

POLYMORFIE A SOLVATOMORFIE PEVNÝCH SUBSTANCÍ VE FARMACII

BOHUMIL KRATOCHVÍL^a, MICHAL HUŠÁK^a
a ALEXANDR JEGOROV^b

^aÚstav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bIVAX CR a.s., Výzkumná jednotka, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice

e-mail: bohumil.kratochvil@vscht.cz, michal.husak@vscht.cz, alexandr_jegorov@ivax-cr.com

Došlo dne 29.I.2002

Klíčová slova: polymorfie, solvatomorfie, aktivní farmaceutické substance

Obsah

1. Úvod
2. Strukturní rozmanitost
3. Predikce forem
4. RTG difrakční metody rozlišení
5. Patentování
6. Závěr

1. Úvod

Polymorfie je jev, kdy jedna chemická látka může v závislosti na krystalizačních podmínkách vykristalovat v různých polymorfních modifikacích neboli polymorfech. Jinými slovy, určitá molekula nebo strukturní jednotka se může uspořádat do krystalického stavu několika způsoby. Výsledkem jsou rozdílné krystalové struktury a jejich prostorové symetrie. V mineralogii, resp. v anorganické chemii je polymorfie velmi častá; příkladem je dimorfie CaCO_3 (trigonální kalcit a ortorombický aragonit) nebo trimorfie TiO_2 (tetragonální rutil krystalující v prostorové grupě $P4_2/\text{mm}$, tetragonální anatas, prostorová grupa $I4_1/\text{amd}$ a ortorombický brookit). Řada technicky významných modifikačních přeměn existuje také v keramice, metalurgii a dalších oborech.

U farmaceuticky aktivních substancí, které jsou v drtivé většině organické molekuly, je zvykem hovořit o pevných formách, příp. fázích. Tím jsou míněny nejen krystalické polymorfy, ale i amorfní formy a také různé krystalické hydráty nebo solváty (zde jsou uváděny méně vžitá pojmy: solvatomorfy¹ nebo pseudopolymorfy²). Ačkoliv je biologický účinek aktivní substance vyvolán interakcí molekuly léčiva s cílovým receptorem, je velmi důležité, v jaké formě je léčivo pacientovi podáváno. To znamená, že záleží nejenom na molekulové, ale i krystalové struktuře pevné aktivní substance. Protože různé formy jedné aktivní substance mají různou krystalovou strukturu a tvar krystalů, příp. jsou amorfní, musí se také lišit ve svých fyzikálních a biologických vlastnostech.

Z technologického hlediska se jedná především o různé chování při mikronizaci a tabletaci. Různá rozpouštěcí rychlost polymorfů a solvatomorfů v zažívacím traktu má za následek rozdílnou farmakokinetiku a biodostupnost.

Problémy spojené s polymorfií a solvatomorfií aktivních substancí jsou v centru pozornosti výrobců léčiv. Snahou etické farmaceutické firmy (originálního výrobce), která vyvinula určitou aktivní substanci, je patentově ochránit všechny její možné formy. Lze ovšem jednoznačně předpovědět všechny formy, které může aktivní molekula vytvořit? S tím souvisí vývoj takové analytické metodiky, která je schopna všechny formy jednoznačně charakterizovat a rozlišit. To je nutné nejenom pro stanovení fázové (polymorfní, solvatomorfní) čistoty zvolené formy při výrobě, ale také při patentových sporech etických a generických firem (dalších výrobců).

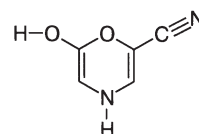
Otázka polymorfie a solvatomorfie je ve farmacii v posledních několika letech velmi aktuální a žádný farmaceutický producent si ji nedovolí ignorovat. Uvedeným tématem se zabývá tento referát.

2. Strukturní rozmanitost

Struktura různých polymorfů, resp. forem aktivních substancí, je dána především nekovalentními interakcemi mezi jejich molekulami. Krystaly organických látek, které by byly drženy iontovými nebo kovalentními vazbami, se prakticky nevyskytují. Nekovalentními interakcemi v molekulárních krystalech jsou velice často vodíkové můstky, dále van der Waalovy vazby, π - π interakce a zřídka i vazby v „charge-transfer“ komplexech.

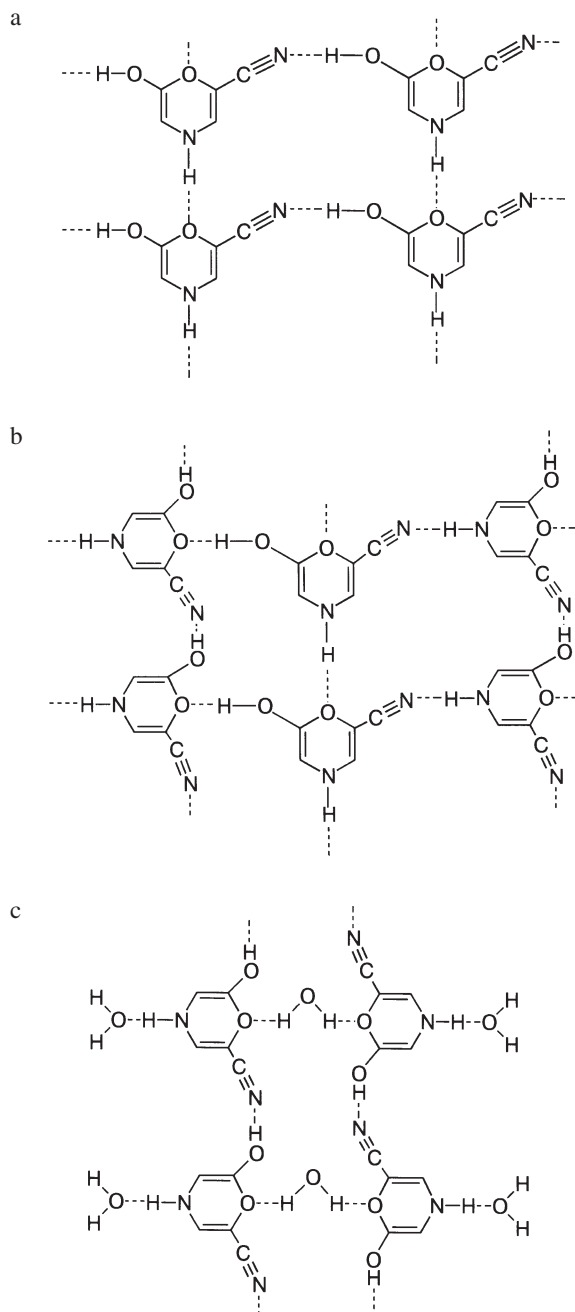
Pro demonstraci různých krystalových forem jedné molekuly (uvažujeme pouze různé sítě vodíkových můstků) si uveďme názorný příklad. Molekula hypotetického nitrilu (nebyl nalezen v databázi CSD (cit.³)) obsahuje jeden kyslíkový a jeden dusíkový donor protonu a jeden kyslíkový a jeden dusíkový akceptor protonu (obr. 1). Do krystalického stavu se tento nitril může uspořádat např. dvěma způsoby (obr. 2a, 2b). Pokud se do sítě vodíkových vazeb zapojí navíc i molekula vody, vznikne třetí forma (obr. 2c). To ovšem neznamená, že všechny tyto formy musí nutně vzniknout a být stejně stabilní. Pokud je pro daný systém nejvýhodnější forma hydrátu, krystalizace ostatních může být potlačena.

Různé krystalické formy určité molekuly vznikají často krystalizací z různých rozpouštědel (polárních nebo nepolárních), někdy záleží i na obsahu vody v rozpouštědle a samozřejmě na hodnotách teploty a tlaku při krystalizaci. Pro prvotní odhad počtu různých forem, které může v pevném



Obr. 1. Molekula hypotetického nitrilu

stavu vytvořit určitá molekula, je rozhodující počet donorů a akceptorů protonů, které má skelet k dispozici, a dále jejich prostorová orientace (pokud uvažujeme pouze krystalické uspořádání vodíkovými můstky). Eventuálně přítomná molekula vody (nebo jiného solventu obsahujícího protonové akceptory nebo donory) se většinou do sítě vodíkových můstků zapojuje. Výjimečně, díky svému vhodnému tvaru a velikosti, zaplní solvent dutiny vytvořené v síti nekovalentně interagujících molekul a do interakce se prakticky nezapojuje. Při jeho ztrátě se síť většinou nebortí, jak je tomu např. při ztrátě



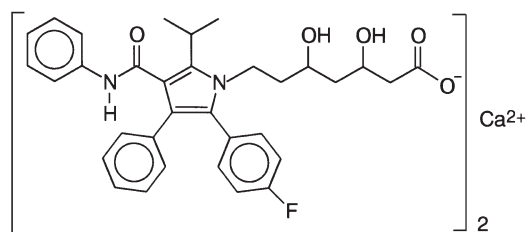
Obr. 2. První způsob uspořádání vodíkové sítě v krystalu nitrilu (a), druhý způsob (b), třetí způsob se zapojením i molekul vody (c)

molekuly vody v krystalové struktuře monohydrátu komplexu platiny s derivátem kyseliny fosfinoctové⁴.

Příkladem molekuly, která krystaluje v mnoha formách, je atorvastatin (obr. 3). Tato látka, podávaná ve formě vápenaté soli snižuje obsah cholesterolu v krvi. Molekula atorvastatinu má k dispozici dva protonové donory (=NH a –OH) a pět protonových akceptorů (3 atomy kyslíku a po jednom atomu dusíku a fluoru). Pokud navíc uvažíme, že protonový donor může být současně i akceptorem protonu od jiného donoru a případnou účast i molekul vody nebo jiného solventu obsahujícího atomy vodíku v systému H-vazeb, je potenciální počet možných forem atorvastatinu velmi vysoký. Tento předpoklad byl potvrzen i experimentálně a počet dosud popsanych a tušených forem atorvastatinu se pohybuje okolo 10. Důvodem tohoto nepřesného čísla je utajování nových forem atorvastatinu farmaceutickými firmami do okamžiku jejich patentování. Nejstabilnější formou atorvastatinu je však, trochu překvapivě, trihydrát⁵. Zapojení molekul vody do sítě vodíkových vazeb tak stabilizuje krystal více než samotné protonové donory a akceptory molekuly atorvastatinu. Jiným příkladem různorodosti možných forem je molekula cyklosporinu A (CsA = cyclo(-MeBmt¹-Abu²-Sar³-MeLeu⁴-Val⁵-MeLeu⁶-Ala⁷-D-Ala⁸-MeLeu⁹-MeLeu¹⁰-MeVal¹¹-)), která vykazuje významné imunosupresivní účinky při potlačení reakce hostitele na tkáňové transplantáty a při léčbě autoimunitních chorob⁶. CsA se vyrábí ve formě dihydrátu a kromě toho byl popsán ještě v dalších sedmi formách (monohydrátu a šesti různých solváttech). Solváty v tomto případě vznikají, jak již bylo zmíněno, tak, že solvent zaplní dutiny vytvořené v síti nekovalentně interagujících molekul. Estradiol tvoří solváty dokonce s více než 30 rozpouštědly⁷. Výrazná tendence k polymorfii byla pozorována rovněž u steroidních hormonů, sulfonamidů, barbiturátů, námelových alkaloidů a antibiotik.

Různé formy jedné aktivní substance se mohou mezi sebou transformovat buď překrystalováním z jiného rozpouštědla nebo změnou teploty, příp. tlaku. Z terapeutického hlediska není vždy nejstabilnější pevná forma aktivní substance nejvýhodnější, protože má nejpomalejší rozpouštěcí rychlost, a tím nejpomalejší nástup účinku. Na druhé straně je u metastabilních forem komplikovanější zajistit dostatečně robustní produkci a reprodukovatelnost šarží. Kromě toho, metastabilní fáze časem přechází na stabilní fázi, takže dochází k polymorfnímu znečištění a doba použitelnosti léčiva se zkracuje.

Obecně lze říci, že organické molekuly mají značnou tendenci krystalovat v různých formách, takže polymorfie a solvatomorfie je ve farmacii běžným jevem. V databázi CSD (cit.³) lze sice nalézt zhruba jen 3 % polymorfních látek⁸, ovšem na druhé straně je jasné, že u většiny zařazených



Obr. 3. Atorvastatin ve formě vápenaté soli

organických struktur nebyla polymorfie nebo solvatomorfie vůbec studována.

3. Predikce forem

Jednou z hlavních příčin polymorfie je fakt, že hyperplocha energie v krystalu obsahuje mnoho různých hlubokých minim ve 12-dimenzionálním prostoru (6 mřížkových parametrů a 6 pozičních parametrů molekuly – 3 translační a 3 rotační, v prvním přiblížení zanedbáváme různé konformace molekuly a neuvažujeme více molekul v asymetrické části buňky).

Při polymorfní přeměně (tzv. fázový přechod 1. řádu) se skokově mění objem a entalpie. Ačkoliv jsou tyto změny často velmi malé, jsou dnes vyvíjeny experimentální metody, kterými lze studovat termodynamický průběh polymorfních přeměn v uzavřeném systému. Metoda skanovací transitiometrie⁹ spojuje kalorimetrická a dilatometrická měření a umožňuje na základě kontinuálně se měnící teploty nebo tlaku v širokém rozmezí měřit průběh objemových, entalpických, ale i tlakových změn, které indukují v systému fázové přechody (typické skanovací rychlosti jsou: T : $8 \cdot 10^{-4} \text{ K} \cdot \text{s}^{-1}$, V : $2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, p : $2 \text{ kPa} \cdot \text{s}^{-1}$). Aplikace této metody je však omezena na jednoduché a vybrané dimorfní systémy bez uvažování vstupu solventu.

Myšlenka předpovědět krystalové struktury všech forem jedné aktivní substance teoreticky, ze základních principů, je velice lákavá. Pokud by taková metodika byla spolehlivá, ušetřila by se práce jak s řadou krystalizačních experimentů, tak i s problémy spojenými s experimentálním stanovením struktury.

V prvním kroku je nutné předpovědět prostorovou grupu. To je poměrně snadný úkol, protože organické látky obvykle krystalizují pouze v několika málo grupách z 230 možných. Výběr je navíc omezen chiralitou molekuly. Většina chirálních organických molekul krystaluje v grupě $P 2_1$ nebo $P 2_1 2_1 2_1$. Achirální látky obvykle krystalizují v grupách $P 2_1/c$, $P 1$, $P 2_1 2_1 2_1$, $C 2/c$ a $P 2$, směsi enantiomerů v grupách $P 2_1/c$, $P 1$ a $C 2/c$. Výše uvedený předpoklad splňuje přibližně 78 % látek¹⁰ obsažených v Cambridgeské strukturní databázi. V druhém kroku je nutné předpovědět mřížkové parametry. Na základě statisticky ověřeného předpokladu o stabilní velikosti pakovacího koeficientu pro jeden nevodíkový atom organické molekuly (hodnota 19,4) (cit.¹¹) lze poměrně přesně odhadnout objem základní buňky. Velikosti mřížkových parametrů musí být zvoleny tak, aby tomuto objemu odpovídaly. Přesnější predikce hodnot mřížkových parametrů založená na statistice existujících struktur¹² je bohužel značně nespolehlivá. Získají se pouze určité intervaly, ve kterých mřížkové parametry pravděpodobně leží. Posledním a nejdůležitějším krokem predikce struktury je určení pozic molekul v elementární buňce. Zde se ale u běžných organických látek naráží na tři zásadní problémy.

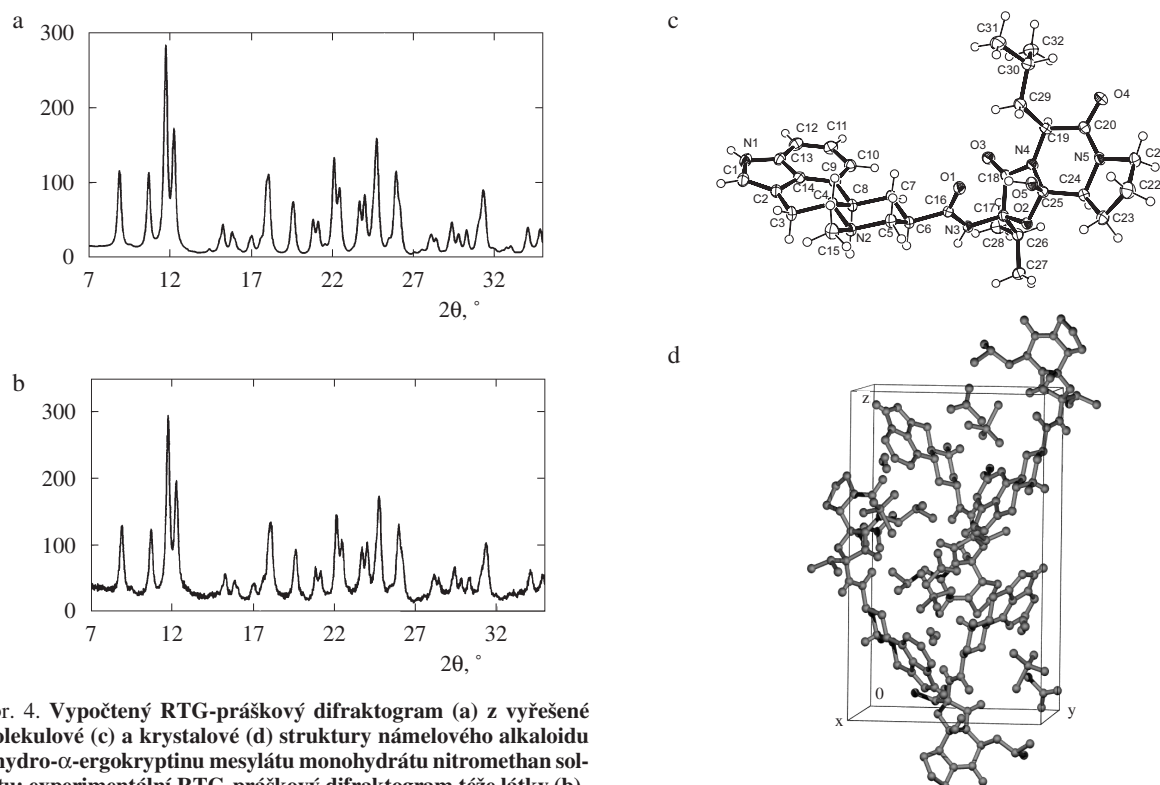
První problém se týká výpočtu silových interakcí, které drží krystal pohromadě. Pro předpověď krystalové struktury je nutné mít k dispozici přesný popis všech silových působení mezi molekulami v krystalu a zejména popis energetických změn, ke kterým při těchto interakcích dochází. Optimální by byl popis kvantově-mechanickými metodami na úrovni *ab initio*. Čím slabší interakce chceme popsat, tím přesnější musí být výpočet, a tím více efektů do něho musíme nutně zahrnout

(např. korelační energie¹³). Kvantově-mechanický výpočet slabých interakcí je díky tomu mnohem náročnější než běžně prováděné výpočty. Výpočetní náročnost roste exponenciálně s počtem elektronů zahrnutých do zpracování. Při nasazení té nejvýkonnější techniky lze v současné době rutinně řešit slabé interakce v systémech o několika desítkách atomů. Pro potřeby predikce je ale nutné tento výpočet opakovat pro různá uspořádání celého komplexu molekul, čímž se výpočetní náročnost neúnosně zvyšuje. Algoritmy pro přímé vyhledání lokálních minim, případně globálního minima energetické hyperplochy jsou ve stadiu výzkumu a uspokojivé řešení dosud není k dispozici. Problém se dá částečně řešit použitím empirických potenciálů, založených na značné aproximaci popisu silových působení. Příkladem je např. klasická Lennardova-Jonesova funkce 6–12 (atraktivní člen obsahuje šestou a repulzní člen dvanáctou mocninou vzdálenosti) pro popis van der Waalových interakcí. Tvarový průběh funkcí těchto potenciálů je většinou odvozen z úvah podložených kvantově-mechanickými výpočty. Empirické koeficienty určující vlastnosti určitého atomu jsou odvozené z experimentu, zejména ze strukturních dat již vyřešených krystalových struktur. Popis interakcí pomocí empirických potenciálových funkcí funguje spolehlivě většinou pouze pro molekuly charakterem blízké těm, které byly použity pro kalibraci empirických konstant daného potenciálu.

Druhým zásadním problémem, spojeným s předpovědí krystalové struktury je identifikace správného řešení. Předpověď krystalové struktury probíhá většinou podle následujícího schématu: Při výpočtu je generována řada možných elementárních buněk v rozumném rozmezí mřížkových parametrů, pro zvolené prostorové grupy je do takové buňky umísťována molekula a je provedena minimalizace energií vazebných interakcí. Celý postup se zkouší pro velké množství jak základních buněk, tak východních pozic molekuly. V případě flexibilní molekuly může být dalším parametrem, který je nutné měnit, např. torzní úhel této molekuly. Výsledkem celého výpočtu je pak řada potenciálních řešení, jejichž kvalita se dá ohodnotit velikostí energie intermolekulárních sil a v případě flexibilní molekuly i potenciální energií výsledné konformace molekuly. Problém je v tom, že funkce pro hodnocení správného výsledku má většinou velice plochý průběh; rozdíly v energiích jednotlivých řešení jsou většinou menší než $6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Navíc se do jejího průběhu promítají chyby způsobené použitím empirických potenciálů nebo kvantově-mechanických výpočtů na nedostatečné úrovni přesnosti.

Třetí problém je asi vůbec nejhůře teoreticky řešitelný. To, jaká forma ve skutečnosti při krystalizaci vznikne, není dáno pouze termodynamikou, ale i kinetikou krystalizačního procesu. Pro opravdu přesnou predikci vzniku určité formy by bylo nutné modelovat i kinetické aspekty jejího vzniku, modelovat nukleační procesy při krystalizační teplotě a teprve až na základě těchto informací identifikovat, zda daná fáze opravdu vykristalizuje.

Současný stav v oblasti možnosti predikce krystalových struktur ukazuje slepý test, který byl zorganizován v roce 1999 v rámci workshopu v Cambridgeském krystalografickém datovém centru (CCDC) (cit.¹⁴). Organizace pokusu byla následující: 11 různých pracovišť dostalo informace o konektivité čtyř různých sloučenin, jejichž krystalové modifikace byly známy, ale dosud nepublikované. Všechny sloučeniny byly poměrně malé rigidní molekuly. Součástí zadání byla infor-



Obr. 4. Vypočtený RTG-práškový difraktogram (a) z vyřešené molekulové (c) a krystalové (d) struktury námelového alkaloidu dihydro- α -ergokryptinu mesylátu monohydrátu nitromethan solvátu; experimentální RTG-práškový difraktogram téže látky (b)

mace, že látka krystaluje v některé z běžných prostorových grup a že všechny modifikace obsahují pouze jednu molekulu v asymetrické části buňky. Úkolem bylo navrhnout pro každou látku maximálně tři krystalové struktury a seřadit je podle pravděpodobnosti existence. Z celkového počtu 105 předpovědí (některé postupy nebyly pro daný typ látky vhodné) odpovídalo pouze 7 předpovědí skutečným strukturám. Z těchto 7 předpovědí bylo jen 5 označeno jako nejvíce pravděpodobné. To znamená, že predikce struktury měla úspěšnost 4,8 %. Pozitivní je, že pro každou látku se podařilo získat alespoň jedním postupem správnou předpověď. To, že dosud neexistuje univerzální postup predikce, se projevilo také v tom, že správný výsledek byl pro každou látku získán jinou pracovní skupinou s použitím zcela jiného programového vybavení. Za zmínku stojí také informace, že správnou predikci krystalové modifikace té nejjednodušší molekuly (propanu), se podařilo zjistit pouze s pomocí kvantově-mechanických výpočtů na úrovni *ab initio*.

Větší šanci na úspěch, jak předpovědět krystalovou formu, mají techniky založené na alespoň částečné znalosti určitých experimentálních strukturních dat dané látky. Použití těchto informací získaných z RTG práškového difraktogramu (souboru úhlových poloh a relativních intenzit difrakcí změřených na práškovém materiálu) omezuje počet možných řešení zcela zásadně.

4. RTG difrakční metody rozlišení

V předchozí kapitole bylo rozebráno, proč predikční teoretické procedury nevedou jednoznačně k cíli. Nejdůležitější

metodou k rozlišení polymorfních a solvatomorfních fází stále zůstává experimentální metodika RTG difrakční analýzy. V některých případech poskytne rozlišující informaci i optická mikroskopie, příp. termomikroskopie, pokud studované formy krystalují v charakteristických a výrazně odlišných krystalových tvarech. Dalšími, doplňkovými metodami, jsou NMR v pevné fázi, IČ spektroskopie a studium tepelného rozkladu.

Určitou formu krystalické aktivní substance lze jednoznačně charakterizovat RTG strukturní analýzou provedenou na monokrystalu. Tím se určí nejenom pozice všech přítomných atomů, včetně případného solventu v elementární buňce, ale i přesná stechiometrie substance, a to i v případě parciální solvatace (hodnoty obsazovacích faktorů atomů molekuly solventu se korelují s nejnižší hodnotou R-faktoru, tj. rozdíl mezi experimentálně nalezeným a vypočteným modelem struktury). Z vyřešené monokrystalové struktury lze vypočíst teoretický RTG práškový difraktogram a porovnat jej s experimentálním difraktogramem výrobní šarže. V případě shody má farmaceutický výrobce k dispozici jednoznačnou identifikaci krystalické formy aktivní substance, kterou produkuje, a navíc kontrolu reprodukovatelnosti šarží (obr. 4). Často je však problém příslušný monokrystal vypěstovat. Pak přichází na řadu ostatní analytické metody, ovšem je nutné konstatovat, že v některých případech je jimi velice obtížné, někdy i nemožné, jednotlivé formy rozlišit, např. u tzv. konformační polymorfie².

Nejfrekvencovanější analytickou technikou je RTG prášková analýza provedená na polykrystalickém materiálu. Je ovšem nutné si uvědomit, že samotný difraktogram není zárukou charakterizace jedné fáze. Může se jednat o polykrysta-

lickou směs, kde výsledný difraktogram je superpozicí difraktogramů čistých složek. Pro jednoznačnou charakterizaci určité fáze je nutné provést některý z dále popsáných kroků.

Nejjednodušším způsobem, jak prokázat existenci pouze jedné fáze, je indexace RTG práškových dat, tj. přiřazení difrakčních indexů všem pozorovaným liniím na difraktogramu a následný výpočet mřížkových parametrů. Pro indexaci byla vyvinuta řada matematických postupů; běžně používanými indexačními programy jsou např. TREOR90 (cit.¹⁵), ITO13 (cit.¹⁶) nebo DICVOL91 (cit.¹⁷). Problémem indexace někdy může být nejednoznačnost výsledku. Důvodem je ztráta některých informací daných geometrií RTG-práškového experimentu v kombinaci s velkým počtem parametrů, které potřebujeme určit (až 6 mřížkových parametrů u triklinické buňky).

Výsledky získané indexací práškového difraktogramu můžeme dále potvrdit stanovením kompletní krystalové struktury z práškových dat. Tímto způsobem se daří vyřešit krystalovou strukturu většinou pouze v omezeném množství případů. Šance na úspěch je podmíněna malou flexibilitou molekuly uspořádávající se do krystalové struktury a pokud možno výskytem pouze jedné molekuly v asymetrické části buňky. Nové přístupy, jako např. použití genetických algoritmů¹⁸ pro prohledávání prostoru řešení nebo zahrnutí intermolekulárních interakcí¹⁹ do výpočtu, dávají řešení struktur z práškových dat určité šance do budoucnosti.

Mezi pevné formy aktivních substancí jsou zahrnovány také amorfni a semikrystalické fáze. Jejich difraktogramy obsahují buď široká difrakční maxima nebo jen několik vyvinutějších difrakčních piků, často superponovaných na zvýšené pozadí. Predikce nebo modelování struktury je zde obtížnější a ještě méně jistější než u krystalických fází. Nicméně i v těchto případech nalézáme určitou reprodukovatelnost difraktogramu, i když podstatně horší než u dobře krystalických forem. To proto, že hranice mezi fází krystalickou a amorfni je neostrá, a to umožňuje vznik řady přechodných – semikrystalických fází.

5. Patentování

Nově vyvinuté látky si etické firmy obvykle chrání pomocí patentů. V závislosti na teritoriu je nová aktivní substance chráněna po určitou dobu prakticky nezpochybnitelnou tzv. látkovou ochranou. Spolu s tím je obvykle chráněn i způsob výroby, který však již tak neotřesitelný není a ve většině případů jej lze obejít, zjednodušit nebo nalézt výhodnější meziprodukty. Tak lze pro jednu aktivní substanci posléze nalézt celou řadu patentů, obvykle pocházejících již od generických výrobců a popisujících nové způsoby výroby.

V poslední době je nově využíván patentový trik, který spočívá v dodatečném objevení nové krystalové formy a jejím patentovém chránění. Vzhledem k tomu, že u léčiv je pro určitou lékovou formu někdy výhodnější rychle rozpustná krystalová forma a jindy naopak méně rozpustná, někdy přinášející větší a stálejší krystaly, jindy je naopak biodostupnost lepší u mikrokrytalických nebo amorfni fází. Protože jednotlivé formy se liší stálostí nebo obsahem zbytkových rozpouštědel, je prakticky téměř vždy možno nalézt alespoň jakousi virtuální výhodu nové krystalové formy, která patentování umožní. Tím vzniká prostor pro syntézu dosud nepo-

psaných a patentově nechráněných forem aktivních substancí a jejich farmaceutickou formulaci generickými firmami. Klíčovým důsledkem tohoto postupu je možnost prodloužení patentové ochrany např. i u látek, u nichž již pominula látková ochrana, a staly se tak generickými substancemi. Typickým příkladem tohoto postupu je např. ochrana krystalových forem paclitaxelu (Taxolu[®]) (cit.^{20,21}).

Vzhledem k tomu, že pro patentování krystalových forem aktivních substancí nejsou stanovena prakticky žádná pravidla, hlavní pohnutky pro jejich patentování nejsou obvykle odborné, ale ryze ekonomické. Např. trh potenciálních uživatelů skupiny statinů, převedený na celkovou cenu, je odhadován na celém světě asi na 6 miliard USD, a proto se řada farmaceutických producentů snaží získat co největší podíl. Jako jednoznačná charakteristika krystalové formy bývají v patentech zpravidla uváděna RTG prášková data. Spornost charakterizace fáze pouze tímto způsobem, bez doplňujících údajů, byla rozebrána v kapitole 4. Kromě toho, že neoindexovaný práškový difraktogram není zárukou existence pouze jedné fáze ve vzorku, není tímto způsobem možné ani rozlišit izostrukturní řady solvátů. Tyto nejasnosti pak mohou být základem vleklých právních sporů, kdy právníci původců využívají nejednoznačnosti patentové charakterizace pro to, aby do patentů zahrnuli i jakákoliv možná složení krystalů, která by snad v budoucnu bylo možné očekávat.

6. Závěr

Existence polymorfie a solvatomorfie aktivních substancí je problémem, ale i východiskem současného farmaceutického průmyslu. Problémem ve smyslu nestejných fyzikálních a biologických vlastností jednotlivých polymorfů a solvatomorfů a nadějným východiskem ve smyslu šance pro generické výrobce, jak obejít patenty etických firem. Jednoznačná předpověď počtu různých pevných forem určité aktivní molekuly dosud neexistuje, ačkoliv jsou velmi intenzivně vyvíjeny různé teoretické postupy kombinované s experimentálními daty. Stále jsou proto zdokonalovány analytické metody rozlišení a stanovení polymorfů a solvatomorfů, z nichž nejdůležitější jsou RTG difrakční analýzy (monokrystalová a prášková) a dále NMR v pevné fázi, IČ spektroskopie a studium tepelného rozkladu.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (výzkumný záměr č. CEZ: MSM 223100002). Autoři vyjadřují dík Ing. H. Petříčkové za poskytnutí obrázku č. 4.

LITERATURA

1. Brittain H. G.: Pharm. Technol. 2000, 116.
2. Byrn S. R.: *Solid State Chemistry of Drugs*. Academic Press, New York 1982.
3. Allen F. H., Kennard O.: *3D Search and Research Using the Cambridge Structural Database*. Chem. Design Automation News 8 (1), 31 (1993).
4. Hazell A. C., Hazell R. G., Kratochvíl B., Podlahová J.: Acta Crystallogr., Sect. B 37, 2068 (1981).
5. Ayalon A., Levinger M., Roytblat S., Niddam V., Lifshitz R.: PCT WO 0136384.

6. Kratochvíl B., Hušák M., Jegorov A.: Chem. Listy 95, 9 (2001).
7. Kuhnert-Brandstätter M., Gasser P.: Microchem. J. 16, 590 (1971).
8. Henck J.-O., Bernstein J., Ellern A., Boese R.: J. Am. Chem. Soc. 123, 1834 (2001).
9. Randzio S. L.: Thermochim. Acta 355, 107 (2000).
10. Verver P., Leusen F. J. J.: Rev. Comput. Chem. 12, 327 (1998).
11. Alkorta I., Rozas I., Elguero J., Foces-Foces C., Cano F. H.: J. Mol. Struct. 382, 205 (1996).
12. Gavezzotti A.: J. Am. Chem. Soc. 113, 4622 (1991).
13. Hobza P., Zahradník R.: *Mezimolekulové komplexy*. Academia, Praha 1988.
14. Lommerse J. P. M.: Acta Crystallogr., Sect. B 56, 697 (2000).
15. Werner P. E., Errikson L., Westdahl M. J.: J. Appl. Crystallogr. 18, 367 (1985).
16. Visser J. W.: J. Appl. Crystallogr. 2, 89 (1969).
17. Boulton A., Louer D.: J. Appl. Crystallogr. 24, 987 (1991).
18. Kenneth D. M. H., Tremayne M., Kariuki B. M.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 40, 1626 (2001).
19. Gavezzotti A., Filippini G. J.: J. Am. Chem. Soc. 118, 7153 (1996).
20. Perrone R. K.; Stenberg S. R., Kaplan M. A., Saab A., Agharkar S.: EP 0717041 (1995).
21. Authelin J. R., Didier E., Leveiller F., Taillepié I.: US Pat. 6,002,022 (C 07 D305-14).

B. Kratochvíl^a, M. Hušák^a, and A. Jegorov^b (^a*Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague,* ^b*IVAX CR, Research Unit, České Budějovice*):
Polymorphism and Solvatomorphism of Solid Substances in Pharmacy

The ability of a particular substance to exist in several different crystal forms (unsolvated or solvated) is called polymorphism or solvatomorphism. These phenomena are frequently observed in solid pharmaceuticals. Polymorphs and solvatomorphs of a compound differ in their physical and biological properties (crystal shape, hardness, melting point, solubility, pharmacokinetics, bioavailability, etc.). This influences commercial drug formulations and their therapeutical effect. The exact theoretical prediction of all polymorphs and solvatomorphs is not yet possible. The most frequently used analytical method of detection and characterization of polymorphic and solvatomorphic forms is X-ray diffraction (single-crystal structure analysis and collection of powder patterns). Producers of original pharmaceuticals endeavour to patent all crystal forms of the developed active substance, while generic producers search for new polymorphs (solvatomorphs) or technologies. Clearly this can cause lawsuits.