

УДК 661.122

УСТОЙЧИВОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАРАЦЕТАМОЛА, СФОРМИРОВАННОЙ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ РОМБИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ

А.П. Беляев^{1*}, В.П. Рубец^{2**}, В.В. Антипов², Е.Ю. Родионова¹

Резюме. Исследована лекарственная форма парацетамола, сформированная на основе молекулярных кристаллов ромбической модификации. Исследования включали в себя технологические эксперименты, оптическую микроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию, рентгенографию и инфракрасную спектроскопию. Установлено, что лекарственные формы парацетамола, синтезированные калориметрическим методом, наряду с повышенной растворимостью обладают существенной чувствительностью к температуре и механическому дроблению.

Ключевые слова: лекарственные формы, парацетамол, полиморфные превращения, тепловые исследования.

STABILITY OF DRUG FORM OF PARACETAMOL, FORMED ON THE BASIS OF CRYSTALS OF ROMBIC MODIFICATION

A.P. Belyaev^{1*}, V.P. Rubets^{2**}, V.V. Antipov², E.Y. Rodionova¹

Abstract. Drug form of paracetamol formed on the basis of molecular crystals of rhombic modification was studied. The studies included technological experiments, optical microscopy, differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and IR spectroscopy. It is found that drug forms of paracetamol, synthesized by calorimetric method, together with enlarged solubility possess remarkable sensibility to temperature and mechanic grinding. It is presented X-ray patterns, IR spectra and curves of differential scanning calorimetry.

Keywords: drug formas, paracetamol, polymorphic transformation, thermal research.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

2 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)», 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 26

1 – St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

2 – Saint-Petersburg State Institute of Technology (Technical University), 26, Moscovskiy av., Saint-Petersburg, 190013, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: Alexei.Belyaev@pharminnotech.com

Тел.: 8 (812) 499 39 00, доб. 41–40

** адресат для переписки:

E-mail: vladimir@mail.ru

Тел.: 8 (812) 494 93 71

ВВЕДЕНИЕ

Парацетамол [N-(4-гидроксифенил) ацетамид] – молекулярный кристалл, введенный в практическую фармакологию в середине прошлого века, является одним из самых популярных анальгетиков. Сегодня по прошествии более чем ста лет продолжают активные исследования его свойств и способов их модификации [1–4], методов обнаружения [5–7] и деградации [8–12].

Парацетамол может кристаллизоваться в трех различных полиморфных формах, известных как формы I, II и III [13]. Форма I, молекулярный кристалл моноклинной модификации, является стабильной при естественных условиях. Однако она характеризуется низкой технологичностью, ей присуща сыпучесть, плохое смачивание и плохое растворение. Форма II, молекулярный кристалл ромбической модификации, легко подвергается пластической деформации, подходит для прямого прессования, хорошо растворя-

ется. Форма III крайне неустойчива и поэтому не имеет практического значения.

В [4] сообщалось о возможности получения лекарственной формы на основе кристаллов парацетамола ромбической модификации из порошка моноклинной модификации путем вакуумного испарения и конденсации с последующим калориметрическим сканированием. Лекарственные формы, полученные калориметрическим методом, отличались высокой растворимостью. Ниже приводятся данные о стабильности получаемых кристаллов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходного вещества использовался порошок кристаллов парацетамола моноклинной сингонии, изготовленный «Аньцу Луань-Фармасьютикал Ко. Лтд.», Китай. Соответствует ФС 000313 (ГФ XII, Ч. 1, С. 160). Модификация кристаллов осуществлялась путем вакуумного испарения порошка из специального кварцево-

го реактора, эксклюзивно изготавливаемого авторами настоящей работы [14], при температуре 420 K с последующей конденсацией пара при комнатной температуре на медную подложку [4, 15]. Толщина образцов составляла величину ~ 1000 мкм. Вакуум поддерживался на уровне $\sim 10^{-3}$ Па. Затем образцы помещались в специально изготовленный калориметр (аналог DSC-2) в атмосферу азота и циклически нагревались и охлаждались при скорости 10 K/мин. Температурная шкала калибровалась по точкам плавления льда (273,1 K) и индия (429,7 K), а шкала теплового потока – по теплоемкости лейкосапфира. Измерения проводились в области температур 290–390 K. Вес образцов не превышал 3 мг.

Рентгенофазовый анализ проводился на автоматизированном рентгеновском дифрактометре Smartlab 3 (прибор для проведения рентгеноструктурных исследований, Rigaku, Япония) с источником $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. Спектры обрабатывались в программе Rigaku Smartlab Studio II. При расшифровке использовалась стандартная база данных PDF-2 и база COD.

Поглощение пленок изучали с использованием спектрометра ALPNA (ИК-фурье-спектрометр, Bruker, Германия).

Морфология поверхности исследовалась на оптическом микроскопе МБС-10 («ЛОМО-ЭЛТЕМ», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные образцы представляли собой пленки белого цвета (рисунок 1), состоящие из молекулярных кристаллов парацетамола ромбической модификации (форма II). Их спектр дифракции рентгеновских лучей и инфракрасный спектр представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

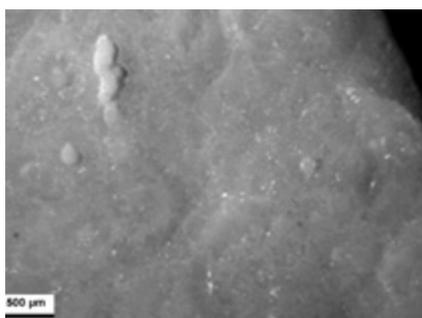


Рисунок 1. Микрофотография образца парацетамола из кристаллов ромбической модификации

Образцы помещались в калориметрическую ячейку, где осуществлялся их нагрев и производилась запись кривых дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Результаты ДСК демонстрирует рисунок 4. Кривая на рисунке 4а отражает нагрев исходного образца, а на рисунке 4б – повторный нагрев того же образца, после того как его нагрели и охладили до комнатной температуры. При нагреве исходного образца на кривой ДСК регистрировалось два эндотермических пика.

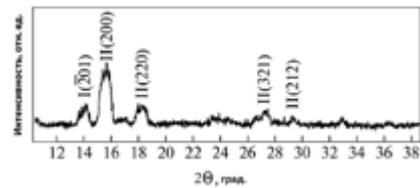


Рисунок 2. Спектр дифракции рентгеновских лучей образца парацетамола, синтезированного путем калориметрического сканирования

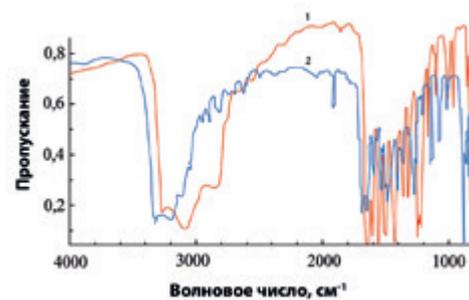


Рисунок 3. ИК-спектр исходного образца парацетамола (1) и образца, подвергнутого нагреву (2)

Первый пик соответствовал температуре 415 K, а второй – температуре 442 K. На кривой ДСК, снятой после нагрева (рисунок 4б), низкотемпературный пик не регистрировался. При температуре 442 K происходило плавление образца. Температура плавления оказалась равной температуре плавления моноклинной формы кристаллов, что позволило предположить, что при температуре, соответствующей первому пику на кривой ДСК (рисунок 4а), происходило полиморфное превращение формы II в форму I. Предположение подтверждается спектром дифракции рентгеновских лучей от образца, снятым после его нагрева (рисунок 5). Об этом же свидетельствует инфракрасный спектр (рисунок 3). Формы I и II связаны явлением полиморфизма, поэтому фундаментальные черты спектров практически одинаковы (химическая структура является одинаковой для всех форм). Тем не менее различие наблюдается в амидных валентных колебаниях. Поэтому спектр формы II смещается в сторону высоких частот [13].

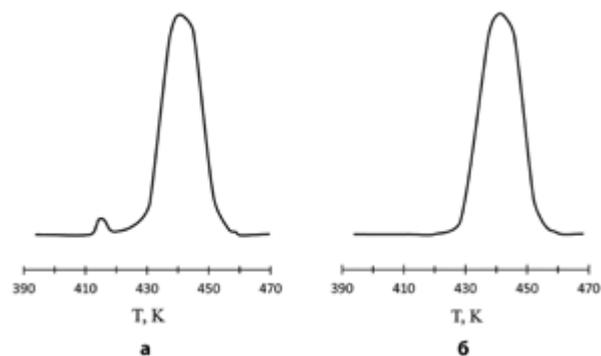


Рисунок 4. Кривые ДСК, полученные при нагревании исходного (а) и подвергнутого нагреву (б) образцов парацетамола

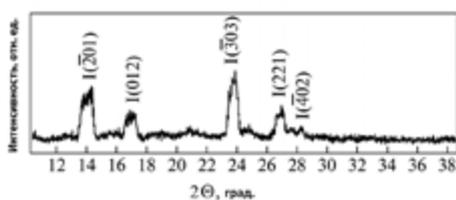


Рисунок 5. Спектр дифракции рентгеновских лучей образцов парацетамола после температурного воздействия или после механического дробления

Причиной относительно низкой температуры полиморфного превращения может быть недостаточная чистота формы II. Как можно видеть из спектра рентгеновских лучей исходного материала (рисунок 2), в нем присутствуют рефлексы, характерные для моноклинной формы [плоскость $(\bar{2}01)$]. Можно предположить, что им отвечают «примеси», оставшиеся в результате неполного фазового превращения исходного материала в форму II. В [4, 14] было показано, что формирование исследуемых образцов формы II осуществляется сложным образом в виде суперпозиции двух фазовых переходов: перехода первого рода с изменением плотности и переходом второго рода с изменением упорядоченности. Переход второго рода протекает в виде размытого фазового перехода с образованием некой «предпереходной фазы», необратимо расходуемой в процессе фазового превращения, результатом которого являются кристаллы ромбической сингонии. Очевидно, остатки «предпереходной фазы» играют роль зародышей моноклинной формы, способствующих переходу формы II в форму I при нагревании.

Наряду с исследованиями влияния температуры на устойчивость кристаллов ромбической модификации парацетамола изучалось влияние на свойства механического дробления. С этой целью исследуемые образцы помещались в шаровую мельницу, где производилось их измельчение. После измельчения порошок давал спектр дифракции рентгеновских лучей, характерный для парацетамола моноклинной формы (рисунок 5). Механическое измельчение способствовало полиморфному превращению кристаллов парацетамола ромбической модификации в моноклинную.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Калориметрическая модификация молекулярных кристаллов парацетамола моноклинной сингонии позволяет получать кристаллы ромбической сингонии, обладающие по сравнению с моноклинной кристаллической структурой повышенными технологическими параметрами. Такие кристаллы легко подвергаются пластической деформации, подходят для прямого прессования и хорошо растворяются. Однако лекарственные формы, синтезированные калориметрическим методом, обладают заметной чувствительностью к температуре и механическому дроблению.

Результаты, представленные в настоящей работе, свидетельствуют, что при использовании в технологическом процессе ромбического парацетамола следует учитывать его высокую чувствительность к температуре и механическому дроблению.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. Ahmed, M.R. Shimpi, S.P. Velaga. Relationship between mechanical properties and crystal structure in cocrystals and salt of paracetamol // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017. V. 43. № 1. P. 89–97.
2. F. Sun, B. Xu, Y. Zhang, S. Dai, X. Shi, Y. Qia. Latent variable modeling to analyze the effects of process parameters on the dissolution of paracetamol tablet // *Bioengineered*. 2017. V. 8. 1. P. 61–70.
3. Y. Boumrah, I. Bouzahia, S. Bouanani, K. Khimeche, A. Dahmani. Thermodynamic and analytical studies of drugs binary systems of paracetamol mixed with pseudoephedrine. HCl, dextropropoxyphene HCl and tramadol HCl // *Thermochemica Acta*. 2016. V. 634. № 6. P. 48–56.
4. А.П. Беляев, В.П. Рубец, В.В. Антипов. Калориметрическое получение лекарственной формы парацетамола // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 19(2). С. 62–64.
5. J.M. Freitas, D.L.O. Ramos, R.M.F. Sousa, T.R.L.C. Paixão, M.H.P. Santana, R.A.A. Muñoz, E.M. Richter. A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples // *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2017. V. 243. № 5. P. 557–565.
6. M. Taei, F. Hasanpour, M. Dinari, N. Sohrabi, M.S. Jamshidi. Synthesis of 5-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl)diazenyl]isophthalic acid and its application to electrocatalytic oxidation and determination of adrenaline, paracetamol, and tryptophan // *Chinese Chemical Letters*. 2017. V. 28. № 2. P. 240–247.
7. A. Aliabadi, G.H. Rounaghi, M.H. Arbab Zavar. A new droplet-based polymeric banana electrochemical biosensor for analysis of one microliter solution of paracetamol // *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2017. V. 241. P. 182–189.
8. M.R. Carrasco-Díaz, E. Castillejos-López, A. Cerpa-Naranjo, M.L. Rojas-Cervantes. On the textural and crystalline properties of Fe-carbon xerogels. Application as Fenton-like catalysts in the oxidation of paracetamol by H_2O_2 // *Microporous and Mesoporous Materials*. 2017. V. 237. № 1. P. 282–293.
9. L. Rimoldi, D. Meroni, E. Falletta, V. Pifferi, L. Falciola, G. Cappelletti, S. Ardizzone. Emerging pollutant mixture mineralization by TiO_2 photocatalysts. The role of the water medium // *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2017. V. 16. P. 60–66.
10. C. Tan, N. Gao, J. Deng, L. Deng. Efficient degradation of paracetamol with nanoscaled magnetic $CoFe_2O_4$ and $MnFe_2O_4$ as a heterogeneous catalyst of peroxymonosulfate // *Separation and Purification Technology*. 2017. V. 175. № 3. P. 47–57.
11. V.G. Bessergenev, M.C. Mateus, I.M. Morgado, M. Hantusch, E. Burkel. Photocatalytic reactor, CVD technology of its preparation and water purification from pharmaceutical drugs and agricultural pesticides // *Chemical Engineering Journal*. 2017. V. 312. № 1. P. 306–316.
12. E. Szabados, G. Sági, F. Somodi, B. Maróti, D. Srankó, A. Tungler. Wet air oxidation of paracetamol over precious metal / Ti mesh monolith catalyst // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2017. V. 46. № 2. P. 364–372.
13. P. Di Martino, P. Conflant, M. Drache, J.-P. Huvenne, A.-M. Guyot-Hermann. Preparation and physical characterization of forms H and HI of paracetamol // *Journal of Thermal Analysis*. 1997. V. 48. P. 447–458.
14. А.П. Беляев, В.П. Рубец, И.П. Калинин, М.Ю. Нуждин. Эффекты упорядочения ансамбля дисперсных частиц в слабом поле упругих напряжений подложки при конденсации из паровой фазы в резко неравновесных условиях // *Журнал физической химии*. 2003. Т. 77. № 10. С. 1847–1852.
15. А.П. Беляев, В.П. Рубец, В.В. Антипов, Н.С. Бордей. Особенности формирования структуры молекулярных кристаллов при вакуумном синтезе парацетамола // *Журнал физической химии*. 2015. Т. 89. № 4. С. 586.