

POLIMORFISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

THE POLYMORPHISM OF MEDICINAL SUBSTANCES

¹Tatiana Treapițina, ¹Tatiana Ștefanet, ²Ecaterina Mazur, ¹Elena Donici¹Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova²Centrul Științific al Medicamentului, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Rezumat. Este cunoscut faptul, că diferite condiții de obținere și cristalizare ale substanțelor determină deosebiri ale structurilor acestora în stare solidă. Actualmente o atenție deosebită se acordă fenomenului de polimorfism, care poate fi definit ca o capacitate a substanțelor cu aceeași compoziție chimică de a se cristaliza în diferite forme cristaline sau de a-și modifica structura cristalină la schimbarea condițiilor termodinamice. Importanța acestui aspect se amplifică în cazul substanțelor medicamentoase, modificările polimorfe ale cărora cauzează schimbări majore a biodisponibilității. Acest studiu prezintă o sinteză bibliografică dedicată istoriei polimorfismului, implică principalele caracteristici ale modificărilor polimorfe și ale procedeele de obținerea a acestora, precum și demonstrarea influenței modificărilor polimorfe asupra biodisponibilității.

Cuvinte cheie: polimorfism, biodisponibilitate, cristale.

Abstract. It is known, that different conditions of obtaining and crystallization of substances, determine the differences of their structures in a solid state.

Nowadays, a close attention is given to the phenomenon of polymorphism, which can be defined as the capacity of the substances with the same chemical composition to crystallize in different crystalline forms or to change the crystal structure by thermodynamic conditions.

This study presents a bibliographic summary of the history of polymorphism, that involves the main features of polymorphic modifications and methods of obtaining them, and to show influence on the bioavailability of polymorphic changes.

Keywords: polymorphism, bioavailability, crystal.

Standardizarea produselor farmaceutice este un proces dinamic. În contextul globalizării pieței farmaceutice una dintre principalele tendințe ale acestui proces este armonizarea cerințelor pentru a asigura calitatea, eficacitatea și siguranța medicamentelor [1].

În a doua jumătate a secolului 20, au fost efectuate mai multe studii de către chimiști, farmaciști și medici privind depistarea și cercetarea formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase, fiind demonstrat impactul acestora asupra activității biologice ale substanțelor. Aceste cercetări au contribuit la dezvoltarea unei direcții științifice noi în ramura farmaciei – biofarmacie [2]. În special, o mai mare atenție este acordată evaluării dimensiunii și formei particulelor, existenței unor modificări polimorfe ale substanțelor medicamentoase.

Este cunoscut faptul că biodisponibilitatea formelor medicamentoase, depinde în mare măsură de proprietățile fizico-chimice ale materiei prime. Metoda principală și cea mai accesibilă de obținere a formelor cristaline, inclusiv a principiilor active și a excipienților, este cristalizarea din soluții și din topituri. Anume la această etapă se formează proprietățile fizico-chimice de bază ale formelor cristaline (solubilitatea, mărimea și forma particulelor, densitatea, suprafață specifică, căldură specifică, temperatura de topire, etc.), care determină proprietățile farmacotehnologice și biofarmaceutice ale substanțelor [1,3].

În abordarea modernă a tehnologiei de obținere a medicamentelor în contextul polimorfismului, pe primul

plan apar nu factorii economici (costul, disponibilitatea de reactivi și altele), ci criteriile de eficacitate terapeutică ale substanțelor medicamentoase, care trebuie să corespundă standardelor chimice și biologice.

Importanța polimorfismului pentru practica farmaceutică modernă este foarte mare, deoarece de conținutul anumitor stări polimorfe a substanței active în forma farmaceutică depinde eficacitatea și stabilitatea acesteea. Trebuie de menționat, că în unele cazuri, aceste calități indispensabile ale unui medicament se exclud reciproc [4].

Fenomenul de polimorfism nu a fost luat în considerare, spre exemplu, în cazul preparatului *ritonavir*, care a fost pus în vânzare în anul 1994, de către compania Abbot Inc. Datorită indicației terapeutice a ritonavirului: pentru tratamentul infecției HIV, dar și publicității despre necesitatea asigurării împotriva deficienței imune, o cantitate mare de preparat a fost distribuită în toată lumea, însă numai după doi ani de existență pe piață, preparatul și-a pierdut activitatea terapeutică. Compania farmaceutică l-a lansat pe piață fără să-i verifice pe deplin proprietățile fizice și chimice, inclusiv tendința de transformări polimorfe. Astfel, a fost pusă în circulație o formă polimorfă metastabilă a ritonavirului, care în timp și-a pierdut proprietățile terapeutice, transformându-se într-o formă polimorfă stabilă. Pierderile companiei au ajuns pînă la 500 de milioane de dolari.

Mai mult timp polimorfismul substanțelor a fost considerat de către chimiști un fenomen bizar al naturii, rar întâlnit, care nu ar avea vreo influență în practică.



Figura 1. Mineralele de calcit (stînga) și aragonit (dreapta)

Pentru prima dată existența polimorfismului a fost observată în anul 1788 de către chimistul german M.H. Klaproth în cercetarea mineralelor de calcit și aragonit, care prezintă forme cristaline diferite a carbonatului de potasiu (figura 1), fără să-și dea seama la momentul importanța acestuia [5].

După 23 ani, în 1821, M.H. Klaproth, E. Mitscherlich au confirmat existența carbonatului de calciu în formă de minerale de calcit și aragonit prin publicarea cercetărilor efectuate. Acest fenomen a fost numit «dimorfism». Mai bine de 100 de ani, E. Mitscherlich a fost considerat în întreaga lume drept primul cercetător care a descoperit un fenomen fundamental ale naturii substanțelor – dimorfismul, înlocuit ulterior cu termenul de polimorfism. Pentru o lungă perioadă de timp o mare parte de chimiști considerau dimorfismul (polimorfism) un fenomen al naturii destul de rar întâlnit, care nu ar avea nici o influență în practică.

În 1890, academicianul V.I. Vernadsky pentru prima dată a precizat, fără îndoială că, polimorfismul substanțelor chimice, fiind o proprietate generală a materiei, este una dintre principiile de bază ale existenței sale. În anul 1841, referindu-se la formele diferite de existență ale elementelor chimice ca substanțe simple, chimistul suedez J. Berzelius a introdus termenul de „alotropie”, iar în 1912 V. Oswald a propus ca aceasta să fie considerată un caz particular al cristalelor. Aname alotropia a demonstrat importanța și valoarea practică a polimorfismului ca fenomen natural. Astfel, carbonul poate forma o mulțime de modificări, precum diamantul, grafitul, fulerenul, nanotuburi de carbon (CNT) etc. (figura 2) [6].

Potrivit celor mai recente date, chiar și apa poate exista sub formă de 3 modificări cristaline și 15 amorse.

În 1942 erau cunoscuți peste 1200 de compuși organici polimorfi. În prezent există mai mult de 10 000. Chimistul american W. Mc Crone spunea «Fiecare compus are diferite forme polimorfe și numărul modificărilor

detectate depinde de timp, dar și de posibilitățile cercetătorului».

Studiul polimorfismului compușilor organici biologici activi și, în special, a substanțelor medicamentoase, a început la sfârșitul anilor 30 a secolului trecut. În anul 1937 a fost descoperit polimorfismul sulfanilamidei. În 1941 au fost izolate și studiate modificările polimorfe ale sulfanilamidei cu ajutorul razelor X. Prima revizuire a aplicațiilor farmaceutice ale polimorfismului a fost publicată în 1969.

O importanță deosebită în cercetrea polimorfismului substanțelor medicamentoase în Republica Moldova a avut-o profesorul universitar F.V. Babilev, care, împreună

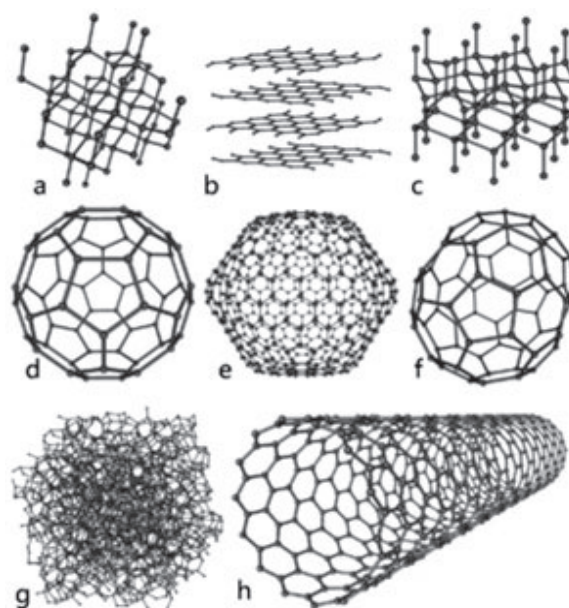


Figura 2. Diagrama formelor carbonului: a) diamant; b) grafit; c) lonsdaleit; d) fullerena – buckyballs C_{60} ; e) fullerena C_{540} ; f) fullerena C_{70} ; g) carbon amorf; h) CNT

cu cercetătorul I. Ya. Andronik, în 1981 au publicat monografia «Polimorfismul substanțelor medicamentoase» (figura 3). Această monografie conține principiile teoretice de bază și aplicarea unor metode fizico-chimice pentru studierea polimorfismului în cristalele substanțelor medicamentoase, precum și efectul polimorfismului asupra stabilității, solubilității și biodisponibilității substanțelor medicamentoase [7].

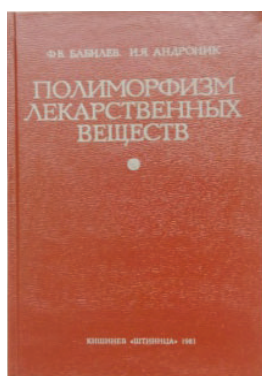


Figura 3. Monografia F.V. Babilev, I.Ya. Andronik “Polimorfismul substanțelor medicamentoase”

Corpuri cristaline și amorfe. Se știe că o substanță în stare solidă are o formă bine definită, este rigidă și poate fi cristalină sau amorfă. Structura fazei solide devine însă elastică sub acțiunea unor forțe mecanice moderate.

De asemenea, se cunoaște faptul că toate substanțele în stare lichidă la răcire se solidifică. Excepție este doar heliul lichid, care chiar și la temperatura de 0 grade Kelvin, rămâne în stare lichidă. Însă, dacă este supus la o presiune mai mare de 25 atmosfere, la temperatura de 0 grade Kelvin se solidifică, formând o structură cristalină cubică. Se menționează însă faptul că pentru diferite substanțe trecerea de la starea lichidă la starea solidă este diferită [8].

Din punct de vedere a modului cum are loc solidificarea, se disting două tipuri: cristalină și amorfă. În timpul solidificării unei substanțe lichide într-o formă cristalină prin răcirea pînă la 0 grade, la o anumită tem-

peratură se începe formarea cristaliților care, pe măsură ce temperatura scade, numărul lor crește, ca urmare a adausului de atomi și molecule din faza lichidă. În final, cristallul va avea o rețea bine determinată. Starea amorfă se explică prin faptul că, pentru substanțe precum ceara și smoala există numai în starea amorfă de solidificare, datorită faptului că vîscozitatea acestora este destul de mare și crește o dată cu răcirea substanței. Alte substanțe, precum sticla, nu pot să se cristalizeze în rezultatul creșterii vîscozității, deoarece odată cu micșorarea temperaturii, particulele necesare pentru formarea cristalelor sunt împiedicate în deplasarea lor și substanțele se solidifică înainte de a se forma cristallul. Substanțele care se solidifică în forma cristalină posedă o temperatură bine determinată și constantă în procesul de cristallizare și topire numită temperatură de topire [9]. Există corpuri solide în care particulele componente se găsesc într-o stare mai puțin ordonată, sau chiar într-o stare de dezordine avansată. Starea amorfă (fără formă) apare datorită faptului că odată cu răcirea substanței crește puternic vîscozitatea ei, iar atomii și moleculele nu reușesc să formeze cristale (figura 4). Din această categorie fac parte sticla, rășinile, smoala, unele mase plastice etc. Substanțele amorfe sunt compuse din macromolecule sau macroioni, particule care nu se pot mișca ușor unele în raport cu altele. Sub influența temperaturii mărite, substanțele amorfe nu se topesc la temperaturi caracteristice, dar se înmoaie pînă ajung în starea lichidă într-un interval foarte mare de temperatură.

După cum a fost menționat mai sus, corpurile solide pot fi clasificate în două grupe:

- solide cristaline (solide perfecte);
- solide amorfe.

Corpurile cristaline (gr. *krystalos* = gheață) au formă geometrică definită, mărginită de suprafețe plane. Corpurile solide ideale sunt cristaline; acestea se caracterizează printr-un grad înalt de ordonare, grad care se extinde și asupra tuturor elementelor constitutive ale materiei: atomilor și moleculelor.

În cazul corpurilor solide “adevărate” (corpurile solide cristaline) nu se observă fenomenul de înmuiere la încălzire dar și acestea trec în stare lichidă în urma încălzirii lor. Această trecere din stare solidă în stare lichidă nu se face treptat, pe măsură ce temperatura crește, ci printr-un salt al temperaturii, la o valoare bine determinată, caracteristică substanței respective – numită temperatura de topire. Aceasta este una din caracteristicile principale care deosebesc între ele corpurile solide amorfe de cele “adevărate”.

O altă particularitate constă în existența unei structuri bine determinate a poziției atomilor sau a moleculelor. În corpurile solide, atomii sau alte particule nu sunt dispuși haotic, precum în cazul lichidelor sau gazelor, ci

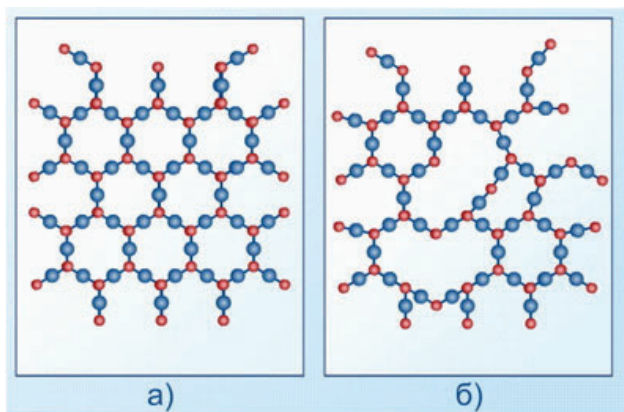


Figura 4. Grilele cristaline (a) și amorfe (b)

într-o anumită ordine, caracteristică pentru fiecare substanță în parte și este aceeași pentru întreg corpul solid (ordine la distanță).

Particulele care alcătuiesc solidul cristalin formează o structură, reprezentată de o *rețea tridimensională*, numită *rețea cristalină*, în care o unitate structurală (celula unitară sau celula elementară) se repetă, cu aceeași orientare în tot cristalul.

Din starea de ordonare a substanțelor solide cristalizate rezultă în toate cele trei direcții spațiale o periodicitate, adică structura cristalografică reprezintă o rețea tridimensională (figura 5).

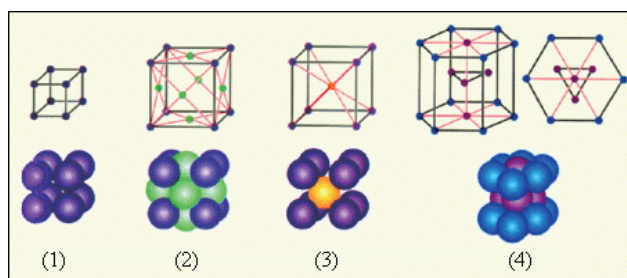


Figura 5. Tipuri de rețele cristaline: 1 – rețea cubică simplă; 2 – rețea cubică cu fețe centrate; 3 – rețea cubică centrată pe corp; 4 – rețea hexagonală

În cadrul acestei structuri, particulele au o poziție fixă, în jurul căreia execută o mișcare de vibrație, amplitudinea ei fiind în funcție de temperatură.

Pozițiile fixe în jurul cărora oscilează particulele unui solid cristalin sunt numite *noduri* (puncte nodale) ale rețelei cristaline.

În corpurile amorfe dispunerea ordonată a particulelor este caracteristică numai pentru atomii vecini (ordine apropiată). Cauzele care duc la dispunerea ordonată a

atomilor la formarea stării solide sunt forțele de interacțiune dintre atomi. Deoarece formarea cristalului la răcire are loc de la sine, atomii vor fi dispuși în cristal astfel încât energia lor potențială în câmpul forțelor de interacțiune să fie minimă, în caz contrar ei nu vor fi în echilibru.

Obținerea formelor polimorfe. Rămâne a fi actuală problema elaborării metodelor efective de obținere a formelor polimorfe ale substanțelor active, izomorfe și în prezent, fiind cunoscute următoarele metode: recristalizarea topiturilor, răcirea topiturilor, recristalizarea solventului, desolvatare, evaporarea rapidă, răcire rapidă, răcire lentă, difuzia vaporilor și sublimarea [10,11].

Una din cele mai eficiente și des întrebunțate metodă de obținere a formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase este metoda de cristalizare din soluții și topituri, care poate fi cu sau fără echilibru de fază.

Metoda de cristalizare cu echilibru de fază a soluțiilor este bazată pe evaporarea izotermică a solventului din soluție ce se găsește în echilibru cu cristalele forme polimorfe. Cristalizarea fără de echilibru de fază se efectuează în sisteme suprasaturate la cristalizarea rapidă polimerică, la schimbarea solventului, la uscare prin pulverizare sau prin sublimare.

La obținerea substanțelor prin recristalizare se deosebesc următoarele etape: apariția cristalelor, separarea germenilor de cristalizare din soluția suprasaturată și creșterea cristalelor. În etapa de creștere a cristalelor, viteza de creștere este determinată nu numai de numărul de germeni, ci și de adsorbția pe suprafața cristalelor a unor impurități din soluție. Prin adsorbția impurităților pe punctele active ale suprafeței cristalelor, creșterea ulterioară a acestora se diminuează, iar dimensiunile maxime se limitează.

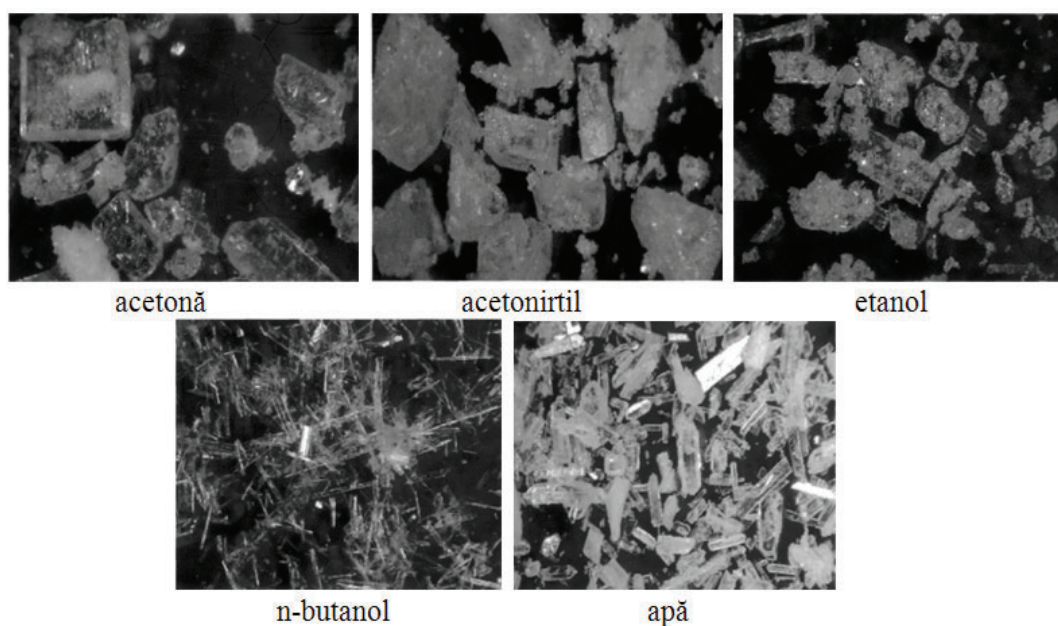


Figura 6. Cristalele sulfanilamidei obținute din soluții suprasaturate prin metoda de răcire.

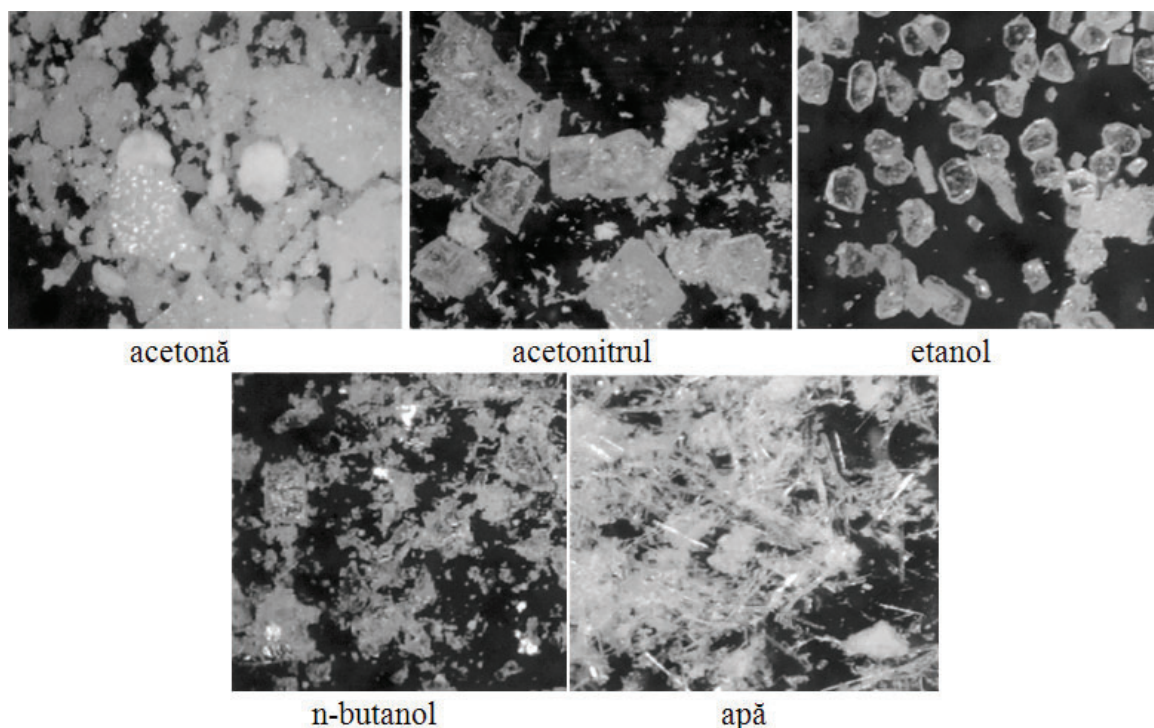


Figura 7. Cristalele sulfanilamidei obținute cu diferiți solvenți prin uscarea la 20°C.

Dimensiunile și forma cristalelor obținute prin cristalizarea soluțiilor și topiturilor depind de viteza de răcire și de diferența de temperatură dintre mediul de răcire și sistemul care se răcește. Cu cât acești doi factori sunt mai mari, cu atât cristalele sunt mai mici.

La realizarea proceselor de cristalizare, o importanță deosebită prezintă reglarea dimensiunilor și formei cristalelor, omogenitatea cristalelor, forma, compoziția și metoda de îndepărtare a impurităților.

Procesul de cristalizare poate fi îmbunătățit prin micșorarea temperaturii, prin mărirea suprafeței de cristalizare, prin agitarea soluției, prin frecarea pereților vasului cu o baghetă de sticlă, prin mărirea presiunii, prin aplicarea câmpurilor magnetice și electrice și prin însămânțare. De asemenea, viteza de cristalizare depinde de gradul de diluare a soluției și de natura solventului. Astfel, în figurile 6 și 7 sunt prezentate cristalele sulfanilamidei obținute prin diferite metode – răcirea soluțiilor suprasaturate și prin uscare la 20°C [12].

În prezent, cerințele Farmacopeei privind aprecierea calității formelor polimorfe nu sunt obligatorii, dar această proprietate nici decum nu trebuie să fie neglijată.

Identificarea și dozarea formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase, precum și datele despre rețelele cristaline sunt necesare la elaborarea fluxului tehnologic. Datele despre existența unor eventuale forme polimorfe ale substanțelor medicamentoase trebuie introduse în specificațiile de calitate, în special atunci

când acestea ar putea avea vre-o influență directă asupra cineticii de dizolvare, biodisponibilității, stabilității, uniformității dozării dar și asupra aspectului medicamentului. În conformitate cu cerințele Conferinței Internaționale pentru Armonizare (ICH), aceste specificații se prezintă obligatoriu la etapa de înregistrare a remediilor medicamentoase noi [13,14]. Formele polimorfe ale substanțelor medicamentoase, conform *ICH Guidance Q6A specification*, includ: formele cristaline diferite decât cea a substanței medicamentoase, produșii rezultați în urma solvării și hidratării substanțelor medicamentoase (solvații pseudopolimorfi), precum și formele amorfe existente.

În SUA, testările formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase noi, sunt introduse în cerințele FDA¹. Farmacopeea SUA ediția 23, specifică existența formelor polimorfe ale indometacinei, etaminolului sodic, clorhidratului de tetracaină, plaquienilului etc. [2].

În Farmacopeea Europeană (EPH), ediția a 8-a, este introdusă monografia generală «Polimorfism», care oferă noțiuni generale, precum și prezentarea detaliată a metodelor de analiză ale formelor polimorfe. Dintre toate monografiile farmaceutice ale substanțelor medicamentoase introduse în EPh-8, cca 15% conțin date privind existența formelor polimorfe (piracetam, acetat de cortizon, prednizolon, clorhidrat de clorpromazină etc.) [15].

ICH recomandă următoarele metode de identificare și caracterizare a formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase: difracția de raze X – pentru determinarea structurii cristaline a substanței medicamentoase;

¹ US FDA – engl. Food and Drug Administration

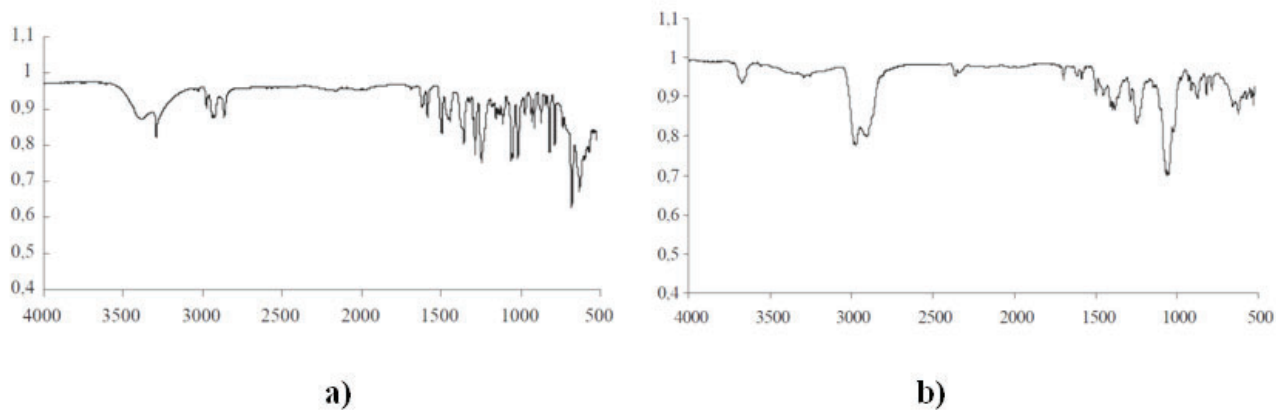


Figura 8. Spectrele IR: a) etinilestradiol, substanța inițială; b) etinilestradiol, substanța, obținută la recristalizarea din acetonă

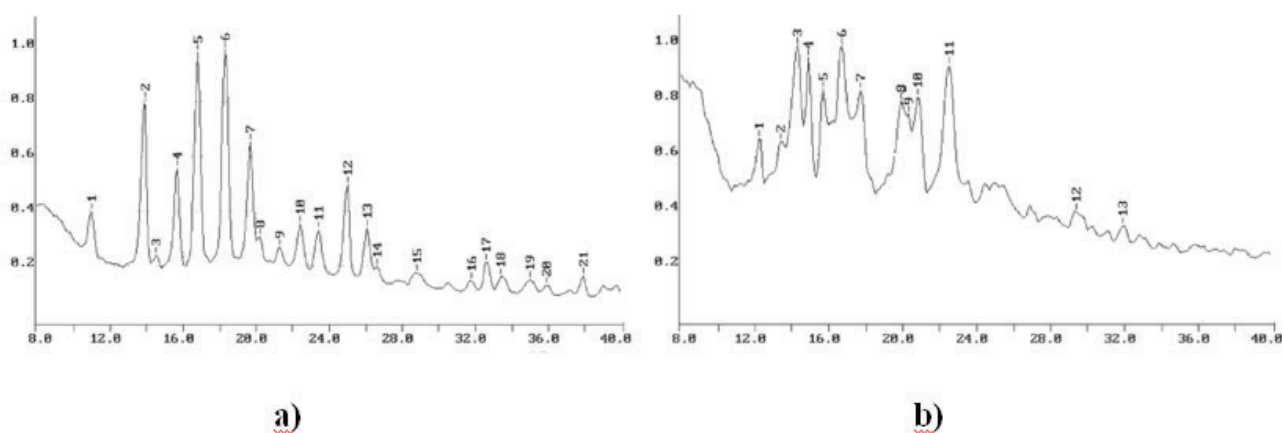


Figura 9. Difractograma cristalelor: a) etinilestradiol, substanța inițială; b) etinilestradiol, substanța, obținută la recristalizarea din acetonă

metodele spectrale – pentru caracterizarea modificărilor substanțelor medicamentoase în baza interacțiunilor intramoleculare; metodele termice – pentru determinarea cantitativă a tranzițiilor de fază; analiza microscopică electronică și optică – pentru studierea morfologiei cristalelor.

Cristalografia cu raze X se utilizează pentru determinarea poziției atomilor unei structuri cristaline. Esența metodei constă în aplicarea unui fascicul de raze X asupra cristalului studiat, iar în baza unghiurilor de difracție și a intensităților razelor dispersate se obține o imagine tridimensională a densității electronilor din interiorul cristalului. În baza valorilor obținute a densității de electroni pot fi determinate pozițiile atomilor în cristal, precum și legăturile chimice dintre ei [14].

Potrivit Confederației Internațională de analiză termică (International Confederation of Thermal Analysis) termenul de “Analiza termică” cuprinde mai multe tehnici, care au scopul de a înregistra schimbările fizice și chimice ale unei substanțe medicamentoase în funcție de temperatură. În cercetarea formelor polimorfe se aplică următoarele tehnici de analiză termică: Analiza termogravimetrică (TGA), Analiza termică diferențială (DTA),

Calorimetria diferențială de baleaj (DSC), Analiza Mecanică Dinamică (DMA) etc.

DTA este o tehnică în care se înregistrează variațiile de entalpie dintre substanța de analizat și o substanță de referință în procesul unei încălziri uniforme prin reglarea temperaturii.

DSC este o tehnică de măsurarea a energiei calorice care însoțește schimbările de fază ca urmare a unei variații de temperatură pentru o probă menținută la același regim de temperatură cu o probă de referință. Dacă calorimetrul cu probă trece printr-o stare de tranziție, procesul fiind endo-sau exoterm, acesta sau calorimetrul cu referință vor primi o energie echivalentă astfel încât să se mențină temperatura egală pentru ambele calorimetre: cel cu probă și cel cu referință. Deci rezultatele analizei reprezintă variația fluxului termic în timp sau raportat la variația temperaturii [16].

Spre exemplu, studiul formelor polimorfe ale etinilestradiolului denotă, că la recristalizarea substanței inițiale din soluția suprasaturată în acetonă la temperatura de 60°C se obține o formă polimorfă, confirmată prin spectroscopie IR și cristalografie cu raze X (figura 8, 9) [17].

Este necesară cunoașterea dependenței dintre struc-

tura chimică a substanței și condițiile de sinteză pentru a obține anumite forme polimorfe metastabile. Biodisponibilitatea acestora este mai mare decât a formelor polimorfe stabile. Modificările polimorfe ale substanțelor medicamentoase pot provoca: inactivarea rapidă a medicamentelor, modificarea proprietăților fizice ale formei farmaceutice, incompatibilitatea chimică a ingredientelor din forma farmaceutică. Polimorfii unor medicamente, utilizate pe scara largă în practica medicală, diferă semnificativ privind stabilitatea chimică, higroscopicitatea și compresibilitatea. În funcție de tipul legăturilor ce formează cristalul, condițiile de mediu, structura chimică, acestea se pot transforma în analogi mai puțin activi și stabili. De exemplu, substanțele anhidre ale cofeinei și teofilinei au viteză de dizolvare mai mare decât formele cristaline.

Din acest motiv, substanțele medicamentoase produse la diferite unități de producere sau chiar în cadrul aceleiași uzine, pot să difere după proprietățile fizice și chimice, fiind determinate de particularitățile tehnologice de producere a acestora, în special la etapa de cristalizare, dar și de apariția unor eventuale modificări polimorfe în timpul transportării și depozitării. Formele polimorfe rezultate prezintă un pericol, deoarece contribuie la modificarea proprietăților produsului finit [17,18].

De exemplu, moleculele de paracetamol sintetizat la diferite uzine, deși ar avea aceeași rețea cristalină, ar putea fi diferite după forma cristalelor: cubică, rombică etc. În procesul tehnologic, o presare mai bună vor prezenta cristalele cu forma cubică, ceea ce va duce la creșterea biodisponibilității produsului final. Acetatul de hidrocortizon poate exista sub cinci forme cristaline diferite, fiecare cu disponibilitate biologică proprie. Formele B și cea amorfă a palmitatului de cloramfenicol, care sunt hidrolizate rapid la nivelul intestinal de către enzimele

pancreatice, ar putea evolua progresiv în varietatea A cristalizată, care, deși este mai stabilă din punct de vedere fizico-chimic, este insensibilă la hidroliza enzimatică și neabsorbabilă. Se cunoaște că forma amorfă a novobiocinei este de 10 ori mai solubilă și mai bine absorbită decât novobiocina cristalizată. O suspensie apoasă de novobiocin ar putea trece lent în forma sa cristalină, fiind urmată de o scădere a biodisponibilității. Și alte substanțe precum acidul acetilsalicilic, barbituricele, corticoizii, sulfatazolu, compușii steroizi etc. se întâlnesc sub două sau mai multe forme cristaline, fiecare cu viteză de dizolvare proprie diferită, deci și cu absorbție diferită [19,20].

Concluzii

Rezultatele acestui studiu denotă, că odată cu dezvoltarea conceptelor despre atestă o influența majoră a polimorfismului asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase. Apariția formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase ar putea avea loc din mai multe motive: în urma schimbării solventului, introducerii substanțelor auxiliare în formele farmaceutice lichide sau moi, la uscare etc. Aplicarea pe scară largă a metodelor instrumentale pentru studierea formelor polimorfe diminuează substanțial impactul nedorit al consecințelor cauzate de fenomenul polimorfismului asupra comportamentului farmacocinetic al medicamentelor. Formele polimorfe ale aceluiași substanțe medicamentoase, diferă după stabilitate, solubilitate, mărime și formă a particulelor, densitate, suprafață specifică, căldură specifică, temperatura de topire, etc. – factori care determină proprietățile farmacotehnologice și biofarmaceutice ale medicamentelor. Este necesar de evidențiat faptul că apariția formelor polimorfe ale substanțelor medicamentoase poate avea loc atât la etapa de obținere, purificare și uscare, cât și în timpul depozitării.

Bibliografie

1. Сеткина, С.Б.; Хишова, О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности. Биофармацевтические аспекты биодоступности. // Вестник ВГМУ. 2014. Том 13, № 4, С. 162-172.
2. Василькин, Д.А.; Поцелуева, Л.А.; Литвинов, И.А.; Губайдуллин, А.Т. Фармакотерапевтическая эффективность лекарственных веществ во взаимосвязи с их полиморфизмом как фармацевтическим фактором. Вестник Санкт-Петербургского университета. Вып. 1, 2010, с. 166-174.
3. Popa, L.; M. V.; Ghica, St. Moisescu. Biodisponibilitatea medicamentului, Ed. Printech, Bucuresti, 2013.
4. Bauer, John F, Polymorphism – A cristal consideration in pharmaceutical development, manufacturing, and stability / Journal of validation technology [Autumn 2008], P. 15-23.
5. Леонидов, Н.Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) // Российский Химический Журнал. – 1997. – Том XLI, № 5. – с. 10–21.
6. Леонидов, Н.Б. Научный фундамент фармацевтики. Полиморфизм субстанций // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013, № 3.

7. Бабилев, Ф.В.; Андроник, И.Я. Полиморфизм лекарственных веществ. Под ред. чл.-кор. АМН СССР профессора А.И.Тенцовой. Кишинев, «Штиинца», 1981.
 8. Бернштейн, Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов / Дж. Бернштейн. – М.: Наука, 2007. 511 с.
 9. Dinu-Pirvu, C. E. – Metode de investigare in chimia fizica a medicamentului, Ed. Printech, Bucuresti, 2013.
 10. Гильдеева, Г.Н.; Гуранда, Д.Ф. Получение полиморфных модификаций лекарственных веществ. Химико-фармацевтический журнал. 2010, № 5, С.22-28.
 11. Шахтшнейдер, Т. П. Влияние механических воздействий на физико-химические свойства лекарственных веществ 02.00.04 – физическая химия Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Новосибирск – 2013.
 12. Ганичева, Л.М.; Вдовина, Г.П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных средств. Вестник ВолгГМУ. Выпуск 3 (43). 2012. С. 3-9.
 13. ICH Guidance Q6A specification: Specifications of new drug substances and products: Chemical substances // Federal Register. – 2000.-Vol.65. – №251. – P.83041-83063.
 14. Popovici, I.; Lupuleasa, D. – Tehnologie farmaceutica, vol.1, editia a-III-a, Ed. Polirom, Iasi, colectia BIOS, 2011.
 15. European Pharmacopoeia 8.0.th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2014, vol. 1 – 1380, vol. 2 – 2133.
 16. Гильдеева, Г.Н.; Гуранда, Д.Ф. Анализ полиморфных модификаций лекарственных веществ // Фармация, 2009, № 7. – с. 52–54.
 17. Бусыгина, И. А.; Сливкин А. И. Исследование полиморфизма этинилэстрадиола. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация, 2008, № 2. – с. 131–134.
 18. Snider, A. D. Polymorphism in generic drug product development / A. D. Snider, W. Addicks, W. Owens // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2004 Feb. – Vol. 56. N 3 – P. 391-395.
 19. Aulton, M. E. – Pharmaceuticals. The science of dosage form design, 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002.
 20. Dinu-Pirvu, C. E.; Arama, C. C.; Radu, C.; Uivarosi, V. // Preliminary preformulation studies for a new norfloxacin ruthenium (III) complex with biological activity. Farmacia, 61(2), 2013, P. 251-261.
-