Polimorfija i pseudopolimorfija u kompleksnim spojevima metala

Ramljak, Mia

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:963128

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

POLIMORFIJA I PSEUDOPOLIMORFIJA U KOMPLEKSNIM SPOJEVIMA METALA

ZAVRŠNI RAD

MIA RAMLJAK

Matični broj: 1083

Split, rujan 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKE TEHNOLOGIJE

KEMIJSKO INŽENJERSTVO

POLIMORFIJA I PSEUDOPOLIMORFIJA U KOMPLEKSNIM SPOJEVIMA METALA

ZAVRŠNI RAD

MIA RAMLJAK

Matični broj: 1083

Split, rujan 2019.

UNIVERSITY OF SPLIT

FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

UNDERGRADUATE STUDY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

CHEMICAL ENGINEERING

POLYMORPHISM AND PSEUDOPOLYMORPHISM IN METAL COMPLEXES

BACHELOR THESIS

MIA RAMLJAK

Number: 1083

Split, September 2019

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet
Preddiplomski studij kemijske tehnologije: Kemijsko inženjerstvo

Znanstveno područje: prirodne znanosti
Znanstveno polje: kemija
Tema rada: je prihvaćena na 19. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta

Mentor: Doc. dr. sc. Boris-Marko Kukovec

POLIMORFIJA I PSEUDOPOLIMORFIJA U KOMPLEKSNIM SPOJEVIMA METALA

Mia Ramljak, broj indeksa: 1083

Sažetak: Polimorfija je pojavljivanje iste tvari u više različitih kristalnih oblika koji su kemijski identični, ali im se svojstva znatno razlikuju. Polimorfija je jako značajna pojava danas, i jako je istraživana posebno u farmaceutskoj industriji i kristalnom inženjerstvu, a važna je i u proizvodnji novih materijala jer nudi potencijalno bolja svojstva. Ovaj rad se također bavi i razmatranjem gubitka kontrole nad kristalizacijskim procesom, a što dovodi do nemogućnosti dobivanja polimorfa koji želimo. Obrađeni su primjeri polimorfa kao i pseudopolimorfa metalnih kompleksa, uvjeti njihove sinteze i kristalizacije, usporedba njihovih kristalnih struktura te sličnosti i razlike njihovih kristalnih pakiranja.

Ključne riječi: polimorfija, pseudopolimorfija, kompleksi metala, struktura

Rad sadrži: 21 stranica, 20 slika, 7 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav povjerenstva za obranu:

1. Izv. prof. dr. sc. Vesna Sokol	predsjednik
2. Doc. dr. sc. Ante Prkić	član
3. Doc. dr. sc. Boris-Marko Kukovec	član, mentor

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku (pdf formatu) pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Ruđera Boškovića 35, Split.

BASIC DOCUMENTACION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology
Undergraduate study of Chemical Technology: Chemical Engineering

Scientific area: Natural sciences
Scientific field: Chemistry
Thesis subject: was approved by the 19th Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology

Supervisor: Assist Prof Boris-Marko Kukovec

POLYMORPHISM AND PSEUDOPOLYMORPHISM IN METAL COMPLEXES

Mia Ramljak, 1083

Abstract: Polymorphism is the appearance of the same substance in several different crystal forms. These crystal forms are chemically identical, but their properties are significantly different. Polymorphism is a very significant phenomenon today and has been intensively studied, especially in the pharmaceutical industry and crystal engineering. It is very important in the production of new materials because it offers potentially better properties. The loss of control over the crystallization process leads to the inability of obtaining the desired polymorph. The examples of polymorphs as well as pseudopolymorphs of metal complexes are discussed, as well as the conditions of their synthesis and crystallization. A comparison of their crystal structures, including similarities and differences of their crystal packings, was also mentioned.

Keywords: polymorphism, pseudopolymorphism, metal complexes, structure

Thesis contains: 21 pages, 20 figures, 7 references

Original in: Croatian

Defence comitee:

1. Assoc Prof Vesna Sokol	chair person
2. Assist Prof Ante Prkić	member
3. Assist Prof Boris-Marko Kukovec	supervisor

Defence date:

Printed and electronic (pdf format) version of Thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and technology, University of Split, Ruđera Boškovića 35, Split.

Završni rad je izrađen na Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu pod mentorstvom doc. dr. sc. Borisa-Marka Kukovca, u razdoblju od ožujka do rujna 2019. godine.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Borisu-Marku Kukovcu na odabiru teme, te na brojnim korisnim savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.
Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom školovanja.

Mia Ramljak

ZADATAK ZAVRŠNOG RADA

1. Opisati značaj polimorfije, kako ju možemo detektirati te uvjete dobivanja polimorfa.

2. Razvoj proučavanja polimorfije i njen doprinos u farmaceutskoj industriji.

3. Primjeri polimorfije i pseudopolimorfije u metalnim kompleksima.

SAŽETAK

Polimorfija je pojavljivanje iste tvari u više različitih kristalnih oblika koji su kemijski identični, ali im se svojstva znatno razlikuju. Polimorfija je jako značajna pojava danas, i jako je istraživana posebno u farmaceutskoj industriji i kristalnom inženjerstvu, a važna je i u proizvodnji novih materijala jer nudi potencijalno bolja svojstva. Ovaj rad se također bavi i razmatranjem gubitka kontrole nad kristalizacijskim procesom, a što dovodi do nemogućnosti dobivanja polimorfa koji želimo. Obrađeni su primjeri polimorfa kao i pseudopolimorfa metalnih kompleksa, uvjeti njihove sinteze i kristalizacije, te usporedba njihovih kristalnih struktura, sličnosti i razlike njihovih kristalnih pakiranja.

Ključne riječi: polimorfija, pseudopolimorfija, kompleksi metala, struktura

SUMMARY

Polymorphism is the appearance of the same substance in several different crystal forms. These crystal forms are chemically identical, but their properties are significantly different. Polymorphism is a very significant phenomenon today and has been intensively studied, especially in the pharmaceutical industry and crystal engineering. It is very important in the production of new materials because it offers potentially better properties. The loss of control over the crystallization process leads to the inability of obtaining the desired polymorph. The examples of polymorphs as well as pseudopolymorphs of metal complexes are discussed, as well as the conditions of their synthesis and crystallization. A comparison of their crystal structures, including similarities and differences of their crystal packings, was also mentioned.

Keywords: polymorphism, pseudopolymoprhism, metal complexes, structure

Sadržaj

1. UVOD 1
2. OPĆI DIO 2
2.1. ŠTO JE POLIMORFIJA? 2
2.2. FAZNE TRANSFORMACIJE POLIMORFA 3
2.3. UVJETI DOBIVANJA POLIMORFA 3
2.4. VAŽNOST POLIMORFIJE 4
2.5. KAKO MOŽEMO DETEKTIRATI POLIMORFIJU? 5
2.6. RAZVOJ PROUČAVANJA POLIMORFIJE 7
2.7. UTJECAJ POLIMORFIJE NA PODRUČJU FARMACIJE - LIJEKOVI 9
2.8. POLIMORFIJA KOBALTOVOG(II) KOMPLEKSA SA 11
6-BROMPIKOLINSKOM KISELINOM 11
2.9. POLIMORFIJA KADMIJEVOG(II) KOORDINACIJSKOG POLIMERA S DIPIKOLINSKOM KISELINOM 13
2.10. PSEUDOPOLIMORFIJA U NIKLOVIM(II) KOMPLEKSIMA SA 16
6-METILPIKOLINSKOM KISELINOM 16
2.11. PSEUDOPOLIMORFIJA U NIKLOVIM(II) KOMPLEKSIMA SA 18
6-BROMPIKOLINSKOM KISELINOM 18
3. ZAKLJUČAK 20
4. LITERATURA 21

1. UVOD

Polimorfija se definira kao sposobnost tvari da postoji u više od jednog kristalnog oblika, koji su po kemijskom sastavu jednaki, ali imaju različit raspored molekula u kristalnoj strukturi. Pod pojmom rasporeda molekula se ne podrazumijeva samo pakiranje i orijentacija molekula, nego i različite konformacije molekula. Dvije tvari su polimorfne ako se razlikuju u konformaciji molekula koje ih izgrađuju, čak i ako im je kristalno pakiranje slično. Različite strukture u krutom stanju imaju različita svojstva, a struktura ima ključnu ulogu u razumijevanju svojstava materijala te pri dizajnu novih materijala. Polimorfi omogućavaju jedinstvenu priliku za proučavanje odnosa strukture kristala i njegovih svojstava, budući da je struktura jedina varijabla u polimorfnim oblicima. Promjene u strukturi mogu voditi do promjena u svojstvima, koja ne moraju nužno biti lošija, tako da potraga za različitim kristalnim oblicima može biti od ključne važnosti za inženjerski proces. Međutim, gubitak kontrole u procesu kristalizacije onemogućava dobivanje željenog polimorfa u industrijskom procesu. Kemičari koji se susretnu s polimorfijom često nisu svjesni njenog postojanja pa se suočavaju s problemima koje izazivaju: različite točke taljenja, kristalne tvari s nedosljednim fizičkim svojstvima (električna ili toplinska vodljivost, topljivost…). Uvjeti pri kojima se dobivaju različiti polimorfi pružaju korisne informacije koje se odnose na relativnu stabilnost različitih oblika. Također, daju uvid u metode i tehnike koje bi mogle biti potrebne za dobivanje sličnih struktura različitih kemijskih sustava. Razumijevanje procesa kristalizacije spojeva iz otopine ili taline je nepotpuno, uglavnom zbog složenosti intermolekulskih interakcija, čak i u slučaju malih organskih molekula.

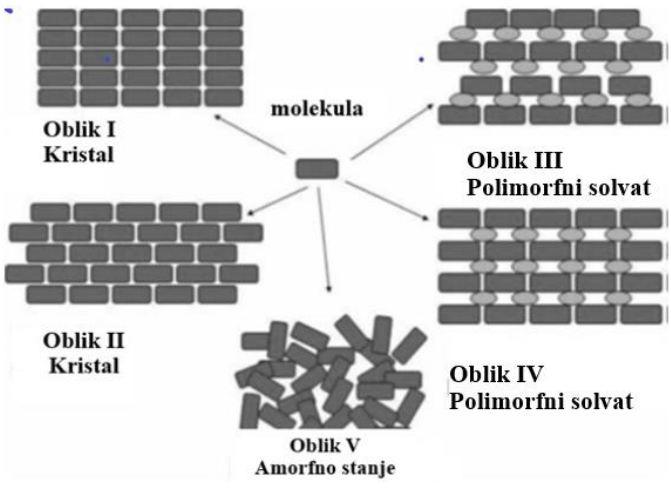
Pseudopolimorfija se odnosi na kristalne oblike u kojima su molekule otapala uključene kao sastavni dio strukture. Pseudopolimorfi, koji se također nazivaju solvati ili hidrati, općenito imaju različitu topljivost, brzinu otapanja, mehaničko ponašanje, stabilnost i biodostupnost u odnosu na njihove nesolvatirane analoge.

2. OPĆI DIO

2.1. ŠTO JE POLIMORFIJA?

Tvari su podijeljene u tri agregatna stanja - kruto, tekuće i plinovito, a koja se razlikuju po svojim svojstvima. Čvrsto stanje materijala može imati različite kristalne strukture koje pokazuju različita svojstva. Pored polimorfa koje karakterizira uređena kristalna struktura, materijal se može pojaviti i kao amorfna krutina koja nema uređenu strukturu. Solvati nastaju kada tvar kristalizira iz otopine tako da u kristalnu strukturu ulaze i molekule otapala (solventa). Ukoliko je to otapalo voda, obično se rabi naziv hidrati. Solvati su poznati kao pseudopolimorfi (lažni polimorfi). To nisu pravi polimorfi jer nemaju isti kemijski sastav kao i srodni spoj budući da sadrže otapalo [1]. Na slici 1. prikazan je strukturni odnos između pravih polimorfa, polimorfnih solvata i amorfne faze.

Klaproth je prije više od 200 godina uočio polimorfiju kalcijevog karbonata, ali formalno priznanje ovog fenomena je kasnije dodijeljeno Mitscherlichu [1]. Termodinamički gledano pri određenim uvjetima stabilan je samo jedan polimorf. Međutim, u praksi metastabilni oblici mogu postojati u prisustvu stabilnijeg oblika zbog kinetičkih faktora. Primjer je dijamant koji je metastabilan u odnosu na grafit, termodinamički stabilan oblik ugljika pri uobičajenim uvjetima. Polimorfi ugljika (alotropi za elemente) su dijamant, fuleren, grafit i nanocjevčice i svi imaju različita svojstva [1].



Slika 1. Shematski prikaz strukturnog odnosa između pravih polimorfa, polimorfnih solvata i amorfne faze [1].

2.2. FAZNE TRANSFORMACIJE POLIMORFA

Prijelazi između kristalnih oblika su mogući, ovisno o varijablama kao što su tlak, temperatura, vlažnost, itd. Te pretvorbe su:

1. Metastabilna faza se može pretvoriti u termodinamički stabilniju fazu pod utjecajem kinetičkih faktora.
2. Nesolvatirana kristalna forma može prijeći u solvate i kokristale s drugim molekulama, te pokazivati znatno drukčija fizička svojstva u odnosu na nesolvatiranu kristalnu formu.
3. Bezvodna kristalna forma se može pretvoriti u kristalni hidrat pod utjecajem pare iz atmosfere.
4. Solvat se može pretvoriti u drugu kristalnu formu s različitim brojem kristalizacijskih molekula (uključujući nesolvatiranu kristalnu formu, postupnim gubljenjem otapala/vode).
5. Metastabilna amorfna faza se može s vremenom pretvoriti u termodinamički stabilnu kristalnu formu [1].

2.3. UVJETI DOBIVANJA POLIMORFA

Postoje mnogi dokumentirani izvještaji o poteškoćama u dobivanju poznatih kristalnih formi, u reproduciranju rezultata iz drugog laboratorija, ili čak onih vlastitih. Postoje slučajevi u kojima je bilo teško ponovno dobiti zadani polimorf, iako se prethodno taj polimorf rutinski pripravljao u dugom vremenskom razdoblju. Ovaj fenomen također sugerira gubitak kontrole nad procesom kristalizacije [2].

Razlozi iznenadne pojave nove kristalne forme nisu uvijek jasni, ali njezina prisutnost može učiniti proizvodnju prethodno dobivene forme posebno teškom, ili očigledno nemogućom. Međutim, određeni polimorf je uvijek moguće ponovno dobiti, samo je pitanje pronalaženja pravih eksperimentalnih uvjeta. Uvjeti pri kojima su određeni polimorfi dobiveni od velike su važnosti jer mogu dati korisne informacije o relativnoj stabilnosti različitih formi. Također, ukazuju na metode i tehnike nužne za dobivanje srodnih kristalnih formi [2].

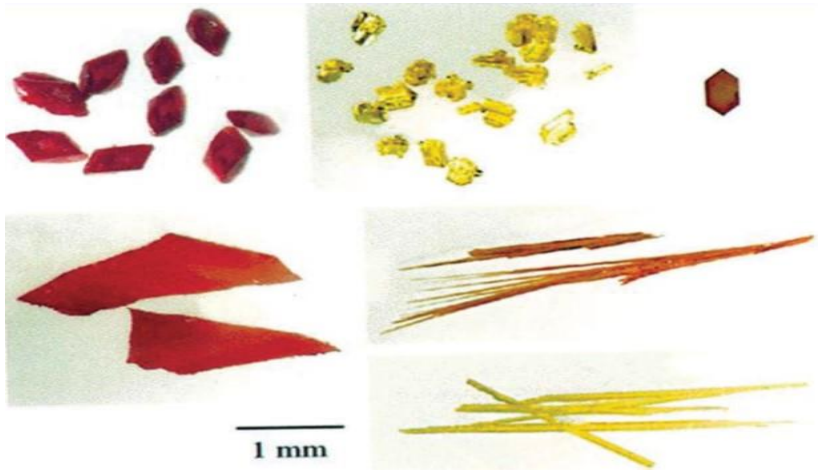
Pojavljivanje polimorfnih formi ovisi o termodinamici i kinetici kristalizacije. Razumijevanjem kinetičkih i termodinamičkih faktora kontrolira se priprava željenog, a

onemogućuje dobivanje neželjenog polimorfa. Ova kontrola ima važan utjecaj u različitim industrijskim primjenama, od kojih je najvažniji primjer farmaceutska proizvodnja.

Termodinamika nam govori da kristalizacija mora omogućiti sveukupno smanjenje slobodne energije sustava. To znači da će nastati kristalne forme s većom (negativnijom) energijom kristalne rešetke. U polimorfnim sustavima postoji nekoliko mogućih formi koje imaju slične energije kristalne rešetke. Težnja k smanjenju slobodne energije izjednačit će se s kinetičkim nastojanjem sustava da kristalizira što je prije moguće kako bi se smanjila prezasićenost otopine. Ako neke kristalne forme mogu nastati brže od ostalih, u sustavu se može u kratkom roku postići manje smanjenje energije od maksimalnog, ali pod uvjetom da se takva situacija može brzo postići. Kasnije se može dogoditi sekundarna transformacija u kristalnu formu niže energije [1].

2.4. VAŽNOST POLIMORFIJE

Različiti kristalni oblici neke tvari imaju različita svojstva i ponašaju se kao različiti materijali. To ima važne implikacije u proizvodnji raznih kristalnih formi tvari od interesa (lijekovi, pigmenti, kemikalije u poljoprivredi, dodatci za hranu, eksplozivi, itd.). Proizvođač mora poznavati stabilnost materijala, te njihova fizička i kemijska svojstva kao posljedicu različitih kristalnih struktura. Različite kristalne forme se često prepoznaju po različitoj boji i obliku kristala. Najbolji primjer za to su razlike u boji i obliku kristala (crvena, narančasta i žuta) polimorfa 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenkarbonitrila što je prikazano na slici 2. [1]



Slika 2. Razlike u obliku i boji polimorfa 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenkarbonitrila [1].

2.5. KAKO MOŽEMO DETEKTIRATI POLIMORFIJU?

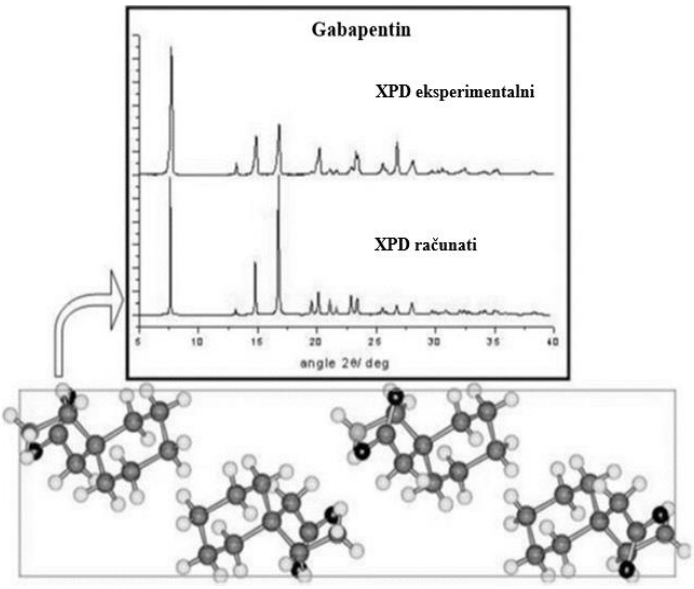
Unatoč naporima znanstvenika diljem svijeta, sposobnost predviđanja ili kontrole polimorfije kao pojave još uvijek nije do kraja istražena. U mnogo slučajeva kristalizacija nove kristalne forme ili amorfne faze neke tvari nije pod kontrolom čovjeka nego je ta kristalna forma slučajno otkrivena. Potraga za novim polimorfima i solvatima tvari ima dvojaku svrhu:

1) identifikacija relativne termodinamičke stabilnosti raznih formi, uključujući enantiotropne i monotropne kristalne forme te amorfne i solvatirane forme.
2) fizička karakterizacija kristalnih formi pomoću što više analitičkih metoda.

Potrebno je osigurati da ne dolazi do promjene kristalne forme u industrijskoj proizvodnji u odnosu na pripravu u laboratoriju. Stoga je kontrola nad polimorfijom važna u sustavu kontrole kvalitete, te jamči da je proizvod u skladu sa smjernicama određenih regulatornih agencija i ne narušava zaštitu intelektualnog vlasništva koja može obuhvatiti druge kristalne forme [1].

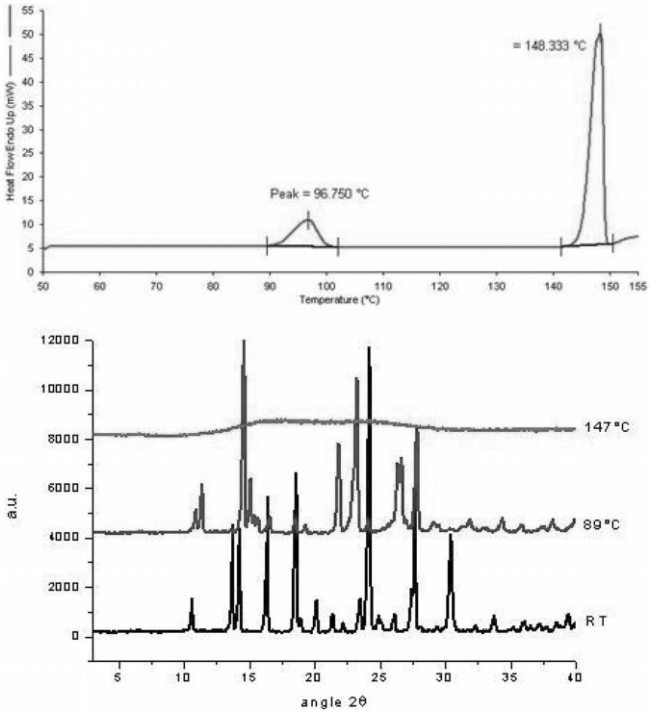
U identifikaciji polimorfa koristi se nekoliko metoda karakterizacije čvrstog stanja npr. mikroskopija, „hot stage“ mikroskopija (HSM), razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC), termogravimetrijska analiza (TGA), infracrvena i Ramanova spektroskopija (IR i Raman), difrakcija rentgenskog zračenja na monokristalnom/praškastom uzorku (SCXRD, PXRD), nuklearna magnetska rezonancija (NMR) u čvrstom stanju [2].

Određivanje molekulske i kristalne strukture tvari pomoću difrakcije rentgenskog zračenja na monokristalu pruža mnoge prednosti iako je mnogo zahtjevnija u smislu obrade podataka i trajanja eksperimenta. Ova tehnika daje detaljne strukturne informacije o geometriji molekula, informacije o pakiranju molekula u kristalu, te o prirodi i strukturnoj ulozi molekula otapala. Štoviše, poznavanje kristalne strukture omogućuje izračunavanje difraktograma praha koji se onda može usporediti s eksperimentalnim difraktogramom praha (slika 3). Važno je da na računati difraktogram praha ne utječu tipični izvori pogrešaka (preferencijalna orijentacija, smjesa tvari, prisutnost amorfne tvari) koji često kompliciraju ili onemogućuju interpretaciju eksperimentalnih difraktograma praha [2].

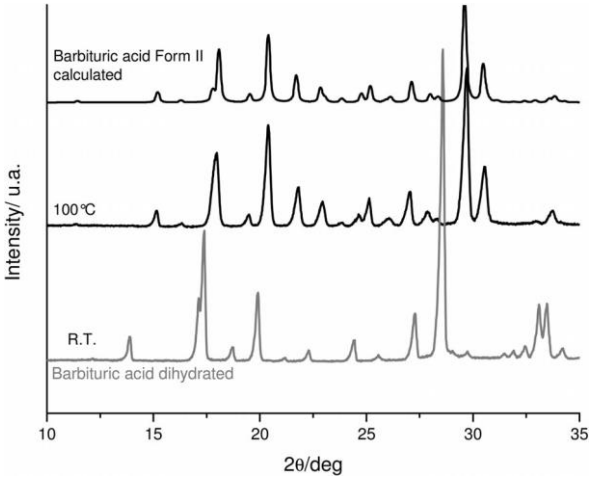


Slika 3. Usporedba eksperimentalnih i računatih difraktograma praha za gabapentin [2].

Učinkovitost potrage za polimorfima može se znatno povećati pomoću preliminarnih mjerenja (HSM, DSC, PXRD ispitivanja s promjenjivom temperaturom) kako bi se ustanovilo postojanje više kristalnih formi i temperaturni rasponi njihovog postojanja, te transformacije između njih. Ta se opažanja zatim mogu sažeti u poluempirijskom energetsko-temperaturnom dijagramu koji može biti koristan u osmišljavanju protokola za screening kristalnih formi. Konkretno, moguće je odrediti jesu li različite forme povezane enantiotropno (reverzibilno) ili monotropno (nepovratno). Kada je pronađena termodinamički postojana kristalna forma, potraga za novim formama može se proširiti na istraživanje učinka promjene otapala ili smjese otapala i/ili na temperaturni gradijent, prisutnost templatnih tvari, malih količina željenog polimorfa i sl. Primjeri primjene difrakcije rentgenskog zračenja na prahu s promjenjivom temperaturom (VT-XRPD) u istraživanju faznih prijelaza između enantiotropnih sustava (kod antranilne kiseline) te u istraživanju procesa desolvatacije (uklanjanje vode iz barbituratne kiseline dihidrata) prikazani su na slici 4 i 5. [1].



Slika 4. Fazni prijelazi između forme I i forme II antranilne kiseline praćeni pomoću metoda DSC i VT-XRPD [2].

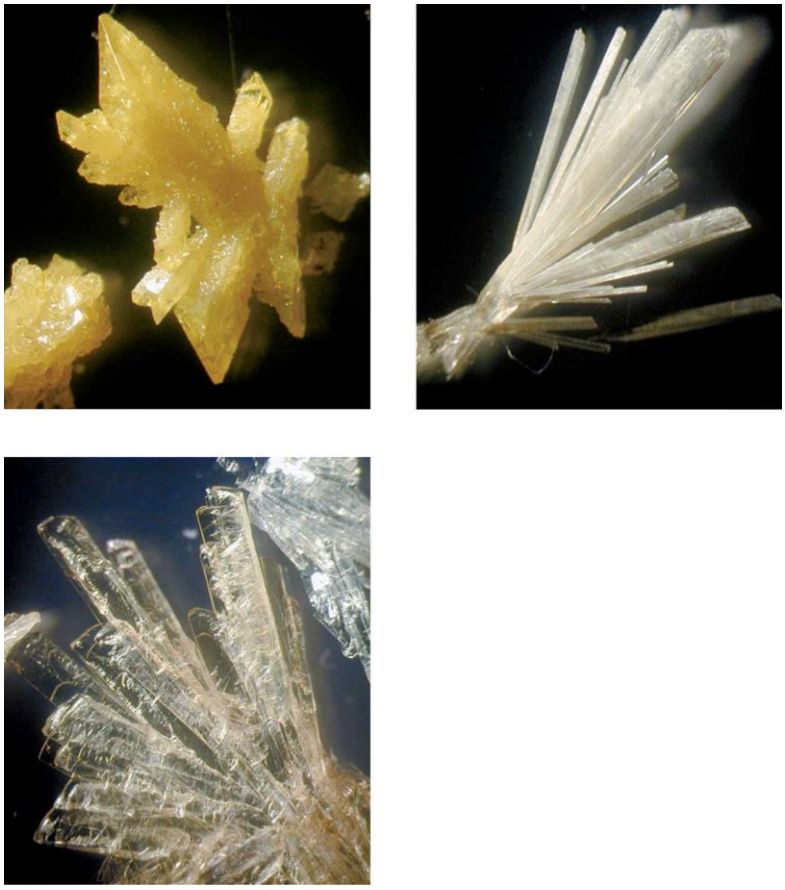


Slika 5. Dehidratacija dihidrata barbituratne kiseline i nastajanje forme II barbituratne kiseline - praćeno pomoću PXRD mjerenja s promjenjivom temperaturom [2].

2.6. RAZVOJ PROUČAVANJA POLIMORFIJE

U posljednjih deset godina sve više se otkrivaju i pripravljaju novi kristalni oblici. To je rezultat povećane svijesti o mogućnosti priprave većeg broja kristalnih formi,

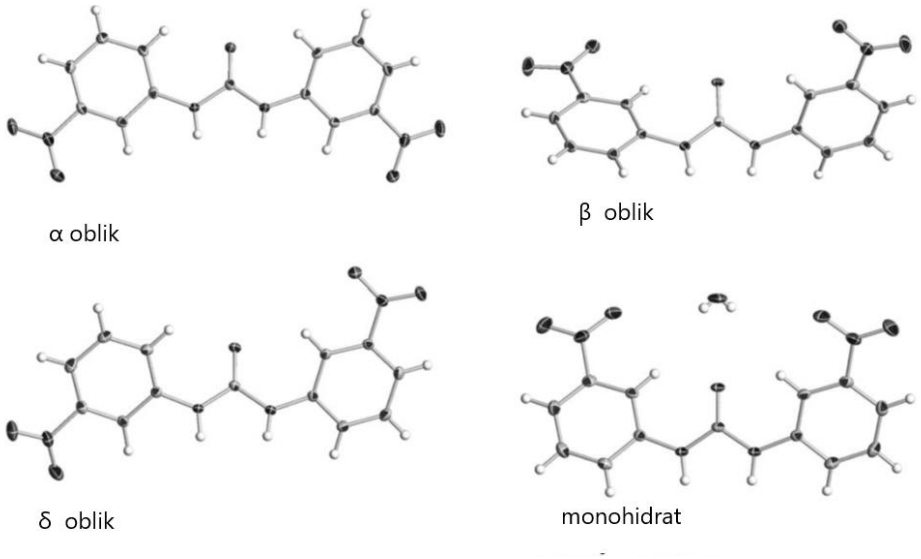
koristi koja se može dobiti pripremom kristalne forme s poboljšanim svojstvima i potencijalnim implikacijama intelektualnog vlasništva nad novim kristalnim formama. Ovi faktori u kombinaciji s razvojem nove tehnologije, pokušajima dizajniranja i kontrole nad kristalnom strukturom, susretima s novim (i neželjenim) kristalnim formama, te nekim farmaceutskim sporovima doveli su do novih tehnika istraživanja prostora kristalnih formi bilo koje tvari. 1,3-bis(*m*-nitrofenil)urea, MNUP, je najprije proučavana 1989., a 1906. Groth navodi da postoje tri kristalne forme, a to su žute prizme (α oblik), bijele iglice (β/δ oblik), te žute pločice (γ oblik) koje su prikazane na slici 6. [1]



Slika 6. Kristali 1,3-bis(m-nitrofenil)ureje, MNPU - žute prizme (α oblik), bijele iglice (β/δ oblik) i žute pločice (γ oblik) [1].

1990. Etter je proučavao ovaj sustav metodama karakterizacije koje su uključivale određivanje strukture α i β oblika, te termičku analizu. Niz eksperimenata izvedenih pri različitim uvjetima doveo je do otkrića dvije nove kristalne forme - trećeg anhidrida i prethodno neotkrivenog monohidrata. Proučavanjem izgleda i termičkog

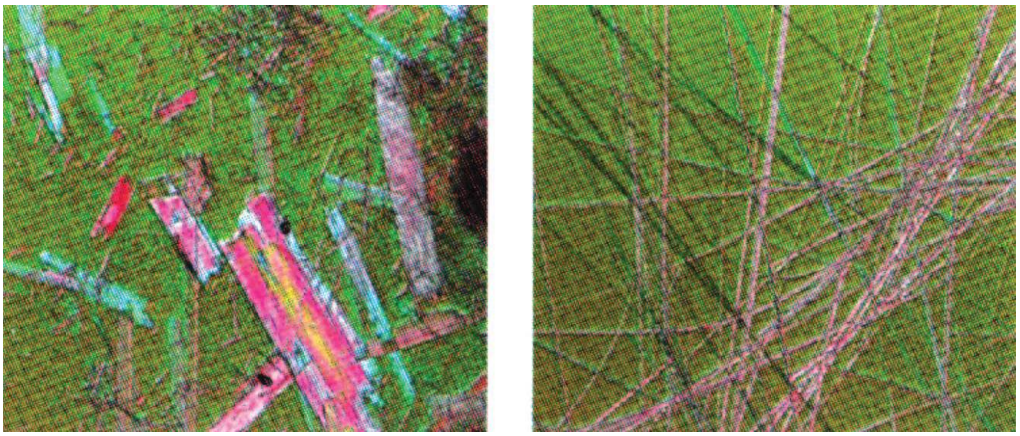
ponašanja monohidrata ustanovljeno je da je to zapravo γ oblik koji je Groth otkrio, a treći anhidrid je označen kao δ oblik. 1,3-bis(m-nitrofenil)urea postoji u četiri različite konformacije (slika 7) stoga ovaj sustav pokazuje konformacijsku polimorfiju [1].



Slika 7. Konformacijski polimorfi i hidrat 1,3-bis(m-nitrofenil)ureje [1].

2.7. UTJECAJ POLIMORFIJE NA PODRUČJU FARMACIJE - LIJEKOVI

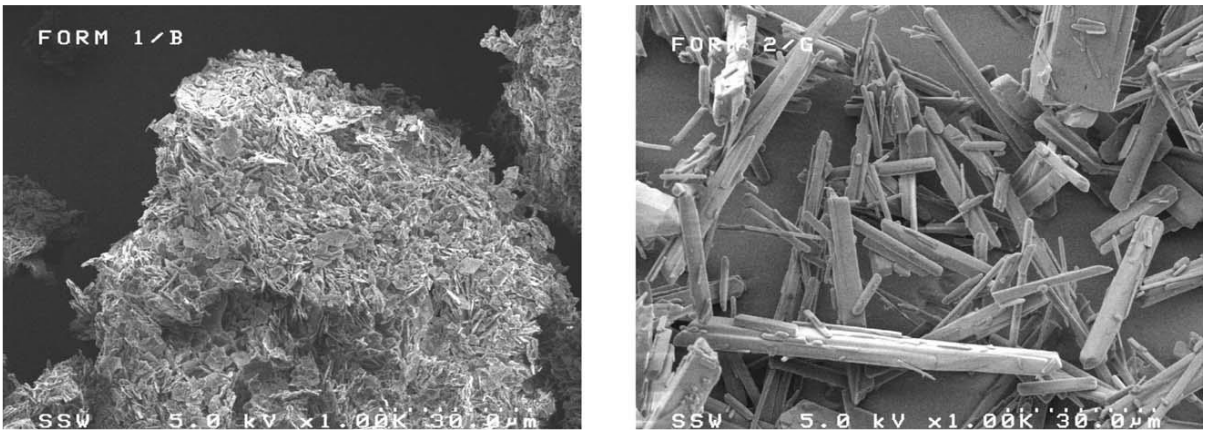
Najpoznatiji primjer utjecaja polimorfije na formulaciju lijeka je ritonavir (Norvir) koji se koristi za liječenje HIV pacijenata. U svibnju 1998. godine su se pojavili problemi, oko dvije godine nakon što je proizvod pušten u prodaju. Istraživači farmaceutske tvrtke Abbott su otkrili da nakon 240 proizvodnih serija nije više bilo moguće dobiti ritonavir u kristalnoj formi (forma 1) koju je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) i to zbog nagle pojave stabilnije i manje topljive kristalne forme (forma 2). Ovo je natjeralo Abbott da povuče lijek s tržišta na godinu dana, dok nisu otkrili kako zamijeniti dotadašnji oblik lijeka sa suspenzijom gel kapsula s većom stabilnošću i bioraspoloživošću. Naknadnim istraživanjem otkrivene su još četiri kristalne forme ritonavira [1]. Na slici 8. prikazane su kristalne forme 1 i 2 ritonavira.



Slika 8. Kristalne forme 1 i 2 ritonavira [1].

Kao rezultat ovog događaja, međunarodna zajednica i FDA su počele ozbiljno razmatrati posljedice polimorfije. Nova kristalna forma važnog lijeka kao što je ritonavir može imati drastične posljedice na pacijenta koji se oslanja na terapiju s ovim lijekom. Ovaj primjer pokazuje da polimorfija može predstavljati veliki problem ukoliko se pojavi u uznapredovalom stadiju razvoja lijeka, ili još gore, nakon plasiranja lijeka na tržište. Međutim, može biti korisna u ranoj fazi razvoja lijeka. Prema tome, istraživanje kristalnog prostora aktivne tvari lijeka treba provesti u ranim fazama razvoja lijeka kako bi se izabrala kristalna forma koja je najprikladnija za skupa klinička ispitivanja i plasiranje na tržište [1].

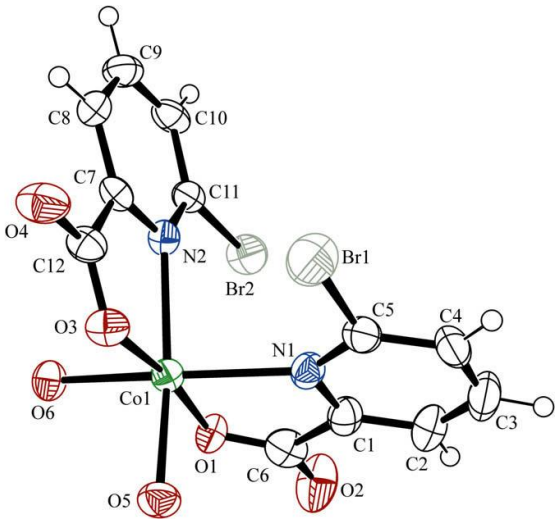
Najpoznatiji primjer komercijalnih implikacija polimorfije je antiulkusni lijek Zantac, proizvođača Glaxo Wellcomea (danas GlaxoSmithKline), prikazan na slici 9. Zantac je ranitidin hidroklorid, kristalizira u dvije kristalne forme, forma 1 i 2. Tijekom proizvodnje jedne serije lijeka forme 1, dobivena je nova kristalna forma iako je sam proces proizvodnje bio isti. Ta nova kristalna forma je nazvana forma 2; sljedeće serije proizvodnje su davale samo formu 2. Svaki pokušaj da se ponovno dobije forma 1 bio je neuspješan. Srećom, novonastali polimorf imao je poboljšane karakteristike sušenja i filtriranja što je bilo dovoljno za patentnu prijavu koja je bila dodijeljena 1985. godine. Lijek je plasiran pod imenom Zantac i bio je najprodavaniji antiulkusni lijek do 1992. godine. Kad je patent forme 1 istekao, generičke tvrtke su bile ustrajne da naprave svoje verzije lijeka, ali svaki pokušaj dovodio ih je do forme 2 koja je već bila patentirana. Ovo je uzrokovalo mnoge sporove između Glaxa i drugih tvrtki (Novopharm) koje su tvrdile da forma 1 nikad nije ni proizvedena [1].



Slika 9. Mikrofotografije kristalne forme 1 i 2 antiulkusnog lijeka ranitidin hidroklorida kojeg je proizveo Glaxo Wellcome (danas GlaxoSmithKline) [1].

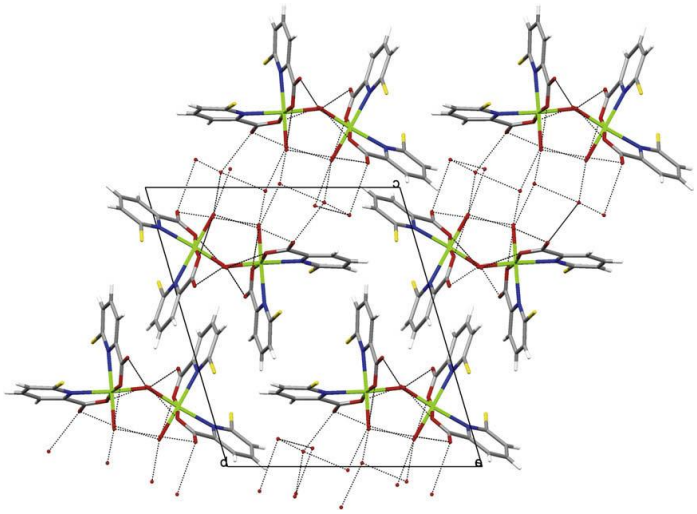
2.8. POLIMORFIJA KOBALTOVOG(II) KOMPLEKSA SA 6-BROMPIKOLINSKOM KISELINOM

Dva su polimorfa kobaltovog(II) spoja sa 6-brompikolinskom kiselinom - triklinska (1) i monoklinska (2) kristalna forma. Polimorf 1 je pripremljen reakcijom kobaltovog(II) acetata tetrahidrata sa 6-brompikolinskom kiselinom (6-BrpicH) u vodenoj otopini pri pH=6, dok je polimorf 2 dobiven istom reakcijom u vodenoj otopini pri pH=8. pH vrijednost je regulirana dodatkom otopine amonijaka. Ovo je primjer utjecaja pH vrijednosti na nastajanje polimorfa. Oba polimorfa, molekulske formule $[Co(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot 3H_2O$ se pojavljuju u obliku ružičastih prizmi, na zraku nisu stabilni i raspadaju se zbog oslobađanja kristalizacijskih molekula vode. Topljivi su u vodi, etanolu i ostalim otapalima s donorskim svojstvima. Molekulske strukture polimorfa $[Co(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot 3H_2O$ su međusobno jako slične (slika 10). Kobaltov(II) ion je oktaedarski koordiniran s dva 6-brompikolinatna liganda i dvije molekule vode u *cis* položaju. Ustanovljeno je *N,O*-kelatno vezanje 6-brompikolinatnog liganda preko piridinskog dušikovog atoma i karboksilatnog kisikovog atoma na kobaltov(II) ion. Zbog steričkih ometanja uzrokovanih atomima broma na piridinskom prstenu u položaju -6, polimorfi 1 i 2 se pojavljuju kao *cis*, a ne kao *trans* izomeri [3].



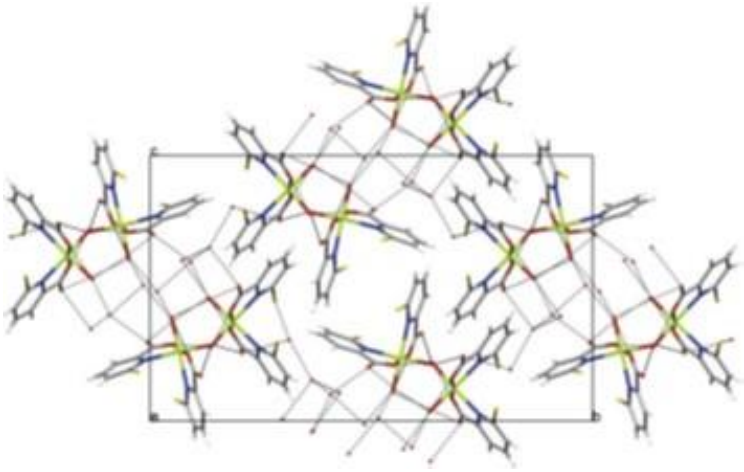
Slika 10. Molekulska struktura kompleksa $[Co(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot 3H_2O$ [3].

Kod kristalnog pakiranja triklinskog polimorfa (forma 1) dvije molekule kobaltovog(II) kompleksa su povezane u centrosimetrične dimere koji su dalje povezani vodikovim vezama u lanac. Kristalizacijskim molekulama vode preko vodikovih veza lanci su povezani u dvostruke lance koji čine 3D strukturu, a povezani su π-π interakcijama između piridinskih prstenova [3]. Kristalno pakiranje triklinskog polimorfa prikazano je na slici 11.



Slika 11. Kristalno pakiranje triklinskog polimorfa 1 s prikazanim međumolekulskim vodikovim vezama O-H···O tipa [3].

U kristalnom pakiranju monoklinskog polimorfa (forma 2) također postoji sličan dvostruki lanac, no glavna razlika je u prostornom rasporedu lanaca kao i u dodatnim vodikovim vezama između lanaca. Vodikove veze i π-π interakcije između piridinskih prstenova vežu lance u 3D strukturu [3]. Kristalno pakiranje monoklinskog polimorfa prikazano je na slici 12.



Slika 12. Kristalno pakiranje monoklinskog polimorfa 2 s prikazanim međumolekulskim vodikovim vezama O-H···O tipa [3].

Ovakvo kristalno pakiranje s dvostrukim lancima rezultira formiranjem hidrofobnih i hidrofilnih područja u strukturama oba polimorfa. Kod hidrofobnog područja dominiraju π-π veze, dok u hidrofilnom području dominiraju vodikove veze između kristalizacijskih molekula vode [3].

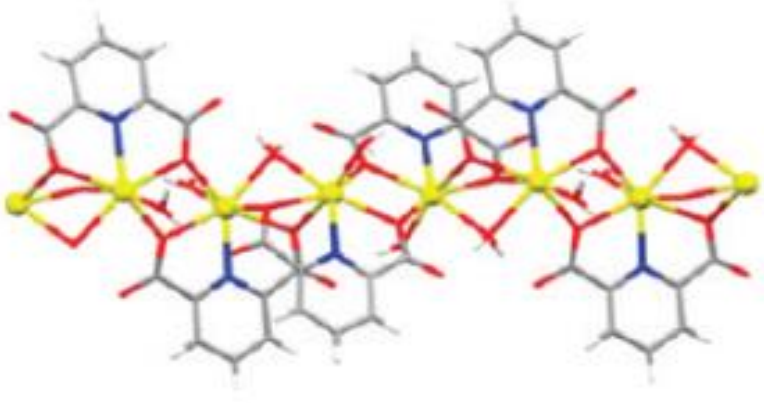
2.9. POLIMORFIJA KADMIJEVOG(II) KOORDINACIJSKOG POLIMERA S DIPIKOLINSKOM KISELINOM

Koordinacijski polimeri su sustavi građeni od iona metala i organskih liganada kao glavnih građevnih jedinica povezanih koordinacijskim vezama i drugim slabim vezama kao na primjer: vodikove veze, π-π interakcije, disperzne sile itd. Koordinacijski polimeri mogu se širiti u jednu, dvije ili tri dimenzije. 2D i 3D koordinacijski polimeri se ponekad zovu metalnoorganske mreže (MOF). Ligandi mogu biti višefunkcionalni s najmanje dva donorska atoma (N, O, ili S donori), ali se mogu razlikovati po naboju, obliku, duljini, funkcionalnosti, itd.

Koordinacijski polimer $[Cd_2(dipic)_2(H_2O)_3]_n$ pripremljen je reakcijom kadmijevog (II) klorida ili bromida i dipikolinske kiseline ($dipicH_2$) u omjeru 1:1 pri početnoj koncentraciji 0,03 mol dm^{-3}, a nastajanje polimera je promatrano u vremenskom periodu od 2-14 dana. Polimer $[Cd_2(dipic)_2(H_2O))_3]_n$ se pojavljuje u dvije polimorfne forme: *C*2/*c* (1) i *P*2/*c* (2). Nastanak polimorfa 2 je kontroliran kinetičkim faktorima, dok je polimorf 1 termodinamički stabilna forma. Polimorf 2 se može opisati kao nestajući polimorf budući da su svi uzastopni pokušaji da se dobije ovaj polimorf neuspjeli te završili nastajanjem termodinamički stabilnije forme 1. Polimorf 2 je identificiran samo difrakcijom rentgenskog zračenja na monokristalu i ne može se proizvesti u dovoljnoj količini za daljnju fizikalnu i kemijsku karakterizaciju jer je samo nekoliko kristala polimorfa 2 dobiveno i mehanički odvojeno od kristala polimorfa 1. Kristali polimorfa 1 se pojavljuju kao iglice, dok se kristali polimorfa 2 pojavljuju kao prizme [4].

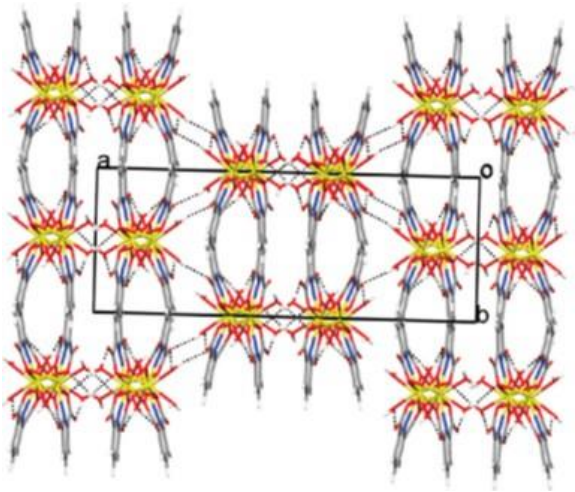
Koordinacijsko okruženje svakog kadmijevog(II) iona u polimeru $[Cd_2(dipic)_2(H_2O))_3]_n$ može se opisati kao iskrivljena peterokutna bipiramida, a sastoji se od piridinskog dušikovog atoma, dva premosna atoma kisika iz dipikolinatnog liganda koji je vezan *N,O,O*-tridentatno, jednog premosnog karboksilatnog atoma kisika iz drugog dipikolinatnog liganda i jedne premosne molekule vode u ekvatorijalnom položaju. Nadalje, jedna terminalna molekula vode i karboksilatni kisikov atom nalaze se u aksijalnim položajima [4].

Molekulska struktura koordinacijskog polimera $[Cd_2(dipic)_2(H_2O)_3]_n$ prikazana je na slici 13.



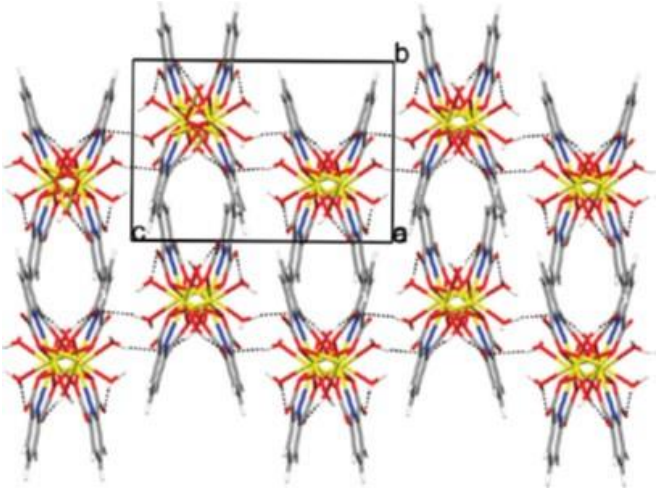
Slika 13. Molekulska struktura koordinacijskog polimera $[Cd_2(dipic)_2(H_2O)_3]_n$ [4].

Polimerni lanci u polimorfu 1 su povezani u dimere pomoću π-π interakcija i O-H···O vodikovih veza; ovi dimeri su vodikovim vezama povezani u 2D mrežu (slika 14) [4].



Slika 14. Kristalno pakiranje polimorfa 1 (kristalizira u prostornoj grupi *C*2/*c*) [4].

Polimerni lanci u polimorfu 2 su povezani međumolekulskim O-H···O vodikovim vezama u cik-cak lanac. Daljnjim povezivanjem cik-cak lanaca pomoću slabih vodikovih veza nastaje 2D mreža (slika 15) [4].

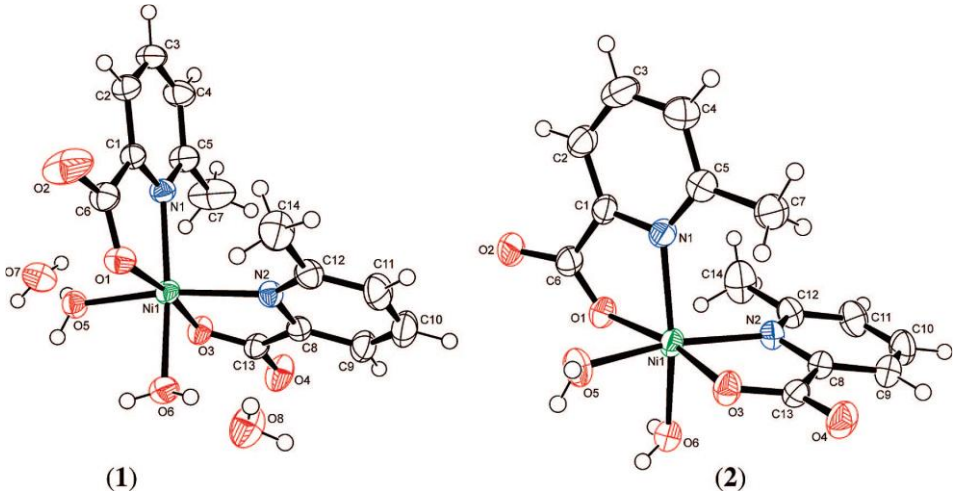


Slika 15. Kristalno pakiranje polimorfa 2 (kristalizira u prostornoj grupi P2/c) [4].

2.10. PSEUDOPOLIMORFIJA U NIKLOVIM(II) KOMPLEKSIMA SA 6-METILPIKOLINSKOM KISELINOM

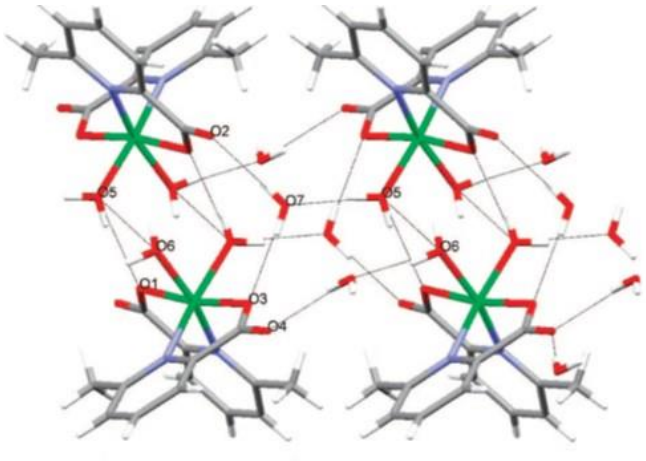
Reakcijom između niklovog(II) nitrata heksahidrata i 6-metilpikolinske kiseline (6-MepicH) nastaje oktaedarski kompleks koji sadrži dva bidentatna liganda 6-Mepic i dvije molekule vode u *cis* položaju. Taj kompleks kristalizira u obliku dva pseudopolimorfa $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O)_2]\cdot 2H_2O$ (1) (sadrži kristalizacijske molekule vode) i $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O)_2]$ (2) (bez kristalizacijskih molekula vode) prikazana na slici 16. Pseudopolimorf 1 je pripremljen reakcijom niklovog(II) nitrata heksahidrata i 6-metilpikolinske kiseline u vodenoj otopini u prisutstvu amonijaka pri pH vrijednosti 8. Pseudopolimorf 2 se dobiva rekristalizacijom pseudopolimorfa 1 iz otopine *N*,*N*-dimetilformamida. Otapanjem pseudopolimorfa 1 u nevodenim otapalima gube se kristalizacijske molekule vode, što vodi do nastajanja pseudopolimorfa koji kristalizira u drugom kristalnom sustavu bez kristalizacijskih molekula vode. Pseudopolimorfi 1 i 2 su tamnozeleni ili svijetlozeleni, stabilni na zraku, i topljivi u uobičajenim organskim otapalima sa donorskim svojstvima.

Niklov(II) ion u molekularnim strukturama 1 i 2 ima iskrivljenu oktaedarsku koordinacijsku geometriju: dva *N*,*O*-bidentatna 6-metilpikolinatna liganda stvaraju peteročlane kelatne prstenove koji su približno okomiti jedan na drugog, dok dvije molekule vode u *cis* položaju dovršavaju koordinacijsku sferu niklovog(II) iona (slika 16) [5].



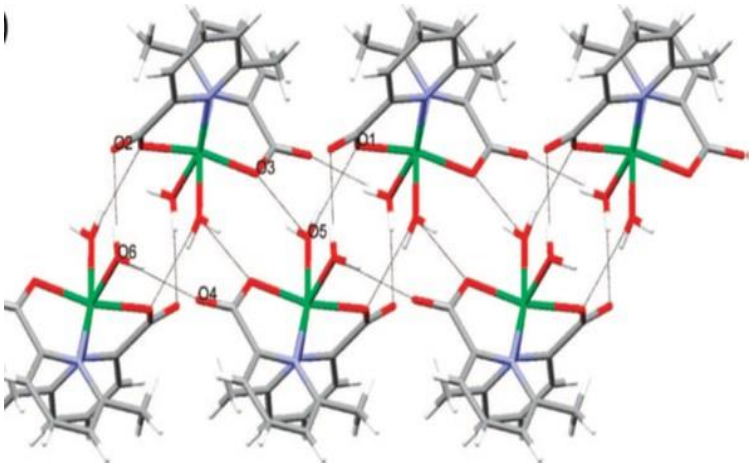
Slika 16. Molekulske strukture pseudopolimorfa $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O))_2]\cdot 2H_2O$ (1) i $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O))_2]$ (2) [5].

Kod pseudopolimorfa 1, dvije molekule niklovog(II) kompleksa su spojene u centrosimetrične dimere, a ti dimeri su vodikovim vezama povezani u dvodimenzijsku mrežu. Takve mreže se međusobno dalje povezuju preko π-π interakcija između piridinskih prstena u trećoj dimenziji (slika 17) [5].



Slika 17. Kristalno pakiranje $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ [5].

Kod pseudopolimorfa 2, centrosimetrični dimeri povezani vodikovim vezama čine dva paralelna lanca koji se dalje povezuju u trodimenzijsku mrežu π-π interakcijama (slika 18) [5].

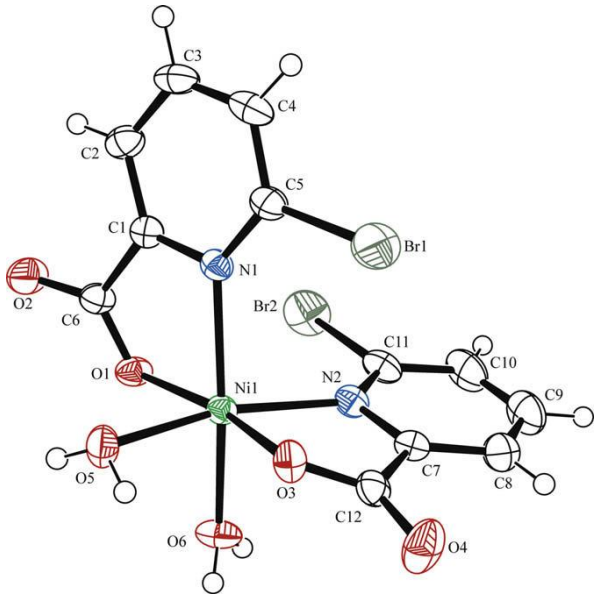


Slika 18. Kristalno pakiranje $[Ni(6\text{-}Mepic)_2(H_2O)_2]$ [5].

2.11. PSEUDOPOLIMORFIJA U NIKLOVIM(II) KOMPLEKSIMA SA 6-BROMPIKOLINSKOM KISELINOM

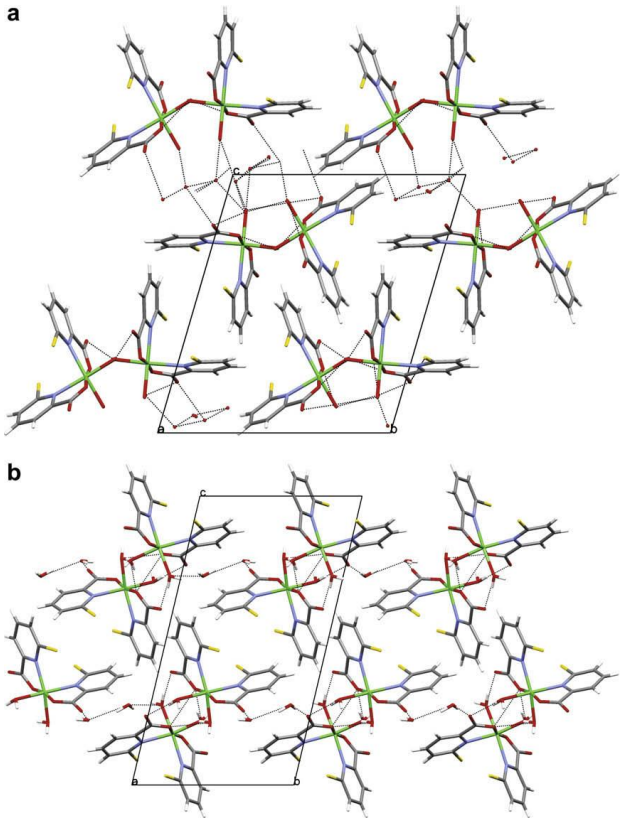
Dva psudopolimorfa niklovog(II) kompleksa sa 6-brompikolinskom kiselinom, $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot 3H_2O$ i $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot H_2O$, razlikuju se po broju kristalizacijskih molekula vode, ali i jedan i drugi kristaliziraju u istom kristalnom sustavu (triklinskom). Pseudopolimorf 1 je dobiven reakcijom niklovog(II) nitrata i 6-brompikolinske kiseline u vodenoj otopini pri pH=8, dok je pseudopolimorf 2 dobiven transformacijom spoja 1 tijekom nekoliko mjeseci u matičnici, tijekom čega dolazi do gubitka dvije kristalizacijske molekule vode. Pseudopolimorf 1 kristalizira u obliku svijetlozelenih prizmi, nije stabilan na zraku zbog otpuštanja kristalizacijskih molekula vode. Pseudopolimorf 2 je stabilan na zraku i kristalizira u obliku tamnozelenih kocki. Oba spoja su topljiva u vodi, etanolu i otapalima s donorskim svojstvima [6].

Pseudopolimorfi 1 i 2 kristaliziraju u triklinskom sustavu i njihove molekulske strukture su slične. Koordinacijski poliedar oko nikla(II) je iskrivljeni oktaedar, 6-brompikolinska kiselina se ponaša kao *N,O*-bidentatni ligand, a koordinacijsku sferu oko niklovog(II) iona dovršavaju dvije koordinirane molekule vode u *cis* položaju [6]. Molekulska struktura $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot H_2O$ (kristalizacijske molekule vode su izostavljene) prikazana je na slici 19.



Slika 19. Molekulska struktura $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot H_2O$ (kristalizacijske molekule vode su izostavljene) [6].

Brojne vodikove veze O-H···O dominiraju i u kristalnom pakiranju pseudopolimorfa 1 i 2. Kod kristalnog pakiranja pseudopolimorfa 1, dvije molekule niklovog(II) kompleksa su povezane u centrosimetrične dimere koji su dalje povezani u lanac vodikovim vezama. Takvi lanci se povezuju u 3D strukturu π-π interakcijama između piridinskih prstenova. Kristalno pakiranje pseudopolimorfa 1 prikazano je na slici 20a. U kristalnom pakiranju pseudopolimorfa 2, niklovi(II) kompleksi su također povezani u centrosimetrične dimere koji su dalje povezani u lance vodikovim vezama preko kristalizacijskih molekula vode, a takvi lanci se povezuju π-π interakcijama u 2D mrežu [6]. Kristalno pakiranje pseudopolimorfa 2 prikazano je na slici 20b.



Slika 20. Kristalno pakiranje pseudopolimorfa 1 $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ (a) i pseudopolimorfa 2 $[Ni(6\text{-}Brpic)_2(H_2O)_2]\cdot H_2O$ (b) s prikazanim međumolekulskim vodikovim vezama O-H···O tipa [6].

3. ZAKLJUČAK

Polimorfija je još uvijek neistraženo područje, i svakim danom interes za ovu pojavu sve više raste što možemo vidjeti i iz eksponencijalnog porasta broja objavljenih radova vezanih za ovu temu u posljednjih 20 godina. Polimorfija kao pojava znatno utječe na različite vrste spojeva, a time i na industriju od kojih su najznačajnije farmaceutska i prehrambena industrija, metalurgija, mineralogija. Za ispravan dizajn kemikalije, materijala ili farmaceutskog spoja, ključno je kontrolirati strukturu čvrstog stanja spoja kako bi se zajamčila njegova svojstva. Takva kontrola može biti vrlo bitna za život, na primjer u proizvodnji lijekova ili u znanosti o materijalima. Mnogi problemi koji nastaju zbog ove pojave nisu riješeni npr. interakcija lijekova s pomoćnim tvarima koje također mogu biti polimorfne, mogućnost reaktivnosti u krutom stanju itd. Tako da će ovo područje istraživanja u budućnosti i dalje privlačiti interes mnogih te omogućiti brojne znanstvene izazove.

4. LITERATURA

1. D. Braga, F. Greponi, *Making crystals by design: Methods, techniques and aplications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007,** str. 293-313.
2. J.J. Novoa, D. Braga, L. Addadi, *Engineering of crystalline materials properties: State of the art in modeling, design and aplications*. Springer, Dordrecht, **2007**, str. 87-106.
3. B. M. Kukovec, Z. Popović, *J. Mol. Struct.,* **2009**, *938*, 174-178.
4. B. M. Kukovec, G. A. Venter, C. L. Oliver, *Cryst. Growth Des.,* **2012**, *12*, 456-465.
5. B. M. Kukovec, P. D. Vaz, Z. Popović, M. J. Calhorda, K. Furić, G. Pavlović, M. Rajić Linarić, *Cryst. Growth Des*, **2008**, *8*, 3465–3473
6. B. M. Kukovec, Z. Popović, *J. Mol. Struct.*, **2009**, *930,* 121-125.