

POLİMORFİZMİN FARMASÖTİK ÖNEMİ I. POLİMORFİZMİN İNCELENME YÖNTEMLERİ VE POLİMORFLARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Orhan YALÇINDAĞ (*)

Özet: Bu yazıda, polimorfizm ile ilgili kavramlar verilmiş; polimorfizmin incelenmesinde kullanılan mikroskopik, termal, kristallografik ve spektroskopik yöntemlerden bahsedilmiş; çözünürlük, nem çekme, hakiki yoğunluk, stabilite, çözünme hızı ve biyoyararlanım gibi özellikler yönünden polimorflar arasındaki farklılıklar belirtilmiştir.

PHARMECEUTICAL IMPORTANCE OF POLYMORPHISM I. THE INVESTIGATION METHODS OF POLYMORPHISM AND COMPARISON OF PROPERTIES OF POLYMORPHS

Summary: The terms about polymorphism have been given, in this paper. The microscopic, thermal, crystallographic and spectroscopic methods, which are currently used in the polymorphism studies, have been mentioned and in addition to these, the differences between the properties of polymorphs such as solubility, water sorption, real density, stability, dissolution and bioavailability have been emphasized.

Keywords : Polymorphism, Polymorphs, Modification.

Başvuru Tarihi: 1.8.1991

Kabul Tarihi : 28.5.1992

(*) P.K. 134, Kızıltoprak, 81032 - İSTANBUL.

GİRİŞ

1. Kavramlar ve Tarihçe:

Bir kimyasal maddenin amorf veya çeşitli kristal şekillerinde bulunabilmesi durumuna "POLİMORFİZM" adı verilir. Maddenin çeşitli kristalleri veya amorf şekline ise "POLİMORF" veya "MODİFİKASYON" adı verilir.

Halebian ve McCrone polimorfizmin tarihçesini vermişler ve polimorfizm teriminin ilk defa 1922 yılında E. Mitschelich tarafından kullanıldığını, polimorfizm durumunun ise 1788 yılında Klopriht tarafından farkına varıldığını belirtmişlerdir (1). Keza aynı makalede Klopriht'un, kalsiyum karbonatın calcite ve aragonit şekillerinde kristalize olduğunu bulduğu, Humphrey Davy'nin ise 1809'da elmas ve grafitin karbon olduklarına işaret ederek, aralarındaki farkın karbon atomlarının elmasta kübik şekilde, grafitte heksagonal şekilde düzenlenmesi sonucu olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (1). Ayrıca amorf karbon da mevcuttur. Keza kükürtün, ortorombik, oktaedrik, klino-rombik ve amorf şekillerde bulunması, fosforun ise beyaz, kırmızı ve siyah fosfor halinde varlığı, doğadaki bazı elementlerin polimorfizmine örnektir. Keza arsenik, antimon ve tellür elementlerinin ikiye polimorfları vardır. Bu örneklerde olduğu gibi, elementlerin polimorfizmine "Allotropi" adı verilmektedir.

Bir çok ilaç molekülleri ise, içlerinde çözünüp kristalize oldukları çözücülerle bağlanıp "solvat" adı verilen kristaller teşkil ederler, çözücüsü su olan solvatlara

"hidrat" adı verilmektedir. Gerçek polimorflardan ayrılabilmeleri için bu şekilde kristal yapısı içinde çözücü ihtiva eden solvatlar, M. Kuhnert - Brandstatter tarafından "Pseudopolimorf" (yalancı polimorf) olarak isimlendirilmiştir (2).

Polimorfizm terminolojisinde "Enantiotrop polimorf" terimi sıcaklık değişikliği ile birbirine dönüşebilen polimorflar için; "Monotrop polimorf" terimi ise sadece tek yönde dönüşen polimorflar için kullanılır.

2. Polimorf elde etme yöntemleri:

Bir maddenin polimorf şekilleri aşağıdaki yollarla hazırlanabilir (3):

- Maddenin çeşitli çözücülerde hazırlanmış sıcakta doymuş çözeltilerinin, muhtelif soğutma şartlarında (kendi kendine veya çözeltilerin çalkalanması) rekrystalizasyonu,
- Doymuş çözeltileri kendi halinde veya rotovaporlarda uçurarak,
- Çözeltilerin uygun çözücüler ilavesi ile çökeltilmesi,
- Sulu çözeltilerin nötralizasyonu ile,
- Isı ile muamele(etüvde ısıtma veya alçak basınçta süblimasyon),
- Mekanik muamele(kuru ve yaş öğütme, bilyalı değirmenlerde öğütme).

Polimorf eldesi konusuna örnek olarak klorpropamidin modifikasyonlarının hazırlanması verilebilir (4).

- Modifikasyon I. Ticari materyali 120°C'de iki saat ısıtarak,
- Modifikasyon II. Kloroformdaki çözeltisinin kaynar su banyosu üzerinde süratle buharlaştırılıp kristallendirilmesi ile,
- Modifikasyon III. Pentanol veya heksanolde hazırlanmış 60°C sıcaklıktaki doymuş çözeltileri buzdolabında süratle soğutarak,
- Modifikasyon IV. İmalatçılardan alınan ticari madde,
- Modifikasyon V. Ticari madde olan IV. modifikasyonunu ergiterek ve oda sıcaklığında soğutarak.

3. Polimorf inceleme yöntemleri:

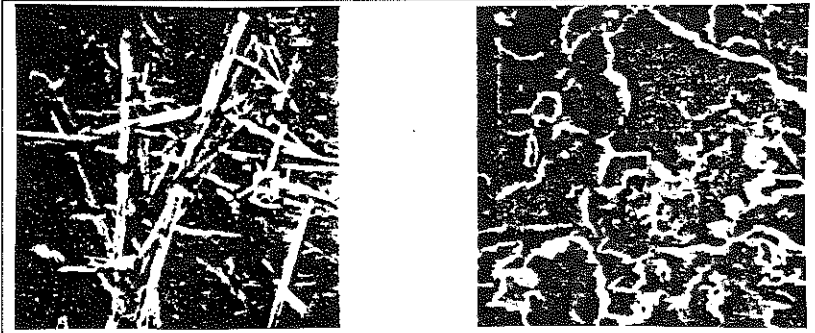
Polimorf şekillerin incelenmesi için en çok aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

- Mikroskop ve elektronik mikroskopi,
- Termal analiz metodları,
- IR Spektroskopisi,
- X-Işını (Röntgen) difraktometrisi.

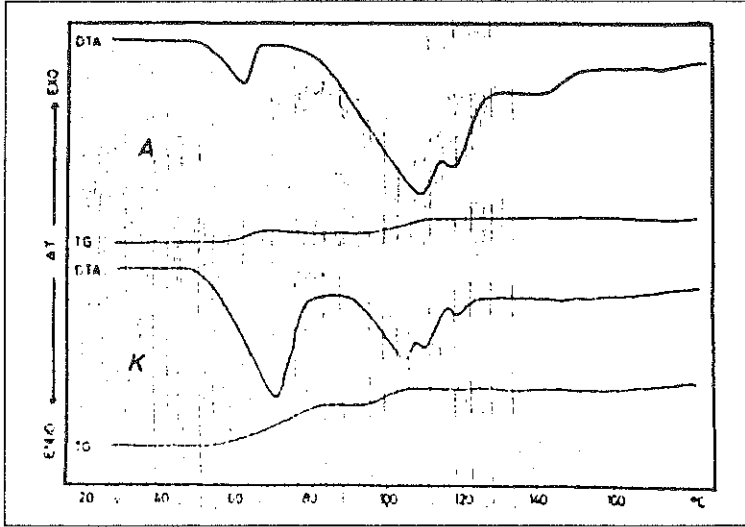
a. Mikroskop ve elektronik mikroskop: Elektron mikroskobu ve polarize mikroskop ile, polimorf

şekillerin kristallerinin farklı oldukları tespit edilebilir. Bu amaçla magnezyum stearat modifikasyonları üzerinde mikroskopik çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1) (5). Ayrıca molekülün erimesinin mikroskop yardımı ile tesbitini sağlayan sıcak tablalı mikroskop bu amaçla kullanılabilir.

b. Termal analiz metodları: Termal analiz metodları olan Diferansiyel Termal Analiz (DTA), Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ve Termogravimetri (TG) polimorfizmin incelenmesinde çok kullanılır. Bu konuda Magnezyum stearat modifikasyonları ile çalışılmış ve



Şekil 1. Magnezyum Stearat Polimorflarının Mikroskopik Görüntüleri (5)



Şekil 2. Magnezyum Stearat Polimorflarının DTA ve TG Termogramları (5)

polimorfların DTA ve TG termogramlarının birbirinden farklı oldukları gösterilmiştir (Şekil 2) (5).

Keza çeşitli ilaç maddelerinin, muhtelif modifikasyonlarının ergime noktaları birbirinden farklı olduğundan, ergime noktasının tayini modifikasyonları tanımaya yardım eder. Buna örnek olarak famotidin, meprobamat ve simetidin polimorfları üzerinde çalışılmıştır (6, 7, 8).

Famotidin (6)

Modifikasyon I 166 - 170°C

Modifikasyon II 163 - 165°C

Meprobamat (7)

Modifikasyon I 102 - 105°C

Modifikasyon II 97 - 99°C

Modifikasyon III 94 - 96°C

Simetidin (8)

Modifikasyon I 149 - 152°C

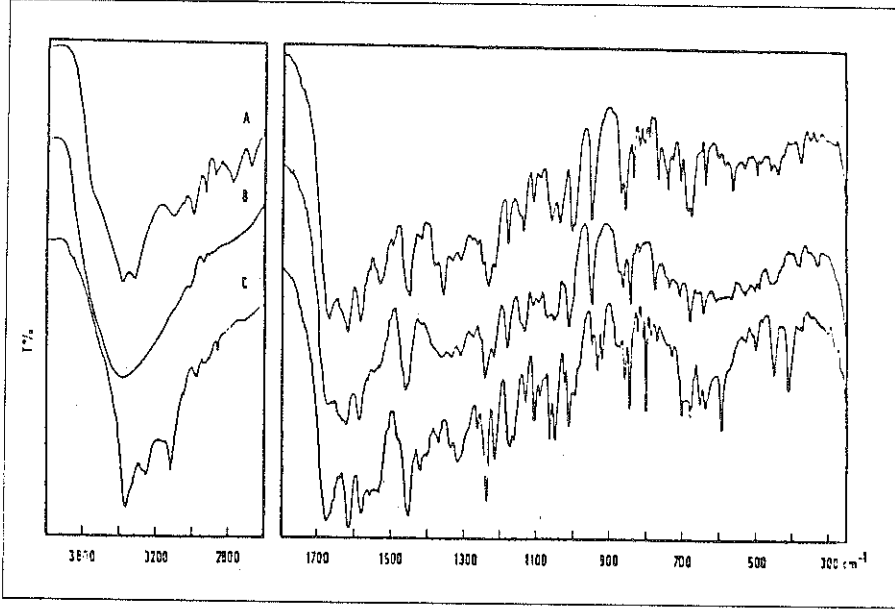
Modifikasyon II 152 - 154°C

Modifikasyon III 81 - 83°C

Modifikasyon IV 146 - 147°C

c. IR Spektroskopisi: Muhtelif ilaç polimorflarının karakterizasyonu için IR spektroskopisi sık kullanılmaktadır. Oksitetrasiklin HCl'ün 3 polimorfunun IR spektrumları incelendiğinde, polimorflar arasındaki farklar açıkça görülmektedir (Şekil 3) (9).

d. X Işını Kristallografisi (Röntgen Difraktometrisi): X - Işını difraktometrisinin, polimorf şekillerin incelenmesinde kıymetli yardımları vardır. Şekil 4a'da asetoheksamidin 3 modifikasyonunun X-ışını difraktogramları verilmiştir (10). Şekil 4b'de ise fenilbutazonun X-ışını difraktogramları gösterilmiştir (11). Görüldüğü gibi muh-



Şekil 3. Oksitetrasiklin Modifikasyonlarının IR Spektrumları (9)

telif modifikasyonların, X-ışını difraktogramları arasında büyük farklar ortaya çıkmaktadır.

4. Polimorfların özelliklerinde görülen farklılıklar:

Polimorf şekillerin çözünürlük, nem çekme, çözünme hızı, hakiki dansite ve biyoyararlılıklarında önemli farklılıklar bulunabilir:

a. Çözünürlük: Muhtelif ilaçların polimorf şekillerinin, farklı çözücülerdeki çözünürlükleri çok farklıdır. Bu konuda kodein ve prednisolon için aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır:

Kodein polimorflarının 25°C'deki suda çözünürlükleri (12):

Modifikasyon	I	8.13 mg/ml
Modifikasyon	II	11.16 mg/ml
Modifikasyon	III	80.70 mg/ml

Prednisolon polimorflarının 26°C'deki suda çözünürlükleri (13):

Modifikasyon I 35.89 mg/100 ml

Modifikasyon II 24.61 mg/100 ml

Modifikasyon III 42.71 mg/100 ml

b. Nem Çekme: Oksitetrasiklin HCl modifikasyonları, % 92 bağıl nem ortamında 37 günde bildirilen oranlarda nem çekmişlerdir (14):

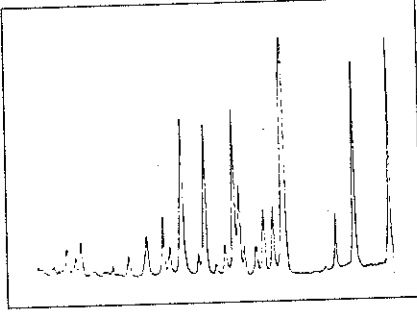
A Modifikasyonu % 1

B Modifikasyonu % 9

C Modifikasyonu % 17

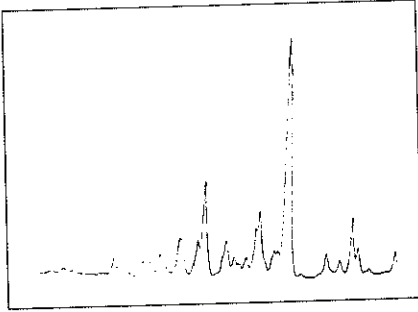
Benzer şekilde muhtelif bağıl nem derecelerinde 13 gün tutulmuş celiptrolol HCl'in A, B, C, modifikasyonlarının farklı oranlarda nem çektikleri gösterilmiştir (Şekil 5) (15).

Form I



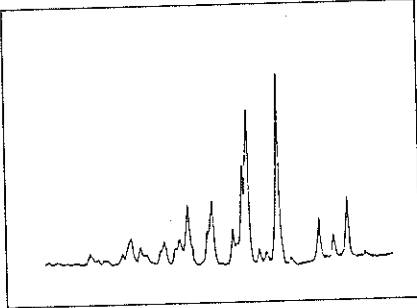
Kırınım açısı

Form II



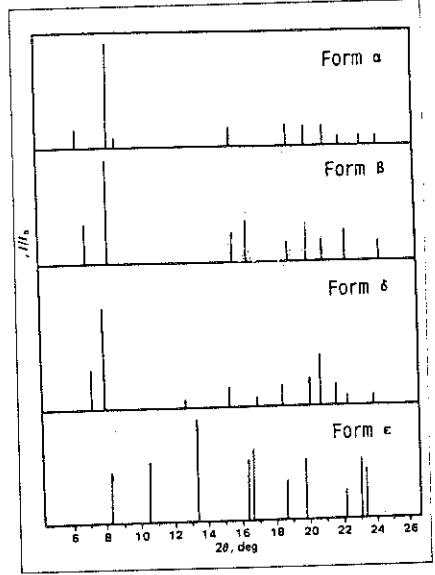
Kırınım açısı

Form III

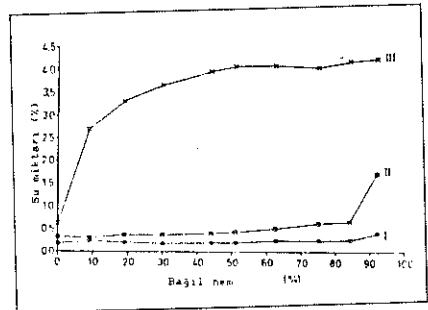


Kırınım açısı

Şekil 4a. Asetohekzamit Modifikasyonlarının X ışını Difraktogramları (10)



Şekil 4b. Fenilbutazon Modifikasyonlarının Relativ X Işını Difraktogramları (17)



Şekil 5. Celiprolol Modifikasyonlarının Su Absorbsiyonları (14)

c. Hakiki Yoğunluk: Hakiki yoğunluk tayinleri, en az 10 cm^3 madde tartılarak gaz mukayese piknometresi ile yapılabilir. Bu şekilde yapılmış çalışmalarda oksitetrasiklin, meproamat ve celiprolol maddelerinin hakiki yoğunlukları tayin edilmiştir (9, 7, 15).

Oksitetrasiklin HCl (9):

A şekli	1.496 g/cm ³
B şekli	1.440 g/cm ³
C şekli	1.458 g/cm ³

Meproamat (7)

Modifikasyon I	1.247 g/cm ³
Modifikasyon II	1.229 g/cm ³
Modifikasyon III	1.182 g/cm ³

Celiprolol HCl (15):

Modifikasyon I	1.213 g/cm ³
Modifikasyon II	1.190 g/cm ³ olarak ölçülmüştür.

H. Kala ve ark. tarafından ise karbamazepin polimorfları aşağıdaki yoğunluklar da bulunmuştur (16):

Modifikasyon I	1.260 g/cm ³
Modifikasyon II	1.260 g/cm ³
Modifikasyon III	1.340 g/cm ³

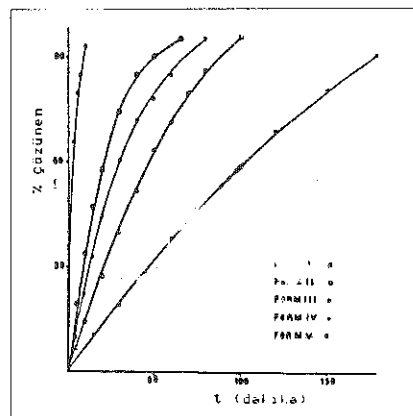
c. Stabilité: Sıcaklık etkisi ile polimorflar birbirine dönüşebilirler. Bu konuda kloramfenikol palmitat üzerinde yapılan çalışmada, sıcaklık etkisiyle polimorf B ve C'nin polimorf A'ya dönüştüğü görülmüştür (17). Macek(18) ise, amorf sodyum ve potasyum penisilin G'nin stabilitesinin kristalize formdan daha az olduğunu, kristalize potasyum penisilin

ile kristalize prokain penisilin'in etüvde birkaç saat ısıtıldığında önemli derecede bozunma göstermemesine karşılık, aynı koşullarda amorf formların belirgin olarak aktivite kaybettiğini belirtmiştir. Ayrıca farmasötik işlemler polimorfların stabilitesini etkiler ve polimorfik dönüşüme neden olurlar.

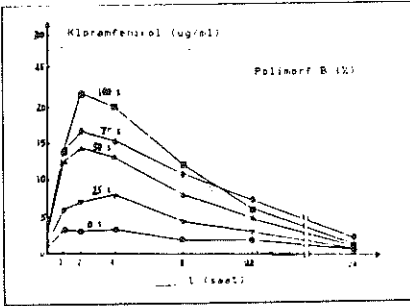
d. Çözünme hızı: Katı bir maddenin çözünme hızı, amorf, polimorf, pseudopolimorf şekillerinin mevcudiyetinden önemli ölçüde etkilenir.

Muhtelif farmasötik maddelerin, polimorf şekillerinin birbirlerinden ne kadar farklı çözünme hızlarında olduklarına dair yapılmış çalışmalar içinden klorpropamit (4) (Şekil 6) ve asetoheksamit (10) belirtilebilir.

e. Biyoyararlılık: Kloramfenikol palmitat'ın A ve B modifikasyonları üzerinde yapılmış bulunan çalışmada serum seviyeleri tayin edilmiştir (19). Çalışmada muhtelif oranlarda kloramfeni-



Şekil 6. Klorpropamit Modifikasyonlarının Çözünme Hızları (4)



Şekil 7. Çeşitli Oranlarda A ve B Polimorfu İçeren Kloramfenikol Palmitat Süspansiyonlarının Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması (15).

kol palmitat A ve B polimorflarını ihtiva eden süspansiyonlar hazırlanmış ve oral yolla tek dozda verilen 1.5 g kloramfenikole eşit miktarda etken madde taşıyan süspansiyon kullanıldıktan sonra, kan seviyeleri ölçülmüştür (Şekil 7). Şekilden anlaşıldığı üzere, B modifikasyonunun karışımdaki yüzdesi azaldıkça, kloramfenikolün kan seviyesi de azalmaktadır.

SONUÇ

Makalede verilen örneklerden polimorfizm konusunun farmasötik alanda büyük önem kazandığı kolayca anlaşılmaktadır. Gerek polimorfizmi aydınlatmak için yeterli enstrümental yöntemlerin bulunuşu, gerekse polimorf şekillerin özelliklerindeki farklılıkların kolayca incelenebilmesi bu konudaki araştırmaların süreceği izlenimini vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Halebian, J., McCrone, W.; "Pharmaceutical Application of Poly-

morphism"; *J. Pharm. Sci.* 58 (8) 911-929, 1969.

2. Kuhnert-Brandstatter, M.; "Polymorphie" *Mikrochem. J.*, 16 (6) 416 - 425, 1971.
3. Bettinetti, G.P.; "Analisi del Polimorfismo di un Farmaco"; *Il Farmaco*, 43 (3) 71-79, 1988.
4. Al-Saieq, S.S.; Riley, G.S.; "Polymorphism in Sulfonyleurea Hypoglycaemic Agents II. Chlorpropamid" *Pharm. Acta Helv.* 57 (1) 8-18, 1982.
5. Müller, B.W.; "The Pseudopolymorphism of Magnesium Stearate" *1er. Congr. Intern. de Technol. Pharm. IV*, 134-141, 1977, Paris.
6. Kuhnert - Brandstatter, M., Porsche, U.; "Beitrag zur Polymorphie von Arzneistoffe. 7. Mitteil." *Sci. Pharm.* 58, 55-67, 1990.
7. Burger, A., Schultke, K.; "Die Polymorphen Arzneistoffe des Europäischen Arzneibuches, 2. Mitt. IR Spektrometri und Thermodynamik untersuchungen von drei Meprobamatmodifikationen" *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 398-408, 1981.
8. Shibata, M., Kokubo, H., Morimoto, K., Morisaha, K., Ishida, T., Inoue, M., "X-Ray Structural Study and Physicochemical Properties of Cimetidine Polymorphs" *J. Pharm. Sci.* 72 (12) 1436-1442, 1983.
9. Burger, A., Ratz, A.W., "Die Polymorphen Arzneistoffe des Europäischen

- hen Arzneibuches, 3. Mitt. Oxytetracycline hydrochloride" *Pharm. Acta Helv.*, 61 (4) 98-106, 1986.
10. Al-Saieq, S.S.; Riley, G.S.; "Polymorphism in Sulfonyleurea Hypoglycaemic Agents III. Acetohexamide" *Pharm. Acta Helv.*, 57 (2) 43-46, 1982.
 11. Matsuda, Y., Kawaguchi, S., Kobayashi, H., Nishijo, J.; "Physicochemical Characterization of Spray-Dried Phenylbutazone Polymorphs" *J. Pharm. Sci.*, 73 (2) 173-179, 1984.
 12. Bouche, R., Draguet-Brughmans, M.; "Le Polymorphisme: Sa détection et son incidence sur la dissolution" *STP Pharma*, 1 (4) 288-295, 1985.
 13. Veiga, M.D., Cadorniga, R.; "Studio de coeficientes de solubilité y velocidad de disolución de diversos polimorfos de la Prednisolona" *Ciencias Tecnica*, 7 (2) 201-205, 1988.
 14. Burger, A., Brox, W., Ratz, A.W., "Unterschiedliche Hygroskopizität von drei Kristallformen von Oxytetracyclin hydrochlorid und ihr Einfluss auf die Stabilität von Kapselpreparaten" *Acta Pharm. Technol.*, 31 (4) 230-235, 1985.
 15. Burger, A., Ratz, A.W., Zöls, G.; "Polymorphie and Pseudopolymorphie von Celiprololhydrochlorid" *Acta Pharm. Technol.*, 34 (3) 147-151, 1988.
 16. Kala, H., Haack, U., Wenzel, U., Zessin, G., Pollandt, P.; "Modifikationsumwandlungen des Carbamazepins durch Mahlprozesse" *Pharmazie*, 41 (11) 77-81, 1986.
 17. De Villiers, van der Watt, J.G., Lötter, A.P., "The Interconversion of the Polymorphic Forms of Chloramphenicol Palmitate as a Function of Environmental Temperature" *Drug Develop. Indust. Pharm.*, 17 (10) 1295-1303, 1991.
 18. Macek, T.J., "The Physical and Chemical Problems Inherent in the Formulation of Dosage Forms for New Pharmaceuticals" *Am. J. Pharm.*, 137, 217-238, 1965.
 19. Aguiar, A.J., Krc, J., Kinkel, A.W., Samyn, J.C., "Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol Palmitate" *J. Pharm. Sci.*, 56 (10) 847-853, 1967.

Birçok şeyi en kısa zamanda yapmanın yolu,
bunlardan yalnız birisini hemen yapmaktır.

Richard Cecil