

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ ДЕЗЛОРАТАДИНА

^{1,2}Лефтерова М.И., ¹Камаева С.С., ²Анисимов А.Н., ³Губайдуллин А.Т.

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49), maria-ya-ya@yandex.ru

²ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань, Россия (420091, Казань, ул. Беломорская, 260)
e-mail: maria-ya-ya@yandex.ru

³Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия (420088, Казань, ул. Ак.Арбузова, 8)

Целью настоящей работы являлось изучение физико-химических и технологических свойств субстанций дезлоратадина различных производителей для дальнейшего их использования при производстве готовых лекарственных препаратов. Изучены технологические свойства субстанций дезлоратадина производства Морепен Лабораториз Лимитед (Индия) и Абик Лтд. (Израиль) с использованием современного технологического оборудования. В результате исследований было установлено, что субстанции дезлоратадина имеют сходный фракционный состав, не обладают необходимыми показателями сыпучести, но различаются по содержанию воды. Рентгенодифракционные исследования показали наличие двух полиморфных форм (форма I и II) дезлоратадина в субстанциях, изменяющихся в соотношении от 84:16 (форма I и II соответственно (субстанция Абик Лтд.) до 75:25 (Морепен Лабораториз Лимитед). Литературные источники позволили установить, что полиморфные смеси с различными составами имеют неизменные физические свойства по сравнению с отдельными полиморфными формами I и II. Теплофизические свойства субстанций с различным соотношением полиморфных форм остаются неизменными. Однако, так как субстанция дезлоратадина производства Абик Лтд., Израиль, содержит меньше воды, которая может оказать влияние при прессовании и хранении лекарственной формы, для дальнейшего производства лекарственных препаратов была выбрана именно она.

Ключевые слова: дезлоратадин, технологические свойства, рентгенодифракционные исследования.

RESEARCH OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF DESLORATODINE SUBSTANCES

^{1,2}Lefterova M.I., ¹Kamaeva S.S., ²Anisimov A.N., ³Gubaidullin A.T.

¹SEGFI HPE "Kazan State Medical University" of the Russian Public Health Ministry, Kazan, Russia (420012, 49, Butlerov Street, Kazan, Russia), maria-ya-ya@yandex.ru

²JSC «Tatchempharmpreparaty» Kazan, Russia (420091, 260, Belomorskaya Street, Kazan, Russia)

³A.E.Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry of Kazan Scientific Centre of RAS, Kazan, Russia (420088, Arbuzov Str.,8, Kazan, Russia)

The aim of our research is the study of technological and physico-chemical properties of desloratadine substances of various manufacturers for their further usage for preparing drugs. Technological properties of desloratadine substances which are made by Morepen Laboratories Limited (India) and Abik Ltd.(Israel) have been studied by means of modern engineering equipment. It has been discovered that desloratadine substances have similar fraction composition. They do not have necessary indicators of flow ability, but differ in water content. X-Ray diffraction research has shown the presence of two polymorphic forms (forms I and II) of desloratadine in substances varying in ratio 84:16 (forms I and II (substance of Abik Ltd.) to 75:25 (Morepen Laboratories Limited). Bibliography allows to claim that polymorphic mixtures with different compositions have invariable physical properties in comparison with certain polymorphic forms I and II. Their thermal properties do not change in spite of different polymorphic forms. But desloratadine substance (Abik Ltd.) was chosen for further production of tablets because of lower water content which can exert influence on the process of tableting and storage of drug form.

Keywords: desloratadine, technological properties, X-Ray diffraction research

Дезлоратадин представляет собой активный метаболит лоратадина, хорошо известного селективного блокатора H₁-гистаминовых рецепторов II поколения рецепторов

[2]. Фармакологические свойства дезлоратадина выгодно отличают его от других антигистаминных препаратов. Селективность к H_1 – рецепторам является важной характеристикой фармакодинамики, в том числе выраженности побочных эффектов. Так, дезлоратадин имеет в 60 раз большую аффинность к H_1 -рецепторам, чем к H_2 -рецепторам. Дезлоратадин отличается наибольшей аффинностью среди других препаратов II поколения: в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз большей, чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей, чем левоцетиризин [1, 3].

Целью нашего исследования является изучение физико-химических и технологических свойств субстанций дезлоратадина для дальнейшего их использования при производстве готовых лекарственных препаратов.

В качестве объектов исследования использовали активные субстанции дезлоратадина двух производителей: Морепен Лабораториз Лимитед (Индия) и Абик Лтд. (Израиль).

Определение фракционного состава, сыпучести, насыпной плотности проводили по общепринятым методикам на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского ГМУ: насыпную плотность определяли на приборе ERWEKA тип SVM 121, ситовой анализ выполняли на вибростите ВА200N. Определение воды проводили на базе химико-фармацевтического предприятия ОАО «Татхимфармпрепараты» методом Карла Фишера.

Рентгенодифракционные исследования были выполнены в Лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН. Порошковые дифрактограммы были получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано $Cu K_{\alpha 1}$ излучение (λ 1.54063 Å), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV, 40 mA. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом. Обработка полученных данных была выполнена с использованием пакета программ EVA [4] и TOPAS [5].

Субстанции дезлоратадина индийского и израильского производства представляли собой белые кристаллические порошки, которые умеренно растворимы в метаноле, мало растворимы в ацетонитриле, практически нерастворимы в воде.

При оценке технологических характеристик субстанций дезлоратадина было установлено, что дезлоратадин не обладает необходимыми показателями сыпучести (таблица 1). Рассчитанные индексы Carr и Hausner (для субстанции производства Абик Лтд. (Израиль) составили 33,14 и 1,49 соответственно, для субстанции производства Морепен Лабораториз Лимитед (Индия) составили 39,57 и 1,65 соответственно), также свидетельствовали об очень

плохой сыпучести субстанций. Из этого следует, что для изготовления твердой лекарственной формы дезлоратадина (таблеток) необходимо либо введение таких вспомогательных веществ, которые обеспечат необходимые технологические характеристики таблетуемой массе для последующего прямого прессования, либо использование в качестве способа таблетирования влажной грануляции.

Таблица 1

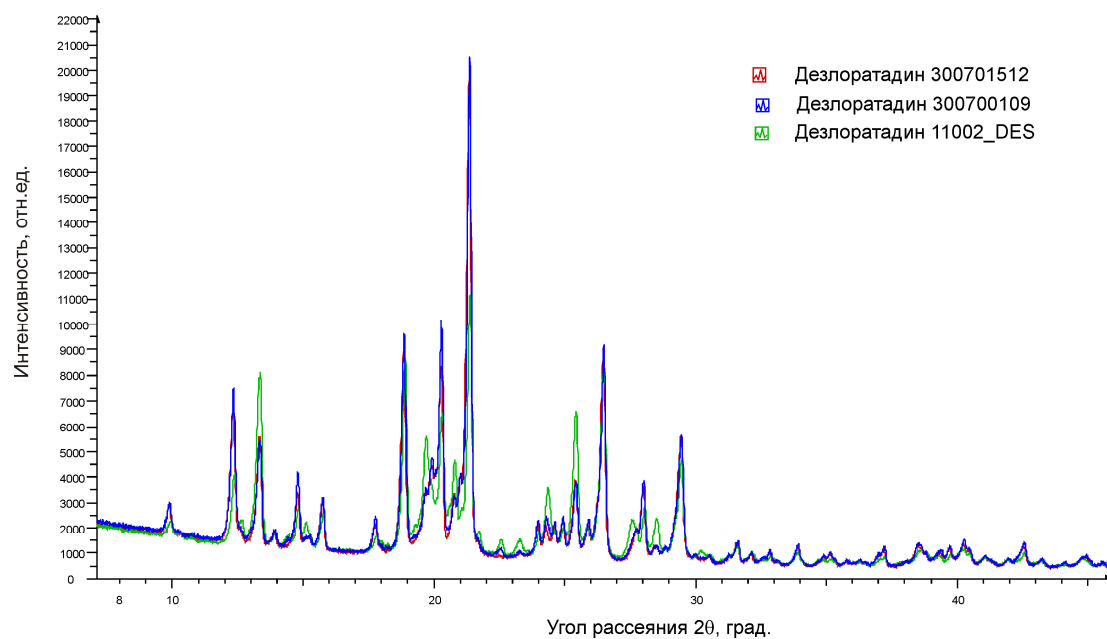
Технологические характеристики субстанции дезлоратадина производства Абик Лтд. (Израиль) и Морепен Лабораториз Лимитед (Индия)

Наименование субстанции	Содержание воды, %	Фракционный состав, %					Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность (без уплотнения), г/см ³	Насыпная плотность (с уплотнением), г/см ³
		Фракция 0,1 мм	Фракция 0,25 мм	Фракция 0,5 мм	Фракция 1 мм	Фракция 1,6 мм			
Дезлоратадин, Абик Лтд., Израиль	0,18 ±0,09	69,60 ±1,42	19,05 ±0,42	6,77 ±0,36	3,72 ±0,59	0,86 ±0,27	0	0,23 ±0,09	0,35 ±0,11
Дезлоратадин, Морепен Лабораториз Лимитед, Индия	0,48 ±0,11	53,72 ±1,45	20,56 ±0,23	10,69 ±0,84	9,85 ±0,73	5,18 ±0,55	0	0,22 ±0,05	0,37 ±0,10

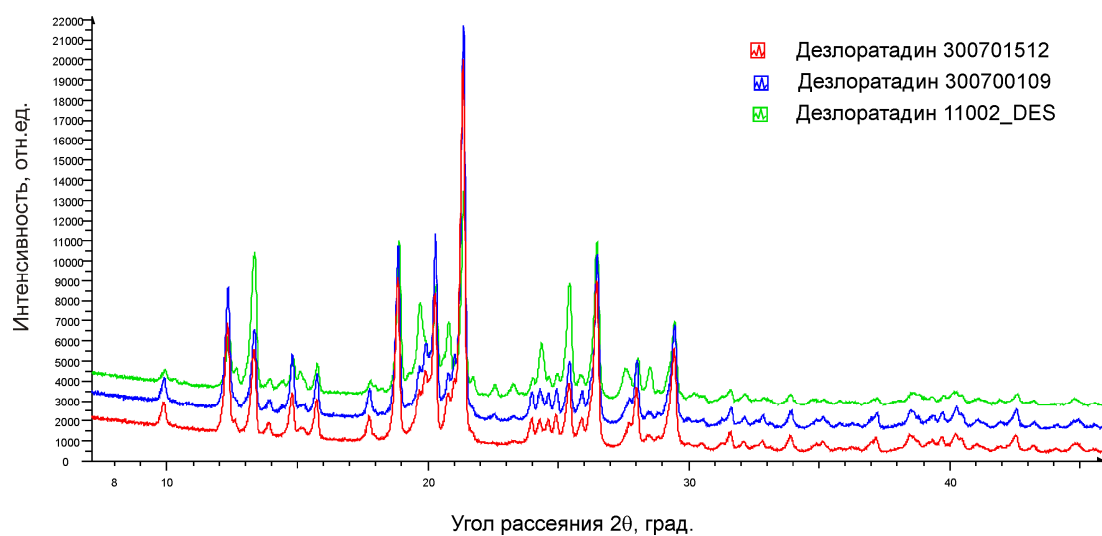
Из полученных результатов также видно, что субстанции дезлоратадина различных производителей отличаются друг от друга по содержанию воды, (таблица 1) при этом образец производства Абик Лтд. (Израиль) содержит в 2 раза меньше воды, чем субстанция индийского производства. Данный параметр может сыграть существенное значение при последующем прессовании и хранении лекарственной формы. По фракционному составу у субстанций дезлоратадина различных производителей значимых различий не обнаружено.

Для более детального изучения субстанций дезлоратадина были проведены рентгенодифракционные исследования. Образцы субстанций предварительно измельчались и помещались в стандартную кювету или наносились на кремниевую пластинку, уменьшающую фоновое рассеяние. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов рассеяния 2θ 3 - 80°, шаг 0.008°, время набора спектра в точке 0.1 – 0.3 сек. Для каждого из образцов было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных, усреднение которых позволяло добиться уменьшения статистических погрешностей и исключения ложных пиков на дифрактограммах. Для идентификации кристаллических фаз были использованы База данных порошковой дифрактометрии (ICDD PDF-2, Release 2005) и Кембриджская база

кристаллоструктурных данных (CCDC, Version 5.29). Фрагменты полученных дифрактограмм приведены на рисунках 1 а, б.



(а)



(б)

Рис.1 (а) Экспериментальные дифрактограммы для трех исследованных образцов дезлоратадина: **красная (1)** кривая – 300701512, **синяя (2)** кривая – 300700109 и **зеленая (3)** кривая – образец 11002-DES. (б) Для наглядности те же кривые произвольно сдвинуты друг относительно друга по оси интенсивности

Сравнение дифрактограмм образцов 11002-DES (Морепен Лабораториз Лимитед), 300701512 и 300700109 (Абик Лтд. (Израиль) друг с другом показывает совпадение положения преимущественного большинства дифракционных максимумов (рис.1 (а)), что свидетельствует о структурной идентичности трех поликристаллических образцов. Небольшие различия в форме и интенсивности нескольких дифракционных пиков могут

быть связаны с некоторым различием степени дисперсности порошков и незначительным текстурированием образцов, возникающим при их выравнивании на поверхности держателя.

В то же самое время наблюдается закономерное увеличение интенсивности дифракционных пиков в области углов 2θ 21°, 22-24° и 27-29° (Рис.1 (б)) при переходе от образца 300701512 к образцам 300700109 и 11002-DES, что может свидетельствовать о наличии в образцах дополнительной кристаллической фазы и изменениях ее содержания в разных образцах.

Поиск подходящих для идентификации экспериментальных рентгеновских дифрактограмм для дезлоратадина в Базе данных порошковой дифрактометрии PDF-4 не привел к положительным результатам.

В дополнение к данным порошковой дифракции был выполнен структурный поиск в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC), в которой аккумулированы кристаллографические сведения, полученные в результате выполнения рентгеноструктурных экспериментов с монокристаллами соединений. Для анализируемого соединения – дезлоратадина - были обнаружены результаты монокристалльного эксперимента. Согласно данным CCDC моноклинные кристаллы соединения 8-Chloro-11-(4-piperidinylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo(4,5)cyclohepta-(2,1-b) pyridine, $C_{19}H_{19}ClN_2$, (Desloratadine, Clarinex, Aerius) (код соединения GENXEX) имеют следующие параметры элементарной ячейки при 100К: $a=6.934(1)$ Å, $b=11.998(2)$ Å, $c=9.469(1)$ Å, $\beta=107.37(0)^\circ$, $V = 751.82$ Å³, $Z=2$, пространственная группа $P 2_1$ [6].

На основании имеющихся для данного соединения кристаллографических данных и координат атомов нами была рассчитана теоретическая порошковая дифрактограмма, имитирующая дифракционную картину от поликристаллического образца и показанная на рисунке 2 отдельно, а на рисунке 3 в соответствующем другим кривым масштабе для удобства сравнения.

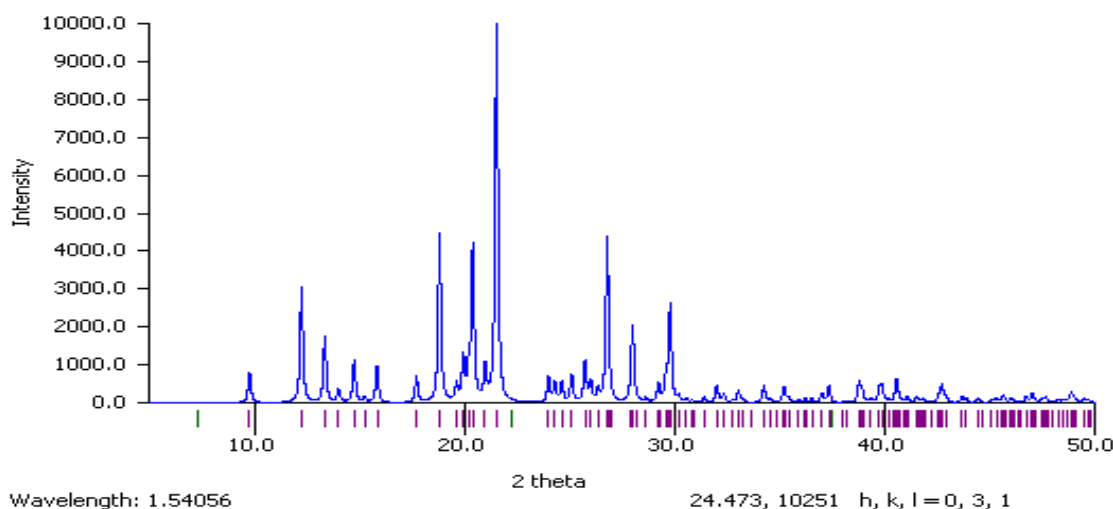


Рис. 2 Дифрактограмма, рассчитанная на основе монокристалльных данных из Кембриджской базы данных для дезлоратадина (реф.код. GENXEX)

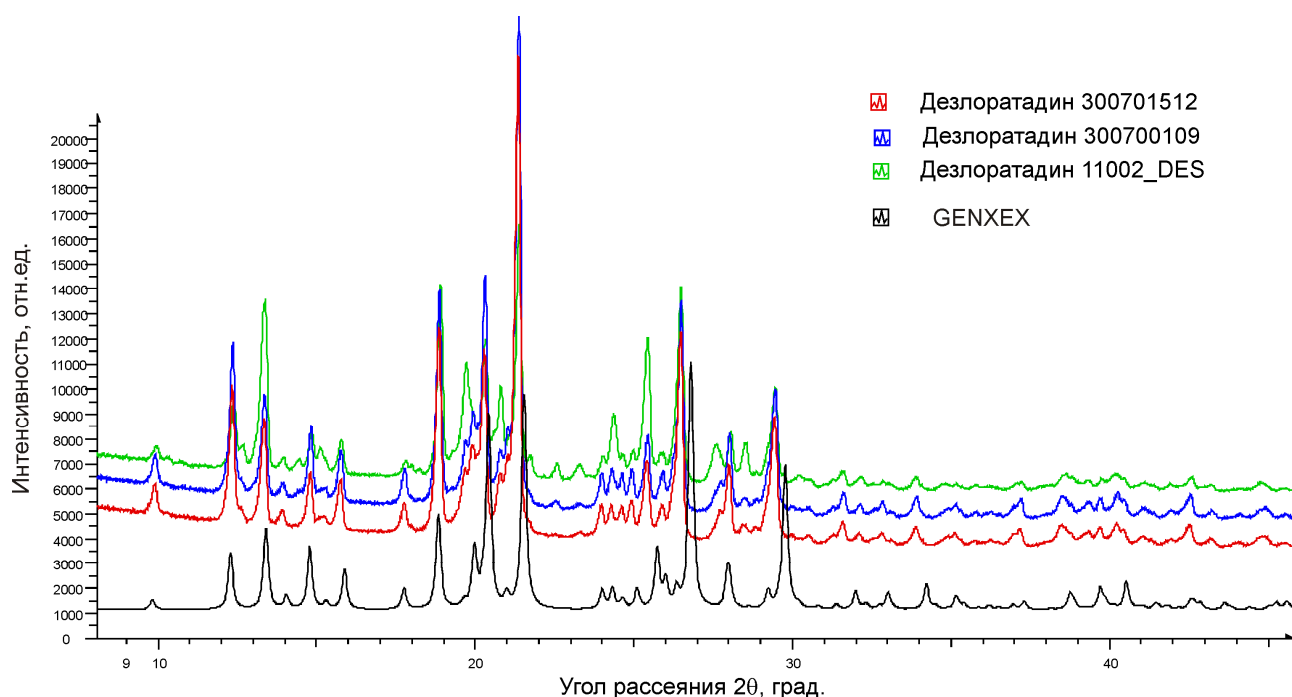


Рис. 3 Экспериментальные дифрактограммы для трех исследованных образцов дезлоратадина: **красная** кривая – 300701512, **синяя** кривая – 300700109 и **зеленая** кривая – образец 11002-DES. Черным цветом показана дифрактограмма, рассчитанная на основе монокристалльных данных для дезлоратадина (реф.код. GENXEX).

Окончательная идентификация трех исследуемых поликристаллических образцов была выполнена с использованием данной теоретической рентгеновской порошковой дифрактограммы. Сравнение экспериментальных данных с теоретической дифрактограммой указывает на совпадение положения и формы дифракционных пиков, соответствующих кристаллической форме GENXEX, с экспериментально наблюдаемыми пиками для всех трех образцов и подтверждает тот факт, что все три исследуемых образца преимущественно содержат данную кристаллическую форму дезлоратадина. Кроме этого, все три исследуемых образца содержат и небольшое количество другого кристаллического вещества.

Поиск литературных сведений о кристаллических формах дезлоратадина привел нас к информации, подтверждающей существование нескольких полиморфных модификаций дезлоратадина [7]. При этом, в то время как для первой формы известны данные монокристалльного эксперимента – соединение с кодом **GENXEX** представляет собой полиморфную форму I, для формы II подобных сведений нет. Однако, как оказалось, известны данные порошковой рентгеновской дифракции для смесей двух полиморфных форм дезлоратадина. Так, в патенте США US 20040242619 A1 [7] содержатся сведения как о получении индивидуальных полиморфных форм I и II дезлоратадина, так и смесей двух

полиморфных форм дезлоратидина различного состава и приводятся дифрактограммы для смесей с различным соотношением компонентов, полученные при различных условиях (изменение температуры и влажности). В частности, на рисунке 4 приведены взятые из патента US20040242619A1 дифрактограммы смесей двух полиморфов при изменении их соотношения. Сравнение наших экспериментальных данных с представленными дифрактограммами позволило сделать заключение, что все три исследованных нами образца представляют собой смеси двух полиморфных форм дезлоратадина, причем соотношения компонентов во всех трех образцах несколько различаются. Сравнение с дифрактограммами, приведенными на рисунке 3, указывает на то, что в трех образцах соотношение компонентов различно и меняется в ряду 300701512 - 300700109 - 11002-DES в сторону увеличения содержания полиморфа II дезлоратадина, при этом общий диапазон изменения соотношения компонентов смесей, вероятно, ограничен областью от 84:16 до 75:25.

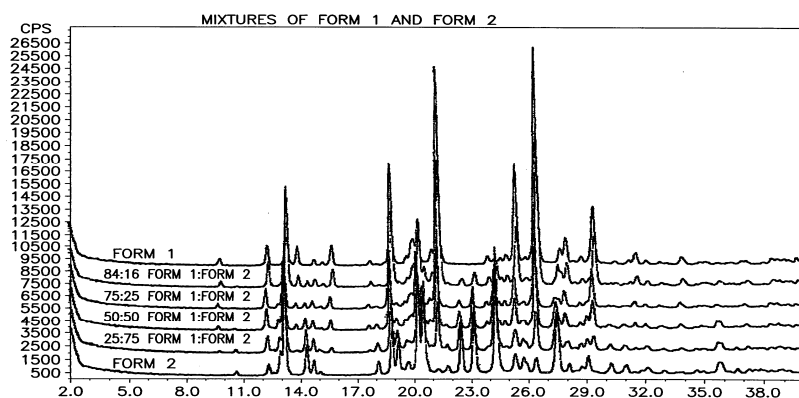


Рис. 4 Экспериментальные дифрактограммы для смесей двух полиморфных модификаций дезлоратадина при различном их соотношении (рисунок из патента [7]).

В патенте США US 20060223841 A1 [8] сравнивали физические свойства полиморфных форм I и II со свойствами их физических смесей (25:75, 50:50, 75:25, 84:16 полиморфных форм I и II). Было обнаружено, что полиморфные смеси с различными составами имеют неизменные физические свойства по сравнению с отдельными полиморфными формами I и II. Однако, даже если существуют полиморфные превращения, теплофизические свойства субстанций остаются неизменными [8]. Следовательно, обе субстанции являются подходящими для последующего получения готовой лекарственной формы. Однако, при изготовлении и хранении готовой лекарственной формы наличие воды в субстанции играет существенную роль: при большем содержании воды возрастает количество посторонних примесей, готовые таблетки могут цементироваться в процессе хранения, а также ухудшается сыпучесть таблетуемой смеси. Однако, следует иметь в виду, что имеющаяся в образцах вода является адсорбционной, а не кристаллизационной, т.е.

не входит в кристаллическую упаковку соединений, а накапливается на границах кристаллитов.

В результате всех проведенных исследований было принято решение об использовании субстанции дезлоратадина производства Абик Лтд. (Израиль) исходя из меньшего содержания в ней воды для последующего прессования таблеток и изучения качества и стабильности при хранении лекарственных форм.

Список литературы

1. Данилычева И.В. Дезлоратадин - повышенные дозы в лечении холодовой крапивницы: теория и практика // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 58 – 63.
2. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Астма и аллергия. – 2010. – №1-2. – С. 70 – 76.
3. Geha R.S., Meltzer E.O. Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine // J Allergy Clin Immunol. – 2001. – Vol. 107 (4). – P. 751–762.
4. EVA v.11.0.0.3. User Manual. SOCABIM 2005.
5. TOPAS/TOPAS R/TOPAS P. User Manual. BRUKER. AXS GmbH, Karlsruhe, West Germany. 2005. - 88p.
6. P.M.Bhatt, G.R.Desiraju, 2006, *Acta Crystallogr., Sect.C: Cryst.Struct. Commun.*, 62, p. 362
7. Patent № US 20040242619 A1 " Processes for preparation of polymorphic forms of desloratadine " // Zoltan Toth, Viktor Gyollai, Adrienne Kovacsne-Mezei, Csaba Szabo, Judith Aronhime, Claude Singer appl. 12.03.2004, publ. 02.12.2004.
8. Patent № US 20060223841 A1 "Stable Pharmaceutical composition of desloratadine and processes for preparation of polimorphic forms of desloratadine" // Zoltan Toth, Piroaska Kovacs, Csaba Peto, Adrienne Kovacsne-Mezei Toth appl. 17.11.2005, publ. 22.06.2006.

Рецензенты:

Абдуллина С.Г., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

Шакирова Д.Х., д.ф.н., профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.