

Dario Braga
Dipartimento di Chimica "G. Ciamician"
Università di Bologna
dario.braga@unibo.it

IL POLIMORFISMO DEI FARMACI

Un problema di scienza e di mercato

In campo farmaceutico, la ricerca e la caratterizzazione di polimorfi di una molecola o di aggregati della medesima molecola con molecole diverse (ad es. solvati) consente la scelta razionale della forma solida più adatta allo sviluppo di un nuovo farmaco e presenta implicazioni rilevanti nel campo brevettuale.

Il fenomeno del polimorfismo è generato dalla possibilità che la medesima molecola si organizzi in modi diversi in cristalli diversi (polimorfi), cristallizzi con molecole di solvente (idrati e solvati), o solidifichi senza periodicità (amorfo) (Fig. 1). Sebbene studiato da tempo, il polimorfismo dei cristalli molecolari è uno dei fenomeni più affascinanti della chimica dello stato solido [1]. Il polimorfismo rappresenta una sfida aperta all'idea stessa di poter progettare e costruire in modo razionale solidi cristallini con architetture e proprietà definite partendo dalla conoscenza dei componenti molecolari utilizzati (*crystal engineering* [2]). Infatti, la nostra capacità di controllare l'insorgenza del fenomeno ("crystal prediction") è tuttora embrionale. In molti casi

l'ottenimento di questa o quella forma cristallina o di una fase amorfa è risultato di *serendipity* piuttosto che un processo

sotto completo controllo umano.

Le diverse fasi cristalline o amorfie, pur contenendo la stessa molecola attiva, pos-

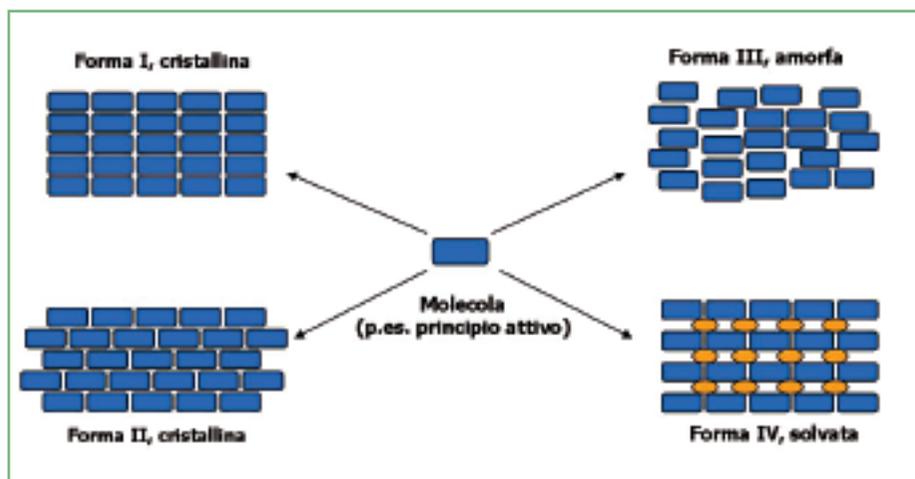


Fig. 1 - La relazione strutturale tra polimorfi, solvati e fase amorfa di una medesima molecola allo stato solido

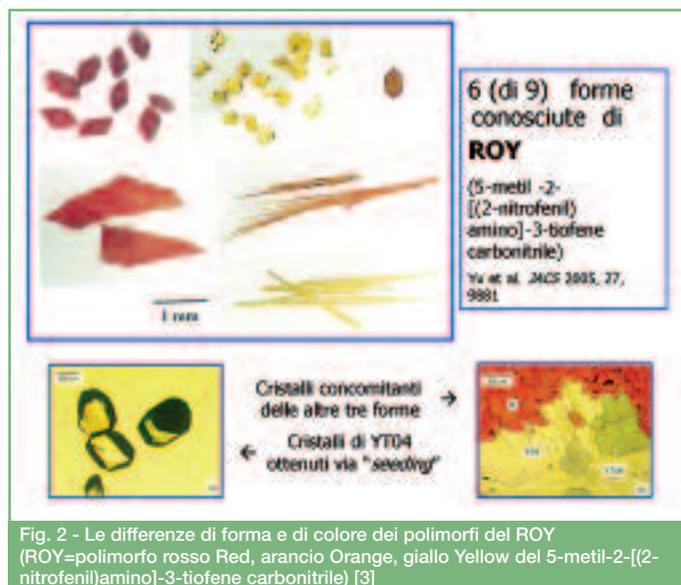


Fig. 2 - Le differenze di forma e di colore dei polimorfi del ROY (ROY=polimorfo rosso Red, arancio Orange, giallo Yellow del 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofene carbonitrile) [3]

sono possedere proprietà chimiche, fisiche e meccaniche anche molto diverse (ad esempio solubilità e biodisponibilità, igroscopicità, conducibilità termica ed elettrica, stabilità chimica, durezza, ecc.) con conseguenze notevoli sul loro utilizzo, manipolazione ed assorbimento. Inoltre la possibilità di interconversione tra le varie forme può avere conseguenze molto serie sulla vita di un prodotto e sul mantenimento della proprietà desiderate (efficacia terapeutica nel caso di un farmaco, proprietà cromatiche nel caso di un pigmento, ecc.) (Fig. 2).

Più in specifico, va considerato che, in funzione di variabili quali temperatura, pressione, umidità relativa, una forma metastabile può trasformarsi in una forma termodinamicamente più stabile, oppure una forma cristallina anidra può trasformarsi in una forma cristallina idrata per assorbimento di vapore dall'ambiente, ed una forma cristallina solvata può, a sua volta, trasformarsi in una forma cristallina anidra o con diverso grado di solvatazione per perdita di solvente. La forma cristallina di arrivo ha in alcuni casi proprietà drammaticamente diverse da quella di partenza.

stalline di una sostanza è quindi necessaria fin dagli stadi iniziali dello studio e prima della immissione in produzione.

Il problema del polimorfismo in campo farmaceutico

Conoscere e controllare la chimica dello stato solido dei principi attivi è un importante aspetto del processo di sviluppo del farmaco.

Un esempio emblematico di impatto del polimorfismo su una formulazione farmaceutica è quello del Ritonavir (Norvir), farmaco per la cura dell'HIV, a causa dell'improvvisa comparsa di una forma più stabile e drammaticamente meno solubile (forma II). L'impossibilità di ottenere la forma solida con la voluta solubilità ed autorizzata dalla Food and Drug Administration (FDA) costrinse la Abbott a ritirare il farmaco dal mercato per un lungo periodo ed a sostituire la distribuzione del Norvir in forma solida con una formulazione in sospensione con maggiori problemi di stabilità.

A seguito di questo episodio, la comunità internazionale e la FDA hanno cominciato

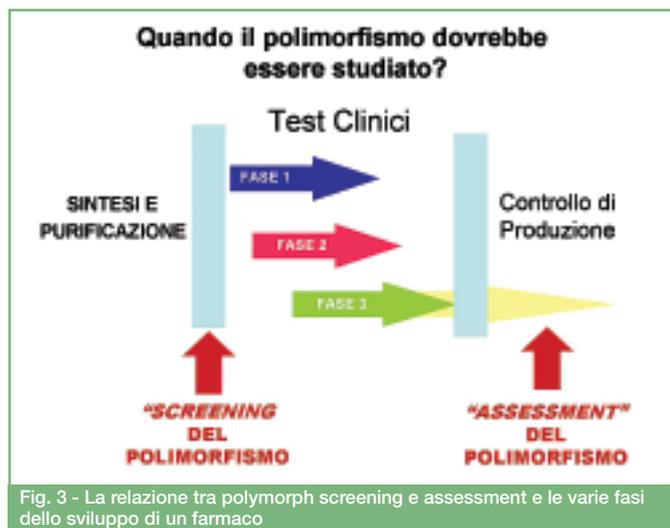


Fig. 3 - La relazione tra polymorph screening e assessment e le varie fasi dello sviluppo di un farmaco

La "mappatura" del campo delle fasi cri-

ad occuparsi (e preoccuparsi) del problema del polimorfismo cristallino. Il fenomeno è infatti molto comune in campo organico e farmaceutico (il 70% dei barbiturati, il 60% delle sulfonammidi ed il 23% degli steroidi esistono in diverse forme polimorfe o solvate). Greaser e Burger hanno raccolto le informazioni riguardanti 599 forme polimorfiche e solvati (idrati inclusi) di composti farmaceutici solidi a 25 °C [4].

Attualmente la FDA richiede oggi alle industrie farmaceutiche sia lo studio del polimorfismo dei farmaci sottoposti a test clinici e successivamente immessi sul mercato sia un monitoraggio continuo del processo di produzione [5]. Lo European Patent Office (EPO) impone, a chi deposita un brevetto su un farmaco che si presenta sotto forma di polvere cristallina, una caratterizzazione per diffrazione di raggi X [6].

Va detto che il polimorfismo è un problema se si manifesta alla fine del percorso di valutazione di un farmaco, mentre è un criterio di scelta se analizzato nelle fasi iniziali perché permette di identificare la forma cristallina più adatta ai test clinici e quindi, in prospettiva, al mercato. Un cambio di forma cristallina in corso di sperimentazione fa lievitare i costi e potrebbe comporta-

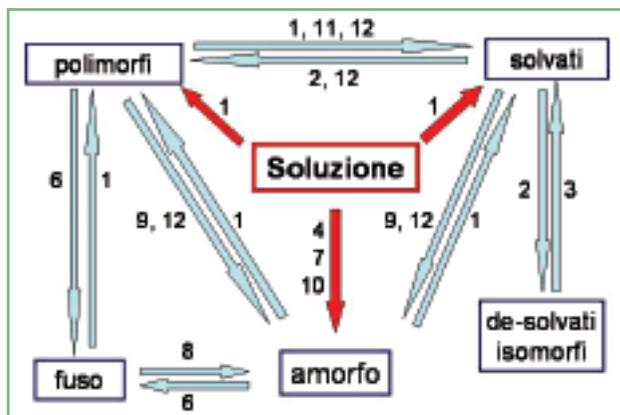


Fig. 4 - Relazione tra polimorfi, solvati e fase amorfa ed il tipo di processo di preparazione o interconversione. 1, cristallizzazione; 2, desolvatazione; 3, esposizione a solventi/vapor acqueo, 4, liofilizzazione; 5, riscaldamento; 6, fusione; 7, precipitazione; 8, raffreddamento rapido; 9, macinazione; 10, spray drying; 11, kneading, 12, wet granulation

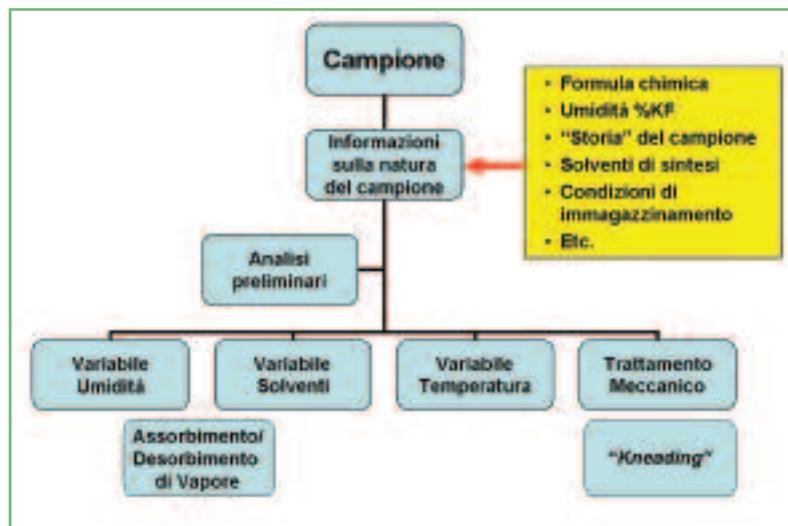


Fig. 5 - Flow chart per il polymorph screening di una nuova sostanza

re nuovi test di bio-disponibilità. Il *polymorph screening* va diretto non solo alla ricerca delle diverse forma cristalline ma anche allo studio delle proprietà chimico-fisiche delle diverse forme di idrati e solvati, all'amorfo, e, laddove necessario, dei diversi sali (Fig. 3).

Lo studio del polimorfismo ha quindi aspetti molteplici:

- completa la conoscenza delle caratteristiche chimiche e fisiche di un principio attivo;
- costituisce uno strumento strategico di difesa (quando non di attacco) brevettuale su farmaci noti e generici;
- rappresenta innovazione per l'industria che acquisisce l'informazione, in quanto la mette in condizioni di poter brevettare un nuovo farmaco e/o prolungare la durata di un brevetto.

È tuttavia importante sottolineare un punto concettualmente importante: mentre dal punto di vista del chimico dello stato solido

polimorfi e solvati sono diversi (perché differiscono in struttura ed altre caratteristiche conseguenti) così non è dal punto di vista farmacologico perché i polimorfi contengono esattamente lo stesso principio attivo.

L'obiettivo del *polymorph screening* è quindi anche quello di verificare se le differenze tra i polimorfi sono tali da modificare la bio-disponibilità del farmaco (equivalenza terapeutica) o altre proprietà che comportassero variazioni di dosaggio o di formulazione. Questa informazione è essenziale per poter accedere ad una "abbreviated new drug application" con la FDA [7].

Polymorph screening e polymorph assessment

Con il *polymorph screening* si intende un'azione di ricerca attiva delle forme cristalline, solvate ed amorfe di un determinato principio attivo con lo scopo duplice di individuare, possibilmente, la forma termodinamicamente più stabile e di raccogliere

quante più informazioni sulla esistenza di forme cristalline enantiotropiche (che interconvertono in funzione della temperatura) o monotropiche (che non interconvertono) e di forme amorphe e solvate. La relazione tra le diverse fasi è illustrata in Fig. 4.

Il *polymorph screening* non solo richiede l'utilizzo combinato di tecniche diverse per lo studio dello stato solido (microscopia e microscopia con piatto riscaldante, calorimetria a scansione differenziale (DSC), termogravimetria (TGA), spettroscopia Raman e infrarosso (Raman e IR), diffrazione di raggi X di cristalli singolo e polvere (SCXRD, PXRD), spettroscopia di risonanza magnetica allo stato solido (SSNMR), ma anche lo studio del comportamento della fase solida in funzione delle diverse variabili in grado di influenzare o determinare il processo di cristallizzazione, quali temperatura, scelta dei solventi e condizioni di formazione del precipitato, o di interconversione tra forme solide, pressione e

Drugs Polymorphism. A Science and Market Problem

In the pharmaceutical field the quest for, and characterization of different forms (polymorphs) or aggregates (solvates and co-crystals) of the same molecule allows a rational choice of the solid form most suitable for drug development, and has important implications in terms of protection of the intellectual property rights associated with the final pharmaceutical product.

ABSTRACT

trattamento meccanico, assorbimento e rilascio di vapore, temperatura ecc.

Il modo più efficace di procedere è quello di valutare l'effetto sulla fase cristallina, sia essa anidra, solvata, o amorfa, variando una variabile alla volta come illustrato in Fig. 5.

Tutti i protocolli di *screening*, sia automatizzati (*high throughput*) sia manuali, richiedono in primo luogo l'identificazione delle relazioni enantiotropiche tra polimorfi (forme cristalline che interconvertono in funzione della temperatura) e successivamente la ricerca di forme cristalline monotropiche che possano essere ottenute mutando le condizioni di cristallizzazione, in particolare il solvente o la miscela di solventi, o l'utilizzo di tecniche di "seeding".

In ultimo, va menzionata la possibilità di sfruttare la determinazione della struttura molecolare e cristallina mediante diffrazione di raggi X su cristallo singolo. Questa tecnica, sebbene più onerosa della diffrazione su polveri, fornisce una conoscenza esatta della stereogeometria e della distribuzione delle molecole nel cristallo e consente di individuare numero e posizione delle molecole di solvente. Inoltre, la conoscenza della struttura da cristallo singolo consente di calcolare il diffrattogramma di polveri "teorico" della sostanza permettendo così un confronto con il diffrattogramma di polvere misurato (Fig. 6) privo di quegli artefatti sperimentali (orientazione preferenziale, miscele, presenza di

amorfo) che spesso complicano o rendono incerta la interpretazione del diffrattogramma misurato.

Conclusioni

Lo scopo di questo articolo è quello di fornire una panoramica del problema del polimorfismo, delle sue implicazioni scientifiche e commerciali e dei possibili modi per studiarlo. Per ragioni di spazio, molti problemi non sono stati affrontati, ad esempio l'interazione con gli eccipienti, il polimorfismo stesso degli eccipienti, la possibilità di reazione in stato solido, reazioni solido-vapore e reazioni chimiche attivate meccanicamente o fotochimicamente. Nemmeno si sono discussi i metodi teorici di approccio al polimorfismo (la cosiddetta "packing prediction") per il calcolo delle possibili strutture cristalline di una data molecola, o i metodi variamente presentati in letteratura per la ricerca di polimorfi (cristallizzazioni su superfici funzionalizzate, co-cristallizzazioni, metodi di *kneading* e di *solvent drop*, *high throughput technologies*, ecc.

Il lettore interessato è diretto all'amplessissima letteratura specialistica sull'argomento ed al buon numero di monografie pubblicate recentemente.

In ultimo, vale la pena di sottolineare che, sebbene il polimorfismo sia percepito principalmente come un problema di difesa della proprietà intellettuale per le cause brevettuali che sono hanno scosso il mercato dei generici (ranitidina cloridrato, tera-

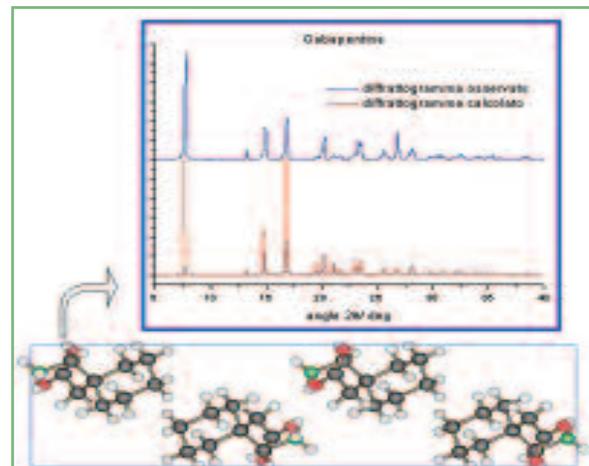


Fig. 6 - Confronto tra il diffrattogramma misurato da polveri della gabapentina forma II e quello calcolato sulla base della struttura a cristallo singolo [8]

zosin ecc.), il caso del Ritonavir dimostra invece quanto il polimorfismo sia in primo luogo un problema etico con ricadute che possono essere disastrose sui pazienti che fanno affidamento su una determinata terapia quando questa dovesse inaspettatamente rendersi impossibile o incerta.

Il polimorfismo è stato affrontato di recente in occasione del workshop "Il polimorfismo dei farmaci: un problema di scienza e di mercato" svoltosi lo scorso gennaio a Bologna, presso la Residenza di Studi Superiori dell'Università di Bologna, organizzato congiuntamente dal gruppo di "Molecular Crystal Engineering" del Dipartimento di Chimica e dallo spin-off accademico "PolyCrystalLine" varato dallo stesso gruppo di ricerca nel corso del 2005 (si veda <http://www.polycrystalline.it>).

Bibliografia

- [1] a) C. McCrone, *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, D. Fox, M.M. Labes, A. Weissenberg (Eds.), Interscience, New York, 1965, vol. II, p. 726; b) J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [2] D. Braga, *Chem. Commun.*, 2003, 2751.
- [3] S. Chen, I.A. Guzei, L. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **27**, 9981.
- [4] Edizione del 1997 della European Pharmacopoeia, Abstract XVIII Congresso della IUCR, 1999.
- [5] <http://www.fda.gov/cder/guidance/6154dft.htm>
- [6] <http://www.european-patent-office.org>
- [7] L.X. Yu *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 2003, **20**, 531.
- [8] J.A. Ibers *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 2001, **57**, 641.