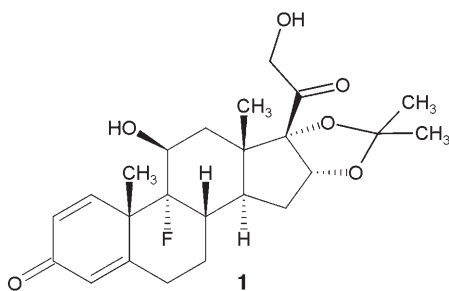


Neues von einem alten Wirkstoff: Untersuchungen zur Polymorphie von Triamcinolonacetonid**

Christian Näther* und Inke Jeß

Die Polymorphie, d.h. die Eigenschaft von Verbindungen, in mehreren kristallinen Modifikationen vorzukommen, ist ein weit verbreitetes Phänomen und z.B. in den Materialwissenschaften und der Pharmazie von großer Bedeutung.^[1,2] Handelt es sich um eine Arzneistoffpolymorphie, sind dabei mehrere Aspekte zu berücksichtigen:^[2] So gibt es bei der Neuzulassung von Arzneistoffen eine ganze Reihe von Anforderungen der Zulassungsbehörden, zu denen auch Untersuchungen der Polymorphie zählen. Zudem muss der Einfluss der entsprechenden Wirkstoffphase auf die chemischen, biologischen und physikalischen Eigenschaften eines Arzneistoffs untersucht werden. Zuletzt können unter gewissen Voraussetzungen unterschiedliche Modifikationen einzeln patentiert werden.

Das Glucocorticoid Triamcinolonacetonid (**I**) ist einer der vielseitigsten und effizientesten Wirkstoffe und wird bereits seit vielen Jahren in der Therapie von z.B. Autoimmun-



krankheiten eingesetzt.^[3] In den meisten Fällen wird es als kristalline Suspension, abgefüllt in Glasampullen, verabreicht. Bei der Herstellung des Medikaments muss der Wirkstoff zunächst sterilisiert werden, wofür es eine ganze Reihe von Verfahren gibt. Eine recht interessante Methode ist die sterile Filtration, bei der der Wirkstoff in einem Lö-

sungsmittel aufgelöst, filtriert, auskristallisiert und schließlich gemahlen wird. Dabei muss gewährleistet sein, dass genau die Form entsteht, die in der Therapie eingesetzt oder vom Hersteller des Arzneistoffs gewünscht wird. Zu unserer Überraschung finden sich nur wenige Untersuchungen zur Polymorphie von Triamcinolonacetonid, und außer der Struktur eines Methanol-Solvates gibt es keine weiteren Kristallstrukturen in der CSD.^[4,5]

Zu Beginn unserer Untersuchungen haben wir mehrere Chargen von kommerziell erhältlichem Triamcinolonacetonid, hergestellt durch sterile Filtration, pulverdiffraktometrisch untersucht.^[6,7] Die meisten Chargen enthielten nur die in der Therapie eingesetzte Modifikation (**I**), in einer Charge trat allerdings ein zusätzlicher Reflex auf, der auf das Vorhandensein einer weiteren Modifikation schließen ließ. Um herauszufinden, welches die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabilste Modifikation ist, wurden kristalline Suspensionen des Wirkstoffs in unterschiedlichen Lösungsmitteln gerührt und die dabei entstandenen Feststoffe pulverdiffraktometrisch untersucht. In den meisten Lösungsmitteln, z.B. in Aceton, wurde nur **I** gefunden; in Ethanol wurde dagegen eine bislang unbekannte Modifikation (**II**) entdeckt. Diese Modifikation entspricht genau derjenigen, die in einer der untersuchten Chargen als Verunreinigung enthalten war. **I** kristallisiert in unterschiedlichen Kristallformen, wohingegen **II** meistens in Form von Plättchen kristallisiert (Abbildung 1).

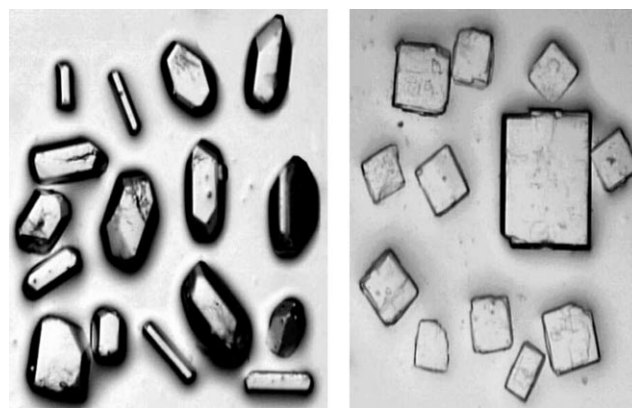


Abbildung 1. Mikroskopische Aufnahmen von Kristallen von **I** (links) und **II** (rechts).

Messungen mit der dynamischen Differenzkalorimetrie (DDK) ergeben, dass **II** bei 288°C schmilzt, ohne dass vorher eine Umwandlung eintritt, wohingegen in der DDK-Kurve von **I** vor dessen Schmelzpunkt (288°C) in einigen Fällen ein breites Signal auftritt (Abbildung 2).^[7] Das Beugungsdiagramm des bei 220°C isolierten Rückstandes von **I** zeigt eindeutig, dass eine Umwandlung in **II** eingetreten ist. Thermogravimetrie(TG)-Messungen von **I** unter Verwendung kleiner Probenmengen ergeben keinen messbaren Massenverlust.

I kristallisiert in der Raumgruppe $R\bar{3}$.^[8] In der Struktur sind die Moleküle durch O–H–O-Wasserstoffbrücken zu Schichten verknüpft, die parallel zu (001) angeordnet sind.

[*] Dr. C. Näther, I. Jeß
Institut für Anorganische Chemie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel (Deutschland)
E-Mail: cnaether@ac.uni-kiel.de

[**] Unsere Arbeiten werden vom Land Schleswig-Holstein unterstützt. Wir danken Prof. Dr. Wolfgang Bensch für die Möglichkeit, seine experimentelle Ausstattung zu verwenden, und Dr. Michael Bolte vom Institut für Anorganische Chemie in Frankfurt für die Datensammlung für die Modifikation **II**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

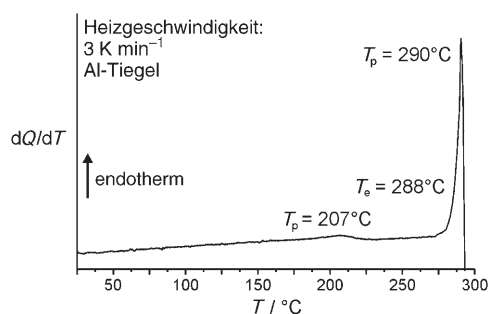


Abbildung 2. DDK-Kurve von **I** (T_p = Peak-, T_e = Onset-Temperatur).

Dabei werden trigonale Kanäle in Richtung [001] gebildet, in denen nach der Strukturverfeinerung zwei geringe Restelektronendichtemaxima gefunden werden, die Wasser zugeordnet wurden (Abbildung 3). **II** kristallisiert in der Raumgruppe $P4_12_12$. In der Struktur sind die Moleküle durch O–H–O-Wasserstoffbrücken zu Schichten verknüpft, die parallel zu (001) angeordnet sind (Abbildung 3).^[8] Im Unterschied zu **I** wird eine dichte Struktur gebildet.

Da **I** den strukturellen Befunden zufolge ein Hydrat ist, konnte angenommen werden, dass die Umwandlung von **I** in

II in Ethanol auf eine Dehydratisierung von **I** durch das trockene Lösungsmittel zurückzuführen ist. Um diese Annahme zu prüfen, wurde eine kristalline Suspension von **I** in Ethanol gerührt, bis eine Umwandlung in **II** eingetreten war. Anschließend wurden einige Tropfen Wasser hinzugegeben, und die Suspension wurde mehrere Stunden gerührt. Erwartungsgemäß entspricht das Beugungsdiagramm des dabei gebildeten Produktes dem von **I**. Die Umwandlung von **I** in **II** erfolgte auch, wenn **I** bei Raumtemperatur einige Zeit unter reduziertem Druck oder bei 100°C aufbewahrt wurde. Erneute TG-Messungen in Kombination mit der Massenspektrometrie (MS) unter Verwendung großer Probenmengen belegten, dass **I** 1.7% Wasser enthält (Abbildung 4).^[7] Mikrogravimetrische Untersuchungen in definierter Wasseratmosphäre stützten diese Befunde.

Die hier vorgestellten Untersuchungen belegen eindeutig, dass es sich bei der in der Therapie eingesetzten Modifikation um ein Hydrat handelt, das geringe Mengen an Wasser enthält, die für die Stabilität dieser Modifikation unbedingt erforderlich sind. Wird das Wasser entfernt, erfolgt eine Umwandlung in **II**. Damit entspricht auch der im Patent angegebene Schmelzpunkt nicht dem von **I**, sondern dem von **II**. Auf der Basis unserer Befunde wurde der Prozess der sterilen

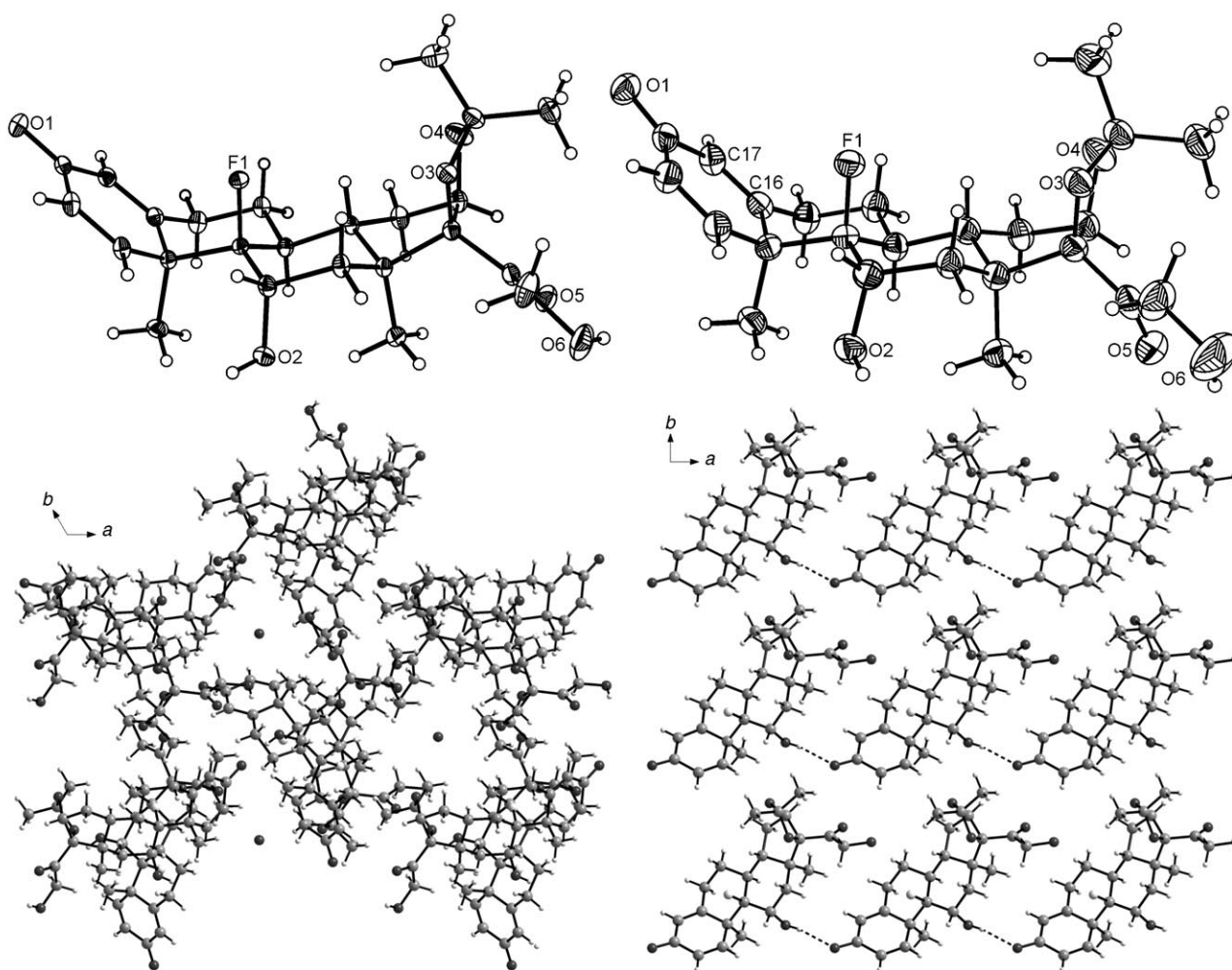


Abbildung 3. Kristallstruktur von **I** (links) und **II** (rechts; Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

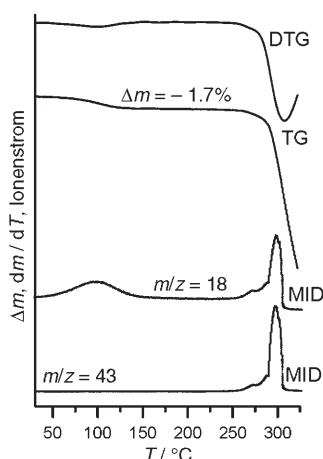


Abbildung 4. DTG-, TG- und MS-Trend-Scan-Kurve (MID = multiple ion detection) von **I** ($m/z = 18$ (Wasser und Triamcinolonacetamid); $m/z = 43$ (Triamcinolonacetamid)).

Filtration in der Form geändert, dass dabei nun ausschließlich **I** erhalten wird. Da dieser Wirkstoff meist in Form einer kristallinen, wässrigen Suspension angewendet wird, könnte angenommen werden, dass auch **II** direkt verarbeitet werden könnte, da sich dieses ja in **I** umwandelt. Da die Stabilität der Suspension jedoch von der Partikelgröße abhängt, die bei einer In-Situ-Bildung des Hydrates praktisch nicht mehr kontrolliert werden kann, ist dies kaum möglich.

Eingegangen am 13. April 2006

Online veröffentlicht am 29. August 2006

Stichwörter: Hydrate · Kristallstrukturen · Polymorphie · Umwandlungsverhalten · Wirkstoffe

- [1] a) „Crystal Engineering“: in *Mater. Sci. Monogr.* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, **1989**; b) J. Bernstein in *Organic Solid State Chemistry: Conformational Polymorphism* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, **1987**, S. 471; c) J. Bernstein, R. Davey, O. Henck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3646–3669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3440–3461; d) J. Bernstein in *X-Ray Crystallography and Drug Action* (Hrsg.: A. S. Horn, C. J. De Ranter), Clarendon, Oxford, **1984**, S. 23; e) J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1995**, *51*, 619–631; f) J. D. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193–200; g) C. Näther, I. Jeß, Z. Havlas, N. Nagel, M. Bolte, S. Nick, *Solid State Sci.* **2002**, *4*, 859–871.
- [2] a) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Hrsg.: H. G. Brittain), Marcel Dekker, New York, **1999**; b) S. R. Vippagunta, H. G. Brittain, D. J. W. Grant, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *48*, 3–26; c) H. G. Brittain, *Am. Pharm. Rev.* **2000**, *3*, 67–68; d) K. R. Morris, U. J. Griesser, C. J. Eckhardt, J. G. Stowell, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *48*, 91–114; e) B. Bechtlov, S. Nordhoff, J. Ulrich, *Cryst. Res. Technol.* **2001**, *36*, 1315–1328.
- [3] a) H. J. Hatz, *Glucocorticoide*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2005**; b) P. J. Barnes, *Clin. Sci.* **1998**, *94*, 557–572; c) F. Buttgerit, *Z. Rheumatol.* **2000**, *59*, 119–123; d) E. Falkenstein, H. C. Tilmann, M. Christ, M. Feuring, M. Wehling, *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 513–556.
- [4] a) *Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 11* (Hrsg.: K. Florey), Academic Press, New York, **1982**; b) J. Fried, A. Borman,

W. B. Kessler, P. Grabowich, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2338–2339; c) S. Bernstein, R. H. Lenhard, W. S. Allen, M. Heller, R. Littel, S. M. Stolar, L. Feldman, R. H. Blank, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1689–1696; d) M. Heller, S. Stolar, S. Bernstein, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5044–5046.

- [5] a) E. Surcouf, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 2638–2642; b) C. Näther, I. Jeß, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2005**, *62*, 0960–0962.
- [6] Das sterilisierte Material wurde von HPP Pharmaceutical Products (Magdeburg) bezogen.
- [7] Die pulverdiffraktometrischen Messungen wurden mit einem STOE-STADI-P-Transmissions-Pulverdiffraktometer mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung durchgeführt, das mit einem ortsempfindlichen Detektor (Messbereich: $5\text{--}45^\circ$) von STOE&CIE ausgestattet war. Die DDK-Messungen erfolgten mit dem Gerät DSC 204/1/F (Netzsch). Die DTA-TG-MS-Messungen wurden mit dem Gerät STA-409CD mit Skimmerkopplung (Netzsch) durchgeführt, das mit einem Quadrupol-Massenspektrometer (Balzers) ausgestattet war. Die MS-Messungen erfolgten im Analog- und Trend-Scan-Modus (Al_2O_3 -Tiegel, dynamische Heliumatmosphäre, Heizgeschwindigkeit: 4 K min^{-1}).
- [8] **I**: $\text{C}_{24}\text{H}_{31.82}\text{FO}_{6.41}$ ($M_w = 441.89$), $a = b = 17.684(1)$, $c = 18.143(1)\text{ Å}$, $V = 4913.6(4)\text{ Å}^3$ (170 K), $\rho_{\text{ber.}} = 1.344\text{ g cm}^{-3}$, trigonal, $R3$, $Z = 9$, STOE IPDS-1, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\mu = 0.102\text{ mm}^{-1}$, 9159 gemessene ($5^\circ \leq 2\theta \leq 56^\circ$) und 2628 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.0299\%$), Strukturlösung: SHELXS-97 (G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**), Strukturverfeinerung: SHELXL-97 (G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**), 295 Parameter, $R1$ für 2491 Reflexe mit $I > 2\sigma(I) = 0.0298$, $wR2$ für alle Daten = 0.0778, $\text{GOF} = 1.055$, Restelektronendichte: $0.22/-0.20\text{ e Å}^{-3}$. **II**: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_6$ ($M_w = 434.49$), $a = b = 9.1692(4)\text{ Å}$, $c = 49.946(4)\text{ Å}$, $V = 4199.1(4)\text{ Å}^3$ (170 K), $\rho_{\text{ber.}} = 1.375\text{ g cm}^{-3}$, tetragonal, $P4_22_2$, $Z = 8$, STOE IPDS-2, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\mu = 0.103\text{ mm}^{-1}$, 24250 gemessene ($5^\circ \leq 2\theta \leq 51^\circ$) und 2418 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.1099\%$), Strukturlösung: SHELXS-97, Strukturverfeinerung: SHELXL-97, 287 Parameter, $R1$ für 1601 Reflexe mit $I > 2\sigma(I) = 0.0352$, $wR2$ für alle Daten = 0.0698, $\text{GOF} = 0.834$, Restelektronendichte: $0.15/-0.15\text{ e Å}^{-3}$. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die C-H- und O-H-Wasserstoffatome wurden geometrisch ideal positioniert (für OH wurde die Position optimiert) und mit einem Reitermodell verfeinert. Die Wasserstoffatome der Wassermoleküle in **I** wurden nicht gefunden. Friedel-Reflexe wurden in der Verfeinerung gemittelt. CCDC-604474 (**I**) und CCDC-604475 (**II**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.