

POLYMORPHIE UND TAUTOMERIE EINES PHARMAZEUTISCHEN INDAN-1,3-DION-DERIVATS

NEUENFELD, S., LOCHMANN, I

Merck KGaA, Zentrale Verfahrensentwicklung, Darmstadt

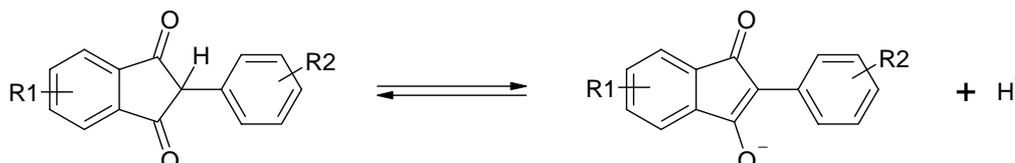
Die Fähigkeit vieler organischer Verbindungen und somit auch pharmazeutischer Wirkstoffe, in verschiedenen Kristallformen aufzutreten (Polymorphie) bzw. Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter einzubauen (Pseudopolymorphie), hat für die pharmazeutische Industrie eine sehr hohe Relevanz. Die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Kristallformen haben unterschiedliche pharmazeutische Eigenschaften wie Bioverfügbarkeit oder Formulierungsverhalten zur Folge. Während der Entwicklung eines pharmazeutischen Wirkstoffs sind das Erkennen und die Untersuchung eines möglichen polymorphen bzw. pseudopolymorphen Verhaltens wichtig.

Bei der Kristallisation eines Indan-1,3-dionderivates wurden drei verschiedene polymorphe Formen erhalten, die sich anhand ihrer Schmelzpunkte, IR- und Raman-Spektren, sowie ihrer Pulverdiffraktogramme unterscheiden lassen. Besonders auffällig ist die Tatsache, dass neben den zwei normal „weißen“ Polymorphen das dritte Polymorph eine intensive rote Farbe besitzt. Anhand der IR- und Raman-Spektren kann gezeigt werden, dass die Ursache der Farbigkeit mittels zweier tautomeren Formen im Festkörper begründet werden kann. Während die „weißen“ Kristallformen im Wesentlichen als 1,3-Diketoformen vorliegen, existiert die rote Form als Keto-Enol-Struktur.



Die thermodynamischen Stabilitätsbeziehungen wurden anhand des Schmelzverhaltens untersucht. Die beiden „weißen“ Formen stehen enantiotrop zueinander, wobei auch die bei Raumtemperatur metastabile Form über Jahre lagerstabil ist. Die rote Form ist zu den jeweiligen anderen Formen monotrop. Sie wandelt sich bei der Lagerung bei Raumtemperatur im Zeitraum von Wochen bis Monaten in eine „weiße“ Form um (Entfärbung).

In Lösungen wird die Keto-Enol-Struktur durch ein Protolysegleichgewicht gebildet. Dieses Gleichgewicht ist in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlich gelagert.



Neben der Temperatur beeinflusst die jeweilige Lage des Gleichgewichts die Bildung der polymorphen Formen bei der Kristallisation.