

# Polimorfizm substancji farmaceutycznych

## Polymorphism of pharmaceuticals

Andrzej Stańczak<sup>1</sup>, Cezary Stańczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmacji Szpitalnej, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

kierownik zakładu: prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak

<sup>2</sup>Genesis Pharm, Hurtownia Farmaceutyczna

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 30.10.2013

**Słowa kluczowe:** odmiany polimorficzne, leki, budowa kryształów, API.

### Streszczenie

Wiele substancji farmaceutycznych w stanie stałym może występować w różnych formach krystalicznych. To zjawisko, powszechnie znane jako polimorfizm, polega na różnym ułożeniu cząsteczek w sieci krystalicznej. Polimorficzne formy cząsteczek mają różne właściwości fizyczne, jak temperatura, topnienie, rozpuszczalność czy właściwości mechaniczne. Mogą one przekładać się również na sposoby formulacji, stabilność czy biodostępność. W artykule opisano jak ważne dla przemysłu farmaceutycznego jest zjawisko polimorfizmu.

**Key words:** polymorphs, drugs, crystals structures, API, crystal forms.

### Abstract

Many pharmaceutical solids can exist in different physical forms. Polymorphism is characterized as the ability of a drug substance to exist as two or more crystalline phases that have different arrangements. These arrangements are characterized by differences in crystal lattice. Polymorphic forms of a drugs have different physical properties as melting point, solubility and mechanical properties. These properties can have influence on the formulation, stability or bioavailability. In this article we present a review of polymorphism of pharmaceutical substances. We discuss why this is important for pharmaceutical industry.

Wybór właściwej substancji farmaceutycznej API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) do określonej stałej formulacji wymaga optymalizacji jej właściwości. Najistotniejsze jej właściwości, w tym rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, są często powiązane z biodostępnością leku. Dlatego wybór odpowiedniej odmiany formy stałej cząsteczki chemicznej jest tak ważny. Dla przykładu, sól wapniowa atorwastatyny została opatentowana w 60 odmianach, piroksykan otrzymano

w 50 odmianach, a dla sulfatiazolu opisano ponad 100 odmian.

Ciała stałe możemy podzielić na:

- bezpostaciowe (amorficzne, przechłodzone ciecze), w których cząsteczki rozmieszczone są beztładnie
- ciała krystaliczne, o uporządkowanej strukturze przestrzennej.

Jest dość powszechne, że substancje krystalizują w różnym ułożeniu cząsteczek

w komórce elementarnej kryształu. To zjawisko jest nazywane polimorfizmem i występuje często wśród pierwiastków, substancji leczniczych czy białek.

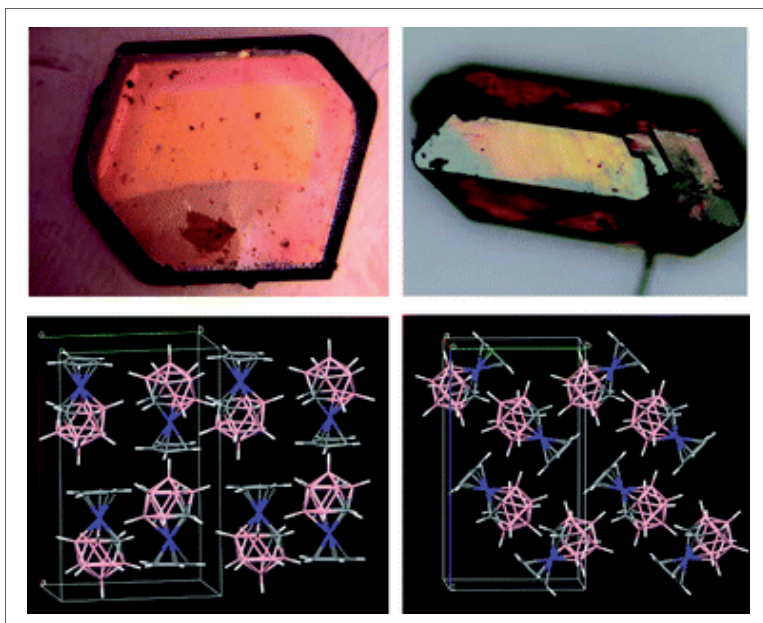
Nazwa polimorfizm pochodzi z języka greckiego, gdzie *Polus* oznacza wiele, a *morph* – kształt. Zatem polimorfizm jest definiowany jako zdolność substancji do występowania w dwóch lub więcej fazach krystalicznych, które mają różne ułożenie lub konformacje cząsteczek w sieci krystalicznej.

To w gruncie rzeczy oznacza, że różne odmiany polimorficzne tych samych cząsteczek występują w różnych formach krystalicznych. Jeżeli taka różnorodność jest związana z upakowaniem, to mówimy o *polimorfizmie upakowania* (*packing polymorphism*). Gdy natomiast jest to związane z różnicą w konformacji, to zjawisko jest nazywane jest *polimorfizmem konformacyjnym* (*conformational polymorphism*).

Cząsteczki z możliwością swobodnych obrotów wokół wiązań mogą tworzyć różne konformacje, które często są utrwalane w kryształach. Występowanie różnych konformacji tej samej cząsteczki w różnych polimorficznych modyfikacjach nazywane jest *polimorfizmem konformacyjnym*.

W wyniku innego ułożenia cząsteczek w komórce kryształy wykazują różne właściwości:

- fizyczne, takie jak:
  - rozpuszczalność
  - temperatura topnienia
  - wolna energia
  - stabilność
  - właściwości spektroskopowe
- kinetyczne, takie jak:
  - szybkość rozpuszczania
- mechaniczne, takie jak:
  - twardość
  - podatność na tabletkowanie
- inne.



**Ryc. 1.** Przykład polimorfizmu w cząsteczce kobaltokarbonylu  $\text{closo-}[3\text{-Co}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-1,2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]$  <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2007/CE/B704833E>

Polimorfizm jest bardzo ważny w badaniach chemicznych, gdzie pełna charakterystyka materiału odgrywa kluczową rolę i determinuje jego ostateczne wykorzystanie w farmacji, barwnikach, agrochemii i innych.

### Polimorfizm – historycznie

W przypadku polimorfizmu pierwiastków mówimy o zjawisku alotropii. Już od średniowiecza znane były objawy tzw. ospy cynowej („trądu cynowego”), pod którą to nazwą kryła się przemiana alotropowa cyny białej w cynę szarą ( $\alpha$ -Sn). W temperaturze niższej niż 13,2°C cyna biała przechodzi w szary proszek, zwany cyną alfa. Proces ten w temperaturze 0-13°C jest bardzo powolny, ale w dużo niższej temperaturze (poniżej 0°C) przebiega szybko. Cyna najpierw matowieje, pokrywa się brodawkami, a następnie rozsypuje się. Znanym przykładem była erozja piszczatek organów kościelnych, mająca miejsce najczęściej w nieogrzewanych kościołach. Podobne zjawisko wystąpiło również podczas kampanii napoleońskiej w Rosji. W czasie mroźnej zimy 1812 r. piękne, błyszczące guziki mundurów stały się nagle brudnoszare, a żołnierze wierzyli, że był to gniew Boży, co niewątpliwie wpłynęło ujemnie na ich morale.



**Ryc. 2.** Odmiany alotropowe cyny  $\beta$  (po stronie lewej),  $\alpha$  (po stronie prawej)

W oddziaływaniu międzycząsteczkowym w kryształach biorą udział siły van der Waalsa, oddziaływanie elektrostatyczne, wiązania wodorowe, również oddziaływania steryczne, które pełnią ważną rolę w uporządkowaniu cząsteczek w kryształach.

Nawet słabe oddziaływania są na tyle istotne i znaczące, by stabilizować specyficzne upakowanie cząsteczek w kryształach. Te słabe oddziaływania są dostatecznie silne, aby powodować zmiany w kątach torsyjnych, dając odpowiednie konformacje. Jeżeli interakcje są słabe i różne konformacje cząsteczkowe mogą mieć taką samą energię, wtedy cząsteczki mogą krystalizować w formie różnych kryształów.

Czasami odmiany polimorficzne krystalizują jednocześnie – gdy konformacje są podobne strukturalnie i energetycznie oraz szybkość tworzenia zarodków krystalizacji jest tego samego rzędu. Jeżeli dwie lub więcej odmian polimorficznych krystalizuje w identycznych warunkach, to takie zjawisko jest nazywane polimorfizmem towarzyszącym.

Oznaczenie poszczególnych odmian polimorficznych nie jest zunifikowane i różnie sygnowane (np. I, II, III; A,B,C;  $\alpha, \beta, \gamma$ ), co często powoduje, że wiele identycznych odmian polimorficznych jest różnie opisywanych.

Najważniejsza dla otrzymania właściwej odmiany polimorficznej jest końcowa krystalizacja i monitorowanie wszystkich parametrów tego procesu. Wzajemnie niekontrolowane przejścia odmian polimorficznych w przemyśle farmaceutycznym mogą występować nie tylko podczas ostatecznej krystalizacji API, ale także podczas długiego przechowywania produktu po krystalizacji w roztworze macierzystym, podczas suszenia, mikronizacji, tłoczenia tabletek, podczas granulacji na mokro, a nawet w tabletkach

kach podczas ich przechowywania. W tab. 1 podano podstawowe czynniki wpływające na powstawanie różnych odmian.

**Czynniki wpływające na powstawanie odmian polimorficznych** Tabela 1

1. Rodzaj rozpuszczalnika
2. Objętość przestrzeni krystalizacji
3. Rozproszenie cząsteczek
4. Zanieczyszczenia i dodatki
5. Szybkość schładzania
6. Mieszanie roztworu
7. Temperatura krystalizacji
8. Stopień nasycenia roztworu

Większość leków jest poddawana formulacji w formie krystalicznej. Wiele cząsteczek leków może układać się w różny sposób w stanie stałym, nawet przy prawie tej samej energii sieci. Również cząsteczki rozpuszczalnika mogą być wbudowywane w sieć krystaliczną. Te cechy i elastyczność konformacyjna cząsteczek są główną siłą dla występowania polimorfizmu w kryształach substancji farmaceutycznych. To powoduje, że studiowanie polimorfizmu i krystalizacji substancji leczniczych jest niezwykle istotnym zagadnieniem.

Obecnie badania polimorfizmu i właściwości związków farmakologicznie czynnych i substancji pomocniczych są integralną częścią badań rozwojowych nad lekiem.

Wiedza na temat właściwości ciał stałych we wczesnym okresie badań rozwojowych pozwala uniknąć różnych problemów na etapie produkcji.

Wiele leków, które początkowo były znane w jednej formie krystalicznej – obecnie bardzo często występuje w odmianach polimorficznych. Spowodowało to problemy dla części firm farmaceutycznych, gdyż obecnie muszą one badać polimorfizm tych sub-

stancji w celu optymalizacji właściwości fizycznych substancji stałych przed dalszymi badaniami leku.

Wiele substancji farmaceutycznych wykazujących polimorfizm jest opisanych w opracowaniu *Polymorphism in Pharmaceutical Compounds*, co powala na rozpowszechnienie tej wiedzy wśród naukowców pracujących w tej dziedzinie. Poniżej przedstawiono niektóre z występujących powszechnie najważniejszych przykładów.

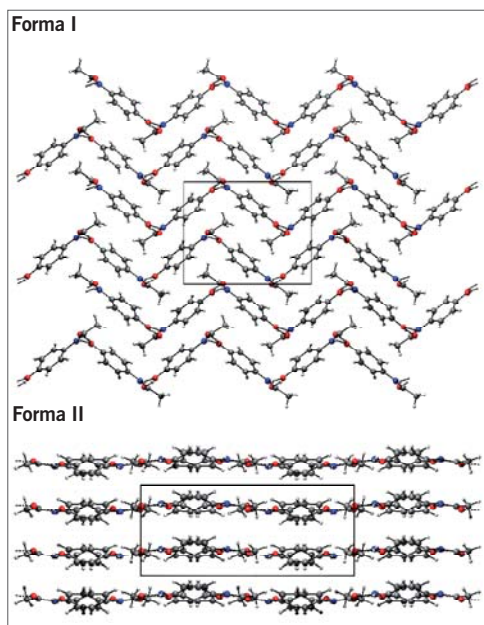
Paracetamol jest najczęściej używanym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym na świecie. Chociaż jest to lek o bardzo prostej budowie, występuje w dwóch odmianach polimorficznych: jednoskośnej i rombowej. Te różnice w upakowaniu cząsteczek w komórce elementarnej kryształu wyraźnie widać na ryc. 3.

Ma to swoje przełożenie na właściwości użyteczne w procesie formulacji. Mimo że forma I jest stabilniejsza termodynamicznie w temperaturze pokojowej, wymaga granulacji w procesie tabletkowania, co podnosi koszty i jest czasochłonne, natomiast odmianę II można tabletkować bezpośrednio.

Podobnie famotydyna, antagonistą receptora histaminowego  $H_2$ , występuje w dwóch różnych odmianach polimorficznych: metastabilnej formie B i stabilnej formie A.

Piroksydam, niesteroidowy lek przeciwzapalny, występuje w trzech formach polimorficznych: I, II i III.

Innym niezmiernie ważnym przykładem jest ritonawir. Po wprowadzeniu na rynek był to nowy inhibitor proteazy stosowany w terapii HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) oraz jako lek przyczynowy w AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Wprowadzono go do obrotu pod nazwą Norvir i rozpowszechniano bez problemów przez 18



**Ryc. 3.** Różne upakowanie cząsteczek paracetamolu w komórce elementarnej

miesiący. Jednak w trakcie badań porejestacyjnych firma Abbott wykryła nieoczekiwane właściwości – finalny produkt nie wykazywał właściwej rozpuszczalności i lek ulegał wytrąceniu. Po przeprowadzeniu kosztownych badań znaleziono przyczynę tego zjawiska. Okazało się, że bardziej termodynamicznie stabilna odmiana polimorficzna II jest mniej rozpuszczalna i wytrąca się z roztworu. Skłoniło to firmę do opracowania takich warunków, w których powstaje tylko forma I. Tymczasem do momentu opracowania nowych warunków firma ponosiła duże straty. W wyniku

szeroko podjętych badań odkryto również inne odmiany. Poniżej w tab. 2 podano niektóre dane fizykochemiczne dla odmian polimorficznych ritonawiru.

Kolejnym przykładem może być norflokscacyna, fluorochinolon o szerokim spectrum przeciwbakteryjnym, *larga manu* stosowany m.in. w infekcjach dróg moczowych.

Ten lek występuje w dwóch bezwodnych odmianach polimorficznych (A i B) i w formie amorficznej oraz w postaci wielu hydratów. Spośród bezwodnych odmian polimorficznych odmiana B jest bardziej stabilna w temperaturze pokojowej. Natomiast jako produkt komercyjny sprzedawana jest odmiana A.

Przyjmuje się, że większość substancji farmaceutycznych wykazuje polimorfizm. Z bardziej znanych przykładów: fenobarbital ma 11 odmian polimorficznych, kortykosteron – 4, testosteron – 4, tolbutamid – 3.

Wszystkie te przykłady pokazują, jak bardzo ważne jest stosowanie w procesie produkcji właściwej odmiany polimorficznej, czyli tej, która spośród wszystkich istniejących nie wykazuje niepożądanych właściwości. Zwykle na rynku jest preferowana odmiana, która jest zarazem najbardziej stabilna.

Generalnie obowiązuje zasada, że to jednak formy metastabilne mają wyższą rozpuszczalność niż odmiany stabilne i te formy konwertują do form stabilniejszych jako wynik spontanicznej reakcji, podczas gdy przemiana odwrotna praktycznie nie występuje.

**Dane fizykochemiczne odmian polimorficznych ritonawiru**

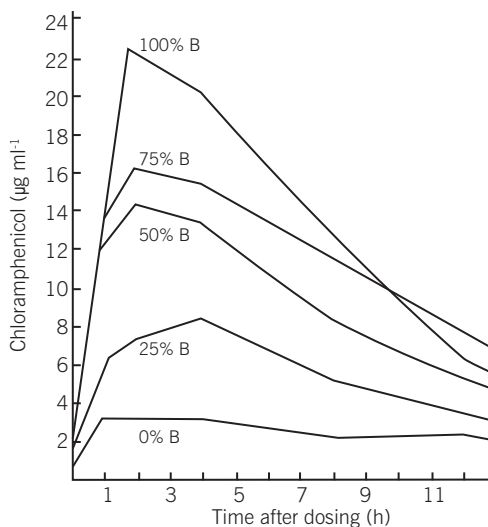
Tabela 2

Odmiana	Temp. topnienia, °C	Zmiana entalpii $\Delta H_{fus}$ J/g	Typ struktury
I	122	78.2	jednoskośna
II	122	87.8	rombowa
III	78–82	60.3	jednoskośna
IV	116	59.8	nie oznaczono
V	97	32.0	jednoskośna

Jednak metastabilne formy mające wyższą rozpuszczalność, które mogą być przechowywane bez zmiany właściwości, są wybierane najczęściej do formułacji, jeżeli mają znaczącą barierę przejścia z formy metastabilnej do stabilnej.

Najważniejsze z konsekwencji polimorfizmu mogą być różnice w biodostępności różnych odmian polimorficznych; jest to najczęściej spowodowane słabszą rozpuszczalnością jednej z tych form. Szybkość absorpcji takich leków jest często zależna od szybkości rozpuszczania. Na szczęście różnice w biodostępności mierzonej jako poziom leku w surowicy różnych form polimorficznych są nieznaczące. Jedynie wtedy, gdy te różnice są duże, może to wpływać na różnice w absorpcji. Widać to doskonale w przypadku palmitynianu chloramfenikolu (ryc. 4).

Kolejnym przykładem mogą być różnice w biodostępności pentobarbitalu podanego doustnie. Na ryc. 5 wyraźnie widać różne poziomy dla dwóch odmian polimorficznych.



**Ryc. 4.** Poziomy w surowicy chloramfenikolu dla różnych odmian polimorficznych w odniesieniu do najlepiej wchłanianej odmiany B

Innym przykładem wpływu odmian polimorficznych na biodostępność jest lek przeciwpadaczkowy karbamazepina. Lek ten występuje w odmianach polimorficznych bezwodnych i dwóch w formie hydratów.

Innymi lekami, które występują w postaci odmian polimorficznych są: mebendazol, teofilina, dihydroepiandrosteron i tenoosydam.

Polimorfizm może determinować różne właściwości mechaniczne cząsteczek leków, co może wpływać na właściwości fizyczne tabletek w procesie produkcji. Przykładami leków, których odmiany polimorficzne wykazują różne właściwości mechaniczne są: winian metoprololu, paracetamol, sulfamerazyna, fenobarbital, karbamazepina, butapirazol.

Poszczególne odmiany polimorficzne mogą wykazywać także różną podatność na rozkład pod wpływem światła.

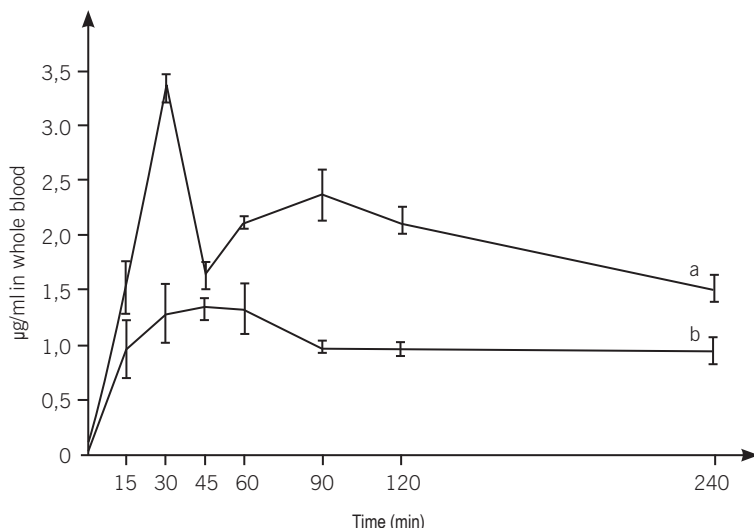
Na przykład rozkład odmiany II karbamazepiny był 5 razy szybszy niż odmiany I.

Na problemy związane ze zjawiskiem polimorfizmu substancji farmaceutycznych zwróciła również uwagę FDA (*Food and Drug Administration*), publikując w 2007 r. wytyczne dla przemysłu farmaceutycznego.

### Metody badania odmian polimorficznych

Odkrycie wielu odmian polimorficznych substancji stałych spowodowało rozwój ich metod badania. Było to związane nie tylko z ich identyfikacją, ale stało się konieczne w procesie patentowania poszczególnych odmian.

Istnieje szereg metod w celu identyfikacji poszczególnych odmian polimorficznych. Najczęściej używane są metody rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej, w tym dyfrakto-metria proszkowa XRPD oraz dyfrakcyjna analiza strukturalna monokryształów XRD-MCSA. Metoda XRPD pozwala nam także opisać odmiany amorficzne.



**Ryc. 5.** Szybkość absorpcji dla dwóch odmian polimorficznych pentobarbitalu podanego doustnie: a) odmiana I, b) odmiana II (from Draguest-Brughmans et al. 1979)

Stosowane są również metody spektroskopowe, takie jak spektroskopia w podczerwieni IR, spektroskopia Ramana (*ve*/ spektroskopia ramanowska), czy spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego NMR.

Kolejną grupą metod stosowanych do analizy odmian polimorficznych są badania termiczne: różnicowa kalorymetria skaningowa DSC, analiza termooptyczna, analiza termogravimetryczna TG.

Bardzo użyteczne są ponadto pomiary właściwości fizycznych, takich jak rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania oraz metody mikroskopowe, w tym mikroskopia skaningowa czy mikroskopia stereoskopowa. Na rycinach przedstawiono różnice w widmach XRPD dwóch odmian polimorficznych kwasu dehydrocholowego (ryc. 6) oraz obraz tych odmian w mikroskopie skaningowym (ryc. 7).

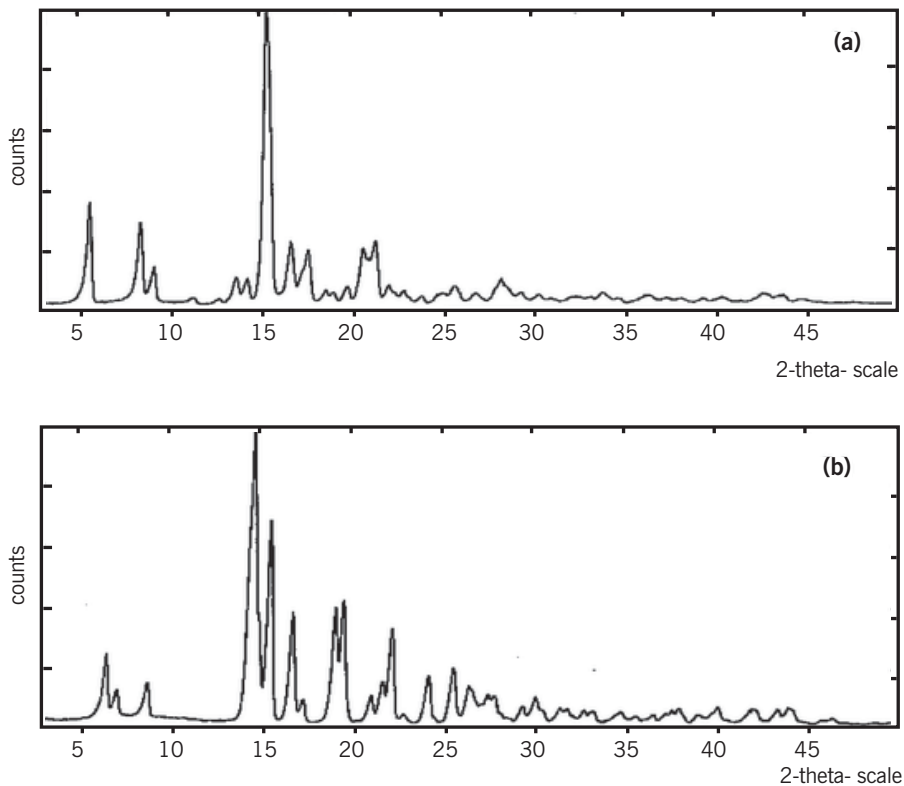
### Polimorfizm substancji pomocniczych

Praktycznie w formulacji każdego produktu leczniczego stosowane są substancje

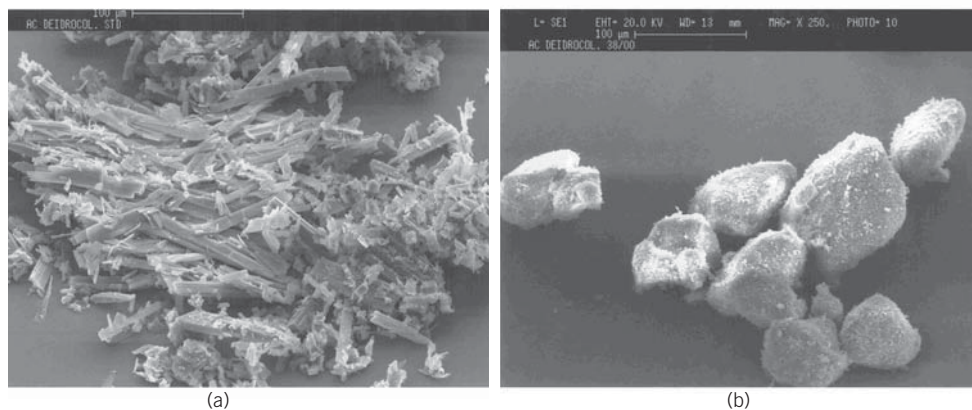
pomocnicze. Pełnią one ważną rolę nie tylko w procesie produkcji leku, nadając mu właściwą postać, ale decydują także o jego trwałości, cechach organoleptycznych, właściwościach fizycznych oraz – co jest niezwykle istotne – wywierają wpływ na szybkość uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej. Zjawisko polimorfizmu dotyczy także substancji pomocniczych – poniżej przedstawiono dwa przykłady.

#### Monostearynian glicerolu

Kiedy stosujemy monostearynian glicerolu, należy rozważyć możliwość tworzenia form polimorficznych. Odmiana  $\alpha$  – łatwo spieniąca – jest użyteczna jako czynnik emulsyjny lub ochronny. Odmiana  $\beta$  – trwalsza, o większej gęstości – jest zaś przydatna do matryc woskowych. To zastosowanie może być użyteczne do maskowania smaku klarytromycyny w formulacjach pediatrycznych.



Ryc. 6. Widma XRPD dwóch odmian polimorficznych kwasu dehydrocholowego: (a) odmiana  $\alpha$ , (b) odmiana  $\beta$



Ryc. 7. Zdjęcia z mikroskopu skaningowego (SEM) dwóch odmian polimorficznych kwasu dehydrocholowego: (a) odmiana- $\alpha$ , (b) odmiana- $\beta$



## Sorbitol

Znane są cztery krystaliczne odmiany polimorficzne i forma amorficzna sorbitolu. Różnią się one nieznacznie właściwościami fizycznymi, np. temperaturą topnienia. Jednak tylko niektóre z nich mają odpowiednią charakterystykę do tabletkowania.

## Substancje amorficzne

Należy również poświęcić kilka słów substancjom amorficznym (bezipostaciowym) w farmacji. Wprawdzie są one termodynamicznie metastabilne, ale w porównaniu z odmianami krystalicznymi są lepiej rozpuszczalne oraz mają lepszą doustną dostępność biologiczną. Czasami przewaga formy amorficznej jest na tyle istotna, że tylko ona jest stosowana. Przykładem może być lek obniżający cholesterol, atorwastatyna, gdzie na 27 odmian polimorficznych wymienionych w literaturze patentowej, produkt rynkowy zawiera postać amorficzną. Obecnie wiele leków jest opartych na amorficznej postaci API: stosowany w astmie zafirlukast (Accolate; Astra-Zeneca), chlorowoderek kwinaprylu (Accupro, Accupril; Pfizer), przeciwgrzybiczy itrakonazol (Sporanox; Janssen-Cilag), indometacyna (Indocid; Merck). Również jeden z preparatów insuliny zawiera postać amorficzną leku. W stałych postaciach leków substancje amorficzne są stabilizowane przez odpowiednie substancje pomocnicze, takie jak: poliwinylpirolidon, trehaloza czy sorbitol.

W przypadku ciał stałych spotykamy się również ze zjawiskiem pseudopolimorfizmu. Pseudopolimorfizm jest określany jako tworzenie się różnych odmian krystalograficznych tej samej substancji chemicznej z różnymi rozpuszczalnikami wbudowanymi w strukturę kryształu (solwaty, w tym hydraty).

## Piśmiennictwo

1. A.J. Aguiar, J. Krc, A.W. Kinkel, J.C. Samyn, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.* 56 (1967) 847–853.
2. A.J. Aguiar, J.E. Zelman, Dissolution behavior of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mefanamic acid, *J. Pharm. Sci.* 58 (1969) 983–987.
3. Y. Matsuda, R. Akazawa, R. Teraoka, M. Otsuka, Pharmaceutical evaluation of carbamazepine modifications: comparative study of photostability for carbamazepine polymorphs by using Fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy and calorimetric measurement, *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1993) 162–167.
4. G. Ragnarsson, J. Sjogren, Compressibility and tablet properties of two polymorphs of metoprolol tartrate, *Acta Pharm. Suecica* 21 (1984) 321–330.
5. P. Di Martino, A.-M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache, J.-C. Guyot, A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form, *Int. J. Pharm.* 128 (1996) 1–8.
6. G. Nichols, C.S. Frampton, Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution, *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) 684–693.
7. T. Beyer, G.M. Day, S.L. Price, The prediction, morphology and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 5086–5094.
8. E. Joriris, P. Di Martino, C. Berner, A.-M. Guyot-Hermann, J.-C. Guyot, Compression behavior of orthorhombic paracetamol, *Pharm. Res.* 15 (1998) 1122–1130.
9. Giancarlo Fantin, Marco Fogagnolo, Olga Bortolini, Norberto Masciocchi, Simona Galli and Angelo Sironi, "Polymorphism of dehydrocholic acid: crystal structure of the  $\beta$ -phase and guest-mediated solid phase conversion" *New J. Chem.*, 2003, 27, 1794-1800.
10. Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: Atorvastatin - the Worlds Best Selling Drug. *Chem. Listy* 102, 3-14 (2008).
11. Childs S.L., Hardcastle K. I.: Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acid. *Crystal Growth & Design* 7, 1291-1304 (2007).
12. Bingham A.L., Hughes D.S., Hursthouse M.B., Lancaster R.W., Tavener S., Threlfall T.L.: Over one hundred solvates of sulfathiazole. *Chem. Commun.* 2001, 603-604.
13. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackaging/GenerallyRecognizedAsSafeGRAS/GRASListings/default.htm>
14. <http://www.pharmacy.wisc.edu/SOPDir/PersonDetails.cfm?ID=32>
15. Bernstein J., *Polymorphism in Molecular Crystals*. p.298. Oxford University Press: New York, New York, 2002.
16. Bauer J., Spontoni S., Henry R., Quick J., Dziki W., Porter W., Morfia J.: Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm. Res.* 18, 859-866 (2001).
17. Pudipeddi M., Serajuddin A.T.M.: Trends in Solubility of Polymorphs. *J. Pharm. Sci.* 94, 929-939 (2005).
18. Bond A.D., Boese R., Desiraju G.R.: On the polymorphism of aspirin. *Angewandte Chemie-International Edition* 46, 615-617 (2007).
19. Hušák M., Kratochvíl B., Cisarová I., Cvak L., Jegorov A., Böhm S.: Crystal forms of semisynthetic ergot alkaloid terguide. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 479-489 (2002).
20. Stahl P.H., Wermuth C.G. (Eds.): *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection, and Use*. Wiley-VCH. Weinheim 2002.
21. Vishweshwar P., McMahon, J.A., Bis, J.A., Zawortko M. J.: Pharmaceutical Co-Crystals. *J. Pharm. Sci.* 95, 499-516 (2006).
22. Morrisette S.L., Almarsson I., Peterson M.L., Remenar J., Read M., Lemmo A., Ellis S., Cima M.J., Gardner C.R.: High-throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, Cocrystals and Solvates of Pharmaceutical Solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56, 275-300 (2004).
23. Lu J, Rohani S, Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Curr Med Chem*, 2009, 16: 884–905 R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006.
24. L. Yu, Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 27–42.
25. B. Rodríguez-Spong, C.P. Price, A. Jayasankar, A.J. Matzger, N. Rodríguez-Hornedo, General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2004)
26. Sykuta A., Łodyga-Chruścińska E., Zakrzewski M., Polimorfizm – jego wpływ na substancje farmaceutyczne, *Zesz. Nauk. Pł. Chem. Spoż. Biotechnol.* 2006, 984, 93-106;

**Adres Autora:** prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak  
e-mail: [andrzej.stanczak@umed.lodz.pl](mailto:andrzej.stanczak@umed.lodz.pl)