

Ponieważ najwygodniejszą dla pacjenta drogą podania leku jest droga doustna około 80-90% aktywnych substancji farmaceutycznych jest dostępnych na rynku w postaci form stałych (tabletki, inhalacje proszkowe itp.). Jednak te substancje aktywne farmakologicznie mogą występować w różnej formie krystalicznej, co nazywane jest polimorfizmem. Ta odmienna struktura jest przyczyną znacznych różnic właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych, m.in. temperatury topnienia, gęstości i szybkości rozpuszczania, co bezpośrednio przekłada się na ich klasyfikację biofarmaceutyczną.

W ostatnich latach wśród naukowców i producentów leków obserwowano duże zainteresowanie zjawiskiem polimorfizmu substancji leczniczych, co ma bezpośredni związek z własnościami biofarmaceutycznymi, procesem produkcyjnym, jak również z zagadnieniami własności intelektualnej. Prawdopodobnie, najbardziej znany przykład to lek Ritonawir (inhibitor proteazy stosowany w celu ograniczenia rozwoju zakażenia ludzkim wirusem opryszczki (HIV), który po wprowadzeniu do sprzedaży – wykazał znacznie gorszą biodostępność w porównaniu z formą testowaną. Przyczyną był fakt badania i testowania różnych form polimorficznych ritonawiru, a konsekwencją – wycofanie produktu z rynku. Dlatego zrozumienie polimorfizmu i jego wpływu na produkt leczniczy jest niezwykle istotne.

Przypadek Ritonawiru zmienił sposób widzenia problemu polimorfizmu, natomiast ostatnio dostrzegano także zjawisko amorfizmu, jak również wielopostaciowość substancji amorficznych tzw. poliamorfizmu. Dotychczas zjawisko poliamorfizmu zostało zaobserwowane i szerzej opisane dla substancji nieorganicznych. Natomiast w dostępnym piśmiennictwie znajduje się niewiele informacji na temat poliamorfizmu w odniesieniu do organicznych substancji farmaceutycznych. Z tego względu tym zagadnieniom poświęca się obecnie coraz więcej uwagi, ponieważ analiza tych zjawisk jest niezwykle istotna z punktu widzenia nauk farmaceutycznych.

Biodostępność substancji czynnej farmakologicznie – która determinuje skuteczność terapii – jest bezpośrednio związana z jej szybkością rozpuszczania. Formy polimorficzne i/lub amorficzne różniące się szybkością rozpuszczania, mogą być w różnym stopniu wykorzystywane przez organizm. Czasami jedna z odmian wykazuje podane działanie farmakologiczne, a inna nie, ponieważ z powodu słabej rozpuszczalności, a zatem i małej szybkości wchłaniania, nie uzyskuje się we krwi odpowiedniego leczniczego stężenia farmaceutycznego.

Szybkość rozpuszczania stanowi więc bardzo istotny parametr oceny, ponieważ bezpośrednio wpływa na biodostępność substancji aktywnej, a tym samym decyduje o skuteczności terapeutycznej. Substancje w stanie amorficznym zazwyczaj charakteryzują się większą szybkością rozpuszczania niż ich formy krystaliczne, co warunkuje skuteczność terapeutyczną przy zastosowaniu niskich dawek, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jak wiadomo forma amorficzna w odróżnieniu od krystalicznej wykazuje jedynie uporządkowanie bliskiego zasięgu.

Wiele substancji leczniczych wykazuje słabą rozpuszczalność, charakteryzując się nieodpowiednią biodostępnością. Jednocześnie nie ich forma amorficzna ma pod względem rozpuszczalności przewagę nad formą krystaliczną. Z drugiej strony, zastosowanie substancji amorficznych wiąże się z problemami wynikającymi z ich niskiej stabilności fizykochemicznej.

Substancje amorficzne można otrzymać różnymi metodami, np. poprzez szybkie schłodzenie stopionej substancji, kondensację par, strącanie z roztworów, mielenie substancji krystalicznej, liofilizację lub suszenie rozpyłowe. Postać amorficzna jest mniej stabilna termodynamicznie, dlatego jest bardziej narażona na transformację podczas niektórych jednostkowych procesów technologicznych. Dzieje się tak ponieważ w wyniku zmiany temperatury, ciśnienia, czy wilgotności, mogą mieć miejsce przejścia fazowe jednej formy ciała stałego w inną.

Dla technologii postaci leku ogromne znaczenie ma także wpływ różnych procesów jednostkowych, zachodzących podczas produkcji preparatu farmaceutycznego. Pod wpływem zmiany warunków w czasie otrzymywania, czy przechowywania preparatu farmaceutycznego, istnieje możliwość przekształcenia odmian polimorficznych i poliamorficznych. Istotne jest bowiem uzyskanie substancji leczniczych i substancji pomocniczych w określonej, czystej chemicznie i stabilnej postaci na wszystkich etapach produkcji i przechowywania.

Wiskość substancji amorficznych wykazuje tendencję do krystalizacji, co przekłada się na powstawanie lub zanik określonej formy stanu stałego. W przypadku substancji leczniczych może to prowadzić do poważnych konsekwencji farmaceutycznych i terapeutycznych. Z tego względu analiza odmian amorficznych substancji farmaceutycznych oraz ich stabilności, ma kluczowe znaczenie zarówno na etapie prac badawczo-rozwojowych nad nową formułą, jak i podczas procesu produkcyjnego. Pomimo szerokiej gamy technik badawczych wykorzystywanych w analizie ciała stałego takich jak np. różnicowa kalorymetria skaningowa, spektroskopia w podczerwieni, magnetyczny rezonans jądrowy w fazie stałej czy proszkowa dyfrakcja rentgenowska, charakterystyka ciał amorficznych wciąż pozostaje dużym wyzwaniem analitycznym.

Na właściwości fizykochemiczne ciał amorficznych wpływa nie tylko ich struktura, ale również dynamika molekularna, dlatego analiza tego zjawiska wydaje się być istotnym elementem charakterystyki ciał amorficznych. Poznanie reorientacji i ruchliwości ciał molekularnych układów amorficznych może stanowić klucz do zrozumienia ich własności fizykochemicznych oraz związku stabilności fizycznej.

Zaplanowane w niniejszym wniosku badania reorientacji molekularnych układów amorficznych mają charakter nowatorski i mogą rzucić więcej światła na zrozumienie relacji między własnościami dynamicznymi (mobilnością) a stabilnością substancji czynnych farmakologicznie.