

УДК 538.9:544.2:615.4

ПОЛИМОРФИЗМ МИКРОНИЗИРОВАННЫХ ФОРМ ИБУПРОФЕНА, ПОЛУЧАЕМОГО МЕТОДОМ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО РАСТВОРА

©2018 г. ¹Р.Д. Опарин*, ^{2,3}А.М. Воробей, ¹М.Г. Киселев

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
Иваново, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет, Москва, Россия

*r.d.oparin@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.06.2018 г.

Исследованы микронизированные формы ибупрофена при быстром расширении его раствора в сверхкритическом (СК) диоксиде углерода в интервале 40–80 °C. На основании результатов, полученных методами анализа микрофотографий (СЭМ), рентгеноструктурного анализа (РСА) и дифференциально сканирующей калориметрии (ДСК) установлено, что микронизированная форма ибупрофена в целом представляет собой первый полиморф, но с нарушенной кристаллической структурой. Дефектами такой структуры могут являться микровключения расплавленного второго полиморфа (аморфной фазы), причем доля дефектов уменьшается с ростом температуры СК флюидного раствора.

Ключевые слова: полиморфизм, конформационные равновесия, сверхкритические флюиды.

ВВЕДЕНИЕ

Производство лекарственных препаратов с высокой степенью чистоты и заданным полиморфизмом становится возможным при использовании СК флюидных технологий. В случае лекарственных соединений, имеющих высокую растворимость в СК-СО₂ при требуемых параметрах состояния, для получения их кристаллических форм целесообразно использовать метод быстрого расширения сверхкритического раствора (*RESS Rapid Expansion of Supercritical Solution*).

Как показано ранее в работе [1], растворение различных полиморфов лекарственных соединений в СК-СО₂ приводит к формированию в этой среде соответствующих конформеров. При этом для лекарственных соединений, обладающих конформационным полиморфизмом [2], мольные доли образующихся конформеров в получаемом растворе будут пропорциональны мольным долям полиморфных форм, входящих в состав кристаллической фазы [3]. Таким образом, можно ожидать, что при кристаллизации целевого соединения, обладающего конформационным полиморфизмом, из СК раствора мольное соотношение полиморфных

Полиморфизм микронизированных форм ибuproфена, получаемого методом быстрого расширения сверхкритического раствора

форм получаемой кристаллической фазы также будет пропорционально соотношению мольных долей соответствующих конформеров.

Ибупрофен относится к кристаллическим веществам, обладающим конформационным полиморфизмом, и может существовать в двух полиморфных формах. Первый полиморф имеет температуру плавления ~ 76 °C, его кристаллическая структура была впервые детально описана в 1974 г. [4]. Вторая полиморфная форма была открыта относительно недавно [5], и ее кристаллическая структура была описана в работе [6]. Также известна метастабильная аморфная форма ибупрофена, температура стеклования которой составляет около 45 °C [7]. Для ибупрофена характерна высокая растворимость в СК-СО₂ (см., например, [8, 9, 10]), что позволяет использовать метод RESS для получения его микронизированных форм из СК флюидных растворов. В ряде работ [11, 12, 13] были продемонстрированы возможности применения данного метода, а также уделено особое внимание влиянию термодинамических параметров (p, T) СК флюидного раствора, из которого производилась кристаллизация, на морфологию и размер зерна кристаллитов получаемой фазы. Поскольку температура плавления второго полиморфа ибупрофена составляет 17 °C, остается неясным, какая именно форма образуется при кристаллизации ибупрофена из СК раствора в среде с термодинамическими параметрами нормальных условий.

Ранее в работе [14] нами были изучены конформационные равновесия рацемического ибупрофена, растворенного в СК-СО₂. На основании результатов ИК-спектроскопии и молекулярно-динамического моделирования была продемонстрирована зависимость популяций конформеров ибупрофена от температуры СК флюидного раствора в условиях изохорного нагрева в интервале температур 40—90 °C при постоянной плотности СК-СО₂, большей в 1,3 раза ее критического значения. Был проведен количественный анализ полосы ИК-спектра в области волновых чисел (1390—1440 см⁻¹), соответствующих деформационным колебаниям бензольного кольца в молекуле ибупрофена, и на основании величин интегральных интенсивностей спектральных вкладов, входящих в состав данной полосы, рассчитаны мольные доли конформеров, как функция температуры флюидного раствора. Было установлено, что в интервале исследованных температур в СК растворе превалирующей является доля первого конформера, соответствующего первой полиморфной форме. При этом с ростом температуры мольная доля первого конформера монотонно увеличивается, а второго уменьшается. Следовательно, принимая во внимание конформационный полиморфизм ибупрофена, можно предположить, что в диапазоне изученных температур при реализации процесса RESS образуется смесь двух полиморфов. В работе [12] отмечается изменение профиля плавления микронизированной фазы ибупрофена, полученной методом RESS, относительно исходной кристаллической формы, однако авторы связывают эту особенность только с уменьшением размера зерна кристаллитов, утверждая при этом, что перестройка кристаллической структуры не происходит.

Таким образом, были обозначены основные задачи настоящей работы:

- исследование полиморфизма микронизированной формы ибупрофена, получаемого посредством RESS раствора, находящегося при различных температурах, в интервале 40—80 °C;
- определение природы различий в физических свойствах получаемой микронизированной формы и исходного ибупрофена.

В качестве основных методов исследования были использованы методы РСА и ДСК, а также СЭМ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Как и ранее [3], кристаллизацию ибупрофена из СК флюидного раствора осуществляли на установке, позволяющей реализовывать быстрое расширение сверхкритического раствора, производства компании Waters Corporation (рис. 1).

Навеску исходной формы рацемического ибупрофена [α -Methyl-4-(isobutyl)phenylacetic acid, (\pm) -2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid, или (\pm)-2-(4-(2-метилпропил)фенил)пропановая кислота] фирмы Sigma-Aldrich массой около 3 г, находящуюся в избытке относительно растворителя — СК- CO_2 , помещали в камеру 1 реактора, объемом 130 см³. Управление температурой в реакторе и в распылительном сопле в приемной камере осуществляли контроллером на базе ПИД-регулятора. Требуемое давление в реакторе поддерживали плунжерным насосом. По достижении равновесия в реакторе (равновесной концентрации ибупрофена в фазе СК- CO_2) при заданных значениях давления и температуры флюидный раствор распыляли через подогреваемое сапфировое сопло диаметром 200 мкм в приемную камеру 2 установки, находящуюся при атмосферном давлении и комнатной температуре. Важно отметить, что при всех температурах в интервале 40—80 °C и максимально возможном давлении в реакторе 300 бар избыток ибупрофена в нижней части реактора находится в аморфном (жидком) состоянии, что было обнаружено ранее при исследовании ибупрофена с использованием опти-

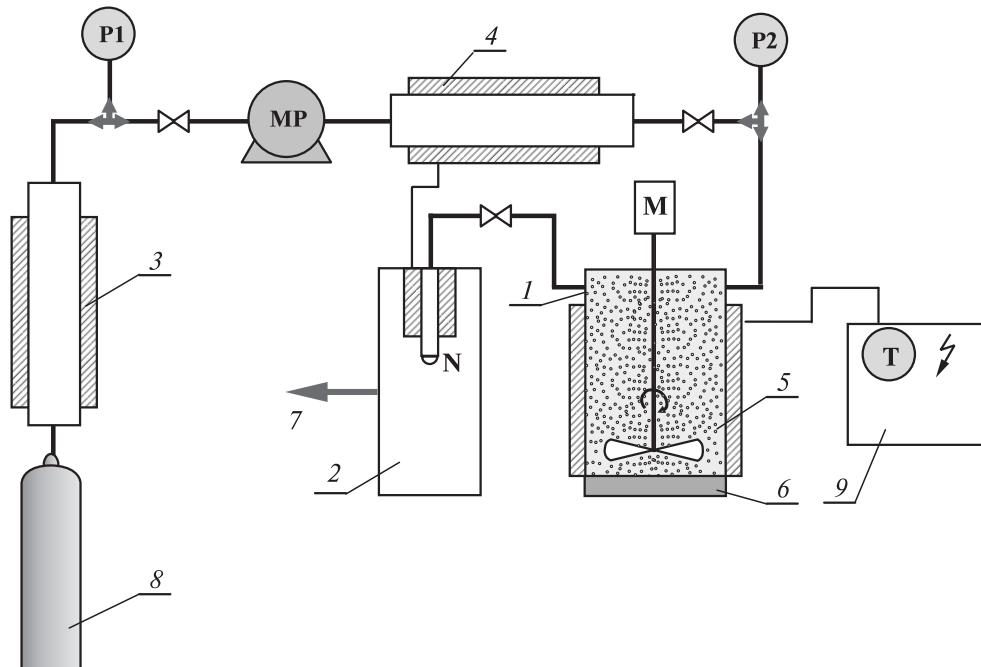


Рис. 1. Принципиальная схема RESS установки производства компании Waters Corporation:

1 — сверхкритический реактор с лопастной мешалкой «M»; 2 — приемная камера с подогреваемым сапфировым соплом «N»; 3 — конденсор; 4 — нагреватель; 5 — фаза сверхкритического раствора; 6 — избыток ибупрофена; 7 — слив CO_2 ; 8 — источник CO_2 ; 9 — контроллер температуры; MP — плунжерный насос высокого давления; P1 и P2 — датчики давления; T — пропорционально-интегрально-дифференцирующий (ПИД) регулятор температуры

Полиморфизм микронизированных форм ибuproфена, получаемого методом быстрого расширения сверхкритического раствора

ческой высокотемпературной ячейки высокого давления. Так, в среде СК-СО₂ уже при температуре около 35 °C при достижении давления около 300 бар кристаллический ибупрофен переходит в аморфное состояние. Таким образом, в среде СК флюида при выбранных параметрах состояния механическая взвесь исходного кристаллического ибупрофена отсутствует. Принимая во внимание этот факт, а также внутреннюю геометрию СК реактора, в частности его высоту 60 мм, можно заключить, что, поскольку истечение флюидной фракции осуществляется из верхней части реактора, унос исходной кристаллической фракции ибупрофена в процессе адиабатического расширения не происходит.

В результате в приемной камере установки происходит кристаллизация только ибупрофена, растворенного в СК-СО₂.

Анализ микронизированных образцов, полученных методом RESS, проводили методом СЭМ с помощью микроскопа LEO 1450 («Carl Zeiss», Германия). Для достижения предельного разрешения давление в вакуумной камере, в которой находились образцы, доводили до значения менее $5 \cdot 10^{-6}$ мбар. Исследуемые образцы помешали на проводящую (углеродную) клейкую ленту, на которую методом плазменного напыления наносили тонкую (~5–20 нм) пленку золота, обеспечивающую требуемую электропроводность поверхности. Съемку производили при ускоряющем напряжении 10–15 кВ.

При проведении рентгеноструктурного анализа рентгенограммы регистрировали на дифрактометре Bruker D8 Advance с использованием рентгеновской трубы с медным анодом по схеме $\Theta/2\Theta$ в угловом диапазоне 2Θ 4°–90° с разрешением 0,01° по 2Θ .

ДСК-кривые исходной формы ибупрофена и микронизированных форм, полученных посредством RESS из флюидных растворов при разной температуре, были измерены на дифференциально-сканирующем калориметре Differential NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix®. Массу навесок варьировали в интервале 1,5–2,0 мг. Тепловой поток измеряли в струе аргона в интервале температур 25–90 °C с шагом 2 °C/мин. Полученные ДСК-кривые нормировали на массу навески.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ микрофотографий (метод СЭМ, рис. 2) кристаллических форм ибупрофена, полученного из флюидного раствора посредством RESS при различных температурах, позволил заключить, что с ростом температуры средний размер зерна кристаллитов микронизированной фазы уменьшается. Так, при изменении температуры флюидной фазы от 40 до 60 °C средний размер зерна снижается приблизительно в 4 раза, однако в интервале температур 60–80 °C изменение среднего размера зерна выражено значительно слабее. Тем не менее, эти результаты хорошо согласуются с данными, представленными в [11, 12]. Однако, несмотря на уменьшение размера частиц получаемой кристаллической формы ибупрофена, образование наноразмерных структур не было отмечено ни авторами этих работ, ни в рамках нашего исследования. Напротив, авторы [13] отмечают вероятность образования частиц субмикронных размеров при кристаллизации из раствора при давлениях порядка 300 бар и выше, но даже в этом случае размер получаемых частиц составляет порядка 150 нм.

Сравнение рентгенограмм исходного ибупрофена и микронизированной формы, получаемой посредством RESS, с рентгенограммами первой и второй полиморфных модификаций ибупрофена, рассчитанными в программе «Mercury» на

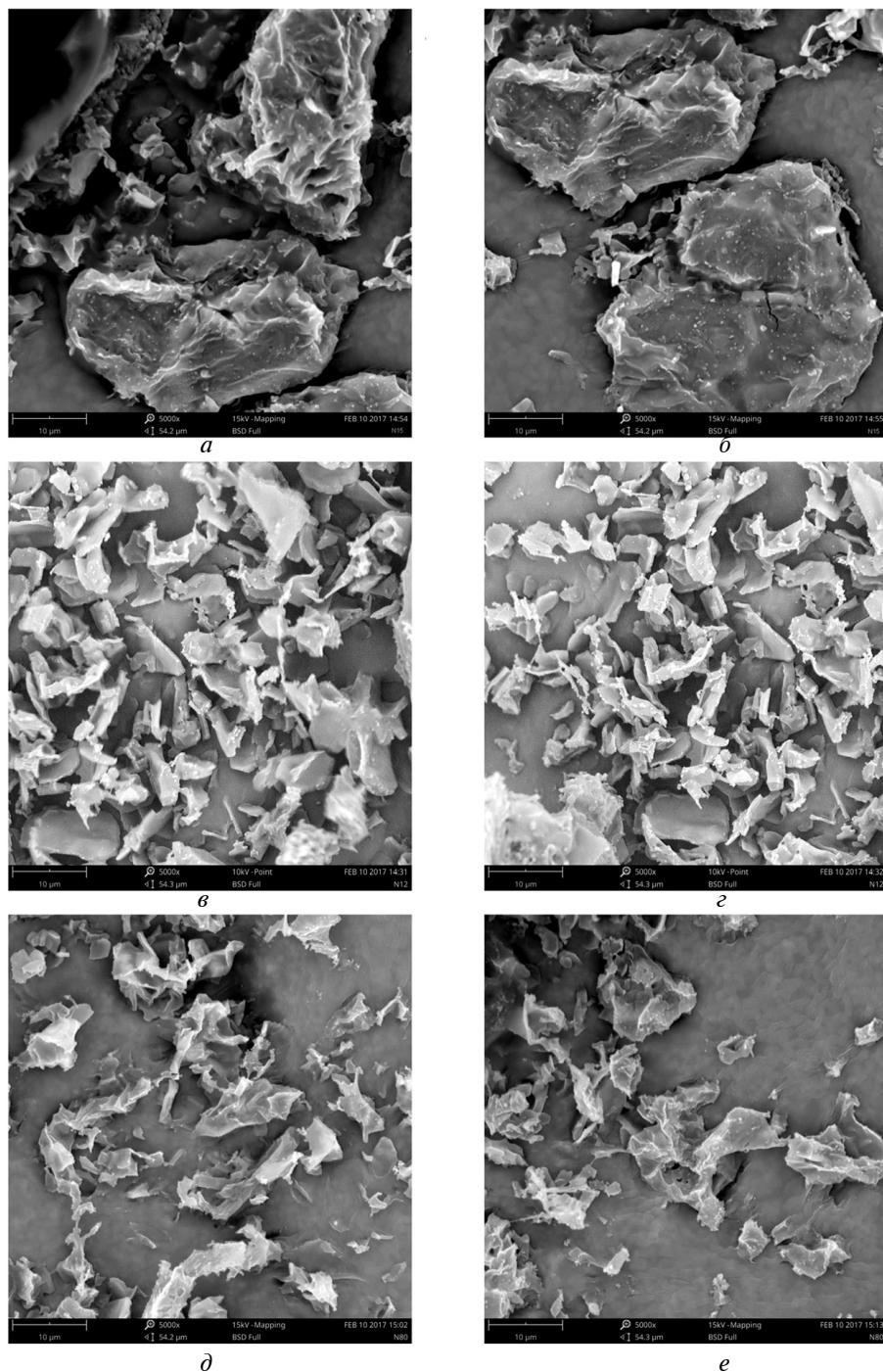


Рис. 2. Микрофотографии СЭМ с увеличением 5000 \times для кристаллических форм ибупрофена, полученных методом RESS из флюидного раствора в СК-СО₂, находящегося при температурах 40 °C (*a*, *b*), 60 °C (*c*, *e*) и 80 °C (*d*, *e*). Пары рисунков (*a*, *b*); (*c*, *e*); (*d*, *e*) демонстрируют изображения разных объектов одного образца при соответствующих температурах

Полиморфизм микронизированных форм ибупрофена, получаемого методом быстрого расширения сверхкритического раствора

основании параметров кристаллических решеток [4] и [6], соответственно, показано на рис. 3 (см. цв.вкладку). Согласно рисунку, основные различия кривых интенсивностей для первого и второго полиморфов ибупрофена сосредоточены в области 5° – 30° и проявляются в изменении положения ряда основных пиков и перераспределении их интенсивностей. Аналогичное поведение также отмечается авторами [12, 13, 15].

Приведенные на рис. 3 рентгенограммы ясно демонстрируют, что ни исходная форма ибупрофена, ни микронизированная форма, получаемая посредством RESS, не содержат второй полиморфной формы. К таким же выводам пришли и авторы [12, 13]. Однако рентгенограммы, представленные в этих работах, были получены с разрешением по 2Θ , равным $0,05^{\circ}$, что не позволило провести их более точный анализ. Благодаря тому, что в нашем случае рентгенограммы получены с лучшим разрешением, удалось обнаружить тонкие эффекты, проявляющиеся в различиях рентгенограмм микронизированных форм ибупрофена от рентгенограмм исходной формы ибупрофена. Эти различия (рис. 4, цв.вкладка) сосредоточены в области 15° – 24° и проявляются в небольшом смещении положения отдельных пиков в область малых углов относительно их положения для исходной формы ибупрофена, а также в перераспределении интенсивностей некоторых пиков в областях 16° – 17° и $18,5^{\circ}$ – $20,5^{\circ}$. Также важно отметить, что для ибупрофена, перекристаллизованного из СК раствора при всех изученных температурах, рентгенограммы имеют практически идентичный вид. Однако есть отличия, связанные со смещением положения пиков в область малых углов в ряду температур 40 – 80 $^{\circ}\text{C}$.

Температурная зависимость положения некоторых пиков рентгенограммы показывает, что с уменьшением температуры СК раствора, из которого был кристаллизован ибупрофен, максимальное смещение пиков относительно их положения для исходной формы ибупрофена не превышает $0,06^{\circ}$ (рис. 5) и наблюдается для формы, полученной из СК раствора при наименьшей температуре (40 $^{\circ}\text{C}$). При этом для формы, кристаллизованной при температуре СК раствора 80 $^{\circ}\text{C}$, положения пиков приближаются к их значениям, характерным для исходной формы ибупрофена. Подобное смещение пиков в направлении уменьшения угла свидетельствует об увеличении соответствующих межплоскостных расстояний в кристаллической структуре ибупрофена. При этом важно отметить, что величина смещения превосходит разрешение, с которым были измерены рентгенограммы ($0,01^{\circ}$), и в отличие от работ [12, 13] это позволяет сделать вывод об изменении кристаллической структуры.

В свою очередь, такие эффекты не могут быть следствием изменения размера кристаллитов, как указано в [12]. Кроме того, значительное изменение среднего размера кристаллитов до наноразмерных структур должно приводить к весьма заметным изменениям в рентгенограммах, проявляющимся в уменьшении интенсивности пиков и к их размытию, что ни в нашей работе, ни в [12, 13] отмечено не было. Как следствие, можно предположить, что микронизированный ибупрофен, полученный посредством RESS, представляет собой первый полиморф с нарушенной кристаллической структурой, в которой количество дефектов увеличивается с уменьшением температуры флюидного раствора, из которого был кристаллизован образец.

Анализ ДСК-профилей плавления исходной формы ибупрофена, а также его микронизированной формы, полученной посредством RESS, показал, что теплота плавления исходной формы ибупрофена составляет $26,28$ кДж/моль, что удовлетворительно согласуется с результатами [15] ($25,96$ кДж/моль) и [16] ($26,65$ кДж/моль).

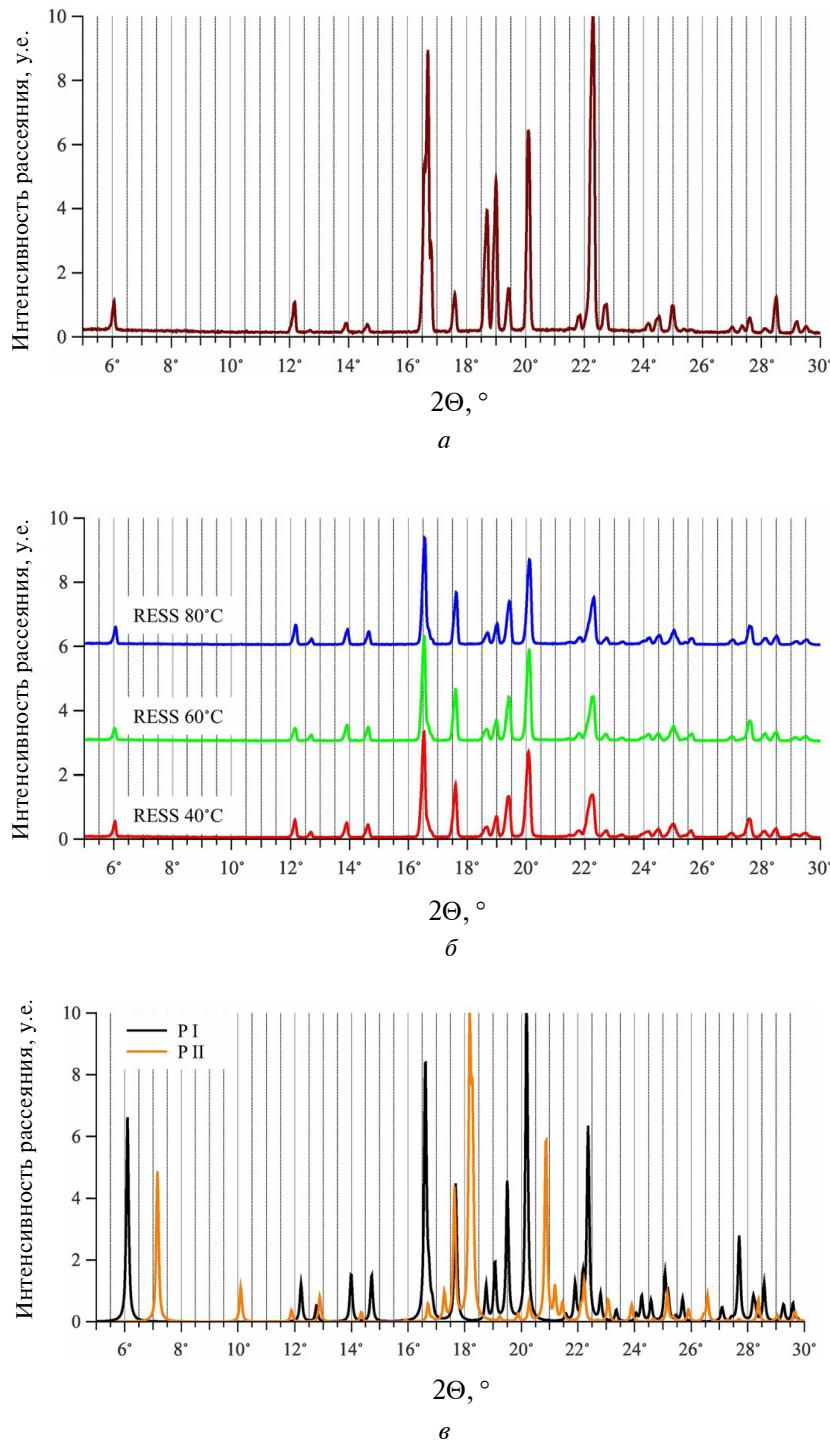


Рис. 3. Рентгенограммы ибупрофена по PCA:

a — исходный ибупрофен; *б* — микронизированные формы, полученные посредством RESS для температур флюидного раствора 40, 60 и 80 °C; *в* — рентгенограммы, рассчитанные в программе «Мерсигу» на основе базы данных

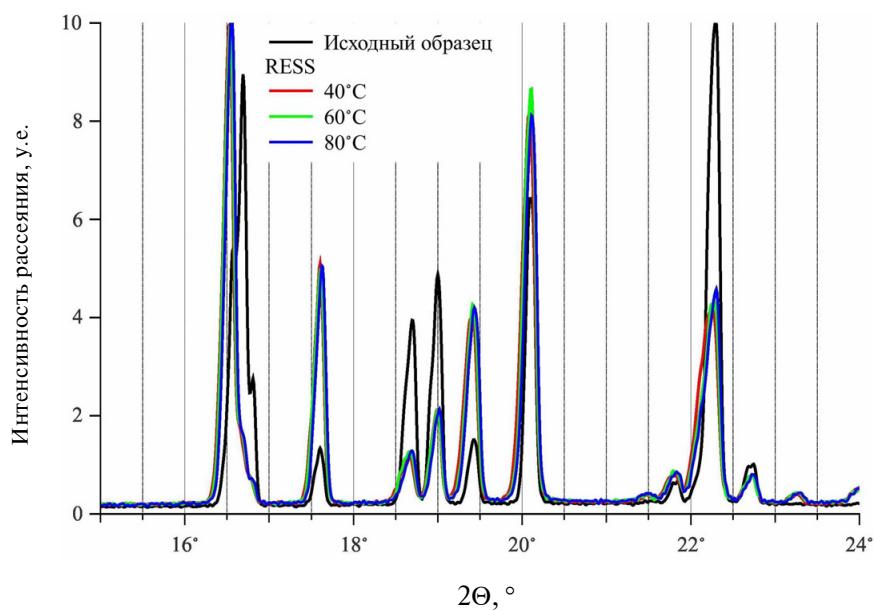


Рис. 4. Рентгенограммы исходного ибупрофена и микронизированных форм, полученных посредством RESS для ряда температур флюидного раствора 40, 60, 80 °C

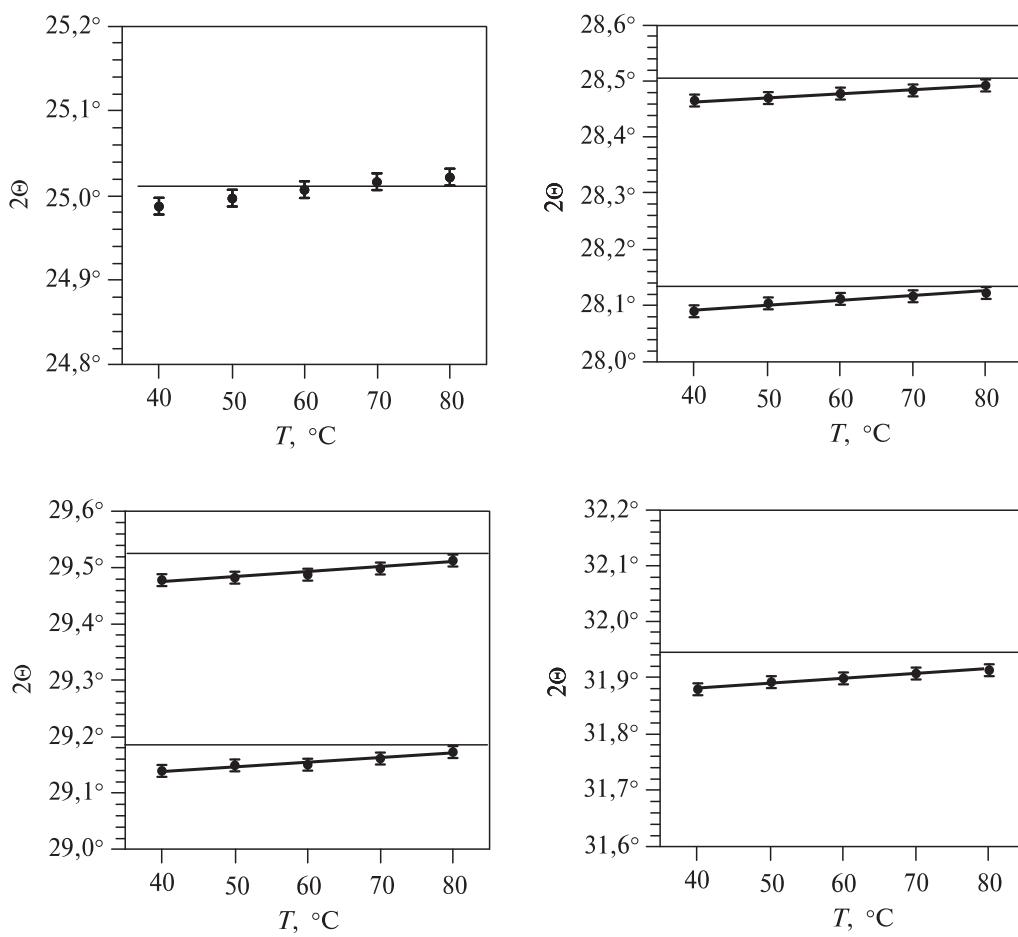


Рис. 5. Температурные зависимости положения максимумов некоторых пиков рентгенограмм микронизированных форм ибупрофена, полученных посредством RESS из сверхкритического раствора при различных температурах (40–80 °C), относительно положения для его исходной формы (горизонтальная линия)

Однако теплота плавления всех микронизированных форм меньше данного значения и изменяется от 24,63 кДж/моль для образца, кристаллизованного при 40 °C до ~25,79 кДж/моль в случае образца, полученного при 80 °C.

На рис. 6 представлены ДСК-профили плавления микронизированных форм ибупрофена, полученного посредством RESS при различных температурах флюидного раствора в сравнении с ДСК-профилем плавления исходной формы ибупрофена.

Согласно рисунку, максимум пика профиля плавления исходного ибупрофена расположен выше по температуре относительно максимумов пиков профилей плавления всех образцов, полученных посредством RESS. Кроме того, положение максимума профиля плавления образца также зависит от температуры флюидного раствора, из которого производилась его кристаллизация. Так, максимальное смещение положения максимума профиля плавления относительно исходного образца наблюдается для образца, полученного из флюидного раствора, находящегося при температуре 50 °C и составляет ~1,3 °C. Данные результаты хорошо

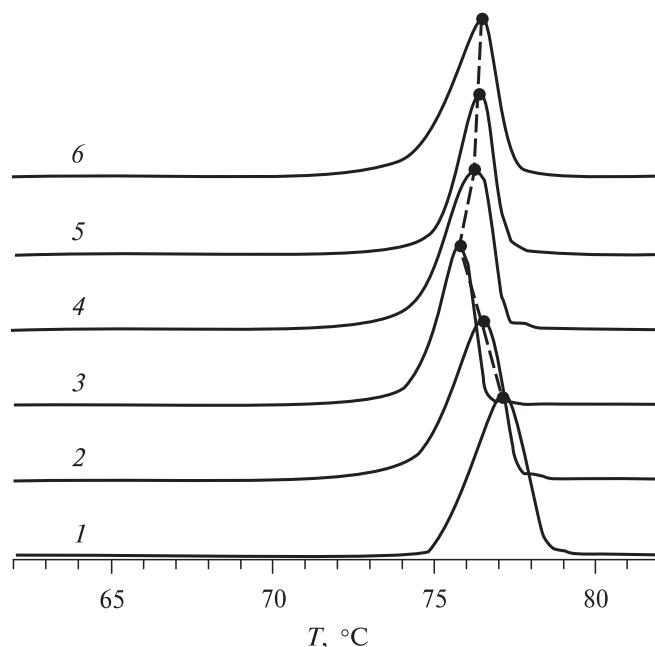


Рис. 6. ДСК-профили плавления микронизированных форм ибупрофена, полученного посредством RESS при различных температурах флюидного раствора в сравнении с ДСК-профилем плавления исходной формы ибупрофена:

1 — исходная форма; 2 — 40 °C; 3 — 50 °C; 4 — 60 °C; 5 — 70 °C; 6 — 80 °C

согласуются с результатами ДСК, представленными в [12], в которой авторы связывают смещение ДСК профиля с уменьшением размера зерна получаемого образца. Однако, если рассматривать диапазон изменения размера частиц получаемого образца в ряду температур флюида, из которого происходила кристаллизация, то вероятной причиной подобного смещения может быть иной фактор, не связанный с размером зерна получаемой кристаллической структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание результаты РСА и ДСК, а также представленный на рис. 7 ДСК-профиль плавления кристаллического ибупрофена, содержащего первый и второй полиморфы [15], можно предположить, что при кристаллизации из СК раствора в конечной точке термодинамического процесса адиабатического расширения когда температура раствора составляет порядка -60°C , в приемной камере кристаллизуется смесь двух полиморфов, причем их мольное соотношение пропорционально исходному мольному соотношению конформеров в СК растворе. Поскольку температура плавления второго полиморфа составляет 17°C , пребывание полученного микронизированного порошка при комнатной температуре приводит к плавлению второго полиморфа и образованию аморфной фазы. Однако последующей кристаллизации аморфной фазы в первый полиморф не происходит, поскольку она, как следует из ДСК-кривой, должна начинаться лишь при температуре 35°C .

Таким образом, поскольку доля второго конформера в СК растворе мала, получаемая в процессе RESS микронизированная форма ибупрофена в целом пред-

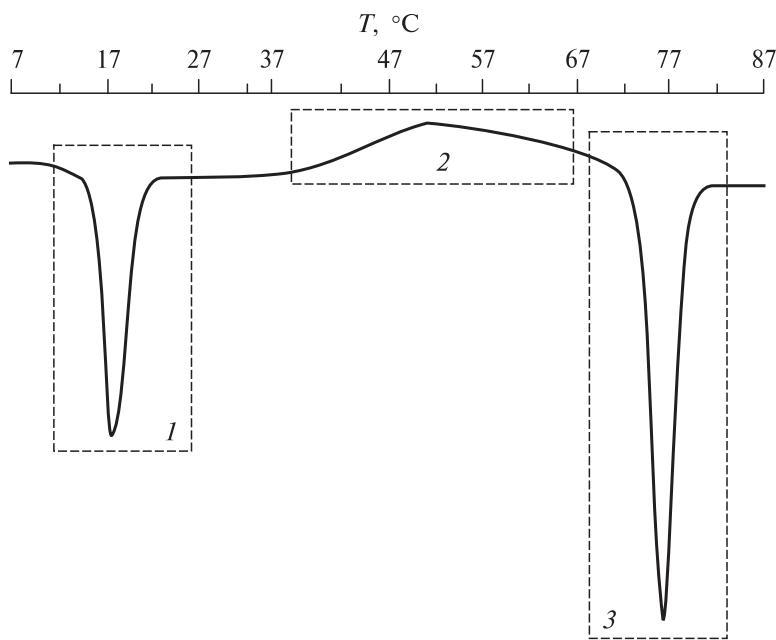


Рис. 7. ДСК-профиль плавления кристаллического ибупрофена, содержащего первый и второй полиморфы [15]:

1 — температурный интервал плавления второго полиморфа; 2 — температурный интервал кристаллизации первого полиморфа; 3 — температурный интервал плавления первого полиморфа

ставляет собой первый полиморф, но с нарушенной кристаллической структурой. Дефектами такой структуры могут являться микроподвключения расплавленного второго полиморфа (аморфной фазы). Причем доля дефектов будет уменьшаться с ростом температуры СК флюидного раствора. Как следствие, изменение теплоты плавления полученной микронизированной формы определяется формированием дефектной кристаллической структуры.

Также важно отметить, что полученные в процессе RESS микронизированные формы ибупрофена являются устойчивыми во времени. Длительное нахождение порошка при комнатной температуре не приводит к изменению его теплоты плавления.

Работа была выполнена в рамках Гос. Задания № 01201260481, а также при поддержке фонда РФФИ гранты № 16-53-150007 и 17-03-00459.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oparin R. D., Moreau M., De Walle I., Paolantoni M., Idrissi A., Kiselev M. G. // European J. of Pharm. Sciences. 2015. Vol. 77. No 1. P. 48.
2. Cruz-Cabeza A. J., Bernstein J. // Chem. Reviews. 2014. Vol. 114. No 4. P. 2170.
3. Oparin R.D., Ivlev D.V., Vorobei A.M., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. of Molecular Liquids. 2017. Vol. 239. No 1. P. 49.
4. McConnell J. // Cryst. Struct. Commun. 1974. Vol. 3. No 1. P. 73.
5. Dudognon E., Danede F., Descamps M., Correia N. // Pharm. Research. 2008. Vol. 25. No 12. P. 2853.
6. Derollez P., Dudognon E., Affouard F., Danede F., Correia N. T., Descamps M. // Acta Crystallographica Section B. 2010. Vol. 66. No 1. P. 76.

**Полиморфизм микронизированных форм ибупрофена,
получаемого методом быстрого расширения сверхкритического раствора**

7. Johari G.P., Kim S., Shanker R.M. // J. of Pharm. sciences. 2007. Vol. 96. No 5. P. 1159.
 8. Antonov E.N., Minaeva S.A., Popov V.K. // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2013. Vol. 7. Is. 7. P. 849.
 9. Kuznetsova I.V., Gilmutdinov I.I., Gilmutdinov I.M., Mukhamadiev A.A., Sabiryanov A.N. // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2013. Vol. 7. Is. 7. P. 814.
 10. Zeinolabedini Hezave A., Khademi M.H., Esmaeilzadeh F. // Fluid Phase Equilibria. 2012. Vol. 313. P. 140.
 11. Hezaev A.Z., Esmaeilzadeh F. // J. of Supercritical Fluids. 2010. Vol. 52. No 1. P. 84.
 12. Hiendrawan S., Veriansyah B., Tjandrawinata R.R. // J. of Chemical and Pharm. Research. 2015. Vol. 7. No 3. P. 708.
 13. Montes A., Litwinowicz A.A., Gradl U., Gordillo M.D., Pereyra C., Martinez de la Ossa E.J. // Industrial & Engineering Chemistry Research. 2014. Vol. 53. No 1. P. 474.
 14. Oparin R.D., Ivlev D.V., Vorobei A.M., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. of Molecular Liquids. 2017. Vol. 239. Supplement C. P. 49.
 15. Williams P.A., Hughes C.E., Harris K.D.M. // Crystal Growth & Design. 2012. Vol. 12. No 12. P. 5839.
 16. Xu F., Sun L.-X., Tan Z.-C., Liang J.-G., Li R.-L. // Thermochimica Acta. 2004. Vol. 412. No 1. P. 33.
-

**POLYMORPHISM OF THE MICRONIZED FORMS OF IBUPROFEN
BEING OBTAINED BY RAPID EXPANSION OF SUPERCRITICAL
SOLUTION**

¹R. D. Oparin, ^{2,3}A. M. Vorobei, ¹M. G. Kiselev

¹ G. A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Ivanovo, Russia

² Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Chemical Department

In this work the investigation of the micronized forms of ibuprofen obtained by rapid expansion of supercritical fluid solution being at various temperatures in the range of 40—80 °C has been fulfilled. The results of scanning electron microscopy (SEM), X-ray powder diffraction (RSA) and differential-scanning calorimetry (DSK) allowed coming to conclusion that the micronized form of ibuprofen obtained by RESS is the first polymorph with partially disturbed crystalline structure with comparison to the initial form. The defects of such structure may be the microinclusions of melted second polymorph. Moreover the molar fraction of these defects decreases with the increase of temperature of supercritical solution.

K e y w o r d s: polymorphism, conformational equilibrium, supercritical fluids.
