

Κεφάλαιο 1

Στερεά

Επισκόπηση

Στο κεφάλαιο αυτό:

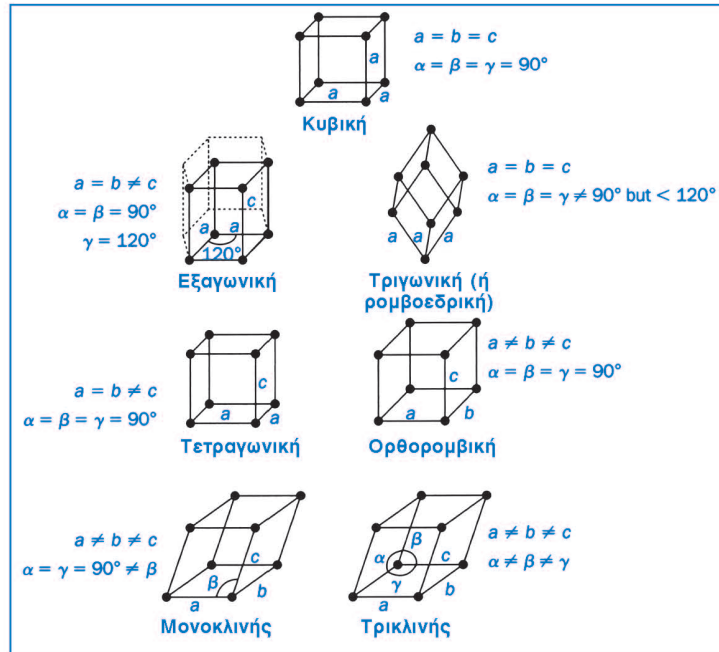
- θα εξετάσουμε τους διάφορους τύπους της θεμελιώδους κυψελίδας από την οποία αποτελούνται οι κρύσταλλοι και το πώς το κρυσταλλικό πλέγμα μπορεί να περιγραφεί χρησιμοποιώντας το σύστημα των δεικτών Miller
- θα δούμε πώς η εξωτερική εμφάνιση των κρυστάλλων μπορεί να περιγραφεί με βάση τη φυσική τους κατάσταση και θα εξετάσουμε τους διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσική κατάσταση του κρυστάλλου
- θα πραγματευτούμε τον σχηματισμό πολύμορφων και ένυδρων κρυστάλλων μερικών φαρμάκων και θα εξετάσουμε τις φαρμακευτικές συνέπειες
- θα εξετάσουμε τη διαδικασία της διαβροχής των στερεών και τη σημασία της γωνίας επαφής στην περιγραφή της διαβρεξιμότητας
- θα εξετάσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό διάλυσης των φαρμάκων και το πώς η διαλυτότητα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί με τη δημιουργία ευθιτικών μειγμάτων.

Κρυσταλλική δομή και εξωτερική εμφάνιση

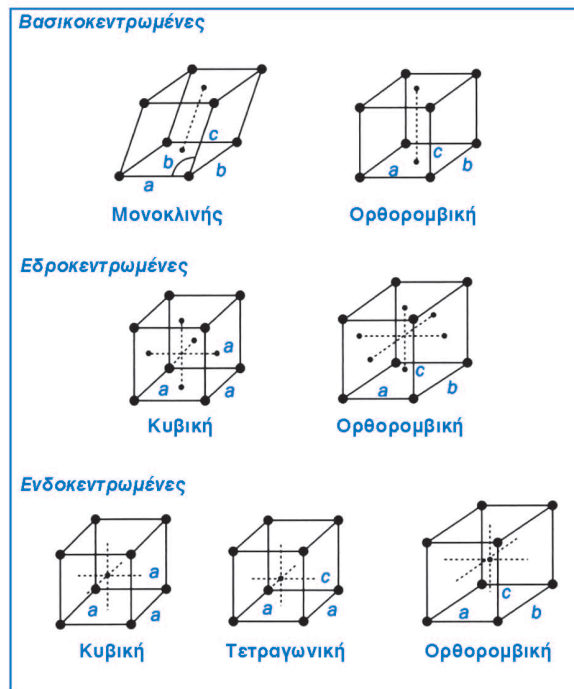
- Όλοι οι κρύσταλλοι αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες που αποκαλούνται *θεμελιώδεις κυψελίδες*.
- Όλες οι θεμελιώδεις κυψελίδες σε έναν συγκεκριμένο κρύσταλλο έχουν το ίδιο μέγεθος και περιέχουν τον ίδιο αριθμό μορίων ή ιόντων διαταγμένων με τον ίδιο τρόπο.
- Υπάρχουν επτά πιθανές θεμελιώδεις κυψελίδες (Σχήμα 1.1): κυβική, εξαγωνική, τριγωνική (ή ρομβοεδρική), τετραγωνική, ορθορομβική, μονοκλινή και τρικλινή. Κάποιες από αυτές μπορεί να είναι και βασικοκεντρωμένες [end-centred] (μονοκλινή και ορθορομβική), ενδοκεντρωμένες [body-centred] (κυβική, τετραγωνική και ορθορομβική) ή εδροκεντρωμένες [face-centred] (κυβική και ορθορομβική), δημιουργώντας συνολικά ένα σύνολο 14 πιθανών θεμελιωδών κυψελίδων, οι οποίες καλούνται *πλέγματα Bravais* (Σχήμα 1.2).
- Τα διάφορα επίπεδα ενός κρυστάλλου μπορούν να περιγραφούν χρησιμοποιώντας το σύστημα των *δεικτών Miller* (Σχήμα 1.3). Οι γενικοί κανόνες για την εφαρμογή του συστήματος αυτού είναι οι εξής:
 - Προσδιορίζονται τα σημεία τομής του επιπέδου στους άξονες a , b και c σε μονάδες μήκους της θεμελιώδους κυψελίδας.

Βασικά σημεία

- Το κρυσταλλικό πλέγμα αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες που ονομάζονται θεμελιώδεις κυψελίδες, από τις οποίες υπάρχουν μόνο 14 πιθανοί τύποι.
- Τα διάφορα επίπεδα του κρυσταλλικού πλέγματος μπορούν να περιγραφούν χρησιμοποιώντας το σύστημα δεικτών Miller.
- Η κρυσταλλική κατάσταση εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης και επηρεάζει τις ιδιότητες του σκευάσματος του κρυστάλλου.

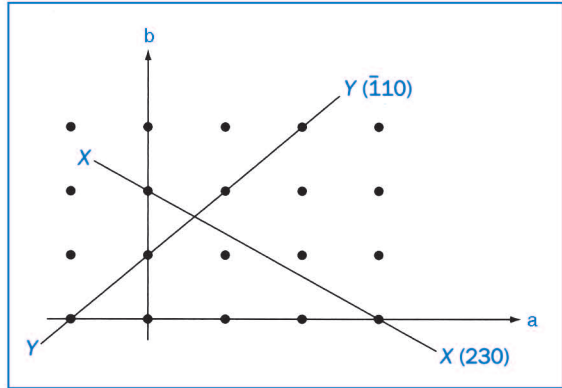


Σχήμα 1.1 Οι επτά πιθανές θεμελιώδεις κυψελίδες.



Σχήμα 1.2 Παραλλαγές της θεμελιώδους κυψελίδας.

Σχήμα 1.3 Οι δείκτες Miller για δύο επίπεδα σε δισδιάστατο πλέγμα.



- Λαμβάνονται τα αντίστροφα των σημείων τομής.
- Απαλείφονται οι παρανομαστές πολλαπλασιάζοντας με το ελάχιστο κοινό πολλαπλάσιο.
- Οι αριθμοί διαιρούνται με τον μέγιστο κοινό διαιρέτη.
- Οι αρνητικοί αριθμοί γράφονται με μία παύλα πάνω από τον αριθμό.
- Το αποτέλεσμα εκφράζεται με μορφή τριψηφίου αριθμού, π.χ. 101.

Η εξωτερική εμφάνιση ενός κρυστάλλου περιγράφεται από το συνολικό του σχήμα ή τη *φυσική κατάσταση* του, για παράδειγμα βελονοειδής, πρισματική ή πινακοειδής. Η φυσική κατάσταση του κρυστάλλου επηρεάζει:

- την ικανότητα έγχυσης ενός εναιωρήματος που περιέχει ένα φάρμακο σε κρυσταλλική μορφή – οι πινακοειδείς κρύσταλλοι εγχύονται ευκολότερα μέσω λεπτής βελόνας από τους βελονοειδείς κρυστάλλους
- τις ιδιότητες ροής του φαρμάκου σε στερεά μορφή – κρύσταλλοι ίσων διαστάσεων έχουν καλύτερες ιδιότητες ροής και χαρακτηριστικά συμπίεσης απ' ό,τι οι βελονοειδείς κρύσταλλοι, καθιστώντας τους πιο κατάλληλους για δισκιοποίηση.

Η φυσική κατάσταση του κρυστάλλου εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης, όπως ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε, η θερμοκρασία και η συγκέντρωση και η παρουσία προσμείξεων. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες που υπάρχουν στο διαλυτικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του κρυστάλλου μπορούν να μεταβάλουν την κρυσταλλική δομή με προσρόφησή τους στις επιφάνειες ανάπτυξης του κρυστάλλου.

Πολυμορφισμός

Όταν υπάρχει πολυμορφισμός τα μόρια διατάσσονται με διαφορετική οργάνωση στον κρύσταλλο. Μπορεί

Παρατηρήσεις

Σημειώστε ότι:

- Όσο μικρότερος είναι ο αριθμός στον δείκτη Miller για τον συγκεκριμένο άξονα τόσο πιο παράλληλο είναι το επίπεδο στον άξονα αυτό.
- Η τιμή μηδέν δείχνει ότι το επίπεδο είναι παράλληλο προς τον άξονα αυτό.
- Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης Miller τόσο πιο κάθετο είναι το επίπεδο στον άξονα αυτό.

Παρατήρηση

Η φυσική κατάσταση συμβάλλει στη συνολική περιγραφή του σχήματος του κρυστάλλου γενικά, έτσι για παράδειγμα οι βελονοειδείς κρύσταλλοι μπορεί να έχουν μεγάλο αριθμό επιφανειών ή να είναι πολύ απλοί.

Βασικά σημεία

- Οι κρύσταλλοι μερικών φαρμάκων μπορούν να βρίσκονται σε περισσότερες από μία πολυμορφικές μορφές ή ως διαφορετικές επιδιάλυτες μορφές.
- Τα πολύμορφα και οι επιδιάλυτες μορφές του ίδιου φαρμάκου έχουν διαφορετικές ιδιότητες και μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα κατά τη μορφοποίηση, την ανάλυση και την απορρόφηση.

είτε να είναι διευθετημένα διαφορετικά στο κρυσταλλικό πλέγμα ή μπορεί να υπάρχουν διαφορές στον προσανατολισμό ή στη διαμόρφωση των μορίων στις θέσεις του πλέγματος. Μερικά φάρμακα έχουν πολλές πολυμορφικές μορφές.

Τα πολύμορφα του ίδιου φαρμάκου έχουν διαφορετικά αποτυπώματα διάθλασης ακτίνων Χ και διαλυτότητες και συνήθως έχουν διαφορετική φυσική κατάσταση.

Κάποιες κατηγορίες φαρμάκων είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε πολυμορφισμό. Για παράδειγμα, περίπου το 65% των εμπορικών σουλφοναμιδών και το 70% των βαρβιτουρικών που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε διάφορες πολυμορφικές μορφές.

Το συγκεκριμένο πολύμορφο που προκύπτει από ένα φάρμακο εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης, για παράδειγμα από τον διαλύτη που χρησιμοποιείται, τον ρυθμό κρυστάλλωσης και τη θερμοκρασία.

Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, η πολυμορφική μορφή με τη μικρότερη ελεύθερη ενέργεια είναι η σταθερότερη, και οι άλλες πολυμορφικές μορφές τείνουν να μετατραπούν σε αυτήν.

Ο πολυμορφισμός έχει τις ακόλουθες φαρμακευτικές επιπτώσεις:

Προβλήματα μορφοποίησης

- Πολύμορφα με συγκεκριμένη φυσική κατάσταση του κρυστάλλου μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολία στο να εγχυθούν σε εναιώρημα ή να μορφοποιηθούν σε δισκία (βλέπε παραπάνω).
- Η μετατροπή πολυμορφικών καταστάσεων κρυστάλλων κατά την αποθήκευσή τους μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο μέγεθός τους σε εναιώρημα και στην ενδεχόμενη συσσωμάτωσή τους.
- Η ανάπτυξη κρυστάλλων σε κρέμες ως αποτέλεσμα των μεταβάσεων φάσης μπορεί να δημιουργήσει κρέμα με διάσπαρτα συσσωματώματα.
- Μεταβολές σε πολυμορφικές καταστάσεις φορέων φαρμάκων, όπως το βούτυρο κακάο που χρησιμοποιείται για την παρασκευή υπόθετων, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα προϊόντα με διαφορετικά και μη αποδεκτά χαρακτηριστικά τήξης.

Αναλυτικά προβλήματα

- Προκύπτουν δυσκολίες στην ταυτοποίηση όταν δείγματα τα οποία θεωρείται ότι έχουν την ίδια ουσία δίνουν διαφορετικά φάσματα υπέρυθρου σε στερεά κατάσταση, επειδή βρίσκονται σε διαφορετικές πολυμορφικές καταστάσεις.
- Η μετατροπή στην πολυμορφική κατάσταση μπορεί να προκληθεί από τη λειοτρίβηση με βρωμιούχο κάλιο κατά την προετοιμασία των δειγμάτων για υπεριώδη ανάλυση.

Παρατήρηση

Δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί εάν ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να βρίσκεται σε μερικές πολυμορφικές καταστάσεις και γι' αυτό πρέπει πάντα κατά την κατεργασία φαρμάκων να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγονται πιθανές μετατροπές της πολυμορφικής τους κατάστασης και συνεπώς των ιδιοτήτων τους.

- Μετατροπές στην κρυσταλλική κατάσταση μπορούν να προκληθούν λόγω της μεθόδου εκχύλισης με διαλύτη που χρησιμοποιείται για την απομόνωση του φαρμάκου από σκευάσματα πριν την εξέταση με φασματοσκοπία υπέρυθρου. Αυτές οι μετατροπές μπορούν να αποφευχθούν με μετατροπή του δείγματος και του υλικού αναφοράς στην ίδια μορφή με ανακρυστάλλωση από τον ίδιο διαλύτη.

Διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα

- Η διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα διαφορετικών πολυμορφικών καταστάσεων ενός φαρμάκου είναι συχνά ασήμαντη, αλλά αποτελεί πρόβλημα στην περίπτωση της παλμιτικής χλωραμφενικόλης, μίας από τις τρεις πολυμορφικές καταστάσεις (μορφή Α) η οποία απορροφάται πτωχά.

Ένυδροι κρύσταλλοι

Όταν κάποιες ενώσεις κρυσταλλώνονται μπορεί να εγκλωβίζουν διαλύτη στον κρύσταλλο. Οι κρύσταλλοι που περιέχουν τον διαλύτη της κρυστάλλωσης ονομάζονται *επιδιαλυτωμένοι* κρύσταλλοι ή, εάν ο διαλύτης κρυστάλλωσης είναι το νερό, *ένυδροι* κρύσταλλοι. Οι κρύσταλλοι που δεν περιέχουν νερό κρυστάλλωσης ονομάζονται *άνυδροι*.

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι επιδιαλυτωμένων κρυστάλλων:

1. Οι *πολυμορφικά επιδιαλυτωμένοι* είναι πολύ σταθεροί και είναι δύσκολο να αποδιαλυτωθούν, επειδή ο διαλύτης παίζει βασικό ρόλο στη δομή του κρυστάλλου. Όταν οι κρύσταλλοι αυτοί χάσουν τον διαλύτη τους καταρρέουν και ανακρυσταλλώνονται σε μια νέα κρυσταλλική μορφή.
2. Οι *ψευδοπολυμορφικά επιδιαλυτωμένοι* χάνουν τον διαλύτη τους ταχύτερα και η αποδιαλύτωση δεν καταστρέφει το κρυσταλλικό πλέγμα. Σε αυτές τις επιδιαλυτωμένες μορφές ο διαλύτης δεν συμμετέχει στη συναρμογή του κρυστάλλου και απλώς καταλαμβάνει τα κενά στον κρύσταλλο.

Η συγκεκριμένη επιδιαλυτωμένη μορφή που σχηματίζεται από ένα φάρμακο εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης, ιδιαίτερα από τον διαλύτη που χρησιμοποιείται.

Οι επιδιαλυτωμένες μορφές ενός φαρμάκου έχουν διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες σε σχέση με την άνυδρη μορφή:

- Το σημείο τήξης του άνυδρου κρυστάλλου είναι συνήθως υψηλότερο από αυτό του ένυδρου.
- Οι άνυδροι κρύσταλλοι συνήθως έχουν μεγαλύτερες διαλυτότητες στο νερό απ' ό,τι οι ένυδροι.
- Οι ρυθμοί διάλυσης των διάφορων ένυδρων μορφών ενός φαρμάκου διαφέρουν, αλλά γενικά είναι μεγαλύτεροι από αυτούς της άνυδρης μορφής.
- Μπορεί να υπάρχουν μετρήσιμες διαφορές στις βιοδιαθεσιμότητες των ένυδρων μορφών ενός συγκεκριμένου φαρμάκου. Για παράδειγμα, η επιδιαλυτωμένη μορφή της μονοαιθανολικής *tert*-βουτυλικής οξικής πρεδνιζολόνης έχει ρυθμό απορρόφησης *in vivo* σχεδόν πέντε φορές μεγαλύτερο από αυτόν της άνυδρης μορφής του φαρμάκου αυτού.

Μικτοί κρύσταλλοι

- Οι φαρμακευτικοί μικτοί κρύσταλλοι αποτελούνται από το φάρμακο και άλλο μόριο στο οποίο (το φάρμακο) είναι συνήθως συνδεδεμένο με δεσμούς υδρογόνου. Για παράδειγμα, η καρβαμαζεπίνη μπορεί να συγκρυσταλλωθεί με σακχαρίνη. Η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη σχηματίζουν μικτούς κρυστάλλους με μια σειρά δικαρβοξυλικών οξέων.