

KRYSTALIZACE FARMACEUTICKÝCH SUBSTANCÍ

BOHUMIL KRATOCHVÍL

*Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
bohupil.kratochvil@vscht.cz*

Došlo 15.10.06, přijato 30.11.06.

Klíčová slova: krystalizace, nukleace, termodynamika krystalizace, růst krystalu a jeho kinetika, polymorfismus, křivka rozpustnosti, šifka metastabilní zóny, očkovaná krystalizace, krystalizace ve farmaceutickém průmyslu

Obsah

1. Úvod
2. Nukleace
3. Termodynamika krystalizace
4. Mechanismus růstu krystalu a jeho kinetika
5. Krystalizace polymorfů
6. Krystalizace ve farmaceutické výrobě
7. Závěr

1. Úvod

Krystalizace je jedním ze základních procesů v přírodě a člověk se s ní poprvé setkal asi při odpařování moří nebo při mrznutí vody. Později ji začali lidé využívat ve výrobě. Ačkoliv je krystalizace známa tak dlouho, stále se jí v některých případech nedaří cíleně řídit. Těmito případy jsou ve farmaceutickém průmyslu krystalizace nestabilních polymorfů^a a jejich možné a nekontrolovatelné polymorfní přechody na stabilní fázi v určitých technologických stupních (vlhká granulace, mikronizace) nebo výjimečně i při skladování léčiv.

Krystalizace, především jako separační a čistící proces, je finálním stupněm výroby krystalické API (Active Pharmaceutical Ingredient). Krystaly vznikají nejčastěji z fáze kapalné postupy, které jsou založeny na vytvoření přesyceného roztoku API. Při krystalizaci dochází k samsopřádajícímu supramolekulárnímu procesu, při kterém se původně nahodile orientované molekuly skládají do vnitřně uspořádaných krystalů (supramolekul). Abychom mohli krystalizaci řídit, je nutné tento proces ovlivnit již v prvotním, tzv. prenukleačním stadiu. To znamená,

že musíme ovlivnit jak termodynamiku – jaké krystalické fáze vzniknou za určitých podmínek, tak kinetiku – jak rychle se tvoří krystalové zárodky (nuklea) a jak rychle z nich rostou krystaly.

Sledovanými parametry produktu jsou ve farmaceutické výrobě: výtěžek, chemická a fyzikální (polymorfní) čistota krystalů, distribuce jejich velikostí, krystalový tvar a obsah zbytkových rozpouštědel. Výroba je v neposlední řadě ovlivněna také ekonomickými a ekologickými aspekty.

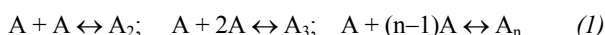
Obecná teorie krystalizace a chemicko-inženýrský přístup při realizaci jsou v literatuře podrobně popsány v domácích i zahraničních monografiích². Krystalizační postupy lze často optimalizovat na základě teoretických modelů, např. při velkotonážní výrobě cukru nebo močoviny. Zde je situace jednodušší v tom smyslu, že např. u sacharosy nebylo dosud pozorováno polymorfní chování. Ve farmaceutické výrobě se při optimalizaci krystalizačních podmínek kombinují empirické a teoretické přístupy, právě s ohledem na časté polymorfní chování API a citlivost přechodu z laboratorního na poloproduční a provozní měřítko.

Předložený referát lze rozdělit do dvou částí. Smyslem první části je shrnutí nejdůležitějších představ současné teorie krystalizace, především pro „nekolgy“ z oboru. Ve druhé části práce pojednává o specifických problémech, které při krystalizaci aktivních substancí musí řešit farmaceutický průmysl.

2. Nukleace

Krystalizační proces se skládá ze dvou hlavních kroků: nukleace a růstu krystalů. První etapa vyžaduje, aby se dostatečně rychle v přesyceném roztoku vytvářely krystalizační zárodky, tzv. nuklea. Jestliže k nukleaci nedojde, resp. koncentrace nukleí nepřekročí kritickou mez, vzniká při solidifikaci roztoku amorfni fáze.

Sekvencí molekulárních adicí vznikají v přesyceném roztoku molekulární agregáty (klastry):



Roztok pak obsahuje agregáty různých velikostí, $A_2 \dots A_n$, které mají tendenci se spontánně rozpadat, ovšem v důsledku vzájemných kolizí i rostou. Agregáty, které dosáhnou tzv. kritické velikosti, se nazývají nuklea a jsou schopné dalšího růstu (již se samovolně nerozpadají). Nukleus obsahuje (podle typu API) několik molekul až několik stovek molekul.

^a Polymorfismus, v rozšířeném významu ve farmacii znamená, že molekula může v závislosti na krystalizačních podmínkách vykristalovat v několika různých krystalových formách (polymorfech), často i s molekulami použitého rozpouštědla (solvátech, resp. solvatomorfch)¹.

Nukleace může být buď primární (spontánní) nebo sekundární (ovlivněná přítomností pevné fáze). Primární nukleaci dělíme na homogenní a heterogenní.

Homogenní nukleace je idealizující stochastický proces a slouží k nastavení základního modelu. Při homogenní nukleaci se nukleus tvoří náhodnými srážkami molekul kdekoli v objemu krystalizujícího roztoku bez přítomnosti jiné fáze. Pro jednoduchost se zabýváme krystalizací v jednosložkovém systému. Pokud uvažujeme kulovitý agregát molekul, je vytvoření krystalické fáze spojeno se změnou Gibbsovy energie ΔG , vztažené na jeden agregát:

$$\Delta G = (4\pi/3)r^3\Delta G_v + 4\pi r^2\gamma_{CL} \quad (2)$$

kde ΔG_v (hnací síla nukleace) je záporná a značí rozdíl mezi Gibbsovými energiemi jednotkových objemů krystalické a kapalné fáze při $T < T_i$ (T_i je teplota tuhnutí). Veličina γ_{CL} značí mezifázové napětí mezi fází kapalnou (L) a krystalickou (C) a r je poloměr kulovitého agregátu. První člen ve vztahu (2) způsobuje pokles a druhý člen růst ΔG . Při spontánním ději musí být ΔG záporné, a proto po překonání hranice kritického poloměru nukleus r^* a nukleační bariéry $\Delta G_{\text{hetero}}^*$, z nukleusů spontánně rostou krystaly, protože pro ně platí $d\Delta G/dr < 0$. S rostoucím přesycením se snižuje jak r^* , tak $\Delta G_{\text{hetero}}^*$. Naopak agregáty s $r < r^*$ mají tendenci se rozpadat, protože $d\Delta G/dr > 0$. Toto chování je založeno na jednoduchém faktu, že povrch kulovité částice se zvětšuje s r^2 , zatímco její objem s r^3 , takže vnitřní přitažlivé vazby v agregátu nakonec převáží nad mezifázovým napětím. V roztoku existují v mikroměřítku fluktuace koncentrací a pravděpodobnost, že některá fluktuace překročí nukleační bariéru extrémně rychle, roste s rostoucím přesycením.

V okamžiku vzniku nukleus platí:

$$(d\Delta G/dr)_{r=r^*} = 0 \quad (3)$$

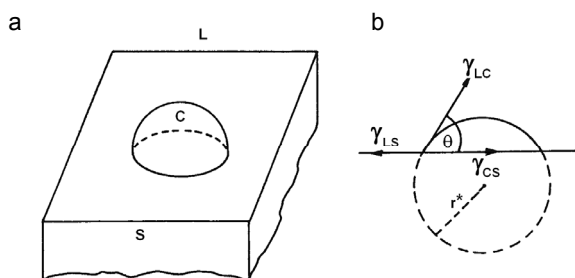
Provedením derivace (3) v rovnici (2) získáme pro velikost kritického poloměru r^* vztah:

$$r^* = -2\gamma_{CL}/\Delta G_v \quad (4)$$

a dále dosazením (4) do (2) dostaneme výraz pro bariéru homogenní nukleace $\Delta G_{\text{hetero}}^*$:

$$\Delta G_{\text{hetero}}^* = (16\pi\gamma_{CL}^3)/(3\Delta G_v^2) \quad (5)$$

Bližší realitě je model nukleace heterogenní, která přednostně probíhá na přítomné fázi, např. na stěně krystalizátoru, na krystalizačním přídavku, na krystalovém prachu vznikajícím otěrem a srážkami krystalů s míchadlem atd. Tato fáze disponuje volným povrchem (S), na kterém se snáze zachytí molekulární agregát. Aby tento agregát dorostl do nukleus (C), stačí mu vytvořit pouze jeho vrchlík (obr. 1a), což je energeticky méně náročné. Heterogenní nukleace je proto energeticky výhodnější, protože vzniká-li nukleus na povrchu pevného substrátu, postačí k jeho vytvoření mnohem menší počet atomů (molekul), než by vyžadoval nukleus o stejné kritické velikosti r^* při homogenní nukleaci. Práce potřebná k vytvoření nukleus (tj. nového povrchu) je zmenšena o smočený volný povrch (S), přičemž adhezni úhel θ je definován rovnováhou (obr. 1b):



Obr. 1. **Heterogenní nukleace.** a) vrchlík (kulová úseč) nukleus, b) adhezni úhel θ

$$\gamma_{LS} = \gamma_{CS} + \gamma_{LC} \cos \theta \quad (6)$$

kde γ_{ij} jsou mezifázová napětí (LS – kapalina-pevný povrch, CS – nukleus-pevný povrch, LC – kapalina-nukleus).

Nukleační bariéra heterogenní nukleace je nižší než homogenní nukleace. Příslušný vztah modifikuje rovnici (5) funkcí adhezniho úhlu, $f(\theta) < 1$:

$$\Delta G_{\text{het}}^* = \Delta G_{\text{hetero}}^* \cdot f(\theta) \quad (7)$$

Pro $\theta=180^\circ$ je $f(\theta) = 1$ a nukleace se uskuteční pouze homogenním mechanismem.

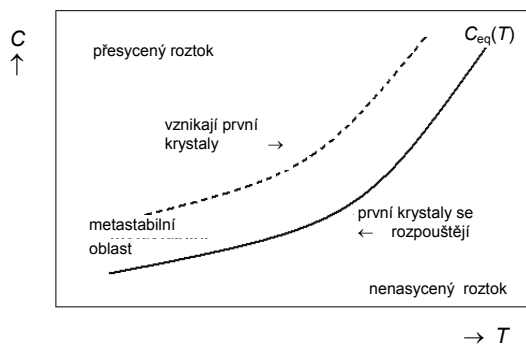
Pokud je roztok ponechán primární (spontánní) nukleaci, znamená to nebezpečí, že vykristaluje nežádoucí produkt (polymorf). Ve farmaceutické výrobě se proto při řízené krystalizaci velmi často používá nukleace sekundární – očkovaná, právě z důvodu, že nikdy nelze zcela vyloučit polymorfni chování systému. Při očkování přidáváme k výchozímu roztoku krystalky (zárodky, očka) požadované fáze. Sekundární nukleace může být vyvolána i jinými, nechtěnými vlivy, např. pohybem míchadla krystalizátoru.

3. Termodynamika krystalizace

Jak bylo již několikrát zdůrazněno, krystaly mohou nukleovat a růst pouze tehdy, jestliže je roztok přesycený. Přesycení roztoku je vyjádřeno jako:

$$\Delta c = c_{\text{pr}} - c_{\text{eq}} \quad (8)$$

kde c_{pr} je koncentrace přesyceného roztoku a c_{eq} koncentrace nasyceného roztoku. V grafu na obr. 2 je plnou čarou znázorněna obecná rovnovážná křivka rozpustnosti ($c_{\text{eq}}(T)$ – závislost koncentrace krystalizující API na teplotě pro nasycený roztok). Pod křivkou rozpustnosti leží oblast nenasyčeného roztoku. Pokud snižujeme teplotu, dostáváme se postupně z nenasyčeného roztoku přes roztok nasycený k tečkované křivce, která je zhruba rovnoběžná s křivkou rozpustnosti. Tečkovaná křivka, která odpovídá maximálnímu přesycení (začnou se vylučovat první krystaly), určuje spolu s křivkou rozpustnosti tzv. šířku meta-



Obr. 2. **Obecná rovnovážná křivka rozpustnosti** (plná čára), c – koncentrace, T – teplota. Tečkovaná čára odpovídá maximálnímu přesyčení a vymezuje šířku metastabilní oblasti

stabilní oblasti (zóny). Nad tečkovanou křivkou je oblast přesyčeného roztoku, kde přednostně probíhá nukleace. Šířka metastabilní oblasti závisí na typu nukleace (homogenní, heterogenní, očkovaná), ale především na přítomných nečistotách. Krystalizace API se musí provést právě v metastabilní oblasti. V oblasti nenasyceného roztoku již pevná fáze neexistuje.

Z termodynamického hlediska dochází ke krystalizaci tehdy, když je chemický potenciál krystalizované složky v rovnovážném stavu (μ_{eq}) nižší, než chemický potenciál této složky v přesyčeném stavu ($\mu_{\text{př}}$). Hnací silou krystalizace je příslušný rozdíl:

$$\Delta\mu = \mu_{\text{př}} - \mu_{\text{eq}} \quad (9)$$

Poznamenejme, že hnací síla krystalizace je v podstatě totožná s hnací silou nukleace ΔG (viz rovnici (2)).

Vzhledem k obecnému vztahu pro chemický potenciál látky rozpuštěné v roztoku:

$$\mu = \mu_0 + RT \ln a \quad (10)$$

kde μ_0 je standardní chemický potenciál rozpuštěné látky, a její aktivita a T teplota, dostaneme spojením rovnic (9) a (10):

$$\Delta\mu / RT = \ln(a_{\text{př}} / a_{\text{eq}}) \quad (11)$$

kde $\Delta\mu/RT$ je přesyčení, které reprezentuje hnací sílu krystalizace a $a_{\text{př}}/a_{\text{eq}}$ je termodynamický poměr aktivit rozpuštěné látky v přesyčeném a nasyčeném roztoku. Aktivita složky i v roztoku je rovna součinu:

$$a_i = (\gamma_i x_i) \quad (12)$$

kde x_i je molární zlomek a γ_i aktivitní koeficient.

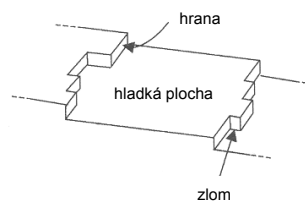
Vyčíslení či odhad aktivitních koeficientů a z toho vyplývající výpočet přesyčení bývá často velmi komplikovaný. Pro ideální roztok nebo v případě, kdy aktivitní koeficient nezávisí na koncentraci, lze vztah (11) vyjádřit jako:

$$\Delta\mu / RT = \ln(x_{\text{př}} / x_{\text{eq}}) \approx (x_{\text{př}} - x_{\text{eq}}) / x_{\text{eq}} \quad (13)$$

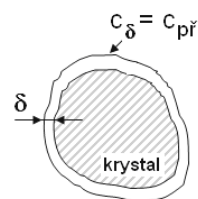
4. Mechanismus růstu krystalu a jeho kinetika

Růst krystalu znamená přirůstání dalšího materiálu k nukleu. Mechanismus růstu krystalů je komplikovaný proces, jehož detaily nejsou doposud zcela objasněny. Důvodem je, že přesyčený roztok obsahuje celou škálu stavebních jednotek (atomy, ionty, molekuly, dimery, trimery, polymery, agregáty a jejich solvované formy atd.), jejichž struktura je někdy nejasná. Při růstu krystalu převládá rychlost toku stavebních jednotek směrem k povrchu krystalu nad jeho odtokem. Výsledkem růstu krystalu je krystalová plocha, která je popsána Millerovými indexy (hkl). Typická hodnota lineární rychlosti růstu plochy je $0,5 \text{ mm h}^{-1}$ a je úměrná sumě ($h^2 + k^2 + l^2$). Soubor všech krystalových ploch určuje morfologii krystalu neboli jeho habitus. Podle podmínek krystalizace nemusí všechny krystalové plochy habitu vždy stejnoměrně vyrůst, konstantní však zůstávají vždy úhly mezi plochami (tzv. Steunův zákon). V konečném výsledku je krystalový habitus tvořen převážně plochami, které rostou nejmaleji a mají tudíž nejmenší energii. Plochy s největší energií mají největší hustotu obsazení stavebními částicemi. Nejrychleji rostoucí plochy (s největší energií) naopak většinou zarůstají.

Krystalová plocha však nenarůstá přísunem stavebních jednotek „pravidelně jako vojsko v řadě“, ale růstovými mechanismy. Z energetického hlediska se stavební jednotky nejnáze připojují ke zlomům krystalové plochy, méně ochotně k hranám a nejhůře k hladké ploše (obr. 3). Pokud není k dispozici dostatečné množství hran a zlomů, potom na hladké ploše dochází k povrchové nukleaci nebo k využití přítomných čárových defektů reálné krystalové struktury – šroubových dislokací.



Obr. 3. **Růst krystalové plochy**



Obr. 4. **Ke kinetice růstu krystalu**, δ – tloušťka tenkého laminárního filmu, c_δ – koncentrace složky na hranici filmu, kterou pokládáme rovnou koncentraci přesyčeného roztoku

Aby krystal v přesyceném roztoku rostl, musí být rozpuštěná složka transportována objemem matečného roztoku k povrchu nuklea. Tam je následně ukotvena do krystalové struktury. Podle klasické představy transport probíhá přes tenkou vrstvu roztoku (film), (obr. 4). Vrstva filmu je v dynamické rovnováze jak s povrchem krystalu na jedné straně, tak s kapalnou fází matečného roztoku na straně druhé. Tloušťka filmu δ (okolo 20–50 μm) závisí na teplotě a hydrodynamice krystalizačního systému (míchání roztoku). Vlastní krystalizace se potom dá popsat následujícími kroky:

- přenos složky z kapalně (roztokové) fáze do vrstvy filmu obklopující krystalickou fází,
- difuze složky přes vrstvu filmu,
- orientace a zabudování stavební částice do krystalové struktury,
- odvedení krystalizačního tepla do matečného roztoku.

Celkovou kinetiku krystalizace určuje nejpomalejší, tzv. řídicí děj. V nemíchaném roztoku to bude zřejmě difuze, v míchaném krystalizátoru to pravděpodobně bude zorientování a zabudování částice do krystalu. Zabudování do krystalu je zpomaleno, pokud je molekula konformačně flexibilní³.

V ustáleném stavu systému se množství složky zabudované do krystalu rovná množství, které bylo transportováno difuzí. Pokud předpokládáme, že tento děj lze popsat analogicky rychlostní rovnicí reakce prvního řádu, bude mít příslušná kinetická rovnice tvar:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{\left(\frac{\delta}{D} + \frac{1}{k_S}\right)} \cdot A \cdot (c_\delta - c_{eq}) \quad (14)$$

kde člen dm/dt znamená množství složky difundující jednosměrně plochou A za jednotku času při daném koncentračním gradientu, D [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$] je difuzní koeficient krystalizující složky v přesyceném roztoku, k_S je koeficient sdílení hmoty potřebný pro popis zakotvení stavební částice do krystalové struktury, c_δ je koncentrace složky na hranici filmu a c_{eq} je koncentrace rovnovážného roztoku.

Pokud zahrneme difuzní koeficient D , tloušťku laminárního filmu δ a koeficient k_S do celkové rychlostní konstanty krystalizace \bar{k} , potom přejde rovnice (14) na:

$$\frac{dm}{dt} = \bar{k} \cdot A \cdot \Delta c \quad (15)$$

kde Δc je přesycení roztoku (viz rov. 8).

Obecně lze odvodit, že celková rychlostní konstanta krystalizace \bar{k} je funkcí všech parametrů, které ovlivňují termodynamiku i kinetiku krystalizace.

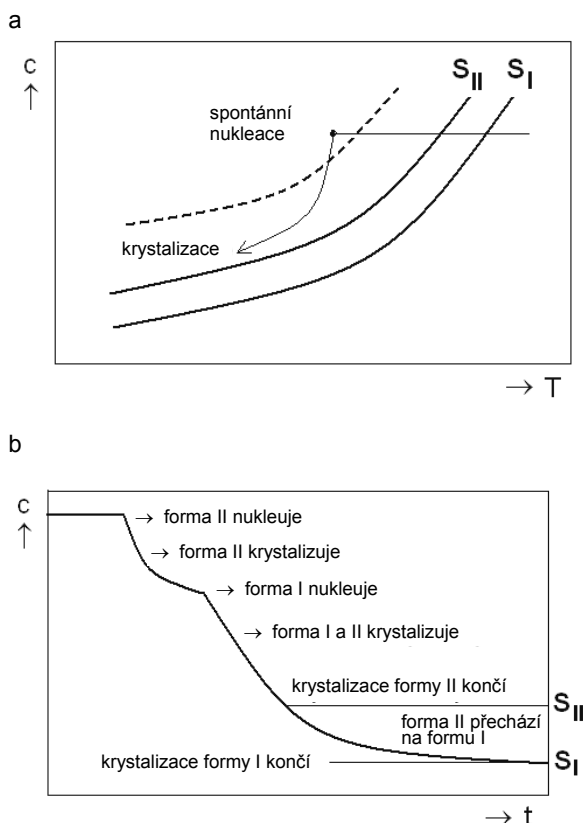
Vezmeme-li v úvahu vlastní mechanismus růstu krystalu, rychlost zabudování částice do krystalu závisí na druhé mocnině lokálního přesycení. Celkový řád krystalizace, kdy řídicími ději jsou jak difuze (první řád), tak zabudování (druhý řád), je tedy roven g ($1 \leq g \leq 2$).

V inženýrských modelech je rychlost nukleace úměrná Δc^n , kde n je vyšší než 2 (přibližně 3 až 6). To znamená, že rychlost nukleace výrazněji závisí na přesycení než je tomu u růstu krystalů.

5. Krystalizace polymorfů

V polymorfním systému je za definovaných podmínek vždy jeden polymorf (solvát) stabilní a ostatní metastabilní, tzn. z termodynamického hlediska nestabilní. I metastabilní polymorfy však mohou být stále a hodit se pro lékovou formulaci. Stabilní polymorf je charakterizován:

- nejnížší Gibbsovou energií,
- nejnížší rozpustností v libovolném rozpouštědle,
- nejnížší rozpouštěcí rychlostí,
- nejnížší biodostupností,
- nejnížší reaktivitou,
- nejnížším parciálním tlakem,
- nejvyšším bodem tání.



Obr. 5 a) Spontánní nukleace a krystalizace dvou polymorfů. Stabilnější forma I je méně rozpustná (S_I). Dříve nukleuje a krystalizuje nestabilní forma II. b) Časový průběh (t) spontánní nukleace a krystalizace dvou polymorfů. Výsledkem je směs dvou forem I a II, která v ideálním případě (dlouhodobě stání suspenze) přechází na stabilní formu I

Termodynamická stabilita a nestabilita polymorfů vyplývá z diagramů energie-teplota ($E - T$). Pro krystalické pevné látky platí:

$$H = U + PV \approx U \quad \text{a} \quad G = H - TS \approx U - TS \quad (16)$$

takže z diagramů $E - T$ se používají především grafy $H - T$ a $G - T$.

Při krystalizaci v polymorfním systému obvykle krystalizují nejdříve nestabilní polymorfy, které se posléze transformují na stabilní formu.

Pro ilustraci uvažujme dimorfní systém, který obsahuje stabilní (I) a nestabilní (II) formu (obr. 5). Při ochlazení systému je nejdříve protnuta rozpouštěcí křivka formy I, která roztok přesycuje, forma II je zatím nenasytjena. Posléze je přetnuta i rozpouštěcí křivka formy II a obě formy jsou v roztoku přesycené. Pro spontánní nukleaci je zapotřebí ještě dalšího přesycení za hranici metastabilní zóny. Jako první začne vždy nukleovat a krystalizovat nestabilní, rozpustnější forma II a potom forma I. Forma II ve vzniklé dimorfní směsi nakonec v ideálním případě konvertuje na stabilní formu I. Popsaný proces je výsledkem platnosti empirických pravidel Gay-Lussaca⁴ a Ostwalda⁵.

V polymorfních systémech rozlišujeme dva typy přechodů: enantiotropní a monotropní. Při enantiotropii je možná polymorfní přeměna v pevném stavu, v monotropii je polymorfní přeměna možná pouze v roztoku. Jak uvedla ve své prezentaci Štěpánková⁶, mohou nastat 4 eventuality z hlediska udržení žádaného polymorfu v systému:

- 1) termodynamicky stabilní forma v monotropním systému – žádná transformace v jinou formu nenastane,
- 2) stabilní forma v enantiotropním systému – nutno dodržet podmínky existence (teplota, tlak, relativní vlhkost),
- 3) metastabilní forma v monotropním systému – fázová transformace řízena kinetikou, pro uchování nutno dodržet náročné podmínky (nízká teplota, bezvodé prostředí),
- 4) metastabilní forma v enantiotropním systému – nutno změřit fázové diagramy $H - T$ a $G - T$ pro stanovení termodynamických vztahů v systému.

Originální farmaceutická firma k výrobě zpravidla vybere termodynamicky stabilní polymorf (hydrát, jiné solváty se používají pouze jako možné prekurzory), u kterého je zaručena reprodukovatelnost výrobních šarží a stabilita jak při formulaci, tak do expirace léčivé formy. Generické firmy, např. z důvodu obejití patentové ochrany nebo terapeutických výhod, volí nestabilní polymorf (hydrát). Pro cílenou výrobu nestabilního polymorfu (hydrátu) se používá očkovaná krystalizace. Problém nastává, když není k dispozici krystalizační očko, protože univerzální technika, jak usměrnit polymorfní chování určité API žadaným směrem, tj. robustně a reprodukovatelně vyrábět určitý polymorf, neexistuje. To souvisí se současnou absencí fundamentální teorie polymorfismu. O tom, jaký polymorf vykristalizuje, se rozhoduje v prenukleačním stadiu, tedy u molekulárních agregátů, na základě kompetice kinetických a termodynamických fakto-

Tabulka I

Faktory ovlivňující, který polymorf (solvát) vykristalizuje z roztoku, a metody transformace na jiný polymorf

Faktory	Metody
teplota a tlak při krystalizaci	sublimace
rychlost ochlazení nebo odpařování roztoku	ochlazení taveniny
stupeň přesycení roztoku	desolvatace (dehydratace)
zvolené rozpouštědlo (srážedlo)	rekrytalizace z jiného rozpouštědla, resp. směsi rozpouštědel
obsah vody (jiného kosolventu) ve finálním rozpouštědle	změna pH
přítomnost nečistot, aditiv v roztoku	rekrytalizace v suspenzi
rychlost dosažení přesyceného roztoku	zahřívání (při enantiotropii)
doba stání produktu v matečném roztoku	lyofilizace
intenzita míchání roztoku	
koncentrační a teplotní gradienty v roztoku	
zvukové, ultrazvukové, mikrovlnné, laserové, akustické nebo jiné rázy	

rů. Vzhledem k tomu, že energetické rozdíly mezi polymorfy jsou někdy velmi malé, snadno se může stát, že vykristalizuje jiný polymorf, než si přejeme. Faktorů, které ovlivňují krystalizaci (nukleaci), zrovna tak jako možných metod krystalizace polymorfů je celá řada (tab. I). Některé jsou velmi subtilní, a je obtížné mít všechny parametry krystalizace dokonale a reprodukovatelně pod kontrolou ve výrobním měřítku. I u technologie, která byla doposud bezproblémová a vedla vždy k požadovanému polymorfu, může dojít k jevu, který Dunitz a Bernstein nazvali „disappearing polymorph“ (ztracený polymorf)⁷. Dlouho vyráběný polymorf se najednou nedaří reprodukovat. Příčinou je zřejmě skutečnost, že (náhodou?) vzniknou mikroskopická prenuklea jiného polymorfu, která kontaminují krystalizační zařízení, příp. jsou přítomná ve vzduchu a tak může tvrdošijně krystalizovat vždy nechtěný polymorf a pokusy vykristalizovat jiný na stejném místě jsou dlouhodobě neúspěšné.

Známým příkladem je nezvládnutelné dimorfní chování ritonaviru (inhibitor HIV-proteasy, léčivá forma Norvir[®], Abbott Laboratoires). V roce 1996 bylo toto léčivo uvedeno na trh, přičemž ritonavir byl znám pouze v jedné formě. Po dvou letech prodeje, v roce 1998, najednou přestaly u vyráběných šarží souhlasit disoluční testy a z polotuhého léčiva začala vypadat substance. Výzku-

mem se zjistilo, že se jedná o nový stabilní polymorf, později označený jako forma II, přičemž původně vyráběná forma byla označena jako I. Bylo zjištěno, že rozpustnost formy II je významně nižší než formy I. Forma II záhy kontaminovala výrobu a veškeré vyrobené šarže formy I přecházely samovolně na formu II. Je zajímavé, že před rokem 1998 nebyla forma II v šaržích vůbec detegována. K vyřešení dimorfie ritonaviru byla nasazena značná výzkumná kapacita, ovšem problém se nepodařilo uspokojivě zvládnout, takže firma Abbot byla nucena v roce 1999 přeformulovat Norvir® na roztok⁸.

V poslední době je snahou kontrolovat a řídit pre-nukleační a nukleační mechanismy přímo v molekulárním měřítku („crystal engineering“)⁹. K tomuto účelu se využívají různé, nukleaci vyvolávající povrchy, např. polymery, Blodgett-Langmuirovy filmy, grafit, specificky orientované krystalové plochy substrátů atd. Tyto povrchy specificky interagují s pre-nukleačními klastry. Pokud má určitý polymorf podobnou geometrii mřížky jako substrát, nastává epitaxiální růst. U polymorfu, který vůči substrátu vykazuje značnou mřížkovou inkoherenzi (nesouměřitelnost) se růst zablokuje. To znamená, že substrátový povrch zde má funkci polymorfně selektivní. Jako příklad lze uvést selektivní nukleaci 6 konformačních polymorfů 5-methyl-2-[(2-nitrofenyl)amino]-3-thiofenkarbonitrilu na různých plochách monokrystalu kyseliny pimelové¹⁰. Někdy lze použít i očkování podobnou strukturou („tailor-made impurities“), které snižují nukleační bariéru.

Polymorfni systémy jsou komplikované, což je způsobeno především množstvím možných hydrátů a solvátů, které může molekula v pevném stavu vytvářet. Rekordmanem je zřejmě sulfathiazol, který vytváří přes 100 různých solvátů¹¹. Počet „čistých“ polymorfů pouze výjimečně dosahuje pěti. Předmětem farmaceutického vývoje je především anhydrát (ansolvát), tzn. „čistý“ polymorf, který vznikne buď přímou krystalizací nebo sušením (dehydratací, desolvatací) hydratovaných (solvatovaných) fází. Pokud anhydrát z nějakého důvodu použít nelze, např. z patentového, lze pro přípravu lékové formy použít i hydrát. Solváty se pro formulaci obvykle nepoužívají, ale jsou důležitými prekurzory, které desolvatací poskytují metastabilní, ale kineticky stálé fáze, které nelze vykrytalovat z roztoku. Příkladem jsou krystalové formy námeloového alkaloidu cabergolinu¹².

V případě komplikovaných polymorfni systémů může zjednodušení, resp. obejítí problému polymorfismu, spočívat v přechodu na vhodnou sůl, pokud lze substanci převést na kyselou nebo zásaditou formu. Např. u námeloového alkaloidu terguridu (léčba parkinsonismu) je známo 7 krystalových forem, zatímco u protonizované formy, terguridu hydrogenmaleátu, polymorfie pozorována dosud nebyla. Léková forma Mysalfon® (Zentiva), kde aktivní substancí je tergurid, je formulována z hydrogenmaleátu monohydrátu¹³.

Jinou technikou je krystalizovat tzv. kokrystal. Kokrystal je obecná sloučenina typu hostitel-host, kdy původní hostitelská struktura substance je synteticky doplněna hostem, který není solventem. Host ze struktury kokrystalu

snadno nevytěká (nedesolvatuje) a tím se kokrystal liší od solvátů. To proto, že se mezi složkami často vytváří pevné H-můstky. Je popsána řada kokrystalů, většinou s jednoduchým poměrem mezi hostem a hostitelem (1:1, 1:2 nebo 2:1). Příkladem je kokrystal mezi acetaminofenem (paracetamolem) a piperazinem a mnoho dalších¹⁴. Kokrystal lze definovat i jinak, např. jako obecné multi-komponentní sloučeniny, kam patří i soli, hydráty a solváty. Pokud dále definujeme solvent, můžeme z této skupiny vydělit solváty (hydráty)¹⁵.

6. Krystalizace ve farmaceutické výrobě

Krystalizace finální API není ve farmaceutické výrobě kontinuální proces, ale probíhá v šaržích jako výroba chemických specialit. Většinou se jedná o několikastupňovou syntézu. Optimalizace krystalizačního procesu vyžaduje získání informací o všech parametrech systému, aby mohly být nastaveny krystalizační podmínky v provozním měřítku.

Především se jedná o „screening“ polymorfniho chování a charakteristiku jednotlivých polymorfů a hydrátů (solvátů). Komplexní „screening“ na polymorfismus zvolené API může zahrnovat až několik tisíc krystalizačních experimentů na krystalizačním automatu, provedených kombinatoriálně při použití 20 a více rozpouštědel (tab. II) a jejich směsí včetně variace dalších krystalizačních podmínek. Identifikace polymorfů se provádí v krystalizačním důlku *in situ* vhodnou analytickou metodou, např. RTG práškovou analýzou. Užitečnou pomůckou je nedávno vytvořená databáze polymorfů, která obsahuje jejich kompletní fyzikálně-chemická a analytická data¹⁷.

Dalším důležitým parametrem je rovnovážná rozpouštěcí křivka zvoleného polymorfu (hydrátu), která může být získána z fázového diagramu, resp. z jeho části.

Tabulka II
Přehled 20 nejpoužívanějších rozpouštědel (kromě vody). Používání rozpouštědel (solventů) je ve farmacii stanoveno směrnici ICH Topic Q3C (cit.¹⁶)

Rozpouštědlo	
<i>N,N</i> -dimethylformamid (DMF)	dichlormethan
dimethylsulfoxid (DMSO)	chloroform
dioxan	methanol
<i>p</i> -xylen	acetan
benzen	<i>i</i> -propanol
tetrahydrofuran (THF)	cyklohexan
acetonitril	ethylacetát
kyselina octová	ethanol
tetrachlormethan	diethylether
toluen	hexan

Významná je především závislost koncentrace na teplotě, ale v případě stanovení hranice existence anhydrátu a hydrátu v systému i závislost koncentrace na obsahu vody ve finálním rozpouštědle. Velmi důležité je stanovení šířky metastabilní oblasti (resp. křivky metastabilní oblasti), ve které se vede krystalizace. Šířka metastabilní oblasti je stanovena jako teplotní interval (podchlazení), kdy na horní hranici začnou vznikat první krystaly a pod dolní hranici se začnou první krystaly rozpouštět (viz obr. 2). Tuto šířku lze stanovit buď vizuálně, mikroskopicky nebo v zařízení, které převádí gradient koncentrace na gradient indexu lomu (Töplerova metoda)¹⁸.

Typické hodnoty šířky jsou okolo 10 K. Šířku metastabilní oblasti nejvíce ovlivňují přítomné nečistoty v matečném roztoku, někdy až o 50 % (cit.¹⁹), vliv způsobu nukleace je méně významný. Znalost šířky metastabilní oblasti poskytuje především informaci, kdy dojde k nechtěné spontánní nukleaci, ale i informaci, kdy zahájit očkovanou nukleaci. Nukleace nastává v přesyceném roztoku a toho lze dosáhnout:

- odpařováním rozpouštědla,
- ochlazením roztoku,
- přidáním antisolventu (vysrážení produktu),
- změnou pH,
- přidáním látky, která chemickou reakcí vytvoří žádaný produkt (tzv. reakční krystalizace),
- k přípravě jak krystalické, tak amorfni API lze použít i techniku lyofilizace.

Ve výrobě se často používá technika přidání antisolventu („srážedla“), aby se skokově snížila rozpustnost krystalizované API v matečném roztoku a tím se dosáhlo co největšího výtěžku. Např. přídavek vody vysráží API z polárního organického rozpouštědla a naopak polární organické rozpouštědlo vysráží API z vodných roztoků. Jako srážedlo lze také použít kyselinu nebo zásadu, pokud je rozpustnost API výrazně závislá na pH. To lze využít např. u karboxylových kyselin, protože snížením pH vodných roztoků jejich solí vznikají volné (nedisociované) kyseliny, jejichž rozpustnost ve vodě bývá velmi nízká. Při použití techniky vysrážení je požadována rozpustnost API v rozmezí 1–10 mg ml⁻¹. Formálně podobná je krystalizace chemickou reakcí po přidání reagentu k roztoku, kdy výchozí složka a produkt se výrazně liší rozpustností v daném rozpouštědle.

Krystalizace změnou teploty, zpravidla ochlazením roztoku, se často používá v případě, když je rozpouštěcí křivka API výrazně teplotně závislá. Při použití této metody je výhodné, když rozpustnost API leží v rozmezí 10 až 100 mg ml⁻¹. Pokud rozpustnost leží mimo toto rozmezí, získá se buď malý výtěžek (při nižší hodnotě) nebo velké, pomalu rostoucí krystaly (při vyšší hodnotě). Pokud nevyhovuje hodnota rozpustnosti v jednom rozpouštědle, lze požadovaného rozmezí dosáhnout použitím směsi rozpouštědel.

Krystalizace odpařováním rozpouštědla, příp. vakuová krystalizace, přichází v úvahu, když rozpouštěcí křivka právě není výrazně teplotně závislá. Pro výslednou kvalitu

produktu je důležitá i rychlost dosažení přesyceného roztoku. Hodnota rozpustnosti API při technice odpařování by měla být >10 mg ml⁻¹.

Při vysrážení produktu většinou dochází k velkému přesycení a k nebezpečí nekontrolované spontánní nukleace a následně rychlé krystalizace, kdy z roztoku naráz vypadne až 50 % krystalů²⁰. Kontrolované rychlosti nukleace a tím záruky reprodukovatelnosti šarží se dosahuje přidáním krystalizačních oček požadovaného polymorfu (stabilního nebo zvoleného metastabilního). Také lze využít např. ultrazvuku nebo při krystalizaci z vody zavádění páry pod hladinu přesyceného roztoku.

S očkovanou nukleací jsou spojeny dva problémy. Jaké množství oček je potřeba k úspěšné krystalizaci a v jakém okamžiku očka do roztoku přidat? Empiricky byla stanovena hmotná bilance²¹ mezi velikostí oček (L_S), velikostí krystalů produktu (L_P), hmotností produktu (M_P) a hmotností oček (M_S), která konstatuje, že prakticky veškerá hmota naroste na vložených očkách (tzn., že sekundární nukleace během procesu je prakticky nulová):

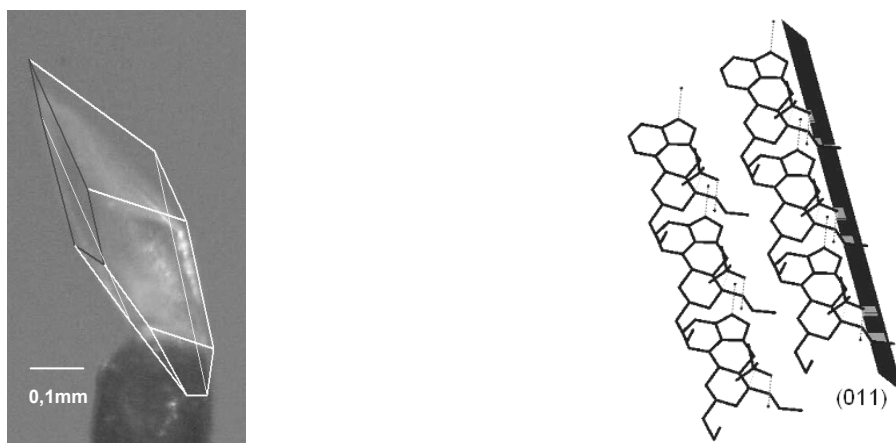
$$L_P / L_S = (M_P / M_S)^{1/3} \quad (17)$$

Oček se přidává max. do 10 hm.% výtěžku, což v průmyslovém měřítku („scale up“) může představovat i několik desítek kilogramů požadovaného produktu. Očka se do roztoku doporučuje²⁰ přidat v ¼ až ½ šířky metastabilní oblasti, ve směru od rovnovážné rozpouštěcí křivky, a nejlépe ve formě krystalické kaše, ve které jsou očka „aktivována“. Mletí oček pro aktivaci se nedoporučuje, spíše mají být čerstvě krystalizována. To lze někdy obtížně splnit, protože se většinou používají očka oddělená z předchozí šarže. Při první šarži ovšem vzniká problém, kde očka opatřit. To lze řešit výrobou menšího množství v laboratorním měřítku. Pokud jsou problémy s krystalizací oček nestabilního polymorfu nepřekonatelné, pak do arsenálu generických firem patří i jejich extrakce z tablet konkurence. Úspěšná očkováná krystalizace je i empirickou záležitostí zkušeného obsluhujícího personálu. Na druhé straně má očkováná krystalizace svá omezení. Pokud rozpouštěcí křivka metastabilního polymorfu kříží hranici metastabilní oblasti stabilnějšího polymorfu, pak tento metastabilní polymorf nelze vykrystalovat očkováním při ochlazení roztoku.

Důležitou podmínkou úspěšné krystalizace je, aby vznikající krystaly vytvářely s roztokem suspenzi, která je stále promíchávána. Pro kvalitu výsledného produktu jsou důležité fyzikální vlastnosti suspenze, např. její viskozita a hustota, což ovlivňuje možnost sedimentace, která je nežádoucím faktorem. Krystaly nesmí klesat na dno krystalizátoru, kde mají tendenci se shlukovat do agregátů. Problém agregace krystalů pak komplikuje následující technologické stupně výroby léčiva a sice mikronizaci (mletí) a vlhkou granulaci.

Řešení problému stabilizace metastabilního polymorfu bylo již uvedeno v kap. 5. V některých případech pomohou i aditiva²².

Dalším sledovaným parametrem je velikost vznikajících krystalů. Pokud jsou krystaly příliš velké, dochází



Obr. 6. Racionalizace tvaru a růstu krystalu pergolidu methansulfonátu (mesylátu) formy I. Vlevo je na krystalu černě ohraničena rovina (011) a vpravo je tato rovina vyznačena v krystalové struktuře (obrázek laskavě poskytli Dr. Alexandr Jegorov, Ivax Pharmaceuticals a Dr. Jan Čejka, VŠCHT Praha)

k jejich oděru a ke vzniku mikrokrytalického prachu, na kterém může docházet k další, nežádoucí nukleaci. Kvalitu krystalů lze ovlivnit geometrií a typem krystalizátoru a operačními podmínkami (hydrodynamikou). Jedná se o způsob a rychlost míchání suspenze, tvar míchadla, velikost krystalizátoru, umístění míchadla atd.

Velikosti krystalických API se běžně pohybují v rozmezí 10–50 μm . Někdy se vyrábí i větší krystaly – až stovky μm , ale jen tehdy, když jsou speciálně požadovány pro vývoj lékové formy. To se využívá např. při přímé tabletaci API bez granulace. V tomto případě musí být rozpustnost API velmi dobrá a velikost krystalů nesmí ovlivnit disoluční profil substance. Velké krystaly nesmí způsobit kolísání obsahu API v tabletě.

Sledovaným parametrem produktu je také tvar krystalů (krystalový design). Tvar krystalů určuje důležité mechanické vlastnosti produktu, jako je sytná hustota, filtrovatelnost, mikronizovatelnost aj. a kromě toho ovlivňuje i vlastnosti formulací. Polymorfy jedné API se obvykle liší krystalovým tvarem, ale i jeden polymorf může vytvořit několik různých habitů. Tvarově se liší krystaly např. různých solvátů β -estradiolu, ale i monomorfní acetylsalicylová kyselina (aspirin) krystaluje v různých tvarech²³. Tvar krystalů lze především ovlivnit použitým rozpouštědlem, resp. směsí rozpouštědel, speciálně i obsahem vody v rozpouštědle²⁴. Rozpouštědla lze podle příbuznosti hodnot jejich parametrů (např. polarita, dipólový moment, viskozita, povrchové napětí, bod varu, hustota aj.) kategorizovat do skupin²⁵, což pomáhá při vytváření cíleného krystalového designu.

Tvar krystalů lze ovlivnit i krystalizačními aditivy, které se přednostně adsorbují na určité plochy a tím blokují jejich růstovou rychlost. Princip působení aditiv spočívá v tom, že každá krystalová plocha má v povrchové vrstvě jinak orientovanou stavební molekulu, a aditivum se naváže pouze na určité orientace. Jako aditivum lze použít např. močovinu, iontové soli, kyselinu octovou²⁶, aj. Kla-

sickým příkladem je chlorid sodný, který z vodného roztoku běžně krystalizuje v krychlich, zatímco v přítomnosti několika procentního roztoku močoviny v oktaedrech. Firmou Accelrys je nabízen simulační software Morphology²⁷, který umožňuje predikovat habitus krystalu při krystalizaci z vybraného solventu v přítomnosti aditiv a při zahrnutí efektů způsobených nečistotami.

Tvar krystalů je také ovlivněn stupněm přesycení (stupeň přesycení $S > 1$ je definován poměrem $S = c/c_{\text{eq}}$, kde c znamená koncentraci uvažovaného přesyceného roztoku). Při rychlé krystalizaci za velkého přesycení vznikají dendrity. Jsou to stromkovité útvary, jejichž tvar lze vysvětlit tím, že se difuzí nestačí přivést k povrchu dostatečné množství materiálu a přednostně rostou pouze významné krystalové směry. Také se nestačí odvést krystalizační teplo a tak se v bezprostředním okolí krystalu snižuje stupeň přesycení.

Klíčovou úlohu má tvar krystalů u pulmonárních pevných lékových forem, používaných např. při léčbě bronchiálního astmatu (Seretide[®], GlaxoSmithKline). Při inhalaci musí částice léčiva, právě v závislosti na svém optimálním aerodynamickém tvaru, s jistotou doletět až do plic.

Kombinací programů CrysAlis²⁸ a Mercury²⁹ lze racionalizovat tvar a vysvětlit růst krystalu. Na obr. 6. je znázorněna rovina (011) a na ní kolmo je směr nejpomalejšího růstu krystalu. Naopak nejrychleji roste krystal právě podél roviny (011). Tento efekt je snadno vysvětlitelný. Ve směru nejrychlejšího růstu dochází k řetězení molekul prostřednictvím vodíkových vazeb mezi pergolidem a aniontem kyseliny methansulfonové. Molekula, která se z tohoto směru přiblíží, je pevně zachycena vodíkovými vazbami, přičemž vznik vazeb kompenzuje přechod ze stavu o vyšší entropii k entropii nižší, odpovídající více uspořádanému systému. Naopak v kolmém směru k rovině (011) se molekula přiblížuje pouze jednou ze svých stran, nedochází k vytvoření silných vazeb, molekula je zachyce-

na pouze slabými silami a růst krystalu ve směru kolmém k rovině (011) je proto nejpomalejší.

Podmínky krystalizace a krystalový tvar produktu mohou být průmyslovým výrobcem i patentově chráněny. Příkladem je patentový spor firem Monsanto a Ajimoto o krystalový tvar aspartamu²⁶ (dipeptid kyseliny asparagové a fenylalaninu), který je v potravinářství používán jako umělé sladidlo (100–200× sladší než sacharosa). Originální výrobce, firma Monsanto, produkovala aspartam pod komerčním názvem Nutra-Sweet[®], který obsahoval tenké jehličkovité krystaly, délky několika mm, které měly tendenci se rozpadat na ultrajemný prach. To samozřejmě způsobovalo problémy s filtrací a sušením produktu, který byl v této formě nepřilíši vhodný k tabletaci.

Konkurenční výrobce, fa Ajimoto zjistila, že ochlazením vodného roztoku bez míchání vznikají snopkovité krystaly aspartamu, které mají daleko lepší technologické parametry než konvenční jehličkovité krystaly fy Monsanto. Podstatou vyvolaného patentového sporu bylo rozhodnout, zda produkty firem Monsanto a Ajimoto jsou stejné nebo nikoliv. Po několika letech sporů vydala v roce 1997 Apelační rada Evropského patentového úřadu rozhodnutí, kterým uznala technologii firmy Ajimoto při produkci krystalů aspartamu za nový patentově chráněný postup.

7. Závěr

Vzhledem k převažující produkci pevných lékových forem je krystalizace ve farmaceutické výrobě nejdůležitějším čistícím a separačním procesem. Velmi rozšířený je polymorfismus farmaceutických substancí a zvláště nekontrolovatelné polymorfni přechody nutí výrobce, aby krystalizace požadovaného polymorfu z roztoku byla pod důkladnou kinetickou a termodynamickou kontrolou. Při spontánní nukleaci typicky krystalizuje jako první metastabilní polymorf, který pak přechází pomaleji či rychleji na stabilnější formu, takže často je produktem polymorfni směs. Kontrolovaná krystalizace aktivních substancí ve farmaceutické výrobě se provádí očkovaním roztoku krystaly produktu. Tím je zaručena reprodukovatelnost výrobních šarží i kvalita produktu. Technika očkovaním však vyžaduje pečlivou znalost systému (polymorfni chování, křivky rozpustnosti, šířky metastabilních oblastí), aby bylo možné určit přesný okamžik, kdy očka do roztoku přidat a v jakém množství. Dalšími důležitými faktory cílené krystalizace jsou typ použitého krystalizátoru, jeho hydrodynamika, použité rozpouštědlo, resp. směs rozpouštědel a krystalizační aditiva.

Sledovanými parametry výsledného produktu jsou: výtěžek, chemická a fyzikální (polymorfni) čistota krystalů, distribuce jejich velikostí, krystalový tvar a obsah zbytkových rozpouštědel.

Autor děkuje Dr. Q. Smejkalovi za příspěvní k této práci a pánům A. Jegorovi, J. Hostomskému, J. Jirmanovi a J. Hájičkovi za podnětné připomínky.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR č. 6046137302.

LITERATURA

1. Kratochvíl B.: Čs. čas. fyz. 55, 576 (2005).
2. (a) Nývlt J., Hostomský J.: *Průmyslová krystalizace*. Edice MAPRINT. Nakladatelství Procesní inženýrství, Praha 1996; (b) Nývlt J., Söhnle O., Matuchová M., Broul M.: *The Kinetics of Industrial Crystallization*. Academia, Praha 1985; (c) Myerson S. A. (ed.): *Handbook of Industrial Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Boston 1993; (d) Mullin J. B.: *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Boston 2001.
3. Yu L., Reutzel-Edens S. M., Mitchell Ch. A.: *Organic Process Research & Development* 4, 396 (2000).
4. Verma A. R., Krishna P.: *Polymorphism and Polytypism in Crystals*. John Wiley, New York 1966.
5. Ostwald W.: *Z. Physik. Chem.* 22, 289 (1897).
6. Štěpánková H. v prezentaci: Vliv polymorfismu na vlastnosti léčiv. 3. odborná konference VÚFB: Vliv polymorfismu na chování farmaceutických látek. VÚFB Praha, 12.–13.11. 2003.
7. Dunitz J., Bernstein J.: *Accts. Chem Res.* 28, 193 (1995).
8. Chemburkar S. R.: *Organic Process Research & Development* 4, 413 (2000).
9. http://en.wikipedia.org/wiki/Crystal_engineering. Staženo dne 16. 9. 2006.
10. Mitchell C. A., Yu L., Ward D. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 10830 (2001).
11. Bingham A. L., Hughes D. S., Hursthouse M. B., Lancaster R. W., Tavener T. L., Threfall T. L.: *Chem. Commun.* 2001, 603.
12. Jegorov A., Cvak L., Bednář R., Čejka J., Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I.: *Struct. Chem.* 17 (1), 131 (2006).
13. Hušák M., Kratochvíl B., Sedmera P., Stuchlík J., Jegorov A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 58, 2944 (1993).
14. Sborník konference: Pharmaceutical co-crystals. IQPC. 25th–27th September, Amsterdam 2006.
15. Haynes D. A., Jones W., Motherwell S. W. D.: *J. Pharm. Sci.* 94, 2111 (2005).
16. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Staženo 16.9.2006.
17. Mutz M.: RADAR: A Global Database Bridging the Gap Between Research and Development. ACD/Labs 7th Annual European Users Meeting. Obernai 2006.
18. Nývlt J.: *Rovnováhy tuhá fáze-kapalina*. Academia, Praha 1975.
19. Beckman W., Otto W., Budde U.: *Organic Process Research & Development* 5, 387 (2001).
20. Beckmann W.: *Organic Process Research & Development* 4, 372 (2000).
21. Davey R., Garside J.: *Introduction to Crystallization*. Oxford University Press. Oxford 2000.
22. Garekani H. A., Ford J. L., Rubinstein M. H., Rajabi-Siahboomi A. R.: *Pharm. Res.* 13, 209 (1996).
23. Byrn S. R., Pfeiffer R. R., Stowell J. G.: *Solid-State*

- Chemistry of Drugs*. 2. vydání. SSCI. West Lafayette 1999.
24. Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I., Cvak L., Jegorov A., Böhm S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 479 (2002).
 25. Hilfiker R., De Paul S. M., Szelagiewicz M., v knize: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hilfiker R., ed.), str. 290. Wiley-VCH, Weinheim 2006.
 26. Bernstein J.: *Polymorphism in Molecular Crystals*. Clarendon Press, Oxford 2002.
 27. <http://www.accelrys.com/products/mstudio/modeling/crystallization/morphology.html>. Staženo 16.9. 2006.
 28. Oxford Diffraction's the crystallographic processing and diffractometer control software CrysAlis. <http://www.oxford-diffraction.com>. Staženo 17.9.2006.
 29. Bruno I. J., Cole J. C., Edgington P. R., Kessler M., Macrae C. F., McCabe P., Pearson J., Taylor J.: *Acta Crystallogr. B*58, 389 (2002).

B. Kratochvíl (*Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Crystallization of Pharmaceutical Substances**

The theoretical background and crystallization techniques used in pharmaceutical manufacture are reviewed. Processes of primary and secondary nucleation, thermody-

namics and kinetics of crystal growth and the phenomenon of polymorphism and polymorphic transitions are introduced. Polymorphism is a keyword of considerable importance in the pharmaceutical industry. Most pharmaceutical substances crystallize in more than one solid state form, whether they are polymorphs or solvates or both. Crystallization of the required polymorph from a solvent must be under kinetic and thermodynamic control because possible polymorph transformations are influenced by many parameters of the crystallizer. The phase nucleated during a primary (spontaneous) nucleation is a typically metastable polymorph. Unstable polymorphs have a tendency to transform to more stable ones, and finally to the thermodynamically stable form. Crystallizations in the pharmaceutical industry are often carried out batchwise. Changes in the polymorphic form of the batches produced are seen as indicative of changes in the crystallizing conditions, so seeding techniques are used for batch reproducibility. The development of seeding strategies is facilitated by certain data on the system (polymorphic behaviour, solubility curves, widths of metastable zones). Special attention is paid to the preparation of the seed, optimisation of the seeding strategy and the amount of the seed added. The quality of the product (crystal size, shape, purity) and the choice of the solvent are also discussed. An example of the patent suit between Monsanto and Ajimoto companies concerning the crystal shape of aspartam is mentioned for illustration.

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze nabízí zaměstnání

Pozice: referentka na studijním oddělení děkanátu Fakulty chemické technologie VŠCHT Praha
Pracovní náplň: doktorské studium, agenda vědy a výzkumu

Požadavky: úplné střední vzdělání, pasivní znalost a.j., dobrá znalost práce s PC (Excel, Word), komunikativnost, vstřícnost, přátelský přístup

Co nabízíme: příjemný pracovní kolektiv, práce s mladými lidmi, možnost využití školních rekreačních zařízení, příspěvek k důchodovému pojištění, pravidelné nabídky kulturních akcí

Nástup: 1.5. 2007

Úvazek: 40 hodin/týden

Platové zařazení B4, podle tarifních tříd VŠCHT Praha

Nabídky se stručným životopisem, doloženým vzděláním a přehledem dosavadní praxe zasílejte na adresu:

Vysoká škola chemicko – technologická v Praze

Ing. Pavla Vlčková

Personální odbor

Technická 5

166 28 Praha 6