

УДК 661.122

КАЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПАРАЦЕТАМОЛА

А.П. Беляев^{1*}, В.П. Рубец², В.В. Антипов²

Резюме. Исследована возможность получения парацетамола ромбической модификации методом калориметрии. Исследования включали в себя технологические эксперименты, оптическую микроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию, рентгенографию и инфракрасную спектроскопию. Установлено, что в результате циклического воздействия температуры кристаллы парацетамола модифицируются в кристаллы ромбической сингонии, обладающие по сравнению с моноклинной кристаллической структурой повышенными технологическими параметрами. Представлены микрофотографии, рентгенограммы, кривые дифференциальной сканирующей спектроскопии и спектры поглощения.

Ключевые слова: парацетамол, модификация кристаллической структуры, калориметрия.

CALORIMETRIC OBTAINING OF PHARMACEUTICAL FORM OF PARACETOMOL

A.P. Belyaev^{1*}, V.P. Rubets², V.V. Antipov²

Abstract. The possibility of formation of paracetamol of orthorhombic modification by the method of calorimetry is studied. The studies include technological experiments, optical microscopy, differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and IR spectroscopy. It is found that in the result of temperature cycling the crystals of paracetamol are modified in the crystals of orthorhombic syngony. Microphotographs, X-ray diffraction patterns, differential scanning spectroscopy curves and absorption spectra are presented.

Keywords: paracetamol, modification of crystal structure, calorimetry.

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

2 – Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Россия, Московский проспект, д. 26

1 – Department of Physical and Colloidal Chemistry. Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, lit. A, 14, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia

2 – Department of Analytical Chemistry. Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University), 26, Moscovskiy pr., Saint Petersburg, 190013. Russia

* адресат для переписки:

E-mail: Alexei.Belyaev@pharminnotech.com

Тел.: 8 (812) 499 39 00 доб. 41–40

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты, продаваемые сегодня на рынке, приблизительно 85% случаев принимаются перорально [1]. В действии таких лекарственных препаратов растворимость играет существенную роль, так как максимальная скорость пассивного транспорта препарата через биологические мембраны зависит от проницаемости мембраны и концентрации раствора (растворимости). Принимая во внимание также то, что 40% выпускающихся лекарственных субстанций классифицируются как практически нерастворимые [1], актуальность исследований методов повышения растворимости становится очевидной.

Для повышения растворимости лекарств используют различные физико-химические подходы: уменьшение размеров частиц, модификацию кристаллической структуры, получение твердых дисперсий лекарственных веществ с наполнителями и т.д.

В настоящей работе представлены результаты исследования возможности модификации кристаллов парацетамола при циклическом воздействии температуры, способствующей повышению растворимости.

Парацетамол [N-(4-гидроксифенил)ацетамид], популярный анальгетик и антипиретик группы анилидов, может кристаллизоваться в трех различных полиморфных формах, известных как формы I, II и III [2]. Практическое значение имеют только две первые. Форма I, молекулярный кристалл моноклинной модификации, является стабильной при естественных условиях. Однако она характеризуется низкой технологичностью, ей присущи сыпучесть, плохое смачивание и плохое растворение. Форма II, молекулярный кристалл ромбической модификации, легко подвергается пластической деформации, подходит для прямого прессования и хорошо растворяется [3–18].

Ниже приводятся результаты исследования циклического воздействия температуры на молекулярные кристаллы парацетамола формы I, позволяющего модифицировать кристаллы формы I в форму II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходного вещества использовался порошок кристаллов парацетамола моноклинной сингонии, изготовленный «Аньцу Лу-

ань Фармасьютикал Ко. Лтд.», Китай (соответствует ФС 000313; ГФ XII, часть 1, с. 160). Модификация кристаллов осуществлялась путем вакуумного испарения порошка из специального кварцевого реактора, эксклюзивно изготавливаемого авторами настоящей работы [19], при температуре 420 К с последующей конденсацией пара при комнатной температуре на медной подложке [18]. Толщина образцов составляла ~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 – охлаждались при скорости 10 К/мин. Температурная шкала калибровалась по точкам плавления льда (273,1 К) и индия (429,7 К), а шкала теплового потока – по теплоемкости лейкосапфира. Измерения проводились в области температур 290–390 К. Вес образцов не превышал 3 мг.

Рентгенофазовый анализ проводился на автоматизированном рентгеновском дифрактометре ДРОН-4 [прибор для проведения рентгеноструктурных исследований (ЛНПО «Буревестник», Россия)] с источником $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения. Спектры обрабатывались в программе Crystallographic Search-Match v. 2.0.3.1 Oxford Crystsystems. При расшифровке использовалась стандартная база данных PDF-2.

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

Морфология поверхности исследовалась на оптическом микроскопе МБС-10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение процесса модификации кристаллов парацетамола строилось на основе микроскопических, тепловых, рентгенофазовых и спектральных исследований. Исследовались как свежеприготовленные образцы, так и образцы, подвергнутые после синтеза не скольким циклам «нагрев – охлаждение».

Микрофотографию свежеприготовленного образца демонстрирует рисунок 1а. Образец представлял собой гелеобразную липкую систему, плотно сцепленную с подложкой. После трех циклов «нагрев – охлаждение» образец белел и затвердевал (рисунок 1б). Изменения морфологии сопровождалось изменениями кристаллической структуры. Об этом свидетельствуют данные рентгенофазового анализа (рисунок 2). Свежеприготовленный образец имел кристаллическую структуру, соответствующую моноклинной сингонии (форма I, рисунок 2б), а после трех циклов «нагрев – охлаждение» структура становилась ромбической (форма II, рисунок 2а).

Перекристаллизацию формы I в форму II при проведении сложных циклов «нагревание – охлаждение» со стекловидной массой парацетамола наблюдали авторы [1, 5, 16]. Процесс сопровождался возникновением экзотермических пиков на кри-

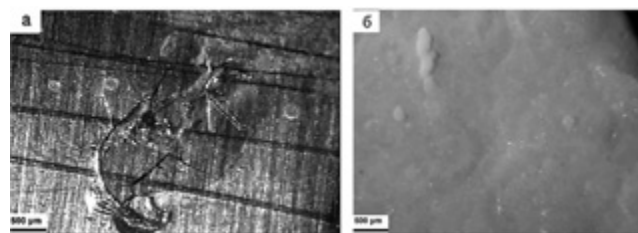


Рисунок 1. Микрофотографии образцов парацетамола:

а – до модификации; б – после модификации

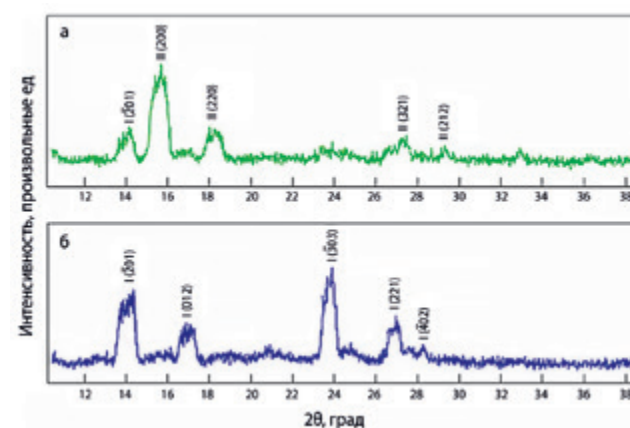


Рисунок 2. Спектр дифракции рентгеновских лучей свежеприготовленного (б) и модифицированного (а) образца парацетамола

вых дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при $T_{\text{max}}=340\text{--}349$ К.

Результаты коррелируют с данными тепловых исследований наших модельных объектов. На рисунке 3 приведены типичные кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученные при нагревании (сплошные линии) и охлаждении (пунктирные

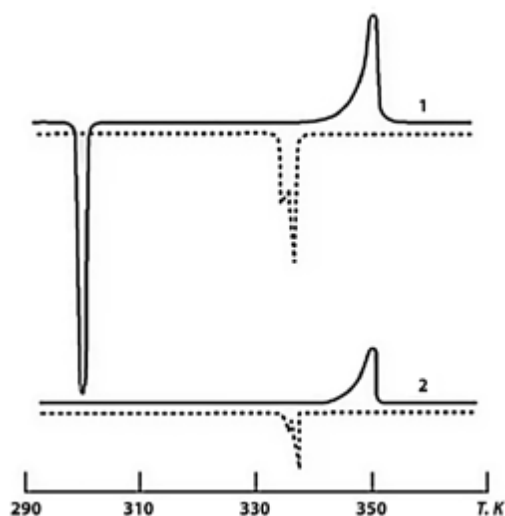


Рисунок 3. Кривые ДСК, полученные при нагревании (сплошные линии) и охлаждении (пунктирные линии) образца парацетамола, снятые при первом (1) и втором (2) циклах «нагрев – охлаждение»

ные линии) образца парацетамола на разных стадиях его жизни. Кривая 1 снята непосредственно при синтезе образца с последующим после синтеза нагреванием (охлаждением); кривая 2 соответствует второму циклу нагревания и охлаждения. На кривых там же, где и у авторов [1, 5, 16], видны экзотермические и эндотермические пики.

О фазовых превращениях, происходящих в процессе циклов «нагрев – охлаждение», свидетельствуют также исследования поглощения (рисунок 4). Кривая 1, снятая сразу после синтеза образца, отличается от кривой 2, отснятой после трех циклов «нагрев – охлаждение». 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 [1].

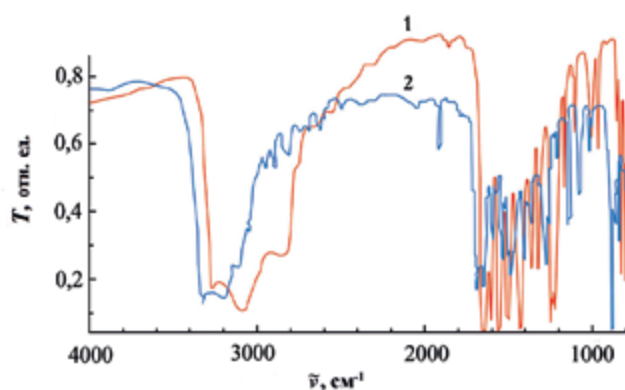


Рисунок 4. Спектр поглощения свежеприготовленного (кривая 1) и модифицированного (кривая 2) образца парацетамола

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.

Результаты, представленные в настоящей работе, свидетельствуют о возможности успешного применения циклического воздействия температуры на лекарственные субстанции с целью создания высокоэффективных лекарственных средств; демонстрируют возможности еще одного физико-химического способа повышения технологических параметров лекарственных веществ, в первую очередь веществ, обладающих свойством полиморфизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 1–2. С. 448–457.
2. M. Haisa, S. Kashino, H. Maeda. The orthorhombic form of p-hydroxyacetanilide // *Acta Crystallogr. B Struct. Sci.* 1974. V. 30. № 10. P. 2510–2512.
3. J.B. Nanubolu, J.C. Burley. Investigating the recrystallization behavior of amorphous paracetamol by variable temperature raman studies and surface raman mapping // *Molecular pharmaceutics*. 2012. V. 9. № 6. P. 1544–1558.
4. F. Sun, B. Xu, Y. Zhang, S. Dai, X. Shi, Y. Qiao. Latent variable modeling to analyze the effects of process parameters on the dissolution of paracetamol tablet // *Bioengineered*. 2017. V. 8. № 1. P. 61–70.
5. M.L. Myrick, M. Baranowski, L.T.M. Profeta. An experiment in physical chemistry: Polymorphism and phase stability in acetaminophen (paracetamol) // *Journal of Chemical Education*. 2010. V. 87. № 8. P. 842–844.
6. T. Delmas, U.V. Shah, M.M. Roberts, D.R. Williams, J.Y.Y. Heng. Crystallisation of the orthorhombic form of acetaminophen: Combined effect of surface topography and chemistry // *Powder Technology*. 2013. V. 236. P. 24–29.
7. M.A. Perrin, H. Elmaleh, L. Zasje, M.A. Neumann. Crystal structure determination of elusive paracetamol form III // *Chemical Communication*. 2009. № 22. P. 3181–3183.
8. M.S. Anuar, B.J. Briscoe. Detrimental consequences of the paracetamol tablet elastic relaxation during ejection // *Drug development and pharmacy*. 2010. V. 36. № 8. P. 972–979.
9. R. Picciochi, H.P. Diogo, D.A. Minas, M.E. Piedade. Thermochemistry of paracetamol // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2010. V. 100. № 2. P. 391–401.
10. G.Di. Profio, S. Tucci, E. Curcio, E. Drioli. Controlling polymorphism with membrane-based crystallizers: Application to form I and II of paracetamol // *Chem.Mater.* 2007. V. 19. № 10. P. 2386–2388.
11. J.S. Capes, R.E. Cameron. Contact line crystallization to obtain metastable polymorphs // *Cryst. Growth Des.* 2006. V. 7. № 1. P. 108–112.
12. L.H. Thomas, C. Wales, L. Zhao, C.C. Wilson. Paracetamol form II: an elusive polymorph through facile multicomponent crystallization routes // *Cryst. Growth Des.* 2011. V. 11. № 5. P. 1450–1452.
13. C.P. Price, A.L. Grzesiak, A.J. Matzger. Crystalline polymorph selection and discovery with polymer heteronuclei // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. № 15. P. 5512–5517.
14. K. Chadwick, A. Myerson, B. Trout. Polymorphic control by heterogeneous nucleation a new method for selecting crystalline substrates // *Cryst. Eng. Comm.* 2011. V. 13. № 22. P. 6625–6627.
15. M. Lang, A.L. Grzesiak, A.J. Matzger. The use of polymer heteronuclei for crystalline polymorph selection // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. № 50. P. 14834–14835.
16. M.A. Mikhailenko. Growth of large single crystals of the orthorhombic paracetamol // *J. Cryst. Growth*. 2004. V. 265. P. 616–618.
17. P. Di. Martino, P. Conflan, M. Drache, J.P. Huvenne, A.M. Guyot-Hermann. Preparation and physical characterization of forms II and III of paracetamol // *J. Therm. Anal. Calorim.* 1997. V. 48. № 3. P. 447–458.
18. F. Giordano, A. Rossi, R. Bettinil, A. Savioli, A. Gazzaniga, Cs. Novák. // Thermal behavior of paracetamol polymeric excipients mixtures // *J. Thermal Analysis and Colorimetry*. 2002. V. 68. P. 575–590.
19. A.P. Belyaev, V.P. Rubets, V.V. Antipov. Influence of the Nature of a Condensate Material on Formation of an Ensemble of Islands during Crychemical Synthesis from the Vapor Phase // *Semiconductors*. 2013. V. 47. № 1. P. 13–15.
20. А.П. Беляев, В.П. Рубец, В.В. Антипов. Вертикальный рост кристаллов сульфида кадмия на подложке из кремния // *Журнал физической химии*. 2017. Т. 91. № 2. С. 345–348.