

## POLYMORFY A JINÉ PEVNÉ FORMY FARMACEUTICKÝCH POMOCNÝCH LÁTEK

LENKA SEILEROVÁ<sup>a</sup>, HANA BRUSOVÁ<sup>b</sup>  
a BOHUMIL KRATOCHVÍL<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,

<sup>b</sup> Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10

lenka.seilerova@seznam.cz

Došlo 24.11.10, přijato 20.1.11.

Klíčová slova: pomocné látky, excipienty, pevné lékové formy, polymorfy a formy pomocných látek

### Obsah

1. Úvod
2. Polymorfy a formy vybraných excipientů
  - 2.1. Laktosa
  - 2.2. D-Mannitol
  - 2.3. Sorbitol
  - 2.4. Celulosa a její deriváty
  - 2.5. Škrob
  - 2.6. Polyvinylpyrrolidon
3. Závěr

### 1. Úvod

Je obecně rozšířeným faktem, že řada farmaceutických molekul je schopna vytvářet různé krystalové modifikace (polymorfy) a že tyto modifikace se liší svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi<sup>1</sup>. Většina článků, které se zabývají polymorfismem, se věnuje především účinným látkám (API)<sup>2–4</sup>, a jen malý zlomek popisuje polymorfni chování pomocných látek (excipientů)<sup>5–7</sup>. Pomocné látky spolu s účinnou látkou tvoří pevnou lékovou formu (např. tabletu) a ovlivňují její výsledné chování a vlastnosti. Formují tvar a objem tablety (plniva, pojiva), usnadňují výrobu (kluzné látky), obalují tabletu (filmotvorné látky), urychlují rozpad tablety (rozvolňovadla), stabilizují složení léků (antioxidanty), fungují jako protimikrobiální konzervační látky (amfifilní látky s převahou oleofilních skupin) a konečně upravují vlastnosti vnímané smysly (barviva, chuťová a čichová korigencia)<sup>8,9</sup>. Většina léků (80 %) je dnes používána v pevné formě hlavně proto, že tablety a kapsle jsou komfortním způsobem terapie pro pacienta a jsou výhodné i pro farmaceutické firmy, především z hlediska zavedené a propracované technologie<sup>10</sup>.

V tomto článku bude věnována pozornost především identifikaci excipientů v pevných lékových formách. Pří-

balový leták sice obsahuje informace o složení léčivého přípravku, ale detailní informace o pevné formě excipientů z letáku nevyčteme. A právě různou pevnou formou jedné pomocné látky se mohou lišit jednotlivé přípravky na trhu. Např. Micardisplus 80/12,5 mg (Boehringer Ingelheim) a Micardis 80 mg (Boehringer Ingelheim) se liší složením účinných látek a jedním z excipientů. Dalším příkladem jsou Micardis 80 mg a Telmisartan Actavis 20 mg (Actavis Group), které obsahují stejnou API, ale v kombinaci s odlišnými excipienty.

Tabletu lze v pevné fázi podrobit sérii analytických testů (RTG difrakce, infračervená a Ramanova spektrometrie, NMR aj.), s cílem identifikovat přítomnost konkrétní formy API a každého excipientu. U většiny krystalických látek je dostačující identifikace formy pomocné látky ve směsi pomocí RTG práškové difrakce, ale pokud je pomocná látka amorfní (deriváty celulosy, škroby apod.), je vhodnější identifikaci excipientu provést jinými analytickými metodami, zejména spektrálními.

Český lékopis<sup>11</sup>, podobně jako ostatní lékopisy<sup>12,13</sup>, se problému polymorfismu příliš nevěnuje. Pokud excipient vykazuje polymorfismus, tak je tato skutečnost v lékopisném článku uvedena, ale dále není specifikována, zatímco např. různým derivátům jedné pomocné látky věnuje lékopis zvláštní články (např. celulosa, methylcelulosa atd.).

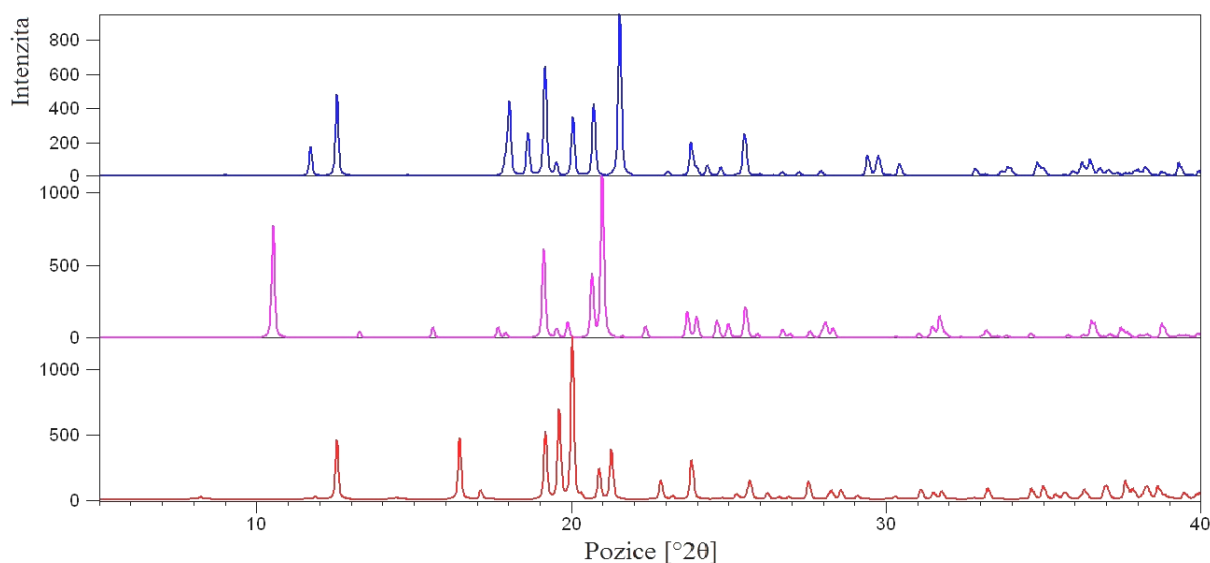
### 2. Polymorfy a formy vybraných excipientů

Polymorfismus vykazuje většina organických látek, tedy i excipienty. Pro tento článek byly vybrány tři příklady polymorfismu – laktosu, mannitolu a sorbitolu. Pro většinu polymorfních forem jsou uváděny charakteristické pozice píků v práškovém difraktogramu, podle kterých je možné daný polymorf identifikovat v originální pevné lékové formulaci.

Vedle polymorfismu excipientů je v tomto článku věnována pozornost také celulóse, škrobům a polyvinylpyrrolidonu, které se na trhu vyskytují v různých formách lišících se různou přesně definovanou velikostí částic, odlišným původem nebo různou substitucí. Tyto informace, stejně jako zvolené polymorfy, farmaceutické firmy v příbalovém letáku léčivého přípravku neuvádí.

#### 2.1. Laktosa

Laktosa je jednou z nejčastěji používaných pomocných látek při výrobě pevných lékových forem. Bezvodá laktosa i její monohydrát slouží především jako plnivo a pojivo při přímém lisování nebo granulaci. U léků s nežádoucí vysokou vlhkostí snižuje obsah vody<sup>8</sup>. S většinou léčiv neinteraguje a je velmi stálá. Tablety ob-

Obr. 1. Vypočtené difraktogramy (shora)  $\alpha$ -laktosy<sup>6</sup>,  $\beta$ -laktosy<sup>14</sup> a monohydrátu laktosy<sup>16</sup>

Tabulka I

Základní krystalografické údaje polymorfů a monohydrátu laktosy naměřené při teplotě 295 K

Forma laktosy	Grupa	a[Å]	b[Å]	c[Å]	$\alpha$ [°]	$\beta$ [°]	$\gamma$ [°]	D [g cm <sup>-3</sup> ]
$\alpha$ -laktosa <sup>6</sup>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	7,780	19,693	4,906	90	103,69	90	1,557
$\beta$ -laktosa <sup>14</sup>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	10,810	13,340	4,840	90	91,25	90	1,629
Monohydrát laktosy <sup>16</sup>	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	7,937	21,568	4,815	90	109,77	90	1,543

sahující laktosu se dobře rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje<sup>10</sup>. Jako pojivo je lepší laktosa sušená rozprašováním (aglomerovaná), jelikož aglomeráty mají kulovitý tvar a lepší tokové vlastnosti.

Bezvodá laktosa má dva konformační polymorfy – alfa<sup>6</sup> a beta<sup>14</sup>. V praxi používaná bezvodá laktosa je směsí těchto polymorfů, kde až 80 % tvoří polymorf beta. Vypočtené difraktogramy z monokrystalové struktury polymorfu alfa resp. beta znázorňuje obr. 1. Pro polymorf alfa jsou charakteristické pozice nejintenzivnějších píků (v pořadí klesající intenzity) 21,52°2 $\theta$ ; 19,14°2 $\theta$ ; 12,53°2 $\theta$ ; 18,00°2 $\theta$  a 20,69°2 $\theta$ . Difraktogram polymorfu beta se vyznačuje nejintenzivnějším píkem v pozici 20,96°2 $\theta$  a dále pak 10,51°2 $\theta$ , 19,10°2 $\theta$  a 20,63°2 $\theta$ . V praxi je častěji používán monohydrát laktosy, který obsahuje 5 % krystalické vody<sup>17</sup>. Tablety obsahující monohydrát laktosy se dobře rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje. V difraktogramu monohydrátu laktosy (obr. 1 dole) jsou typické především tři intenzivní píky v pozicích 20,07°2 $\theta$ ; 19,59°2 $\theta$  a 19,15°2 $\theta$ , dále pak 16,43°2 $\theta$  a 12,53°2 $\theta$ . Základní krystalografické údaje jednotlivých polymorfů laktosy shrnuje tabulka I.

## 2.2. D-Mannitol

Dalším excipientem, který vykazuje polymorfismus, je D-mannitol (mannitol). Využívá se hlavně jako pojivo a sladidlo. Na přímou tabletaci se používá granulovaný a na vlhkou granulaci práškový, rozdíl je především v distribuci velikostí částic<sup>17</sup>. Mannitol je jednou z hlavních pomocných látek přidávaných především do lyofilizačních roztoků<sup>18</sup>. Při lyofilizaci napomáhá nukleaci u léčiv s nízkou eutonickou teplotou<sup>8</sup>.

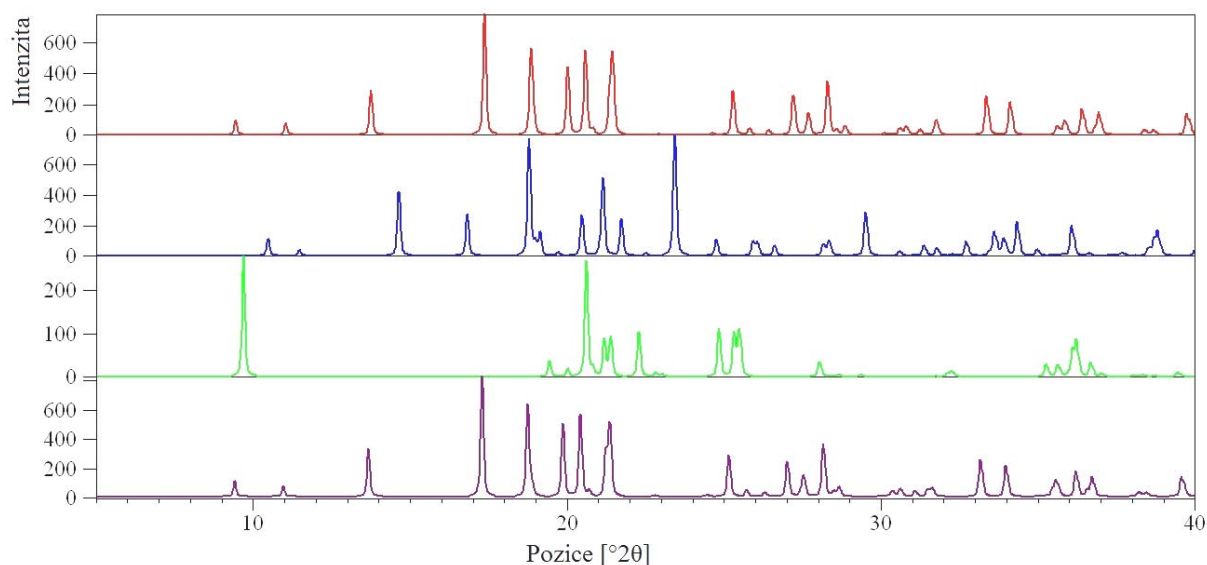
Stejně jako dále zmíněný sorbitol má mannitol sladkou chuť, kterou může maskovat hořkost účinné látky. Je jednou z nejstálějších pomocných látek a je typický svou nereaktivností s ostatními složkami tablety, navíc na rozdíl od sorbitolu, není hygroskopický<sup>19</sup>. Většinou se prodává pod komerčním názvem Pearlitol.

Doposud bylo popsáno 5 polymorfů (alfa<sup>19</sup>, beta<sup>20</sup>, gamma<sup>21</sup>, delta<sup>20</sup> a kappa<sup>22</sup>), jejichž mřížkové parametry shrnuje tabulka II, vypočtené difraktogramy obr. 2. Nejstálější je polymorf beta, který taje při 164 °C (cit.<sup>20</sup>). Charakteristické pozice intenzivních píků beta mannitolu jsou: 23,40°2 $\theta$ ; 19,77°2 $\theta$ ; 21,12°2 $\theta$ ; 14,62°2 $\theta$  a 29,49°2 $\theta$ ; alfa polymorfu (od nejintenzivnějšího): 17,35°2 $\theta$ ; 18,83°2 $\theta$ ; 20,56°2 $\theta$  a 19,99°2 $\theta$ . Polymorf delta charakterizují pře-

Tabulka II

Základní krystalografické údaje polymorfů mannitolu naměřené při teplotě 295 K

Forma mannitolu	Grupa	a[Å]	b[Å]	c[Å]	$\alpha$ [°]	$\beta$ [°]	$\gamma$ [°]	D [g cm <sup>-3</sup> ]
$\alpha$ -mannitol <sup>19</sup>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	8,939	18,778	4,896	90	90	90	1,471
$\beta$ -mannitol <sup>20</sup>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	8,679	16,896	5,550	90	90	90	1,487
$\gamma$ -mannitol <sup>21</sup>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	9,330	17,360	4,990	90	90	90	1,497
$\delta$ -mannitol <sup>20</sup>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	5,089	18,250	4,917	90	118,30	90	1,505
$\kappa$ -mannitol <sup>22</sup>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	8,942	18,798	4,893	90	90	90	1,471

Obr. 2. Vypočtené difraktogramy (shora)  $\alpha$ -mannitolu<sup>19</sup>,  $\beta$ -mannitolu<sup>20</sup>,  $\delta$ -mannitolu<sup>21</sup>,  $\kappa$ -mannitolu<sup>20</sup> a  $\epsilon$ -mannitolu<sup>22</sup>

vším dva intenzivní píky v pozicích 9,68°2 $\theta$  a 20,59°2 $\theta$ . Poslední difraktogram na obr. 2 patří polymorfu kappa, jehož charakteristické nejintenzivnější píky jsou 17,27°2 $\theta$ ; 18,72°2 $\theta$ ; 20,40°2 $\theta$ ; 21,42°2 $\theta$  a 19,84°2 $\theta$ .

### 2.3. Sorbitol

Sorbitol, isomer mannitolu, se vyznačuje širokým použitím i v potravinářském průmyslu, především pro jeho sladkou chuť, která však nedosahuje sladkosti sacharosy<sup>17</sup>. Ve farmacii se používá jako pojivo při vlhké granulaci nebo přímé tabletaci a jako změkčovač při výrobě potahovaných tablet. Prodává se i pod komerčními názvy Neosorb nebo Merlitol a je dostupný ve formě granulí, vloček nebo kuliček<sup>8</sup>. Je hygroskopický, takže může urychlit rozklad látek citlivých na vlhkost<sup>7</sup>.

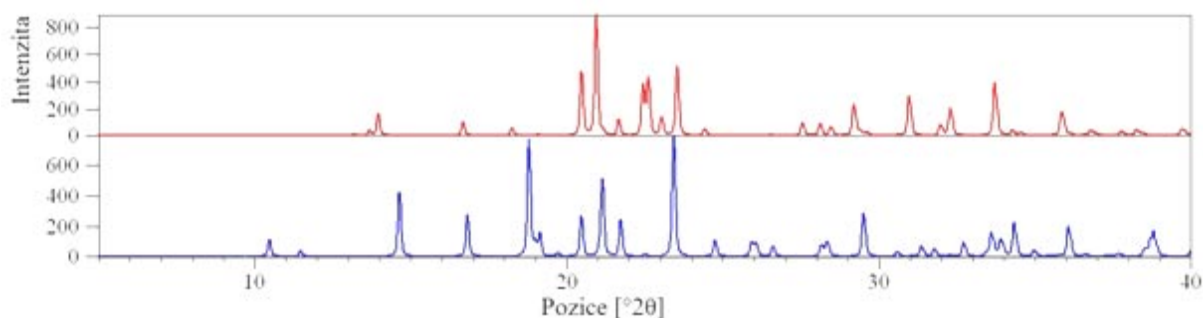
Sorbitol tvoří pět bezvodých polymorfních forem (alfa<sup>24</sup>, beta<sup>25</sup>, gamma<sup>25</sup>, delta<sup>25</sup> a epsilon<sup>26</sup>) a dva hydráty<sup>25</sup>. Vyřešené struktury mají pouze polymorfy alfa, gamma, epsilon a jeden z hydrátů. Nejstabilnější a nejčastěji použí-

vaný polymorf je gama<sup>23</sup>, který má bod tání v rozmezí 99 až 101 °C. Jeho difraktogram znázorňuje obr. 3, kde vyniká nejvíce intenzivní pík v pozici 18,78°2 $\theta$ , charakteristické jsou pak intenzivní píky v pozicích 11,73°2 $\theta$  a 25,52°2 $\theta$ . Pro polymorf alfa (obr. 3 nahoře) jsou typické intenzivní píky v pozicích (v pořadí klesající intenzity) 20,92°2 $\theta$ ; 23,52°2 $\theta$ ; 20,45°2 $\theta$ ; 22,59°2 $\theta$  a 33,70°2 $\theta$ . Dostupné krystalografické údaje jednotlivých polymorfních forem sorbitolu shrnuje tabulka III.

### 2.4. Celulosa a její deriváty

Celulosa je historicky nejpoužívanější pomocnou látkou, především díky jejímu ověřenému farmakokinetickému profilu. V praxi se používají také její různé deriváty.

Celulosa samotná je na trhu dostupná buď v práškové nebo mikrokrytalické formě. Prášková forma s vyšším podílem amorfních částic<sup>27</sup> má špatné tokové vlastnosti a horší lisovatelnost. Častěji se používá mikrokrytalická celulosa, která je dostupná v několika variantách podle

Obr. 3. Vypočtené difraktogramy (shora)  $\alpha$ -sorbitolu<sup>24</sup> a  $\gamma$ -sorbitolu<sup>25</sup>Tabulka III  
Základní krystalografické údaje polymorfů a hydrátu sorbitolu

Forma sorbitolu	Teplota měření [K]	Grupa	a[Å]	b[Å]	c[Å]	$\alpha$ [°]	$\beta$ [°]	$\gamma$ [°]	D [g cm <sup>-3</sup> ]
$\alpha$ -sorbitol <sup>24</sup>	295	$P2_12_12_1$	8,677	9,311	9,727	90	90	90	1,540
$\gamma$ -sorbitol <sup>25</sup>	295	$P2_12_12$	24,301	20,573	4,867	90	90	90	1,492
$\epsilon$ -sorbitol <sup>26</sup>	100	$P2_1$	4,791	9,488	17,731	90	94,45	90	1,506
Hydrát sorbitolu <sup>26</sup>	100	$P1$	4,785	8,766	16,333	101,13	96,11	95,87	1,459

obsahu vlhkosti a velikosti částic (viz tabulka IV). Využívá se při vlhké granulaci a přímém lisování především jako pojivo<sup>28</sup>. Má největší schopnost zhušťování a s její pomocí se vytvářejí ty nejpevnější výlisky<sup>9</sup>. Podporuje extruzi i sféronizaci při výrobě pelet. Může se užít také pro přípravu vodné disperze, jelikož je ve vodě nerozpustná. Obsah mikrokrytalické celulosy v tabletách bývá od 20–60 %, podle lisovatelnosti konkrétního léčiva. První komerčně nabízenou mikrokrytalickou celulosou byl Avicel<sup>29</sup>.

Často používaným derivátem celulosy je methylcelulosa, která má několik modifikací o různé viskozitě. Vysokoviskózní methylcelulosa je rozvolňovadlem. Nízkoviskózní i středněviskózní methylcelulosa se používá jako pojivo. Je také součástí směsí používaných pro přípravu tablet s pozvolným uvolňováním. Zpomalení uvolňování účinné látky se dosáhne sprejovým nanášením na jádro lékové formy, pro tuto aplikaci se využívají nízkoviskózní roztoky methylcelulosy. Prodává se pod stejným komerčním názvem Methocel<sup>32</sup> jako hydroxypropylmethylcelulosa. Hydroxypropylmethylcelulosa má podobné užití jako methylcelulosa a navíc nachází využití při suché i mokré granulaci<sup>9</sup>.

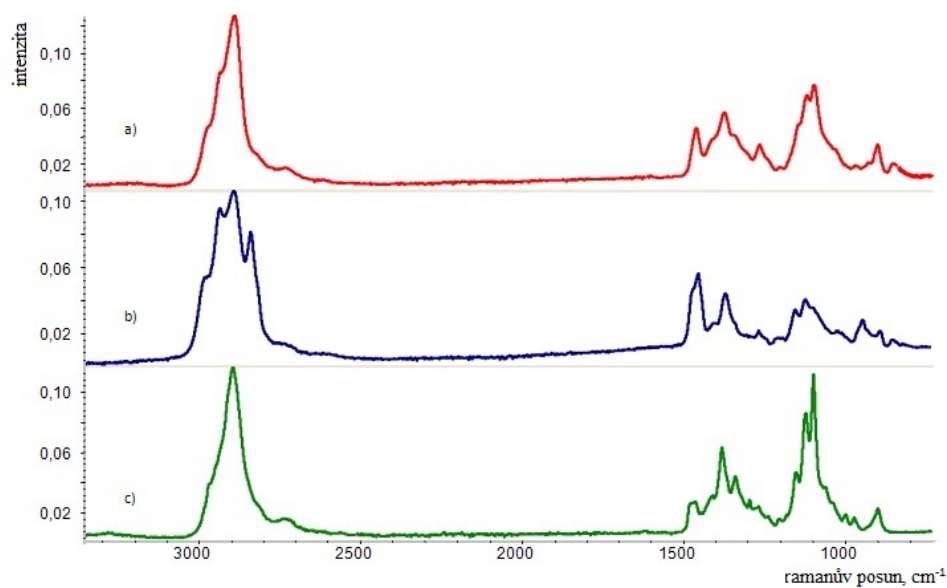
Dalším derivátem celulosy je hydroxyethylcelulosa, která se primárně používá jako zahušťovadlo v topikách a očních přípravcích. Používá se i jako pojivo a filmotvorná látka pro tablety. Lékopis<sup>10</sup> popisuje hydroxyethylcelulosa jako částečně substituovaný poly(hydroxyethyl)-ether

Tabulka IV  
Formy mikrokrytalické celulosy s komerčním názvem Avicel<sup>2</sup>

Forma Avicelu	Střední velikost částic [ $\mu$ m]	Obsah vlhkosti [%]
PH 101	50	5
PH 102	100	5
PH 103	50	3
PH 105	20	5
PH 112	100	1,5
PH 113	50	1,5
PH 200	180	5

celulosy. Je dostupná v několika různých stupních substituce a prodává se pod názvem Tylose.

Jelikož celulosy mají amorfní charakter, tak se pro jejich rozlišování využívají spektrální techniky, např. Ramanova spektroskopie, viz obr. 4. Spektra derivátů celulosy se odlišují intenzivními pásy v oblasti 3000–2800 cm<sup>-1</sup> (C-H vazby), též v rozmezí 1500–1250 cm<sup>-1</sup> a 1250 až 1000 cm<sup>-1</sup> (vibrace vazeb C-O-C, které přísluší cyklickým etherům).

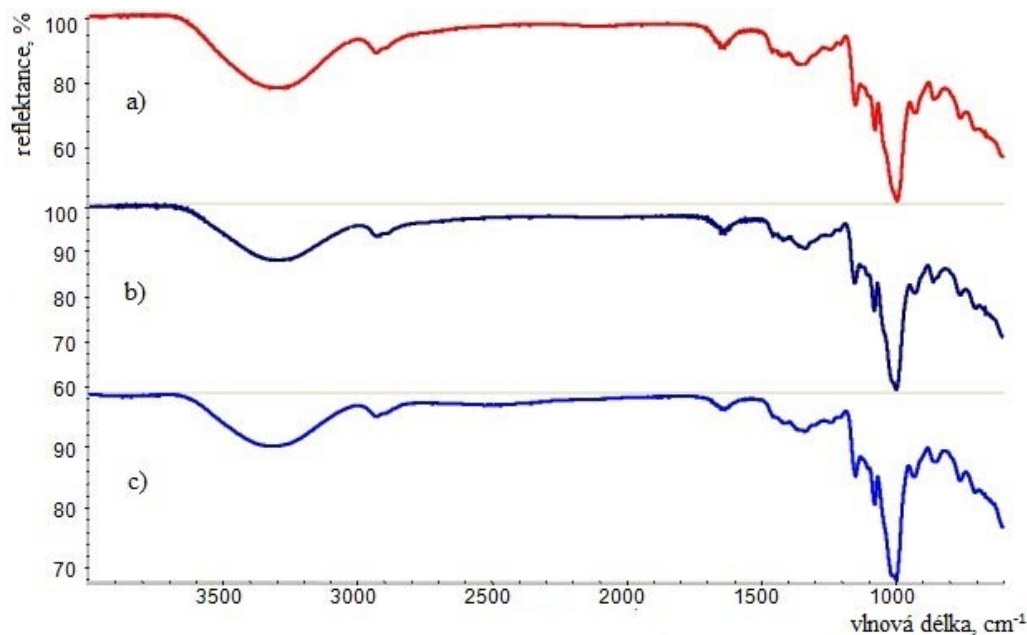


Obr. 4. Ramanova spektra derivátů celulosy<sup>29</sup>; hydroxypropylcelulosa (a), hydroxypropylmethylcelulosa (b) a mikrokrystalická celulosa (c)

## 2.5. Škrob

Ve farmacii se používá několik druhů škrobů: kukuřičný, bramborový, rýžový, pšeničný a předbobtnalý. Podle typu se liší obsahem amylosy a amylopektinu. Všechny druhy škrobu se využívají jako pojiva a rozvolňovadla<sup>8</sup>.

Jako rozvolňovadla se používají především díky bobtnavosti, která je umožněná přítomností amylosy<sup>33</sup>. Lepivých vlastností škrobu se využívá v jeho koncentraci do 25 % v tabletovině. Škrob obsahuje až 14 % vlhkosti a tím reguluje její obsah v tabletovině pro výrobu lékové formy<sup>34</sup>. Lepší lisovatelnost a tokové vlastnosti mají modifikované



Obr. 5. Infračervená spektra škrobů<sup>29</sup>; bramborový škrob (a), kukuřičný škrob (b) a předželovaný škrob (c)

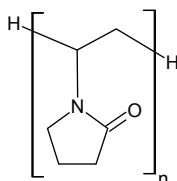
škroby, ke kterým se přidává mikrokrystalická celulóza nebo koloidní oxid křemičitý. Nevýhodou škrobů je jejich častá a snadná mikrobiální kontaminace.

Často se využívá také sodná sůl karboxymethylškrobu, která má užití podobné jako škrob, ale navíc se používá v tabletách s řízeným uvolňováním léčiva<sup>35</sup>.

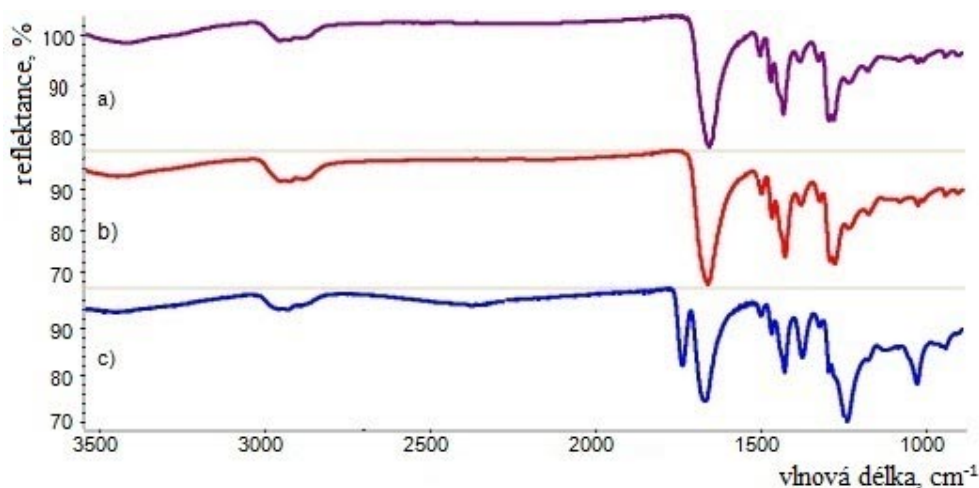
Porovnání infračervených spekter vybraných škrobů je na obr. 5. Spektra se vyznačují především širokým pásem v oblasti 3600–3100  $\text{cm}^{-1}$ , který je odezvou hydroxylových skupin. Nejintenzivnější pás se nachází v oblasti 1000  $\text{cm}^{-1}$ , který odpovídá vibracím vazeb C-O alkoholových skupin. Spektra jednotlivých druhů škrobů se od sebe odlišují jen minimálně.

## 2.6. Polyvinylpyrrolidon

Další pomocnou látkou, která je na trhu dostupná v několika formách, nespecifikovaných na příbalovém letáku, je polyvinylpyrrolidon (PVP, obr. 6). Ten se používá především jako rozvolňovač a pojivo při vlhké granulaci. Na trhu je dostupný ve formách s různou velikostí částic, molekulovou hmotností a různým pH: Povidone 25, Povidone 30 (50–100  $\mu\text{m}$ ), Povidone 90 (200–250  $\mu\text{m}$ ) nebo Kollidon (50–250  $\mu\text{m}$ )<sup>9</sup>. Na obr. 7 jsou porovnána infračervená spektra komerčně dostupných PVP o různých velikostech částic. Spektra Povidonu 25 a Povidonu 30 se od sebe výrazně neliší, naopak ve spektru Kollidonu VA 60 lze nalézt výrazné odlišnosti.



Obr. 6. Strukturální vzorec polyvinylpyrrolidonu



Obr. 7. Infračervená spektra komerčně dostupných forem polyvinylpyrrolidonu<sup>29</sup>; Povidone 30 (a), Povidone 25 (b) a Kollidone VA 65 (c)

## 3. Závěr

Ve farmacii existuje velké množství pomocných látek, přičemž mnohé jsou komerčně dostupné v různých formách lišících se fyzikálními vlastnostmi (polymorfy, amorfní formy, formy s různou velikostí částic, stupněm substituce, pH, viskozitou atd.). Tyto formy je nutné přesně specifikovat a analyticky odlišit ve farmaceutických směsích. To je důležité např. při popisu jejich možných fázových změn v lékových formách nebo pro vývoj generik, kdy příbalový leták originálu neuvádí, o jakou formu excipientu se jedná. Polymorfy pomocných látek lze ve farmaceutických směsích úspěšně identifikovat RTG práškovou difrakcí nebo spektrálně (v případě amorfních forem). K tomu je zapotřebí široká databáze standardů krystalických excipientů (difraktogramy vypočtené ze strukturálně-monokrystalických dat) a knihovna amorfních excipientů (spektrální a jiná data)<sup>30</sup>.

Nejen trh s aktivními substancemi, ale i s pomocnými látkami se neustále rozvíjí (např. proces „coprocessing“ – kombinace známých excipientů pro zdokonalení jejich vlastností) a stále vznikají nové formy excipientů pro jejich širší využití. A tak stejně jako účinné látky je třeba důsledně monitorovat i excipienty a aktualizovat jejich analytické databáze.

*Autoři děkují Ing. Tomáši Pekárkovi PhD., za poskytnutí dat a konzultace v oblasti Ramanovy a infračervené spektrometrie.*

*Práce byla podpořena výzkumnými projekty MŠMT ČR č. 6046137302 a č. 2B08021.*

## LITERATURA

1. Kratochvíl B.: Chem. Listy 101, 3 (2007).
2. Zayed M. A., Mohamed G., El-Gamel E. A.: J. Mol. Struct. 841, 41 (2007).

3. Hamaed H., Pawlowski J. M., Cooper B. F. T., Fu R., Eichhorn S. H., Schurko R. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 11056 (2008).
4. Braun D. E., Kahlenberg V., Gelbrich T., Ludescher J., Griesser J. A.: *Cryst. Eng. Comm.* **10**, 1617 (2008).
5. Quinquenet S., Ollivon M.: *Thermochim. Acta* **125**, 125 (1988).
6. Platteau C., Affouard F., Lefebvre J., Derollez P.: *Acta Crystallogr., Sect. B* **60**, 453 (2004).
7. Nezzal A., Aerts L., Verspaille M., Henderickx G., Redl A.: *J. Cryst. Growth* **311(15)**, 3863 (2009).
8. Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. 3. vyd. Galén, Praha 2006.
9. Raymond C. R., Sheskey P. J., Pwen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, London 2006.
10. Swarbrick J., Boylan J. C. (ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, kap. 2. Marcel Dekker, New York 1997.
11. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis*. Grada, Praha 2005.
12. The United States Pharmacopeial Convention: *The U.S. Pharmacopeia*, 32 rev., The national formulary 27th ed. Inc., Rockville 2009.
13. Council of Europe, 2008: *European Pharmacopoeia*, 6.1. European Pharmacopoeia Secretariat. Strasbourg.
14. Buma T. J., Wiegers G. A.: *Neth. Milk Dairy J.* **21**, 208 (1967).
15. Guiry K. P., Coles S. P., Moynihan H. A., Lawrence S. E.: *Cryst. Growth Des.* **8**, 3927 (2008).
16. Noordik J. H., Beurskens P. T., Bennema P., Visser R. A., Gould R. O.: *Z. Kristallogr.* **168**, 59 (1984).
17. Nabors L. (ed.): *Alternative Sweeteners*. Marcel Dekker, New York 1991.
18. Williams N. A., Dean T.: *J. Parenter. Sci. Technol.* **45**, 94 (1991).
19. Walter-Levy L.: *C. R. Acad. Sci. Paris* **267**, 1779 (1968).
20. Botez C. E., Stephens P. W., Nunes C., Suryanarayanan R.: *Powder Diffr.* **18**, 214 (2003).
21. Rye A., Sorum H.: *Acta Chem. Scand.* **6**, 1128 (1952).
22. Kim H. S., Jeffrey G. A., Rosenstein R. D.: *Acta Crystallogr., Sect. B* **24**, 1449 (1968).
23. DuRoss J. W.: *Pharm. Technol.* **8**, 42 (1984).
24. Park Y. J., Jeffrey G. A., Hamilton W. C.: *Acta Crystallogr., Sect. B* **27**, 2393 (1971).
25. Rukiah M., Lefebvre J., Hernandez O., Van Beek W., Serpelloni M.: *J. Appl. Crystallogr.* **37**, 766 (2004).
26. Schouten A., Kanters J. A., Kroon J., Comini S., Looten P., Mathlouthi M.: *Carbohydr. Res.* **312**, 131 (1998).
27. Rabišková M., Haring A., Minczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: *Chem. Listy* **101**, 70 (2007).
28. Lamberson R. L., Raynor G. E.: *Manuf. Chem. Aerosol News* **47**, 55 (1976).
29. Jivraj M., Martini L. G., Thomson C. M.: *Pharm. Sci. Technol. Today* **3**, 58 (2000).
30. Seilerová L.: *Diplomová práce*. VŠCHT, Praha 2010.
31. Fechner P. M., Wartewig S.: *AAPS Pharm. Sci.* **5**, 31 (2003).
32. Ford J. L.: *Int. J. Pharm.* **179**, 209 (1999).
33. Ingram J. T., Lowenthal W.: *J. Pharm. Sci.* **55**, 617 (1966).
34. Shangraw R. F., Wallace J. W., Bowers F. M.: *Pharm. Technol.* **5(10)**, 44 (1981).
35. Chowhan Z. T., Chi L. H.: *J. Pharm. Sci.* **75**, 534 (1986).

**L. Seilerová<sup>a</sup>, H. Brusová<sup>b</sup>, and B. Kratochvíl<sup>a</sup>**  
<sup>a</sup>Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, <sup>b</sup>Zentiva, Prague): **Polymorphs and Other Solid Forms of Pharmaceutical Excipients**

Pharmaceutical excipients may occur in polymorphs and other solid forms and as active pharmaceutical ingredients. Excipients, polymorphs or the forms are not specified in the patient information leaflets on the dosage forms. Polymorphs of lactose, mannitol and sorbitol, various forms of cellulose and its derivatives, starch forms and poly(*N*-vinylpyrrolidone) are discussed in detail here. Identification of polymorphs and other solid forms can be carried out by X-ray powder diffraction as well as by IR, Raman and solid-state NMR spectroscopies.