

अध्याय 1  
प्रीफॉर्मूलेशन I  
भौतिक रूप (क्रिस्टल और अमोर्फस)

-डॉ अजय सेमल्टी  
फार्मास्यूटिकल विज्ञान विभाग,  
एच. एन. बी. गढ़वाल विश्वविद्यालय (केंद्रीय विश्वविद्यालय)  
श्रीनगर गढ़वाल-246174

लर्निंग आउटकम

इस अध्याय को पूरा करने के बाद आप समझने में सक्षम होंगे

- प्रीफॉर्मूलेशन की मूल अवधारणा
- दवा निर्माण विकास में प्रीफॉर्मूलेशन की आवश्यकता
- प्रीफॉर्मूलेशन अध्ययन के विभिन्न घटक
- दवा निर्माण पर क्रिस्टल और अमोर्फस रूप का प्रभाव
- क्रिस्टल रूप का लक्षण वर्णन

लेसन प्लान

- प्रीफॉर्मूलेशन की अवधारणा
- प्रीफॉर्मूलेशन की जरूरत

- प्रीफॉर्मुलेशन प्रक्रिया का परिचय
- अमोर्फस रूप
- क्रिस्टल रूप और हैबिट
- ड्रग डिलीवरी और निर्माण पर क्रिस्टलिनटी का प्रभाव और
- क्रिस्टल रूप का लक्षण वर्णन

मैं आपको रसोई के उदहारण से अपने विचार विमर्श को प्रारंभ करता हूँ।

क्या आप इन प्रश्नों का उत्तर दे सकते हैं?

आप हरी सब्जी में हल्दी क्यों नहीं डालते हैं ? आप प्रेशर कुकर में कद्दू क्यों नहीं पकाते? आप पूरियों के लिए आटा तैयार करने के लिए तेल का उपयोग करते हैं न कि चपातीओं के लिए? सिर्फ इसलिए कि हम इन बातों के बारे में जानते हैं।

और कोई भी नुस्खा निर्भर करता है: मुख्य अवयवों की प्रकृति, प्रभावशीलता गुणवत्ता, अवयवों के गुण और तैयार किये जाने वाले उत्पाद की वांछित विशेषताओं पर।

और यहां तक कि अगर हम एक नया व्यंजन तैयार कर रहे हैं तो हम खाना पकाने के कुछ निर्धारित प्रोटोकॉल के साथ चलते हैं।

अब हम इसी तरह से बढ़ते हैं ड्रग निर्माण विकास के लिए।

यही तथ्य ड्रग फॉर्मुलेशन डेवलपमेंट के लिए भी सत्य है. हम एक डोसेज के रूप में (एपीआई) से एक दवा या सक्रिय दवा तैयार करने से पहले प्रीफॉर्मुलेशन (Preformulation) का ज्ञान होना चाहिए।

API: एपीआई एक्टिव फार्मास्यूटिकल इंग्रेडीएन्ट या ड्रग है। यह एक रासायनिक इकाई है जो रिसेप्टर्स के साथ सकारात्मक या नकारात्मक या शून्य आंतरिक गतिविधि (intrinsic activity) के साथ एफिनिटी (affinity) रखते हैं। आपने फार्माकोलॉजी में इस परिभाषा का अध्ययन किया हो सकता है। कृपया याद करें।

अब देखें, हमें प्रीफॉर्मुलेशन कब करना चाहिए। प्रीफॉर्मुलेशन का सही समय क्या है: प्रीक्लिनिकल और क्लीनिकल ट्रायल के बाद आपने दवा की औषधीय गतिविधि की पुष्टि की है। उसके बाद आप निर्माण विकास के लिए जाना चाहते हैं इसलिए निर्माण विकास से पहले और एक स्थापित औषधीय रूप से सक्रिय यौगिक के प्रीक्लिनिकल और नैदानिक परीक्षण के बाद प्रीफॉर्मुलेशन करेंगे। या मौजूदा एपीआई का एक नया डोसेज फॉर्म विकसित करने के मामले में। आपके पास पहले से ही मौजूदा एपीआई है, पहले से ही एक डोसेज फॉर्म (dosage form) है अब आप एक नया डोसेज फॉर्म (dosage

form) विकसित करना चाहते हैं, आप उस विशेष बिंदु पर प्रीफॉर्मलेशन करेंगे। यह सब समय के बारे में था। अब, एपीआई के बारे में क्या ?

आप कभी भी एपीआई को कच्चे रूप (raw form) में नहीं लेते हैं। आप इसे सिर्फ एक पाउडर के रूप में नहीं लेते हैं, आप एस्पिरिन का एक बड़े चम्मच में नहीं लेते हैं आप नहीं लेते हैं। है ना? कुछ एक्सपिण्ट्स और एडिटिक्स की मदद से दवा देने के लिए एक फॉर्मूलेशन तैयार किया जाता है और इसे डोसेज फॉर्म कहा जाता है। जैसे टेबलेट, सस्पेन्सन, कैप्सूल्स, इमल्सन आदि ये डोसेज फॉर्म (dosage form) हैं।

अब प्रीफॉर्मलेशन का फोकस क्या है ?

विभिन्न प्रयासों के साथ एक ऐसी डोसेज फार्म (dosage form) तैयार करना जिसमें कि हो...

- एकरूपता की उच्च डिग्री: एकरूपता किन शब्दों में? वजन जैसी शारीरिक विशेषताओं में। सामग्री कठोरता और ड्रग रिलीज।
- शारीरिक उपलब्धता और जैवउपलब्धता के मामले में एकरूपता,
- चिकित्सीय प्रभावकारिता।

अब, प्रीफॉर्मलेशन को परिभाषित करते हैं।

### प्रीफॉर्मलेशन

दवा के भौतिक रसायन गुणों के लक्षण वर्णन की सभी गतिविधियों का अध्ययन जो एक स्थिर, प्रभावी और सुरक्षित डोसेज फॉर्म (dosage form) विकसित करने के लिए महत्वपूर्ण है, को प्रीफॉर्मलेशन कहा जाता है।

कृपया इस परिभाषा को जाने, और कृपया इन तीन शब्दों पर ध्यान दें -स्थिर, प्रभावी और सुरक्षित (stable, effective and safe)। हम इन तीन शब्दों को बार बार ऊधृत करेंगे।



इन तीन गुणों (स्थिर, सुरक्षित, प्रभावी) के इर्द गिर्द ही सभी प्रीफॉर्म्युलेशन गतिविधियाँ घुमती हैं। इन तीन वांछित गुणों में से किसी एक के भी बिना फॉर्म्युलेशन निर्माण के सभी प्रयास व्यर्थ हो जाते हैं।

तो चुनौती क्या है? प्रीफॉर्म्युलेशन में चुनौतियाँ क्या हैं ?

### प्रीफॉर्म्युलेशन में चुनौतियाँ

#### 1. API की अत्यंत कम मात्रा में उपलब्धता

जब हमने एक दवा विकसित की है या हम एक दवा विकसित कर रहे हैं, तो प्रारंभिक चरण में हमारे पास कभी-कभी कुछ मिलीग्राम मेंकेवल एक छोटी राशि होती है, और कभी कभी १ मिलीग्राम से भी कम हो सकती है। मैंने अनुभव किया है कि विशेष रूप से जब आप प्राकृतिक उत्पाद से एक दवा या सक्रिय घटक को संश्लेषित कर रहे हैं तो अंतिम उत्पाद (yield) १ मिलीग्राम से भी कम होती है। इसलिए यह पहली चुनौती है हमारे पास केवल थोड़ी राशि होती है और वो भी अशुद्ध होती है

#### 2. मात्रा प्रारंभिक डेटा उपलब्ध होता है: मेल्टिंग पॉइंट, स्पेक्ट्रल डेटा और संरचना। केवल 2-3 चीजें उपलब्ध हैं।

अब, हम एक और सवाल लेते हैं: हमें किस प्रकार के गुणों पर ध्यान केंद्रित करने की आवश्यकता है?

भौतिक और रासायनिक गुणों को अध्ययन करने की आवश्यकता है जिनमें शामिल हैं:-

**क : भौतिक गुण** भौतिक रूप क्रिस्टल और अमोर्फस, बहुरूपता, प्रवाह गुण, कण संरचना, कण आकार, घुलनशीलता, च घुलनशीलता प्रोफ़ाइल {पीकेए, पीएच, विभाजन गुणांक (partition coefficient)}

**ख : रासायनिक गुण** हाइड्रोलिसिस, ओक्सिडेशन, रिडक्शन, रेसमाइज़ेशन, बहुलीकरण बीसीएस डिस्सोल्यूशन एवम परमेअबिलिटी

अब देखें कि हमें प्रीफॉर्म्युलेशन की योजना कैसे बनानी चाहिए

### प्रीफॉर्म्युलेशन की योजना (Planning Preformulation)

1. सबसे पहले, डोजेज फॉर्म (dosage form) की पहचान करें जिसे आप विकसित करना चाहते हैं या तो आप ठोसअर्ध / तरल/ठोस डोजेज फॉर्मविकसित करना चाहते हैं और फिर तदनुसार प्रयासों पर ध्यान केंद्रित करें। अब
2. संबंधित वांछित भौतिक रसायन गुणों को डोजेज फॉर्म के अनुसार चुनें और अध्ययन करें और इसे (अपनी प्राथमिकता में लें।

अब हमें ध्यान क्यों देना चाहिए ? (यह मेरी राय है) कि जो कुछ भी आप लक्षित कर रहे हैं आप को पक्ष और विपक्ष देखना चाहिए। पक्ष का आपने अध्ययन किया है, अब विपक्ष या परिणाम, क्या परिणाम हो सकता है, देखें।

एक खराब प्रीफॉर्मेशन अध्ययन आपदाओं का कारण बन सकता है

- अस्थिर, अप्रभावी या कम प्रभावी और असुरक्षित डोसेज फार्म उपज सकता है
- विकास के समय की हानि: यदि प्रीफॉर्मेशन विफल हो जाता है तो लगाई गयी ऊर्जा, समय, धन सभी चीजें व्यर्थ चली जाएंगी
- विकास पर बढ़ा खर्च
- यदि प्रीफॉर्मेशन विफल हो जाता है तो बार बार इन विवो बायोअवैलबिलिटी और बायो-एकुवलेस अध्ययन करने की आवश्यकता पड़ती है

आइये अब भौतिक गुणों के डोमेन में प्रवेश करते हैं।

**भौतिक गुण (Physical properties):**

- सॉलिड स्टेट गुण
- भौतिक रूप
- क्रिस्टल और अमोर्फस

सॉलिड स्टेट किसी भी डोसेज फार्म के विकास के लिए एपीआई की सबसे पसंदीदा स्टेट है। क्यों ?

सरल कारणों के लिए ...

- एपीआई को आसानी से क्रिस्टलीकृत किया जा सकता है
- आसानी से शुद्ध किया जा सकता है (क्रिस्टलीकरण द्वारा)
- तरल पदार्थों की तुलना में संभालने में आसानी
- तरल पदार्थ की तुलना में बेहतर रासायनिक स्थिरता  
यही कारण है कि हम, सॉलिड स्टेट पसंद करते हैं।

सॉलिड आंतरिक संरचना के अनुसार तीन प्रकार के हो सकते हैं (भौतिक)

- अमोर्फस
- तरल क्रिस्टल
- क्रिस्टल

इसके बाद इस आंकड़े के अनुसार क्रिस्टल को और वर्गीकृत किया जा सकता है (Fig.1.1)।

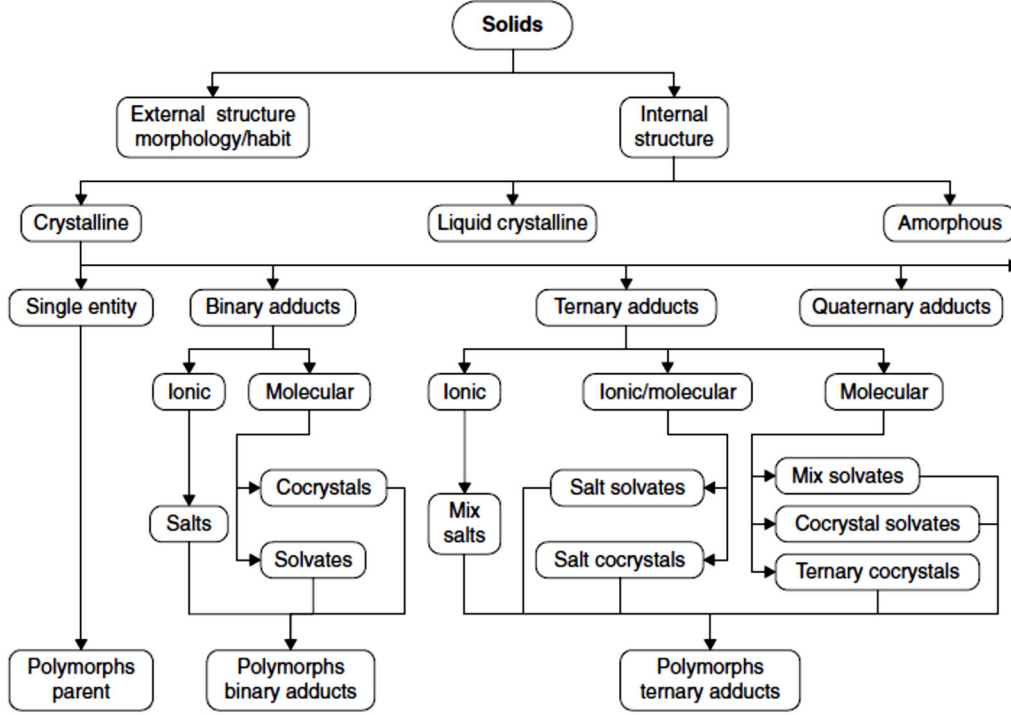


Figure 1.1 Classification of solids

एक रूप से दूसरे रूप में आगे बढ़ते हुए मैं पहले अमोर्फस रूप को ले रहा हूँ।

### अमोर्फस

"ये ठोस हैं जो तीन भौतिक आयामों में से किसी में लंबी दूरी के आदेश का प्रदर्शन नहीं कर रहे हैं".

यह उद्घरण के तहत, परिभाषा शब्दशः जानने की कोशिश करें। शब्दशः परिभाषा सीखना बहुत महत्वपूर्ण है, क्योंकि आम भाषा में मैं आपको समझाऊंगा लेकिन आपको तकनीकी दृष्टि से परिभाषा पता होनी चाहिए। इसका मतलब है कि अगर यह लंबाई चौड़ाई और ऊंचाई नहीं है, कुछ भी नहीं है तीन आयाम में से, तो यह अमोर्फस है।

अमोर्फस ठोस के लिए कम दूरी के आदेश हो सकते हैं। लेकिन अमोर्फस फेज हमेशा क्रिस्टलीय यूनिट की तुलना में उच्च मुक्त ऊर्जा, enthalpy, और entropy दिखाते हैं।

बस सरल शब्दों में सरल संबंध इस प्रकार है कि अमोर्फस फेज छोटे आकार के कण हैं, और छोटे कण का मतलब अधिक सतह क्षेत्र होगा; हमें बहुत अच्छी तरह से पता है कि इसलिए यह आसानी से विलायक या नमी के हमले के शिकार बन

सकता है। इसलिए यह हाइड्रोस्कोपिक ज्यादा होता है। यह ज्यादा रिएक्टिव होता है। इसलिए ज्यादा ऊर्जा का मतलब कम स्थिरता है।

### अमोर्फस फॉर्म का उपयोग

इस फेज का उपयोग घुलनशीलता में सुधार करने और पानी में कम घुलनशील दवाओं की ओरल जैव उपलब्धता बढ़ाने में किया जाता है। लेकिन ये उनके क्रिस्टल फेज की तुलना में कम स्थिर हैं। सीधे तौर पर, अमोर्फस रूपों में क्रिस्टल रूप की कुछ मात्रा भी मौजूद है। यह स्पष्ट है और बहुत कॉमन है। और यह दो फेज मॉडल अच्छी तरह से USP में प्रलेखित है।”  
*USP के अनुसार, क्रिस्टलीयता की डिग्री मिश्रण में क्रिस्टलीय सामग्री के अंश पर निर्भर करती है”*

इसलिए चुनौती अपनी स्थिरता के मुद्दों पर काबू पाने में निहित है,

थर्मोडायनामिक रूप से अस्थिर होने के नाते, अमोर्फस रूप को समय बीतने के साथ क्रिस्टलीय रूप (विशेष रूप से सस्पेंसन में या कुछ ठोस डोसेज फॉर्म में) में परिवर्तन हो सकता है। इसलिए हमें बहुत सतर्क रहना होगा। वे बहुत हाइड्रोस्कोपिक होते हैं और हाइड्रोलेटिक क्षरण से ग्रस्त होते हैं, उन्हें तैयार किया जाना कठिन है। माल कुछ ही अमोर्फस दवाओं युक्त डोसेज फार्म का विपणन एफडीए द्वारा अनुमोदित है। ये बहुत ही कम हैं। एफडीए द्वारा अमोर्फस दवाओं के रूप में अनुमोदित कुछ ड्रग्स को Table 1.1 में सूचीबद्ध किया गया है

Table 1.1: कुछ दवा जो अमोर्फस दवाओं के रूप में एफडीए द्वारा अनुमोदित

• इट्राकोनाजोल (Itraconazole)
• नेल्फिनावीर मेसलेट (Nelfinavir mesylate)
• पैराऑक्सेटिन (Paroxetine)
• सेल्कोक्सिब (Celecoxib)
• सेफरोक्सिम एक्सेटिल (Cefuroxime axetil)
• सेफेपोडॉक्सिम प्रोक्सेटिल (Cefepodoxime proxetil)
• नोवोबायोसिन (Novobiocin)

इसलिए, अमोर्फस फॉर्म से तब तक बचा जाना चाहिए जब तक कि घुलनशीलता में अंतर जैव उपलब्धता पर महत्वपूर्ण प्रभाव न डाल दे।

इसलिए आखिरी तक बचें। अब अगले चरण में चलते हैं जो कि है

### तरल क्रिस्टल

जब आंतरिक संरचना अमोर्फस रूप और क्रिस्टल रूप के बीच कहीं होती है तो अमोर्फस रूप में कोई लंबी दूरी के आदेश नहीं होते हैं अब, यह केवल दो आयामों में है।

यदि आंतरिक संरचना लंबी दूरी के आदेश केवल एक या दो आयामों में होता है तो इसे तरल क्रिस्टल कहा जाता है।

घटकों की संख्या के आधार पर उन्हें आगे एकल, बाइनरी और टर्नरी एलसी के रूप में वर्गीकृत किया जा सकता है, जैसा कि आपने इस वर्गीकरण आरेख में देखा है (Fig. 1.1)। लेकिन ये फार्मास्यूटिकल्स में ज्यादा उपयोग के नहीं हैं। इसलिए, हम इस तरल क्रिस्टल को कवर नहीं करेंगे।

अब सीधे क्रिस्टल रूप को देखते हैं ...

### क्रिस्टल

एपीआई बहुतया प्रकृति में क्रिस्टलीय होते हैं। ये सभी तीन आयामों में लंबी दूरी की व्यवस्था वाले आंतरिक संरचना के साथ ठोस हैं। (इस परिभाषा को जानें) इसका मतलब है, इसमें लंबाई, चौड़ाई, ऊंचाई (क्रिस्टल) है। क्रिस्टल को वर्गीकृत करने की तार्किक विधि फेसेस के बीच के कोण पर आधारित है। इस प्रकार वे किस कोण में हैं, वर्गीकरण का तार्किक आधार है।

यदि ए, बी और सी द्वारा तीन आयाम दिए जाते हैं, तो ये क्रिस्टल फेसेस की लंबाई और इन फेसेस के बीच कोण के आधार पर कई प्रकार के हो सकते हैं।

यदि सभी फेसेस के बीच ए = बी = सी और कोण 90 डिग्री है, तो इसे सरल घन क्रिस्टल (simple cubic crystal) कहा जाता है। (तीन बराबर एक्सिस जो कि लम्ब कोण/ 90 डिग्री. राईट एंगल में हैं)। उसी तरीके से टेट्रागोनल, ऑर्थोहोम्बिक, और इसी तरह विभिन्न क्रिस्टल रूपों पर हो सकता है। विभिन्न क्रिस्टल फॉर्म (Fig. 1.2) में दर्शित हैं।

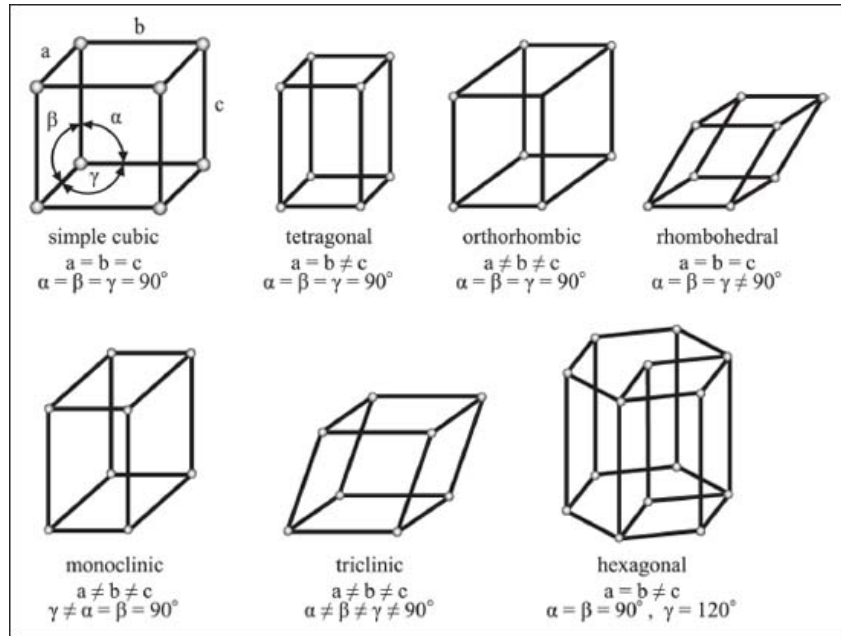


Figure 1.2 Common crystal forms



### क्रिस्टल हैबिट

हम हमेशा इस बारे में बात करते हैं कि आदतें मुश्किल से ही जाती हैं, वास्तव में यह पर्यावरण है जो हमारी आदत बनाता है। रूप से हम अद्वितीय हैं। लेकिन हमारी आदतें बदलती हैं, क्योंकि हम पर्यावरण के साथ अनुकूल होते हैं या कभी कभी-पर्यावरण हमें खुद को अनुकूलित करने के लिए मजबूर करता है।

यह विभिन्न प्रकार के फेसेस का सापेक्ष विकास है। आइए इसका उदाहरण लें

जलीय NaCl, क्रिस्टलाइज होता है, क्यूबिक फेस में

जलीय NaCl (यूरिया की थोड़ी मात्रा के साथ), क्रिस्टलाइज होता है, ऑक्टाहेड्रल फॉर्म में।

NaCl in aqueous solution  $\longrightarrow$  Crystallizes into  $\longrightarrow$  Cubic face

NaCl in aqueous solution  $\longrightarrow$  Crystallizes in to  $\longrightarrow$  Octahedral  
(with small amount of Urea)

क्रिस्टल प्रक्रिया, अशुद्धियों या शर्तों के आधार पर अलग हैबिट हो सकती है। (यह विकसित फेसेस के प्रकारों को संदर्भित करता है न कि फेसेस के आकार को)

### एकल इकाई (पोलिमोर्फिज्म / बहुरूपता)

"एक पदार्थ की वह क्षमता जिससे कि वह दो या अधिक क्रिस्टलीय फेजेस के रूप में मौजूद रह सकता हो जिनमें कि क्रिस्टलीय जाली में अणुओं की संरचना एवं/या अलग व्यवस्था हो को बहुरूपता (पोलिमोर्फिज्म) कहा जाता है। "सरल शब्दों में, मैं आपको समझाऊंगा।

एक एकल इकाई, यदि यह दो या अधिक भौतिक रूपों में पाई जाती है; रासायनिक रूप से यह एक ही है लेकिन यदि यह शारीरिक रूप से भिन्न है और वहां विभिन्न रूप उपलब्ध हैं, तो दो या अधिक हैं, इसे कहा जाएगा, इन रूपों को उस मूल दवा का बहुरूपी रूप कहा जाएगा। हम इस बात को बाद के अध्याय में विशेष रूप से कवर करेंगे क्योंकि यह दवा उद्योग में बहुत महत्वपूर्ण है और आपको मुख्य रूप से प्रीफॉर्मेशन के संबंध में बहुरूपता का अच्छा ज्ञान होना चाहिए।

इसके अलावा, यदि दवा किसी अन्य रसायन के साथ क्रिस्टलीय जाली का बाइनरी कंपोजिट बनाती है तो इसे बाइनरी एडडक्ट कहा जाता है। और इस तरह से टर्नरी, क्वाटरनी आदि की तरह। ...

इन प्रजातियों के आयनीकरण राज्यों के आधार पर एडक्ट्स आयनिक, आणविक या आयनिक/आणविक हो सकते हैं।

## कोक्रिस्टल (Cocrystals)

### एक और रूप? कोक्रिस्टल क्या हैं ...

दो या दो से अधिक अणु जब हाइड्रोजन बंधों द्वारा एक दूसरे से जुड़े होते हैं तो इन्हें कोक्रिस्टल कहा जाता है।

कोक्रिस्टल गठन का चुनाव, आवश्यकता पर निर्भर करता है। क्या हमारी जरूरत है, हमारा उद्देश्य क्या है, उदाहरण के लिए: कैफीन की हाइड्रोस्कोपी को नियंत्रित करने के लिए ऑक्सालिक एसिड के साथ इसके कोक्रिस्टल तैयार किए गए थे जो कि उच्च आर्द्रता पर भी बेहतर स्थिर (स्टेबल) दिखाई दिए। यह एक वैज्ञानिक (Tarsk एट अल 2005) द्वारा एक अध्ययन किया गया था।

### एक और उदाहरण

कार्बामाज़ेपाइन-सैकरीन कोक्रिस्टल्स ने अपनी तत्काल रिलीज टैबलेट (हिक्की 2007) की तुलना में बेहतर जैव उपलब्धता, निलंबन स्थिरता और समान स्थिरता दिखाई।

अब, आप कोक्रिस्टल के बारे में जान चुके होंगे। हम केवल दो प्रजातियों का संयुग्मण कर रहे हैं जो एक साथ हाइड्रोजन बॉन्ड हैं।

## प्रीफॉर्म्युलेशन में क्रिस्टलीयता का महत्व (Importance of crystallinity in preformulation)

1. क्रिस्टल फॉर्म को संशोधित करके दवा उम्मीदवारों की घुलनशीलता को बदला जा सकता है : यदि हम क्रिस्टल फॉर्म को संशोधित करते हैं तो घुलनशीलता को संशोधित किया जा सकता है।
2. दवा के एडवर्ट्स या बाइनरी कंपोजिट विकसित करके आंशिक असंगति में सुधार किया जा सकता है।
3. आप बदल या नियंत्रित कर सकते हैं दवा के कार्य प्रारंभ करने के समय (ऑसेट ऑफ़ एक्शन) को, क्रिस्टलीय रूप का उपयोग करके। क्रिस्टलीय रूप का उपयोग करने से कार्रवाई की शुरुआत (ऑसेट ऑफ़ एक्शन) में देरी हो सकती है और दवा रिलीज को लम्बा किया जा सकता है। अमोर्फस फॉर्म काफी जल्दी कार्य करता है लेकिन कार्रवाई की अवधि (डूरेसन ऑफ़ एक्शन) अधिक नहीं होती है। इसके उलट क्रिस्टलीय रूप धीरे- धीरे कार्य करता है, लेकिन कार्रवाई की अवधि लंबी होती है। तो अगर दोनों फार्म को मिलाते हैं, तो आप दोनों फार्म (अमोर्फस रूप और क्रिस्टलीय रूप) के फायदे ले सकते हैं। अमोर्फस रूप में आपको कार्रवाई की तेज शुरुआत (अमोर्फस रूप से) और कार्रवाई की लंबी अवधि (क्रिस्टलीय रूप से) के साथ फायदे होंगे। उदाहरण है: लेंटी इंसुलिन, 70% क्रिस्टलीय अल्ट्रालेंट और 30% अमोर्फस अर्धलेंट इंसुलिन का भौतिकमिश्रण। यह त्वरित कार्रवाई और लंबे समय तक ड्रग रिलीज़ देते हैं। तो, आप ऐसे दोनों रूपों के साथ मिश्रण कर सकते हैं।
4. शुद्धता मानकों को शुद्ध क्रिस्टल के गुणों द्वारा निर्धारित किया जाता है। यूएस एफडीए का कहना है (एफडीए संयुक्त राज्य अमेरिका, खाद्य एवं औषधि प्रशासन का संघीय नियामक निकाय है)। इसकी कहा गया है कि "यह स्थापित करना अनिवार्य है कि जिस एपीआई का अध्ययन किया जा रहा है, वह एक से अधिक

क्रिस्टलीय रूप में मौजूद है या नहीं। यदि हां, तो सभी अलग-अलग क्रिस्टल रूपों के गुण क्या हैं। जैसे मेल्टिंग पॉइंट, घुलनशीलता, स्थिरता, सुरक्षा और प्रभावकारिता।"

अब

क्रिस्टल घुलनशीलता को कैसे प्रभावित करते हैं (How crystals affect solubility)

सामान्य तौर पर, जब एक क्रिस्टलीय अणु को घोलना होता है, तो सबसे पहले यह क्रिस्टल जाली से बाहर आना होता है। अमोर्फस सोल्यूट अणु इतनी आसानी से भंग एक विलायक में स्थानांतरित करने के लिए स्वतंत्र हैं। ENTHALPY विचार क्रिस्टलीय जाली से सॉल्वेंट करने के लिए दवा अणु के प्रवेश में देरी करता है (Fig. 1.3)।

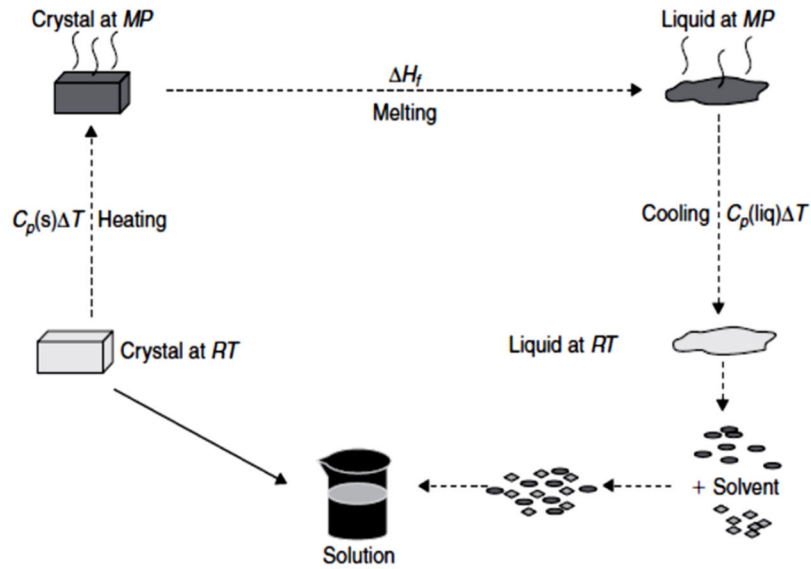


Figure 1.3 Role of crystallinity in solubility

#### लक्षण (Characterization):

- मेल्टिंग पॉइंट  
कैपिलरी मेल्टिंग  
हॉट स्टेज माइक्रोस्कोपी
- थर्मल विश्लेषण या डिफ़रेंशियल स्कैनिंग कैलोरिमेट्री (डीएससी)
- एक्स रे विवर्तन (diffraction)
- इन्फ्रारेड स्पेक्ट्रोस्कोपी (IR)
- स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी (SEM)
- अन्य विधियां- सिंक्रोट्रॉन विकिरण, सॉलिड स्टेट रमन स्पेक्ट्रोस्कोपी, सॉलिड स्टेट एनएमआर आदि।

**मेल्टिंग पॉइंट:** मेल्टिंग पॉइंट क्रिस्टल रूप के प्रकार का संकेत कर सकते हैं। पिघलने बिंदु द्वारा निर्धारित किया जा सकता है।

जहां तक कैपिलरी विधि का संबंध है:

**कैपिलरी मेल्टिंग:** आप एक गिलास (केशिका) ट्यूब में ठोस के पिघलने का निरीक्षण कर सकते हैं (एक गर्म धातु ब्लॉक में); आप केवल मेल्टिंग रेंज पता कर सकते हैं (यह इस विधि से मेल्टिंग पॉइंट को सटीक पता करना मुश्किल है)।

जबकि हॉट स्टेज माइक्रोस्कोपी में माइक्रोस्कोप के नीचे पिघलने का दृश्य अवलोकन होता है। इसे हॉट स्टेज माइक्रोस्कोपी कहा जाता है और हॉट स्टेज माइक्रोस्कोपी में आप सटीक मेल्टिंग पॉइंट पता कर सकते हैं।

अब, थर्मल विश्लेषण की तरफ आगे बढ़ते हैं। यह सबसे बहुमुखी और सटीक तरीका है।

**थर्मल विश्लेषण या डिफ़्रेरेन्शियल स्कैनिंग कैलोरिमेट्री (डीएससी):**

थर्मल विश्लेषण तकनीक, को या तो डीएससी या डीटीए द्वारा किया जाता है। डीएससी अर्थात् डिफ़्रेरेन्शियल स्कैनिंग कैलोरिमेट्री जबकि डीटीए डिफ़्रेरेन्शियल थर्मल विश्लेषण है। डीटीए में तापमान के अंतर (नमूने और संदर्भ के बीच) को तापमान या समय के फंक्शन के रूप में difference of the temperature मापा जाता है (Figure 1.4) ।

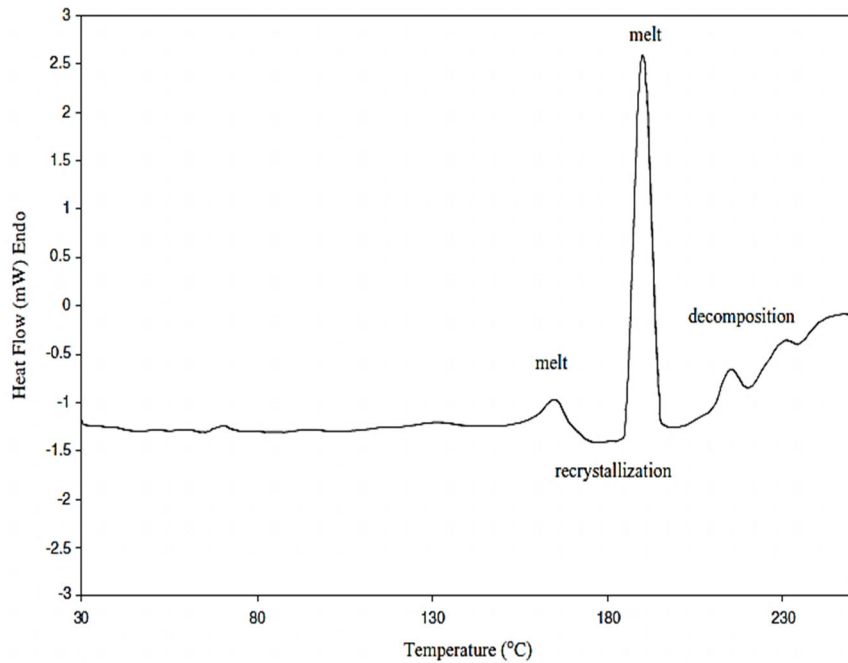


Figure 1.4 Heat flow in DTA

जबकि डीएससी, सभी चीजें डीटीए की तरह समान हैं, सिवाय एनथैल्पी (enthalpy) या ऊर्जा के अतिरिक्त माप के जो कि संदर्भ के समान तापमान पर नमूना रखने के लिए आवश्यक है।

यह प्रीफॉर्मेशन के लिए सबसे उपयुक्त लक्षण वर्णन विधि है क्योंकि इसके लिए केवल 2-5 मिलीग्राम नमूने की आवश्यकता होती है।

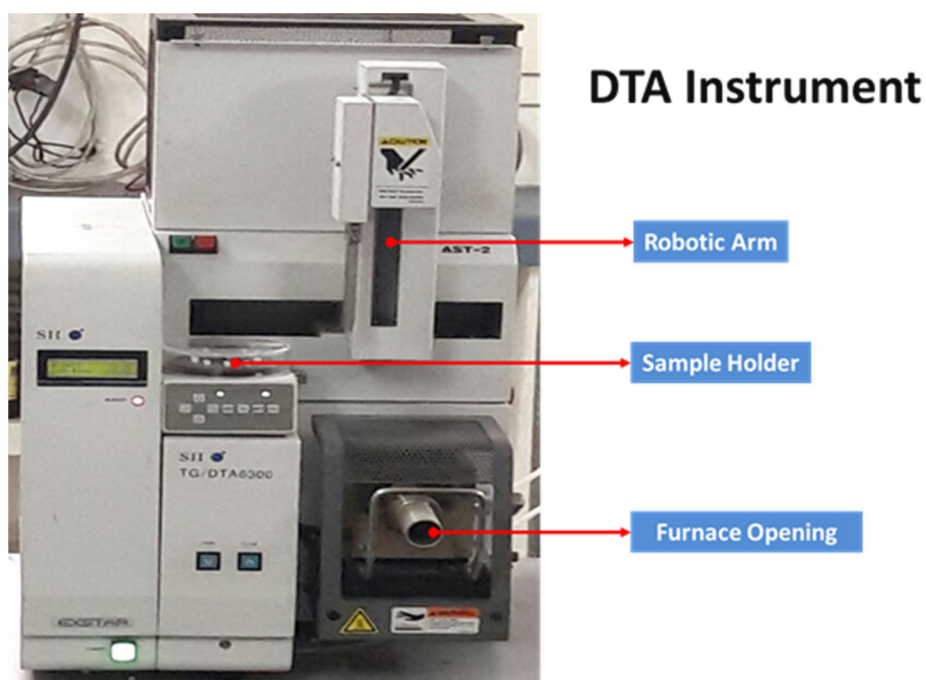


Figure 1.5 Standard DTA Instrument

एक मानक थर्मल एनालिसिस इंस्ट्रूमेंट Fig. 1.5 में दिखाया गया है। पहले चरण में नमूना तैयार किया जाता है और उस के लिए नमूने को क्रूसिबल या नमूना धारक में लिया जाता है। अब रोबोटिक आर्म बाकी काम करेगी। यह नमूना धारक को उठाता है और उसे भट्टी में रखता है। भट्टी में एक और संदर्भ नमूना धारक मौजूद है। नमूना और संदर्भ के बीच गर्मी के प्रवाह की तुलना डीटीए के लिए देखने वाला पैरामीटर है। नमूना और संदर्भ, दोनों को निरंतर दर पर गर्म किया जाता है और तापमान के अंतर को तापमान या समय के कार्य के रूप में मापा जाता है। डीएससी में, सभी चीजें डीटीए की तरह समान हैं, सिवाय नमूने को संदर्भ के समान तापमान पर रखने के लिए आवश्यक enthalpy या ऊर्जा के अतिरिक्त माप को छोड़कर चूंकि गर्मी की हानि होती है या नमूने द्वारा गर्मी का लाभ होता है जब यह हीटिंग पर चरण बदलता है, एक्सोथर्मिक या एंडोथर्मिक सिग्नल पंजीकृत और दर्ज किए जाते हैं। इन थर्मोग्राम के माध्यम से क्रिस्टलीय संलयन, संक्रमण, वाष्पीकरण और उदात्तीकरण चरणों को आसानी से कल्पना की जा सकती है। थर्मल विश्लेषण गलनांक की तुलना में बहुत अधिक जानकारी देता है। इस विशेष उदाहरण में पहला थर्मोग्राम दवा का डीएससी है जो स्पष्ट एंडोथर्मिक चोटी दिखाता है जिसे

अन्य वाहक के साथ इसके जटिल (नीचे एक) के मामले में स्थानांतरित पाया गया था (Fig. 1.6)। यह दिखाई दे रहा है कि काम्प्लेक्स दवा और वाहक के विपरीत अद्वितीय चोटियों दिखा रहा था। अब विश्लेषण पूरा होने के बाद रोबोटिक आर्म द्वारा सैंपल निकाला जा रहा है। नमूना धारक को हटाते समय कृपया पूर्वनिर्णीय रहें और विश्लेषण के ठीक बाद क्रूसिबल को छूने के लिए कभी भी नंगे हाथों का उपयोग न करें। विश्लेषण के दौरान यह बहुत अधिक तापमान हो जाता है और यह आपकी त्वचा को जला सकता है।

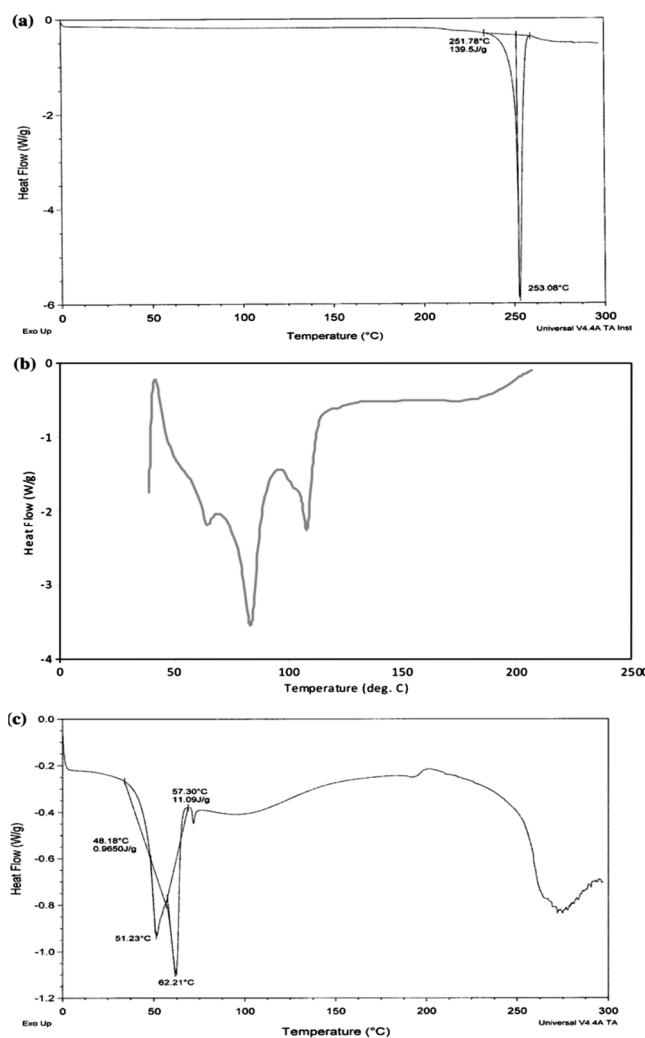


Figure 1.6 DSC thermograms of (a) drug; (b) carrier and (c) its complex (Semalty et. al., *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2010, 67, 253-60.)

एक्स रे पाउडर विवर्तन (XRPD):

एक्स किरणें यूवी और गामा किरणों के बीच ईलेक्ट्रो मैग्नेटिक रेडिएशन हैं। ये अंगस्ट्रॉम इकाइयों में व्यक्त किए जाते हैं।

जब एक्स किरणें क्रिस्टलीय ठोस पर घटना होती हैं, तो एक्स किरणों का बिखराव होता है (Fig. 1.7)। इस बिखरने को विवर्तन कहा जाता है। यह विवर्तन एक शुद्ध क्रिस्टल के लिए अद्वितीय है। और यह XRD डेटा बैंक में भंडारों में उपलब्ध है। ये XRD डेटा बैंक का उल्लेख कर सकते हैं और विवर्तन ब्रैग के कानून द्वारा परिभाषित किया गया है

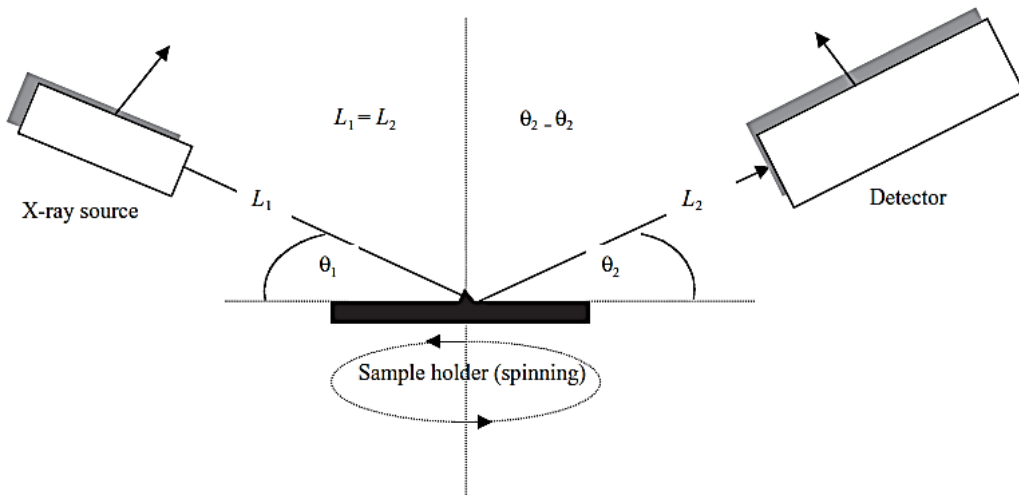


Figure 1.7 Principle of X Ray diffraction

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

जहां  $\lambda$  एक पूरी तरह से और मोनोक्रोमेटिक एक्स-रे बीम की तरंगदैर्घ्य है

$\theta$  क्रिस्टलीय नमूने पर पड़ने वाली बीम का कोण है

$n$  प्रतिबिंब का क्रम है (एक पूर्णांक, आमतौर पर 1)

$d$  क्रिस्टल में प्लेस के बीच की दूरी है



Figure 1.8 Standard XR powder diffractometer

Courtesy: Institute Instrumentation Centre, IIT Roorkee

अब, फिर से असली मशीन का अनुभव करते हैं (Fig. 1.8)। यह एक बड़ा इंस्ट्रूमेंट है जो कि सामान्यतया एक ग्लास के कैबिनेट में बंद रहता है। सैंपल तैयारी फिर से एक्स-आरपीडी विश्लेषण के मामले में एक बहुत ही महत्वपूर्ण कदम है। सैंपल को सही तरीके से सुखा देना चाहिए। सैंपल तैयार करने का पहला कदम सैंपल वेल को ठीक से साफ करना है। फिर सैंपल होल्डर में रखा जाता है। सैंपल अच्छी तरह से सैंपल भरना चाहिए जो सैंपल धारक पर छोटे दबाव का उपयोग कर प्राप्त किया जा सकता है। अब तैयार सैंपल को यंत्र के सैंपलिंग एरिया पर रखा जाता है और बाकी काम ऑटोमेटेड होता है।

सॉफ्टवेयर आधारित नियंत्रण का उपयोग करके हम अपनी आवश्यकता के अनुसार विश्लेषण के पैरामीटर को भिन्न कर सकते हैं और फिर प्रक्रिया शुरू कर सकते हैं।

एक्स रे विवर्तन पैटर्न नमूने की क्रिस्टलिटी के बारे में स्पष्ट जानकारी देता है। यहां तक कि एक्स रे विवर्तन पैटर्न का उपयोग करके प्रतिशत क्रिस्टलेशन की गणना भी की जा सकती है। यह एक गैर विनाशकारी तरीका है। सैंपल बरामद किया जा सकता है। लेकिन उपकरण के आधार पर आवश्यक नमूना आकार लगभग 500 मिलीग्राम-1 ग्राम या उससे अधिक, है। पाउडर पैटर्न में चोटियों की एक श्रृंखला होती है जिन्हें विभिन्न बिखरने वाले कोणों पर एकत्र किया गया है, जो डी-स्पेसिंग से संबंधित हैं जैसे कि यूनिट सेल आयाम निर्धारित किए जा सकते हैं। ज्यादातर मामलों में, डी-स्पेसिंग का माप क्रिस्टलीय सामग्री की सकारात्मक पहचान करने के लिए पर्याप्त होगा। हटाने, बदलाव और विवर्तन चोटियों की तीव्रता में परिवर्तन क्रिस्टल कंपोजिट में सैंपल की क्रिस्टलिनिटी के बारे में गुणात्मक और मात्रात्मक जानकारी देते हैं (Fig. 1.9)।



"क्रिस्टलोग्राफिक ओपन डेटा बेस" में प्रत्येक दवा अणु का अद्वितीय XRD पैटर्न संदर्भ के लिए दिया गया है। इस उदाहरण में, आप देख सकते हैं कि दवा की तेज क्रिस्टलीय चोटी अपने परिसर के एक्सआरडी में बदल जाती है।

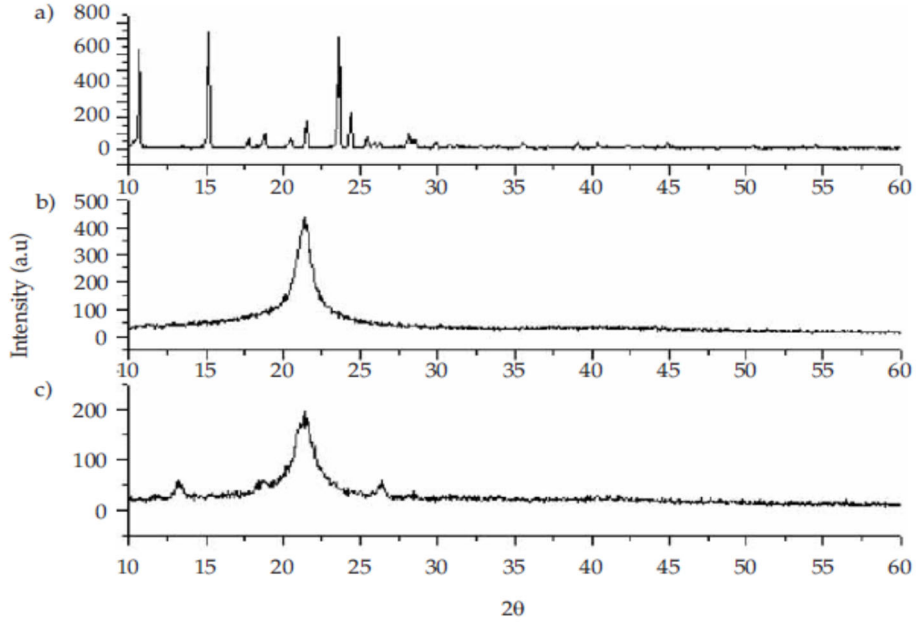


Figure 1.9 XRD of (a) drug; (b) carrier and (c) its complex (Semalty et. al., *Acta Pharmaceutica*, 2009, 59, 335–344.)

विश्लेषण पूरा होने के बाद सैंपल लेने वाले क्षेत्र से हटा दिए जाते हैं और सैंपल धारकों को फिर से ठीक से साफ किया जाता है।

अब एक और गुणात्मक लक्षण इन्फ्रारेड स्पेक्ट्रोस्कोपी का वर्णन है

#### आईआर स्पेक्ट्रोस्कोपी (IR spectroscopy)

इन्फ्रारेड स्पेक्ट्रम विचाराधीन ठोस के बारे में गुणात्मक जानकारी प्रदान करता है। ठोस अवस्था में परमाणुओं की विभिन्न व्यवस्था से एक अलग आणविक वातावरण होता है और बाद में विभिन्न खींच आवृत्तियों की ओर जाता है। इस बदलाव का उपयोग बहुरूपी रूप को अलग करने के लिए किया जा सकता है। आईआर की मदद से कार्यात्मक समूहों, परिवर्तन और इंटरैक्शन का पता लगाया जा सकता है।

आईपी और USP ऑफिसियल पुस्तकों में XRD की तरह मानक दवाओं के आईआर के एक डेटा बैंक है। यह तकनीक अणु की शुद्धता की पुष्टि करने में सहायता करता है।

## स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी (एसईएम) Scanning Electron Microscopy (SEM)

यह सतह की कल्पना करने के लिए और कण आकार माप के लिए भी सबसे उन्नत तकनीक में से एक है। चलो इकटिपमेंट और उसके काम को देखते हैं (Figure 1.10).

**स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी:** एसईएम में पहला कदम सैंपल तैयारी है। सैंपल साफ और नमी से मुक्त होना चाहिए क्योंकि एसईएम उपकरण प्रक्रिया में वैक्यूम का उपयोग करता है और किसी भी नमी या धूल की उपस्थिति परिणामों के साथ-साथ विश्लेषणात्मक प्रक्रिया से बाधा उत्पन्न हो सकती है। सोने की पतली फिल्म पर सैंपल की कोटिंग द्वारा सैंपल तैयार किया जाता है। सैंपल को सैंपल-डिस्क पर चिपका दिया जाता है और डिस्क सैंपल तैयारी इंस्ट्रूमेंट में रखा जाता है। वैक्यूम लागू किया जाता है और आर्गन गैस का उपयोग करके कई बार उपकरण का फ्लशिंग किया जाता है। स्पटरिंग आवश्यक समय के लिए लागू किया जाता है जबकि सैंपल-तैयारी कक्ष का वैक्यूम लगभग 10-1 mbar रखा जाता है। बंद होने के बाद, सैंपल डिस्क को सैंपल-तैयारी कक्ष से हटा दिया जाता है और एसईएम उपकरण में रखा जाता है। अब, इलेक्ट्रॉन बंदूक नमूने पर इलेक्ट्रॉन उत्सर्जित करती है और इसकी कई गुना बड़ी हुई तस्वीर को फ्रीज कर दिया जाता है और फिर सॉफ्टवेयर आधारित नियंत्रणों का उपयोग करके, पैरामीटर वांछित सीमाओं में सेट होते हैं और इमेजिंग शुरू हो जाती है। अब सैंपल की तस्वीरें कंप्यूटर स्क्रीन में दिखाई जा रही हैं। इसे फ्रीज करें, सेव करें और सैंपल निकालें। और सतर्क रहें क्योंकि सैंपलिंग क्षेप को लंबे समय तक खुला नहीं रखा जाना चाहिए।



Figure 1.10 Scanning Electron Microscope (SEM);

Courtesy: Institute Instrumentation Centre, IIT Roorkee

### अन्य विविध तकनीकियां

सिंक्रोट्रॉन रेडिएशन, सॉलिड स्टेट रमन स्पेक्ट्रोस्कोपी, सॉलिड स्टेट एनएमआर आदि।

### टेकअवे संदेश

प्रीफॉर्मेशन निर्माण दवा विकास का केंद्र है।

तीन शब्द (याद हैं ना!): सुरक्षा, स्थिरता और प्रभावकारिता। आपको प्रीफॉर्मेशन के संदर्भ में इन तीन प्रमुख शब्दों को याद रखना होगा।

अमोर्फस रूप- अक्रमित रूप (unordered form), अधिक घुलनशील, उच्च मुक्त ऊर्जा, कम स्थिर।

क्रिस्टल रूप- परिभाषित आकार, कम घुलनशील, अधिक स्थिर, कम मुक्त ऊर्जा

और क्रिस्टल का लक्षण वर्णन (Characterization) XRPD, आईआर, डीएससी और एसईएम आदि द्वारा किया जाता है।

#### Further readings

- “Industrial Pharmacy-I” SWAYAM MOOC: [www.swayam.gov.in](http://www.swayam.gov.in)
- Niazi SK, Handbook of Preformulation, Informa Health Care, 2007.
- Gibson M. (Ed), Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form, 2nd edition, Informa Healthcare, 60- 75.
- Qiu Y, Chang Y and Zhang GZ (Exe. Eds), Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice, Elsevier, 2009, pp 25-35.
- [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)00009-X/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)00009-X/fulltext)

#### References

- Tarsk AV etl al. Cryst Growth Des, 2005; 5:1-9.
- Hickey MB, Eur. J Pharm Biopharm, 2007; 67:112-19.
- Semalty et. al., Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2010, 67, 253-60.
- Semalty et. al., Acta Pharmaceutica, 2009, 59, 335–344.)
- Niazi SK, Handbook of Preformulation, Informa Health Care, 2007, pp-197-206.