

ANNA SYKUŁA
ELŻBIETA ŁODYGA-CHRUŚCIŃSKA
Instytut Podstaw Chemii Żywności
Politechnika Łódzka

MAREK ZAKRZEWSKI
Analytics s. z o.o. Łódź

POLIMORFIZM – JEGO WPŁYW NA SUBSTANCJE FARMACEUTYCZNE

Opiniodawca: **prof. dr hab. inż. Marek Główka**

Polimorfizm jest obecnie ważnym zjawiskiem w dziedzinie farmacji. Istnieje wiele substancji farmaceutycznych wykazujących zjawisko polimorfizmu bądź pseudopolimorfizmu. Wiele farmaceutyków może posiadać różne struktury krystaliczne, co ma istotny wpływ na właściwości postaci leku. W tym celu wykonuje się różnorodne analizy odmian polimorficznych. W oparciu o dane literaturowe przedstawiono przekrojowy opis możliwych struktur krystalicznych, ich właściwości, zależności między strukturą a właściwościami oraz najważniejsze techniki badań odmian polimorficznych różnych leków (m.in. metody rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej, metody spektroskopowe, metody termiczne).

1. Wprowadzenie

Pojęcia polimorfizmu używa się w biologii, chemii czy krystalografii. Polimorfizm opisuje zjawisko występowania związków naturalnych i syntetycznych w różnych odmianach krystalicznych [1], a ogólniej, polimorfizm to wielopostaciowość związku chemicznego [2]. Z fizycznego punktu widzenia odmiany polimorficzne nie są różnymi stanami skupienia. Jednakże transformacja jednej odmiany w drugą jest interpretowana jako przejście fazowe (tzw. przemianą pierwszego rzędu). Przejścia tego typu nie zachodzą w ściśle określonych temperaturach, lecz są zależne od termicznej historii próbek, co powoduje, że dany

związek może występować w różnych odmianach polimorficznych w tej samej temperaturze [1]. Do lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku strukturami krystalicznym różnych substancji interesowali się jedynie krystalografowie. Zainteresowanie tym zjawiskiem wzrosło, gdy zaobserwowano je wśród substancji farmaceutycznych. Obecnie laboratoria dużych firm farmaceutycznych przeprowadzają systematyczne badania, które mają na celu wykrywanie i projektowanie form polimorficznych substancji aktywnych i pomocniczych. Konieczność prowadzenia diagnostyki polimorficznej wymagana jest również w dokumentacji rejestracyjnej leków, gdzie w części dotyczącej właściwości fizykochemicznych znajduje się dział poświęcony polimorfizmowi substancji aktywnej [1]. Dlatego też występowanie polimorfizmu jest obecnie bardzo ważną cechą każdej substancji aktywnej. W związku z tym każda firma farmaceutyczna musi przebadać dany farmaceutyk oraz stwierdzić fakt występowania lub niewystępowania odmian polimorficznych substancji aktywnej.

1.1. Podział odmian polimorficznych

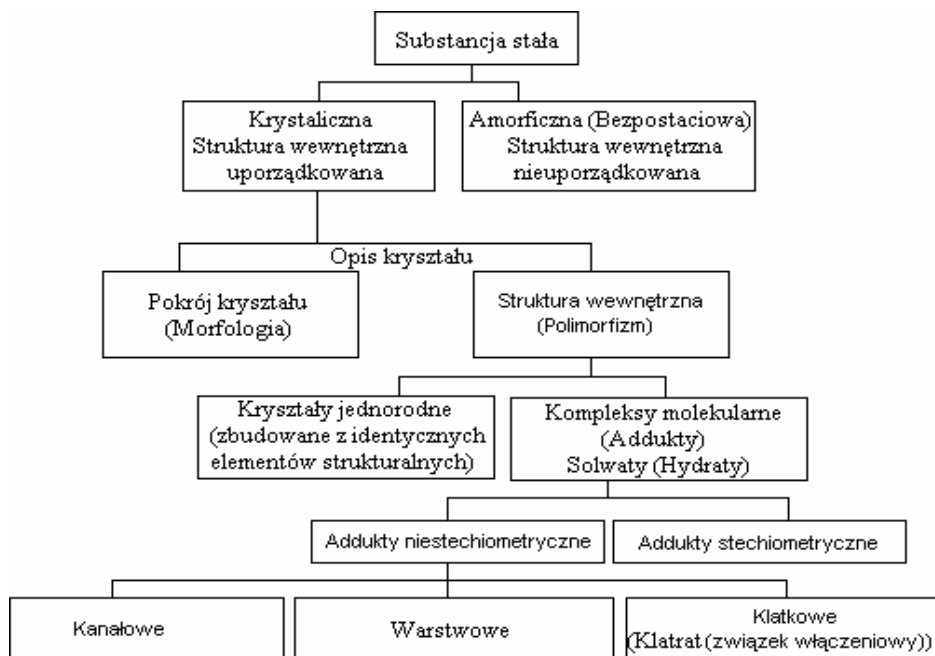
Jak wiadomo polimorfy to substancje aktywne występujące w dwóch lub więcej fazach krystalicznych, które mają różne ułożenie i/lub konformacje cząsteczek w komórce kryształu, są to tzw. „rzeczywiste” polimorfy [3-7]. Wyróżnia się też solwaty (pseudopolimorfy) – formy krystaliczne zawierające stechiometryczną lub niestechiometryczną ilość rozpuszczalnika. Jeśli rozpuszczalnikiem jest woda, to takie solwaty nazywa się hydratami [3]. Klasyfikację substancji stałych przedstawia rys. 1.

Kompleksy molekularne zawierające rozpuszczalnik mogą łatwo krystalizować, ponieważ różne cząsteczki mogą lepiej wypełnić przestrzeń niż identyczne. Najprawdopodobniej spowodowane jest to symetrią adduktu, zmianami konformacyjnymi wywołanymi utworzeniem adduktu, a także zdolnością do tworzenia wiązań wodorowych pomiędzy rozpuszczalnikiem a związkiem aktywnym biologicznie [5].

Solvaty desolvatowane są kryształami powstałymi poprzez desolvatację. Posiadają one strukturalne właściwości solwatów. Takie solwaty są zwykle mniej uporządkowane oraz trudniejsze do zbadania. Tego typu związki mogą być otrzymywane tylko z solwatów. Często są one niestabilne i wykazują duże powinowactwo do rozpuszczalnika, który zostaje związany w komórce krystalicznej. Hydraty odwodnione często absorbują wodę z powietrza, by zapęłnić wolne przestrzenie w strukturze krystalicznej [5].

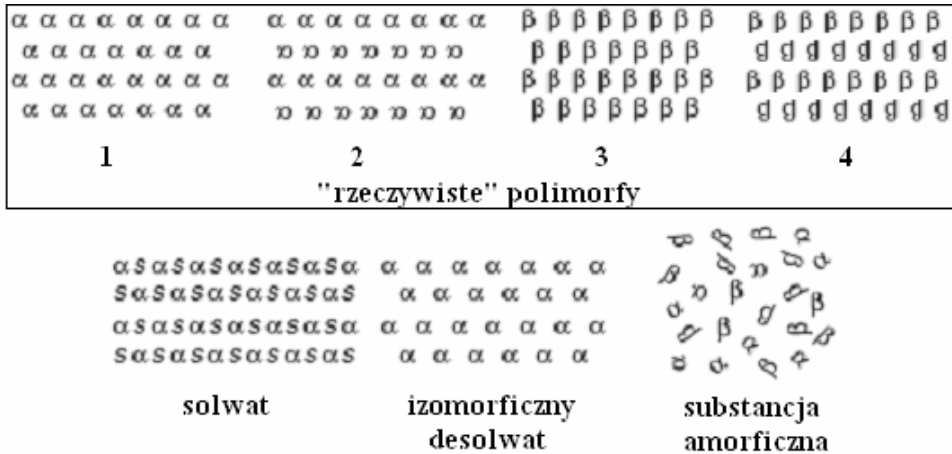
Substancje amorficzne (szkło, kauczuk) są zwykle zbudowane z makrocząsteczek (polimery, białka) [5]. Substancje pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego często nie mogą uzyskać w stanie stałym charakterystycznego uporządkowania kryształu, są one bowiem zbudowane z różnych rodzajów cząsteczek, powstających zgodnie z prawami biologii. Na ogół nie są to więc substancje czyste.

Takimi przykładami może być skóra czy drewno [8]. Substancje amorficzne ze związków krystalicznych można otrzymać poprzez mielenie, rozproszenie ciała stałego, liofilizację itp. Związki te są mniej stabilne zarówno z chemicznego, jak i fizycznego punktu widzenia, tzn. wykazują mniejszą gęstość, większą rozpuszczalność, szybciej sublimują i są bardziej higroskopijne niż ich krystaliczne odpowiedniki [5].



Rys. 1. Klasyfikacja substancji stałych

Podział substancji stałych obrazowo został przedstawiony na rys. 2. „Rzeczywiste” polimorfy są wolne od cząsteczek rozpuszczalnika i posiadają różne upakowanie i/lub konformacje. Forma 1 różni się od 2 pod względem upakowania (ta sama sytuacja ma miejsce w przypadku formy 3 i 4). Natomiast forma 1 od formy 3 oraz forma 2 od formy 4 różni się konformacją cząsteczek (polimorfy konformacyjne) [7].



Rys. 2. Różne formy polimorficzne substancji farmaceutycznych.
 α – cząsteczka oznaczająca substancję farmaceutyczną, β – cząsteczka oznaczająca tę samą substancję farmaceutyczną (o innej konformacji), s – rozpuszczalnik

1.2. Właściwości odmian polimorficznych

Istnieje siedem podstawowych układów krystalograficznych, według których można sklasyfikować wszystkie znane kryształy. Do układów krystalograficznych zaliczamy układ: trójskośny, jednoskośny, rombony, trygonalny, tetragonalny, heksagonalny i regularny. W stanie stałym molekuly mogą również krystalizować w układzie nieuporządkowanym, przypadkowym, tworząc fazę bezpostaciową, tj. amorficzną [8].

Występowanie form polimorficznych wiąże się z występowaniem różnic w sieci krystalicznej lub parametrach charakteryzujących komórkę elementarną. Zarówno odmiany polimorficzne, jak i pseudopolimorficzne charakteryzują się tym samym składem chemicznym i wykazują te same właściwości w fazie ciekłej i gazowej, natomiast w fazie stałej różnią się właściwościami fizycznymi [1], takimi jak np.: temperatura topnienia i sublimacji, gęstość, twardość, prężność par, współczynnik załamania światła, kolor, kształt kryształu, rozpuszczalność, szybkość i ciepło rozpuszczania, stabilność, higroskopijność, reaktywność w stanie stałym oraz właściwości mechaniczne [1-3, 5, 6, 10, 11]. Jedną z najważniejszych konsekwencji występowania form polimorficznych substancji farmaceutycznych jest ich różna biodostępność [1-3, 5, 6, 10-13], co ma wpływ na biofarmaceutyczną klasyfikację leków (BCS od Biopharmaceutics Classification System) [1].

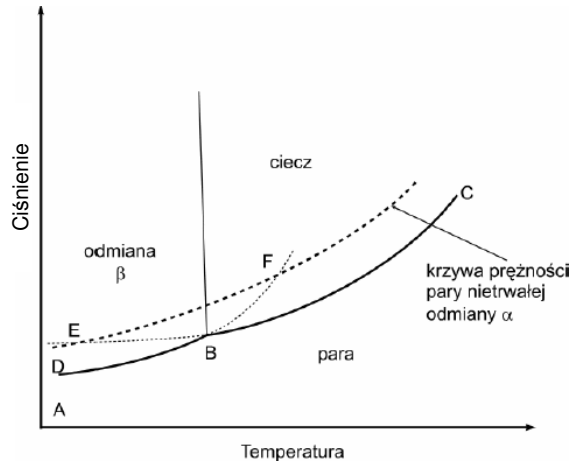
Odmiany polimorficzne różnią się między sobą zarówno właściwościami fizycznymi, ale mogą też różnić się właściwościami chemicznymi, np. w przypadku reakcji w fazie stałej lub w działaniu farmakologicznym, gdyż

mogą wykazywać inną biodostępność. Różnice te zanikają wraz z likwidacją sieci krystalicznej, a więc z chwilą rozpuszczenia lub stopienia substancji aktywnej. Fakt, że szybkość wchłaniania substancji aktywnej biologicznie z leku podanego doustnie zależy od szybkości jej rozpuszczania powoduje, że różne postaci polimorficzne różniące się szybkością rozpuszczania mogą być w różnym stopniu wykorzystane przez organizm. Istnieje możliwość, że jedna z odmian polimorficznych będzie wykazywała pożądane działanie farmakodynamiczne, a inna nie, ponieważ z racji małej rozpuszczalności, a zatem i małej szybkości wchłaniania, nie uzyska się we krwi odpowiedniego leczniczego stężenia farmaceutyku [10, 11]. Taki przypadek wyraźnej różnicy aktywności leczniczej, jak również toksyczności w zależności od budowy krystalicznej można zauważyć np. w przypadku indometacyny. Odmiana γ w porównaniu do odmiany α wykazuje większą aktywność oraz mniejszą toksyczność [10]. Innym przykładem jest kwas acetylosalicylowy (aspiryna). Dwie krańcowe odmiany tego związku, z uwagi na duże różnice rozpuszczalności (przy podaniu doustnym obserwuje się różnice w stężeniu w surowicy krwi dochodzące do 70%), wydają się być najistotniejsze dla biodostępności tego leku [2].

1.3. Przemiany form polimorficznych

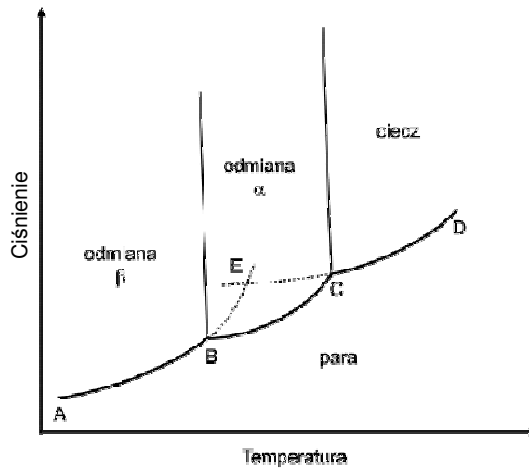
Wiele substancji farmaceutycznych może posiadać różne struktury krystaliczne. W przypadku krystalizacji polimorficznej substancji leczniczej, w roztworze ustala się stan równowagi, prowadzący zwykle do powstania tylko jednej odmiany krystalicznej [2]. Wpływ na powstającą odmianę polimorficzną ma rodzaj rozpuszczalnika i innych substancji, mieszanie, stosowanie różnych stężeń oraz szybkość krystalizacji [14]. Zmiana jednego z tych czynników może doprowadzić do transformacji form polimorficznych [15]. Przejście z jednej formy w drugą może przebiegać z różną szybkością [2]. Wyróżnia się dwie transformacje form polimorficznych: przemianę nieodwracalną i odwracalną. Egzotermiczne występowanie w fazie stałej formy metastabilnej (odmiana łatwo rozpuszczalna, która wykazuje niższą temperaturę topnienia) w stabilną jest procesem nieodwracalnym i nazywane jest przemianą monotropową. Ciepło przemiany fazy o niższej temperaturze topnienia jest mniejsze niż wysokotopliwej fazy stabilnej w przypadku, gdy różnice temperatur topnienia obu form nie przekraczają 20°C. Fazę metastabilną można otrzymać poprzez krystalizację z cieczy, np. podczas szybkiego chłodzenia. Przemiana enancjotropowa dotyczy odwracalnego procesu, zachodzącego w przypadku, gdy następuje endotermiczne przejście formy o niższej temperaturze topnienia w formę o wyższej temperaturze topnienia. Zatem ciepło przemiany fazy o niższej temperaturze topnienia jest większe niż ciepło topnienia formy wysokotopliwej. Wysokotopliwa forma oznaczana jest jako forma I lub alfa (α), a pozostałe formy, tj. niestabilne opisują-

wane są jako II, III lub beta (β), gamma (γ) w kolejności obniżającej się temperatury topnienia [1].



Rys. 3. Diagram fazowy z monotropią

Faza metastabilna β w całym zakresie temperatur posiada wyższą wartość prężności par niż trwała odmiana α (rys. 3). Dwie krzywe widoczne na tym rysunku nie mają punktu wspólnego, zatem fazy te nie mogą być ze sobą w równowadze. W całym zakresie temperatur możliwa jest samorzutna przemiana w kierunku od nietrwalej fazy β w trwałą fazę α . Odmianę β można otrzymać z odmiany α jedynie poprzez fazę ciekłą, osiągając punkt topnienia (pkt B), a następnie przechłodzona ciecz przechodzi w fazę β w temperaturze poniżej temperatury topnienia (pkt E) [16, 17].



Rys. 4. Diagram fazowy z enancjotropią

Na rys.4 każda z faz posiada zakres równowagi z parą przy możliwie najniższej prężności par w danym zakresie temperatur, tzn. jest fazą termodynamicznie trwałą. W punkcie B zachodzi w określonej temperaturze przemiana polimorficzna, pomiędzy dwoma stałymi fazami trwałymi (niskotemperaturową β i wysokotemperaturową α). Obydwie fazy są też w równowadze z parą. Analogicznie, w punkcie C zachodzi przemiana dwóch faz w stanie równowagi z parą, tj. fazy α i fazy ciekłej. W momencie szybkiego chłodzenia fazy ciekłej równowaga w punkcie C może nie być osiągnięta i powstaje w ten sposób przechłodzona ciecz (linia przerywana przedłużona poza punkt C). Podobnie podczas szybkiego ogrzewania fazy β (powyżej punktu B) w miejscu odmiany wysokotemperaturowej można otrzymać przechłodzoną ciecz [16, 17].

Przemiany polimorficzne prowadzą do zmian położenia co najmniej części atomów czy jonów względem siebie. Wyróżnia się przemiany fazowe zachodzące bez zrywania silnych wiązań, przeważnie z niewielką zmianą konformacji, w której zachodzi nieznaczna deformacja sieci krystalicznej. Zachodzi ona szybko i odwracalnie (np. kwarc β w kwarc α) oraz przemiany fazowe ze zrywaniem wiązań i zasadniczą przebudową sieci krystalicznej. Przemiany tego typu zachodzą bardzo powoli.

Proces transformacji jednego polimorfu w drugi może zachodzić podczas suszenia, przechowywania substancji, procesu przetwarzania czy procesu tabletkowania (siła zgniatania) [1, 2]. Nieoczekiwane pojawianie się lub zanikanie wybranej formy polimorficznej może prowadzić do poważnych farmaceutycznych konsekwencji [1]. Problemy związane z przemianą jednej formy krystalicznej w drugą mają szczególne znaczenie w przypadku preparatów zawierających duże dawki substancji leczniczej, ponieważ z uwagi na małą zawartość składników pomocniczych w tych preparatach, niepożądana zmiana formy krystalicznej substancji leczniczej wywiera decydujący wpływ na właściwości postaci leku [18]. Dlatego też, wszelakie analizy odmian polimorficznych, w tym jakościowe i ilościowe, muszą być przeprowadzone na wczesnym etapie badań substancji i formy leku.

1.4. Przykładowe substancje wykazujące polimorfizm

Istnieje wiele substancji farmaceutycznych wykazujących zjawisko polimorfizmu. Barbiturany, steroidy, sulfonamidy, antybiotyki (faza stała może zawierać więcej odmian polimorficznych), niesterydowe leki przeciwzapalne, pochodne uracylu i miejscowych anestetyków charakteryzują się występowaniem różnych form krystalicznych. W szczególności ostatnia grupa związków posiada wysoką liczbę polimorficznych przedstawicieli. Są one podzielone na trzy grupy: (1) estrowa (LAE) z krótkim okresem działania, (2) amidowa (LAA) ze średnim lub długim okresem działania i (3) grupa związków posiadające różne struktury cząsteczkowe, np. ketony czy etery (tabela 1) [5].

Tabela 1

Grupa	Przykłady związków
LAE	benzokaina, butamben, izobutamben, prokaina, chloroprocaina, hydroksyprocaina, dimetokaina, leucynokaina, butakaina, oksybuprocaina, amylkaina, tetrakaina, hydroksytetrakaina, kornekaina, butyksokaina, proksymetakaina, paretoksykaina, surfakaina
LAA	prilokaina, mepiwakaina, bupiwakaina, lidokaina, cinchokaina
eter/ketony	pramokaina, diklonina, propipokaina

2. Metody analizy form polimorficznych

W celu otrzymania dokładnej charakterystyki substancji farmaceutycznych stosuje się wiele metod, ponieważ łączne zastosowanie kilku z nich pozwala na pewne zidentyfikowanie i wyodrębnienie wszystkich modyfikacji. W badaniach zjawiska polimorfizmu wykorzystuje się metody rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej (dyfraktometria proszkowa (XRPD od X-ray Powder Diffraction), rentgenowską dyfrakcyjną analizę strukturalną monokryształów (XRD-MCSA od X-ray Diffractonal Monocrystal Structure Analysis)), metody spektroskopowe (spektroskopia w podczerwieni (IR – Infrared Spectroscopy), spektroskopia Ramanowska, spektroskopia NMR (Nuclear Magnetic Resonance), metody termiczne (różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC od Differential Scanning Calorimetry), analize termooptyczną, analizę termogravimetryczną (TG - Thermogravimetry)), pomiary właściwości fizycznych (rozpuszczalność) oraz metody mikroskopowe (mikroskopia skaningowa, mikroskopia stereoskopowa).

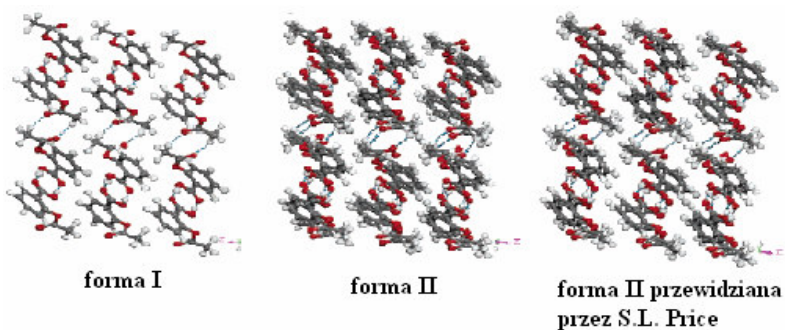
2.1. Metody rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej

XRPD jest niezastąpioną metodą wykorzystywaną w wykrywaniu i identyfikacji polimorfów, ponieważ różne struktury krystaliczne dają różne obrazy dyfrakcyjne. Metodą tą można opisać również odmiany amorficzne. W niektórych przypadkach proszkowa dyfrakcja rentgenowska stosowana jest również do oznaczania parametrów komórki jednostkowej i grupy przestrzennej oraz struktury cząsteczkowej. Tego typu metoda może być zastosowana do oznaczania stopnia krystaliczności, analizy jakościowej form polimorficznych czy kinetyki reakcji ciał stałych [1, 3, 19]. W metodzie tej bada się próbki w stanie sproszkowanym. Dane dyfrakcyjne są otrzymywane w postaci dyfraktogramów przedstawiających zależność intensywności refleksów dyfrakcyjnych od odległości międzypłaszczyznowej d lub kąta odbicia braggowskiego 2θ . Dyfraktogram jest właściwy dla każdej struktury i stanowi charakterystyczny i niepowtarzalny obraz dyfrakcyjny danej substancji o określonym upakowaniu [1].

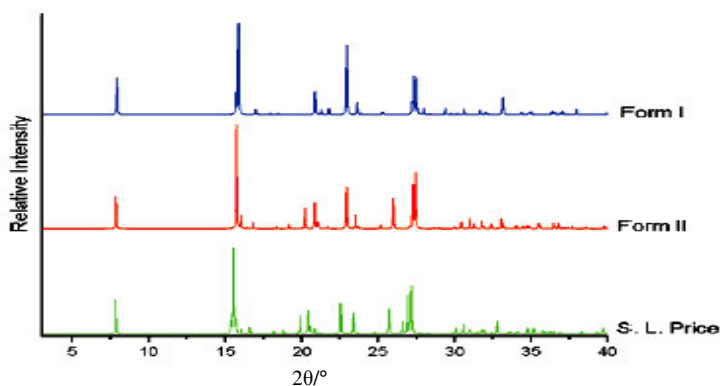
XRD-MCSA pozwala określić atomową budowę kryształu, a więc dostarcza najbardziej cennych informacji o formie polimorficznej, tzn. pozwala wyznaczyć parametry sieci, symetrię przestrzenną oraz położenia atomów w komórce elementarnej. Aby móc przeprowadzić tego typu badania, należy otrzymać pojedyncze kryształy o odpowiedniej wielkości i jakości.

Metodami rentgenograficznej analizy strukturalnej można więc identyfikować i charakteryzować formy polimorficzne.

Jak już wspomniano wcześniej, jednym z przykładów substancji farmaceutycznej wykazującej polimorfizm jest kwas acetylosalicylowy (aspiryna). Poniżej na rys.5 i 6 przedstawiono trzy formy polimorficzne aspiryny [20, 21]. Forma I jest substancją wyjściową, forma II jest wynikiem krystalizacji w stosunku 1:1 aspiryny i levetiracetamu z gorącego acetonitrylu, natomiast forma II przewidziana przez S.L. Price jest rezultatem zastosowania metod *ab initio* do zoptymalizowanych cząsteczkowych konformerów [21]. Każdą z form zbadano metodą XRPD.



Rys. 5.



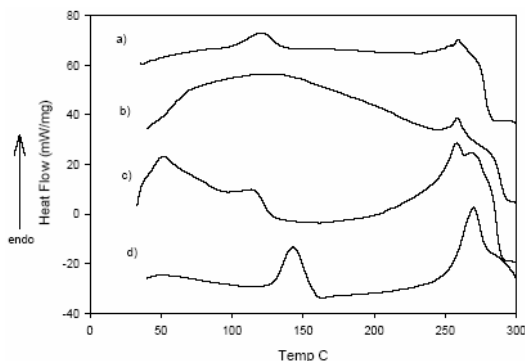
Rys. 6. Symulowane dyfraktogramy proszkowe dla poszczególnych odmian polimorficznych (forma I, II i II zaproponowana przez S.L. Price). Na dyfraktogramie formy II i S.L. Price można zauważyć dodatkowy pik w obrębie 2θ : 20 i 26° w porównaniu z obrazem dyfrakcyjnym formy I [20]

2.2. Analiza termiczna

Kolejną grupą metod wykorzystywanych w diagnostyce polimorficznej są metody analizy termicznej m.in. różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) i termograwimetria (TG).

DSC jest nowoczesną i precyzyjną techniką, pozwalającą na analizowanie w szerokim zakresie temperatur efektów fizycznych i chemicznych, jakim ulegają substancje stosowane w farmacji, mieszaniny tych substancji, preparaty farmaceutyczne oraz półprodukty wytwarzane na różnych etapach procesu technologicznego, a ponadto surowce farmaceutyczne podczas zmian temperatury prowadzonych w kontrolowany sposób. DSC jest metodą zapewniającą szybką analizę próbki bez jej wstępnego przygotowania. Najważniejsze procesy, jakie można badać za pomocą DSC to topnienie, krystalizacja, parowanie, równowagi fazowe, sublimacja, przemiany zeszczenia i polimorficzne, dehydratacja, izomeryzacja, adsorpcja i rozkład. Możliwość powtarzania procesów ogrzewania i chłodzenia badanych próbek pozwala w wielu przypadkach na wykrycie form metastabilnych i eutektyków. Dla form amorficznych nie obserwuje się na krzywych DSC pików związanych z topnieniem substancji. Prawidłową interpretację sygnałów obserwowanych na krzywych DSC umożliwi analiza TG [1, 3, 18, 22, 23]. Metoda TG w połączeniu z DSC stanowi doskonałe narzędzie analityczne, umożliwiające badanie pseudopolimorfów, np. śledzenie zmian strukturalnych hydratów lub solwatów substancji farmaceutycznych, przechowywanych w ustalonych warunkach temperatury oraz wilgotności powietrza, w celu ustalenia ich stabilności.

Przykładem wykorzystania techniki DSC jest badanie przemian polimorficznych chlorowodoru bupiwakainy (BupiHCl). Pomiarzy przeprowadzono dla czterech różnych wykrystalizowanych próbek BupiHCl, z a) wody, b) acetonitrylu, c) metanolu, d) izopropanolu (rys. 7).



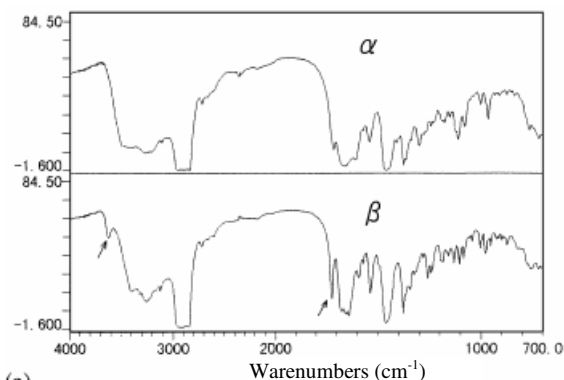
Rys.7. Krzywe DSC BupiwakainyHCl wykrystalizowanej odpowiednio z a) wody, b) acetonitrylu, c) metanolu, d) izopropanolu. Wszystkie krzywe DSC przedstawiają różne przypadki desolwatacji oznaczone jako piki endotermiczne, występujące w zakresie temperatur 50 - 200°C. Proces topnienia dla tych substancji zachodzi w temperaturze powyżej 250°C [12]

2.3. Metoda spektroskopii w podczerwieni (IR)

Inną grupą metod wykorzystywanych w badaniu polimorfizmu są metody spektroskopowe. Metoda spektroskopii w podczerwieni (IR) jest jedną z nich. Spektroskopia IR pozwala przeprowadzić zarówno identyfikację form polimorficznych substancji czynnych, badanie ich składu polimorficznego jak również identyfikację składu polimorficznego substancji czynnych zawartych w formie leku (tabletkach lub kapsułkach) [1, 24-26].

Dla dużej części substancji farmaceutycznych formy polimorficzne zostały opisane w literaturze i wówczas identyfikacja formy badanej substancji przebiega w odniesieniu do danych literaturowych. Jednakże dla wielu farmaceutyków formy polimorficzne nie zostały do tej pory zbadane. Podczas badań otrzymuje się próbki różniące się widmami IR w ciele stałym, które mogą wskazywać na istnienie różnych odmian polimorficznych danej substancji. Może zaistnieć również taka sytuacja, w której dyfraktogramy proszkowe dla określonych próbek tej samej substancji mogą się między sobą różnić, natomiast widma IR będą identyczne. Tego typu zjawisko występuje w przypadku indobufenu [1].

Metoda spektroskopii w podczerwieni może być również wykorzystana w diagnostyce polimorficznej substancji w formie leku, zarówno do analizy form zawierających dużo (np. ok.30%), jak i mało substancji aktywnej (np. ok. 3% w masie tabletkowej). Za pomocą IR można określić, jaką odmianę polimorficzną użyto w tabletkach. W tym celu należy otrzymać widmo z tabletki oraz placebo. Niestety, ze względu na małą zazwyczaj ilość substancji czynnej znalezienie zakresu diagnostycznego pozwalającego na ilościowe oznaczanie zawartości niepożądanego formy polimorficznej substancji aktywnej w postaci leku jest dość trudne [1]. Na rys. 8. przedstawiono przykładowe widmo IR przedstawiające dwie formy polimorficzne substancji aktywnej - taltirelinu.



Rys. 8. Identyfikacja dwóch form polimorficznych (α i β) substancji taltirelin metodą IR.

Charakterystyczny pik absorpcji formy β zaobserwowano dla częstości 3600 cm^{-1} .

Ostry pik o częstości 1670 cm^{-1} , odpowiadający rozciągającemu się wiązaniu $\text{C}=\text{O}$ formy β jest wyższy w porównaniu z wykresem IR dla formy α [27]

3. Podsumowanie

Polimorfizm jest zjawiskiem bardzo ważnym w sferze badań substancji farmaceutycznych. Wiele farmaceutyków wykazuje różne formy polimorficzne, które charakteryzują się zróżnicowanymi właściwościami fizycznymi jak i chemicznymi. Z tego względu przeprowadza się serię badań różnymi metodami (metoda rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej, analiza termiczna, metoda spektroskopii w podczerwieni) w celu opisanie wszelkich możliwych odmian krystalicznych danej substancji leczniczej [28]. Poza wpływem polimorfizmu na jakość leku jego charakterystyka jest ważna również z innych powodów:

- formy krystaliczne mogą być opatentowane;
- wśród odmian polimorficznych można zaobserwować „rzeczywiste” polimorfy oraz solваты zwane czasami pseudopolimorfami. Niektóre z nich krystalizują łatwo, inne tworzą substancje amorficzne. Część polimorfów oraz pseudopolimorfów krystalizuje zgodnie z przewidywaniem, a część z nich jest nietrwała i nie ma praktycznego znaczenia;
- polimorfizm stanowi unikalną możliwość badania zależności pomiędzy strukturą a właściwościami w związkach organicznych;
- występowanie odmian polimorficznych można wykorzystać do optymalizacji pewnych właściwości fizycznych (np. rozpuszczalność czy biodostępności).

Wynika stąd, że polimorfizm jest ważnym parametrem w charakterystyce substancji farmaceutycznych, a badania mu poświęcone przyczyniają się do rozwoju farmakologii i medycyny.

4. Literatura

- [1] **Beczkowicz H., Glice M., Korczak K., Kosmacińska B., Łaszcz M., Maruszak W.:** Polimorfizm substancji farmaceutycznych. *Przemysł Chemiczny*, 85, 354-359, (2000).
- [2] **Kieć-Konowicz K.:** Wybrane zagadnienia z metod poszukiwania i otrzymywania środków leczniczych. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków. 137-138, (2000).
- [3] **Yu L.X., Furness M.S., Raw A., Woodland Outlaw K.P., Nashed N.E., Ramos E., Miller S.P.F., Adams R.C., Fang F. Patel R.M., Holcombe, Jr. F.O., Chiu Y-y., Hussain A.S.:** Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application. *Pharmaceutical Research*, 20, 531-536, (2003).
- [4] **Thompson M.D., Authelin J-R.:** Chemical Development of the Drug Substance Solid Form. *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (ed) Gadamasetti K.G., Marcel Dekker USA (1999).
- [5] **Schmidt A.C.:** The Role of Molecular Structure in the Crystal Polymorphism of Local Anesthetic Drugs: Crystal Polymorphism of Local Anesthetic Drugs, Part X. *Pharmaceutical Research*, 22, 2121-2133, (2005).

- [6] **Zakrzewski A. & M.**, Solid State Characterization of Pharmaceuticals, Pergamon, Tychy, (2006).
- [7] **Yu L., Reutzel M., Stephenson G.A.**: Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *PSTT*, 1, 118-127, (1998).
- [8] **Haleblian J.K.**: Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269-1288, (1975).
- [9] **Meerssche M.V., Feneau-Dupont J.**: Krystalografia i chemia strukturalna, PWN, Warszawa, (1984).
- [10] **Pawelczyk E., Płotkowiak Z., Zajac M.**: Chemiczna analiza leków, PZWL, Warszawa, (1981).
- [11] **Singhal D., Curatolo W.**: Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 56, 335-347, 2004.
- [12] **Łodyga-Chruścińska E., Zakrzewski M., Kuberski S., Paluszkiwicz A., Dinnebier R.E., Sugimoto K.**: Preliminary Characterization of New Polymorphic Form of Bupivacaine HCl. *Annals of Polish Chemical Society*, 2, 87-90, (2005).
- [13] **Snider D.A., Addicks W., Owens W.**: Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 56, 391-395, (2004).
- [14] **Paluszkiwicz A.** Otrzymywanie różnych form leku Bupiwakainy HCl i ich podstawowa charakterystyka (praca magisterska). Instytut Podstaw Chemii Żywności, (2005).
- [15] Encyklopedia techniki, Chemia. Wydanie 4. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa, (1993).
- [16] **Rodriguez-Spony B., Price Ch.P., Jayasankar A., Metzger A.J., Rodriguez-Hornedo N.**: General principles of pharmaceutical solid polymorphism : a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 56, 241-274, (2004).
- [17] **Handke M.**: Krystalochemia krzemianów, Uczelniane Wydawnictwa Naukowo-Dydaktyczne, Kraków, str. 82-84, (2005).
- [18] **Wesołowski M.**: Różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) w technologii stałych postaci leków wybrane przykłady zastosowań. *Farmacja Polska*, 59, 1007-1020, (2003).
- [19] **Yamamura S., Momose Y.**: Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals In powders and tablets by a pattern-fitting procedure using X-ray powder diffraction data. *Int.J.Pharm.*, 212, 203-212, (2001).
- [20] **Vishweshwar P., McMahon J.A., Oliveira M., Peterson M.L., Zawotko M.J.**: The Predictably Elusive Form II of Aspirin. *J.Am.Chem.Soc.*, 127, 16802-16803, (2005).
- [21] **Ouvrard C., Price S.L.**: Toward Crystal Structure Prediction for Conformationally Flexible Molecules: The Headaches Illustrated by Aspirin. *Crystal Growth & Design*, 4, 1119-1127, (2004).
- [22] **Skoog D.A., Heller F.J., Nieman T.A.**: Principles of Instrumental Analysis (Fifth Edition), USA, (1998).
- [23] **Bond L., Allen S., Davies M.C., Roberts C.J., Shivji A.P., Tendler S.J.B., Williams P.M., Zhang J.**: Differential scanning calorimetry and scanning thermal microscopy analysis of pharmaceutical materials. *Int.J.Pharm.*, 243, 71-82, (2002).
- [24] **Kalinkova G.N.**: Infrared spectroscopy in pharmacy. *Vibrational Spectroscopy*, 19, 307-320, (1999).

- [25] **Pfeffer_Henning S., Piechom P., Bellus M., Goldbronn C., Tedesco E.:** Physico-chemical characterization of an active pharmaceutical ingredient. Crystal polymorphism and structural analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 77, 663-679, (2004).
- [26] **Gandhi R.B., Bogardus J.B., Bugay D.E., Perrone R.K., Kaplan M.A.:** Pharmaceutical relationships of three solid state forms of stavudine. *International Journal of Pharmaceutics*, 201, 221-237, (2000).
- [27] **Maruyama S., Ooshima H.:** Crystallization behavior of taltirelin polymorphs in a mixture of water and methanol. *Journal of Crystal Growth*, 212, 239-245, (2000).
- [28] **Vippagunta S.R., Brittain H.G., Grant D.J.W.:** Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Rev.*, 48, 3-26, (2001).

IMPACT OF POLYMORPHISM ON PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Summary

Polymorphism phenomenon plays a very important role in the pharmacy. It is well-established that many pharmaceutical solids can exist in several polymorphic or pseudopolymorphic forms. Polymorphs of pharmaceutical substances have crucial influence on drug properties. Therefore, there are various analytical methods characterizing polymorphic crystal forms. Based on literature data authors review the key elements of polymorph characterization: crystal structures, properties, structure property relationships and several-important techniques (X-ray diffraction, thermal analysis and IR spectroscopy).

Institute of General Food Chemistry
Technical University of Łódź