**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Полиморфизм** |  | **ОФС.1.1.0017** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0017.15** |

|  |
| --- |
|  |

Полиморфизм кристаллических веществ − способность соединений одинакового химического состава, в твёрдом состоянии, существовать в различных кристаллических формах (полиморфных модификациях) Каждая полиморфная модификация устойчива в определённых интервалах температуры, давления и других внешних условий.

Вещества, которые находятся в некристаллическом твёрдом состоянии, называются аморфными. В случае если это явление наблюдается у химического элемента (например, серы), вместо термина «полиморфизм» используется термин «аллотропия».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Свойства полиморфных модификаций действующего вещества проявляются в лекарственных формах с твёрдой дисперсной фазой: в суспензиях, гранулах, таблетках, капсулах и др., что необходимо контролировать соответствующими методами.

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

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

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

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

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

I. Дифракция рентгеновских лучей:

1. Рентгеноструктурный анализ;

2. Метод порошкового рентгеноструктурного анализа.

II. Спектральные методы:

1. Cпектрометрия в инфракрасной области;

2. Рамановская спектрометрия;

3. Твёрдофазная спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

III. Термоаналитические методы:

1. Термогравиметрия;

2. Дифференциальная сканирующая калориметрия;

3. Термомикроскопия.

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

V. Растворимость и скорость растворения.

VI. Плотность

VII. Биологические методы.

Эти методы дополняют друг друга, поэтому часто используют комплекс различных методов исследования.

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