

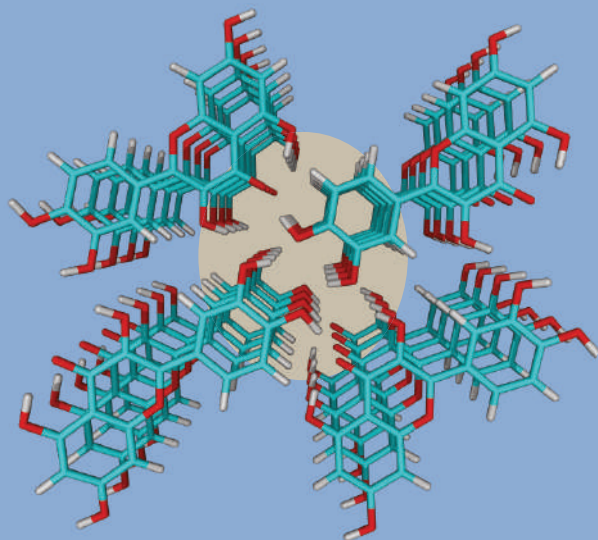


Creșterea capacității de transfer tehnologic și de cunoștințe a INCDTIM Cluj în domeniul bioeconomiei **TTC-ITIM**

Proiect cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională prin
Programul Operațional Competitivitate 2014-2020

<http://www.itim-cj.ro/poc/ttc>

Parteneriate pentru transfer de cunoștințe



2021
Raport final
Contract subsidiar
Nr. 264/27.03.2018
SC TeraCrystal SRL



SERVICII ÎN SECTORUL FARMACEUTIC

Sub o presiune constantă de reducere a costurilor și de creștere a eficienței, industria farmaceutică și-a remodelat structurile tradiționale de Cercetare&Dezvoltare (R&D) și au crescut substanțial externalizarea anumitor servicii (*outsourcingul*). Se estimează că, în prezent, procentul de *outsourcing* atinge aproape 67%, cu o valoare de piață de peste 200 de miliarde de dolari.

TeraCrystal este o companie de Cercetare pe bază de Contract (CRO – *Contract Research Organization*) care furnizează servicii specializate de cristalizare, studiu al stării solide și inginerie cristalină, axate pe două direcții:

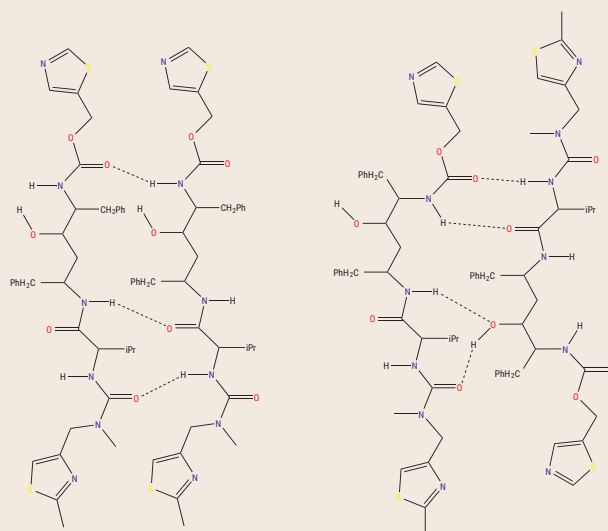
1. Servicii comerciale de cercetare-dezvoltare în domeniul Cristalizării și Studiului Stării Solide pentru compuși biologic activi, care susțin operațiile curente și finanțează programele de cercetare interne.
2. Cercetare proprie, care generează extinderea portofoliului de servicii comerciale și de proprietate intelectuală, conducând la creșterea cifrei de afaceri și a valorii de piață a companiei.

STABILITATEA

Stabilitatea medicamentelor afectează siguranța, eficacitatea și calitatea unui medicament. Impuritățile apărute în urma degradării pot provoca pierderea eficacității și pot genera efecte adverse nedorite. Structural, stabilitatea este strâns legată de posibilitatea existenței, pentru o aceeași moleculă activă, mai multor modalități diferite de împachetare cristalină – așa numiții polimorfi.

Exemplu: Ritonavirul, un medicament folosit în tratamentul SIDA, a fost descoperit în 1992 sub o singură formă cristalină, Forma I, iar în 1996 a fost introdus pe piață Norvir sub forma unor capsule. În 1998, în urma faptului că unele capsule nu au mai trecut testul solubilității, a fost descoperit un alt polimorf stabil al acestuia, Forma II, având o energie liberă mai mică și o solubilitate mult redusă. Deoarece chiar și o urmă de Forma II determină conversia Formei I, mai solubile, în Forma II, și impurificarea cu Forma II se produsese la toate

fabricile companiei, aceasta a fost nevoită să retragă capsulele de pe piață. Compania a pierdut sute de milioane de dolari în încercarea de a izola și produce Forma I.



Formarea legăturilor de hidrogen în Forma I (stânga) și Forma II (dreapta) ale Ritonavirului

În cazul dezvoltării medicamentelor cu administrare orală, importanța stabilității și solubilității compușilor farmaceutic activi se reflectă în resursele financiare alocate pentru obținerea unor forme solide cât mai stabile și cu solubilitate cât mai ridicată.

Ingestia orală este modul cel mai convenabil de administrare a medicamentelor, datorită ușurinței de administrare și de respectare a schemei de tratament de către pacient, a flexibilității dozării compusului activ în formularea medicamentului, precum și a costurilor mai mici comparativ cu alte moduri de administrare.

La dezvoltarea unui compus farmaceutic nou este deosebit de importantă căutarea tuturor formelor polimorfe și identificarea – încă din faza incipientă – a formelor cristaline celor mai stabile și evaluarea sistematică a riscului de dezvoltare a formelor mai puțin stabile, însă cu solubilitate mai ridicată.

Parteneriatul TeraCrystal – INCDTIM a reprezentat o oportunitate excelentă pentru cei doi parteneri de dezvoltare a unor metodologii avansate de abordare a stării solide a compușilor biologic activi, cu potențial important de comercializare sub formă de servicii pentru industria farmaceutică. Astfel, în cadrul contractului “*Servicii inovative în optimizarea formelor solide ale compușilor biologic activi*”, cei doi parteneri au urmărit elaborarea:

- (a) unei metodologii optime de studiu conformațional care să direcționeze proiectarea experimentelor de polimorfism specifice industriei farmaceutice și
- (b) a unei metodologii de diferențiere a formelor farmaceutice de tip sare sau cocrystal prin utilizarea RMN-ss combinată cu modelare moleculară.

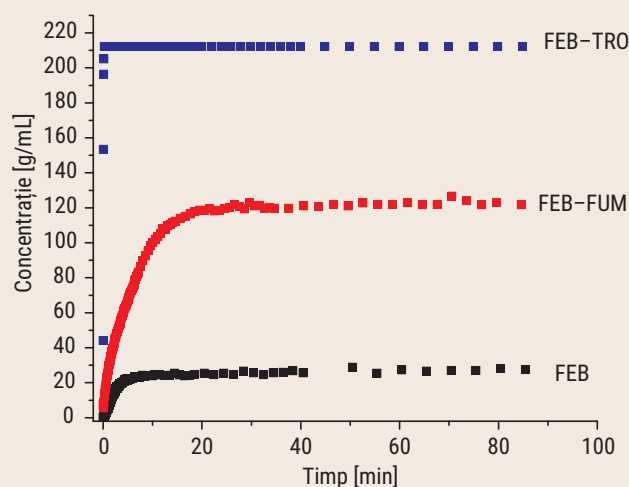
ANALIZA CONFORMAȚIONALĂ

Analiza conformațională poate să direcționeze design-ul experimentelor de polimorfism realizate în procesul de căutare a polimorfilor stabili, specific industriei farmaceutice.

SOLUBILITATEA

Solubilitatea apoasă scăzută a compușilor activi reprezintă o problemă majoră întâlnită atât în formularea noilor medicamente, cât și a celor generice. Solubilitatea este un parametru important care asigură obținerea concentrației dorite a unui compus farmaceutic activ în circulația sistemică.

Pentru îmbunătățirea solubilității compușilor farmaceutic activi se folosesc diverse tehnici: reducerea mărimii particulelor, inginerie cristalină pentru obținerea de polimorfi, săruri sau cocristale, formarea de dispersii solide, utilizarea de surfactanți sau complexarea.



Solubilitatea pentru diverse forme solide ale Febuxostatului

În cadrul contractului de colaborare între INCDTIM și SC TeraCrystal SRL a fost dezvoltată o metodologie de analiză conformațională care permite, în cazul unei structuri moleculare date, obținerea conformațiilor cu energia cea mai mică grupate în clase de similaritate.

Aceste clase vor indica conformațiile posibile ale moleculei respective ce ar putea fi regăsite în structurile polimorfice.

SĂRURI ȘI COCRISTALE

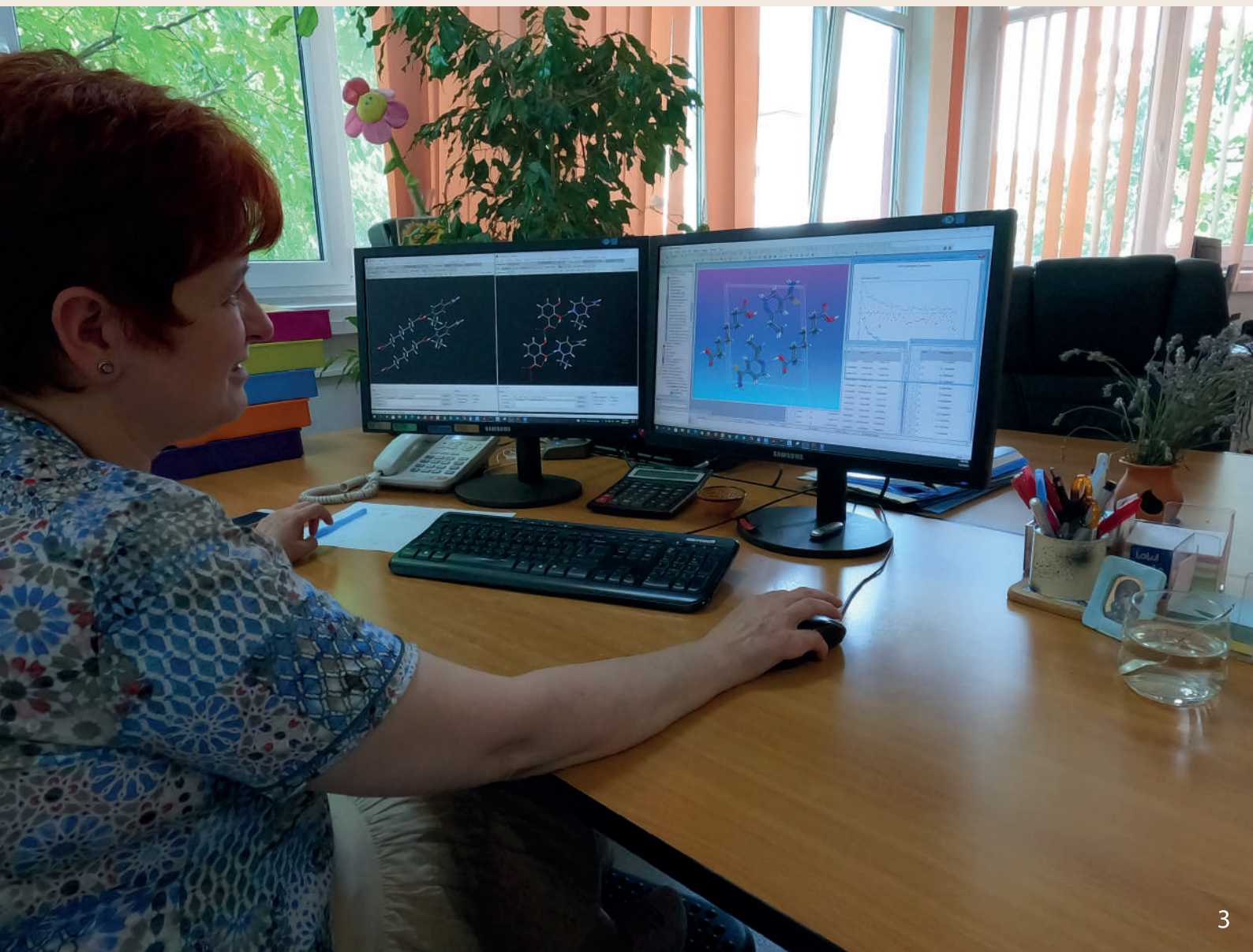
În industria farmaceutică, deoarece moleculele active sunt tot mai mari și mai puțin solubile – în consecință, mai puțin biodisponibile pentru organism – se caută combinații ale acestora cu alte molecule (coformer), acceptate din punct de vedere farmacologic, astfel încât să se obțină forme solide cu solubilitate și biodisponibilitate îmbunătățite. Aceste combinații implică numeroși compuși și experimente de cristalizare pentru a găsi forma solidă optimă.

Interacțiunile dintre cele două tipuri de molecule implicate în formarea noii forme solide pot fi de diverse tipuri: legături de hidrogen, interacțiuni C-H... π , π - π stacking, van der Waals.

Dacă există un transfer de proton de la un acid la o bază se formează sare (apare o ionizare a moleculelor), iar dacă nu are loc transferul de proton și moleculele rămân în stare neutră se formează un cocrystal.

Aceste forme combinate au un comportament diferit în organism, iar când un dezvoltator de produse farmaceutice dorește să introducă pe piață un astfel de produs trebuie să specifice caracterul de sare sau cocrystal al acestuia, iar metodele analitice utilizate sunt complexe.

Dr. Xenia Filip, coordonatorul parteneriatului cu TeraCrystal din partea INCDTIM. Expertiză în Spectroscopie RMN pe solide, Cristalografie RMN, Caracterizare structurală prin cristalografie RMN a compușilor biologic activi, Analiză conformațională a compușilor farmaceutic activi, Simulări numerice în spectroscopia RMN de înaltă rezoluție pe solide (Materials Studio, NMR Casteq).



Spectroscopia RMN pe solide este o tehnică foarte sensibilă și cu rezoluție ridicată, capabilă să identifice modificările structurale locale. Există cazuri particulare în care nici difracția de raze X pe monocristal nu poate confirma natura formei solide (sare sau cocrystal), tehnica RMN pe solide oferind în acest caz informațiile suplimentare necesare.

În cadrul proiectului de cercetare dezvoltat în parteneriat cu SC TeraCrystal SRL, INCDTIM a dezvoltat o metodologie bazată atât pe tehnica RMN pe solide, cât și pe modelarea moleculară, metodologie care, în funcție de particularitățile cazului abordat – dacă se cunoaște sau nu structura cristalină a formei solide cercetate –, are capacitatea de a furniza informații privind caracterul de sare sau cocrystal al compusului de interes pentru beneficiar. În acest scop, se face o analiză a spectrelor ^{15}N CP-MAS RMN – atât ale noii forme solide, cât și ale compusului activ de pornire – urmărindu-se identificarea pozițiilor atomilor de azot care este posibil să-și fi schimbat starea de ionizare prin acceptarea unui proton. Dacă beneficiarul cunoaște structura cristalină a compusului de interes, se poate investiga caracterul de sare sau cocrystal și prin modelare moleculară, prin optimizare de geometrie și calcul de deplasare chimică RMN.

Dezvoltarea acestor metodologii în parteneriat INCDTIM – SC TeraCrystal SRL s-a bazat pe solicitările concrete venite din partea clienților TeraCrystal. Astfel, acestea vor face parte din strategia TeraCrystal de extindere și continuă îmbunătățire a serviciilor proprii, specializate, de cercetare pentru industria farmaceutică. În plus, proiectul a dus la consolidarea parteneriatul INCDTIM cu mediul economic.

TeraCrystal este o companie de Cercetare pe bază de Contract (CRO – Contract Research Organization) care furnizează servicii de cercetare / dezvoltare specializate pentru industria farmaceutică și de suplimente nutritive.

TeraCrystal și-a început activitatea în cadrul INCDTIM Cluj-Napoca, ca spin-off generat de proiectul POS CCE HT-Pharma, fiind un exemplu de reușită al implemetării rezultatelor obținute prin finanțări din Fonduri Europene și un succes al parteneriatului public-privat.

În cei 6 ani de activitate efectivă, TeraCrystal a reușit crearea unei reputații foarte bune în piața serviciilor de cercetare specializate (R&D Outsourcing), triplarea cifrei de afaceri, realizarea unei investiții semnificative într-un laborator de cristalizare de top și crearea unei echipe multidisciplinare, capabilă să răspundă celor mai complexe probleme vizând procesul de cristalizare și studiul stării solide pentru compușii farmaceutici activi.

Contractul subsidiar Nr. 264/27.03.2019 încheiat între INCDTIM Cluj-Napoca și SC TeraCrystal SRL a fost derulat pe parcursul a 30 de luni. Valoarea totală a contractului a fost de 1.219.250 de lei, din care 120.000 de lei reprezintă contribuția privată a companiei, iar 1.080.000 de lei reprezintă valoarea totală eligibilă nerambursabilă acordată prin intermediul proiectului *“Creșterea capacității de transfer tehnologic și de cunoștințe a INCDTIM Cluj în domeniul bioeconomiei TTC-ITIM”* (Cod SMIS 105533), derulat în cadrul Programului Operațional Competitivitate 2014-2020.

Dr. Ioana Grosu, cercetător științific chimist, membru în echipa de cercetare din partea INCDTIM. Expertiză în preparare de forme solide noi, tehnici de cristalizare, mecanochimie.



