

**ПОЛИМОРФИЗМ РИСПЕРИДОНА В ПРОЦЕССАХ СКФ
МИКРОНИЗАЦИИ И ИНКАПСУЛЯЦИИ В АЛИФАТИЧЕСКИЕ
ПОЛИЭФИРЫ**

^{1,2}В. Н. Баграташвили*, ¹С. Э. Богородский, ²А. М. Егоров,
¹Л. И. Кротова, ¹А. В. Миронов, ^{2,3}О. О. Паренаго, ³О. И. Покровский,
³К. Б. Устинович, ²П. С. Чижов, ⁴Д. И. Прокопчук, ¹В. К. Попов,
¹С. И. Цыпина

¹Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Троицк
(Москва), Россия

²Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, Москва,
Россия

⁴Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

*victor.bagratashvili@gmail.com

Поступила в редакцию 9.11.2015 г.

Изучены особенности трансформации полиморфных форм респеридона в результате его микроенизации и инкапсуляции в алифатические полиэфиры (полилактид и полилактогликолид) с помощью сверхкритического (СК) диоксида углерода. Показано, что при микроенизации респеридона, первоначально находящегося в полиморфной форме **A**, методами RESS (процесс быстрого расширения сверхкритических растворов, Rapid Expansion of Supercritical Solutions) и SAS (процесс сверхкритического антисольвентного осаждения, Supercritical Anti-Solvent) респеридон кристаллизуется в менее термодинамически стабильной форме **B**. В случае метода SAS этот переход происходит полностью, в случае метода RESS — лишь частично. При инкапсуляции этих микроенизированных образцов в полилактиды и полилактогликолиды методом PGSS (процесс формирования частиц из газонасыщенных растворов, Particles from Gas Saturated Solutions) и методом монолитизации с последующим криоизмельчением (МПК) респеридон формы **B** частично возвращается в форму **A**. В то же время при микроенизации исходного респеридона формы **A** методом криоизмельчения и дальнейшей его инкапсуляции методами PGSS и МПК в полилактиды или полилактогликолиды не происходит какого-либо изменения полиморфного состояния респеридона, он всегда остается в исходной форме **A**.

К л ю ч е в ы е с л о в а: полиморфизм кристаллов, респеридон, СКФ-микроенизация, СКФ-инкапсуляция, быстрое расширение сверхкритических растворов, сверхкритическое антисольвентное осаждение, частицы из газонасыщенного раствора.

ВВЕДЕНИЕ

Физико-химические свойства различных полиморфных форм одной и той же фармацевтической субстанции могут существенно различаться. Такие параметры как разница в энергии кристаллической решетки, энергия сольватации разных конформеров могут приводить к значительным различиям в биодоступности и

кинетики растворения таких форм при пероральном приеме [1—3]. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что полиморфизм физиологически активных соединений является одной из «горячих точек» исследований в современной фармации.

Традиционные методы получения различных полиморфных форм физиологически активного соединения основаны на перекристаллизации его самой стабильной полиморфной формы с использованием широкого ряда жидких растворителей [4, 5]. Главным фактором процесса, определяющим полиморфную форму в этом методе, является тип растворителя, из которого проводится перекристаллизация. Как следствие, основным способом получения новых полиморфов является перебор большого числа растворителей и их комбинаций. Использование такого способа неизбежно приводит к высокому расходу растворителей и генерации больших объемов жидких отходов в ходе исследований. Наметившаяся в фармации тенденция перехода к внедрению более экономически и экологически привлекательных технологий для получения инновационных форм препаратов [6, 7] стимулирует проведение исследований в области использования для этой цели сверхкритических флюидов (СКФ) [8, 9]. Помимо дешевизны СК-СО₂ как растворителя и его экологических свойств интерес к СКФ среди разработчиков новых форм лекарственных средств вызван универсальностью СК-СО₂ как среды для формирования частиц фармобъектов и возможностью тонкого управления его свойствами. Универсальность обусловлена тем, что один и тот же реагент, СК-СО₂, может быть использован и как растворитель (метод RESS), и как антирастворитель (метод SAS), и как пластификатор, позволяющий добиваться ожижения многих соединений при сравнительно низких температурах (метод PGSS). Полиморфные превращения могут происходить при использовании всех этих процессов [10—16]. Применительно к полиморфному скринингу это выражается в возможности использования дополнительных факторов для получения новых полиморфов, прежде всего давления [16]. Это позволяет снизить расходы на растворители и до некоторой степени автоматизировать процедуру скрининга [17].

Процесс RESS используется для соединений, хорошо растворимых в СК-СО₂, SAS — для нерастворимых в СК-СО₂. Многие фармацевтические субстанции обладают определенной растворимостью в СК-СО₂ и, следовательно, для них применимы как RESS, так и SAS методы. В общем случае не существует способа выбрать более предпочтительный метод до проведения трудоемких тестовых испытаний. Также невозможно заранее предсказать получение тех или иных полиморфных форм в конкретном СКФ процессе. Для каждого соединения необходимо самостоятельное изучение особенностей трансформации его полиморфных форм в результате конкретного СКФ процесса.

Эта работа продолжает наш цикл исследований, представленных в [18, 19], по разработке СКФ-технологий получения фармацевтической субстанции на основе рисперидона и биорезорбируемого полимера, направленных на создание лекарственной формы рисперидона пролонгированного действия. В ней изучены особенности трансформации полиморфных форм рисперидона в результате его микронизации и инкапсуляции в алифатические полиэферы с помощью СК-СО₂.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В качестве исходных субстанций использовали мелкодисперсный порошкообразный рисперидон (3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-

но]этил]-6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а] пиримидин-4-он) с размером частиц 50—100 мкм (Jubilant Organosys Ltd., г. Нанжангуд, Мусоре, Индия) и аморфные D,L-полилактиды (PDL-02) и полилактогликолиды (75/25) (PDLG75-02 и PDLG75-07) марки PURASORB (PURAC Biochem bv, Нидерланды) с молекулярной массой M_w от ~20 до 120 кДа и полидисперсностью $M_w/M_n \approx 1,4$.

В качестве органического растворителя в методе SAS и соразтворителя в методе RESS использовали хлороформ марки «х.ч.» (Labscan, Польша). В работе применяли диоксид углерода марки «пищевой» (99,5 %, Линде Газ Рус, Балашиха).

Методы получения частиц

Процессы микронизации рisperидона осуществляли двумя СКФ методами: RESS и SAS на установках RESS-100 и SAS-200 Base (Waters Corp., США). Методики процессов микронизации с использованием этих установок подробно описаны в [18]. Вкратце RESS-микронизацию осуществляли путем растворения навески рisperидона в камере высокого давления в смеси СК-СО₂ и хлороформа с последующим распылением раствора в приемную камеру низкого давления в импульсно-периодическом режиме. SAS-микронизацию рisperидона осуществляли путем распыления раствора рisperидона в хлороформе в поток СК-СО₂, который в данном методе выступает в качестве антирастворителя.

Инкапсуляцию измельченной субстанции рisperидона в алифатические полиэфиры проводили с помощью двух СКФ методов: PGSS [20] и СКФ монолитизации с последующим криоизмельчением [6]. Для получения инкапсулированных полимерных микрочастиц методом PGSS использовали разработанную в ИПЛИТ РАН лабораторную PGSS установку и методику инкапсуляции, описанную в [21, 22]. Методика получения инкапсулированных частиц путем СКФ монолитизации с последующим криоизмельчением изложена в [6].

Методы исследования частиц

Исследование исходной субстанции рisperидона и его трансформаций в результате используемых процессов СКФ обработки осуществляли методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) с помощью КР спектрометра Horiba HR800 (Jobin Yvon, Франция).

Кристаллическую структуру субстанции рisperидона исследовали методом порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД) на дифрактометре (ARL X'tra) θ - θ геометрии с радиусом гониометра 260 мм и источником — узкофокусной трубкой мощностью 2200 Вт (Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Mo, Ag аноды). В приборе использован энергодисперсионный твердотельный детектор с охладителем Пельтье, позволяющий исключить пассивные элементы (бета-фильтры/монокроматоры) из оптической схемы прибора за счет программного отделения К[®] и флуоресцентного излучения. Инструментальное разрешение прибора составляет 0,04° 2 θ при сохранении высокого соотношения «сигнал/шум». Исследуемые порошки размещали на монокристалльной малолушмящей подложке (Si (510)) и выравнивали предметным стеклом. Для первичной обработки дифрактограмм использовали программный комплекс WinXPow [23]. Уточнения дифрактограмм проводили в программном комплексе Jana 2000 [24].

Для определения морфологии поверхности микрочастиц рisperидона и полимера использовали сканирующий электронный микроскоп LEO 1450 (Карл Цейс,

Германия). Для получения СЭМ изображений исследуемый порошок наносили на клейкую углеродную ленту, на которую затем методом плазменного напыления наносили тонкую (около 0,05–0,10 мкм) пленку золота, обеспечивающую требуемую электропроводность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованные образцы

В таблице 1 представлена маркировка образцов, полученных различными методами.

СКФ-микронизация чистого рисперидона

Характерные СЭМ изображения нескольких образцов рисперидона — исходного (*a*) и после процессов микронизации методами RESS (*б*) и SAS (*в*) приведены на рис. 1.

Таблица 1

Перечень исследованных образцов

№	Маркировка образца	Метод получения
1	P_0	Исходный коммерческий образец рисперидон
2	P_k	Криоизмельчение исходного рисперидона
3	P_{SAS}	SAS микронизация
4	P_{RESS}	RESS микронизация
5	Π_1	Криоизмельчение полилактида PDL-02
6	Π_2	Криоизмельчение полилактогликолида PDLG75-02
7	$I_{МПК}$	МПК-инкапсуляция P_{SAS} в полимер PDL-02
8	I_{PGSS}	PGSS -инкапсуляция P_{SAS} в полимер PDLG75-02
9	P_{CO_2}	P_{SAS} , выдержанный в СК- CO_2

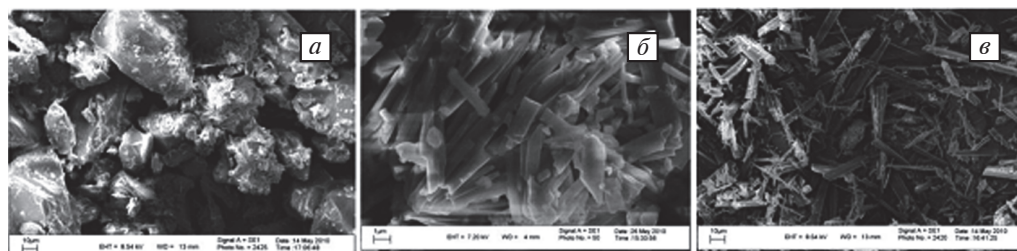


Рис. 1. СЭМ микрофотографии образцов субстанции рисперидона:

a — исходная субстанция рисперидона (образец P_0); *б* — субстанция рисперидона, микронизированная методом RESS (образец P_{RESS}); *в* — субстанция рисперидона, микронизированная методом SAS (образец P_{SAS})

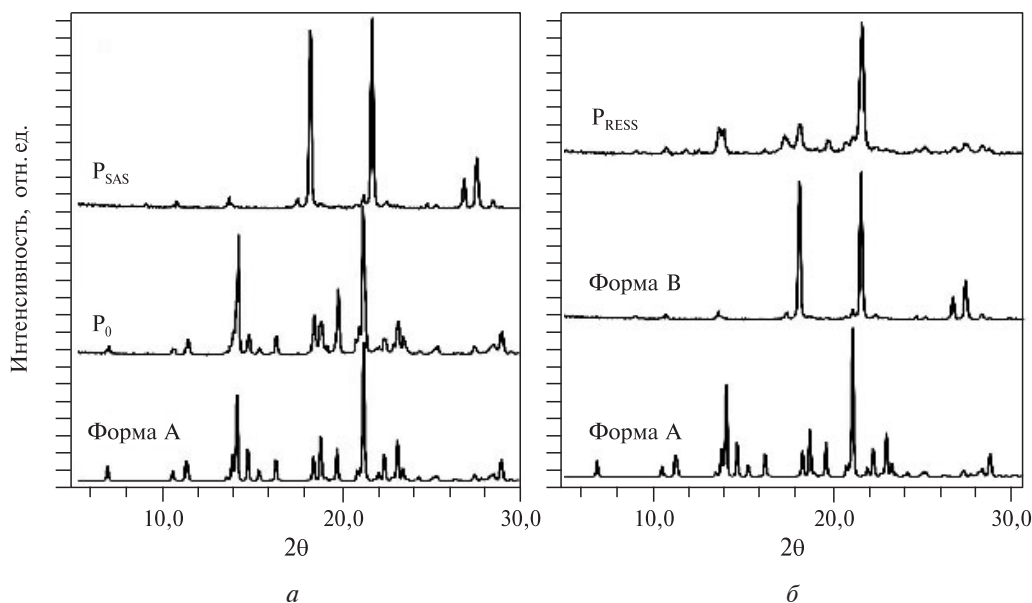


Рис. 2. Дифрактограммы образцов P_{SAS} — верхняя, P_0 — средняя и формы **A** по данным [25] — нижняя (а); образцов P_{RESS} — верхняя, формы **B** — средняя и формы **A** по данным [25] — нижняя (б)

Для этих образцов методами КР и ПРД исследовали изменение полиморфных форм рисперидона в результате его микронизации методами RESS и SAS.

Для рисперидона известны три полиморфных формы — **A**, **B** и **E** [25, 26]. Форма **A** является наиболее термодинамически стабильной и часто встречающейся формой. Исходный рисперидон, использовавшийся в настоящей работе, на 100 % состоял из формы **A**. Формы **B** и **E** впервые были описаны в работе [25]. Форма **B** стабильна при хранении, однако при нагреве переходит в форму **A** при температуре ниже температуры плавления. Форма **E** мало изучена, фактически единственное ее описание встречается в работе [25]. В настоящей работе наличие формы **E** не наблюдалось ни в одном из полученных образцов.

На рис. 2а приведены полученные дифрактограммы образцов P_0 и P_{SAS} , а также теоретическая дифрактограмма для полиморфной формы **A** рисперидона, рассчитанной по структурным данным, взятым из [25].

Анализ дифрактограммы образца P_0 с использованием данных работ [25, 26] однозначно указывает на присутствие в нем только рисперидона формы **A**. Сравнение параметров кристаллической решетки для образца P_0 и для формы **A** представлено в таблице 2.

В образце P_{SAS} по результатам уточнения методом ЛеБеля [27] обнаруживается единственная полиморфная модификация рисперидона — форма **B** (таблица 3). В дальнейшей работе использовали дифрактограммы образцов рисперидона, полученных методом SAS, в качестве стандартов дифрактограмм формы **B**.

На рис. 2б приведены дифрактограмма образца P_{RESS} и дифрактограммы стандартов форм **A** и **B**. В образце P_{RESS} присутствуют обе формы рисперидона — и **A**, и **B**. Основной фазой является форма **A**. Соотношение массовых долей [форма **A**] : [форма **B**] в образцах рисперидона, полученных методом RESS, в среднем равно 85 : 15.

Таблица 2

Параметры элементарной ячейки рisperидона в исходном образце P_0

Образец	P_0		Форма А [26]
Симметрия структуры	$P2_1/n$	$P2$	$P2_1/n$
Тип уточнения	Метод Ритвельда	Метод ЛеБея	Монокристалл
$R_p; R_{wp}^*$	0,1934; 0,2542	0,1255; 0,1793	$R_F = 0,0475$
$a, \text{Å}$	14,270(3)	14,292(2)	14,24(1)
$b, \text{Å}$	9,757(2)	9,719(2)	9,767(7)
$c, \text{Å}$	16,604(4)	16,610(3)	16,59(1)
β	$113,64(1)^\circ$	$113,77(1)^\circ$	$113,74(6)^\circ$
$V, \text{Å}^3$	2118(1)	2111(1)	2112(3)

Таблица 3

Параметры элементарной ячейки рisperидона в образце P_{SAS} и в полиморфной форме В

Образец	P_{SAS}	Форма В [25]
Симметрия структуры	$P-1$	$P-1$
Тип уточнения	Метод ЛеБея	Монокристалл
$R_p; R_{wp}$	0,0965; 0,1349	R_F не указан
$a, \text{Å}$	9,9454(8)	9,9555(4)
$b, \text{Å}$	11,0351(8)	11,0489(5)
$c, \text{Å}$	20,273(1)	20,306(1)
α	$75,260(3)^\circ$	$75,207(2)^\circ$
β	$79,607(5)^\circ$	$79,542(2)^\circ$
γ	$81,541(5)^\circ$	$81,416(4)^\circ$
$V, \text{Å}^3$	2104,3(4)	2111,2(2)

Ниже приведены спектры КР для трех образцов порошка рisperидона: исходного P_0 (рис. 3а), криоизмельченного исходного образца P_K (рис. 3б) и микронизированного методом SAS P_{SAS} (рис. 3в). Сравнительный анализ КР спектров этих образцов согласно [28] показывает, что криоизмельчение исходного рisperидона предсказуемо не вызывает какого-либо изменения полиморфного состояния рisperидона. В спектрах образцов P_0 и P_K присутствуют характерные полосы поглощения в областях 1535 см^{-1} и 1518 см^{-1} , соответствующие форме А. В то же время перекристаллизация рisperидона методом SAS приводит к изменению КР спектра (рис. 3в), в нем исчезает полоса при 1518 см^{-1} и появляются полосы 1514 см^{-1} и 1519 см^{-1} , соответствующие полиморфной форме В [28].

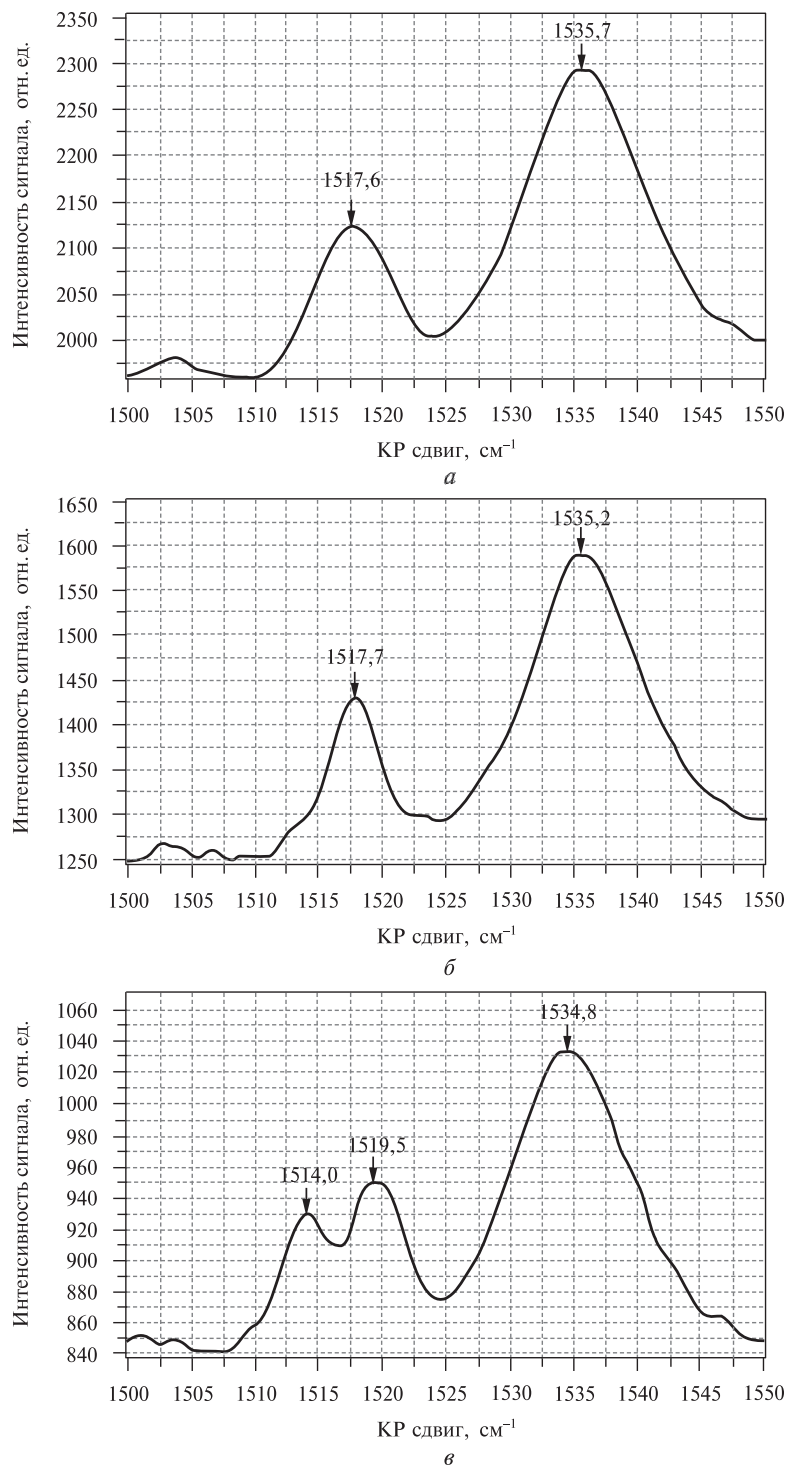


Рис. 3. Спектры КР:

a — исходного порошка ризперидона — образец P_0 ; *б* — криоизмельченного порошка исходного ризперидона — образец P_K ; *в* — порошка ризперидона, микронизированного методом SAS — образец P_{SAS}

Таким образом, при микронизации рисперидона методом криоизмельчения его полиморфная форма не меняется, при микронизации методом SAS он переходит в форму **B**, а при микронизации методом RESS образуется смесь полиморфов **A** и **B** в соотношении $[A] : [B] = 85 : 15$.

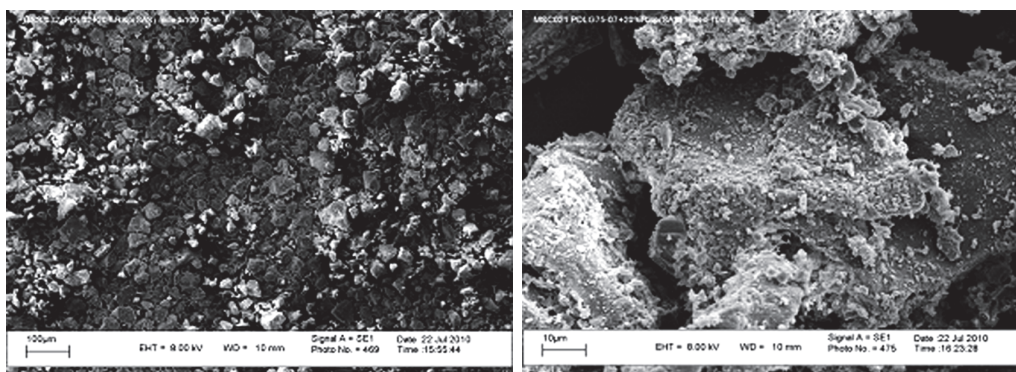
СКФ-инкапсуляция рисперидона в полимеры

На рис. 4 приведены СЭМ изображения двух образцов композитов полимеров с рисперидоном, полученных методами PGSS (*a*) и МПК (*б*). Для получения композитов с полимерами применяли рисперидон полиморфной формы **B**, предварительно полученный методом SAS. Для этих образцов методами КР и ПРД исследовали изменение полиморфных форм рисперидона в результате его инкапсуляции в полимерные частицы.

На рис. 5 (см. цв.вкладку) представлены дифрактограммы образцов $I_{\text{МПК}}$ и I_{PGSS} , а также исходных полимеров Π_1 и Π_2 (см. таблицу 1). Для обоих образцов полимеров на дифрактограмме наблюдается широкое гало и отсутствие выраженных рефлексов (кривые 1 и 2), что, очевидно, вызвано их аморфностью. В образцах $I_{\text{МПК}}$ и I_{PGSS} на фоне гало наблюдаются отчетливые дифракционные максимумы. Большая часть линий относится к форме **A**, однако более детальный анализ дифрактограмм показывает, что в обоих образцах ($I_{\text{МПК}}$ и I_{PGSS}) присутствует небольшая примесь (5–10 %) формы **B**. Наиболее сильный рефлекс формы **B** отмечен стрелками на рис. 5 *a*, *б*. В образце $I_{\text{МПК}}$ содержится несколько больше примеси формы **B**, чем в образце I_{PGSS} .

Методами МПК и PGSS были также получены образцы инкапсулированного рисперидона, в котором при инкапсуляции использовали рисперидон, микронизированный методом криоизмельчения. Анализ дифрактограмм этих образцов показал присутствие в них рисперидона лишь в форме **A** без признаков присутствия формы **B** (рентгенограммы не приводятся).

Рисунок 6 демонстрирует спектры КР композитов рисперидона и полилактогликолида, полученных методами МПК (*a*) и PGSS (*б*). Видно, что оба этих спектра в основном идентичны КР спектрам исходного рисперидона, имеющего форму **A** (рис. 3*a*).



a

б

Рис. 4. Микрофотографии образцов:
a – $I_{\text{МПК}}$; *б* – I_{PGSS}

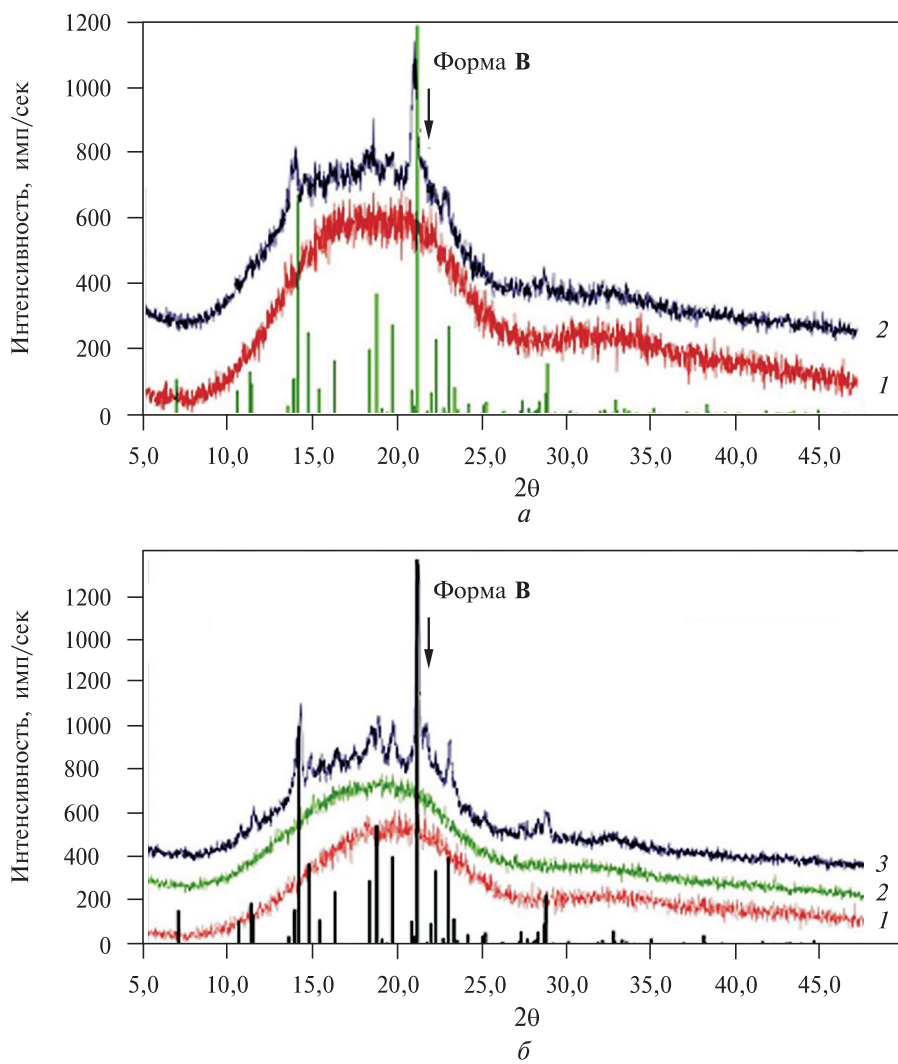


Рис. 5. Дифрактограммы полимерных композитов респеридона. Образец P_1 (полилактид) — 1, образец $I_{MПК}$ — 2 (а); образец P_1 (полилактид) — 1, образец P_2 (полилактогликолид) — 2, образец I_{PGSS} — 3 (б). Вертикальными линиями указаны положения рефлексов формы А респеридона

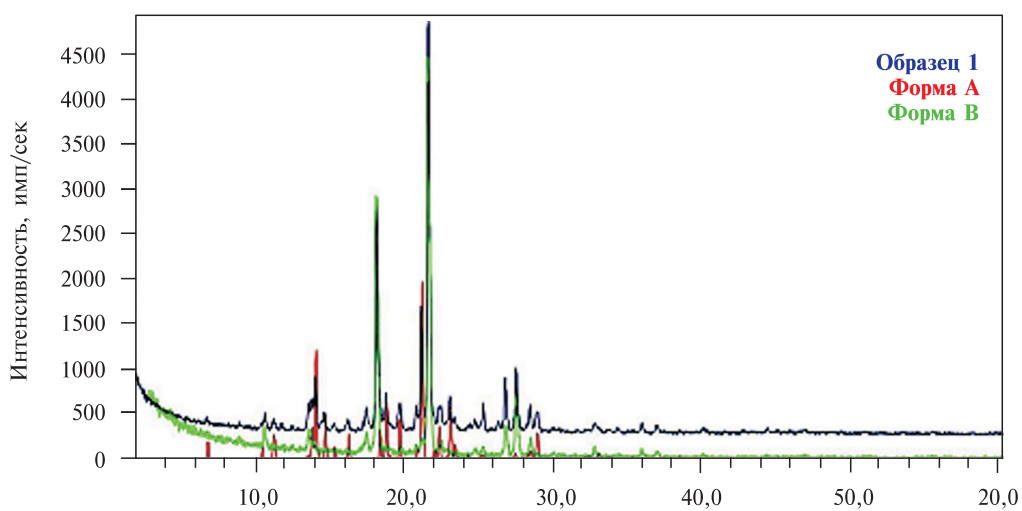


Рис. 7. Дифрактограммы ризперидона формы **В**, выдержанного в среде СК-СО₂ (P_{CO₂}), а также стандартов ризперидона форм **А** и **В**

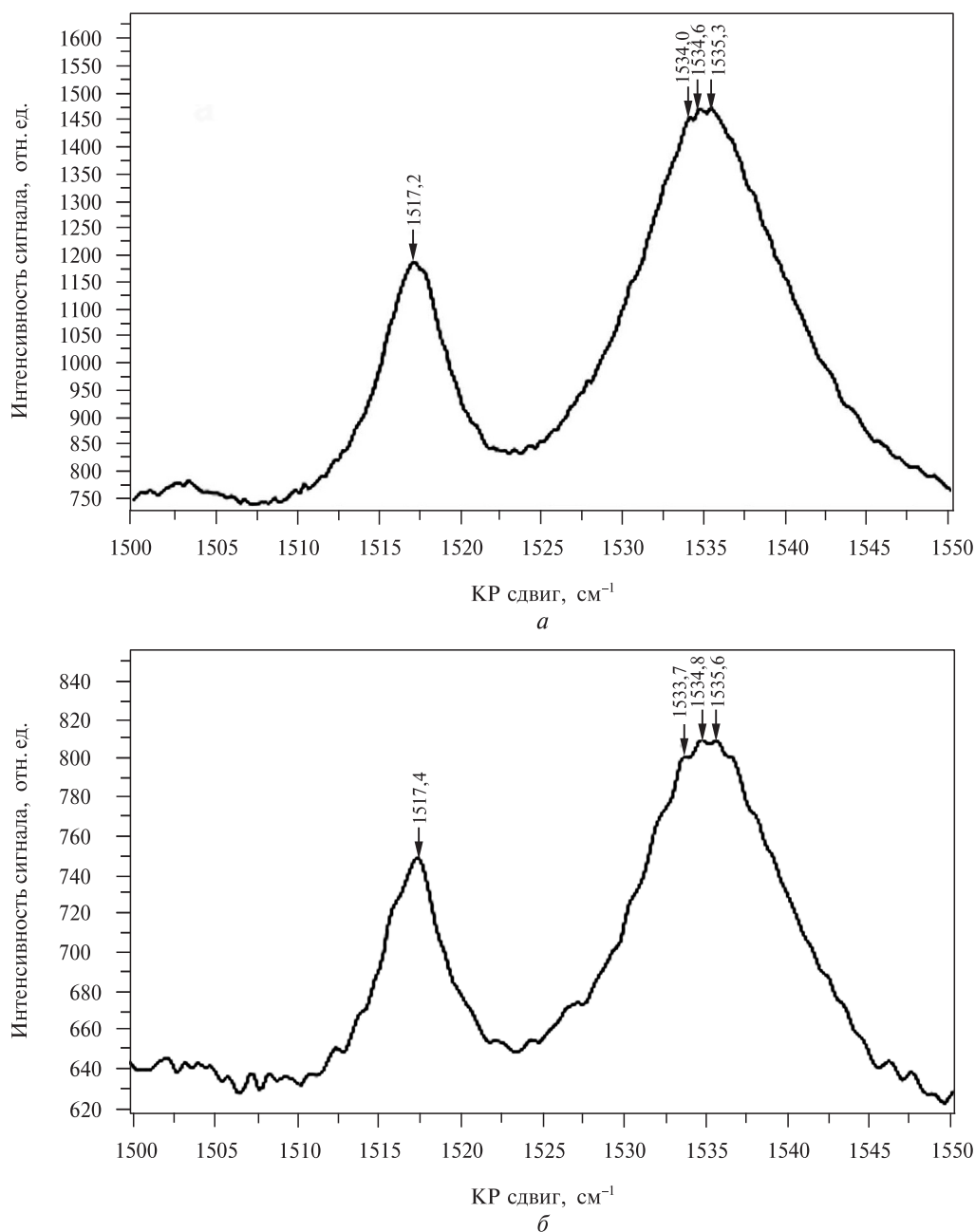


Рис. 6. КР спектры ризперидона, инкапсулированного в полилактид:
а — методом МПК; б — методом PGSS

Действие СК-СО₂ на полиморфное состояние ризперидона

Для получения дополнительной информации о процессах перекристаллизации ризперидона в СКФ процессах были проведены дополнительные опыты по оценке возможного влияния СК-СО₂ на полиморфное состояние ризперидона. Две навески ризперидона формы **В**, предварительно полученные методом SAS, массой 100 мг и

**Полиморфизм рisperидона
в процессах СКФ микронизации инкапсуляции в алифатические полиэфиры**

200 мг загружали в сосуды объемом 20 мл и 10 мл соответственно. Нагнетали в ячейки CO₂, доводили давление до 15 МПа, температуру до 40 °С и выдерживали системы при перемешивании в течение часа. После этого охлаждали ячейки до комнатной температуры для перевода CO₂ из сверхкритического состояния в двухфазное и медленно понижали давление клапаном, размещенным в верхней части ячейки.

Визуальная инспекция порошков рisperидона после выдержки позволяет предполагать, что это вещество обладает определенной растворимостью в СК-CO₂. В ходе визуального наблюдения за процессом в сосуде объемом 20 мл, в который помещали навеску 100 мг, регистрировали полное исчезновение порошка рisperидона в ходе выдержки при сверхкритических условиях. После сброса давления рisperидон выпадал в осадок, и получавшиеся при этом кристаллы визуально были существенно меньше тех, которые брали в начале опыта. В опытах с ячейкой объемом 10 мл и навеской 200 мг визуальное наблюдение процесса под давлением было недоступно, но после выдержки верхний слой порошка также был представлен частицами меньшего размера по сравнению с исходными.

ПРД анализ порошков рisperидона, обработанных таким образом, показал, что в них появилась полиморфная форма **A**. На рис. 7 (см. цв.вкладку) представлена дифрактограмма образца рisperидона, выдержанного в сосуде объемом 20 мл (P_{CO₂}), а также дифрактограммы чистых форм **A** и **B**.

Количественный анализ дифрактограмм показал, что образец P_{CO₂} представляет собой смесь двух форм в соотношении [A] : [B] = 20 : 80. Во втором образце, выдержанном в CO₂, также зарегистрировано появление формы **A**, в меньшем количестве. Повторно зарегистрированный параллельно с этим спектр исходной формы **B** подтвердил неизменность ее полиморфного состава при хранении в течение 2 месяцев. Тем самым показано, что изменение полиморфного состава рisperидона вызвано именно действием СК-CO₂.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, исследования, выполненные методами спектроскопии комбинационного рассеяния и порошковой рентгеновской дифрактометрии, выявляют следующую картину (схемы 1 и 2 на рис. 8) трансформации полиморфных форм

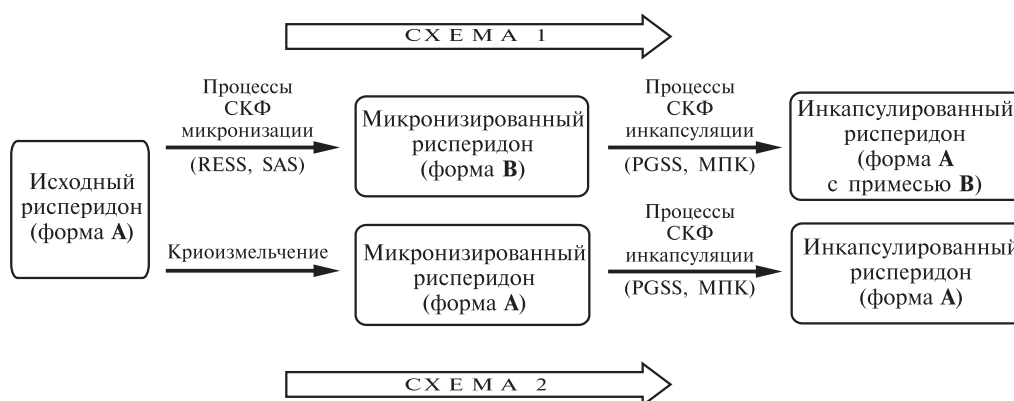


Рис. 8. Схемы трансформации полиморфных форм рisperидона в процессах его СКФ микронизации (методами SAS, RESS или криоизмельчения) и дальнейшей инкапсуляции (методами PGSS, МПК) в полимеры гомологического ряда алифатических полиэфиры

рисперидона в процессах его СКФ микронизации (методами RESS, SAS, криоизмельчения) и дальнейшей инкапсуляции (методами PGSS и МПК) в полимеры алифатических полиэфиров.

В схеме 1, когда микронизация рисперидона (первоначально находящегося в форме **A**) осуществляется методом SAS, рисперидон приобретает другую полиморфную форму — **B**. При его микронизации методом RESS полиморф **B** также возникает, но рисперидон кристаллизуется в эту форму лишь частично. При СКФ инкапсуляции рисперидона формы **B** в полилактиды и полилактогликолиды методами PGSS и МПК рисперидон опять приобретает форму **A** с небольшой примесью формы **B**.

В схеме 2, когда микронизация происходит методом криоизмельчения исходного рисперидона (в форме **A**), ни процесс микронизации, ни дальнейший процесс СКФ инкапсуляции этих микронизированных образцов в полилактиды и полилактогликолиды (методами PGSS и МПК) не вызывают какого-либо изменения полиморфного состояния рисперидона. Он всегда остается в исходной форме **A**.

Возможное объяснение полиморфных переходов, происходящих в ходе описанных процессов, заключается в следующем. Форма **B** рисперидона является менее термодинамически стабильной по сравнению с формой **A**, однако ее формирование является кинетически более вероятным при кристаллизации в сильно неравновесных условиях, например, при высокой скорости зародышеобразования. В пользу такого предположения говорит, например, тот факт, что почти все описанные в литературе методы синтеза рисперидона формы **B** предполагают использование метода антирастворителя [25], для которого характерна высокая скорость зародышеобразования и роста частиц. И в методе RESS, и особенно в методе SAS скорость зародышеобразования высока, что способствует образованию полиморфной формы **B**. Для метода RESS это характерно в меньшей степени, однако достаточно для того, чтобы хотя бы часть субстанции кристаллизовалась в форму **B**. Это предположение подтверждается данными, полученными при перекристаллизации рисперидона формы **B** из раствора в СК-СО₂. В ходе такой перекристаллизации образовывалась смесь форм **A** и **B**.

В ходе формирования композитов с полимерами кристаллизация рисперидона, по-видимому, протекает в условиях, более близких к равновесным. Вследствие этого формируется преимущественно форма **A**. Возможно также, что преобладающее существование рисперидона в форме **A** в изученных полимерных композитах определяется не только условиями кристаллизации рисперидона из СКФ в присутствии полимера, но и последующим взаимодействием твердого рисперидона с твердым полимером. Ранее нами было показано, что распределение рисперидона по полимерным композитам непостоянно во времени [18, 19]. При хранении рисперидон постепенно мигрирует внутри полимерных частиц. Также из литературы известно, что переход формы **B** в форму **A** (но не наоборот) может происходить в твердой фазе, без плавления [25]. С учетом этого можно допускать возможность изменения полиморфного состояния рисперидона в составе полимерных композитов в твердой фазе. Однако в настоящее время эта версия не имеет непосредственного подтверждения и требует более детального исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами спектроскопии комбинационного рассеяния, рентгеновской дифрактометрии и сканирующей электронной микроскопии изучены особенности трансформации полиморфных форм рисперидона в результате его микронизации

и инкапсуляции в алифатические полиэфиры (полилактид и полилактоглико-
лид) с помощью сверхкритического диоксида углерода. Показано, что микронизация исходного рисперидона методом криоизмельчения не вызывает какого-либо изменения полиморфного состояния рисперидона. При микронизации рисперидона (первоначально находящегося в форме **A**) методом SAS он переходит в термодинамически менее стабильную полиморфную форму **B**. При перекристаллизации рисперидона из раствора в СК-СО₂ формируется смесь полиморфов **A** и **B**, количественное соотношение которых зависит от условий кристаллизации. При СКФ инкапсуляции формы **B** в полилактиды и полилактогликолиды методами PGSS и МПК рисперидон опять переходит в исходную форму **A** с небольшой примесью формы **B**.

В целом, механизм наблюдаемого эффекта перехода рисперидона из термодинамически более стабильной в кристаллическом состоянии полиморфной формы **A** в менее стабильную форму **B** требует дальнейшего детального изучения физико-химических процессов в системе «рисперидон — сверхкритический диоксид углерода». Это особенно важно в связи с хорошими перспективами использования СКФ процессов для создания лекарственных форм рисперидона пролонгированного действия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-33-00017).

Авторы благодарят И.В. Кучурова за помощь в проведении опытов по перекристаллизации рисперидона под действием СО₂.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shen J., Burgess D.J. Drugs for Long Acting Injections and Implants. New York: Springer, 2012.
2. Purohit R., Venugopalan P. J. Chem. Educ. Reson. 2009. Vol. 14. No. 9. P. 882.
3. Chieng N., Rades Th., Aaltonen J. J. Pharm. Biomed. Anal. 2011. Vol. 55. No. 4. P. 618.
4. Telang Ch., Suryanarayanan R. Pharm. Res. 2005. Vol. 22. No. 1. P. 153.
5. Llinas A., Goodman J.M. Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13. No. 5–6. P. 198.
6. Tai H., Popov V.K., Shakesheff K.M., Howdle S.M. Biochemical Society Transactions. 2007. Vol. 35. P. 516.
7. Pasquali I., Bettini R. Int. J. Pharm. 2008. Vol. 364. No. 2. P. 176.
8. Howdle S.M., Watson M.S., Whitaker M.J., Popov V.K., Davies M.C., Mandel F.S., Wang J.D., Shakesheff K.M. Chem. Commun. 2001. P. 109.
9. Богородский С.Э., Кротова Л.И., Минаева С.А., Попов В.К. СКФ-ТП. 2014. Т. 9. № 2. С. 64.
10. Bettini R., Menabeni R., Tozzi R., et al. J. Pharm. Sci. 2010. Vol. 99. No. 4. P. 1855.
11. Kordikowski A., Shekunov T., York P. Pharm. Res. 2001. Vol. 18. No. 5. P. 682.
12. Bouchard A., Jovanovic N., Hofland G.W., et al. Cryst. Growth Des. 2007. Vol. 7. No. 8. P. 1432.
13. Bouchard A., Jovanovic N., Hofland G.W., et al. J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 44. No. 3. P. 422.
14. Martin A., Scholle K., Mattea F., et al. Cryst. Growth Des. 2009. Vol. 9. No. 5. P. 2504.
15. Rodrigues M.A., Padrela L., Geraldes V., et al. J. Supercrit. Fluids. 2011. Vol. 58. No. 2. P. 303.
16. Федорова И.В., Ивлев Д.В., Киселев М.Г. СКФ-ТП. 2015. Т. 10. № 3. С. 49.
17. Patent WO 2005/105293 A1.
18. Баграташвили В.Н., Егоров А.М., Кротова Л.И., Миронов А.В., Панченко В.Я., Паренга О.О., Попов В.К., Ревельский И.А., Тимаев П.С., Цытина С.И. СКФ-ТП. 2011. Т. 6. № 4. С. 88.
19. Баграташвили В.Н., Богородский С.Э., Егоров А.М., Кротова Л.И., Попов В.К., Севастьянов В.И. СКФ-ТП. 2015. Т. 10. № 3. С. 26.
20. Bahrani M., Ranjbarian S. J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 40. P. 263.

В.Н. Баграташвили, С.Э. Богородский, А.М. Егоров, Л.И. Кротова, А.В. Миронов, О.О. Паренаго, О.И. Покровский, К.Б. Устинович, П.С. Чижов, Д.И. Прокочук и др.

21. Антонов Е.Н., Вахрушев И.В., Минаева С.А., Попов В.К. Перспективные материалы. 2012. № 6. С. 44.
 22. Антонов Е.Н., Богородский С.Э., Фельдман Б.М., Марквичева Е.А., Руми Л.Д., Попов В.К. СКФ-ТП. 2008. Т. 3. № 1. С. 34.
 23. STOE WinXPOW (version 1.2), STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2000.
 24. Petricek V., Dushek M. JANA 2000, Version 09/07/2006, Institute of Physics, Academy of Science of Czech Republic, Praha.
 25. US Patent 7256195 B2.
 26. Peeters O.M., Blaton N.M., De Ranter C.J. Acta Cryst. C. 2003. Vol. 49. P. 1698.
 27. Pecharsky V.K., Zavalij P.Y. Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials. Kluwer Academic Publishers, 2003.
 28. Leigh M., Reimann T., Grunkemeyer J., Schneider B., Schwebel H., van Hoogevest P. A Polymorphism Screen of Risperidone: A comparison of XRPD and Raman Spectroscopy. AAPS 2007, Nov. 12–15, San Diego, California, USA.
-

RISPERIDONE POLYMORPHISM IN SCF PROCESSES OF MICRONIZATION AND ENCAPSULATION INTO ALIPHATIC POLYESTERS

^{1, 2}V.N. Bagratashvili, ¹S.E. Bogorodskiy, ²A.M. Egorov, ¹L.I. Krotova,
¹A.V. Mironov, ^{2, 3}O.O. Parenago, ³O.I. Pokrovskiy, ³K.B. Ustinovich,
²P.S. Chizhov, ⁴D.I. Prokopchuk, ¹V.K. Popov, ¹S.I. Tsygina

¹*Institute of fonic technology Federal Center «Krystallography and Photonics» RAS, Troitsk (Moscow), Russia*

²*Lomonosov Moscow State University, Chemical Department, Moscow, Russia*

³*Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russia*

⁴*Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia*

Polymorph transformations of risperidone during its micronization and encapsulation into aliphatic polyesters (polylactide and polylactoglycolide) using supercritical carbon dioxide were studied. It was shown that during SAS (Supercritical Anti-Solvent) and RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) micronization of risperidone, which initially had polymorphic form **A** it crystallized into a less thermodynamically stable form **B**. In case of SAS method, this transition is complete; in case of RESS, it is partial. During PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions), encapsulation of micronized **B**-form into polylactides or polylactoglycolides as well as during monolythization with subsequent cryomilling (MSC) **B**-risperidone partially turns back into **A**-form. Whereas MSC-micronization of initial **A**-risperidone with its subsequent PGSS or MSC encapsulation into polylactides or polylactoglycolides does not cause any change in polymorph state of this substance, it remains in **A**-form.

Key words: crystal polymorphism, risperidone, SCF-micronization, SCF-encapsulation, rapid expansion of supercritical solutions, supercritical antisolvent precipitation, particles from gas saturated solutions.
