

Дифференциальные сканирующие калориметры компании TA Instruments для определения полиморфизма лекарственных веществ



На сегодняшний день большая часть продукции на фармацевтическом рынке представлена твердыми лекарственными формами, что объясняется их наибольшей стабильностью и определяет использование твердых веществ при разработке новых лекарственных препаратов (ЛП). Основной проблемой использования твердых субстанций является полиморфизм – возможность существования вещества одновременно в нескольких кристаллических формах. Аморфная фаза, которая образуется в результате неполной кристаллизации из расплава, представляет собой еще один пример этого явления

Марат Ахметов, Оксана Фарион,
компания *Intertech Corporation*

Полиморфные формы имеют разные физические свойства, такие как стабильность, срок хранения, скорость растворения и биодоступность.

Для получения ЛП с заданными свойствами необходимо контролировать отсутствие нежелательных полиморфных форм как в сырье, так и в готовых ЛП. Кроме того, особое внимание следует уделять изучению полиморфных превращений в процессе хранения ЛП.

Полиморфные формы отличаются по значениям температуры плавления и теплоты плавления, что используют для их определения с помощью метода **дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)** (*Differential Scanning Calorimetry – DSC*). Аморфную фазу ДСК обнаруживают по переходу стеклования (изменение удельной теплоемкости).

Дифференциальная сканирующая калориметрия – наиболее популярный метод термического анализа, с помощью которого определяют эндо- и экзотермический переход как функцию температуры. Метод основан на непрерывной регистрации разности теплового потока от образца и эталона или к образцу и эталону (изменения энтальпии) как функции температуры либо времени при нагревании образцов в соответствии с опреде-



Рис. 1. Дифференциальный сканирующий калориметр Discovery DSC 2500 производства компании TA Instruments

ленной программой в заданной газовой атмосфере. ДСК предоставляет информацию о температуре и теплоте фазовых переходов (плавления, кристаллизации, стеклования), данные о термодинамике и кинетике химических реакций, химическом составе, чистоте, термической и окислительной стабильности различных материалов и т. д.

Компания **TA Instruments** – мировой лидер по производству приборов для термоанализа и реологии – в 2016 г. разработала линейку высокоточных дифференциальных сканирующих калориметров с **режимом модуляции температуры ModulatedDSC®** (рис. 1). Этот режим предусматривает разделение теплового потока на обратимые и необратимые компоненты. Данное преимущество чрезвычайно полезно для измерения стеклования во всех типах сложных об-

разцов. При этом приборы являются незаменимыми помощниками при разработке и контроле качества ЛП **согласно методикам Европейской и Украинской фармакопей (глава 2.2.34)**.

Ниже приведены примеры детектирования полиморфных форм в действующем и вспомогательном веществах при помощи дифференциальных сканирующих калориметров производства компании TA Instruments. Также рассмотрено определение несовместимости компонентов ЛП.

Определение полиморфных форм в действующем веществе

На рис. 2 представлены результаты исследований твердого лекарственного средства на наличие полиморфных форм в действующем веществе X. При скорости нагрева 10 °С / мин детектируется два пика плавления – при 155 °С и 161 °С, что может свидетельствовать о наличии двух полиморфных форм в препарате. При 1 °С / мин пики при 155 °С и 161 °С также детектируются, но в другом соотношении. Кроме того, дополнительно наблюдается пик при 175 °С. Очевидно, что материал нестабилен и меняется при нагревании. При 50 °С / мин образец имеет очень мало времени для перехода из одной формы в другую и наблюдается только один пик плавления. Последнее указывает на наличие только одной полиморфной формы в пробе.

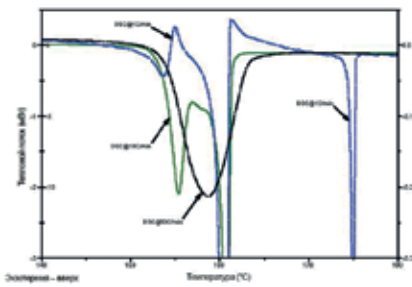


Рис. 2. Влияние скорости нагрева (1; 10; 50 °С / мин) на процессы фазовых переходов в ЛП

Полиморфизм вспомогательных веществ

Определение полиморфной формы вспомогательного вещества было рассмотрено на примере поликристаллического полимерного наполнителя L-полилактида, присутствие аморфной формы которого отвечает за скорость растворения и диффузию активного компонента. На рис. 3 представлен полилактид «в состоянии поставки». При нагревании образца со скоростью 10 °С / мин детектируются переходы, что характеризуют процессы кристаллизации и плавления. Для разделения этих эффектов применили режим с модуляцией температуры (MDSC).

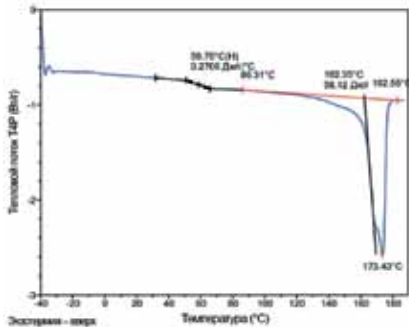


Рис. 3. Полилактид «в состоянии поставки», скорость нагрева 10 °С / мин

На рис. 4 на кривой обратимого теплового потока виден переход в стеклообразное состояние. После этого происходит снижение теплоемкости, сопровождающее холодную кристаллизацию, с последующим плавлением. На кривой необратимого теплового потока виден пик энтальпийной релаксации, характерный для физического старения, сопровождающий переход в стеклообразное состояние. Затем идет про-

цесс холодной кристаллизации с последующим улучшением кристаллической структуры (рост кристаллитов), которое сопутствует плавлению. Наложенная сумма эффектов видна на общем сигнале теплового потока, сходном с тем, который получают на дифференциальном сканирующем калориметре без модуляции при температуре 10 °С / мин.

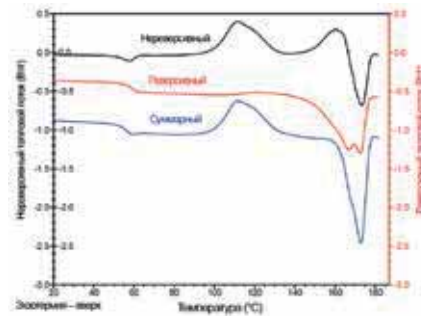


Рис. 4. Анализ полилактида в режиме MDSC

Определение совместимости действующего вещества и наполнителя

Возможность несовместимости действующего вещества и наполнителя показана на примере смесей ацетилсалициловой кислоты (аспирин) с магния стеаратом и кристаллической сахарозой. На рис. 5 показано сильное взаимодействие магния стеарата и ацетилсалициловой кислоты.

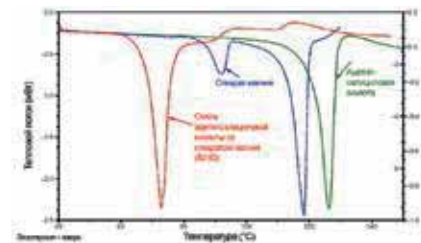


Рис. 5. Анализ ацетилсалициловой кислоты, магния стеарата и смеси ацетилсалициловой кислоты с магния стеаратом (50 : 50), скорость нагрева 1 °С / мин

Анализ смеси в режиме модуляции температуры (рис. 6) подтверждает химическую реакцию между магния стеаратом и ацетилсалициловой кислотой и указывает на отсутствие взаимодействия последней с сахарозой.

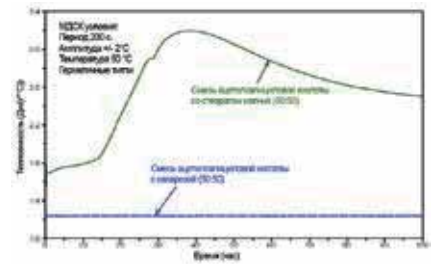


Рис. 6. Анализ смесей ацетилсалициловой кислоты с магния стеаратом (50 : 50) и ацетилсалициловой кислоты с сахарозой (50 : 50) в режиме MDSC

Заключение

Дифференциальные сканирующие калориметры производства компании TA Instruments успешно применяются в фармацевтических лабораториях во всем мире, в том числе в Украине, для определения:

- полиморфных форм
- чистоты и совместимости компонентов
- температуры фазовых переходов
- условий лиофильной сушки
- окислительной стабильности и индукционного времени окисления.

Более чем 50-летний опыт производства оборудования для термоанализа с применением передовых технологий и особое внимание к деталям позволили компании TA Instruments представить лучшую в мире линейку дифференциальных сканирующих калориметров – Discovery DSC 2500, DSC 250 и DSC 25. Зпатентованные системы Fusion Cell™ и Tzero™ обеспечивают отличную воспроизводимость базовой линии, высочайшие чувствительность, разрешение и точность приборов.

Помимо подбора и поставки лабораторного оборудования компания Intertech Corporation осуществляет комплексную поддержку пользователя на всех этапах: от инсталляции оборудования и обучения персонала до методических рекомендаций и технического обслуживания в гарантийный и пост-гарантийный периоды во всех регионах Украины. ■

Контактная информация:

Intertech Corporation
 Представитель Thermo Fisher Scientific и TA Instruments в Украине
 Украина, г. Киев,
 ул. Рыбальская, 2, оф. 304,
 Тел.: (044) 230-23-73
 info@intertech-corp.com.ua

