



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Maciej Nowak

**Polimorfizm flukonazolu i jego
kontrola w nośnikach o znaczeniu
farmaceutycznym – badania
preformulacyjne**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor:

dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Wrocław 2023

Streszczenie

Związek chemiczny w formie stałej może przyjmować odmienne konformacje przestrzenne i/lub różny sposób organizacji cząsteczek w sieci krystalicznej, tworząc struktury o różnych parametrach komórki podstawowej, co prowadzi do wzrostu kryształów o odmiennych właściwościach fizycznych. Zjawisko występowania tego samego związku w postaci różnych struktur krystalicznych określa się mianem polimorfizmu. Polimorfizm i kontrola procesu krystalizacji mają szczególnie znaczenie w przypadku przemysłu farmaceutycznego. W celu zapewnienia wymaganej procesowości, stabilności i biodostępności API z postaci leku istotne jest poznanie jej tzw. *solid-state landscape*, pozwalające na określenie właściwości poszczególnych form krystalicznych i identyfikację możliwych dróg przemian fazowych.

W badaniach przedstawionych w rozprawie doktorskiej podjęto próbę kontroli polimorfizmu oraz zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost i stabilizację określonych odmian polimorficznych modelowej aktywnej substancji farmaceutycznej flukonazolu (FLU) przy użyciu klasycznych metod rozpuszczalnikowych, krystalizacji w stałych rozproszeniach polimerowych oraz krystalizacji w ograniczeniu przestrzennym. Zastosowanie komplementarnych metod strukturalnych, termicznych i spektroskopowych umożliwiło identyfikację faz krystalicznych oraz określenie warunków i kierunków przemian fazowych FLU w badanych systemach.

Krystalizacja przez chłodzenie oraz krystalizacja metodą zawiesinową przy użyciu 14 rozpuszczalników organicznych pozwoliły na kontrolę przemian fazowych FLU. Zastosowanie niskocząsteczkowych alkoholi (MeOH, EtOH, isPrOH) oraz DMF pozwoliło na opracowanie protokołów krystalizacji czystych odmian polimorficznych FLU, przy czym otrzymywanie form I, II, III i IV zależne jest od warunków krystalizacji, tj. przesylenia roztworu, temperatury lub mieszania. Po raz pierwszy otrzymano dwa typy izostrukuralnych solwatów kanałowych FLU w zależności od warunków krystalizacji. Dla obu typów solwatów zaproponowano ścieżki desolwatacji. Połączenie obserwacji przemian fazowych zachodzących pod wpływem rozpuszczalnika z analizą strukturalną uzupełnioną o badania NMR w stanie stałym, wspartych obliczeniami DFT, pozwoliło na opisanie wzajemnych powiązań i ścieżek przemian form stałych FLU.

Jedną z metod poprawy rozpuszczalności słabo rozpuszczalnych leków jest krystalizacja metastabilnych odmian polimorficznych API w matrycach polimerowych. W pracy otrzymano stałe rozproszenia FLU:Soluplus przy użyciu metod stapiania i suszenia rozpyłowego oraz opisano kierunki krystalizacji amorficznego FLU osadzonego w matrycy

polimerowej w trakcie badań stabilności. W przypadku materiałów otrzymanych metodą stapiania potwierdzono krystalizację metastabilnej formy II FLU. Nie zaobserwowano tworzenia się monohydratu FLU w badanych materiałach otrzymanych metodą stapiania, co może wskazywać, że Soluplus® promuje tworzenie się formy II FLU niezależnie od warunków wilgotności względnej. W przypadku materiałów otrzymanych metodą suszenia rozpyłowego zaobserwowano tworzenie się mieszaniny form I, II i hydratu FLU z preferencyjną krystalizacją w kierunku formy I w miarę upływu czasu. Przedstawione wyniki mają znaczenie dla kontrolowanej krystalizacji metastabilnych odmian polimorficznych i opartego na wiedzy projektowania amorficznych stałych rozprożeń.

W przypadku inkorporacji FLU w mezoporowatych materiałach krzemionkowych potwierdzono stabilizację formy amorficznej (MCM-41, SBA-15) lub krystalizację formy II FLU wewnątrz porów (MCF). W pracy zademonstrowano zastosowanie spektroskopii ^{19}F NMR w ciele stałym do monitorowania lokalnego środowiska FLU w ograniczeniu przestrzennym. Zidentyfikowano i określono ilościowo trzy różne populacje cząsteczek FLU: powierzchniową, amorficzną i krystaliczną. Opisano również wpływ wielkości porów i procesów hydratacji/dehydratacji na przemiany fazowe FLU w materiałach mezoporowatych monitorowane za pomocą spektroskopii ^{19}F NMR. W przypadku kompozytów na bazie MCM-41 i SBA-15 zaobserwowano odwracalne zmiany w populacji różnych faz FLU wynikające z możliwej konkurencji o powierzchnię porów z cząsteczkami wody.

Opracowanie i znajomość protokołów krystalizacji flukonazolu w rozpuszczalnikach, matrycach polimerowych i mezoporowatych materiałach krzemionkowych pozwala na ukierunkowane otrzymywanie odmian polimorficznych substancji modelowej w badanych formulacjach farmaceutycznych.

Streszczenie w języku angielskim

A chemical compound in a solid form can crystallize in different spatial conformations and/or organize molecules in the crystal lattice differently, resulting in structures with different unit cell parameters and, as a consequence, leading to the growth of crystals with different physicochemical properties. The phenomenon of different crystal structures produced by the same compound is referred to as polymorphism. Polymorphism and control over the crystallization process are of particular importance to the pharmaceutical industry. To ensure the required processability, stability, and bioavailability of an API in a drug formulation, it is important to identify its solid-state landscape in order to further determine the properties of different crystalline forms and define the phase transformation pathways.

The research presented in this dissertation aimed to control the polymorphism and understand the underlying mechanisms of growth and stabilization of specific polymorphic forms of the model active pharmaceutical ingredient fluconazole (FLU) using classical solvent crystallization, polymer solid dispersions, and spatial confinement methods. The use of complementary structural, thermal, and spectroscopic methods allowed for the identification of the crystalline phases and the determination of the conditions and pathways of FLU phase transformations in the studied systems.

Cooling and suspension crystallization using 14 organic solvents allowed for control over FLU phase transformations. Low-molecular-weight alcohols (MeOH, EtOH, isPrOH) and DMF were used to develop crystallization protocols for crystallization of neat FLU polymorphic forms, as the preparation of forms I, II, III, and IV strongly depends on crystallization conditions, i.e. solution supersaturation, temperature or stirring. Moreover, two types of isostructural FLU channel solvates, depending on the crystallization conditions used, were obtained for the first time. Furthermore, desolvation pathways were proposed for both types of solvates. The combination of identifying solvent-mediated phase transformations, the structural analysis combined with solid-state NMR studies and supporting the research with DFT calculations allowed for the clarification of the interrelationships and transformation pathways of FLU solid forms.

One of the approaches to improve the solubility of poorly soluble drugs is the crystallization of metastable polymorphic forms of an API in polymer matrices. In this part of the research FLU:Soluplus solid dispersions were obtained using fusion and spray-drying methods. Subsequently, the crystallization pathways of the amorphous FLU embedded in the polymer matrix were described during stability studies. The crystallization of the

metastable form II of FLU was confirmed for the materials obtained by the fusion method. Additionally, no formation of FLU monohydrate was observed in the tested materials during stability studies which may indicate that Soluplus® promotes the formation of form II FLU regardless of relative humidity conditions when the fusion method was used to prepare FLU solid dispersions. In the case of materials obtained by spray drying, the formation of a mixture of forms I, II, and the FLU hydrate was observed with preferential crystallization towards form I over time. This is highly relevant to the controlled crystallization of metastable polymorphic forms and the knowledge-based design of amorphous solid dispersions.

In the case of FLU incorporated into mesoporous silica materials, the stabilization of the amorphous form (MCM-41, SBA-15) or crystallization of form II FLU inside the pores (MCF) was confirmed. In this study, we demonstrated the application of solid-state ^{19}F NMR spectroscopy to monitor the local environment of FLU in spatial confinement. Three different populations of FLU molecules were identified and quantified: surface, amorphous, and crystalline. The influence of pore size and hydration/dehydration processes on FLU phase transformations in mesoporous materials monitored by ^{19}F NMR spectroscopy was also described. Reversible changes in the population of different FLU phases due to possible competition for pore surface area with water molecules were observed in MCM-41 and SBA-15-based composites.

The development and application of the fluconazole crystallization protocols in solvents, polymer matrices, and mesoporous silica materials allow for the targeted preparation of polymorphic forms of the model compound in the studied pharmaceutical formulations.