

FARMACEUTICKÉ AMORFNÍ HYDRÁTY

BOHUMIL KRATOCHVÍL a IVA KOUPILOVÁ

*Ústav chemie pevných látek, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
bohumi.kratochvil@vscht.cz, koupiloi@vscht.cz*

Došlo 14.6.10, přijato 2.9.10.

Klíčová slova: amorfni fáze, krystalické hydráty, farmaceutické amorfni hydráty

Obsah

1. Úvod
2. Farmaceutické amorfni fáze
 - 2.1. Polyamorfismus
3. Farmaceutické krystalické hydráty
 - 3.1. Vazba vody v pevných látkách
4. Farmaceutické amorfni hydráty
5. Závěr

1. Úvod

Základními dvěma kategoriemi pevných farmaceutických substancí, které farmaceutický průmysl označuje jako API (Active Pharmaceutical Ingredient), jsou fáze krystalické a amorfni. Toto dělení vychází z jejich vnitřní struktury, která je uspořádána buď na dlouhou, nebo krátkou vzdálenost. Hranice mezi krystalickými a amorfni API je neostrá a odpovídající mezistavy jsou označovány jako fáze semikrystalické (parakrystalické, mezofáze apod.).

Zatímco stanovení struktury krystalických fází a její popis byl zdokonalován od roku 1912 k dnešní preciznosti¹, popsat jednoznačně vnitřní uspořádání amorfni fází je stále komplikované. Strukturální výzkum amorfni fází je důležitý z hlediska vztahu struktura–vlastnosti především pro materiálové vědy, pro farmaceutický průmysl je důležitá především otázka stability amorfni API a jejich farmakokinetické výhody ve srovnání s fázemi krystalickými.

Zatímco donedávna představovaly amorfni API jednolitý blok, dnes se z tohoto celku začíná vydělovat podkategorie farmaceutických amorfni hydrátů a diskutuje se i o farmaceutických polyamorftech. Zdrojem informací o amorfni hydrátech je především patentová literatura, kde se objevují hydratované molekulární amorfni fáze (např. amorphous monohydrate of cefdinir² nebo amorphous esomeprazole trihydrate³) a hydratované amorfni

soli (amorphous form of imatinib mesylate hydrate⁴ nebo amorphous hydrates of esomeprazole magnesium⁵). To je do jisté míry překvapivé, protože z termodynamického hlediska platí, že obsah vody v amorfni fázích kolísá v závislosti na teplotě, tlaku a relativní vlhkosti okolí. U amorfni hydrátů je to údajně zcela jinak. Mají stálý obsah vody a tato voda amorfni formu spíše stabilizuje než naopak.

Úkolem tohoto článku je posoudit, zda pojem farmaceutický amorfni hydrát má reálné opodstatnění nebo se jedná pouze o patentovou politiku farmaceutických firem.

2. Farmaceutické amorfni fáze

Amorfni API jsou termodynamicky metastabilní, což vyplývá z neuspořádanosti jejich vnitřní struktury na molekulární úrovni. Ve srovnání s krystalickými API však disponují vyšší molekulární mobilitou, což se projevuje v lepším disolučním profilu a následně v lepší orální biodostupnosti. Tyto výhody amorfni API jsou však kompenzovány nižší chemickou a fyzikální stabilitou (obecně kratší expirace ve srovnání s krystalickými fázemi) a většími nároky na řízenou produkci, skladování a stabilizaci (nutnost ochranné atmosféry, skladování při teplotě o 50 °C nižší než je teplota jejich skelného přechodu T_g (cit.⁶) a stabilizace lékové formy např. polyvinylpyrrolidonem, PVP). Kromě toho mají amorfni API větší objem a menší hustotu než krystalické fáze.

Amorfni stav má vyšší energii než stav krystalický, a proto mají amorfni API tendenci přecházet na krystalické fáze. Krystalizace amorfni fází je usnadněna tím, že vykazují značnou hygroskopicitu a absorbovaná voda působí jako plastifikátor, který zvyšuje molekulární mobilitu. Přechod mezi amorfni a krystalickými fázemi často není spojitý, ale může probíhat přes energetické plató – semikrystalickou fázi. Např. při transformaci atorvastatinu vápenatého z amorfni formy na krystalickou formu I probíhá přechod přes semikrystalickou formu V (cit.⁷).

Amorfni API jsou voleny hlavně pro generické lékové formulace, ovšem existuje i několik originálních amorfni léčiv. K nim patří především zafirlukast – antileukotrien používaný k prevenci a léčbě bronchiálního astmatu (Accolate, Astra-Zeneca)⁸; quinapril hydrochlorid – inhibitor ACE užívaný k léčbě hypertenze (Accupril, Pfizer)⁹; itrakonazol – protiplísňové léčivo (Sporanox, Janssen-Cilag)¹⁰ a indomethacin – nesteroidní antirevmatikum (Indocin, Merck)¹¹.

2.1. Polyamorfismus

Polyamorfismus je pojem diskutovaný již od roku 1970 (cit.¹²). Jedná se o obdobu polymorfismu u krystalic-

kých fází, tzn. o polymorfismus amorfních fází. Dvě nebo více amorfních fází stejného složení, ale různého vnitřního uspořádání (polyamorfi), musí mezi sebou vykazovat jasně definované fázové přechody. Za prokázané příklady polyamorfi se v anorganické a materiálové chemii považují různé fáze amorfního ledu, amorfních kovů (kovových skel) nebo různé amorfni fáze SiO_2 obsahující křemík o koordinačním čísle 5 nebo 6.

Možnost výskytu polyamorfismu u organických (farmaceutických) fází byla zevrubně diskutována v roce 2002 (cit.¹³). Ze studie vyplynulo, že je třeba rozlišovat mezi pravým polyamorfismem a pseudopolyamorfismem. U pravých polyamorfi se musí jednat o strukturní diference na úrovni vnitřního uspořádání a jasně definované fázové přechody.

Pro farmacii jsou důležité pouze pravé polyamorfy, které se liší ve svých vlastnostech. Je ovšem otázkou, jestli je tento rozdíl vlastností v současné době prokazatelně měřitelný (validace metody) a pro farmacii a národní registrační instituce významný. Daleko početnější jsou zřejmě pseudopolyamorfy, které ale představují pouze různé metastabilní (vybuzené, tautomerní) stavy jedné amorfni fáze.

V současné době je patentováno asi 30 metod syntézy amorfního atorvastatinu vápenatého¹⁴. Jsou všechny tyto amorfni fáze naprosto identické? Asi ne, ale pro národní registrační instituce zatím ano.

3. Farmaceutické krystalické hydráty

První volbou API pro pevnou lékovou formulaci je monokomponentní krystalický anhydrát (volná kyselina, volná báze nebo neutrální molekula). Pokud anhydrát z nějakého důvodu nevyhovuje, např. je špatně rozpustný, nestabilní, má komplikovaný polymorfismus atd., potom se monitorují možné multikomponentní sloučeniny: hydráty, soli, příp. kokrystaly. Pokud je hydrát stabilnější než anhydrát, znamená to, že má stabilnější systém H-vazeb (jsou lépe vysyceny všechny dobré donory a akceptory protonu)¹⁵. Příkladem je námelový alkaloid tergurid monohydrát (fáze B), který je stabilnější než tergurid anhydrát (fáze C)¹⁶. Stabilita systému anhydrát/hydrát závisí především na relativní vlhkosti okolí.

Do struktury hydrátu mohou být molekuly vody inkorporovány stechiometricky (stechiometrické hydráty) nebo nestechiometricky (nestechiometrické hydráty). Pro lékové formulace se výhradně volí stabilní stechiometrické hydráty nízkého stupně hydratace, ve kterých jsou molekuly vody vázané na molekuly aktivní substance většinou H-vazbami. Formulace z hydrátů však nejsou příliš běžné a představují pouze několik procent z počtu všech API a kromě toho se převážně jedná o hydratované soli, např. atorvastatin vápenatý trihydrát (Sortis, Pfizer), kodein fosfát hemihydrát (Alnagon, Zentiva), aledronát sodný monohydrát (Aledronate, Teva), apomorfin hydrochlorid hemihydrát (Uprima, Abbot). Důvodem menšího zájmu o formulace z hydrátů je obava z jejich tepelné nestability

a tudíž možné dehydratace při sušení. Prudká dehydratace stechiometrického hydrátu často vede ke zhroutení krystalové struktury a k následnému vzniku amorfni fáze.

Nestechiometrické hydráty nejsou pro formulaci vhodné, protože obsah vody v nich kolísá v závislosti na parciálním tlaku vodní páry v okolí a na teplotě, a proto jsou obtížně definovatelné. V nestechiometrických hydrátech není voda vázána příliš pevně, spíše vyplňuje přítomné kavity ve struktuře, s minimální tvorbou H-můstků, takže se často hovoří o intersticiálním tuhém roztoku. Dehydratace krystalického nestechiometrického hydrátu nevede ke vzniku amorfni fáze, ale ke krystalickému anhydrátu. Příkladem nestechiometrických hydrátů jsou cyklo-dextriny, obsahující ve své kavitě intersticiální vodu¹⁷.

3.1. Vazba vody v pevných látkách

Schopnost látek pohlcovat a zadržovat vodu se nazývá hygroskopicitá. Míra hygroskopicity významně ovlivňuje stabilitu léčiv. Molekuly vody jsou v pevných látkách vázány chemicky nebo fyzikálně (obr. 1). Chemicky vázanou vodu obsahují stechiometrické hydráty a fyzikálně vázanou vodu nestechiometrické hydráty.

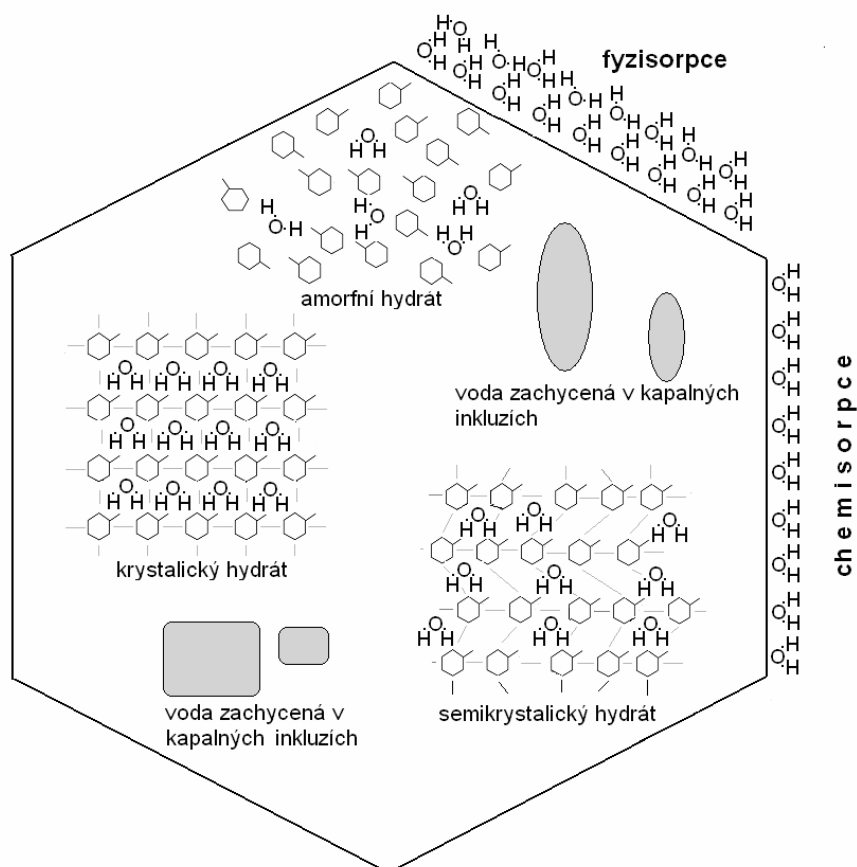
Chemicky vázaná voda je součástí krystalové struktury, kdy se mezi donory D a akceptory A protonu vytváří H-můstky, D-H...A. Donorem protonu je u hydrátů skupina OH a akceptory jsou elektronegativní prvky, především O, N, P, S, Cl, F, ale i C=C, C≡C a aromáty. H-můstky mohou vykazovat i vícesměrovou (furcated) interakci, tzn. z více OH-skupin na jeden akceptor nebo z jedné OH-skupiny na více akceptorů. Energie vazby H-můstku se u hydrátů pohybuje zhruba mezi 20–40 kJ mol⁻¹. Chemicky vázaná voda se zachycuje v jedné vrstvě na povrchu pevné látky (chemisorpce) nebo vytváří stechiometrické hydráty.

Molekuly vody však mohou být vázány i kovalentně přes atom kyslíku, např. v komplexech kovů¹⁸ (obr. 2) nebo iontově, kdy se kation soli obklopuje svojí hydratační sférou.

Fyzikálně je voda vázaná především prostřednictvím nesměrových van der Waalsových sil. Energie van der Waalovy interakce se pohybuje mezi 10–20 kJ mol⁻¹. Jedná se o více vrstev molekul vody ulpělých na povrchu (adsorpce, resp. fyzisorpce), o vodu zachycenou v kapalném stavu v uzavřených pórech (tzv. inkluzích) nebo o absorbovanou vodu v kavitách uspořádaných či neuspořádaných oblastí pevné fáze.

Chemicky a fyzikálně vázaná voda se vyskytuje jak v krystalických, tak amorfni fázích. Reálné krystalické látky obsahují větší či menší nekystalické oblasti (např. na krystalových hranách, které jsou vystaveny mechanickému oděru) a naopak amorfni fáze obsahují větší či menší ostrůvky krystalinity.

Chemicky a fyzikálně vázanou vodu lze rozlišit experimentálně, např. teplotními metodami. Chemicky vázaná voda se z krystalického stechiometrického hydrátu odštěpuje v jednom nebo více stupních zhruba mezi 120–180 °C.



Obr. 1. **Fyzikálně a chemicky vázaná voda v pevných látkách.** Fyzikálně vázaná voda je zachycena na povrchu fyzisorpcí (více vrstev), absorbovaná v kavitách krystalických, semikrystalických a amorfních fází nebo zachycená v kapalných inkluzích. Chemicky vázaná voda je zachycena na povrchu chemisorpcí (jedna vrstva) nebo je obsažena ve stechiometrických krystalických hydrátech

Fyzikálně vázaná voda drží v pevné látce méně pevně. Voda adsorbovaná na povrchu se odstraní sušením již při laboratorní nebo mírně zvýšené teplotě. Kapalná voda uvězněná v inkluzi se lehce nad 100 °C začne vařit a difunduje pryč, příp. roztrhne strukturu. Voda absorbovaná v kavitě vydifunduje zhruba do 110 °C, ovšem proces difuze může být velmi pomalý (zbytková voda).

4. Farmaceutické amorfní hydráty

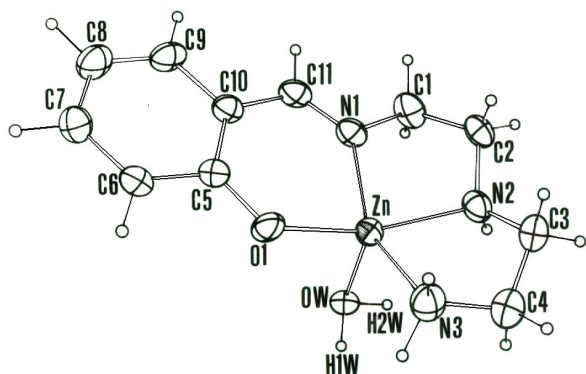
Zdrojem informací o farmaceutických amorfních hydrátech jsou především patenty. Patenty jsou ovšem specifickým informačním zdrojem, takže např. v patentu na amorfní atorvastatin vápenatý¹⁹ se patentově nárokuje „způsob přípravy amorfního atorvastatinu a jeho hydrátů“, ačkoliv tyto hydráty zatím nikdo nepřipravil a není jasné, jestli vůbec existují.

Jemnější dělení by vyžadovalo zavést i pojem semikrystalický hydrát, ale tento pojem dosud nebyl zaznamenán, i když bezpochyby takové fáze mohou existovat (viz obr. 1).

Z dostupné literatury vyplývá, že zatím byla popsána existence a vlastnosti 9 farmaceutických amorfních hydrátů (tab. I). Shrnutím informací lze o nich konstatovat následující:

- chybí jednoznačná definice pojmu amorfní hydrát a jeho vymezení vůči „klasické“ amorfní fázi,
- neexistuje jednoznačná analytická metoda jak rozlišit amorfní fáze od amorfních hydrátů (v patentech uváděné RTG difraktogramy amorfní fáze a amorfního hydrátu jsou prakticky totožné),
- neexistuje „speciální“ způsob přípravy amorfních hydrátů. Popsané metody jsou shodné s přípravou amorfních fází (vymrazení z roztoku, sprejové sušení, vakuové sušení, lyofilizace, dehydratace krystalických hydrátů),
- amorfní hydráty jsou údajně stabilní a stálé fáze, které jsou nehygroscopické a obsahují neměnné množství vázané vody dlouhou dobu (i rok),
- diskutabilní jsou takové amorfní hydráty, pro které je uveden celý počet molekul vody na molekulu substance (stechiometrické amorfní hydráty?) – amorfní cefdinir monohydrát a amorfní esomeprazol hořečnatý

- trihydrát,
- amorfni hydráty mají údajně lepší disoluční profil než odpovídající amorfni fáze.
Co z toho vyplývá:
- zavedení pojmu farmaceutický amorfni hydrát je výrazně ovlivněno patentovou politikou farmaceutických firem a jejich snahou zablokovat někdy jen „tušené“ nové farmaceutické fáze,
- nový pojem farmaceutický amorfni hydrát je však nutné akceptovat, protože má zřejmě racionální jádro



Obr. 2. Atom kyslíku (OW) molekuly vody ekvatoriálně vázaný na centrální zinečnatý kation v jeho komplexu s nesymetrickou tetradentátní Schiffovou bází (převzato z cit.¹⁸)

- a tento pojem je nutné blíže specifikovat,
- podstatou pochopení pojmu farmaceutický amorfni hydrát je vysvětlení, proč je tato fáze stálá dlouhou dobu a co je příčinou její stabilizace,
- pojmy amorfni monohydrát, amorfni trihydrát apod., lze odmítnout jako neopodstatněné (není prakticky možné, aby celkový obsah chemicky a fyzikálně vázané vody byl stechiometricky přesně celé číslo),
- automaticky neplatí, že každá farmaceutická amorfni fáze tvoří i svůj amorfni hydrát. Amorfni hydrát se vytváří pouze shodou okolností ve vnitřním uspořádání pevné látky.

Závěr

V závěru tohoto sdělení se pokusíme o definici farmaceutického amorfni hydrátu a vysvětlení jeho existence:

„Amorfni hydrát je metastabilní, ale dostatečně stálá, vodou nasycená amorfni fáze“. Všechny možné pozice pro vazbu vody (chemickou i fyzikálně vázanou) jsou ve struktuře amorfni hydrátu již vysyceny, a proto si amorfni hydrát podrží neměnný obsah vody dlouhou dobu. Pouze v některých případech má „nedohydratovaná“ amorfni fáze tendenci samovolně přecházet na amorfni hydrát a ten posléze na krystalický hydrát. Farmaceutický amorfni hydrát se může hodit pro pevné lékové formulace pro svoje výhodné vlastnosti.

Tabulka I

Přehled fází označených jako amorfni hydráty a amorfni hydratované soli

Látka	Název fáze v patentu nebo v časopise	Obsah vody v % (v molech na mol látky)	Lit.	Rok zveřejnění
Alendronát trisodný	amorphous form of hydrated trisodium salt of alendronate	1–20 (0,22–5 H ₂ O)	20	2006
Ampicilin	amorphous ampicillin hydrate	neueden	21	1974
Cyklodextrin	amorphous α -cyclodextrin hydrates	neueden	22	1998
Cefđinir	amorphous monohydrate of cefđinir	monohydrát	2 23	2007 2006
Esomeprazol	amorphous esomeprazole hydrate	3,0–5,0 (0,59–1,01 H ₂ O)	3 24	2009 2009
Esomeprazol hořečnatý	amorphous hydrates of esomeprazole magnesium	trihydrát	5 25	2004 2004
Imatinib mesylát	amorphous form of imatinib mesylate hydrate	neueden	4	2005
Irbesartan	amorphous irbesartan hydrate	3,5–3,8 (0,86–0,93 H ₂ O)	26	2006
Rimonabant	amorphous hydrates form of rimonabant	1–4 (0,5–1 H ₂ O)	27	2008

Práce byla podpořena projektem NVP II MSM 2B08021 MŠMT ČR.

LITERATURA

- Kratochvíl B., Hušák M., Brynda J., Sedláček J.: Chem. Listy 102, 889 (2008).
- Desphande P. B., Khadangale B. P., Ramasubbu C. (Orchid Chemicals and Pharmaceuticals Ltd.): US 7,244,842 B2 (C07D 501/22).
- Reddy B. P., Reddy K. R., Reddy R. R., Reddy D. M. (Hetero Drugs Limited): WO 2006/134605 A1 (C07D 401/12).
- Reddy B. P., Reddy K. R., Reddy R. R., Reddy D. M., Reddy K. S. C. (Hetero Drugs Limited): US 2005/0234069 A1 (C07D 43/14).
- Reddy M. S., Kumar M. K., Purandhar K., Reddy B. K. (Dr. Reddy's Laboratoriem Limited; Dr. Reddy's Laboratoriem, Inc.): WO 2004/020436 A1 (C07D 401/12).
- Hancock B. C., Zografí G.: J. Pharm. Sci 86, 1 (1997).
- Ayalon A., Levinger M. (TEVA Pharma): WO 01/36384 A1 (C07D 207/335).
- <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/accolate.pdf>, staženo 18. 5. 2010.
- http://www.pfizer.com/files/products/uspi_accupril.pdf, staženo 19. 5. 2010.
- <http://home.intekom.com/pharm/janssen/sporanox.html>, staženo 19. 5. 2010.
- http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/indocin/indocin_cap.pdf, staženo 19. 5. 2010.
- Angell C. A., Sare E. J.: J. Chem. Phys. 52, 1058 (1970).
- Hancock B. C., Shalaev E. Y., Shamblin S. L.: J. Pharm. Pharmacol. 54, 1151 (2002).
- Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: Chem. Listy 102, 3 (2008).
- Etter M. C., Urbanczyk-Lipkowska Z., Zia-Ebrahimi M., Panuto T. W.: J. Am. Chem. Soc. 112, 8415 (1990).
- Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I., Cvak L., Jegorov A., Böhm S.: Collect. Czech. Chem. Commun. 67, 479 (2002).
- Steiner T., Kellner G.: J. Am. Chem. Soc. 116, 5122 (1994).
- Kratochvíl B., Ondráček J., Novotný J., Haber V.: Acta Crystallogr. C47, 2207 (1991).
- Schweiss D., Lin Min (Warner – Lambert Co.): CZ 289421 (7.7.1995).
- Dostálová J., Halama A., Jirman J., Petříčková H. (Zentiva, a.s.): CZ 297 262 B6 (C07F 9/38).
- Miura I., Katsumata K., Katsumata S., Yamamoto N. (Toyo Jozo CO.): JP 49134820 A (1974).
- Maggi L., Conte U., Bettinetti G. P.: Int. J. Pharm. 172, 211 (1998).
- Desphande P. B., Khadangale B. P., Ramasubbu C. (Orchid Chemicals and Pharmaceuticals Ltd.): US 2006/0094703 A1 (C07D 501/14).
- Reddy B. P., Reddy K. R., Reddy R. R., Reddy D. M. (Hetero Drugs Limited): US 2009/0198066 A1 (C07D 401/12).
- Reddy M. S., Kumar M. K., Purandhar K., Seenath K. (Dr. Reddy's Laboratoriem Limited; Dr. Reddy's Laboratoriem, Inc.): US 2004/0167173 A1 (C07D 43/02).
- Reddy P., Reddy R., Reddy R., Reddy M. (Hetero Drugs Limited): WO 2006/001026 A1 (C07D 403/10).
- Dholakai P. N., Dave M. G., Pandey B., Patel P. R. (Cadila Healthcare Limited): WO 2008/056377 A2.

B. Kratochvíl and I. Koupilová (*Department of Solid State Chemistry, Faculty of Chemical Technology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Pharmaceutical Amorphous Hydrates**

A new item of amorphous hydrates was recently introduced into a group of active pharmaceutical ingredients. Their concept has a realistic content, but it is strongly influenced by the patent policy of pharmaceutical companies claiming possible new phases. An amorphous hydrate can be defined as a metastable, water-saturated amorphous phase, which retains a constant amount of water for a long time. Due to their advantageous properties, amorphous hydrates can be used for drug formulation in pharmacy.