

СВЕРХКРИТИЧЕСКАЯ ФЛЮИДНАЯ МИКРОНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РИСПЕРИДОН

¹В. Н. Баграташвили*, ²А. М. Егоров, ¹Л. И. Кротова, ¹А. В. Миронов,
¹В. Я. Панченко, ³О. О. Паренаго, ¹В. К. Попов, ⁴И. А. Ревельский,
¹П. С. Тимашев, ¹С. И. Цыпина

¹Учреждение Российской академии наук Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Троицк, Московская обл., Россия

²ЗАО «Рафарма», Москва, Россия

³Учреждение Российской академии наук Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова, Москва, Россия

⁴Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

*bagrat@laser.ru

Поступила в редакцию 17.04.2011 г.

Проведено сравнительное исследование процессов сверхкритической флюидной микронизации фармацевтической субстанции рisperидон с исходным размером частиц 50—100 мкм методами RESS и SAS с целью увеличения биодоступности рisperидона как лекарственного средства. Оба метода позволяют получать частицы рisperидона различной формы размером 5—20 мкм. Однако метод SAS является более предпочтительным, т. к. в отличие от метода RESS не приводит к загрязнению рisperидона органическими растворителями, используемыми в обоих процессах, или какими-либо иными примесями, а также позволяет варьировать форму и размер частиц. Показано, что в процессе микронизации рisperидона методом SAS происходит изменение его полиморфной формы с триклинной на моноклинную.

Ключевые слова: СКФ микронизация, рisperидон, полиморфизм.

ВВЕДЕНИЕ

Микронизация (или измельчение) гидрофобных фармацевтических субстанций с целью получения частиц субмикронных и микронных размеров является общепринятым способом повышения их биодоступности в плазме крови (или в области ткани/органа мишени) за счет увеличения скорости их растворения в водной среде. Так, например, микронизация даназола (антигонадотропного средства, применяемого при лечении доброкачественных опухолевых заболеваний) методом сушки при заморозке («freeze drying») увеличивает скорость его растворения в воде более чем в 2 раза [1]. Микронизация ибупрофена (нестероидного анальгетика широкого спектра действия) до размера 5 мкм [2] в несколько раз повышает скорость его поступления в системный кровоток. В то же время, хорошо развитые сегодня традиционные методы микронизации лекарственных субстанций (см., например, [3]) обладают рядом существенных недостатков. Механические и термические воздействия, которым подвергаются исходные субстанции при дроблении, механическом помоле, сушке при распылении из растворов или заморозке, могут приводить к снижению их терапевтической эффективности и появлению следовых количеств токсичных примесей.

В последние годы в мире интенсивно ведутся разработки сверхкритических флюидных (СКФ) технологий синтеза новых высокоэффективных лекарственных форм, основанных, главным образом, на методах RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution — быстрое расширение сверхкритического раствора) [4—5]) и SAS (Supercritical Anti-Solvent precipitation — осаждение в сверхкритическом антирастворителе) [6]). В качестве примера можно привести работы по микронизации ампициллина [7] и гризеофульвина [8] с использованием сверхкритического диоксида углерода (СК-СО₂), наиболее широко применяемого сверхкритического флюида. Эти методы позволяют проводить эффективную микронизацию неполярных или слабополярных вязких и маслообразных субстанций, что, несомненно, способствует как расширению спектра современных комбинированных лекарственных средств (ЛС), так и повышению их терапевтической эффективности. При этом возможность переработки того или иного ЛС методом RESS зависит от его растворимости в сверхкритическом диоксиде углерода, что, вообще говоря, сужает круг биологически активных соединений, пригодных для такой микронизации. Для преодоления этих ограничений в ряде случаев возможно использование небольших количеств органических соразтворителей, существенно повышающих растворяющую способность СК-СО₂. В методе SAS водный или полярный органический растворитель с растворенным в нем микронизируемым веществом приводится в контакт с СК-СО₂, при этом растворяющая способность образующейся среды резко падает и происходит осаждение нерастворимых в СК-СО₂ микрочастиц вещества.

Современные СКФ технологии позволяют получать микрочастицы лекарственных субстанций с заданным распределением по размерам, определенной формой, кристаллической структурой и морфологией поверхности. Кроме того, использование СКФ методов для получения фармацевтических препаратов дает возможность сократить количество различных стадий, используемых в традиционных технологиях, и упростить весь производственный процесс. Применение СК-СО₂ в качестве растворителя (или антирастворителя) позволяет создавать универсальные, экологически безопасные системы микронизации с гибко контролируруемыми параметрами воздействия на биоактивные соединения.

В настоящей работе исследованы процессы СКФ микронизации фармацевтической субстанции рисперидон (см. рис. 1, брутто-формула C₂₃H₂₇FN₄O₂) — высокоэффективного лекарственного психотропного препарата [9], оказывающего антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие, применяющегося для лечения шизофрении, а также в терапии некоторых форм биполярного расстройства, психотической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и синдрома Туретта. Его терапевтическая эффективность в значительной

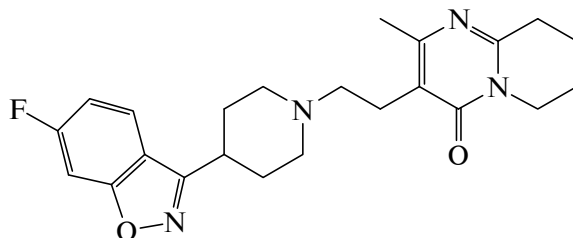


Рис. 1. Структурная формула рисперидона

степени зависит от биодоступности, определяемой, главным образом, скоростью растворения в водных средах. Проведено сравнительное исследование использования методов RESS и SAS для получения частиц рисперидона микронной дисперсности, а также влияния процессов СКФ микронизации на физико-химические характеристики получаемых субстанций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходной субстанции использовался мелкодисперсный (характерный размер частиц 50—100 мкм) порошкообразный рисперидон производства Jubilant Organosys Ltd. (г. Нанжангуд, Мусоре, Индия).

СКФ микронизация проводилась на установках RESS-100 и SAS-200 Base (производства фирмы Thar SCF, Питтсбург, США). В работе использовался диоксид углерода (ОСЧ, ГОСТ 8050-85) производства Балашихинского кислородного завода (г. Балашиха, Московская обл.). В качестве органического растворителя (в методе SAS) и соразтворителя (в методе RESS) использовался хлороформ, выбор которого обусловлен хорошей растворимостью в нем рисперидона (а также его хорошей растворимостью в СК-СО₂) и низкой вязкостью получаемых растворов в пределах использованных концентраций. В работе использовался хлороформ (ХЧ, ТУ 2631-001-29483781-04) ХИММЕД (г. Москва).

Изучение морфологии поверхности микрочастиц рисперидона до и после их обработки в СК-СО₂ проводилось методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе LEO 1450 (Карл Цейс, Германия). Для этого небольшое количество исследуемого порошка наносилось на проводящую (углеродную) клейкую ленту, на которую затем методом плазменного напыления наносилась тонкая (около 0,05 — 0,1 мкм) пленка золота, обеспечивающая требуемую электропроводность.

Для анализа примесей хлороформа, вносимых при его использовании в качестве соразтворителя, использовали совмещенный метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Анализ проводили на хроматомасс-спектрометре TraceGC ultra-trace DSQ (Thermo Finnigan, США) с капиллярной колонкой RTX-1MS (100 % диметилполисилоксан) 30 м × 0,32 мм × 0,25 мкм; в качестве газаносителя использовали гелий марки А. Анализ возможного изменения содержания нелетучих технологических примесей в образцах, вызванного процессом СКФ микронизации рисперидона, проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектированием (ВЭЖХ УФ) на длине волны 260 нм. Использовали жидкостный хроматограф PerkinElmer Series 200; объем петли составлял 20 мкл. Разделение осуществляли на колонке Phenomenex Luna C18 (150 × 2 мм, размер частиц неподвижной фазы 5 мкм) при скорости потока элюента (ацетонитрил) 0,4 мл/мин. Навески образцов рисперидона перед анализом растворяли в метаноле. Концентрация рисперидона во всех образцах составляла $1,3 \cdot 10^{-6}$ г/мкл.

Исследование полиморфных форм рисперидона и их трансформаций в результате СКФ обработки исходной субстанции осуществлялось методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) на спектрометре HR800, представляющем собой интегрированную микро-КР систему, в которой конфокальный микроскоп объединен с ахроматическим спектрографом типа Черни-Тернера с фокусным расстоянием 800 мм, оснащенным отражательной оптикой и двумя сменными решетками.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микронизация методом RESS

Процесс быстрого расширения сверхкритического раствора предполагает распыление предварительно растворенного в СКФ вещества через сопла различных размеров в приемную камеру с низким (или атмосферным) давлением. При распылении плотность флюида уменьшается, что приводит к понижению его растворяющей способности, далее — к образованию пересыщенного раствора и, в результате, к образованию мелкодисперсной фазы. Происходит процесс нуклеации субстрата с образованием мельчайших частиц (с диаметром от сотен нанометров до десятков микрон), которые можно собирать из потока газа с помощью специальной приемной камеры или дополнительных систем осушки готового мелкодисперсного порошка (например, с использованием центробежного циклона). Метод RESS может быть использован для микронизации низкомолекулярных субстратов различной природы, а также некоторых полимеров, обладающих хорошей растворимостью в сверхкритическом флюиде. В процессе RESS допускается использование сорастворителей для повышения концентрации целевого субстрата в распыляемой смеси.

Структура и морфология получаемых микрочастиц зависят как от физико-химической природы исходной субстанции (степень кристалличности и растворимость в сверхкритическом флюиде), так и от параметров самого процесса RESS (температура и давление СКФ смеси в автоклаве, величина градиента давления между автоклавом и приемной камерой, диаметр и конфигурация инжекционного сопла и т. д.) [10].

Для получения микронизированной субстанции рисперидон использовали импульсно-периодический режим RESS с длительностью импульса инъекции рабочей смеси 0,5 с при скважности 10 с использованием СК-СО₂ в качестве СКФ растворителя. Эксперименты проводились на модифицированной установке RESS-100 с дополнительным электромагнитным инжекционным клапаном и улучшенной системой сбора готового продукта, изготовленной на основе узлов коммерческой установки Mini Spray Dryer B-290 (производство Buchi Labortechnik AG, Швейцария).

В экспериментах использовали нижеследующую последовательность операций. Вначале исходную фракцию рисперидона 4 г с характерными размерами частиц около 50—100 мкм (рис. 2) загружали в автоклав высокого давления. Затем автоклав герметизировали, проверяли на отсутствие течи, после чего автоклав заполняли диоксидом углерода до заданного давления.

Процесс растворения активного вещества проводили в течение 120 мин при постоянном перемешивании штатной мешалкой со скоростью 100 об/мин. Рабочие параметры процесса для разных образцов варьировали по давлению от 10 до 20 МПа, по температуре — от 40 до 80 °С; при этом температура сапфирового сопла составляла 60 °С. Выброс полученного раствора в сборную камеру, находившуюся при атмосферном давлении, проводили в импульсно-периодическом режиме (продолжительность инжекционных импульсов варьировали от 0,5 до 5 с); при этом за каждый максимальный импульс давление в автоклаве падало на 10 %. После завершения процесса микронизированный порошок рисперидона оставляли на 6 ч в камере для полного удаления следов растворителя из полученной фракции, после чего порошок собирали и хранили при температуре +4 °С.

Выбранный метод микронизации фармацевтической субстанции рисперидон позволяет получать микрочастицы со средним размером до 5 мкм. На рис. 3 приведены

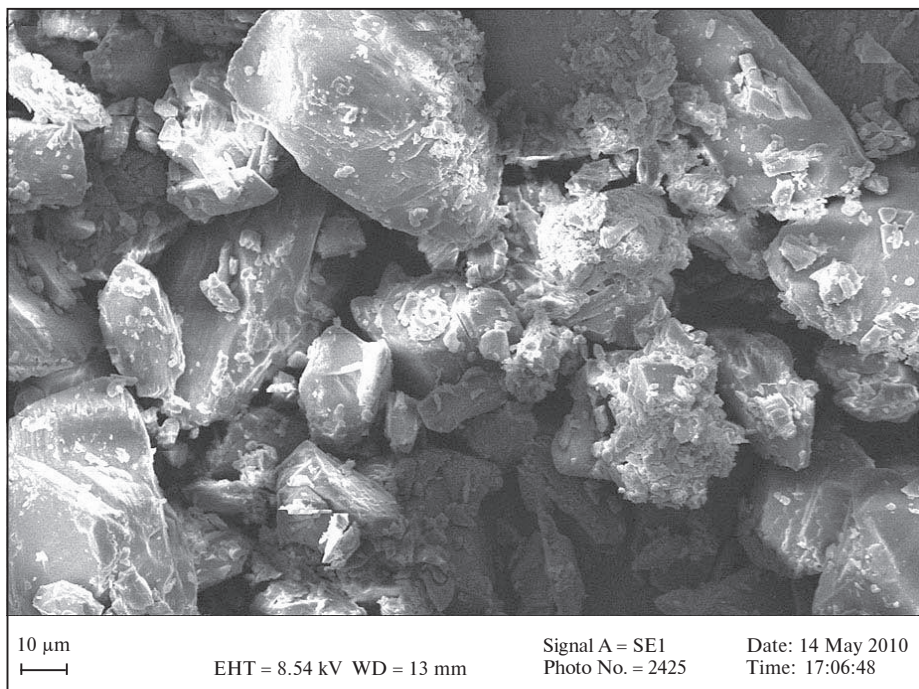


Рис. 2. СЭМ микрофотографии исходной субстанции рисперидон

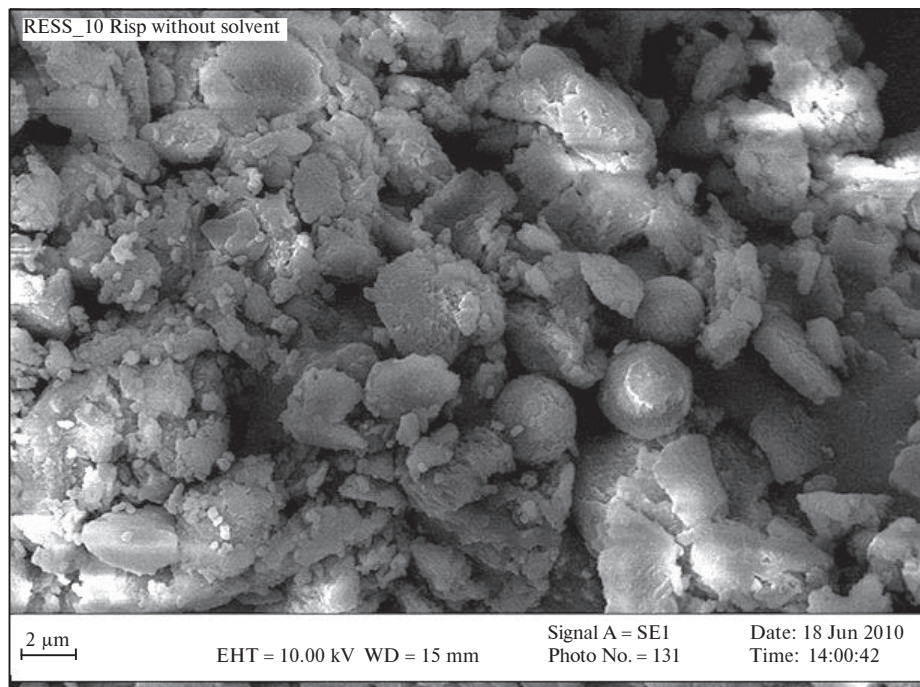


Рис. 3. Микрофотографии образца микронизованной субстанции рисперидон, полученной при 20 МПа, 60 °С

микрофотографии порошка рисперидона, полученного при давлении 20 МПа и температуре 60 °С. Видно, что при таких условиях протекания процесса не только происходит микронизация субстанции рисперидон, но и существенно изменяется форма и структура частиц. После декомпрессии происходил выброс растворенной в диоксиде углерода фракции рисперидона, сопровождающийся процессом быстрой нуклеации субстрата с образованием субмикронного порошка. Полученный порошок обладал слабой адгезией к стенкам приемного сосуда, что существенно упрощало процесс сбора готового порошка. Основным недостатком такого подхода является низкий выход готового порошка (около 1 — 5 % мас.).

На следующем этапе исследований для повышения выхода микронизованного порошка был использован соразтворитель — хлороформ. Необходимость его использования обусловлена низкой растворимостью исходного рисперидона в СК-СО₂, что в результате приводило к низкому выходу готового порошка. Хлороформ загружался в камеру вместе с исходным рисперидоном в массовом соотношении 1 : 10 (в дальнейшем это соотношение варьировалось).

На рис. 4а представлена микрофотография СЭМ образца, полученного при давлении 10 МПа и температуре 40 °С. Видно, что большие частицы рисперидона состоят из более мелких кристаллитов, т. е. в процессе нуклеации происходит агрегация кристаллических частиц. Если предположить, что при низком давлении диоксида углерода (следовательно, при меньшем объемном соотношении СО₂ : хлороформ) выход соразтворителя из готового порошка происходит медленнее, то, соответственно, процесс образования частиц (нуклеации) и следующий за ним процесс роста кристаллов происходят не только во время декомпрессии струи из системы сопел, но и после адсорбции частиц на стенках приемного сосуда. Таким образом, процесс выведения растворителя из полученной субстанции менее контролируем, поскольку скорость вывода диоксида углерода много выше, чем хлороформа, а также из-за того, что хлороформ является более эффективным растворителем для рисперидона. Исходя из вышеизложенного, следующий образец (рис. 4б) был получен при давлении диоксида углерода 20 МПа. Характерно, что полученные частицы при таких параметрах процесса уже не обладают разветвленной структурой, которая наблюдалась в предыдущем образце, и имеют более регулярную форму. Также повышение давления привело к небольшому увеличению среднего размера частиц с 5 — 10 мкм для первого образца до 20 — 30 мкм для второго.

Благодаря использованию соразтворителя выход готового продукта существенно повысился и составил более 70 %, однако серьезным недостатком использования соразтворителя являлся процесс агрегации микронизованных частиц рисперидона за счет наличия в их окружении хлороформа. Еще одним недостатком использования соразтворителя являлось перерастворение микронизованной фракции субстрата уже на стенках, также, возможно, связанное с большим содержанием хлороформа в атмосфере приемного сосуда.

Для снижения количества соразтворителя и уменьшения размера частиц следующий образец (рис. 5а) был получен при температуре 60 °С и при соотношении рисперидон : хлороформ = 1 : 7. Как видно, средний размер частиц в этом случае уменьшился до 15 — 18 мкм. Однако снижение количества растворителя сказалось и на количественном выходе микронизованной фракции, который понизился более чем на 20 %. Дальнейшее понижение соотношения рисперидон : хлороформ до 1 : 3 не приводило к существенным изменениям в структуре; помимо этого наблюдался незначительный рост размеров частиц (рис. 5б). При этом из-за еще более сильного падения выхода целевого продукта дальнейшее понижение

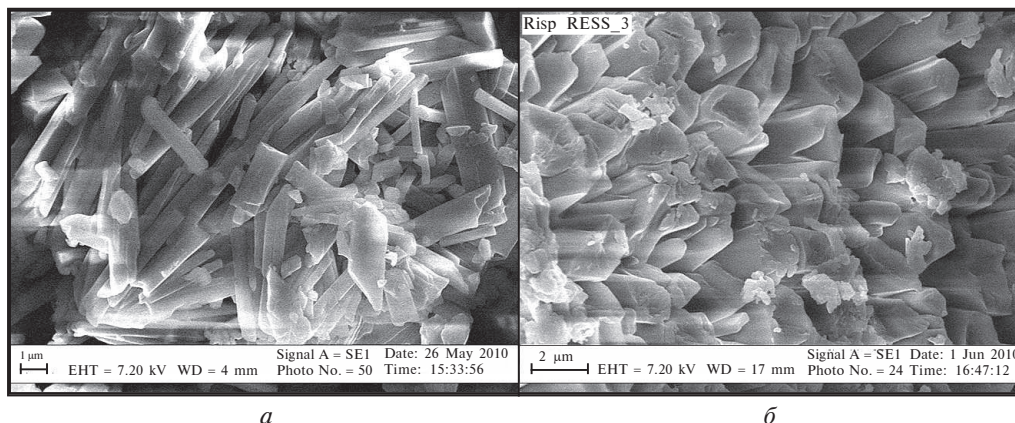


Рис. 4. Микрофотографии образца микролизованной субстанции рisperидон, полученной при:

a — 10 МПа, 40 °С; *б* — 20 МПа, 40 °С; массовое соотношение хлороформ : рisperидон = 1 : 10

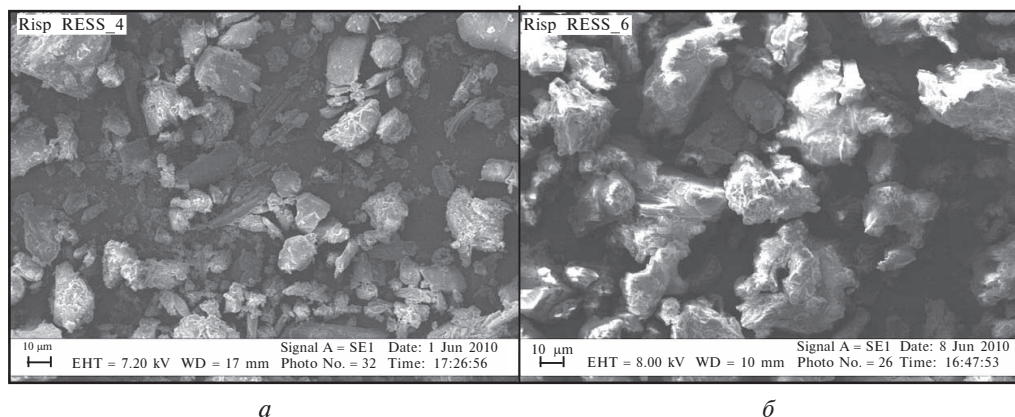


Рис. 5. Микрофотографии образца микролизованной субстанции рisperидон, полученной при 20 МПа, 60 °С; соотношении рisperидон : хлороформ, равном:

a — 1 : 7; *б* — 1 : 3

соотношения рisperидон : хлороформ и в целом наработка образцов при этих параметрах процесса были нецелесообразны.

Очевидно, что при использовании хлороформа в качестве соразтворителя при микролизации рisperидона одним из важнейших является вопрос о возможном загрязнении полученных микрочастиц хлороформом. С целью прямого определения содержания хлороформа в микролизованных микрочастицах рisperидона был использован метод ГХ-МС. Для проведения анализа предварительно отработывали условия определения методом ГХ-МС паров хлороформа с использованием статического парофазного анализа. Отбирали аликвоту хлороформа микрошприцем и вносили в склянку, которую герметично закрывали и устанавливали в термостат, нагретый до 60 °С, на непродолжительное время. Далее доставали склянку из термостата и сразу проводили анализ паровой фазы, отбирая пробу газовым шприцем и вводя в инжектор хроматографа в режиме с делением потока. Начальная температура термостата колонок составляла 30 °С. Самый интенсивный пик на хроматограмме был однозначно идентифицирован с помощью библиотеки масс-спектров NIST (Национальный институт стандартов и технологии, США) как хлороформ.

В отработанных условиях анализа хлороформа были проведены анализы исходных и микронизованных образцов рисперидона. Для этого навеску образца массой 20 мг переносили в виалу объемом 1,5 мл. Виалу закрывали и выдерживали при 60 °С в течение времени, необходимого для установления заданной температуры внутри виалы (определялось по показаниям введенной внутрь виалы термopары). Более длительная выдержка нецелесообразна, поскольку она не приводит к росту аналитического сигнала хлороформа. Далее пробу паровой фазы (объем 250 мкл) отбирали шприцем и вводили в инжектор газового хроматографа. Шприц после проведения анализа продували горячим гелием. До и после каждого эксперимента проводили холостые опыты.

Как следует из результатов измерений методом ГХ-МС, во всех образцах микронизованного рисперидона, полученных методом RESS с использованием хлороформа в качестве соразтворителя, обнаружены следы хлороформа, что подтверждается временами удерживания зарегистрированных пиков и результатами сравнения полученных масс-спектров с данными библиотеки масс-спектров NIST. Содержание хлороформа рассчитывали из сравнения площадей пиков на хроматограмме образцов рисперидона и хроматограмме паров хлороформа, образующихся в склянке при 60 °С из известной аликвоты (1 мкл). В 20 мг навески образцов, полученных методом RESS при соотношении рисперидон : хлороформ = 1 : 3, содержание хлороформа составило $2,0 \cdot 10^{-4}$ г (или $1,0 \cdot 10^{-2}$ %). При дальнейшем увеличении в процессе RESS концентрации хлороформа его содержание в образцах рисперидона также увеличивалось.

Проведенные нами методом ВЭЖХ УФ исследования содержания нелетучих технологических примесей в исходных образцах рисперидона и микронизованных методом RESS показали (после сравнения представленных хроматограмм с хроматограммами холостых опытов) наличие на всех хроматограммах одного интенсивного пика рисперидона (пик 3 на рис. 6) и, как минимум, четырех пиков технологических примесей, из которых два характеризуются меньшими временами удерживания по сравнению с рисперидоном (пики 1 и 2 на рис. 6) и два — большими (пики 4 и 5 на рис. 6). Остальные пики, присутствующие на хроматограмме рис. 6, наблюдались и в холостом опыте, т. е. при использовании чистого метанола, не

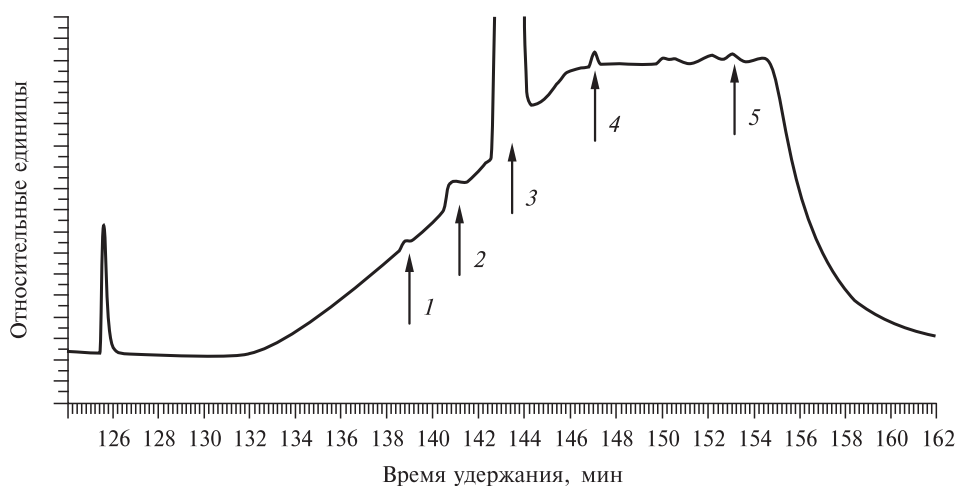


Рис. 6. Хроматограмма образца рисперидона, микронизованного методом RESS. Пик 3 соответствует рисперидону, пики 1, 2, 4 и 5 соответствуют технологическим примесям в нем

содержащего рисперидона. Оказалось, что концентрации технологических примесей (суммарно меньше 10^{-2} — 10^{-3} %) в рисперидоне не изменяются в результате процесса микронизации, и никаких новых пиков (отличающихся от пиков для исходного рисперидона) на хроматограммах не наблюдалось. Из проведенных хроматографических анализов можно сделать вывод, что осуществляемый на нашей установке процесс микронизации методом RESS не приводит к появлению в частицах хлороформа в случае его использования в качестве растворителя.

Таким образом, в импульсно-периодическом режиме RESS возможно эффективное проведение процесса микронизации субстанции рисперидон. При этом размер получаемых микрочастиц составляет 15 — 20 мкм. Основным недостатком метода RESS для получения мелкодисперсного порошка рисперидона с микронными размерами является наличие в конечной фракции остаточных следов хлороформа на уровне 10^{-2} %, который необходимо использовать в качестве соразтворителя для обеспечения высокой производительности процесса.

Микронизация методом SAS

В методе SAS находящийся под давлением CO_2 играет роль антирастворителя, необходимого для осаждения веществ из их раствора в органическом растворителе. Принцип такого процесса основан на взаимной растворимости сверхкритического флюида и растворителя и низком сродстве сверхкритического флюида по отношению к растворенному веществу. CO_2 диффундирует в органический растворитель, вызывая тем самым образование смешанной флюидной фазы. Изменение свойств среды приводит к снижению ее растворяющей способности и к конденсации (выделению из раствора) растворенного вещества.

СК- CO_2 является хорошим растворителем для хлороформа, поэтому впрыск раствора микронизируемой субстанции в непрерывный поток сверхкритической среды обеспечивает эффективное удаление соразтворителя. Кроме того, большое отношение объема СК- CO_2 к объему растворителя также способствует более полному удалению растворителя из микронизируемого вещества.

Раствор рисперидона в хлороформе с концентрацией 25 — 100 г/л готовился ультразвуковым перемешиванием и использовался без дополнительной фильтрации. Перед проведением СКФ микронизации в автоклав установки SAS-200 нагнетался CO_2 , прогревался до температуры 40 °С и далее термостатировался с точностью $\pm 0,5$ °С в течение всего эксперимента. Давление CO_2 в различных экспериментах составляло от 5 до 20 МПа. После установления в автоклаве равновесных условий производился либо непрерывный, либо импульсный впрыск раствора рисперидона при скоростях потока от 1 до 10 мл/мин. Собранные частицы помещали в герметичные стеклянные пробирки и хранили при температуре +4 °С для проведения дальнейших исследований.

С учетом того, что морфология получаемых образцов главным образом должна зависеть от факторов, определяющих начальные условия кристаллизации рисперидона и ее кинетику в процессе экстракции хлороформа сверхкритическим CO_2 , в качестве изменяемых параметров эксперимента были выбраны давление в автоклаве, концентрация исходного раствора, скорость его впрыска и скорость потока СК- CO_2 .

На рис. 7 представлены микрофотографии образцов микронизованного рисперидона, полученных при давлении СК- CO_2 8,5 МПа (рис. 7а), 10 МПа (рис. 7б) и 13 МПа (рис. 7в). Повышение давления приводит к увеличению размеров крупных образований, обладающих низкой механической прочностью, вероятно, вследствие дефектности структуры; они разрушаются до частиц с размерами менее 50 мкм.

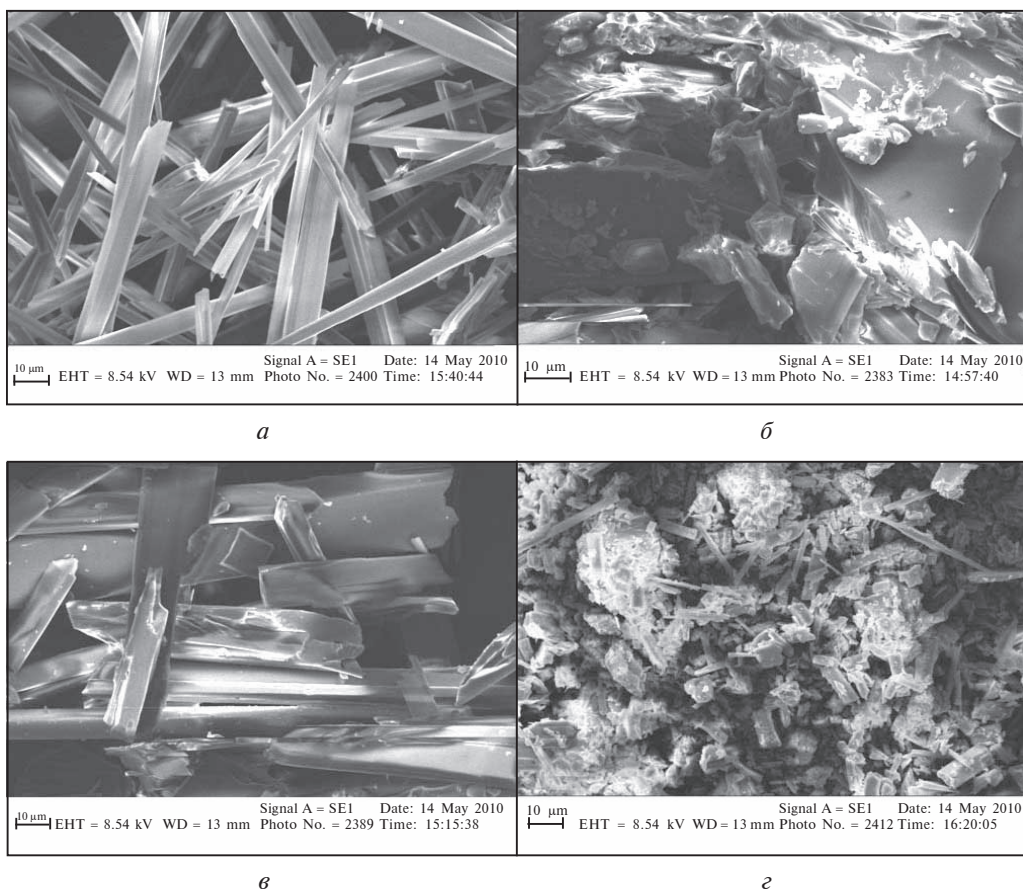


Рис. 7. СЭМ микрофотографии СКФ-микронизованного рисперидона, полученного из раствора в хлороформе с концентрацией 50 г/л при давлении СК-СО₂:

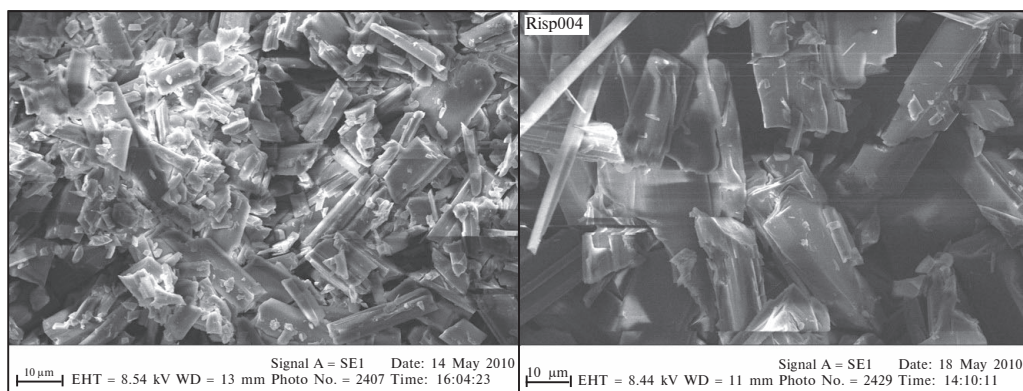
а — 8,5 МПа; *б* — 10 МПа; *в* — 13 МПа; *г* — 10 МПа из раствора с концентрацией 100 г/л

Поскольку СО₂ в газообразном состоянии (5 МПа) не растворяет хлороформ, то распада раствора рисперидона и, как следствие, его микронизации не наблюдается.

Увеличение концентрации рисперидона до 100 г/л не приводит к существенному изменению микроструктуры образцов (рис. 7 *г*). Тем не менее, содержание длинных стержнеобразных кристаллов невелико, а их размеры меньше по сравнению с образцами, полученными из растворов с концентрацией 50 г/л. Вероятно, это связано с тем, что кристаллизация происходит до того момента, когда раствор попадает на уже возникшие центры кристаллизации на стенках и дне сборочного сосуда, из-за чего ступенчатое увеличение размеров кристаллов невозможно, а укрупнение частиц идет только за счет коалесценции капель раствора во взвеси.

Изменение скорости потока раствора рисперидона привело к существенному изменению размеров получаемых частиц. На микрофотографиях (рис. 8) видно, что при снижении скорости потока с 5 до 1 мл/мин средний размер частиц увеличился практически вдвое и достиг ~100 мкм. Это обусловлено характером разбиения струи раствора, продавливаемой с различной скоростью сквозь сопло.

Все приведенные выше образцы обладают выраженной анизотропией, связанной с ростом кристаллов в процессе высаживания рисперидона из раствора в сверхкритических условиях. Однако при микронизации при условиях вблизи крити-



a

б

Рис. 8. Микрофотография микронизованного рисперидона, полученного из раствора в хлороформе с концентрацией 50 г/л при температуре 40 °С и давлении 10 МПа при скорости потока:

a — 5 мл/мин; *б* — 1 мл/мин

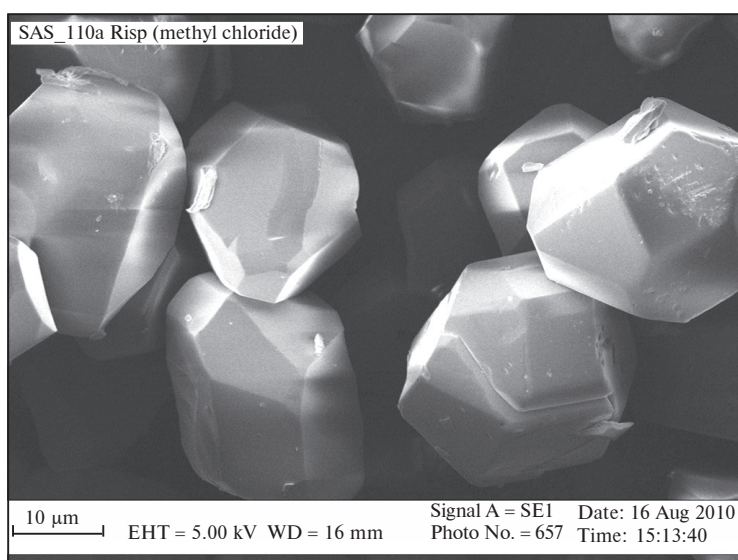


Рис. 9. Микрофотография микронизованного рисперидона, полученного из раствора в хлороформе с концентрацией 50 г/л при температуре 35 °С и давлении 7,5 МПа при скорости потока 5 мл/мин

ческой точки диоксида углерода (7,5 МПа, 35 °С) морфология образцов существенно изменяется и образуются многогранные частицы (рис. 9) с узким распределением по размерам и средним диаметром 20 мкм.

Вероятно, механизм образования частиц в таких условиях отличается от реализуемого в других условиях. В частности, наличие тепловой неоднородности сверхкритической среды в околоскритических условиях может приводить к образованию в автоклаве двух неравновесных фаз CO₂ (жидкой и сверхкритической), осаждению аэрозоля в жидком слое на дне, где и происходит окончательное отверждение. Тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Проведенное нами исследование методом ГХ-МС остаточного содержания хлороформа в микрочастицах рисперидона, полученных методом SAS, показало, что в отличие от рассмотренного выше метода RESS в них практически полностью отсутствуют следы хлороформа в пределах чувствительности использованного метода. Исследования, проведенные методом ВЭЖХ УФ, показали (как и в случае метода RESS) полную идентичность хроматограмм исходного и полученного методом SAS микронизованного рисперидона. Таким образом, можно сделать вывод, что осуществляемый на нашей установке SAS процесс микронизации рисперидона не приводит к появлению в частицах рисперидона видимых следов каких-либо новых примесей, включая и хлороформ.

Целевое вещество (рисперидон) подвергается в процессе микронизации перекристаллизации в условиях, отличных от используемых при его синтезе. В то же время известно, что у рисперидона имеется две основных полиморфных формы — триклинная (форма **A**) и моноклинная (форма **B**) [11]. Поэтому методом спектроскопии КР мы исследовали возможные изменения кристаллической структуры в процессе микронизации методом SAS. Сравнение полученных спектров комбинационного рассеяния исходного (рис. 10 *a*) и микронизованного методом SAS

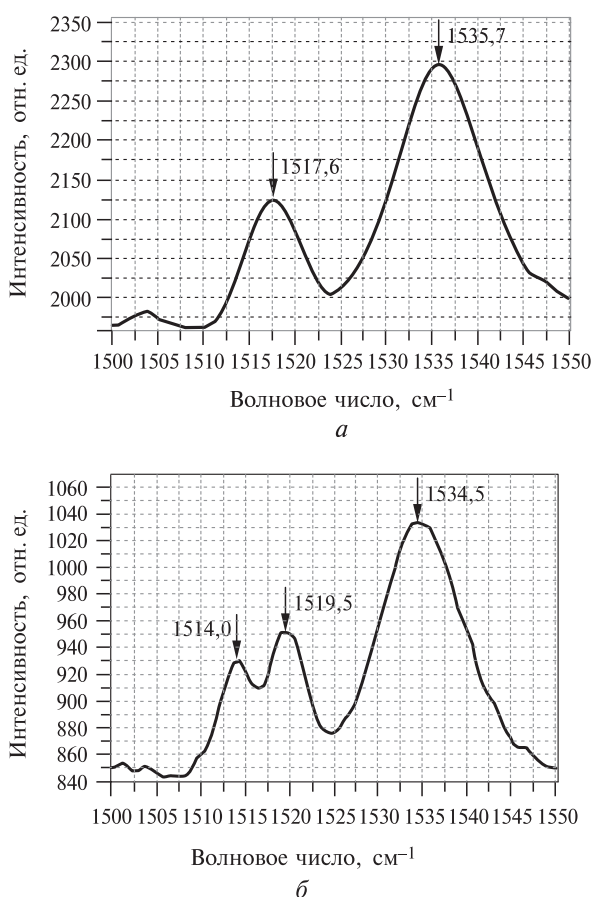


Рис. 10. Спектры КР порошка рисперидона:
a — исходного; *б* — микронизованного

(рис. 10 б) рисперидона указывает на изменение его кристаллической структуры в процессе СКФ обработки. Характерные пики в областях 1535 и 1517 см⁻¹ на рис. 10 а указывают на то, что исходный образец рисперидона имеет триклинную структуру (форма А). На спектре микронизованного методом SAS рисперидона вместо пика на 1517 см⁻¹ появляются характерные пики в областях спектра 1514 и 1519 см⁻¹, что соответствует форме В. Этот факт позволяет предположить переход рисперидона из формы А в форму В [12].

Выводы

Исследованы процессы СКФ микронизации фармацевтической субстанции рисперидон методами RESS (быстрое расширение сверхкритического раствора) и SAS (осаждение в сверхкритическом антирастворителе) с использованием сверхкритического диоксида углерода. Микронизация методом RESS без добавления соразтворителя позволяет получать микрочастицы рисперидона со средним размером до 5 мкм, однако выход готового микронизованного порошка не превышает 5 % мас. Использование в процессе хлороформа в качестве соразтворителя позволяет повысить выход готового микронизованного порошка до 70 %. При этом, однако, имеет место процесс агрегации микронизованных частиц рисперидона (за счет наличия в их окружении хлороформа), а, кроме того, микронизованные частицы содержат следы хлороформа.

Микронизация рисперидона методом SAS приводит в большинстве случаев к образованию анизометрических частиц размерами от 10 до 200 мкм с различным распределением по размерам, а при околосверхкритических условиях эксперимента — к образованию близких к сферическим частиц диаметром 20 мкм с узким распределением по размерам. В результате процесса SAS не происходит заметного загрязнения рисперидона органическими растворителями (используемыми в процессе SAS) или какими-либо новыми примесями. По данным спектроскопии комбинационного рассеяния в процессе микронизации рисперидона методом SAS происходит изменение его кристаллической структуры с триклинной на моноклинную. Влияние такого перехода на фармакологическую активность препарата требует дополнительного изучения.

Таким образом, метод SAS может быть использован для эффективной и высококачественной микронизации рисперидона, что важно для увеличения его биодоступности как лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rogers T.L., Overhoff K.A., Shah P., Santiago P., Yacaman M.J., Johnston K.P., Williams R.O. 3rd Eur. J. Pharm. Biopharm. 2003. Vol. 55. No. 2. P. 161.
2. Pathak P., Meziani M.J., Desai T., Sun Y.-P. J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. P. 10842.
3. Giry K., Péan J.M., Giraud L., Marsas S., Rolland H., Wüthrich P. International Journal of Pharmaceutics. 2006. Vol. 321. Issues 1—2. No. 14. P. 162.
4. Kim Y.H., Sioutas C., Fine P., Shing K.S. Powder Technology. 2008. Vol. 182. P. 354.
5. Hermsdorf D., Jauer S., Signorell R. Molecular Physics. 2007. Vol. 105. No. 8. P. 951.
6. Bahrami M., Ranjbarian S. J. of Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 40. P. 263.
7. Reverchon E., Della Porta G., Spada A. J. of Pharmacy and Pharmacology. 2003. Vol. 55. Issue 11. P. 1465.
8. Reverchon E., Della Porta G., Spada A., Antonacci A. J. of Pharmacy and Pharmacology. 2004. Vol. 56. Issue 11. P. 1379.
9. Bastaman T.K., Budiman R., Kumawardhani A., Amir N., Irmansyah R. Salan European Neuropsychopharmacology. 1996. Vol. 6. Supp. 3. C. O-22-9. P. 149.

10. Kayrak D., Akman U., Hortac S.U. *J. of Supercrit. Fluids*. 2003. No. 26. P. 17.
 11. Karabas I., Orkoula M.G., Kontoyannis C.G. *Talanta*. 2007. Vol. 71. P. 1382.
 12. 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.
-
-

SUPERCritical FLUID MICRONIZATION OF RISPERIDONE

**¹V. N. Bagratashvili, ²A. M. Egorov, ¹L. I. Krotova, ¹A. V. Mironov,
¹V. Ya. Panchenko, ³O. O. Parenago, ¹V. K. Popov, ⁴I. A. Revelsky,
¹P. S. Timashev, ¹S. I. Tsykina**

*¹Institute of Laser and Information Technologies, Russian Academy of Sciences,
Troitsk, Moscow region, Russia*

²ZAO «Rafarma»

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

⁴Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia

Comparative studies of supercritical fluid micronization processes of 50—100 mm size risperidone pharmaceutical substrate using RESS and SAS approaches are performed to enhance its bioavailability in human body. Both micronization approaches allow obtaining risperidone microparticles of 5—20 mm size. SAS approach, however, is more preferable for effective risperidone micronization, since unlike RESS it doesn't cause any detectable contamination of risperidone with organic co-solvent residuals (used in these processes) and also allows obtaining risperidone microparticles of different shapes. It was revealed that SAS micronization process causes a change of risperidone polymorphous form from triclinic to monoclinic.

Key words: SCF micronization, risperidone, polymorphism.



Для заметок

