

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Полиморфизм

ОФС.1.1.0017.15

Вводится впервые

Полиморфизм – способность вещества существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом составе. Такие формы называются полиморфными модификациями.

Оценка полиморфизма фармацевтической субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата.

В основе структурной классификации типов полиморфизма лежат как параметры кристаллической решетки, так и внутренние геометрические параметры – углы вращения, валентные углы и связи, определяющие конформацию молекулы (конформационный полиморфизм).

Полиморфные модификации являются термодинамическими фазами и устойчивы в определённом интервале температур, давлений или других внешних условий, например, воздействующего электрического или магнитного полей. Переход одной модификации в другую происходит при определённой температуре, сопровождается тепловым эффектом и скачкообразным изменением свойств.

Скорость полиморфного превращения определяется величиной преодолеваемого энергетического барьера и зависит от числа и характера связей, разрывающихся при переходе одной кристаллической структуры в другую.

С точки зрения термодинамики различают монотропные и энантиотропные полиморфные превращения (переходы). Энантиотропные

(обратимые) превращения характеризуются обратимостью перехода полиморфных модификаций из одной в другую, т.е. в результате нагревания низкотемпературная модификация переходит в высокотемпературную, которая при определённых температурах и давлении может существовать в метастабильном состоянии или переходить в низкотемпературную модификацию. Монотропные (необратимые) переходы при любых температурах возможны лишь в одном направлении – от метастабильной к более термодинамически выгодной, стабильной модификации.

Монотропные полиморфные превращения часто наблюдаются у лекарственных веществ, которые могут иметь несколько метастабильных модификаций. Различие между температурами плавления модификаций является критерием их стабильности: чем оно меньше, тем более стабильна полиморфная модификация.

Полиморфные модификации проявляют различные физические и физико-химические свойства, такие как температура плавления, размер кристаллов, плотность, растворимость и скорость растворения, удельная теплоёмкость, электропроводность, угол смачивания, показатель преломления, коэффициент рассеяния света, ИК-спектры, КР-спектры, термограммы, рентгеновские дифрактограммы. Химические свойства полиморфных модификаций одинаковы в жидкой фазе (растворах или в расплавах).

Различные полиморфные модификации одной и той же фармацевтической субстанции могут проявлять различную фармакологическую активность, что должно быть учтено при разработке технологии получения лекарственного препарата.

Для новых фармацевтических субстанций необходимо зафиксировать то кристаллическое состояние, при котором наблюдалась соответствующая эффективность и токсичность при доклиническом изучении.

Свойства полиморфных модификаций действующего вещества проявляются в лекарственных формах с твердой дисперсной фазой: в

суспензиях, гранулах, таблетках, капсулах и др., что необходимо контролировать соответствующими методами.

Конформационный (молекулярный) полиморфизм может оказывать влияние на сохранение разных свойств полиморфной модификации не только в твердом состоянии, но и в коллоидных растворах (термодинамически неравновесных, кинетически заторможенных).

В отличие от полиморфизма, сольватоморфизм (псевдополиморфизм) обусловлен сольватацией. Сольваты – молекулярные комплексы, которые в кристаллической решётке содержат молекулы растворителя при определённом стехиометрическом соотношении вещества и растворителя. Частный случай сольватов – гидраты (если растворителем является вода).

Физико-химические свойства кристаллических сольватов должны учитываться при разработке процессов грануляции, сушки, прессования, измельчения, таблетирования и др. Сольваты фармацевтических субстанций и их несольватированные формы обладают различной растворимостью, скоростью растворения и биодоступностью.

Для получения полиморфных модификаций и кристаллических сольватов применяют методы равновесной и неравновесной кристаллизации при варьировании условий кристаллизации (скорость кристаллизации, температура, тип растворителя, концентрация раствора и др.), а также метод осаждения и различные методы сушки.

Для обнаружения и исследования полиморфных модификаций фармацевтических субстанций используют различные методы, среди которых основными являются следующие.

I. Дифракция рентгеновских лучей:

1. Рентгеноструктурный анализ;
2. Метод порошкового рентгеноструктурного анализа.

II. Спектральные методы:

1. Спектрометрия в инфракрасной области;
2. Рамановская спектрометрия;

3. Твердофазная спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

III. Термоаналитические методы:

1. Термогравиметрия;

2. Дифференциальная сканирующая калориметрия;

3. Термомикроскопия.

IV. Оптическая и сканирующая электронная микроскопия (в том числе поляризационная).

V. Растворимость и скорость растворения.

VI. Биологические методы.

Часто используют комплекс различных методов исследования.

В ряде случаев трудно доказать, что лекарственный препарат содержит действующее вещество необходимой полиморфной формы, так как при экстракции образца для анализа оно может изменить свою кристаллическую форму. Если известно, что действующее вещество присутствует в полиморфной модификации, тогда тест «Растворение» может быть выбран как способ подтверждения полиморфизма в лекарственном препарате.

Диаграммы давление – температура и энергия – температура, основанные на экспериментальных данных, характеризуют стабильность полиморфных модификаций. Для изучения сольватов предпочтительно использовать термогравиметрию в комбинации с определением растворимости, скорости растворения и Рамановской спектрометрией. При изучении гидратов определяют изотермы сорбции-десорбции воды для характеристики зон относительной стабильности.