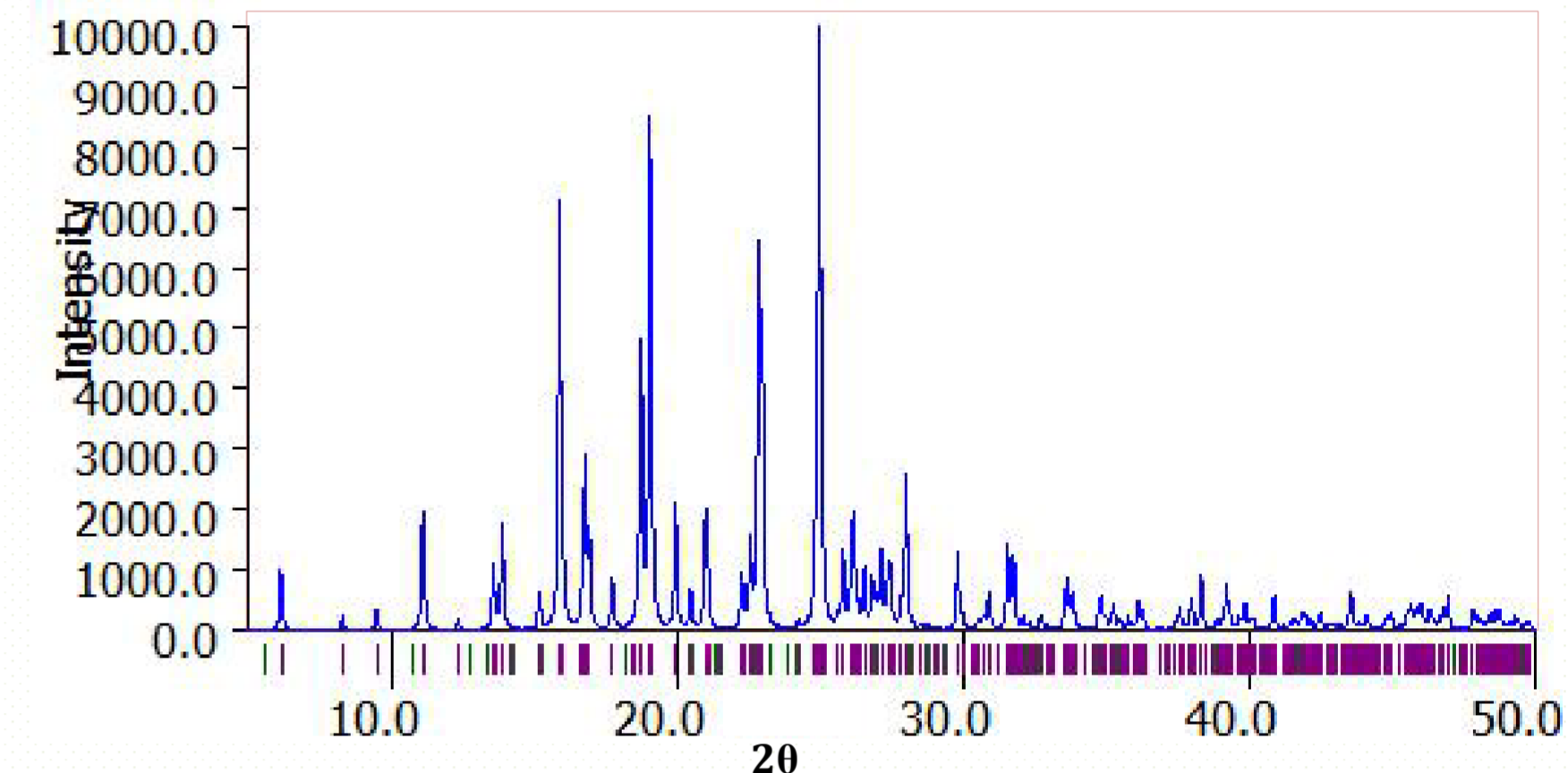


Dyfraktogramy proszkowe leków zawierających IX formę (Aripiprazole Stada) lub amorficzną (Explemed Egis) formę **AR**. Czerwonymi strzałkami zaznaczono charakterystyczne refleksy, umożliwiające identyfikację formy polimorficznej.

### Teoretyczne dyfraktogramy proszkowe formy III i IX AR

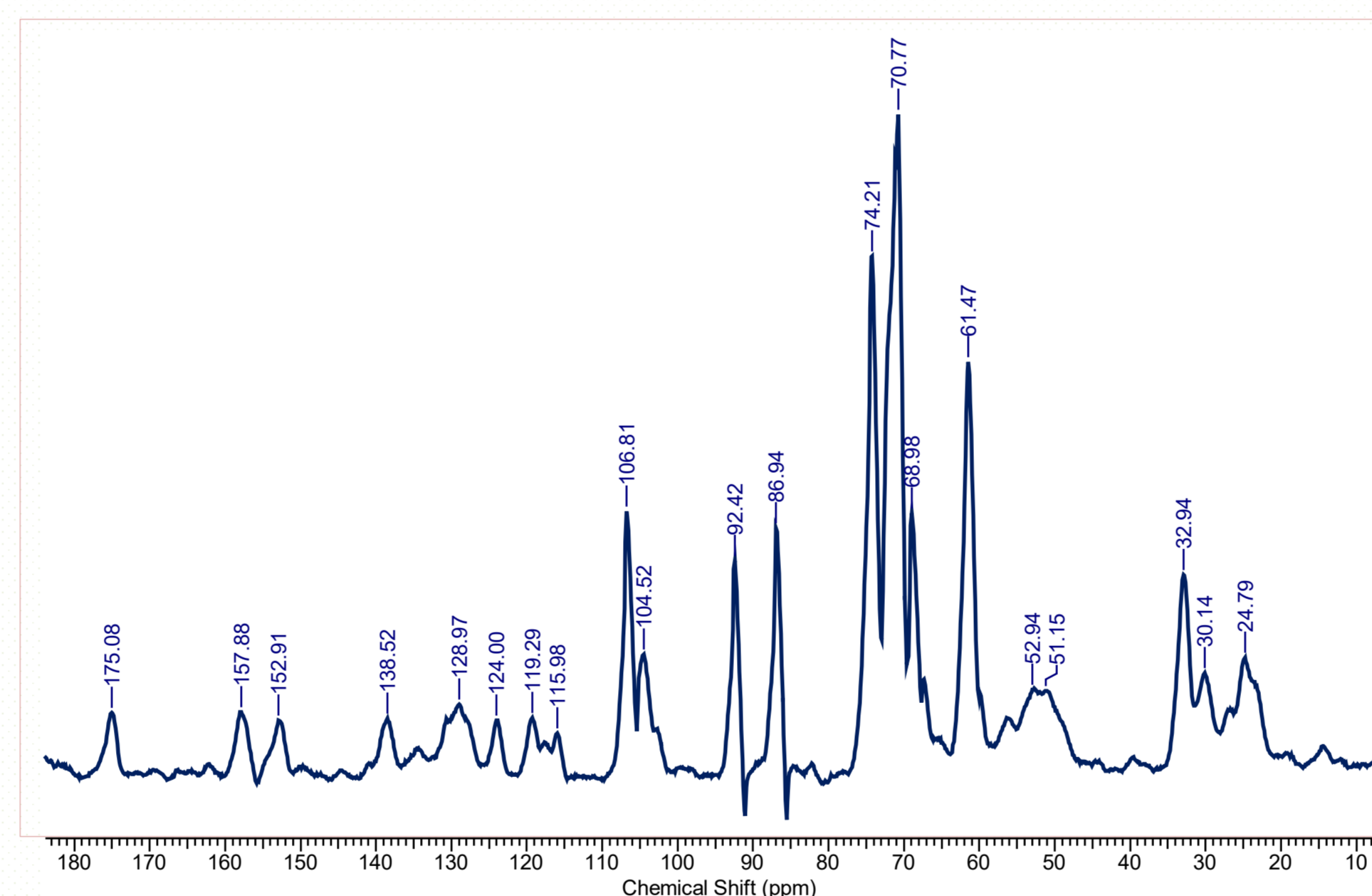


Teoretyczny dyfraktogram proszkowy formy III (obliczony w oparciu o refcode: MELFIT)

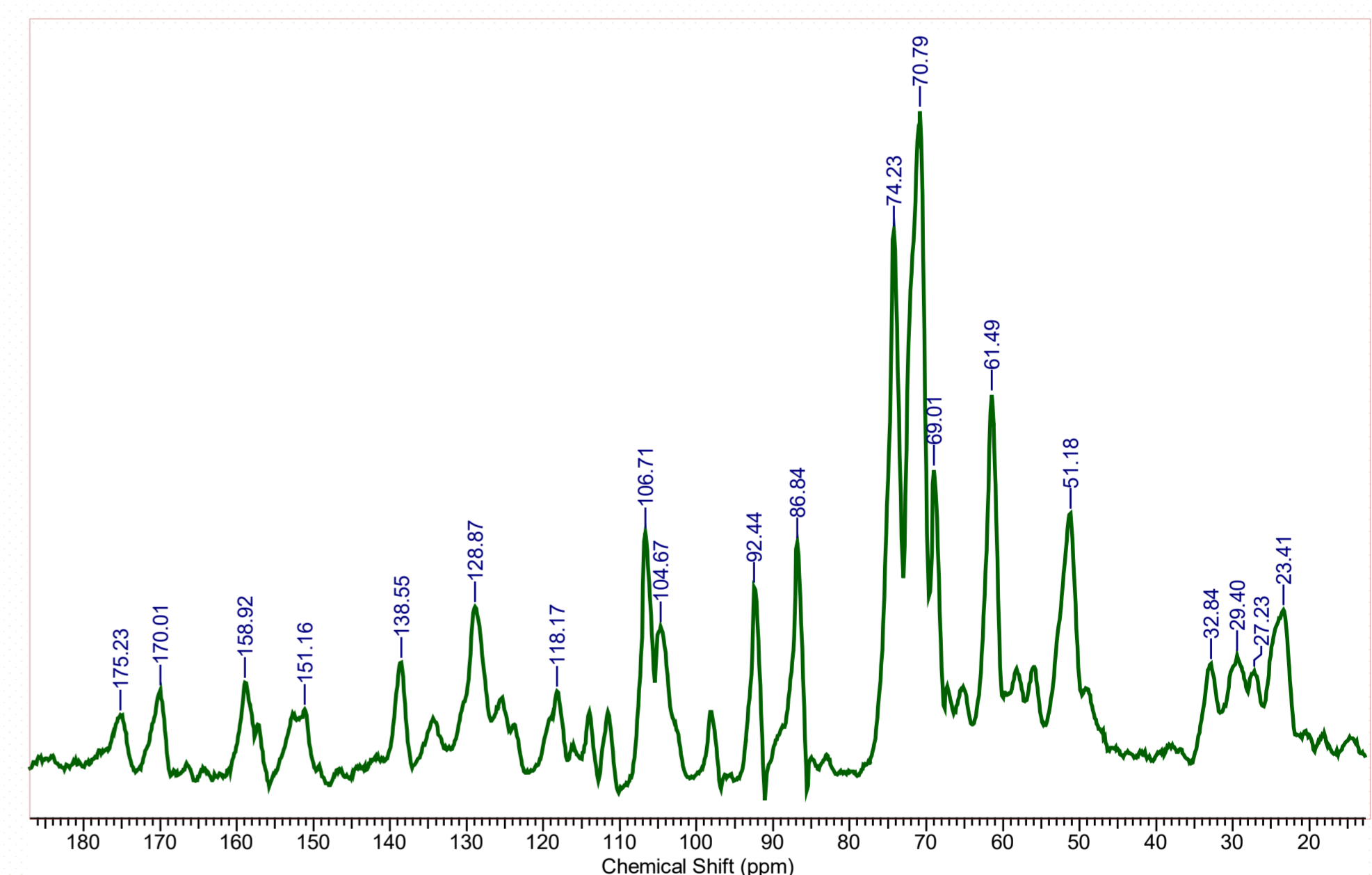


Teoretyczny dyfraktogram proszkowy formy IX (obliczony w oparciu o refcode: MELFIT19)

### Widma <sup>13</sup>C CP/MAS NMR dwóch z serii badanych preparatów leczniczych zawierających 15 mg AR

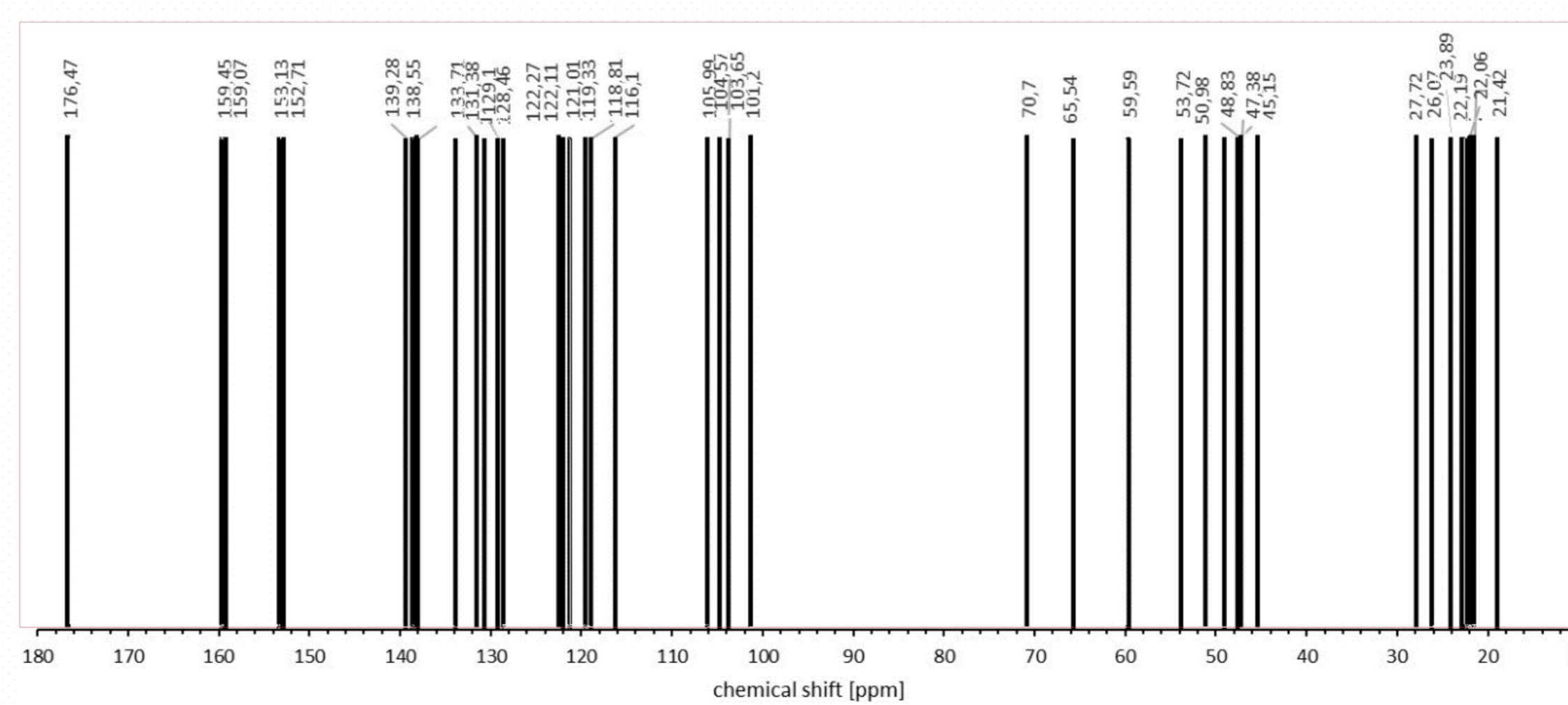


Widmo <sup>13</sup>C CP/MAS NMR preparatu Aripilek firmy Lekam



Widmo <sup>13</sup>C CP/MAS NMR preparatu dla preparatu Aripiprazole firmy Sandoz

### Obliczenia teoretycznych przesunięć chemicznych <sup>13</sup>C ssNMR



Teoretyczne przesunięcia chemiczne <sup>13</sup>C ssNMR obliczone dla formy III **AR** (refcode: MELFIT)

## Bibliografia

- [1] A. Sykuła et al. Polimorfizm - jego wpływ na substancje farmaceutyczne. Zeszyty Naukowe. Chemia Spożywcza i Biotechnologia, 2006, 70, 93-106.
- [2] G. Di Sciascio, M.A. Riva, Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2015, 11, 2635-2647.
- [3] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> Internet, dostęp 04.10.2018 r.
- [4] C.F. Macrae et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. Journal of Applied Crystallography, 2006, 39, 453-457.
- [5] S.J. Clark et al. First principles methods using CASTEP. Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials, 2005, 220, 567-570.