

UVOD

Tijekom razvoja i proizvodnje aktivnih farmaceutskih supstanci (API) ključan je postupak kristalizacije prilikom kojeg se dobiva API odgovarajuće kvalitete i željenih fizikalnih svojstava. Velika važnost je i na kristalnoj formi produkta; obzirom da se patentna odobrenja odnose na točno određenu formu te da različite forme imaju različita fizikalna i/ili kemijska svojstva bitno je moći konzistentno dobivati kristal tražene polimorfne forme i čistoće. U ovom istraživanju razvojni tim radio je na izolaciji sulfonatne soli API-ja forme A. Prilikom uvećavanja procesa dobivanja API forme A neočekivano se pojavljuje nova, stabilnija forma u obliku hidrata, forma B. Nakon laboratorijske šarže kod koje je prvi put izolirana takva forma, svi eksperimenti po standardnom postupku, neovisno o proizvodnoj lokaciji ili polaznim materijalima, rezultiraju novom formom B.

MATERIJALI I METODE

Hidrat API-ja, forma B pri određenim procesnim uvjetima prelazi u anhidrat, željenu formu A. Kristali forme B u praškastom stanju suspendirani su u acetonu pri sobnoj temperaturi. Nastala suspenzija grije se na zadanu temperaturu nakon čega se u izotermnim uvjetima određeno vrijeme odvija proces dehidratacije. Nakon potpune polimorfne transformacije, suspenzija je hlađena na sobnu temperaturu. Kristali su separirani vakuum filtracijom od matičnih lugova, pročišćeni pranjem s acetonom te sušeni na povišenoj temperaturi do stabilne mase.

Transformacija formi praćena je procesnim laserskim konfokalnim mikroskopom *Blaze900*, koji omogućava *in situ* praćenje procesa kristalizacije u vidu promjene morfologije i praćenja linijske raspodjele veličina čestica. Rezultati dobiveni *Blaze-om* potvrđeni su klasičnim fizikalnim metodama. Kristalna forma određivana je uz pomoć rendgenske difrakcijske analize praha (engl. *X-Ray Powder Diffraction Analysis* - XRPD), a veličina i raspodjela veličina čestica metodom laserske difrakcije (engl. *Low-Angle Laser Scattering* - LALLS) na uređaju *Malvern*. Uz navedene instrumente, za vizualni pregled kristala koristio se optički i pretražni elektronski mikroskop (engl. *Scanning Electron Microscope* - SEM).



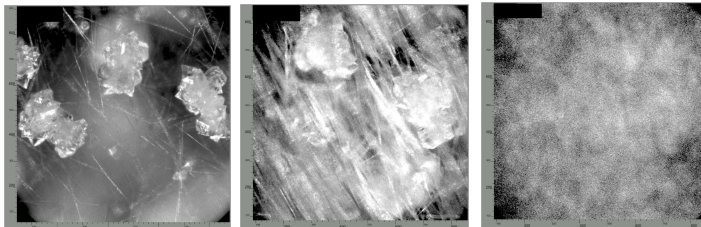
Slika 1. Blaze900 - patentirana tehnologija jednog optičkog puta
(eng. Single-Optical-Path Technology)

RASPRAVA

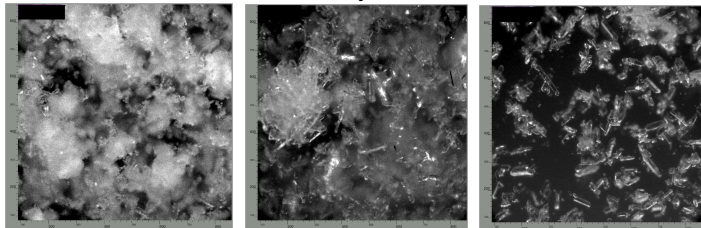
Ovisno o procesnim uvjetima, tosilat API-ja može postojati u različitim polimorfnim oblicima (hidrati, anhidrati, solvati). Naknadnom pojavom termodinamički stabilnije forme B, a zbog zahtjeva kupca (farmaceutske tvrtke), provedeni su brojni eksperimenti u različitim kristalizacijskim sustavima kako bi se sintetizirala prethodna forma, forma A.

Ovisno o omjeru organskih otapala i vode te koncentraciji sustava, sintetiziraju se različite forme API-ja. Tako npr. sustav metanol-voda rezultira smjesom formi A i D (slika 2), a iz izopropanola dobiva se forma C (slika 3). Iz acetonitrila dobivaju se kristali željene forme A no nezadovoljavajućih ostalih karakteristika (slika 4). Traženi kristal forme A zadovoljavajućih svojstava naposljetku se dobiva dehidratacijom forme B u acetonu (slika 5, lijevo). Različiti polimorfi mogu imati različite vrijednosti topljivosti u istom sustavu (slika 6). Upravo zbog manje topljivosti, tj. veće stabilnosti, u sustavu metanol-voda 95:5 pri nižim temperaturama događa se polimorfna transformacija iz forme A u formu D. Obzirom da je topljivost bitno svojstvo za daljnju formulaciju proizvoda, jasna je potreba za ponovljivim postupkom izolacije polimorfno čistog kristala.

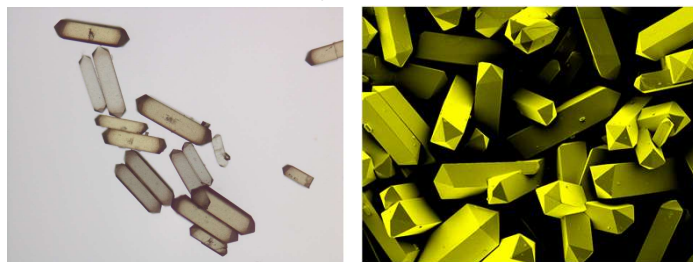
REZULTATI



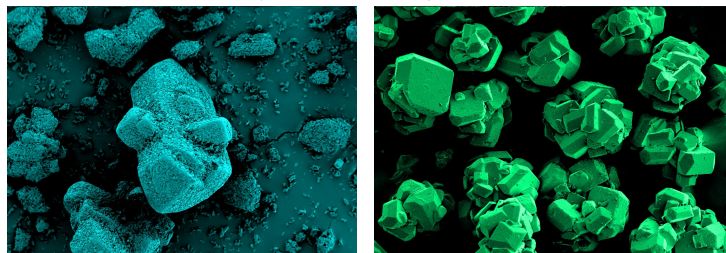
Slika 2. Postepena polimorfna transformacija forme A u formu D. Sustav metanol-voda 95:5 v/v. Mjereno Blaze-om.



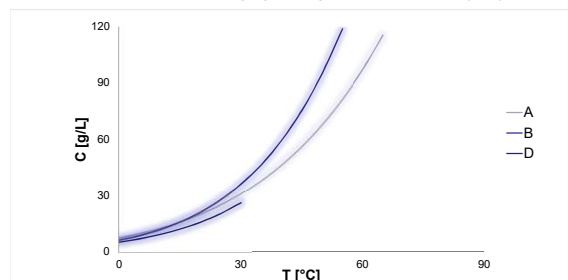
Slika 3. Forma C dobivena suspendiranjem forme B u izopropanolu pri povišenoj temperaturi. Mjereno Blaze-om.



Slika 4. Kristali forme A dobiveni iz acetonitrila. Ovi pravilni kristali, iako odgovaraju formom, nedostatke su kemijske čistoće. Snimljeno optičkim mikroskopom (prva slika) i mjereno SEM-om (druga slika).



Slika 5. Usporedba kristala forme A dobivenih dehidratacijom forme B u acetonu i kristala forme A sintetiziranih prije pojave forme B. Mjereno SEM-om.
[Zahvala Dariu Klariću, mag.ing.cheming., na provedenim SEM mjerenjima.]



Slika 6. Prikaz topljivosti formi A, B i D u sustavu metanol-voda u omjeru 95:5 v/v

ZAKLJUČAK

Neočekivanom pojavom novog polimorfa, svi dosad razvijeni procesi rezultiraju neželjenom formom. Zbog drugačijih svojstava poput topljivosti te zbog regulacijskih zahtjeva i patenata, bilo je bitno pronaći način sinteze odgovarajuće forme. Ispitivani su kristalizacijski sustavi različitih omjera komponenti otapala i koncentracije aktivne tvari. Polimorfne transformacije praćene su novim tehnologijama kao što je procesni laserski mikroskopom *Blaze900*. Kristal odgovarajuće forme i zadovoljavajuće kemijske čistoće naposljetku uspješno je pripremljen suspendiranjem i dehidratacijom naknadno otkrivenog polimorfa u acetonu.