

© Коллектив авторов, 2010

Д. Ф. Гуранда¹, Г. Н. Гильдеева²

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР)

¹ НИИ физикохимической биологии им. А. Н. Белозерского,

МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; e-mail: dorel@belozersky.msu.ru;

² Факультет постдипломного образования ММА им. И. М. Сеченова, Москва; e-mail: gildeevagn@rambler.ru

В обзоре систематизированы литературные данные по скринингу и методам получения полиморфных модификаций лекарственных веществ. Наиболее эффективными для получения полиморфов лекарственных веществ являются кристаллизационные методы. Кристаллизация полиморфов определяется термодинамическими и кинетическими факторами, поэтому для получения определенных модификаций лекарственных веществ требуется строгий контроль условий кристаллизации. Получение метастабильных модификаций лекарственных веществ возможно преимущественно методом неравновесной кристаллизации.

Ключевые слова: полиморфизм лекарственных веществ, получение полиморфных модификаций.

Полиморфизм и псевдополиморфизм широко распространены среди лекарственных веществ (ЛВ) и являются причиной различия их модификации по многим свойствам [1 – 3]. По этой причине знания о существовании, свойствах и способах получения фармацевтически значимых кристаллических/твердых модификаций ЛВ имеют исключительное значение для производителей лекарственных средств (ЛС). В настоящем обзоре систематизированы литературные сведения по методам получения и скринингу полиморфных модификаций (ПМ) ЛВ.

Наиболее эффективным и универсальным методом получения кристаллических модификаций ЛВ является кристаллизация из растворов и расплавов [4, 5]. Кристаллизационные методы получения ПМ и сольватов ЛВ можно разделить на равновесные и неравновесные [5 – 7] (табл. 1). Методы равновесной кристаллизации из раствора основаны на изотермическом и изоконцентрационном испарении растворителя из раствора, находящегося в равновесии с кристаллами данной ПМ. Неравновесные методы осуществляются при значительных пересыщениях в системе за счет быстрой политермической кристаллизации, замены растворителя, распылительной и сублимационной сушки.

Протекание кристаллизации определяется природой компонентов системы, термодинамическими и кинетическими факторами стадий пересыщения, образования зародышей новой фазы и роста кристаллов [4, 5, 39 – 41]. Согласно правилу ступенчатых переходов Оствальда [42], при кристаллизации из раствора или расплава, первой всегда образуется менее устойчивая фаза, которая по величине свободной энергии наиболее

близка к исходному состоянию. Однако для метастабильной модификации в условиях кристаллизации быстрый процесс зародышеобразования, как правило, сопровождается медленным ростом кристаллов. Наоборот, стабильная в этих условиях ПМ вещества, которая характеризуется обратным соотношением величин скоростей 2 стадий, способна быстро образовывать зародыши на поверхности зародышей метастабильной модификации (кросс-зародышеобразование), обеспечивая быстрый рост кристаллов именно стабильной ПМ [43].

Важными параметрами, которые влияют на процесс кристаллизации полиморфных модификаций ЛВ являются температура, давление, степень пересыщения, природа растворителя, состав раствора, рН, скорость перемешивания [44 – 47]. Температура и давление играют решающее значение для выбора условий получения определенной ПМ ЛВ, поскольку определяют условия их стабильности, метастабильности, растворимость [4, 5]. Природа растворителя не влияет непосредственно на разницу свободной энергии ПМ ЛВ, тем не менее его влияние может проявляться кинетически за счет селективного влияния на скорость зародышеобразования и роста кристаллов определенной кристаллической модификации.

Наиболее наглядно влияние условий кристаллизации и природы растворителя на термодинамику и кинетику образования ПМ ЛВ рассмотрено в [48]. Вблизи температуры полиморфного перехода существует область, где образование ПМ определяется исключительно термодинамическими параметрами (рисунок, заштрихованная область, например, охлаждение $I - I'$,

9 – 9'), а роль растворителя ограничивается обеспечением растворимости в данных условиях. В этой области (при постоянном давлении) при температуре выше точки полиморфного перехода кристаллизуется высокотемпературная (метастабильная) ПМ ЛВ и, наоборот, при температуре ниже точки полиморфного перехода кристаллизуется низкотемпературная ПМ [5]. Напротив, в области более пересыщенных растворов (рисунок, слева от заштрихованной области) кристаллизация ПМ является кинетически контролируемым процессом, поэтому кристаллизация ПМ ЛВ может в значительной степени определяться природой растворителя (рисунок, например 3 – 3', 4 – 4', 5 – 5', 6 – 6', 7 – 7'). Эти условия определяют возможность получения как стабильных, так и метастабильных кристаллических модификаций ЛВ (в условиях кристаллизации).

Скорость образования зародышей и кристаллизации зависит от растворимости вещества, степени пересыщения, взаимодействий и поверхностного натяжения на границе твердой и жидкой фаз, взаимодействий между молекулами растворителя и растворенного вещества, которые определяются природой растворителя [49]. В частности, сильные взаимодействия между растворителем и растворенным веществом обеспечивают высокую растворимость последнего и, с другой стороны, затрудняет десольватацию и образование молекулярных ассоциатов, способствующих кристал-

лизации [45]. Растворимость более 100 мМ, как правило, не позволяет достигать необходимой степени пересыщения для начала кристаллизации. За счет специфических взаимодействий растворитель может также селективно влиять на молекулярную агрегацию ПМ, в разной степени ингибируя образование зародышей и рост кристаллов определенной кристаллической модификации, что показано для сульфатизола, сульфамеазина, карбамазепина [35, 36, 45, 48]. Например (табл. 2), сульфатиазол кристаллизуется из *n*-пропанола исключительно в метастабильной I-ПМ независимо от степени пересыщения, в этих условиях I-ПМ стабильна в течение 1 года при 30 °С, а в виде суспензии превращается в стабильную IV-ПМ в течение 1 сут посредством фазового перехода с участием растворителя [35, 36]; дифлунизал в различных растворителях кристаллизуется в виде разных ПМ [31].

Высокая степень пересыщения дает возможность образования метастабильной ПМ [19, 50, 51]. Степень пересыщения в значительной степени определяет и морфологию образующейся твердой фазы. При низких степенях пересыщения рост частиц лимитируется поверхностными процессами, способствующими образованию крупных кристаллов с равномерно развитыми гранями. При средних степенях пересыщения лимитирующей стадией является диффузия, что способствует образованию частиц неправильной формы (нити, дендриты). В этом случае размер частиц варьи-

Таблица 1

Препаративные методы получения полиморфных модификаций ЛВ

Метод	Краткое описание	Примеры
<i>Методы равновесной кристаллизации</i>		
Метод равновесной кристаллизации из расплава	основан на медленной изотермической кристаллизации из расплава	прамокаин [8], хлорамфеникола пальмитат [9]
Метод изотермического испарения растворителя	основан на медленном изотермическом испарении растворителя из раствора, находящегося в равновесии с кристаллами данной ПМ	стрептоцид [10], барбитал [11], преднизолона ацетат [12], фенобарбитал [13], глицин [14]
<i>Методы неравновесной кристаллизации</i>		
Метод неравновесной кристаллизации из расплава	основан на относительно быстрой кристаллизации из расплава	парацетамол [15]
Метод политермической кристаллизации	основан на быстром понижении растворимости ЛВ в растворе путем охлаждения предварительно полученного горячего насыщенного раствора ЛВ	кодеин [16], хлорамфеникола пальмит [17], дифлунизал [18]
Метод замены растворителя	основан на быстром изотермическом понижении растворимости ЛВ в растворе путем добавления растворителя, снижающего растворимость ЛВ в результирующем растворе	сульфаметоксидиазин, дифлунизал [18], гистидин [19], сульфатиазол [20]
Метод распылительной сушки	основан на создании необходимой степени пересыщения ЛВ в растворе, диспергируемого в потоке газа-теплоносителя, за счет испарения растворителя	стрептоцид [21], фенобарбитал [22]
Метод распыления из сверхкритических растворителей	основан на создании необходимой степени пересыщения ЛВ в сверхкритическом растворе при его диспергировании, за счет испарения растворителя (обычно используют жидкий CO ₂)	сульфатиазол [23], толбутамид, барбитал [24]
Метод сублимационной сушки	основан на сублимировании растворителя (в вакууме при пониженной температуре) из предварительно замороженного раствора ЛВ	фенобарбитал [13]
Метод кристаллизации на поверхности	основан на кристаллизации из насыщенного раствора или расплава в каплях, нанесенных на различных поверхностях и пленках	сульфатиазол [25], индометацин [26]
<i>Методы дегидратации и десольватации</i>		
Метод дегидратации	основан на дегидратации кристаллогидратов ЛВ путем плавления и последующей кристаллизации из расплава	[27], циметидин [28]
Метод десольватации	основан на десольватации солятов ЛВ путем плавления и последующей кристаллизации из расплава	[27, 29]

руется в относительно узком интервале, поскольку степень пересыщения недостаточна для вторичного зародышеобразования. При высоких пересыщениях преобладает гомогенное зародышеобразование, спо-

собствующее образованию фазы с низкой кристаллическостью. В процессе старения осадка и кристаллов в контакте с маточным раствором происходит рост кристаллов за счет “оствальдовского созревания”, а также

Т а б л и ц а 2

Примеры получения полиморфных и псевдополиморфных модификаций ЛВ

ЛВ	Форма	Условия получения	Лит. ссылка
Ацикловир	α	–	[30]
	β	кристаллизация из насыщенного при 60 °С метанольного раствора α -ПФ; после охлаждения раствор хранили 1 неделю при 25 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали в эксикаторе	
	Гидрат	из насыщенного при 60 °С водного раствора α -ПФ, раствор хранили 1 неделю при 25 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали в эксикаторе	[30]
Дифлунизал	Сольват уксусной кислоты	из насыщенного при 60 °С раствора α -ПФ в ледяной уксусной кислоте; раствор хранили 1 неделю при 25 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывали и высушивали в эксикаторе	
	I, D	быстрым охлаждением до 6 °С насыщенного при 60 °С раствора II-ПМ в хлороформе	[18, 31, 32]
	II, B	из насыщенного при 60 °С этанольного раствора II-ПМ методом замены растворителя (добавлением воды)	[18, 31, 32]
	III, C	быстрым охлаждением до 6 °С насыщенного при 60 °С раствора II-ПМ в этаноле	[18, 31, 32]
Парацетамол	IV, A	быстрым охлаждением до 6 °С насыщенного при 60 °С раствора II-ПМ в толуоле	[18, 31, 32]
	α , моноклинная ячейка	из насыщенного при температуре кипения водного раствора, раствор оставляли на 24 ч при 313 К	[15]
Прамочин	β , орторомбическая ячейка	из α -ПМ нагреванием (10 К/мин) в ячейке калориметра в инертной атмосфере до температуры ($T_{пл} + 5$ К); охлаждение расплава (80 К/мин) до 258 К с образованием аморфной фазы; последующее нагревание образца (10 К/мин) до температуры ($T_{кр} + 5$ К) до завершения кристаллизации β -ПМ; полученную β -ПМ охладили (40 К/мин) до комнатной температуры	[15]
	I	при медленном охлаждении расплава образуется I-ПМ	$T_{пл} 23,7$ °С [8]
	II	при относительно быстром охлаждении расплава до – 10 °С образуется II-ПМ	$T_{пл} 12,3$ °С [8]
	I-HCl	нагреванием ПМ II-HCl выше 90 °С	$T_{пл} 171,1$ °С [8]
	II-HCl	кристаллизацией из различных растворителей	$T_{пл} \sim 145$ °С [8]
Ритонавир	III-HCl	охлаждением ПМ I-HCl ниже – 27 °С	$T_{пл} \sim 132$ °С [8]
	I, моноклинная ячейка	0,16 г/мл I-ПМ в абс. этаноле при 40 °С отфильтровывали и оставили при комнатной температуре до полного испарения этанола, выпали кристаллы I-ПМ	Метаустойчива, более растворима [33]
Сульфаниламид	II орторомбическая ячейка	0,16 г/мл I-ПМ в абс. этаноле при 40 °С отфильтровывали и приливали в сосуд с кристалликами II-ПМ, охлаждали до комнатной температуры, выпадали кристаллы II-ПМ	Стабильна, менее растворима [33]
	α	кристаллизацией из насыщенного при 100 °С раствора в <i>n</i> -бутаноле	[34]
	β	кристаллизацией из раствора в ацетоне при медленном испарении ацетона при комнатной температуре	[34]
Сульфатазол	γ	кристаллизацией из раствора в <i>n</i> -бутаноле при 100 °С	[34]
	I	1) перекристаллизацией из <i>n</i> -пропанола [19, 31] 2) кристаллизацией из ацетона методом замены растворителя (антирастворитель — сверхкритический CO ₂) [37]	Метаустойчива [20, 35, 36]
	II, III, IV	1) при стоянии I-ПМ в виде суспензии: I → II → III → IV [19] 2) кристаллизацией из метанола методом замены растворителя (антирастворитель — сверхкритический CO ₂), индивидуальные I, III и IV ПМ кристаллизуются при определенных значениях скорости подачи CO ₂ , температуры [37]	[20, 36]
Хлорамфеникол пальмитат	α		Стабильна, $T_{пл} 95$ °С [38]
	β	из α -ПМ нагреванием в ячейке калориметра в инертной атмосфере до температуры 100 °С, скорость нагревания 5 К/мин, расплав охлаждали до ~ 50 К со скоростью 2 К/мин, процедуру повторяли 2 – 3 раза [9]	Метаустойчива, $T_{пл} 89$ °С [38]
	γ		Нестабильна, активна [38]
Хлоропрокаин-HCl	I	кристаллизацией из низших спиртов, этилацетата, ацетона, толуола, хлороформа, а также кристаллизацией из расплава при температуре выше 130 °С	$T_{пл} 175$ °С [37]
	II	кристаллизацией из переохлажденного расплава ниже температуры полиморфного перехода T(II → I) 134 °С	[37]

растворение менее стабильной ПМ с образованием стабильной формы (полиморфный переход при участии растворителя).

Поскольку при продолжительном процессе возрастает вероятность спонтанного перехода образующейся метастабильной модификации в стабильную, методы равновесной кристаллизации более пригодны для получения стабильных ПМ, а методы неравновесной кристаллизации более предпочтительны для получения метастабильных ПМ.

Процессы кристаллизации и фазового перехода с образованием более стабильной модификации с участием растворителя, как правило, лимитируются стадией зародышеобразования [45]. Низкая растворимость и ингибирование зародышеобразования за счет взаимодействия между растворителем и растворенным ЛВ может препятствовать полиморфному превращению в стабильную ПМ [45]. Предполагается, что для превращения метастабильной формы в стабильную за приемлемое время растворимость ЛВ в данном растворителе должна быть более 8 мМ [45, 47]. В случае низкой растворимости, ввиду высокой межфазной

энергии, зона метастабильности шире, чем разность растворимости между двумя ПМ, и энергетический барьер зародышеобразования не может быть преодолен. Область метастабильности также зависит от скорости перемешивания, охлаждения, присутствия других компонентов [52]. Подходящие условия могут быть использованы для получения метастабильных модификаций ЛВ [53].

В ряде случаев метастабильную ПМ удается стабилизировать вспомогательными веществами. Например, при кристаллизации толбутамин в присутствии циклодекстрина образуется метастабильная IV-ПМ, а в его отсутствие кристаллизуется стабильная I-ПМ толбутамин [54]. Авторы предполагают, что в растворе образуется комплекс включения и, таким образом, ингибируется полиморфный переход IV-ПМ в I-ПМ.

В области метастабильности обеих ПМ ЛВ (рисунок, охлаждение 5 – 5') или вне области метастабильности ПМ (охлаждение 5 – 5''), где кристаллизация ПМ полностью определяется кинетическими факторами, их низкая дискриминация способствует сопутствующей кристаллизации нескольких ПМ ЛВ [19, 55].

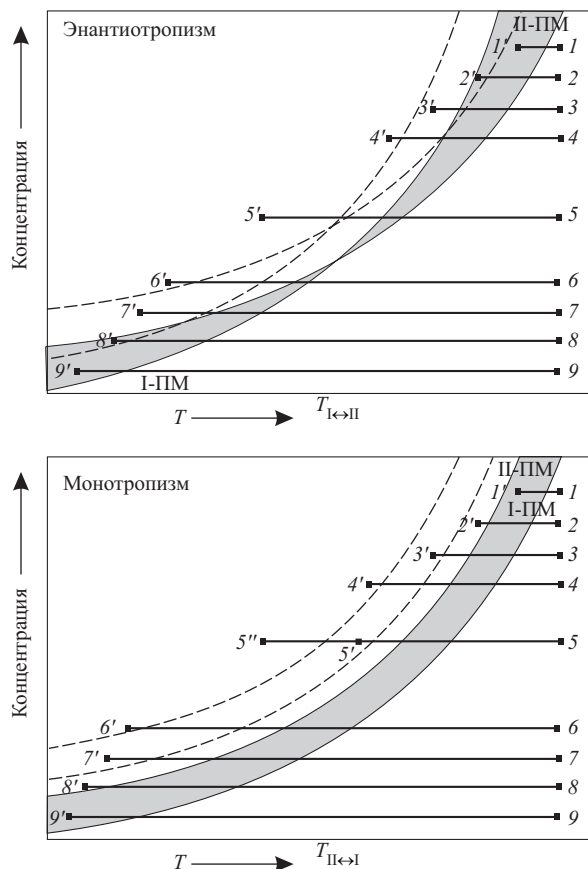
Т а б л и ц а 3

Кристаллизация полиморфных модификаций из растворов в случае энантио- и монотропизма

Охлаждение ^А	Энантиотропная система		Монотропная система	
	Кристаллизация из раствора	$t \rightarrow \infty^B$	Кристаллизация из раствора	$t \rightarrow \infty^B$
1 – 1'	II-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной II-ПМ)	II-ПМ	I-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной I-ПМ)	I-ПМ
2 – 2'	II-ПМ, самопроизвольно, (область сверхпересыщения II-ПМ)	II-ПМ	I- или II-ПМ, инициируется соответствующей затравкой, (область метастабильных I- и II-ПМ)	I-ПМ
3 – 3'	II-ПМ, самопроизвольно, I-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной I-ПМ, область сверхпересыщенной II-ПМ)	II-ПМ	I-ПМ, самопроизвольно, II-ПМ, инициируется затравкой, (область сверхпересыщенной I-ПМ и метастабильной II-ПМ)	I-ПМ
4 – 4'	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования, (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	II-ПМ	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования, (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	I-ПМ
5 – 5'	I- или II-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильных I- и II-ПМ)	II-ПМ	I-ПМ, самопроизвольно, II-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной II-ПМ, область сверхпересыщенной I-ПМ)	I-ПМ
5 – 5''	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования; (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	I-ПМ	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования, (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	I- или II-ПМ
6 – 6'	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования, (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	I-ПМ	I- или II-ПМ, самопроизвольно, контролируется кинетическими факторами зародышеобразования, (область сверхпересыщенных I- и II-ПМ)	I- или II-ПМ
7 – 7'	I-ПМ, самопроизвольно, II-ПМ, инициируется соответствующей затравкой, (область метастабильной II-ПМ, область сверхпересыщенной I-ПМ)	I-ПМ	I-ПМ, самопроизвольно, II-ПМ, инициируется затравкой, (область сверхпересыщенной I-ПМ и метастабильной II-ПМ)	I- или II-ПМ
8 – 8'	I-ПМ, самопроизвольно, (область сверхпересыщенной I-ПМ)	I-ПМ	I- или II-ПМ, инициируется соответствующей затравкой (область метастабильных I- и II-ПМ)	I- или II-ПМ
9 – 9'	I-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной I-ПМ)	I-ПМ	I-ПМ, инициируется затравкой, (область метастабильной I-ПМ)	I-ПМ

^А См. рисунок; рассматривается быстрое охлаждение раствора, когда кристаллизация ЛВ происходит только после достижения изотермической температуры. Образующиеся кристаллы выделяются сразу же для получения соответствующей кристаллизующейся модификации.

^Б При относительно медленной кристаллизации возможно превращение метастабильной при данной температуре модификации в стабильную модификацию ЛВ.



Кристаллизация полиморфных модификаций ЛВ из раствора в зависимости от температуры и концентрации в случае энантиотропизма и монотропизма. Полные линии описывают растворимость отдельных ПМ ЛВ от температуры, пунктирные линии ограничивают зоны метастабильности пересыщенных растворов ПМ. Точки 1 – 9 соответствуют начальным состояниям горячих ненасыщенных растворов разных концентрации ЛВ. Точки 1' – 9' соответствуют точкам начала кристаллизации. Прямые соответствуют процессу охлаждения растворов. Описание процесса кристаллизации приведено в табл. 2. В заштрихованной области процесс кристаллизации полиморфных модификаций является термодинамически контролируемым. Слева от заштрихованной области кристаллизация является кинетически контролируемым процессом.

Для индуцирования/затравки кристаллизации определенной ПМ в расплав или раствор ЛВ вводят кристаллы данной модификации (табл. 2, ритонавир [33], эторикоксиб [56]). Это справедливо и в случае затравки сольватированной модификацией или аморфной формой [57].

Очень высокая степень пересыщения может привести к образованию аморфной модификации. Аморфная форма, как правило, образуется при быстром охлаждении расплава, при осаждении из раствора, при испарительной сушке и измельчении [58]. Например в режиме резкого охлаждения расплава (более 100 К/мин) происходит образование аморфной формы индометазина [59].

В ходе кристаллизации возможно образование сольватов и кристаллогидратов ЛВ, которое определяется активностью соответствующего растворителя в растворе при данных условиях [57, 60, 61], взаимодействиями между молекулами растворителя и растворен-

ного вещества в растворе и в кристалле [62, 63]. Следует отметить, что активность воды в водно-органических растворах характеризуется положительным отклонением от закона Рауля, поэтому образование кристаллогидратов возможно даже в растворах с низким содержанием воды [64]. Это объясняет тот факт, что безводные ПМ ЛВ получают, как правило, кристаллизацией из углеводов, ацетона, реже — из спиртовых растворов. В ряде случаев ПМ ЛВ удается получать десольватированием соответствующих кристаллогидратов и сольватов [29, 65]. В процессе дегидратации и десольватации может происходить частичная или полная потеря кристалличности, как, например, в случае тригидрата ампициллина [66, 67]. Поэтому для получения кристаллической формы иногда требуется провести 1 – 2 полных цикла плавления и кристаллизации расплава (табл. 2, см. парацетамол и хлорамфеникол пальмитат).

Подобно образованию сольватов, включение близких по структуре примесей в процессе кристаллизации ЛВ является частым явлением [68]. В таких случаях поверхность кристалла плохо дискриминирует молекулы ЛВ и родственных примесей из-за их близкой структуры и способности обеспечивать необходимые взаимодействия в кристаллической структуре [63]. Это, как правило, приводит к значительным изменениям физико-химических свойств кристаллической модификации, т.к. небольшое содержание примесей (менее 1 %) может изменить степень кристалличности, температуру и энтропию плавления [69], способствовать полиморфным превращениям [70, 71].

Одним из наиболее простых способов изменения растворимости является изменение pH раствора. Однако этот подход практически не используется для получения ПМ ЛВ. Между тем показано, что значение pH при кристаллизации имеет решающее значение для контроля формы и размеров кристалла, степени кристалличности, термостабильности вещества, содержания родственных примесей [69, 72]. Например, незначительное увеличение pH раствора (с 4,39 до 4,97) в условиях кристаллизации ампициллина тригидрата привело к увеличению степени кристалличности порошка, росту $T_{пл}$ с 119,51 до 126,01 °С и увеличению энтальпии плавления с –77,67 до –109,32 Дж/моль [69].

Рассмотренные способы получения ПМ относятся к атмосферному давлению. В области высоких давлений также получают новые кристаллические модификации ЛВ [73]. В последнее время исследуются новые методы кристаллизации, например, кристаллизация под действием поляризованного лазерного света [53, 74], в присутствии гетероядер полимеров [75, 76], кристаллизация на различных поверхностях [25, 26, 74] и в капиллярах [77]. В недавней работе рассматривается возможность получения смешанных кристаллов разных ЛВ [78].

Ввиду особого внимания к проблеме полиморфизма ЛВ и с совершенствованием технических возможностей открываются новые кристаллические модифика-

ции ЛВ [25, 26, 29, 30, 65 – 79]. Предсказание ПМ ЛВ проводится методами компьютерного моделирования [80 – 82], а выявление новых модификаций проводится на основании рационального и исчерпывающего экспериментального скрининга фармацевтически значимых кристаллических форм ЛВ [5]. Экспериментальная стратегия скрининга основывается на селекции различных растворителей, способных как затруднять, так и способствовать межмолекулярным взаимодействиям, в том числе способных к селективным взаимодействиям с определенной ПМ, а также влияния степени пересыщения, температуры, скорости изменения условий на кристаллизацию ПМ. В последнее время широко используются высокопроизводительные автоматизированные системы скрининга ПМ на основе параллельного моделирования различных условий кристаллизации [51, 83 – 85]. Для получения микронизированных ЛВ и ПМ ЛВ методом замены растворителя успешно используется технология увеличения дисперсности в сверхкритических потоках (SEDS, solution enhanced dispersion by supercritical fluids). Эти подходы позволяют варьировать в широких пределах условия кристаллизации (температуру, давление, состав, скорость процессов), что дает возможность быстро выбрать систему для решения поставленной задачи [23, 24].

Таким образом, условия кристаллизации и природа растворителя определяют кинетику и механизм роста кристаллов, состав и морфологию кристаллических модификаций ЛВ. По этой причине для получения определенных полиморфных модификаций ЛВ требуются строгий контроль состава исходного раствора и условий кристаллизации.

Современная международная концепция обеспечения качества ЛС базируется на регламентировании руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH) всех этапов “жизненного цикла” ЛС. В частности, при разработке технологии производства субстанции ЛС и лекарственных препаратов необходимо установить точные условия получения и сохранения необходимой кристаллической/твердой формы ЛВ [86, 87]. Изменения условий синтеза, выделения, технологического процесса, условий хранения и распространения ЛС могут привести к изменению их фармацевтических, биофармацевтических и терапевтических свойств. В этой связи контроль качества ЛВ и лекарственных препаратов на основе твердой формы действующего вещества является необходимыми на различных этапах обращения ЛС. Биофармацевтические аспекты полиморфизма ЛВ и вопросы контроля качества ЛС на основе полиморфных модификаций действующего вещества являются объектами недавних публикаций [88].

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Тенцова, Т. И. Буленков, С. И. Успенская, Л. В. Акашкина, *Фармация*, № 3, 70 – 75 (1978).
2. Г. Н. Гильдеева, Д. Ф. Гуранда, *Вестн. РГМУ*, № 6, 74 – 79 (2009).

3. H. G. Brittain (ed.), *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, New-York (1999), pp. 1 – 34.
4. J. Swarbrick (ed.), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, V. 6, Informa Healthcare USA, New-York (2007), pp. 834 – 858.
5. P. Augustijns and M. E. Brewster (eds.), *Solvent systems and their selection in pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, Springer, New-York (2007), pp. 53 – 109.
6. Е. В. Хамский, *Пересыщенные растворы*, Ленинград, Наука (1975), с. 99.
7. Н. Б. Леонидов, В. И. Шабатин, В. И. Першин и др., *Рос. хим. журн.*, **16**(5), 37 – 39 (1997).
8. A. C. Schmidt, N. Senfter, and U. J. Griesser, *J. Therm. Anal. Cal.*, **73**, 397 – 404 (2003).
9. Zs. Csakurda, I. K. Thege, *J. Therm. Anal.*, **50**, 867 – 871 (1997).
10. A. Burger, *Sci. Pharm.*, **41**(4), 290 – 303 (1973).
11. J. Grabowska and R. Kaliszan, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **28**(5), 529 – 536 (1976).
12. R. K. Callow and O. Kennard, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**(2), 723 – 728 (1961).
13. M. Otsuka, M. Onoe, and Y. Matsuda, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**(8), 1453 – 1456 (1994).
14. G. He, V. Bhamidi, S. R. Wilson, et al., *Cryst. Growth. Des.*, **6**, 1746 – 1749 (2006).
15. G. L. Perlovich, T. V. Volkova, A. Bauer-Brandl, *J. Therm. Anal. Cal.*, **89**(3), 767 – 774 (2007).
16. A. R. Ebian and N. A. El-Ginde, *Sci. Pharm.*, **46**(1), 1 – 7 (1978).
17. M. A. Miyamoto, T. Kiyotaki, N. A. Kisoh, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**(9), 1857 – 1867 (1973).
18. H. G. Brittain, B. J. Elder, P. K. Isbester, and A. H. Salerno, *Pharm. Res.*, **22**(6), 999 – 1006 (2005).
19. C. P. M. Roelands, S. Jiang, M. Kitamura, et al., *Cryst. Growth Des.*, **6**, 955 – 963 (2006).
20. A. Kordikowski, T. Shekunov, and P. York, *Pharm. Res.*, **18**(5), 682 – 688 (2001).
21. M. Moustafa, A. Ebian, S. Khalil, and M. Motawi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**(1), 868 – 874 (1971).
22. M. Otsuka, M. Onoe, and Y. Matsuda, *Pharm. Res.*, **10**(4), 577 – 782 (1993).
23. A. Kordikowski, T. Shekunov, and P. York, *Pharm. Res.*, **18**(5), 682 – 688 (2001).
24. H. Shinozakei, T. Oguchi, S. Suzuki, et al., *Drug. Dev. Indust. Pharm.*, **32**, 877 – 891 (2006).
25. T. Lee, S. T. Hung, and C. S. Kuo, *Pharm. Res.*, **23**, 2542 – 2555 (2006).
26. T. Wu, L. Yu, *Pharm. Res.*, **23**, 2350 – 2355 (2006).
27. R. Hilfiker, J. Berghausen, F. Blatter, et al., *J. Therm. Anal. Cal.*, **73**, 429 – 440 (2003).
28. M. Shibata, H. Kokubo, K. Morimoto, et al., *J. Pharm. Sci.*, **72**(12), 1436 – 1442 (1983).
29. B. Nicolai, P. Espeau, R. Ceolin, et al., *J. Therm. Anal. Cal.*, **90**(2), 337 – 339 (2007).
30. Y. T. Sohn and S. H. Kim, *Arch. Pharm. Res.*, **31**(2), 231 – 234 (2008).
31. M. C. Martinez-Oharriz, C. Martin, M. M. Goni, et al., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 174 – 177 (1994).
32. G. L. Perlovich, L. K. Hansen, and A. Bauer-Brandl, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1036 – 1045 (2002).
33. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, et al., *Pharm. Res.*, **18**(6), 859 – 866 (2001).
34. S. Toscani, S. Thoren, V. Agafonov, et al., *Pharm. Res.*, **12**(10), 1453 – 1456 (1995).
35. S. Koshkhoo and J. Anwar, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **26**, B90 – B93 (1993).
36. N. Blagden, R. J. Davey, H. F. Liebermann, et al., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **94** (5), 1035 – 1044 (1998).
37. A. Burger, *Sci. Pharm.*, **45**, 269 – 281 (1997).
38. A. C. Schmidt, *J. Therm. Anal. Cal.*, **81**, 291 – 297 (2005).

39. B. Rodriguez-Spong, C. P. Price, A. Jayasankar, et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 241 – 274 (2004).
40. I. S. Lee, A. Y. Lee, and A. S. Myerson, *Pharm. Res.*, **25**(4), 960 – 969 (2007).
41. M. Muller, U. Meier, D. Weickhusen, et al., *Cryst. Growth Des.*, **6**, 946 – 954 (2006).
42. W. Ostwald, *Z. Physik. Chem.*, **22**, 289 – 302 (1897).
43. L. Yu, *Cryst. Eng. Comm.*, **9**, 847 – 851 (2007).
44. Y. Matsuda and E. Tatsumi, *Int. J. Pharm.*, **60**, 11 – 26 (1990).
45. C. H. Gu, V. Young Jr., and D. J. W. Grant, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 1878 – 1890 (2001).
46. S. L. Morissette, S. Soukasene, D. Levinson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **100**, 2180 – 2184 (2003).
47. J. M. Miller, B. M. Collman, L. R. Greene, et al., *Pharm. Dev. Technol.*, **10**(2), 291 – 297 (2005).
48. T. Threlfall, *Org. Process Res. Dev.*, **4**, 384 – 390 (2000).
49. J. C. Boylan, J. Swarbrick (eds.), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, New York (2002), pp. 671 – 690.
50. X. Sun, B. A. Garetz, and A. S. Myerson, *Cryst. Growth Des.*, **6**, 684 – 689 (2006).
51. A. J. Florence, A. Johnston, S. L. Price, et al., *Pharm. Res.*, **23**, 1918 – 1930 (2006).
52. N. Garti, C. L. Leci, and S. Sarig, *J. Cryst. Growth*, **54**, 227 – 231 (1981).
53. M. Okamoto, M. Hamano, H. Ooshima, *J. Chem. Eng. Jap.*, **37**, 95 – 101 (2004).
54. Y. Sonoda, F. Hirayama, H. Arima, et al., *Cryst. Growth Des.*, **6**, 1181 – 1185 (2006).
55. J. Bernstein, R. J. Davey, and J. O. Henck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3441 – 3461 (1999).
56. T. Kojima, S. Onoue, N. Murase, et al., *Pharm. Res.*, **23**, 806 – 812 (2006).
57. H. Zhu and D. J. W. Grant, *Int. J. Pharm.*, **139**(1 – 2), 33 – 43 (1996).
58. L. Yu, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 27 – 42 (2001).
59. M. Otsuka, F. Kato, and Y. Matsuda, *Pharm. Sci.*, **2**, Article 9 (2000).
60. R. K. Khankari and D. J. W. Grant, *Thermochim. Acta*, **248**, 61 – 79 (1995).
61. H. Zhu, C. Yuen, and D. J. W. Grant, *Int. J. Pharm.*, **135**(1 – 2), 151 – 160 (1996).
62. Brittain Y. G. (ed.), *Polymorphism in pharmaceutical solids*, New York, Marcel Dekker, 125 – 183 (1999).
63. A. Nangia and G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, **7**, 605 – 606 (1999).
64. Е. П. Соколова и А. Г. Морачевский, *Вестн. Ленингр. унив. физ. хим.*, **3**, 110 – 115 (1967).
65. R. Hilfiker, J. Berghausen, F. Blatter, et al., *J. Them. Anal. Cal.*, **73**, 429 – 440 (2003).
66. J. Han and R. Suryanarayanan, *Thermochim. Acta*, **329**, 163 – 170 (1999).
67. H. Brittain, D. Bugay, S. Boghanovich, and J. DeVincentis, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**, 2029 – 2048 (1988).
68. A. S. Myerson (ed.), *Handbook of industrial crystallization*, Boston, Butterworth-Heinemann (2002), pp. 67 – 97.
69. A. Ghassempour, H. Rafati, L. Adlnasab, et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **8**(4), article 93, (2007).
70. T. Mukuta, A. Y. Lee, T. Kawakami, and A. S. Myerson, *Cryst. Growth. Des.*, **5**, 1429 – 1436 (2005).
71. M. Okamoto, M. Hamano, K. Igarashi, and H. Ooshima, *J. Chem. Eng. Jap.*, **37**, 1224 – 1231 (2004).
72. S. R. Vippagunta, H. B. Brittain, and DJW. Grant, *Adv. Drug Deliv.*, **48**, 3 – 26 (2001).
73. F. P. A. Fabbiani, D. R. Allan, S. Parson, and C. R. Pulham, *Acta Cryst.*, **B62**, 826 – 842 (2006).
74. C. Stoica, P. Tinnenmans, H. Meekes, et al., *Cryst. Growth Des.*, **6**, 1311 – 1317 (2006).
75. M. D. Lang, A. L. Grzesiak, and A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1834 – 1835 (2002).
76. C. P. Price, A. L. Grzesiak, and A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5512 – 5517 (2005).
77. L. J. Chyall, J. M. Tower, D. A. Coates, et al., *Cryst. Growth Des.*, **2**, 505 – 510 (2002).
78. P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, and M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 499 – 516 (2006).
79. J. Zaccaro, J. Matic, A. S. Myerson, and B. A. Garetz, *Cryst. Growth Des.*, **1**, 5 – 8 (2001).
80. W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, et al., *Acta Cryst. B*, **B58**, 647 – 661 (2002).
81. G. M. Day, J. Chisholm, N. Shan, et al., *Cryst. Growth Des.*, **4**, 1327 – 1340 (2004).
82. G. M. Day, W. D. S. Motherwell, and W. Jones, *Cryst. Growth Des.*, **5**, 1023 – 1033 (2005).
83. A. Van Langevelde and E. Blomsma, *Acta Cryst.*, A58, C9 (2002).
84. E. D. Carlson, P. Cong, W. H. Chandler Jr., et al., *Pharma Chem.*, **2**, 10 – 15 (2003).
85. R. Hilfiker (ed.), *Polymorphism in Pharmaceutical Industry*, Willey-VCH, Weinheim (2006), pp. 287 – 308.
86. ICH Guidance Q6A. *Fed. Reg.*, **65**(251), 83041 – 83063 (2000).
87. FDA Guidance for industry. ANDAS: *Pharmaceutical solid polymorphism. Chemistry, manufacturing and controls information*, Rockville, FDA (2007), pp. 1 – 13.
88. Г. Н. Гильдеева, Д. Ф. Гуранда, *Фармация*, **7**, 52 – 55 (2009).

Поступила 11.12.09

PREPARATION OF DRUG POLYMORPHS (A REVIEW)

D. T. Guranda^{1*} and G. N. Gil'deeva²

¹ Belozersky Institute of Physicochemical Biology, Moscow State University, Moscow, Russia;

² Faculty of Postgraduate Education, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

* e-mail: dorel@belozersky.msu.ru

Data available in the literature concerning the screening and preparation of drug polymorphs are reviewed. The most effective methods that are extensively used to obtain polymorphous modifications of drug substances are based on the crystallization. The crystallization of polymorphs is governed by both thermodynamic and kinetic factors; therefore, the preparation of certain drugs polymorphs requires strict control of the crystallization conditions. Metastable modifications of drugs can be prepared predominantly using nonequilibrium crystallization techniques.

Key words: drug polymorphs, preparation of polymorphous modifications