

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

На правах рукописи

ЛАПУК СЕМЕН ЕВГЕНЬЕВИЧ

**АМОРФНЫЕ АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
ИНГРЕДИЕНТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И КИНЕТИЧЕСКАЯ
СТАБИЛЬНОСТЬ ПО ДАННЫМ КЛАССИЧЕСКОЙ И
СВЕРХБЫСТРОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ**

1.4.4. ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент

Герасимов Александр Владимирович

Казань – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1 Биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных препаратов..	11
1.1.1 Проницаемость и растворимость лекарственных препаратов	11
1.2 Методы увеличения растворимости.....	15
1.3 Получение аморфных лекарственных препаратов	19
1.3.1 Распылительная сушка	20
1.3.2 Сублимационная сушка	22
1.3.3 Экструзия горячего расплава.....	26
1.3.4 Распылительная сублимационная сушка.....	29
1.3.5 Аддитивные технологии.....	33
1.3.5 Высокоэнергетическое измельчение.....	35
1.4 Термодинамические и кинетические аспекты кристаллизации	40
1.5. Кинетическая устойчивость аморфного состояния и стеклообразующая способность.....	47
1.5.1 Классификация активных фармацевтических ингредиентов по склонности к кристаллизации	47
1.5.2 Стеклообразующая способность	48
1.5.2.1 Критическая скорость охлаждения расплава	48
1.5.2.2 Кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости	51
1.5.3 Неизотермическая кинетика кристаллизации	56
1.5.4 Изотермический подход к исследованию устойчивости аморфного состояния.....	58
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	60
2.1 Материалы	60
2.2 Синхронный термический анализ	62
2.3 Дифференциальная сканирующая калориметрия.....	63
2.4 Сверхбыстрая сканирующая калориметрия	65
2.5 Оптическая микроскопия	66
2.6 Определение критических скоростей охлаждения расплава.....	66
2.7 Определение кинетической хрупкости переохлажденной жидкости.....	68
2.8 Подходы неизотермической кинетики.....	69

2.8.1	Изоконверсионные подходы	69
2.8.2	Модельные методы	71
2.9	Изотермическая кинетика кристаллизации	73
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		75
3.1	Результаты синхронного термического анализа.....	75
3.2	Классификация исследованных соединений по склонности к кристаллизации.....	77
3.3	Критические скорости охлаждения расплава	78
3.3.1	Медленнокристаллизующиеся АФИ.....	78
3.3.2	Быстрокристаллизующиеся АФИ.....	80
3.3.3	Термически неустойчивые АФИ	83
3.4	Кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости	86
3.4.1	Медленнокристаллизующиеся АФИ.....	86
3.4.2	Быстрокристаллизующиеся АФИ.....	87
3.4.3	Термически неустойчивые АФИ	90
3.5	Результаты исследования кинетики холодной кристаллизации с использованием неизотермических подходов	93
3.5.1	Кинетика холодной кристаллизации медленнокристаллизующихся АФИ	93
3.5.2	Кинетика холодной кристаллизации быстрокристаллизующихся АФИ	97
3.5.3	Кинетика холодной кристаллизации термически неустойчивых АФИ	102
3.6	Результаты исследования изотермической кинетики кристаллизации ...	107
3.6.1	Медленнокристаллизующиеся АФИ.....	107
3.6.2	Быстрокристаллизующиеся АФИ.....	110
3.6.3	Термически неустойчивые АФИ	116
Заключение		122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		123
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		124
ПРИЛОЖЕНИЕ		144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Улучшение растворимости лекарственных средств – одно из актуальных направлений современной фармацевтической химии. По различным данным, 40% современных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), а также 80% кандидатов в АФИ, относятся ко второму классу, согласно биофармацевтической классификации лекарств (низкая растворимость, высокая проницаемость) и требуют улучшения своих свойств.

В настоящее время для решения проблемы растворимости АФИ применяются разные подходы. Один из них перевод лекарственных препаратов в аморфную форму, которая лучше растворяется в воде, чем кристаллическая. Существующие подходы можно разделить на две группы: методы на основе плавления, например, экструзия горячего расплава и 3D-печать; методы на основе растворения, например, распылительная сублимационная сушка.

Основным недостатком аморфных форм является их низкая кинетическая и термодинамическая стабильности. Добавление эксципиентов позволяет повысить стабильность. Однако содержание таких добавок может достигать до 80%, это негативно сказывается на желудочно-кишечном тракте и удобстве перорального введения. Уменьшение количества эксципиентов, вплоть до получения чистого аморфного препарата, на сегодняшний день является важной задачей химии и фармацевтики. При этом отсутствуют надежные подходы к воспроизводимому получению аморфных АФИ и исследованию их стабильности. В связи с этим настоящая работа, посвященная исследованию кинетической устойчивости и разработке подходов к получению аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов, является актуальной.

Степень разработанности темы исследования. Определение параметров стеклообразующей способности позволяет оценить кинетическую устойчивость аморфного состояния. Основным параметром, определяющим

способность вещества образовывать стеклообразное состояние, является критическая скорость охлаждения расплава. Кроме того, находит свое применение параметр кинетической хрупкости, который характеризует отклонение температурной зависимости времени релаксации и вязкости от аррениусовской линейной зависимости. Существует ограниченное число работ, посвященных исследованию быстрокристаллизующихся соединений, в то время как для термически нестабильных соединений такие работы отсутствуют, это связано с невозможностью воспроизводимой реализации высоких скоростей нагрева/охлаждения.

В настоящее время имеется несколько подходов к изучению склонности к кристаллизации аморфных лекарственных форм. Один из распространенных способов – изотермический. Он заключается в определении наличия кристаллической фазы вещества через определенные промежутки времени с помощью различных физических и физико–химических методов. Нужно отметить, что методики, базирующиеся на изотермическом подходе, требуют большого времени для выполнения анализа. Для быстрого определения кинетической устойчивости возможно использование методов неизотермической кинетики. Эти методы основаны на определении кинетических параметров процесса кристаллизации в режиме динамического нагрева. Зная эти параметры, возможно предсказать, насколько стабильно аморфное состояние во времени в широком диапазоне температур. Однако большинство исследователей для описания кинетики процесса холодной кристаллизации использует классические подходы химической кинетики, не учитывающие сложный механизм данного процесса. Необходимо отметить, что многие российские и мировые научные группы работают в области исследования свойств аморфных систем на основе полимеров и неорганических сплавов, в то время как работы, посвященные детальному анализу кинетики процесса холодной кристаллизации относительно малых органических молекул, практически отсутствуют.

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в рамках гранта Министерства науки и высшего образования РФ №14.Y26.31.0019 и субсидии, предоставленной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, №FZSM-2023-0020, при финансовой поддержке Российского научного фонда – грант №22-23-00312, <https://rscf.ru/project/22-23-00312/> и стипендии Президента РФ № СП-4810.2022.4.

Цель и задачи работы: разработка методики получения и исследования кинетической устойчивости аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определение критических скоростей охлаждения расплавов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ).
2. Определение кинетической хрупкости переохлажденных жидкостей АФИ.
3. Определение кинетических параметров процесса кристаллизации активных фармацевтических ингредиентов методами неизотермической и изотермической кинетики.
4. Выбор оптимальной модели в рамках подходов неизотермической кинетики для предсказания временной стабильности аморфного состояния.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые определены оптимальные условия получения полностью аморфного состояния сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена, сульфаметазина, фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола, сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина с помощью методов

классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии.

Разработана методика определения стеклообразующей способности термически неустойчивых активных фармацевтических ингредиентов с помощью метода сверхбыстрой сканирующей калориметрии.

Впервые определена кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости ряда активных фармацевтических ингредиентов.

С использованием изоконверсионных и модельных подходов неизотермической кинетики впервые были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации ряда активных фармацевтических ингредиентов.

Установлено, что модель кристаллизации Накамуры обладает наилучшей предсказательной способностью при определении температурной зависимости кинетической устойчивости ряда аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Выбор данной модели был подтверждён многочисленными изотермическими экспериментами.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке методики получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов и подходов к определению основополагающих параметров их стеклообразующей способности и кинетической устойчивости. Детальный анализ кинетики холодной кристаллизации трех типов лекарственных соединений (медленнокристаллизующиеся, быстрокристаллизующиеся, термически неустойчивые) позволил выявить универсальную кинетическую модель, описывающую устойчивость полученных аморфных систем в широком диапазоне температур.

Подходы и разработанные методики оценки стабильности аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов, предложенные в настоящей диссертационной работе, могут найти применение в фармацевтической промышленности для определения оптимальных условий приготовления и хранения конечных лекарственных форм.

Положения, выносимые на защиту:

Подход к определению оптимальных параметров получения аморфного состояния активных фармацевтических ингредиентов с помощью классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии.

Методы определения и значения критических скоростей охлаждения расплавов и кинетической хрупкости переохлажденных жидкостей медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ.

Методы определения и значения кинетических параметров изотермической и неізотермической кинетики кристаллизации медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ.

Личный вклад автора заключается в получении и обработке экспериментальных данных, представленных в работе, анализе литературных источников, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации.

Достоверность результатов обусловлена воспроизводимостью большого набора экспериментальных данных, полученных с применением современного, прецизионного оборудования, а также согласованностью полученных результатов с имеющимися литературными данными и их интерпретацией на основе современных теоретических представлений. Достоверность результатов подтверждается публикациями в рецензируемых ведущих российских и зарубежных научных журналах по тематике исследований с высоким импакт-фактором, представлением результатов на конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены в рамках 7 конференций и семинаров: на международном семинаре «Laehnwitzseminar on Calorimetry 2018» (Германия, г. Росток, 2018 г.), на 3-ем и 4-ом международном семинаре «International Seminar on

Advanced Calorimetry» (Казань, 2019, 2021 г.), на международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2020 и 2022 г.), на IV Всероссийской с международным участием школе–конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021 г.), на XXIII международной конференции «International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia» (Казань, 2022 г.).

Публикации. Результаты диссертационной работы изложены в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых международных и российских изданиях, рекомендованных ВАК РФ, входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus, а также в 6 тезисах докладов на конференциях российского и международного уровня. Статьи по теме диссертационной работы написаны в соавторстве с к.х.н., доцентом Герасимовым А.В., осуществлявшим руководство исследованием, к.х.н. доцентом Мухаметзяновым Т.А. принимавшим участие в обсуждении результатов, написании статей и подготовке тезисов докладов, д.х.н., профессором Зиганшиным М.А., аспирантом Ларионовым Р.А и м.н.с. Зубайдуллиной Л.С. принимавшими участие в обсуждении результатов классической дифференциальной сканирующей калориметрии, профессором Шиком К.Э.Г., принимавшим участие в обсуждении данных, полученных с помощью сверхбыстрой сканирующей калориметрии.

Объем и структура диссертации.

Представленная работа состоит из следующих разделов: введения, трёх глав, заключения, списка сокращений, списка использованных источников, содержащего 190 источников, и приложения. Работа представлена на 147 страницах и включает 15 таблиц и 45 рисунков.

В первой главе представлен литературный обзор, обобщающий имеющуюся информацию о проблемах получения и исследования стабильности аморфным форм активных фармацевтических ингредиентов. Рассматриваются вопросы классификации лекарственных средств в

зависимости от растворимости и проницаемости. Большое внимание уделено современным способам получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Проанализированы вопросы, посвященные термодинамическим и кинетическим аспектам процесса кристаллизации, кинетической устойчивости аморфного состояния и стеклообразующей способности лекарственных средств, а также основные подходы к определению кинетических параметров процесса кристаллизации.

Во второй главе представлено описание материалов и методов исследования, применявшихся в данной работе. Третья глава посвящена анализу полученных экспериментальных данных. В ней обсуждаются результаты термического анализа и проводится классификация исследованных соединений по склонности к кристаллизации. Также обсуждаются полученные значения критических скоростей охлаждения расплавов, кинетических хрупкостей переохлажденных жидкостей, кинетические параметры кристаллизации, определенные с помощью неизотермической и изотермической кинетики, обосновывается выбор оптимальной прогностической модели, описывающей времена полупревращения, полученные изотермическим способом.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данной главе представлен анализ современных литературных источников, посвященных проблемам получения и исследования стабильности аморфным форм активных фармацевтических ингредиентов. В начале главы рассматриваются вопросы классификации лекарственных средств в зависимости от растворимости и проницаемости, а также подходы к увеличению одного из важнейших параметров – растворимости. Большое внимание уделено современным способам получения аморфных активных фармацевтических ингредиентов. Детально рассмотрены вопросы, посвященные термодинамическим и кинетическим аспектам процесса кристаллизации, а также кинетической устойчивости аморфного состояния и стеклообразующей способности лекарственных средств. В последних разделах главы описаны основные подходы к определению кинетических параметров процесса кристаллизации.

1.1 Биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных препаратов

1.1.1 Проницаемость и растворимость лекарственных препаратов

Увеличение биодоступности плохо растворимых в воде активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является актуальной задачей фармацевтики. Под биодоступностью АФИ понимают количество вещества, достигающего необходимой области в организме человека [1]. Это значение показывает, какое количество АФИ усвоилось организмом. На биодоступность влияют многие факторы, такие как время суток, прием после пищи или натощак, скорость высвобождения желудка и состояние желудочно–кишечного тракта [2]. Одними из основных параметров, влияющих на биодоступность, являются растворимость и проницаемость АФИ, которые, в свою очередь, зависят от его физико–химических параметров.

Проницаемость – это способность вещества проникать через биологические мембраны [3]. При пероральном введении лекарство попадает в желудок и далее в тонкий кишечник, при ингаляционном введении – в легкие. Растворимость – это способность АФИ при определённых условиях образовывать с другими соединениями гомогенные системы [4]. Низкие значения растворимости и проницаемости делают АФИ непригодным для применения. На основе параметров растворимости и проницаемости создана биофармацевтическая система классификации лекарственных средств (БСК) [5]. Она подразделяет их на четыре класса, рисунок 1.1.



Рис. 1.1. Биофармацевтическая классификация лекарственных препаратов [6].

Препараты первого класса БСК определяются как хорошо растворимые и высокопроницаемые. Для препаратов этого класса не существует лимитирующего этапа для перорального всасывания. Лекарственные формы, например, обычные таблетки или капсулы, разрабатываются для обеспечения быстрого растворения в желудочно-кишечном тракте [5,7]. Учитывая их высокую растворимость и проницаемость, к первому классу БСК можно отнести такие лекарственные средства: метопролол, пропранолол и теофиллин [5]

Препараты второго класса БСК характеризуются как плохо растворимые и высокопроницаемые. К данному классу относятся, например, циклоспорин, гризеофульвин, итраконазол и дипиридамол [8]. Как правило, биодоступность средств второго класса БСК ограничена скоростью растворения, даже при небольшом увеличении растворимости происходит значительный рост биодоступности [9]. Таким образом, повышение растворимости лекарственного средства – ключевой фактор улучшения биодоступности лекарств второго класса БСК. Согласно теоретическим моделям, физико–химические параметры контролируют скорость растворения лекарства. Исходя из модифицированного уравнения Нойса–Уитни, среди параметров, влияющих на скорость растворения лекарственного средства, можно выделить следующие: эффективная площадь поверхности, коэффициент диффузии, толщина диффузионного слоя, растворимость, количество растворенного лекарственного препарата и объем среды для растворения [10,11]. В работе [12] показано, что 31,2% из 2246 соединений, синтезированных в лабораториях в период с 1987 по 1994 год, имели растворимость, равную или менее 20 мкг/мл. Согласно недавним исследованиям, примерно одна треть новых соединений, синтезированных в лабораториях, имеет растворимость в воде менее 10 мкг/мл, еще одна треть – от 10 до 100 мкг/мл, а растворимость, оставшейся трети, составляет более 100 мкг/мл [13]. Увеличение растворимости и эффективной площади поверхности оказывает положительное влияние на скорость растворения лекарств. Эти параметры, благодаря предварительной разработке готовой фармацевтической формы лекарственного препарата, могут быть улучшены.

Лекарственные средства с хорошей растворимостью и низкой проницаемостью относятся к третьему классу БСК. Это, например, атенолол, циметидин и метформин [5]. Биодоступность лекарств третьего класса БСК, вводимых перорально, ограничена проницаемостью мембран желудочно–кишечного тракта. Для лекарств в кишечнике существуют три трансэпителиальных пути: активный, опосредованный трансклеточным

носителем (облегченный транспорт), транслеточный пассивный транспорт и параклеточный транспорт [14]. Большинство перорально вводимых лекарств абсорбируется через транслеточный пассивный транспорт. В этом случае липофильность лекарственного средства является определяющим для переноса через энтероциты [11]. Лекарственное средство с относительно высокой липофильностью должно обладать высокой мембранной проницаемостью. Гидрофильные лекарственные средства обычно проникают через кишечную мембрану, через параклеточный путь. Усилители проницаемости: жирные кислоты, соли желчных кислот, поверхностно-активные вещества и полисахариды – играют важную роль в повышении проницаемости лекарственных средств через параклеточный путь [14]. Однако некоторые из них, как известно, оказывают разрушающее действие на мембрану [15]. В меньшей степени изучены эффективные и безопасные методы увеличения проницаемости лекарств третьего класса БСК, поэтому требуется тщательная проработка вопроса получения конечной лекарственной формы для клинического применения.

Лекарственные средства четвертого класса БСК обладают низкой растворимостью и низкой проницаемостью. Данные параметры ограничивают скорость абсорбции, при этом следует учитывать, что физиологические факторы, например, время опорожнения желудка и время прохождения через желудочно-кишечный тракт в значительной степени влияют на всасывание препаратов. Следовательно, эти АФИ могут демонстрировать большую внутрисубъектную вариабельность в условиях абсорбции [10]. Эта изменчивость в абсорбции может привести к трудностям разработки фармацевтической формы для препаратов четвертого класса БСК. Существуют варианты составов лекарственных препаратов, ориентированных на улучшение растворимости, которые обычно применяются к АФИ второго класса БСК. Однако подходы к повышению их проницаемости все еще находятся на ранней стадии исследования, и их безопасность еще не установлена.

Новые лекарственные препараты имеют тенденцию к снижению растворимости, что приводит к увеличению количества соединений второго класса БСК с ~30% до 50–60% и соответствующему уменьшению количества соединений первого класса БКС с ~40% до 10–20% [16]. Для фармацевтической отрасли крайне важно постоянно интегрировать принципы БСК в процесс разработки новых лекарств. Это соответствует требованиям управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к рационализации новых разработок лекарственных препаратов [17,18]. Применение методов увеличения биодоступности за счет улучшения растворимости для второго класса БКС возможно и для четвертого класса БКС. В данной работе будут рассмотрены некоторые лекарственные препараты второго и четвертого классов БКС, нуждающиеся в увеличении биодоступности. В следующем разделе описаны методы увеличения растворимости лекарственных препаратов, широко используемые на данный момент.

1.2 Методы увеличения растворимости

Одним из распространённых методов увеличения растворимости является создание органической соли лекарственного препарата. Известно, что соли кислотных и основных лекарственных средств обычно имеют более высокую растворимость, чем их соответствующие кислотные или основные формы [19]. На начальном этапе разработки лекарства органическая соль часто выбиралась на основе простоты кристаллизации, стоимости сырья и т.д. Нахождение оптимального состава может сталкиваться с изменением первоначальной предполагаемой формы соли. При этом будет необходимо повторение всех биологических, токсикологических, рецептурных тестов, а также тестов на стабильность, что приводит к удорожанию и увеличению времени разработки готовой лекарственной формы.

Растворимость в воде кислотного или основного АФИ в зависимости от рН определяет, будет ли соединение образовывать подходящие соли или нет,

а, если соли образуются, какими могут быть их физико–химические свойства [20]. Взаимосвязь рН–растворимость также определяет, какие противоионы будут необходимы для образования солей. Но соли могут диссоциировать на свои свободные кислотные или основные формы, поэтому важно знать их поведение при растворении в различных условиях рН в желудочно–кишечном тракте [20].

Создание солевой формы лекарственного препарата, которая демонстрирует желаемое сочетание физико–химических свойств, остается трудной полуэмпирической задачей. При создании солевой формы лекарства рассматриваются вопросы качества кристаллизации, стоимости и доступности. Требуется четкий компромисс между получением органической соли и оценкой формы, лучше всего подходящей для испытания конкретного лекарства [21].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США показало распределение 120 солей, одобренных в течение 12–летнего периода с 1995 по 2006 гг [19]. Гидрохлориды являются преобладающей формой соли среди основных лекарственных средств, а натриевая соль является преобладающей формой для кислых лекарственных средств. Хотя 40 лет назад лекарств на основе мезилатной соли практически не существовало, сейчас она составляет 10% всех солей основных лекарств [22]. Интересно отметить, что 77% солей основных лекарственных средств получены с ионами сильных кислот [19]. Ожидается, что эта тенденция сохранится в будущем, и мы увидим больший процент использования негидрохлоридных солей. Таким образом, 14 из 19 солей кислых лекарств приготовлены с использованием сильных щелочей, таких как NaOH и KOH, и эта тенденция сохранится в будущем [19].

В условиях преобладания плохо растворимых в воде соединений следует уделять особое внимание идентификации и отбору оптимальных солевых форм. В некоторых случаях солеобразование может оказаться невозможным из–за физических и химических свойств лекарственных препаратов.

Основным ограничением этого подхода является то, что лекарство должно обладать подходящим (основным или кислотным) ионизируемым участком. Кроме того, в случае, когда солевую форму получают в органическом растворителе, ее свойства в водных растворах могут значительно отличаться, за счет плохой стабильности, сниженной растворимости и т.д., это ограничивает ее использование в конечных лекарственных формах [23].

Можно выделить еще один распространенный способ увеличения растворимости – использование метастабильных полиморфов. Полиморфизм в кристаллических твердых телах определяется как способность вещества с одинаковым химическим составом существовать в разных кристаллических упаковках и/или в разных молекулярных конформациях [24].

Вопрос полиморфизма лекарств получил широкий научный и промышленный интерес со времен первых новаторских исследований Агияра и его коллег из компании Парк–Дэвис, в которых для пальмитата хлорамфеникола было установлено влияние полиморфизма на растворение и биодоступность [25,26]. Было обнаружено, что различные полиморфы обладают разной растворимостью и скоростью растворения. Следовательно, разные полиморфы могут обладать разной биодоступностью. Скорость растворения полиморфа и его стабильного кристаллического аналога может отличаться в два раза. Лекарственные средства могут иметь две и более полиморфные формы. Например, для ритонавира были обнаружены две полиморфные модификации [27]. В таблице 1.1 указано количество найденных полиморфных форм некоторых АФИ [28].

Основной метод получения полиморфов предполагает медленное испарение растворителя из насыщенных растворов [29].

Процесс получения полиморфа из насыщенного раствора можно разделить на два этапа:

1. Растворение исходной формы.
2. Зарождение и рост конечной кристаллической фазы.

Обычно используемые растворители представляют собой полярные апротонные растворители: диметилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид; протонные растворители, такие как вода, метанол, кислоты Льюиса, дихлорметан, хлороформ; и неполярные растворители – циклогексан.

Таблица 1.1. Количество полиморфных форм некоторых АФИ

Лекарственный препарат	Количество полиморфных модификаций
Хлорамфеникол	2
Мефенамовая кислота	2
Окситетрациклин	2
Карбамазепин	4
Фенилбутазон	5
Набуметон	2
Терфенадин	3
Спиринолактон	6
Ламивудин	2
Эналаприла малеат	2
Торасемид	2
Цефуроксим аксетил	2
Примидон	2

На втором этапе происходит медленное охлаждение насыщенного раствора. Во время охлаждения АФИ, в зависимости от растворителя и скорости охлаждения, закристаллизовывается в новую полиморфную форму. Поиск оптимального полиморфа является трудоемким по следующим причинам:

1. Стабильность физических и химических характеристик должна быть установлена при условиях хранения в режиме реального времени;
2. Этот поиск не является тривиальным, потому что метастабильный полиморф может «маскироваться» под наиболее стабильную форму;
3. Виды и свойства полиморфов в настоящее время теоретически не предсказуемы.

Как только будет известно разнообразие полиморфных форм, можно принять решение о том, какую кристаллическую форму следует выбрать для дальнейшей разработки во время доклинических и клинических испытаний. В конечном итоге, это решение должно основываться на физико–химических характеристиках полиморфов АФИ.

В последние годы большое внимание было обращено на создание сокристаллов. Сокристалл – это кристаллический материал, состоящий из двух или более различных компонентов: лекарственного препарата и нетоксичного сокристаллообразователя [30]. В отличие от образования соли, перенос протона между лекарством и сокристаллообразователем при формировании сокристаллов не происходит. Они демонстрируют повышенную скорость растворения и высокую биодоступность при пероральном введении [31,32].

Вышеописанные подходы к увеличению биодоступности сталкиваются с проблемой их сложной реализации. Существует распространённый метод увеличения биодоступности – это создание аморфных лекарственных препаратов. Данный способ будет описан в следующем разделе.

1.3 Получение аморфных лекарственных препаратов

Твердые активные фармацевтические ингредиенты могут существовать в кристаллической или аморфной формах. Разработка аморфных лекарственных препаратов является одним из самых перспективных методов увеличения биодоступности. Растворимость аморфного лекарства выше, чем соответствующего кристаллического аналога. Различие в растворимости между аморфной и кристаллической формами может составлять от 1,1 до 1000 раз [33,34]. Значительное увеличение растворимости аморфного лекарственного препарата обеспечивает заметное увеличение его биодоступности [35].

Аморфные лекарства классифицируются на три группы: чистые лекарственные препараты, эвтектические смеси и аморфные твердые

дисперсии. Эвтектические смеси и аморфные твердые дисперсии представляют собой двух– или мультикомпонентные системы, в которых молекулы АФИ диспергированы в носителях. В таких системах носителями могут быть полимеры, а также другие лекарственные препараты, имеющие большую температуру стеклования [36]. Обе группы характеризуются твердым состоянием вещества без кристаллической структуры.

Аморфные лекарственные средства могут быть получены быстрым удалением растворителя с помощью распылительной сушки или распылительной сублимационной сушки. Также находит применение метод быстрого охлаждения расплава с помощью экструзии и криогенное высокоэнергетическое измельчение. Далее будут подробно рассмотрены вышеперечисленные методы.

1.3.1 Распылительная сушка

Распылительная сушка – распространенный метод получения аморфных лекарственных средств как в чистом виде, так и в составе твердых дисперсий. Обработка вещества включает несколько этапов. Сначала рабочий раствор закачивается в сушильную камеру через форсунку соответствующей конструкции. Это позволяет распылить жидкость, прежде чем молекулы попадут в камеру. За счет тепломассообмена во время стадии сушки происходит уменьшение размера частиц, это приводит к высокому отношению поверхности к объему.

Существует несколько типов форсунок, которые потенциально могут быть использованы в фармацевтической промышленности: двухжидкостные форсунки, форсунки под давлением, роторные или ультразвуковые распылители [37].

На следующем этапе полученные капли смешиваются с осушающим газом (воздухом или азотом) при соответствующей температуре, что инициирует испарение растворителя. Когда капля подвергается воздействию осушающей среды, содержание растворителя уменьшается, в то время как вязкость капли

увеличивается, что приводит к ее затвердеванию. Эта стадия имеет решающее значение с точки зрения аморфизации. Свойства образовавшегося аморфного состояния определяются кинетикой испарения растворителя и последующего образования частиц. Таким образом, параметры обработки, определяющие скорость сушки, в частности, температура сушки, влажность и скорость среды, должны быть соответствующим образом отрегулированы [38]. На рисунке 1.2 представлена схема процесса распылительной сушки.

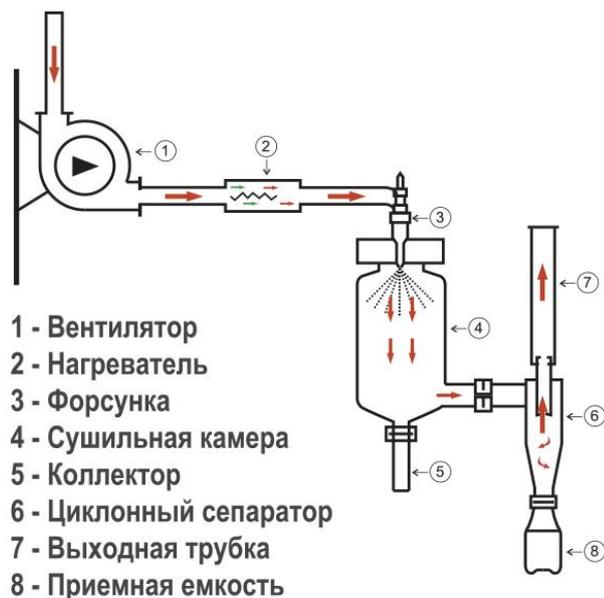


Рис. 1.2. Схематическое представление процесса распылительной сушки.

Последний этап включает сбор высушенных твердых частиц. Во время процесса сушки подается высокое напряжение, частицы становятся электрически заряженными и осаждаются на внутренней стенке цилиндрического электрода. Также сбор полученных частиц возможен с помощью циклона [39].

Масштабируемый и непрерывный характер распылительной сушки позволяет успешно внедрять ее в лабораторных и промышленных масштабах. Эти особенности говорят о том, что распылительная сушка занимает лидирующее положение среди других методов получения аморфных форм. Чтобы получить фундаментальное представление о физической стабильности и повышении растворимости высушенных распылением аморфных композиций, были исследованы различные системы, содержащие не только

чистые лекарственные препараты, но и бинарные системы лекарство–полимер. В последнее время интерес вызывают тройные или многокомпонентные системы, которые помимо лекарства и носителя содержат некоторые функциональные вспомогательные вещества (например, поверхностно–активные вещества, модификаторы рН и т.д.) [40].

С помощью метода распылительной сушки были получены аморфные частицы твердой дисперсии фенаcetина и поливинилпирролидона в различных соотношениях. Полученные микрочастицы твердой дисперсии показывают повышенную скорость растворения по сравнению с кристаллическим лекарственным препаратом [41]. Кроме того, этим методом были получены аморфные микрочастицы фенаcetина и бычьего сывороточного альбумина, которые также показывают повышенную скорость растворения по сравнению с кристаллическим фенаcetином [42].

1.3.2 Сублимационная сушка

Метод сублимационной сушки, известный как лиофилизация, на протяжении многих лет используется для продления срока хранения различных медицинских и биофармацевтических продуктов (например, вакцин, пептидов, белков и др.) [43,44]. В последние годы все больший интерес вызывает применение лиофилизированных продуктов в качестве быстрорастворяющихся пероральных лекарственных форм, таблеток для перорального введения, пластин для доставки лекарств через слизистую оболочку ротовой полости, трехмерных каркасов для тканевой инженерии, сухих порошковых вакцин [45]. Кроме того, метод сублимационной сушки получил признание как возможный метод производства аморфных составов и аморфных твердых дисперсий, в частности, для веществ, склонных к термическому разложению [46].

Обычно типичный цикл сублимационной сушки включает три стадии обработки: (1) замораживание, (2) первичную сушку и (3) вторичную сушку [47].

На первом этапе раствор охлаждается до образования зародышей кристаллов. В процессе сублимационной сушки обычно используется нанесение раствора лекарственного препарата на холодную поверхность, погружение в холодную ванну, прямое распыление в жидкий азот. В процессе кристаллизации происходит разделение лекарственного препарата и растворителя. Микроструктура кристаллов растворителя и растворенного вещества, полученного при замораживании, определяет последующие технологические этапы и имеет решающее значение для качества конечного продукта. Высокие скорости охлаждения соответствуют более мелким кристаллам растворителя, которые легче сублимировать, но в то же время их присутствие может отрицательно повлиять на временные рамки вторичной сушки. Образование кристаллов вызывает рост концентрации растворенного вещества и увеличивает плотность оставшегося раствора [46]. Если кристаллизация растворенного вещества не происходит в течение периода охлаждения, система перейдет в стеклообразную форму.

На втором этапе кристаллы удаляются в процессе сублимации. Давление снижается и остается ниже давления пара растворителя. Испарение кристаллического растворителя приводит к появлению пористой структуры. Этот этап является наиболее трудоемким и существенно влияет на экономику всего процесса. Повышение температуры на 1 градус может сократить время первичной сушки на 13%. С другой стороны, слишком высокая температура приведет к вязкому течению аморфной фазы и разрушению пористой структуры, что снижает эффективность процедуры сушки [48]. Таким образом, для аморфных систем рекомендуется поддерживать температуру сушки ниже температуры стеклования.

На вторичной сушке незамерзший остаточный растворитель удаляется, тогда как оставшаяся часть растворителя будет находиться в стеклообразной форме. Поэтому диффузия молекул затруднена и зависит в основном от пористости высушенного вещества. Наличие мелких пор препятствует

диффузии, рекомендуется рациональный выбор условий обработки полученного вещества.

В качестве растворителя в методе сублимационной сушки предпочтительно использовать воду, но ее применение исключено в случае плохо растворимых лекарственных препаратов. Также находят применение некоторые органические растворители или соразтворители органические/водные. Однако из-за низких температур замерзания и низкого давления пара их удаление из технологических растворов может быть затруднено. Следует учитывать и другие вопросы, касающиеся количества остаточных растворителей, их токсичности, специальных технических требований.

При использовании плохо растворимых в воде лекарственных препаратов *трет*-бутанол и его водные смеси являются наиболее часто применяемыми растворителями в процедуре сублимационной сушки. Следует отметить, что *трет*-бутанол имеет много преимуществ. Во-первых, он легко растворяется в воде и имеет высокое давление пара (41,25 мм рт. ст. при 298 К), высокую температуру плавления (277 К) и низкую токсичность [49]. Кроме того, растворение *трет*-бутанола в воде позволяет получать кристаллы игольчатой формы. Таким образом, полученная пористая структура положительно влияет на характеристики сублимации.

Лабораторные и промышленные сублимационные сушилки могут отличаться друг от друга, но все они содержат герметичную камеру с полками, вакуумный насос для откачивания неконденсируемых газов. Предусмотрены соответствующие датчики, необходимые для контроля условий обработки. Следует подчеркнуть, что результат сублимационной сушки очень чувствителен к любым изменениям в условиях обработки, которые могут быть связаны, например, с изменениями в конструкции сушилки. Таким образом, переход от лабораторного к промышленному масштабу проблематичен. Кроме того, процесс сублимационной сушки относительно затратен по времени и стоимости.

Ранее было показано, что сублимационная сушка парацетамола привела к получению полиморфа, который отличался от формы, полученной обычными методами, такими как перекристаллизация из органических растворителей. Полученный губчатый порошок был пригоден для прямого прессования без необходимости использования какого-либо вспомогательного вещества. Полученная форма была стабильной при долгом хранении, а таблетки демонстрировали более быстрое растворение, чем коммерческие таблетки парацетамола, содержащие вспомогательные вещества [50].

Элгинди и соавторы [49] изучали аморфные твердые дисперсии, полученные лиофилизацией с использованием *трет*-бутанола в качестве растворителя. Они показали, что комплексы флутамида с β -циклодекстрином и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином проявляют повышенную растворимость и скорость растворения. СЭМ изображения чистого флутамида, а также комплексов флутамида с β -циклодекстрином и 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином, полученные после сублимационной сушки, приведены на рисунке 1.3.

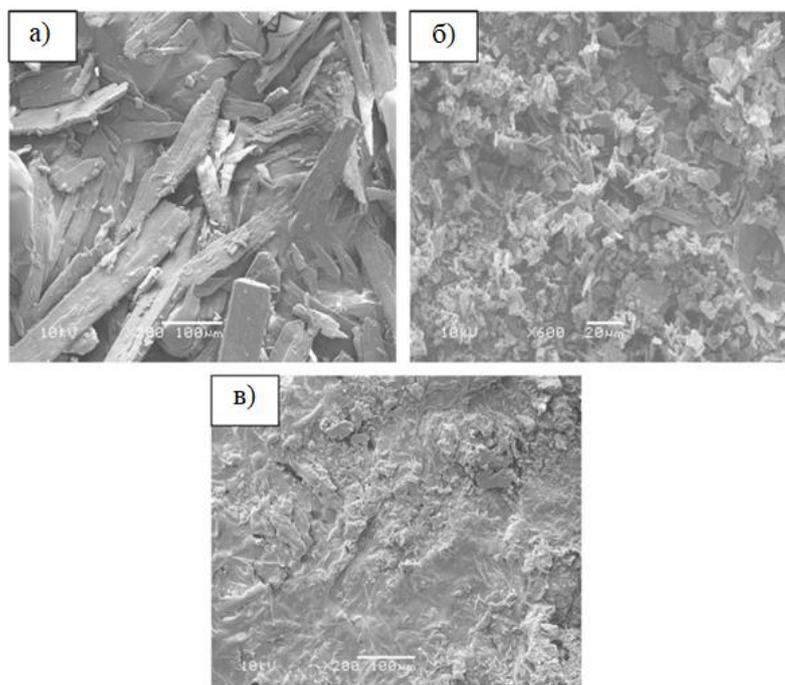


Рис. 1.3. СЭМ изображения лиофилизированных: чистого флутамида (а), флутамида с β -циклодекстрином в соотношении 1:1 (б) и флутамида с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином в соотношении 1:1 (в) [49].

В данном исследовании *трет*-бутанол использовался для растворения высокогидрофобного флутамида, в то время как гидрофильный носитель растворялся в воде.

Для чистого препарата видны пластинчатые кристаллы. При использовании β -циклодекстрина, видны маленькие кристаллы флутамида, что подтверждает наличие кристаллической фазы АФИ. Однако на рисунке 1.3в не зарегистрировано отдельных кристаллов АФИ, что указывает на то, что молекулы флутамида равномерно диспергированы в матрице 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина.

1.3.3 Экструзия горячего расплава

Экструзия горячего расплава (ЭГР) – это непрерывный процесс производства расплава лекарственного препарата, который является самым предпочтительным способом для промышленного применения. Одно– или двухшнековая экструзия, соэкструзия горячего расплава широко используются в фармацевтической технологии. Транспортировка твердых веществ, плавление, смешивание, удаление летучих веществ, перекачка и повышение давления являются основными этапами ЭГР. Экструзионное оборудование обычно состоит из двигателя в качестве привода, экструзионных цилиндров с вращающимся шнеком(–ами), экструзионной головки и электронного блока управления [51]. Для лучшего диспергирования и смешивания также используются специализированные элементы: ствол может иметь автономный обогрев и охлаждение с помощью системы управления. Переменные конструкции включают экструдер, шнек и матрицу. Двухшнековый экструдер состоит из двух узлов мешалки, установленных на параллельных валах, которые могут вращаться вместе в одном (совмещенном) или противоположном направлении и полностью зацепляться. Коммерческие экструдеры обладают модульной конструкцией, которая делает возможной модификацию процесса в соответствии с конкретными требованиями [52].

Схематичное изображение одношнекового экструдера представлено на рисунке 1.4.

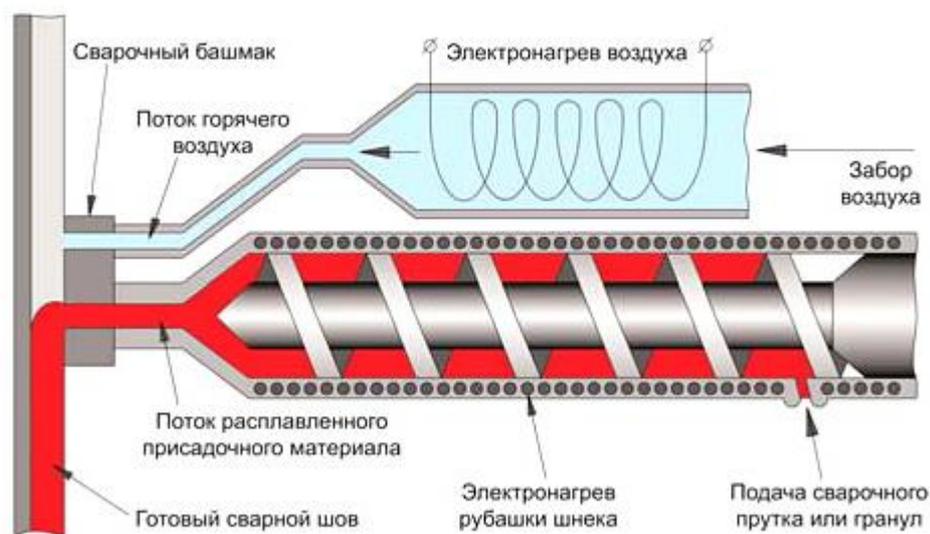


Рис. 1.4. Схематическое изображение работы одношнекового экструдера.

Во время экструзии расплавленная смесь продавливается через фильеру с заданной формой. В зависимости от смешиваемости лекарства с носителем полученная твердая дисперсия может постепенно растворяться или гомогенно диспергироваться в технологическом потоке. Собранные экструдаты измельчают, подвергают грануляции или прессованию. Качество продукта зависит от свойств вещества, параметров процесса и конструкции экструдера. Основным преимуществом технологии ЭГР является непрерывность выполняемых операций, простота переноса на большие масштабы и низкая стоимость. Отсутствие растворителей делает технологию экологически чистой. В настоящее время двухшнековая экструзия расплава представляет большой интерес для разработки лекарственных препаратов, однако совместная экструзия из горячего расплава также разрабатывается и оценивается для получения многослойных экструдатов с лекарствами, включенными в различные полимерные матрицы, обеспечивающие двойное высвобождение единственного препарата [53]. Для технологии ЭГР необходимо учитывать различные характеристики добавляемого эксципиента: температуру плавления, температуру стеклования, вязкость расплава,

молекулярную массу, смешиваемость, способность к растворению и гигроскопичность. При этом типичная скорость охлаждения экструдатов составляет ~ 10 К/с [54]. Чтобы выбрать подходящий эксципиент для определенного лекарственного средства, следует учитывать следующие критерии: термопластические свойства, растворимость в воде при низком рН среды, если важно немедленное высвобождение, взаимодействие с выбранным лекарством. Смешиваемость лекарственного средства и добавок важна для получения однофазной аморфной твердой дисперсии. Необходимо учитывать, что решающую роль при получении твердых дисперсий играет скорость охлаждения расплава, при увеличении которой можно добиться получения аморфных составов с повышенным содержанием активного фармацевтического ингредиента [55].

Так, нисолдипин представляет собой пример плохо растворимого АФИ с растворимостью в фосфатном буфере ниже 0,5 мкг/мл [56]. Аморфные твердые дисперсии на основе Kollidon® VA64 с нисолдипином были успешно получены ЭГР с использованием двухшнекового экструдера. Скорость растворения твердой дисперсии повышалась с увеличением содержания Kollidon® VA64 до 90%. Дальнейший рост количества носителя существенно не улучшил процесс растворения. Полное растворение твердой дисперсии было достигнуто через 30 мин, тогда как менее 1% чистого лекарственного средства растворился через 1 час. Более того, оптимизированный состав аморфных твердых дисперсий показал более высокий профиль растворения, чем у коммерческих таблеток и физических смесей [57]. Таким же способом были изготовлены смеси фелодипина с поливинилпирролидоном в соотношении 1:1 и гидроксипропилметилцеллюлозой в соотношении 1:1. Аморфная твердая дисперсия на основе поливинилпирролидона показала низкую скорость растворения, полное растворение наступило через 75 мин. Аморфная твердая дисперсия на основе гидроксипропилметилцеллюлозы полностью растворилась за 45 минут [58]. С помощью одношнекового экструдера были получены аморфные твердые дисперсии эстрадиола

полугидрата с поливинилпирролидоном и Gelcure® в соотношении 1:5:4. В ходе исследования скорости растворения были получены следующие результаты: 57,2 % аморфной твердой дисперсии растворяется в течение 60 мин. Это указывает на 30–кратное увеличение скорости растворения аморфной твердой дисперсии по сравнению с кристаллическим аналогом чистого лекарственного препарата [59].

Однако применение метода ЭГР ограничено для быстrokристаллизующихся лекарственных препаратов. Для таких лекарственных средств необходимо использование большого количества полимерной матрицы (>50%). Большое количество полимера может оказывать токсическое воздействие на организм и усложнять процесс использования готовой лекарственной формы.

1.3.4 Распылительная сублимационная сушка

Распылительная сублимационная сушка обычно описывается как трехэтапный процесс, включающий распыление раствора или суспензии лекарственного препарата, замораживание сгенерированных капель и удаление растворителя из замороженного вещества для получения окончательной, аморфной, сухой порошковой смеси. Оборудование, используемое в распылительной сублимационной сушке, довольно просто; однако есть несколько вариантов, которые следует учитывать на каждом из трех этапов процесса. Схематическое представление распылительной сублимационной сушки представлено на рисунке 1.5.

На первом этапе распылительной сублимационной сушки готовятся и распыляются растворы или суспензии лекарства отдельно или вместе с эксципиентом на мелкие капли. Распыление происходит с помощью специальных форсунок для жидкости или генераторов капель с вибрирующим отверстием над криогенным паром для быстрого замораживания.

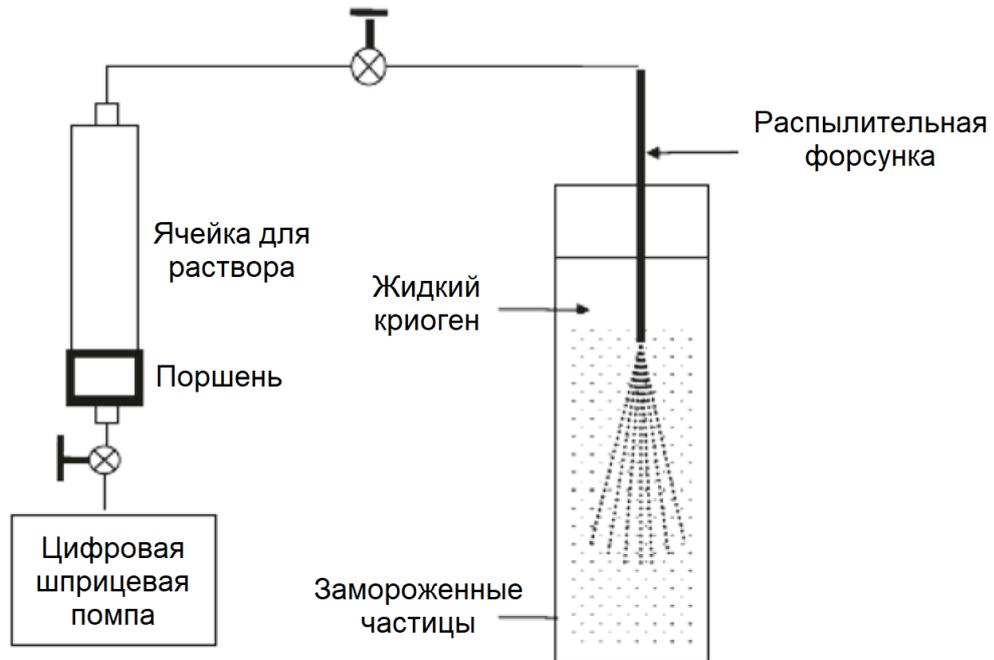


Рис. 1.5. Схематическое изображение распылительной сублимационной сушилки [60].

В первую очередь следует учитывать тип используемой форсунки и параметры распыления. Для достижения распыления используется один из трех различных типов распылительных форсунок: двухжидкостная форсунка, ультразвуковая или вибрационная форсунка и генератор монодисперсных капель. Основным параметром в этих форсунках является контроль размера частиц по сравнению со скоростью обработки жидкости. Двухжидкостная форсунка обеспечивает максимальную скорость обработки до 15 л/мин, но гранулометрический состав, создаваемый этими форсунками, может легко охватывать несколько порядков величины. Гранулометрический состав в первую очередь регулируется свойствами раствора (то есть поверхностным натяжением и вязкостью), геометрией форсунки, скоростью потока жидкости и распыляющего газа. Форсунки с двумя жидкостями предпочтительны, когда требуется быстрая обработка. Другой недостаток двухжидкостной системы форсунок состоит в том, что большой объем распыляющего газа может снизить эффективность криогенного пара, в который распыляются капли. Это

может увеличить стоимость всего процесса и скорость расходования охлаждающей жидкости [60].

Ультразвуковые форсунки обеспечивают относительно высокие скорости обработки, потенциально до 100 мл/мин, с лучшим контролем гранулометрического состава и, что более важно, не используют большие объемы распыляющего газа для образования капель. Распределение размеров частиц, создаваемых с использованием этих форсунок, в первую очередь контролируется свойствами жидкости и форсунки (то есть размером отверстия и площадью распыляемой поверхности), частотой вибрации форсунки. Ультразвуковые форсунки применяются, где требуется контроль размера частиц и достаточно высокая скорость обработки растворов [60].

Генераторы монодисперсных капель используются, когда требуется чрезвычайно точный контроль распределения капель и частиц по размерам. В этих системах используется та же технология, что и в системах струйной печати, для создания контролируемого размера монодисперсных капель; однако основным недостатком этих систем является то, что они имеют очень низкую скорость обработки – около 0,1 мл/мин. Помимо низкой скорости обработки эти системы также более склонны к засорению, поэтому могут быть использованы только растворы с очень низкой вязкостью [60].

Второй этап распылительной сублимационной сушки – замораживание распыленных капель раствора лекарственного средства с использованием криогенного пара. Во многих случаях криогенный пар создается над резервуаром с криогенной жидкостью. Когда распыленные капли падают через паровую фазу, они сталкиваются с резервуаром для криогенной жидкости, это может дополнительно гарантировать завершение процесса замораживания. Наиболее часто используемый криоген в распылительной сублимационной сушке – пар жидкого азота. В качестве криогена используют диоксид углерода, гелий, пропан, этан или жидкий аргон [61]. За счет низкой температуры криогенного пара скорость охлаждения маленьких капель раствора лекарственного препарата может достигать до 10^6 К/с [62].

При обработке плохо растворимых в воде лекарственных препаратов с помощью распылительной сублимационной сушки для приготовления лекарства в растворе/суспензии обычно используются органические растворители. Поэтому для обеспечения затвердевания растворителей требуются очень низкие температуры пара. После того, как капли лекарственного средства в растворе/суспензии были заморожены, конечной стадией является удаление растворителей сублимацией с получением сухой порошковой формы. Для сублимации замороженных растворителей обычно используют традиционную лиофилизацию. В любом случае условия процесса во время сублимации должны точно контролироваться, чтобы гарантировать отсутствие плавления растворителя и/или расстекловывания аморфного вещества, которые могут потенциально свести к нулю любые полезные физические свойства, привносимые во время быстрого замораживания в процессе распылительной сублимационной сушки [60].

В работе [63] сообщалось об увеличении скорости растворения и пероральной биодоступности твердых дисперсий валсартана – плохо растворимого в воде лекарственного средства, полученного методом распылительной сублимационной сушки. Полученные аморфные твердые дисперсии показали более высокую скорость растворения и значительно более высокую пероральную биодоступность по сравнению с чистым кристаллическим лекарственным препаратом.

С помощью распылительной сублимационной сушки были получены аморфные твердые дисперсии даназола с поливинилпирролидоном К-15 в соотношении 1:2, 1:1, 2:1, 3:1 и 10:1. Метод порошковой рентгеновской дифрактометрии показал, что лекарственный препарат в дисперсии с содержанием полимерного эксципиента от 50 до 91% был полностью аморфным. Аморфная твердая дисперсия с высоким содержанием даназола (около 90%) полностью растворялась в течение 2 минут [64].

Метод распылительной сублимационной сушки был применен для получения аморфного карбамазепина в сочетании с лаурилсульфатом натрия.

В качестве криогенной жидкости, как в случае с даназолом, использовался жидкий азот. После распыления и высушивания, с помощью метода порошковой рентгеновской дифрактометрии были исследованы частицы карбамезепина. Дифрактометрия показала отсутствие характеристических пиков кристаллического лекарства. Полное растворение полученных частиц после распылительной сублимационной сушки достигалось за 10 минут [64,65].

1.3.5 Аддитивные технологии

Трехмерная печать (3D–печать) лекарств открывает новые возможности для создания персонализированных лекарств, адаптируя их дозы к индивидуальным потребностям и предпочтениям каждого пациента [66]. В 2015 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило первый быстрорастворимый препарат, изготовленный с использованием технологии 3D–печати. Этот противоэпилептический препарат Spritam® (леветирацетам) был создан с использованием технологии ZipDose. Суть технологии заключается в том, что в процессе печати наносится жидкое связующее вещество для соединения слоев порошка [67].

Среди различных технологий 3D–печати, схематически представленных на рисунке 1.6, особое внимание заслуживает метод послойного наплавления. В этом методе печатный материал в виде нити (диаметр от 1,75 до 3 мм) пропускается через нагретое сопло [68]. Затем расплавленный филамент послойно наплавляется на печатный стол для достижения желаемой формы лекарства. Процедура наплавления контролируется с помощью компьютера и выполняется в соответствии с заранее подготовленным шаблоном. На этапе проектирования строится 2D–шаблон, содержащий информацию о форме и размерах печатаемого объекта. Позже эта модель преобразуется в специальный формат файла, характерный для стереолитографии, в котором указаны координаты, создающие поверхность проектируемой 3D–

структуры [68]. Впоследствии программа печати «нарезает» эту 3D–модель на слои, пригодные для печати [66]. Типичные скорости охлаждения для методов 3D печати составляют от 10 до 10^5 К/с [69,70].

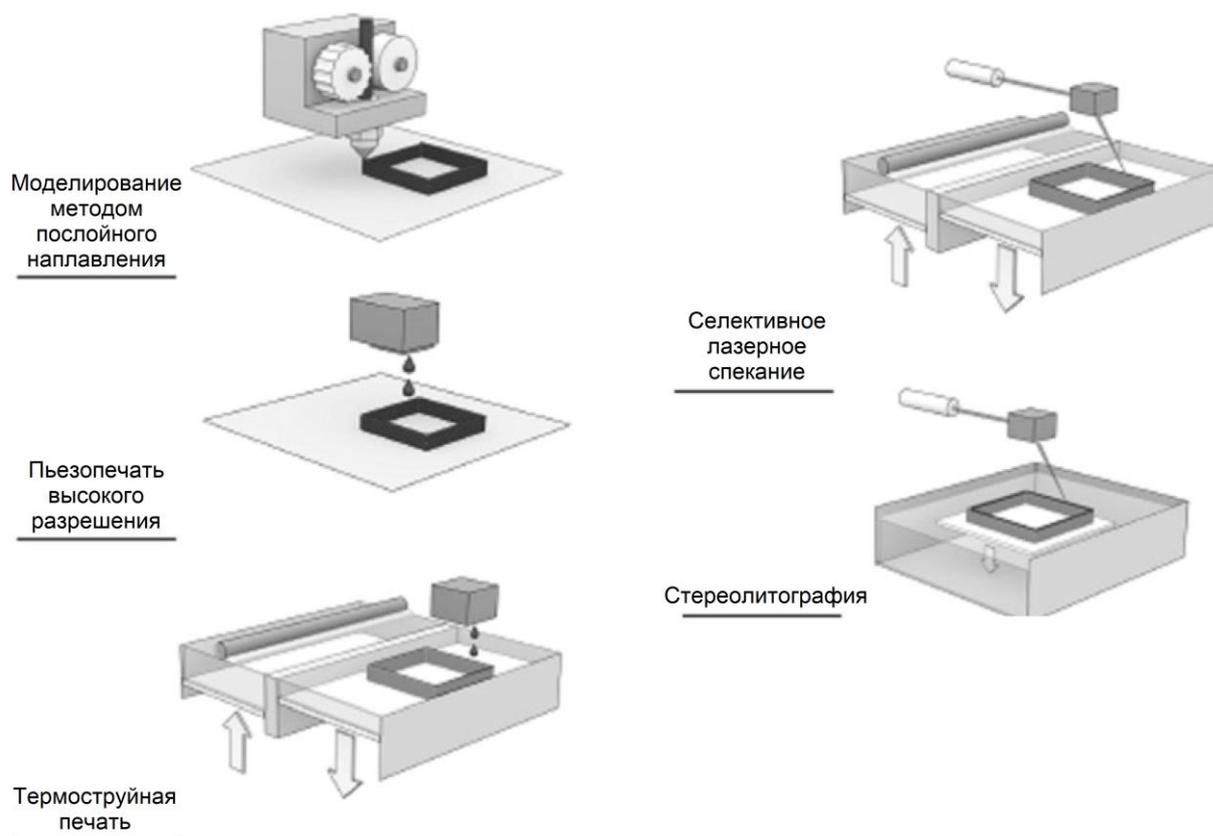


Рис. 1.6. Схематическое представление методов 3D–печати [57].

Нити для 3D печати могут быть изготовлены с помощью экструзии горячего расплава [67,71]. Такое сопряжение метода послойного наплавления с экструзией горячего расплава делает технологию 3D–печати доступной для создания разнообразных твердых дисперсий. Существует множество фармацевтических полимеров, которые могут быть использованы для изготовления нитей, содержащих АФИ, методом экструзии горячего расплава, например, поливиниловый спирт [72,73], полимолочная кислота [71], этиленвинилацетат [68] и производные целлюлозы [74].

В работе [72] был применен метод послойного наплавления для изготовления тонких пленок, содержащих арипипразол и поливиниловый спирт. Пленки, содержащие АФИ, были предварительно изготовлены с помощью лабораторного экструдера. По данным дифференциальной

сканирующей калориметрии и порошковой рентгеновской дифракции, напечатанные пленки были полностью аморфными. Однако, образцы, приготовленные методом экструзии горячего расплава, с тем же составом, были аморфными лишь частично. Что важно, напечатанные пленки показали более высокую скорость растворения арипипразола по сравнению с пленками, полученными методом литья. В работе [68] было отмечено, что напечатанные лекарства, содержащие различные марки сополимеров этиленвинилацетата и γ -индометацина, также были аморфными.

Эти результаты показывают, что технология 3D-печати представляет собой привлекательный подход для создания аморфных лекарств, содержащих плохо растворимые в воде АФИ и полимерный эксципиент. Соотношение аморфной и кристаллической фазы будет зависеть от многих переменных: термопластичные свойства нитей, соотношение АФИ и полимера, температура сопла и температура осаждающей пластины, скорость 3D-печати, толщина осаждаемого слоя, кинетическая устойчивость аморфного состояния [75].

1.3.5 Высокоэнергетическое измельчение

Процессы высокоэнергетического измельчения в мельнице можно разделить на сухое и мокрое в зависимости от среды, в которой измельчаются порошки. В обоих случаях уменьшение размера частиц происходит за счет соударения частиц с поверхностями оборудования, а также друг с другом. Столкновение включает сжатие, удары и истирание, а также разрезание или сдвиг в качестве основных механизмов уменьшения размера частиц [76–78]. Кроме того, в процессе мокрого помола используются сдвиговые силы жидкости или кавитация, что в конечном итоге приводит к уменьшению размера частиц [79,80]. Плотность твердых частиц в мельнице является важным параметром, непосредственно влияющим на механизмы разрушения. Плотность вещества имеет прямую связь с количеством столкновений частица–частица или частица–стенка, а также с силой их столкновения [81].

Скорость подачи вещества в мельницу и время пребывания в ней также напрямую влияют на концентрацию твердых веществ. Таким образом, плотность частиц в мельнице имеет решающее значение, поскольку она может повлиять на скорость измельчения и эффективность, которые важны для увеличения масштабов производства [82]. Например, Тангсатиткульчай [82] обнаружил, что при увеличении концентрации твердых веществ с 30 до 55% (по объему) полезная мощность мельницы увеличивалась, а затем уменьшалась после достижения оптимального значения. Полученные измельченные порошки всегда демонстрируют характерное распределение частиц по размерам. Во многих случаях этот диапазон размеров частиц подчиняется логарифмическому нормальному распределению, однако некоторые полученные порошки могут иметь мультимодальное распределение.

Уменьшение размера частиц твердого вещества увеличивает общую площадь поверхности, влияя на эффективность растворения. В этом случае величина площади поверхности является скалярной величиной, она не дает представления о степени растворения. Рекомендуется контролировать только распределение частиц по размерам, а не площадь поверхности, поскольку они очень тесно связаны [76]. Особые свойства порошка, такие как твердость, хрупкость и вязкость разрушения будут влиять на производительность как в сухом, так и в мокром помоле [83,84]. Кроме того, морфология частиц или соотношение сторон могут по-разному влиять на результаты измельчения. Следовательно, глубокое понимание свойств твердого вещества вместе с конкретным механизмом уменьшения размера частиц имеет большое значение.

Несколько мельниц, доступных на рынке, могут последовательно выполнять обе операции (уменьшение размера частиц и классификацию частиц по размеру) на одном приборе [85,86]. Влияние размера загружаемых частиц можно уменьшить, если помольное оборудование включает внутреннюю классификацию или в технологическую линию входит

отдельный классификатор. Кроме того, скорость подачи твердых веществ и собственная плотность частиц играют фундаментальную роль в интенсивности столкновений между частицами; поэтому контроль обоих факторов будет определять распределение частиц по размерам и воспроизводимость в данном процессе.

Обширные исследования по разработке новых методов инженерии частиц от микро до наноразмеров привели к появлению различных технологий. Существует пять одобренных управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США продуктов, основанных на технологии NanoCrystal®, разработанных Elan Drug Technologies (ныне Alkermes), которая представляет собой высокоэнергетическую технологию измельчения (Elan Drug Technologies – Commercialized Products), и один на основе технологии микрочастиц доставки нерастворимых лекарств (IDD-P®) от SkyePharma. Одной из первых инъекций с применением технологии NanoCrystal®, Xeplion® была одобрена для использования в Европе. Микронизация в течение многих лет являлась наиболее широко используемым подходом, который заключается в преобразовании относительно крупных частиц лекарственного средства в микрочастицы со средним диаметром в диапазоне приблизительно 2–5 мкм и соответствующим распределением по размерам приблизительно между 0,1 и 20 мкм [87]. СЭМ изображение полученных частиц представлено на рисунке 1.7. Тем не менее, многие новые лекарственные средства настолько плохо растворимы, что требуется дальнейшее уменьшение размера частиц для достижения приемлемой растворимости.

Повышение растворимости является одной из причин уменьшения размера частиц фармацевтических порошков; однако уменьшение размера частиц также применяется в других областях фармацевтической науки, таких как ингаляционная доставка лекарств.

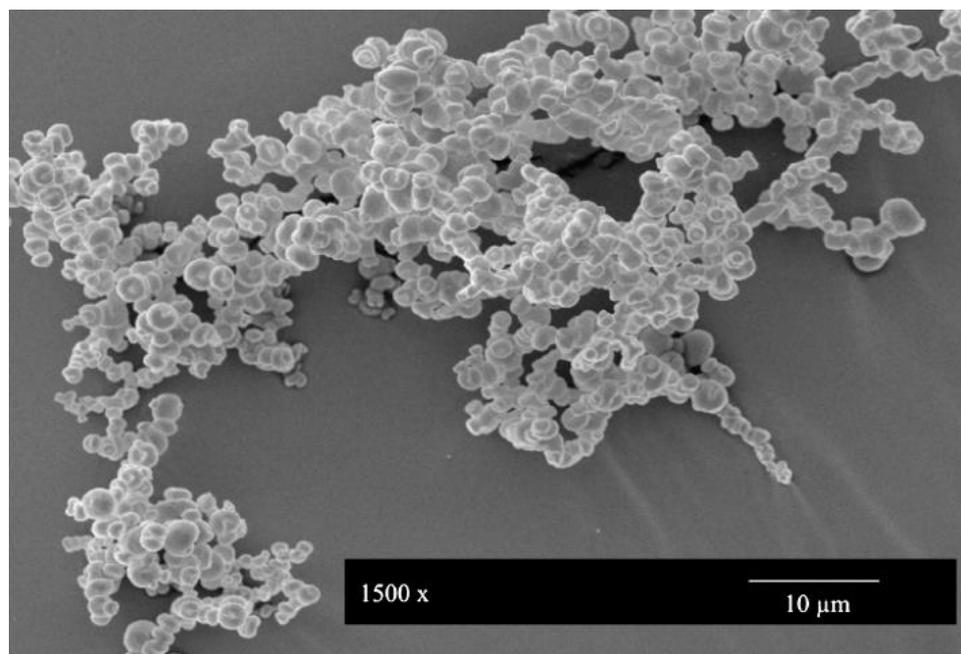


Рис. 1.7. Изображение сканирующей электронной микроскопии микрочастиц будесонида, полученных с помощью высокоэнергетического измельчения [88].

Известно, что ингаляционная доставка лекарства путем вдыхания сухого порошка является способом доставки в целевую область легкого с помощью уменьшения размера частиц доставляемого фармацевтического ингредиента. Аэродинамический диаметр частицы должен находиться в диапазоне 0,5–5 мкм [89], чтобы достичь соответствующих областей легкого для максимального поглощения лекарственного препарата.

Одним из наиболее важных ограничений измельчения является фактический контроль и сужение гранулометрического состава; это обычно оптимизируется за счет контроля параметров в процессе измельчения. Как правило, капитальные затраты на установку данных параметров высоки, вследствие этого эксплуатация оборудования может быть трудоемкой. Активные фармацевтические ингредиенты могут не поддаваться измельчению из-за чувствительности к уплотнению (потеря кристалличности), температурной чувствительности (плавление или переход в другой полиморф) или изменения степени гидратации [90,91]. Следовательно, в зависимости от характеристик лекарственного средства измельчение не всегда может быть

лучшим выбором для увеличения биодоступности путем создания аморфного лекарственного препарата.

С помощью высокоэнергетического измельчения было показано, что кристаллы β -янтарной кислоты с пластинчатой морфологией более склонны к потере кристалличности при измельчении по сравнению с кристаллами игольчатой формы [92].

В отличие от таких методов, как распылительная сушка, распылительная сублимационная сушка или быстрое охлаждение расплава с помощью экструзии, высокоэнергетическое измельчение редко дает чистые аморфные образцы без каких-либо примесей кристаллических или нанокристаллических включений. Более высокие температуры и наличие даже следов жидкости часто способствуют кристаллизации, и, если первоначально образуется аморфное состояние, оно переходит в более стабильную кристаллическую форму [93–95]. Из-за своей дороговизны редко используется метод гомогенизации под высоким давлением [96].

Термическое охлаждение расплава – эффективный метод получения небольших количеств аморфной фазы для первичной оценки свойств. Это требует предварительного плавления АФИ или компонентов раствора. Охлаждение жидкости должно производиться до температур ниже температуры стеклования T_g и быть достаточно быстрым, чтобы избежать перекристаллизации жидкости при охлаждении. Этот простой в использовании метод позволяет проверить стабильность аморфного соединения на ранних этапах доклинических исследований. Его можно использовать только в том случае, если соединения не разлагаются при нагревании.

Несмотря на преимущества аморфной формы, такие системы редко являются кандидатами в лекарственные средства при разработке конечных форм. Препятствие более широкому применению аморфных продуктов в обычной практике возникает из-за трудностей масштабирования,

возникающих из-за склонности к кристаллизации аморфного состояния. Этой проблеме будет посвящён следующий раздел.

1.4 Термодинамические и кинетические аспекты кристаллизации

Кристаллизация – это фазовый переход первого рода, который можно разделить на две отдельные стадии. На первом этапе, называемом зародышеобразованием, частицы новой фазы образуют центры нуклеации, которые на следующем этапе вырастают из критических до макроскопических размеров [97,98]. Чтобы понять термодинамику и кинетику процесса нуклеации, необходимо обратиться к классической теории нуклеации (КТН). Согласно этой теории, на начальном этапе кристаллизации самопроизвольно формируется совокупность нескольких молекул, образующих тонкую границу раздела между твердой и жидкой фазами. Вначале рост термодинамически невыгоден. Однако при достижении критического размера процесс нуклеации необратимо продолжается. Согласно КТН, свободная энергия Гиббса зародышеобразования, ΔG определяется двумя вкладками: (1) отрицательный член, понижающий полную свободную энергию, которая возникает в результате образования стабильной кристаллической фазы, и (2) положительный поверхностный член, учитывающий затраты свободной энергии из-за создания границы раздела жидкость–кристалл [99]. При постоянном давлении изменение свободной энергии $\Delta G(r)$, связанное с образованием зародыша, определяется уравнением 1.1 [100]:

$$\Delta G(r) = -\frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v + 4\pi r^2 \gamma_s, \quad (1.1)$$

где r – радиус зародыша, ΔG_v – разница между свободными энергиями жидкости и кристалла на молярный объем кристаллической фазы (т.е. термодинамическая движущая сила кристаллизации), а γ_s – межфазная свободная энергия на единицу площади. Значение ΔG как функция r схематически представлена на рисунке 1.8. Максимум $\Delta G(r)$ определяет высоту активационного барьера для зародышеобразования ΔG^* ,

соответствующего так называемому критическому размеру зародыша r^* , который, образовавшись, запускает рост кристалла.



Рис. 1.8. Зависимость свободной энергии зародышеобразования от радиуса зародыша, согласно КТН. Результирующее значение ΔG представляет собой сумму двух вкладов: положительного поверхностного члена и отрицательного объемного члена.

Максимум $\Delta G(r)$, соответствующий барьеру свободной энергии для зарождения, который необходимо преодолеть для образования критического зародыша и стимулирования роста кристаллов (когда $r > r^*$), определяется уравнениями 1.2 и 1.3.

$$\Delta G(r)^* = \frac{16\pi\gamma_s^3}{3\Delta G_v^2}, \quad (1.2)$$

$$r^* = \frac{2\gamma_s}{\Delta G_v}, \quad (1.3)$$

Количество событий зародышеобразования I , возникающих в единицу времени [101,102], описывается уравнением 1.4:

$$I = I_0 \left[\frac{-\Delta G(r)^*}{k_B T} \right], \quad (1.4)$$

Согласно КТН, скорость зародышеобразования экспоненциально зависит от высоты барьера $\Delta G(r)^*$, k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, а I_0 – так называемый кинетический предэкспоненциальный множитель. Предэкспоненциальный множитель может быть выражен как $I_0 =$

$\rho_s Z A_{\text{kin}}$, где ρ_s – число возможных центров зародышеобразования на единицу объема, Z – фактор Зельдовича, а A_{kin} зависит от молекулярной подвижности жидкой фазы, который часто определяется как коэффициент самодиффузии [100]. Такое описание относится к так называемому гомогенному зародышеобразованию, которое происходит в идеальной среде, то есть вдали от поверхности и при отсутствии примесей, которые могут ускорить процесс зародышеобразования.

С термодинамической точки зрения тенденция аморфного АФИ к кристаллизации обусловлена необходимостью минимизировать его более высокую свободную энергию. При определенных термодинамических условиях разность свободной энергии Гиббса между аморфным и кристаллическим состояниями действует как термодинамическая движущая сила кристаллизации [103]. По сравнению с кристаллическим состоянием аморфная фаза характеризуется избытком свободной энергии, а также более высокой энтальпией и энтропией, которые связаны друг с другом следующим соотношением $\Delta G_{\text{conf}} = \Delta H_{\text{conf}} - T\Delta S_{\text{conf}}$. Более высокая конфигурационная энтальпия (ΔH_{conf}) делает кристаллизацию более благоприятной, но этот вклад также уравновешивается конфигурационной энтропией (ΔS_{conf}). По сути, значение конфигурационной энтропии связано с количеством конфигураций, доступных для исследуемой системы (мера гибкости системы). Для обеспечения процесса кристаллизации молекулы должны самоорганизоваться, чтобы найти оптимальные конфигурации, соответствующие расположению кристаллической решетки. Чем выше конфигурационная энтропия, тем больше возможных конфигураций, которые могут привести к замедлению кристаллизации. Такой эффект будет также актуален для всех систем, где аморфное лекарственное средство смешано с определенным наполнителем.

Образование стабильного ядра обусловлено балансом между термодинамической движущей силой для зародышеобразования и межфазной свободной энергией γ_s , также называемой поверхностным натяжением. Растущее ядро, появляющееся в жидкости, неразрывно связано с созданием

граничной поверхности, которая отделяет это ядро от окружающей жидкости, и которая называется границей раздела жидкость–кристалл. Затраты энергии, связанные с образованием границы раздела фаз, положительно влияют на общую свободную энергию системы, в отличие от энергии, связанной с увеличением объема низкоэнергетической кристаллической фазы [104–106]. Эти затраты энергии связаны с изменениями энтропии, вызванными повышенным упорядочением молекул жидкости, приближающихся к границе раздела жидкость–кристалл [107]. Свободная энергия влияет на условия, при которых происходит зародышеобразование, в то время как ее зависимость от направления (анизотропия) влияет на окончательную морфологию растущих кристаллов [108,109]. Величину межфазной свободной энергии невозможно измерить напрямую. Ее оценка возможна только с использованием других экспериментально достижимых параметров [110]. Один из таких подходов основан на использовании соотношения Стефана–Скапски–Тернбулла, уравнение 1.5 [111]:

$$\gamma_s = \frac{\alpha \Delta H_m}{\sqrt[3]{V_m^2 N_A}}, \quad (1.5)$$

где α – эмпирический безразмерный коэффициент меньше единицы, отражающий тот факт, что поверхностные атомы имеют меньше соседей, чем атомы в объеме [112], ΔH_m – молярная энтальпия плавления, V_m – молярный объем кристалла, а N_A – число Авогадро. Гергес и Аффоард [101] применили молекулярно–динамическое моделирование и рассчитали значения γ_s при температуре плавления для нифедипина и фелодипина с погрешностями в пределах 7–8%. Они обнаружили, что фелодипин имеет более высокую межфазную свободную энергию и более низкую движущую силу для кристаллизации, что объясняет его лучшую устойчивость к кристаллизации по сравнению с нифедипином. Кроме того, они определили, что межфазная свободная энергия выше для границы раздела жидкость–кристалл, соответствующей более стабильному полиморфу. Это соответствовало

предыдущему наблюдению Андориса и Зографи для полиморфа индометацина [113].

После зародышеобразования происходит вторая стадия – рост кристалла. Критическое зародышевое ядро увеличивается в размере, что приводит к развитию кристаллической фазы. Согласно классической теории нуклеации, скорость роста кристалла U описывается следующим уравнением 1.6:

$$U = f(D^*/a_0) \left[1 - \exp\left(-\frac{\Delta G_c}{k_B T}\right) \right], \quad (1.6)$$

где f – это доля участков на границе раздела жидкость–кристалл, куда могут быть добавлены молекулы (значение f обусловлено механизмом роста кристаллов), a_0 обычно принимается как диаметр молекулы, ΔG_c – это термодинамическая движущая сила для роста кристаллов, а D^* – коэффициент диффузии через границу раздела жидкость–кристалл.

Чтобы ускорить и продолжить кристаллизацию, молекулы должны диффундировать в жидкой фазе, чтобы «найти» места, где происходит зародышеобразование или рост кристаллов. Такой процесс переноса часто количественно определяют с помощью коэффициента самодиффузии. Фактически коэффициент самодиффузии обычно заменяется более доступной обратной сдвиговой вязкостью η^{-1} в соответствии с уравнениями Стокса–Эйнштейна и Дебая–Стокса–Эйнштейна, согласно которым $D_{\text{rot}}^* \sim T\eta^{-1}$ и $D_{\text{trans}}^* \sim T\eta^{-1}$, где D_{rot}^* и D_{trans}^* – коэффициенты ротационной и поступательной диффузии соответственно. Поскольку диффузия определяет как зарождение, так и рост кристаллов, высокая подвижность будет способствовать кристаллизации. С другой стороны, когда жидкость охлаждается, наблюдается значительное увеличение вязкости. В интервале температур между температурой плавления и температурой стеклования вязкость вещества обычно увеличивается на 15 порядков (при T_g обычно принимается равной 10^{12-14} Па·с) [114], что определяет временную шкалу молекулярных движений. Ниже температуры стеклования вещество находится

в очень вязкой среде в термодинамически нестабильном стеклообразном состоянии, и любые последующие изменения температуры ограниченно влияют на его структуру. Этот теоретический подход предполагает, что кристаллизация аморфного вещества определяется скоростью зарождения ядер и скоростью кристаллизации. Эти два процесса имеют характерные температурные зависимости, контролируемые взаимодействием между термодинамической движущей силой и скоростью диффузии.

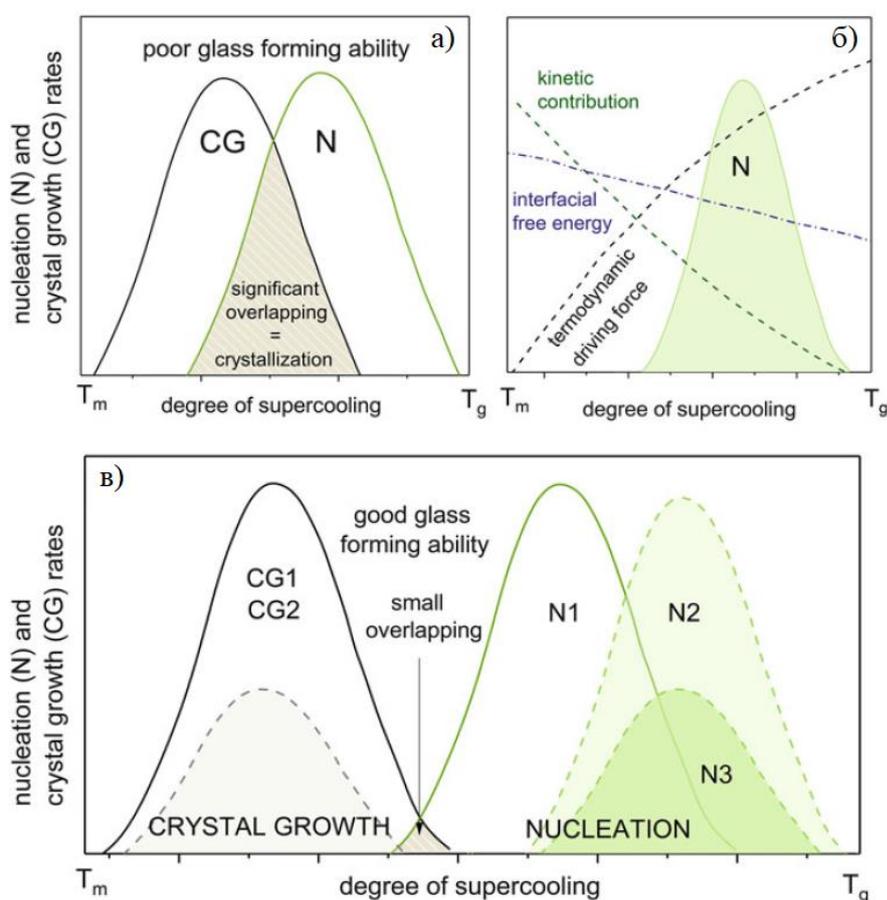


Рис. 1.9. Схематическое изображение температурной зависимости скорости зародышеобразования и роста кристаллов (а и в). Площадь перекрытия можно интерпретировать как возможность кристаллизации при охлаждении. (б) Вклад различных параметров в скорость зародышеобразования в зависимости от переохлаждения согласно классической теории нуклеации [57].

При температурах, близких к температуре плавления, молекулярная подвижность очень высокая. При понижении температуры, молекулярные движения замедляются, препятствуя процессу кристаллизации. С другой

стороны, чем больше понижается температура ниже точки плавления, тем больше термодинамическая движущая сила для зародышеобразования. Эти два вклада отражены в характерной колоколообразной зависимости скоростей зарождения и роста от температуры, представленной на рисунке 1.9. Их максимумы отделены друг от друга и зависят от межфазной свободной энергии. Когда вещество охлаждается ниже его температуры плавления, способность образовывать стекло или подвергаться кристаллизации определяется степенью перекрытия температурных областей, где зародышеобразование и рост кристаллов являются благоприятными.

Быстрая кристаллизация ожидается в случае веществ с большой областью перекрытия в то время как четкое разделение обеих областей приводит к высокой стеклообразующей способности. Наряду с расположением зон зародышеобразования/роста относительно друг друга, также важны применяемые скорости охлаждения и нагрева. Визуализация, представленная на рисунке 1.9, является лишь упрощением очень сложной задачи. Например, наличие нескольких полиморфных форм кристаллического лекарственного средства может привести к возникновению более одной зоны зародышеобразования, как было показано для индометацина [113] и флутамида [115]. На практике вероятность зарождения или роста кристаллов при определенных термодинамических условиях зависит от различных факторов. Для ясности их можно разделить на (1) термодинамические (свободная энергия кристаллизации, конфигурационная энтропия, межфазная свободная энергия между кристаллической и аморфной фазами), (2) кинетическая и (3) межмолекулярная. Кроме того, внешние условия (таких как механическое напряжение, влажность, метод приготовления и т.д.) также будут влиять на кристаллизацию аморфного лекарства. Исходя из рисунка 1.9, кинетический вклад будет оказывать основное воздействие на стабильность аморфного состояния АФИ. В следующей части литературного обзора мы подробно рассмотрим методы определения кинетической устойчивости и стеклообразующей способности.

1.5. Кинетическая устойчивость аморфного состояния и стеклообразующая способность

Для определения кинетической устойчивости аморфного состояния АФИ используют неизотермический и изотермический подходы. Неизотермический подход основан на определении зависимости температуры и энтальпии фазового перехода от скорости сканирования. Изотермический подход основан на определении наличия кристаллической фазы в зависимости от температуры и времени выдержки. Далее будет подробно рассмотрен каждый из подходов.

1.5.1 Классификация активных фармацевтических ингредиентов по склонности к кристаллизации

Все вещества по склонности к кристаллизации можно разделить на 3 класса. К первому классу относятся вещества, которые кристаллизуются при охлаждении расплава со скоростью 20 К/мин. АФИ первого класса можно определить, как имеющие низкие стеклообразующую способность и устойчивость к кристаллизации. К первому классу склонности к кристаллизации относят, например, карбамазепин и лидокаин [116].

Ко второму классу относятся вещества, которые возможно получить в стеклообразном состоянии при охлаждении расплава со скоростью 20 К/мин, однако они кристаллизуются при последующем нагревании выше температуры стеклования со скоростью 10 К/мин. К этому классу относятся, например, клофоктол и нифедипин [116].

К третьему классу склонности к кристаллизации относятся вещества, которые не кристаллизуются при охлаждении расплава и при последующем нагревании аморфного состояния. АФИ из этого класса обладают высокой стеклообразующей способностью, а также устойчивостью к кристаллизации. Это делает их идеальными кандидатами для создания аморфных систем. К этому классу относятся, например, ибупрофен и прокаин [116]. Ниже будут

подробно рассмотрены параметры стеклообразующей способности и подходы к их определению.

1.5.2 Стеклообразующая способность

Для прогнозирования стабильности, а также определения возможности получения аморфного состояния веществ существует широкий спектр параметров и аналитических подходов. Определение стеклообразующей способности, зарекомендовавшее себя в предсказании стабильности аморфных металлических сплавов, все чаще находит свое применение в фармацевтике. Отмечается взаимосвязь между стеклообразующей способностью и стеклоустойчивостью аморфных лекарственных средств [117]. На начальном этапе определение стеклообразующей способности органических веществ – кандидатов в лекарственные препараты дает понимание о векторе развития готовой лекарственной формы.

Во время разработки лекарственной формы стеклообразующая способность может быть использована для оценки стабильности аморфных лекарственных средств. Понимание стеклообразующей способности индивидуального АФИ требует знания скорости его кристаллизации как функции от температуры в диапазоне между температурами стеклования и плавления, что трудно оценить экспериментально с помощью классического лабораторного оборудования.

Большую роль в определении стеклообразующей способности играет критическая скорость охлаждения расплава и кинетическая хрупкость стеклообразного состояния.

1.5.2.1 Критическая скорость охлаждения расплава

Одним из основных параметров стеклообразующей способности является критическая скорость охлаждения расплава. Критическая скорость охлаждения – это такая скорость охлаждения, при достижении которой не

удается зафиксировать процесс кристаллизации, а вещество полностью переходит в аморфное состояние. Чем меньше значение критической скорости охлаждения, тем выше стеклообразующая способность. Знание критической скорости охлаждения позволяет оптимизировать технологические параметры получения веществ в аморфном состоянии.

Ранние методы, разработанные для оценки критической скорости охлаждения, включали построение изотермических кривых время–температура–преобразование, а также использование эмпирических уравнений для оценки кривых охлаждения. Определение критической скорости охлаждения из зависимости: время–температура–преобразование занимает значительное время, а использование эмпирических уравнений не всегда адекватно позволяет рассчитать реальную критическую скорость [118]. Наклон прямой, проведенной от T_m до минимума пика (T_n) на графике зависимости время–температура–преобразование, позволяет определить критическую скорость охлаждения расплава $R_c = \frac{T_m - T_n}{t_n}$. Расплав, охлажденный со скоростью $R > R_c$, образует стекло, тогда как расплав кристаллизуется при охлаждении со скоростью $R < R_c$ (рисунок 1.10).

Широкое применение находит метод определения критической скорости из графика зависимости площади пика кристаллизации от скорости охлаждения. Значение скорости, при которой зависимость степени кристалличности от скорости охлаждения выходит на плато, является критической скоростью охлаждения. Площадь пика кристаллизации может регистрироваться на охлаждении и нагревании. Регистрация пиков на нагревании дает возможность измерить критические скорости охлаждения расплавов, дающих очень маленькие или необнаруживаемые пики кристаллизации при охлаждении [119].

Таким методом были определены критические скорости охлаждения целекоксиба, валдекоксиба, рофекоксиба и эторикоксиба [120]. Для всех этих лекарственных средств критическая скорость составила 0,3 К/мин, и все они обладают высокой стеклообразующей способностью. Также сообщалось, что

критическая скорость охлаждения расплава противовирусного препарата UC–781 составляет 90 К/мин [121].

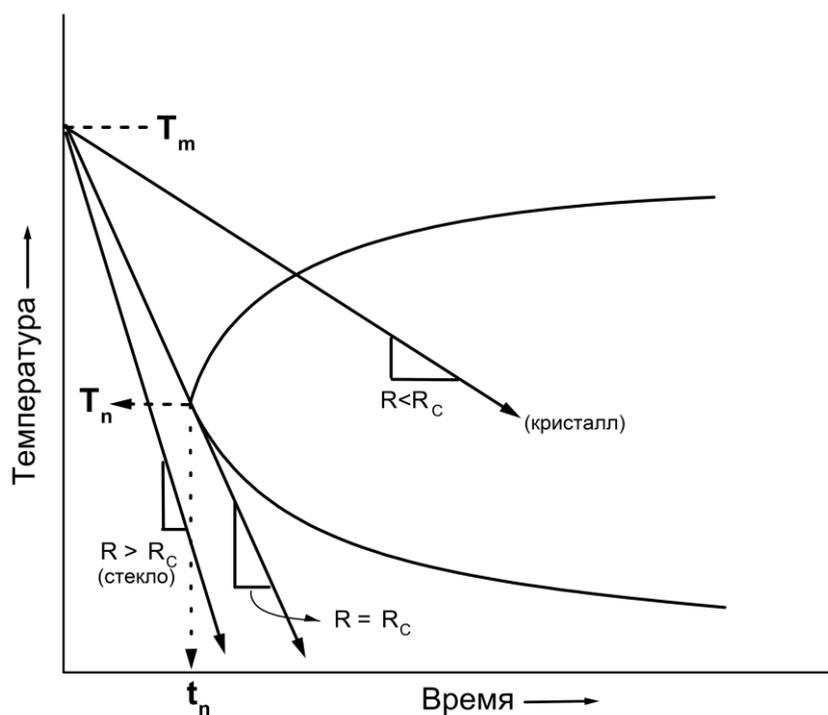


Рис. 1.10. Схема диаграммы время–температура–преобразование для гипотетического расплава. T_m – температура плавления, T_n – температура максимума скорости кристаллизации, t_n (минимальное время до начала кристаллизации), R – скорость охлаждения, R_c – критическая скорость охлаждения.

Наблюдая за пиком кристаллизации при охлаждении и используя эмпирическое уравнение Кабрала экспериментальным способом были определены критические скорости охлаждения расплава для дифенил–4–карбоновой кислоты – 59 К/мин, карбамазепина – 118 К/мин, хлорзоксазона – 66 К/мин, гризеофульвина – 588 К/мин, галоперидола – 20 К/мин, дубикаина – 10 К/мин, толбутамида – 20 К/мин, парацетамола – 20 К/мин, индометацина – 0,5 К/мин, пробукола – 1 К/мин, фуросемида – 20 К/мин, куркумина – 1 К/мин, позаконазола – 0,25 К/мин [116,122–125]. С помощью сверхбыстрого охлаждения было получено аморфное состояние D–маннита, критическая скорость охлаждения которого составила 50 К/с [126]. Определение критической скорости охлаждения расплава – первый шаг на пути создания аморфной формы лекарственного препарата.

1.5.2.2 Кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости

Исходя из классической теории нуклеации, одним из основных параметров, влияющих на стеклообразующую способность и стеклоустойчивость аморфного состояния, является диффузия. Диффузия входит в фактор Зельдовича, который определяет вероятность того, что зародыш на вершине энергетического барьера будет продолжать формировать новую фазу, а не растворяться, также отношение диффузии к размеру молекулы равно кинетическому предэкспоненциальному множителю, входящему в уравнение 1.4 [127]. Тем самым диффузия определяет общую скорость кристаллизации и стабильность аморфного состояния АФИ.

Используя уравнение Стокса–Эйнштейна–Эйринга, уравнение 1.7 [128]:

$$D^* = \frac{k_B T}{a\eta}, \quad (1.7)$$

можно выразить коэффициент диффузии D через ньютоновскую вязкость η . В свою очередь, вязкость может быть выражена через уравнение Максвелла, уравнение 1.8 [129]:

$$\tau = \frac{\eta}{G}, \quad (1.8)$$

где τ – время релаксации, а G – модуль сдвига. Время релаксации при приближении к температуре плавления равно 10^{-9} с. При приближении к температуре стеклования время релаксации составляет 10^2 – 10^3 с, что соответствует средней продолжительности эксперимента.

По своей природе различают два вида релаксации: α -релаксация и β -релаксация. Наиболее интенсивный и высокотемпературный переход называют α -релаксацией или первичной релаксацией. α -Релаксация отвечает за кооперативное движение молекул. Менее интенсивный и низкотемпературный переход называют β -релаксацией или вторичной релаксацией. β -Релаксация отвечает за локальное движение отдельных фрагментов, звеньев, сегментов или боковых групп молекулы. Температура хранения лекарств обычно находится ниже температуры стеклования, где

движение молекул заторможено и рост кристалла ограничен. Однако при приближении к температуре стеклования и выше нее, вязкость уменьшается и увеличивается молекулярное движение, тем самым увеличивается вероятность формирования критического зародыша кристалла и его последующего роста. Большой интерес представляет изучение процесса α -релаксации аморфных лекарственных средств при температуре стеклования, так как α -релаксация коррелирует с вязкостью жидкости и диффузией, тем самым определяя стабильность аморфного состояния при температурах близких к температурам хранения [130].

Классическим методом определения времени α -релаксации является диэлектрическая спектроскопия. За счет изменения частоты внешнего электромагнитного поля возможно наблюдать спектр диэлектрической проницаемости аморфного вещества, что позволяет исследовать кинетику α - и β -релаксаций. Для широкополосной диэлектрической спектроскопии изменяемый диапазон частот составляет от 1 мкГц до 1 ГГц. Так с помощью диэлектрической спектроскопии была установлена взаимосвязь между временем релаксации и скоростью кристаллизации итраконазола [131]. Для исследования влияния α - и β -релаксаций на сроки хранения аморфного АФИ находят свое применение терагерцовая спектроскопия [132–134], ^{13}C и ^1H ЯМР спектроскопия [135,136]. Данные методы ограничены по максимальной температуре нагрева и скорости охлаждения, поэтому для изучения релаксационных характеристик используют дифференциальную сканирующую калориметрию.

Для описания зависимости времени релаксации от температуры обычно используют эмпирическое уравнение Фогеля–Фулчера–Таммана, уравнение 1.9 [137–139]:

$$\tau = \tau_0 \exp \frac{B}{(T-T_0)}, \quad (1.9)$$

Данное уравнение описывает неаррениусовскую зависимость времени релаксации от температуры. B – константа, τ_0 – предэкспоненциальный множитель, T_0 – температура Фогеля – температура, при которой время

релаксации и, следовательно, барьер вязкого течения увеличивается до бесконечности. Для калориметрической оценки времени релаксации уравнение Фогеля–Фулчера–Таммана можно представить как температурную зависимость кажущейся энергии активации стеклования, E_{Tg} , уравнение 1.10:

$$\frac{E_{Tg}}{R} = \frac{d \ln \tau}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = \frac{B}{(T-T_0)^2}, \quad (1.10)$$

где R – газовая постоянная. Из уравнения 1.10, зная параметры B и T_0 , возможно вычислить кажущуюся энергию активации стеклования для жидкости при температуре T , при условии $T \geq T_g$. В работе [140] было показано, что энергия активации при T_g может быть оценена из зависимости скорости нагрева/охлаждения от температуры стеклования, уравнение (1.11):

$$\frac{E_{Tg}}{R} = - \frac{d \ln q}{d\left(\frac{1}{T_g}\right)}, \quad (1.11)$$

Кажущуюся энергию активации стеклования E_{Tg} при T_g можно определить с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии путем нагревания или охлаждения аморфных веществ с различными скоростями и построения графика зависимости $\ln q$ от $1/T_g$. Такой подход изначально был разработан и апробирован на неорганических веществах, но также успешно применен при изучении аморфных органических соединений [141,142]. Определение энергии активации стеклования недостаточно для определения B и T_0 . Для решения этого вопроса вводится параметр кинетической хрупкости переохлажденной жидкости m , который определяется уравнением 1.12:

$$m = \frac{d \lg \tau}{d\left(\frac{1}{T_g}\right)} = \frac{E_{Tg}}{(\ln 10)RT_g}, \quad (1.12)$$

Подставляя в уравнение 1.12 уравнения 1.10 и 1.11, можно получить выражение для кинетической хрупкости следующего вида, уравнение 1.13:

$$m = \frac{\frac{B}{T_g}}{(\ln 10)\left(1 - \frac{T_0}{T_g}\right)^2}, \quad (1.13)$$

Минимально возможное значение хрупкости, m_{\min} , соответствует релаксации аморфного вещества при T_g , как при аррениусовском поведении. Следовательно, m_{\min} будет иметь вид, уравнение 1.14:

$$m_{\min} = \frac{\Delta E_{T_g} \min}{(\ln 10)RT_g} = \lg \left(\frac{\tau(T_g)}{\tau_0} \right), \quad (1.14)$$

Время релаксации при температуре стеклования $\tau(T_g)$, как правило, составляет порядка 100 с как для органических, так и для неорганических веществ [143,144]. С другой стороны, минимальное время релаксации τ_0 может быть аппроксимировано шкалой времени атомных колебаний при 10^{-14} с. Из этих соображений мы приходим к $m_{\min}=16$, применяемому к стеклам в целом. Отсюда следуют уравнения 1.15 и 1.16 для параметров T_0 и B :

$$T_0 = T_g \left(1 - \frac{m_{\min}}{m} \right), \quad (1.15)$$

$$B = \frac{(\ln 10)T_g m_{\min}^2}{m}, \quad (1.16)$$

Уравнения для B и T_0 показывают, что эти параметры могут быть экспериментально определены из зависимости T_g от скорости нагрева/охлаждения. АФИ в переохлажденном жидком состоянии часто демонстрируют химическую нестабильность во время калориметрических измерений [142]. Описанный метод экспериментально более выгоден, чем традиционный способ подбора параметров уравнения Фогеля–Фулчера–Таммана, поскольку он не требует выдерживания образца выше T_g в течение длительных периодов времени.

Также свое применение находит параметр силы хрупкости переохлажденной жидкости D , характеризующий температурную зависимость времени релаксации/вязкости, уравнение 1.17 [145]:

$$D = \frac{\ln(10) \cdot m_{\min}^2}{(m - m_{\min})}, \quad (1.17),$$

для «сильных» жидкостей параметр D имеет значение >30 , в то время как для «хрупких» жидкостей параметр $D < 10$ [116]. Многие фармацевтические стекла являются умеренно «хрупкими» и имеют значения параметра D от 7 до 15 [145,146].

У «сильных» стеклообразующих веществ $m < 30$, а у «хрупких» $m > 75$. Остальные случаи классифицируются как промежуточно «сильные» или «хрупкие» стеклообразователи [143]. «Сильные» стеклообразующие вещества характеризуются низкой кинетической стабильностью, в отличие от «хрупких» стеклообразующих веществ, которые показывают тенденцию к низкой скорости кристаллизации выше температуры стеклования. Зависимость логарифма времени релаксации $\lg(\tau_\alpha)$ или вязкости $\lg\eta$ от температуры стеклования T_g/T представляют на так называемом графике Энджелла, рисунок 1.11.

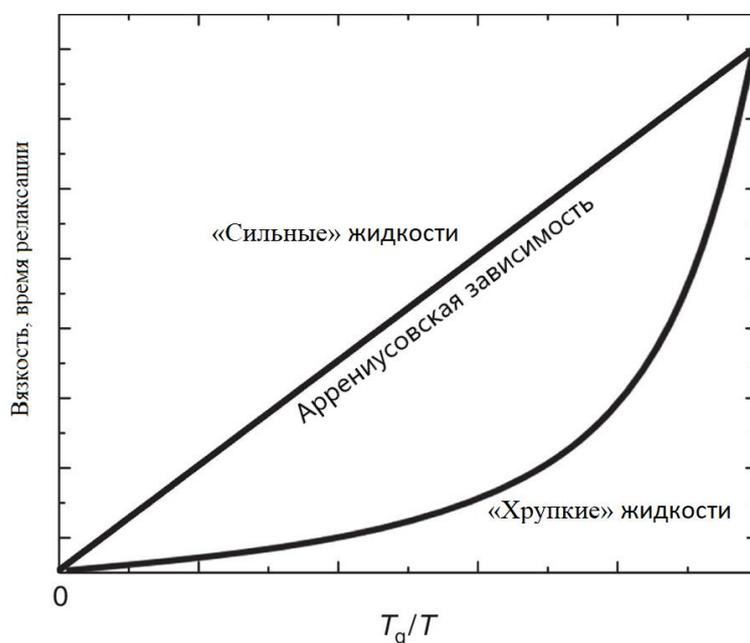


Рис. 1.11. График Энджелла [147].

Методом классической дифференциальной сканирующей калориметрии были определены кинетические хрупкости лекарственных средств, имеющих низкую критическую скорость охлаждения [148]. Было показано, что «сильными» являются стекла следующих АФИ: нифедипин ($m=33$), толазамид ($m=18$), ацеклофенак ($m=25$); умеренно «сильными» или умеренно «хрупкими»: ацетаминофен ($m=60$), бифоназол ($m=59$), целекоксиб ($m=85$), циннаризин ($m=58$), клофоктол ($m=61$), флурбипрофен ($m=61$), фелодипин ($m=66$), фенофибрат ($m=76$), ибупрофен ($m=58$), индометацин ($m=58$),

кетоконазол ($m=78$), кетопрофен ($m=61$), лоратадин ($m=84$), миконазол ($m=61$), прокаиин ($m=69$); «хрупкими»: дибукаиин ($m=132$), дроперидол ($m=108$), итраконазол ($m=731$), нилутамид ($m=106$), нимесулид ($m=103$), пимозид ($m=170$), пробукол ($m=101$), ритонавир ($m=127$) [116].

Также для определения кинетической хрупкости быстrokристаллизующихся веществ используют сверхбыструю сканирующую калориметрию. Сверхбыстрая калориметрия, основанная на чип–калориметрии, за счет уменьшения массы образца, способна контролируемо охлаждать и нагревать образец со скоростью до 10^8 К/с [149]. Это позволяет подавить кристаллизацию на охлаждении и предотвратить термическое разложение [150].

1.5.3 Неизотермическая кинетика кристаллизации

Кристаллизация относится к термоиндуцированным процессам, при этом увеличение температуры не только стимулирует кристаллизацию, но и влияет на ее кинетику. Можно утверждать, что на кинетике кристаллизации сказывается и скорость охлаждения/нагрева [151]. Используя дифференциальную сканирующую калориметрию, можно зафиксировать тепловой поток, возникающий в процессе кристаллизации, а также определить температуру начала и конца данного процесса. Нагревая аморфный образец, возможно зафиксировать явление, называемое холодной кристаллизацией или кристаллизацией на нагреве.

Скорость кристаллизации может быть представлена в классическом виде уравнения скорости реакции, уравнение 1.18:

$$\frac{d\alpha}{d\tau} = k(T)f(\alpha), \quad (1.18)$$

где $f(\alpha)$ – модель реакции, $k(T)$ – константа скорости реакции, τ – время, α – степень конверсии аморфного состояния в кристаллическое. Константу скорости реакции можно найти через уравнение Аррениуса, уравнение 1.19.

$$k(T) = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right), \quad (1.19)$$

где A – предэкспоненциальный множитель, E_a – эффективная энергия активации, R – газовая постоянная. Со временем аморфная фаза превращается в кристаллическую, поэтому кристаллизацию можно отнести к гетерогенным реакциям. Подставив в уравнение 1.19, для классической скорости реакции уравнение Аррениуса, получается кинетическое уравнение 1.20:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) f(\alpha), \quad (1.20)$$

Кинетические параметры A , E_a , $f(\alpha)$ образуют так называемый кинетический триплет. Определение кинетического триплета является не тривиальной задачей. Исходя из рекомендации ИСТАС [152], кинетические параметры можно определить по данным, полученным только из двух различных температурных программ, при этом рекомендуется использовать как минимум 3–5 программ.

Существует два подхода для определения кинетического триплета: изоконверсионный и модельный. Подробнее о данных подходах будет изложено в Главе «Экспериментальная часть».

Методом Киссинджера–Акахиры–Сунозы (КАС) была определена эффективная энергия активации кристаллизации фелодипина и циннаризина, значения варьировались от 100 до 70 кДж/моль для фелодипина [153], а для циннаризина от 79 до 93 кДж/моль [154]. Этим методом также была определена эффективная энергия активации и предэкспоненциальный множитель кристаллизации парацетамола 81 кДж/моль и 10^{-7} 1/с, соответственно, эти значения указывают на большую нестабильность парацетамола в аморфном состоянии, и объясняют его тенденцию к образованию зародышей при контакте с взвешенными в воздухе частицами или влагой [155].

В исследовании неизотермической кинетики кристаллизации аморфного нифедипина было обнаружено, что моделью реакции является модель Авраами–Ерофеева, эффективная энергия активации данного процесса составляет 134,4 кДж/моль, предэкспоненциальный фактор 18,8 1/мин, при малых степенях конверсии параметр Авраами составляет $n=4$, но в ходе

кристаллизации постепенно приближается к $n=3$ [156]. Параметр Авраами изменялся в исследовании неизотермической кристаллизации для циннаризина от 4 до 1 [154], а для фелодипина от 1 до 4 [153].

Следуя рекомендации ИСТАС [152], для выбора оптимальной модели реакции, по которой возможно экстраполирование данных на температуры ниже температур неизотермического эксперимента, необходимо сделать как минимум один изотермический эксперимент, подтверждающий предсказанные данные неизотермической кинетики. Подробнее о изотермических исследованиях аморфного состояния лекарственных средств будет изложено в следующем разделе.

1.5.4 Изотермический подход к исследованию устойчивости аморфного состояния

Большая часть исследований по изучению стабильности аморфных АФИ проведена в переохлажденном жидком состоянии, так как существует возможность быстро оценить: имеет ли лекарство склонность к кристаллизации. За ходом изотермической кристаллизации можно наблюдать с помощью метода порошковой рентгеновской дифрактометрии [157], спектроскопии комбинационного рассеивания света [158], широкополосной диэлектрической спектроскопии [159], дифференциальной сканирующей калориметрии [160]. Данные, полученные с помощью изотермического эксперимента, должны совпадать с данными, предсказанными с помощью подходов неизотермической кинетики.

Для того чтобы количественно оценить степень кристаллизации, как функцию от времени, чаще всего применяют модифицированное уравнение Колмогорова–Джонсона–Мела–Авраами, уравнение 1.21:

$$\alpha(t) = (1 - \exp(-\ln 2 (\frac{t}{\tau_c})^{n_c})), \quad (1.21)$$

где t – время изотермической выдержки, τ_c – время полупревращения кристаллизации, n_c – коэффициент кристаллизации Авраами.

Например, с помощью уравнения Колмогорова–Джонсона–Мела–Аврами были определены времена полупревращения изотермической кристаллизации силденафила в температурном диапазоне от 352 К до 359 К. Времена полупревращения кристаллизации силденафила находились в диапазоне от 365 до 98 минут. Кинетика кристаллизации изучалась четырьмя разными методами: дифференциальной сканирующей калориметрией, порошковой рентгеновской дифрактометрией, инфракрасной спектроскопией, поляризационной оптической микроскопией [161]. Все четыре метода показали практически одинаковое время полупревращения кристаллизации переохлажденного силденафила, которое сходилось с данными, полученными с помощью широкополосной диэлектрической спектроскопии [162]. Также с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии были определены времена полупревращения кристаллизации аморфного позаконазола в температурном диапазоне от 413 К до 423 К. Времена полупревращения составили от 12,8 до 3,9 минут [163].

Таким образом, в настоящее время имеется ограниченный объем информации по получению и исследованию кинетики кристаллизации аморфных систем на основе малых органических молекул. При этом систематических исследований, особенно для быстрокристаллизующихся систем не проводилось. Появление метода сверхбыстрой калориметрии позволяет значительно расширить круг АФИ, которые могут быть получены в аморфном состоянии, и оценить стабильность подобных систем, что открывает возможность к получению нового типа лекарственных форм, обладающих повышенной биодоступностью.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы

В качестве объектов исследования были использованы следующие активные фармацевтические ингредиенты (АФИ): **сульфагуанидин** 4-амино-N [амино(имино)метил]бензенсульфонамид, (TCI) Lot # QWUC-RK, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 214,2 г/моль (рисунок 2.1а), **сульфапиридин** 4-амино-N-пиридин-2-ил-бензосульфонамид, (TCI) Lot # 03DTG-CN, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 249,3 г/моль (рисунок 2.1б), **сульфален** 4-амино-N-(3-метоксипиразинил)бензенсульфонамид, (TCI) Lot # H2ZQ-FB, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 280,3 г/моль (рисунок 2.1в), **сульфаметазин** 4-амино-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)бензол-1-сульфонамид, (Acros Organic) Lot # A0391510, чистота $\geq 99\%$, молярная масса 278,3 г/моль (рисунок 2.1г), **фенацетин** (N-(4-этоксифенил)ацетамид), (Sigma-Aldrich) Lot # BCBD7322V, чистота $>98\%$, молярная масса 179,2 г/моль (рисунок 2.1д), **дипиридамо** 2,2',2,2'-[(4,8-ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил)динитрило]тетракис[этанол], (Sigma-Aldrich) Lot # BCVT4693, чистота $>98\%$, молярная масса 504,6 г/моль (рисунок 2.1е), **дофамин** гидрохлорид 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламин гидрохлорид, (Sigma-Aldrich) Lot # BCBJ2818V, чистота $\geq 97,5\%$, молярная масса 189,6 г/моль (рисунок 2.1ж), **атенолол** (\pm)-4-[2-гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси]бензолацетамид, (TCI) Lot # A1414, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 266,3 г/моль (рисунок 2.1з), **сульфамеразин** 4-амино-N-(4-метилпиримидин-2-ил) бензенсульфонамид, (Sigma-Aldrich) Lot # MKCG5849, чистота $\geq 99\%$, молярная масса 264,3 г/моль (рисунок 2.1и), **сульфаметоксазол** 4-амино-N-(5-метилизоксазол-3-ил)-бензенсульфонамид, (TCI) Lot # YY5QN-TE, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 253,3 г/моль (рисунок 2.1к), **сульфадиазин** 4-амино-N-пиримидин-2-ил-бензенсульфонамид, (TCI) Lot # JGIEH-KH, чистота $\geq 99\%$, молярная масса 250,3 г/моль (рисунок 2.1л), **оксолиновая кислота** 5-этил-5,8-дигидро-8-оксо-1,3-диоксо[4,5-

g]хинолин-7-карбоновая кислота, (Acros Organics) Lot # A0418759, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 261,2 г/моль (рисунок 2.1м), **пипемидовая кислота** 8-этил-5-оксо-2-пиперазин-1-илпиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота, (Alfa Aesar) Lot # T09E041, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 303,3 г/моль (рисунок 2.1н), **спарфлоксацин** 5-амино-1-циклопропил-7-(3,5-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-цис-3-хинолинкарбоновая кислота, (TRC Canada) Lot # 6-SSR-72-1, чистота $\geq 98\%$, молярная масса 392,4 г/моль (рисунок 2.1о).

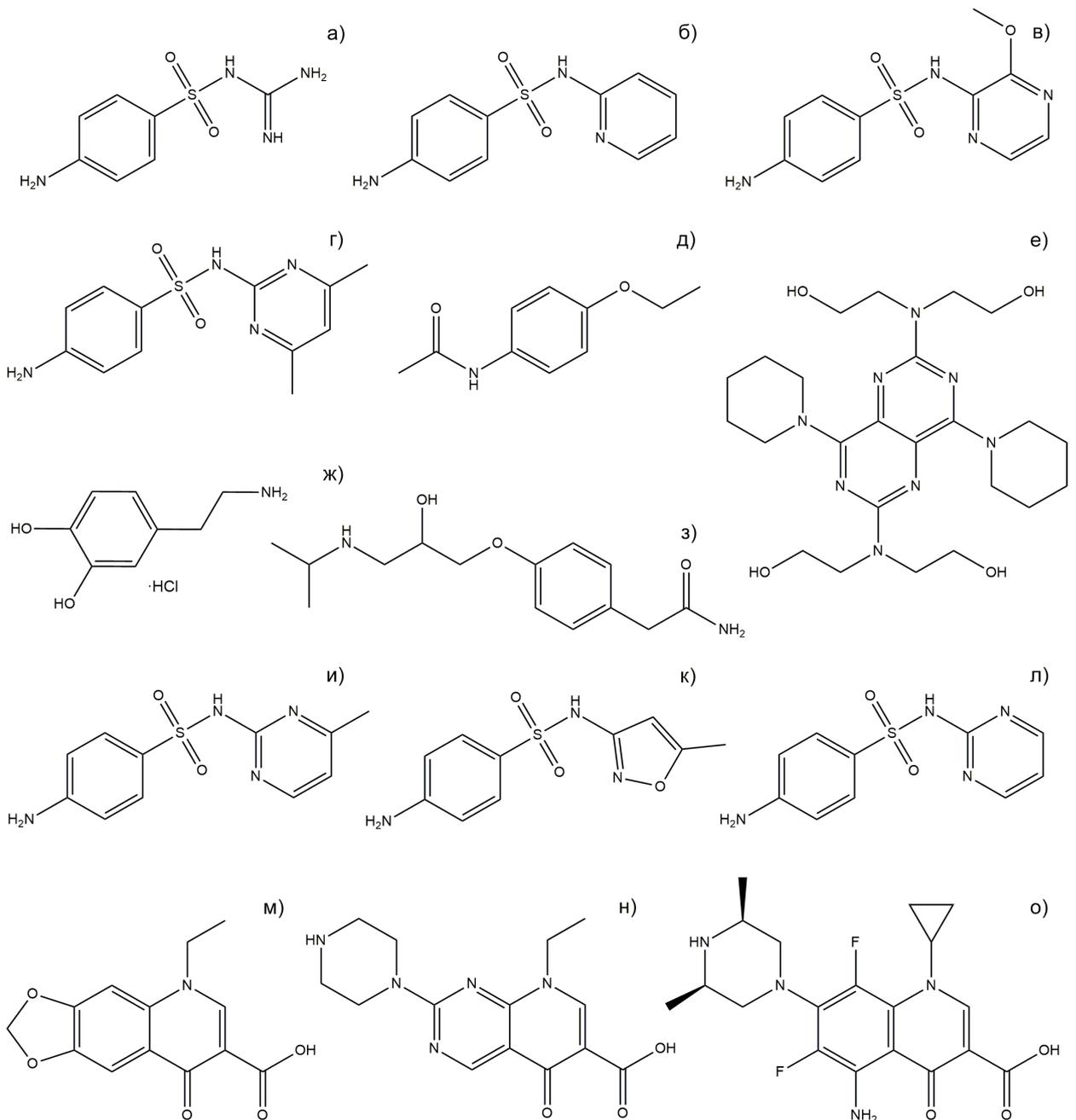


Рис. 2.1. Химические структуры а) сульфатуанидина, б) сульфациридина, в) сульфалена, г) сульфаметазина, д) фенацетина, е) дипиридамола,

ж) дофамина гидрохлорида, з) атенолола, и) сульфамеразина, к) сульфаметоксазола, л) сульфадиазина, м) оксолиновой кислоты, н) пипемидовой кислоты и о) спарфлоксацина.

АФИ использовались без дополнительной очистки. На основании предварительного скрининга все исследованные АФИ были разделены на три группы: медленнокристаллизующиеся, быстрокристаллизующиеся и термически неустойчивые.

2.2 Синхронный термический анализ

Для определения термической стабильности исследованных соединений был использован метод синхронного термического анализа. Синхронный термический анализ – это метод для одновременного проведения термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии.

В данной работе методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК) с помощью термоанализатора STA 449 F1 Jupiter (Netzsch, Германия, рисунок 2.2) была определена термическая стабильность АФИ. Перед проведением экспериментов термopара прибора калибровалась по чувствительности и температуре с применением 5 стандартных веществ: In, Sn, Bi, CsCl и Zn с соблюдением рекомендаций производителя. Ошибки определения температуры и энтальпии составили 0,1 К и 3%, соответственно.



Рис. 2.2. Синхронный термический анализатор Netzsch STA 449 F1 Jupiter.

Все исследования проводились в динамической атмосфере аргона со скоростью потока 75 мл/мин. Скорость нагрева образцов составляла 5 К/мин. Измерения проводились в температурном диапазоне от 315 до 773 К. Для исследования термической устойчивости образцы АФИ массой 7–16 мг помещались в алюминиевые тигли (40 мкл) с крышками, имеющими 3 отверстия диаметром 0,5 мм каждое.

2.3 Дифференциальная сканирующая калориметрия

Метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии основан на измерении разности тепловых потоков между тиглем с образцом и тиглем сравнения. Принципиальная схема дифференциального сканирующего калориметра представлена на рисунке 2.3. Процесс нагрева/охлаждения может осуществляться линейно, синусоидально, ступенчато или стохастически.

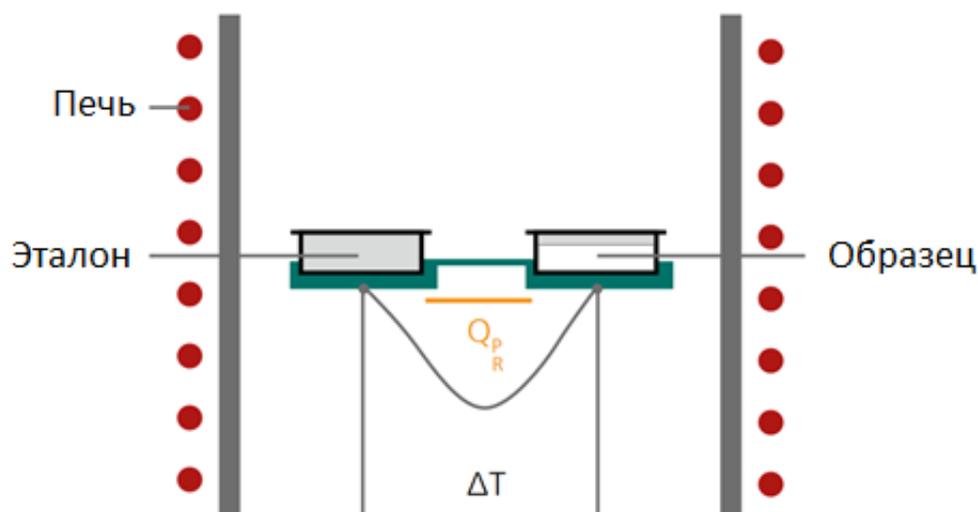


Рис. 2.3. Принципиальная схема дифференциального сканирующего калориметра.

В данной работе использовался коммерческий дифференциальный сканирующий калориметр DSC 204 F1 Phoenix (Netzsch, Германия, рисунок 2.4а), оснащенный τ -сенсором (рисунок 2.4б). Калибровка τ -сенсора по температуре и тепловому потоку была проведена в соответствии с рекомендациями производителя с использованием 7 стандартных веществ: KNO_3 , CsCl , Sn , Bi , In , Zn и Hg . Ошибки определения температуры и энтальпии

составили 0,1 К и 3%, соответственно. Измерения проводили в алюминиевых тиглях с отверстиями в крышке для образцов массой ~3 мг, в потоке аргона 100 мл/мин.



Рис. 2.4. Дифференциальный сканирующий калориметр Netzsch DSC 204 F1 Phoenix (а) и τ -сенсор (б).

Из-за особенностей конструкции классических дифференциальных сканирующих калориметров [164,165], постоянная времени сенсора обычно составляет несколько секунд, а охлаждение и нагрев ограничиваются скоростями от 0,000167 до 5 К/с (0,01–300 К/мин) [166]. В связи с этим метод

классической дифференциальной сканирующей калориметрии позволяет получать и исследовать свойства аморфной фазы для ограниченного количества АФИ. Для расширения диапазона скоростей сканирования в работе был использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, основанный на чип–сенсорной технологии.

2.4 Сверхбыстрая сканирующая калориметрия

В настоящей работе использован сверхбыстрый сканирующий калориметр Flash DSC 1 (Mettler–Toledo, Швейцария, рисунок 2.5а), оснащенный чип–сенсором UFS1 (рисунок 2.5б).

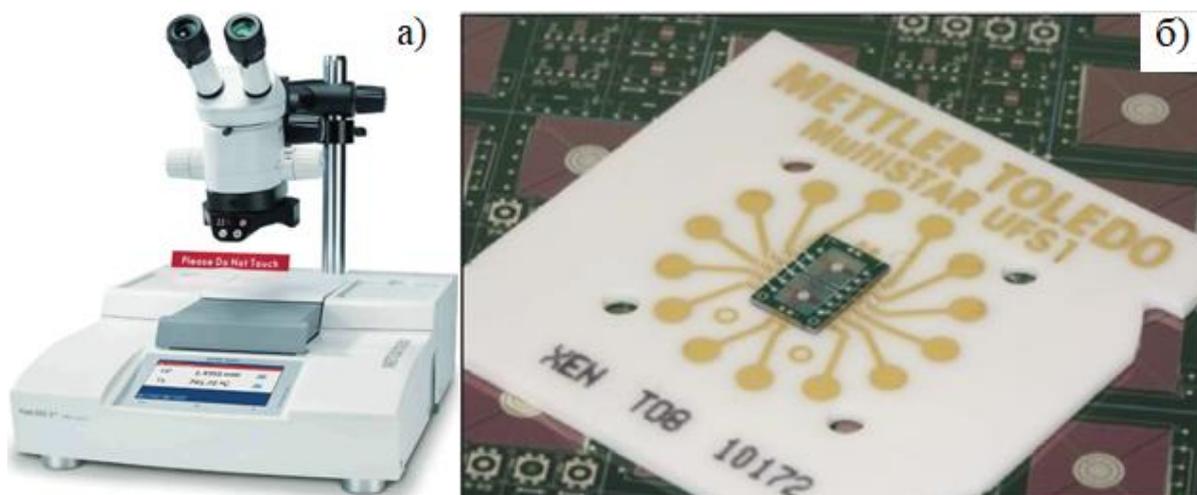


Рис. 2.5. Сверхбыстрый сканирующий калориметр Mettler–Toledo Flash DSC 1 (а) и чип–сенсор UFS1 (б).

Перед проведением экспериментов чип–сенсор проходил процедуры калибровки и кондиционирования, рекомендованные производителем. Температурная калибровка была проведена с использованием стандартных веществ с хорошо известными температурами плавления (дифенил, бензойная кислота и антрацен), результирующая неопределенность определения температуры не превышала 2 К.

Образцы помещались в центральную прямоугольную область (150×150 мкм) калориметрического чипа, предотвращая контакт с нагревателями и

краями активной нагревательной области чипа [167]. До начала измерений образцы АФИ предварительно расплавляли для установления хорошего теплового контакта между образцом и датчиком.

В ходе экспериментов определялись температуры фазовых переходов (температура стеклования, температура плавления, температура кристаллизации). Заметного теплового запаздывания не наблюдалось для всех размеров образцов и скоростей сканирования, использованных в данной работе [168].

2.5 Оптическая микроскопия

Изображения были получены с помощью поляризационного оптического микроскопа VXFМ (Olympus, Япония), оснащенного объективом с увеличением $\times 20$ и цифровой камерой LC 30, работающей с разрешением 2048×1532 пикселей. Изображения были получены под кросс-поляризатором непосредственно над калориметрическим чип-сенсором.

2.6 Определение критических скоростей охлаждения расплава

В настоящей работе параметры стеклообразующей способности АФИ определялись с помощью методов классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии. Метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии был использован для определения критических скоростей охлаждения медленнокристаллизующихся АФИ, в то время как метод сверхбыстрой калориметрии был применен для исследования быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ. Схематическое изображение температурной программы для определения критических скоростей охлаждения АФИ представлено на рисунке 2.6.

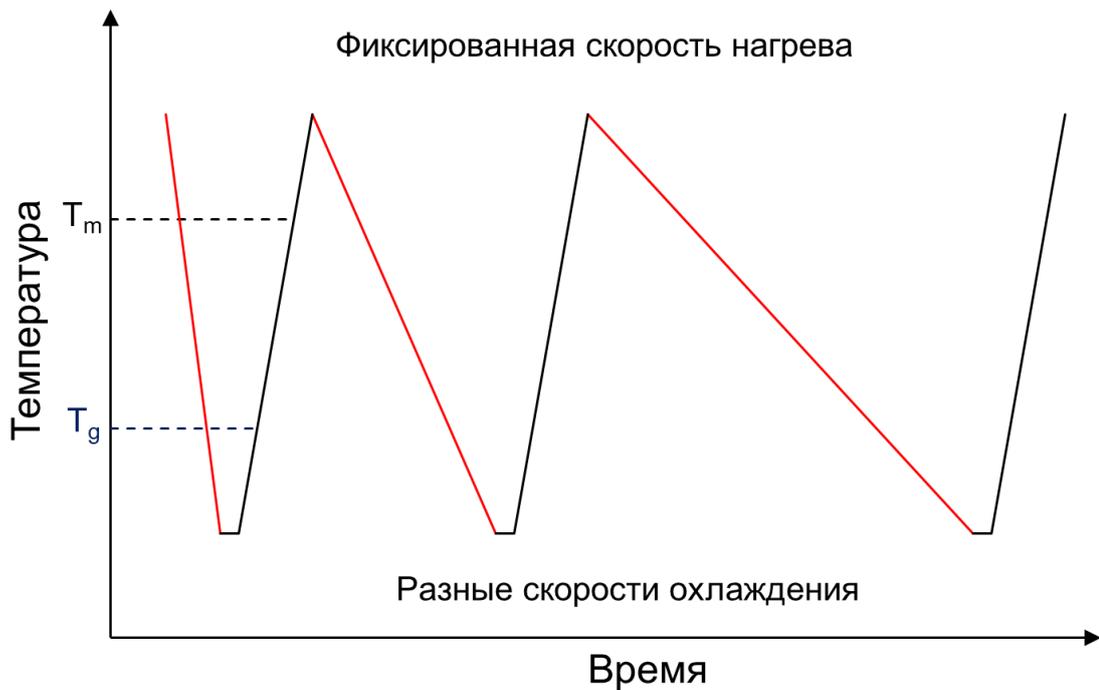


Рис. 2.6. Схематическое изображение температурной программы для определения критической скорости охлаждения методами классической и сверхбыстрой сканирующей калориметрии.

Для определения критической скорости охлаждения медленнокристаллизующихся веществ была использована следующая температурная программа: предварительно нагретый до полного расплавления образец охлаждался ниже температуры стеклования. Далее образец нагревался до полного расплавления. На кривой нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления. Для расчета критической скорости охлаждения медленнокристаллизующихся АФИ использовалась методика, описанная в работе [126]. При увеличении предварительной скорости охлаждения площадь экзотермического пика, фиксируемого на кривой нагрева, увеличивалась и достигала предельного значения. Поскольку величина энтальпии холодной кристаллизации пропорциональна количеству аморфной фазы, оставшейся в образце, то достижение предельного значения указывает на получение полностью аморфного образца при охлаждении. Критическая скорость охлаждения расплава соответствует минимальной скорости охлаждения, при которой формируется полностью аморфное вещество. Данное значение определяется

из графика зависимости степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения. Степень кристалличности рассчитывалась как отношение суммы энтальпий холодной кристаллизации и плавления к величине энтальпии плавления.

В случае быстrokристаллизующихся и термолабильных АФИ использовался метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Температурная программа выглядела следующим образом: предварительно расплавленный образец охлаждался ниже температуры стеклования и вновь нагревался до полного расплавления. На нагреве фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления.

Критическая скорость охлаждения была определена из графика зависимости нормированной скрытой теплоты (измеренной при нагревании) от предварительной скорости охлаждения. Критическая скорость охлаждения соответствует минимальной скорости, при которой приведенная выше зависимость выходит на предельное значение. Скрытая теплота определялась как сумма интегральных значений пиков холодной кристаллизации и плавления. Значение скрытой теплоты нормировалось на интегральное значение пика плавления кристаллического образца. Потерю массы, связанную с испарением, учитывали путем сопоставления интегральных значений пика плавления при первом и последующих нагревах.

2.7 Определение кинетической хрупкости переохлажденной жидкости

При определении кинетической хрупкости использовался подход, ранее описанный в работе [169]. Для этого использовалась следующая температурная программа: предварительно расплавленный образец охлаждался со скоростью выше критической скорости охлаждения до температуры ниже температуры стеклования. Затем полученный аморфный образец нагревался с разными скоростями выше температуры плавления. На кривой нагрева фиксировался ступенчатый переход. В данной работе точка

перегиба на кривой теплового потока определялась как температура стеклования. Используя тангенс угла наклона прямой на графике зависимости натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования, была рассчитана энергия активации стеклования. Используя уравнения 1.11, 1.12, 1.15 и 1.17, были рассчитаны энергии активации стеклования, значения кинетической хрупкости переохлажденной жидкости, параметра силы хрупкости переохлажденной жидкости и температуры Фогеля для медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ.

2.8 Подходы неизотермической кинетики

Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации рассчитывались с помощью программного пакета NETZSCH Kinetics Neo 2.1.2.2.

2.8.1 Изоконверсионные подходы

Для определения энергии активации процесса холодной кристаллизации в работе использовались изоконверсионные подходы неизотермической кинетики. Все изоконверсионные подходы берут свое начало из принципа изоконверсии, согласно которому скорость реакции при постоянной степени конверсии зависит только от температуры [152]. Первые изоконверсионные подходы были предложены в 1960-х годах. Их можно разделить на два типа: дифференциальные и интегральные. Одним из распространённых дифференциальных методов является анализ Фридмана [170]. Логарифмирование кинетического уравнения и простая перестановка приводят к уравнению Фридмана, уравнение 2.1:

$$\ln \left(\frac{d\alpha}{d\tau} \right)_{\alpha,i} = \ln[f(\alpha)A_{\alpha}] - \frac{E_a}{RT_{\alpha,i}}, \quad (2.1)$$

где индекс i обозначает скорость нагрева/охлаждения, а $T_{\alpha,i}$ – температура, при которой степень превращения α достигается при i -й скорости нагрева. Затем для любой данной α значение $R \cdot E_{\alpha}$ оценивается по наклону графика зависимости $\ln \left(\frac{d\alpha}{d\tau} \right)_{\alpha,i}$ от $\frac{1}{T_{\alpha,i}}$.

Для вывода уравнения, используемого в интегральном методе, необходимо проинтегрировать кинетическое уравнение. Полученная интегральная форма будет выглядеть следующим образом, уравнение 2.2:

$$g(\alpha) = A \int_0^t \exp \left(\frac{-E_{\alpha}}{RT} \right) dt, \quad (2.2)$$

Подставив в уравнение 2.2 $T=T_0+\beta t$, где β – линейная скорость нагрева/охлаждения можно получить уравнение 2.3:

$$g(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^T \exp \left(\frac{-E_{\alpha}}{RT} \right) dt \equiv \frac{A}{\beta} I(E_{\alpha}, T), \quad (2.3)$$

где T_0 – начальная температура при $t=0$. Температурный интеграл $I(E_{\alpha}, T)$ не имеет аналитического решения. Он решается либо заменой одной из многочисленных аппроксимационных функций [171], либо численным интегрированием. Старинк [172] показал, что все приближения приводят к уравнению 2.4:

$$\ln \left(\frac{\beta_i}{T_{\alpha,i}^B} \right) = Const - C \left(\frac{E_{\alpha}}{RT_{\alpha,i}} \right), \quad (2.4)$$

где B и C – параметры, определяемые приближением температурного интеграла. Например, приближение Дойля дает $B=0$ и $C=1,052$, что приводит к уравнению, используемому в методе Озавы–Флинна–Уолла. Более точное приближение Мюррея и Уайта дает параметры $B=2$ и $C=1$ и приводит к уравнению, используемому в методе Киссинджера–Акахиры–Сунозы [173]. В данной работе для определения энергии активации процесса холодной кристаллизации были использованы следующие изоконверсионные подходы: дифференциальный метод Фридмана и интегральный метод Киссинджера–Акахиры–Сунозы. Кинетические параметры данного процесса, а также предсказанные времена полупревращения кристаллизации были рассчитаны в

соответствии с рекомендациями ICTAC [152] с помощью коммерческого программного обеспечения NETZSCH Kinetics Neo 2.1.2.2.

Необходимо отметить, что изоконверсионные подходы не всегда хорошо описывают поведение вещества при температурах ниже неизотермического эксперимента, особенно это относится к многостадийным реакциям [152].

2.8.2 Модельные методы

Модельные методы основаны на аппроксимации экспериментальных кривых с помощью различных уравнений. Подбор модели основан на минимизации разницы между экспериментальными данными и данными, рассчитанными с помощью подбираемой модели. В отличие от изоконверсионных методов, метод подбора модели способен описывать многоступенчатые реакции и подходит для описания сложных процессов, к которым относится кристаллизация [174].

Для описания процесса кристаллизации находят применение автокаталитические модели, такие как уравнение Праута–Томпкинса (Впа), уравнение 2.5:

$$f(\alpha) = \alpha^n (1 - \alpha)^{AutocatOrder}, \quad (2.5)$$

где n – порядок реакции по реагенту и $AutocatOrder$ – порядок реакции по продукту. Автокаталитическая модель, описываемая уравнением 2.6 (Сnm):

$$f(\alpha) = (1 - \alpha)^n (1 + AutocatPreExp \cdot \alpha^m), \quad (2.6)$$

где m – порядок реакции по продукту, n – порядок реакции по реагенту, $AutocatPreExp$ – автокаталитический множитель [175]. Распространённой моделью, описывающей кристаллизацию при изотермическом и неизотермическом эксперименте, является модель n -мерной нуклеации по Аврами–Ерофееву (An) [176], уравнение 2.7:

$$f(\alpha) = n \cdot (1 - \alpha) (-\ln(1 - \alpha))^{\frac{n-1}{n}}, \quad (2.7)$$

где параметр n , именуемый как параметр Авраами, в зависимости от размеров роста и морфологии кластеров может принимать значения от 1 до 5 [151].

К сожалению, вышеперечисленные модели не учитывают температурную зависимость энергии активации кристаллизации. Для учета температурной зависимости применяют модель кристаллизации Накамуры [177], основанную на модели нуклеации Авраами–Ерофеева и модели роста кристалла Хоффмана–Лауритцена [178]. Модель Накамуры (Nk) имеет следующий вид, уравнение 2.8:

$$\frac{d\alpha}{dt} = K(\tau) \cdot n \cdot (1 - \alpha)(- \ln(1 - \alpha))^{\frac{n-1}{n}}, \quad (2.8)$$

где функция $K(\tau)$ – неаррениусовская температурная зависимость, n – параметр зародышеобразования.

Функция $K(\tau)$, исходя из теории Хоффмана–Лауритцена, имеет вид, уравнение 2.9:

$$K(\tau) = A \cdot \exp\left(\frac{-U}{R(T-T_\infty)}\right) \exp\left(\frac{K_g}{T\Delta T f}\right), \quad (2.9)$$

где A – предэкспоненциальный множитель, U – универсальный параметр, равный 6,3 кДж/моль, $T_\infty = T_g - 30$ – температура окончания кристаллизации, обычно это температура ниже температуры стеклования, полученной при скорости 10 К/мин [169], на 30 К, $\Delta T = T_m - T$ – переохлаждение ниже температуры плавления T_m , $f = 2T/(T_m + T)$ – поправочный коэффициент, K_g – кинетический параметр нуклеации, который для полимеров имеет следующий вид, уравнение 2.10:

$$K_g = \frac{nb\sigma\sigma_e T_m}{\Delta h_f k_B}, \quad (2.10)$$

где b – толщина поверхностного зародыша, σ – поверхностная энергия гомогенного зародыша кристаллизации, σ_e – поверхностная энергия гетерогенного зародыша кристаллизации, Δh_f – объемная энтальпия плавления, T_m – температура плавления, k_B – константа Больцмана, параметр n принимает значения 4 или 2, в зависимости от температуры кристаллизации.

Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации и предсказанные времена полупревращения кристаллизации, вычисленные с помощью модельного подхода неизотермической кинетики, были получены в соответствии с рекомендациями ICTAC [152] с помощью коммерческого программного обеспечения NETZSCH Kinetics Neo 2.1.2.2.

2.9 Изотермическая кинетика кристаллизации

Для определения оптимальной прогностической модели неизотермической кинетики был использован изотермический подход. Принцип изотермического подхода – это регистрация зависимости степени кристалличности вещества от времени изотермической выдержки.

Изотермический эксперимент проводили с использованием классической или сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии. Температурная программа выглядела следующим образом: исходный образец нагревали до полного расплавления, после чего расплав охлаждали до температуры ниже температуры стеклования, со скоростью выше критической скорости охлаждения. Затем полученный аморфный образец нагревался до температуры выдержки и выдерживался при этой температуре определенное время. Схематическое изображение температурной программы представлено на рисунке 2.7. Все времена и температуры выдержки приведены в соответствующем разделе главы «Обсуждение результатов».

Используя метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии, на изотерме фиксировался тепловой поток, связанный с кристаллизацией. С помощью интегрирования изотермической кривой рассчитывалась интегральная кривая, нормированная на общую площадь. Значения интегральной кривой пропорциональны степени кристалличности образца. Для проверки полноты кристаллизации после изотермической выдержки образец вновь нагревался до полного расплавления. На кривой последнего нагрева фиксировался только эндотермический пик плавления, что

свидетельствовало о полной кристаллизации образца во время изотермической выдержки.

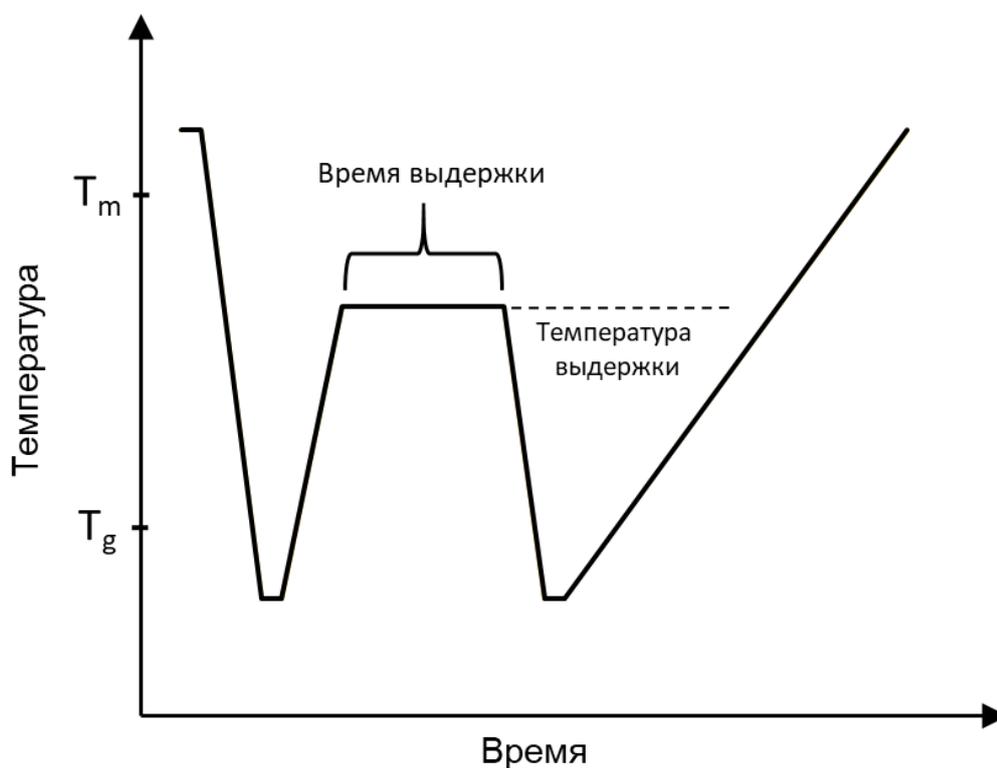


Рис. 2.7. Схематическое изображение температурной программы, использованной в изотермическом эксперименте.

Для определения зависимости степени кристалличности от времени изотермической выдержки методом сверхбыстрой сканирующей калориметрии после изотермической выдержки образец охлаждался до температуры ниже температуры стеклования и затем нагревался до полного расплавления. На кривой нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления.

Значение степени кристалличности рассчитывалось тем же способом, что и при определении критической скорости охлаждения расплава методом сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Поскольку использованная скорость охлаждения значительно выше критической то нормированная скрытая теплота пропорциональна количеству кристаллической фазы, образовавшейся во время изотермической выдержки.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной главе представлены результаты анализа полученных экспериментальных данных. Обсуждаются результаты термического анализа и проводится классификация исследованных соединений по склонности к кристаллизации. Также обсуждаются полученные значения критических скоростей охлаждения расплавов, кинетических хрупкостей переохлажденных жидкостей, кинетические параметры кристаллизации, определенные с помощью неизотермической и изотермической кинетики, обосновывается выбор оптимальной прогностической модели, описывающей времена полупревращения, полученные изотермическим способом.

3.1 Результаты синхронного термического анализа

Для определения термической стабильности исследованных в работе активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) был использован метод синхронного термического анализа (термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия (ТГ/ДСК)), результаты которого представлены на рисунках 3.1(а-г) и П1–П10. Для большинства исследованных АФИ не наблюдается заметной потери массы при плавлении (рисунки П1–П10). На кривых нагрева сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина отчетливо фиксируется потеря массы, связанная с разложением сразу после начала плавления (рисунок 3.1).

На основании результатов синхронного термического анализа, исследуемые антибиотики – представители класса хинолонов и сульфадиазин, можно отнести к термически неустойчивым АФИ.

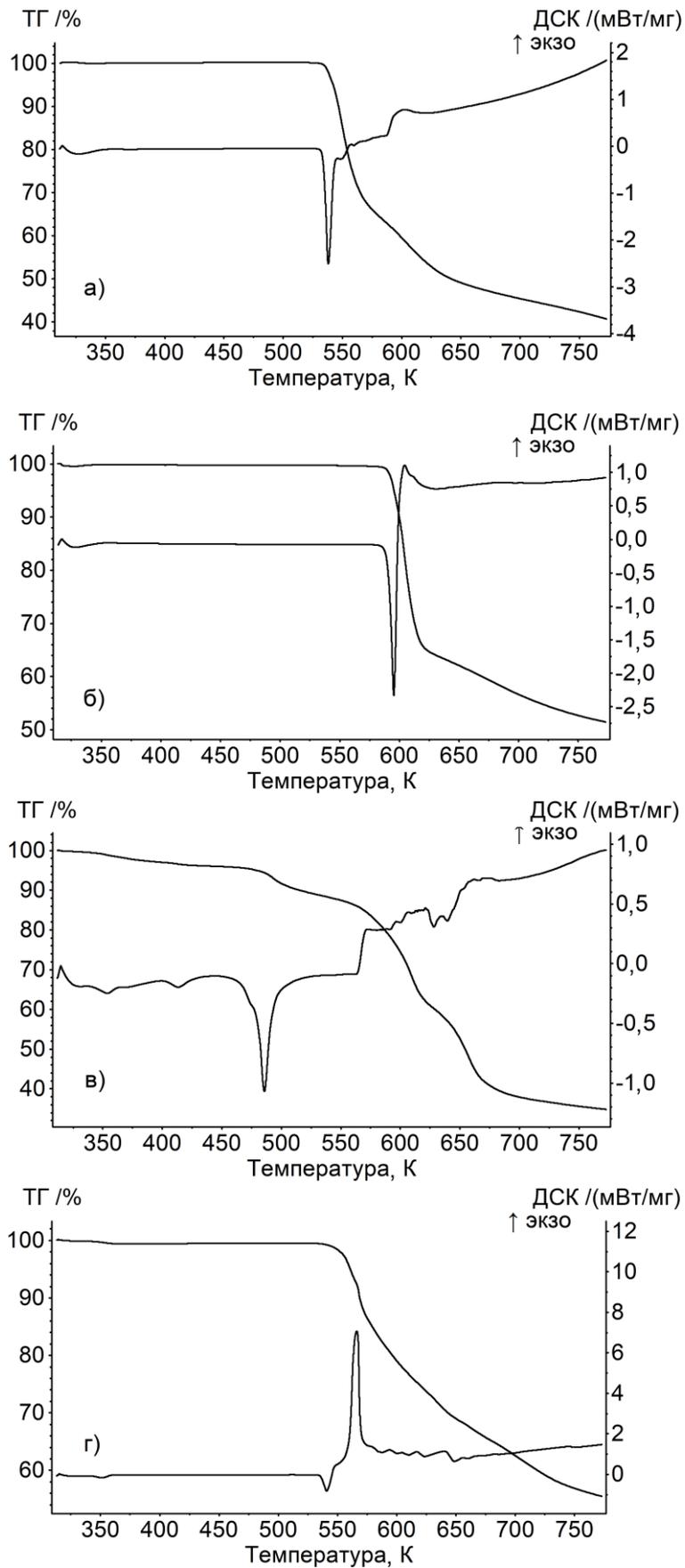


Рис. 3.1. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин а) сульфадиазина, б) оксолиновой кислоты, в) пипемидовой кислоты и г) спарфлоксацина.

3.2 Классификация исследованных соединений по склонности к кристаллизации

С помощью метода классической дифференциальной сканирующей калориметрии были определены температуры плавления исследованных АФИ, таблица 3.1. Полученные значения соответствуют литературным данным [179–186].

Таблица 3.1. Температуры плавления АФИ, определенные методом ДСК

АФИ	Температура плавления, К	Литературные данные для температуры плавления, К
Сульфатуанидин	461	462
Сульфапиридин	449	446
Сульфален	447	449
Сульфаметазин	469	470
Фенацетин	405	407
Дипиридамол	440	439
Дофамин гидрохлорид	524	523
Атенолол	427	428
Сульфамеразин	509	509
Сульфаметоксазол	438	440
Сульфадиазин	531	-
Оксолиновая кислота	544	-
Пипемидовая кислота	478	-
Спарфлоксацин	542	-

Для определения класса склонности к кристаллизации исследованных АФИ был использован метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии. Для этого образец нагревали до температуры полного расплавления, после чего расплав АФИ охлаждали до комнатной температуры со скоростью 20 К/мин. Затем образец нагревался до полного расплавления со скоростью 10 К/мин.

На кривых охлаждения расплавов сульфатуанидина, сульфапиридина, сульфалена, сульфаметазина не фиксировался экзо–эффект кристаллизации.

Однако на последующей кривой нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления. Такие вещества относятся ко 2 классу склонности к кристаллизации (медленнокристаллизующиеся вещества). Они характеризуются высокой (или промежуточной) стеклообразующей способностью и кинетической устойчивостью.

На кривых охлаждения расплавов фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола фиксировался экзотермический пик кристаллизации. На следующем сканировании фиксировался только эндотермический пик плавления. Следовательно, данные АФИ относятся к 1 классу склонности к кристаллизации (быстрокристаллизующиеся вещества). Такие вещества характеризуются низкой стеклообразующей способностью и кинетической устойчивостью.

Таким образом с помощью методов синхронного термического анализа и классической дифференциальной сканирующей калориметрии все исследованные в настоящей работе активные фармацевтические ингредиенты были разделены на три группы: медленнокристаллизующиеся АФИ (сульфагуанидин, сульфапиридин, сульфален, сульфаметазин), быстрокристаллизующие АФИ (фенацетин, дипиридамол, дофамина гидрохлорид, атенолола, сульфамеразин, сульфаметоксазол) и термически неустойчивые АФИ (сульфадиазин, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота и спарфлоксацин).

3.3 Критические скорости охлаждения расплава

3.3.1 Медленнокристаллизующиеся АФИ

Для определения критических скоростей охлаждения расплавов сульфагуанидина, сульфапиридина, сульфалена и сульфаметазина, относящихся ко 2 классу склонности к кристаллизации, был использован метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии.

Температурная программа для определения критических скоростей охлаждения расплавов АФИ выглядела следующим образом: образцы сульфатуанидина, сульфапиридина, сульфалена и сульфаметазина нагревались до температуры 483 К, 483 К, 468 К и 488 К соответственно, со скоростью 10 К/мин. Полученные расплавы охлаждались со скоростями 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 и 0,5 К/мин до температуры 250 К. Затем образцы снова нагревались со скоростью 10 К/мин до указанных выше температур. На кривых нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления [187]. Примеры кривых второго нагрева и предшествующего охлаждения сульфалена, представлены на рисунке 3.2.

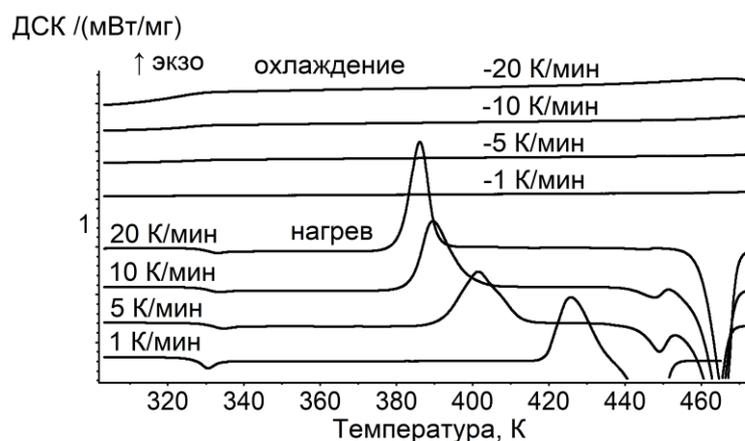


Рис. 3.2. Некоторые ДСК кривые второго нагрева и предшествующего охлаждения сульфалена со скоростью 10 К/мин. Скорость охлаждения варьировалась от 20 до 0,5 К/мин.

Используя подход, описанный в разделе 2.6, была определена зависимость степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения. Данная зависимость для медленнокристаллизующихся сульфаниламидов представлена на рисунке 3.3

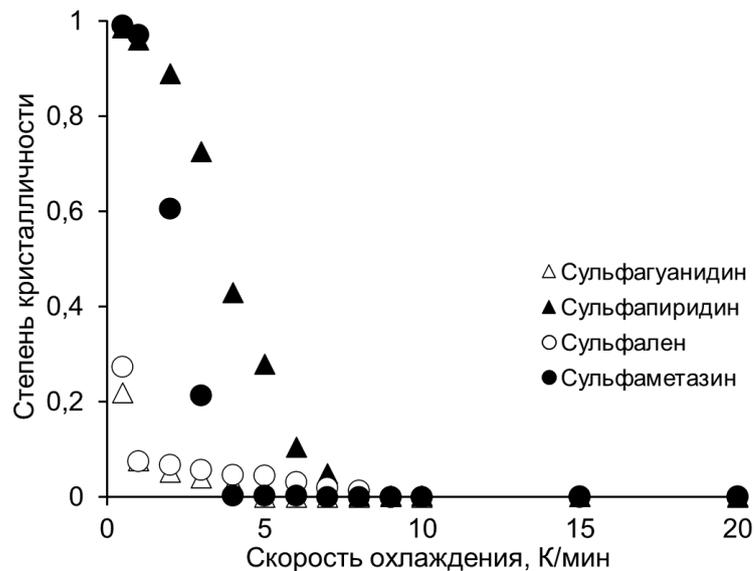


Рис. 3.3. Зависимость степени кристалличности от скорости предварительного охлаждения сульфатуанидина, сульфамиридина, сульфалена и сульфаметазина.

Исходя из рисунка 3.3, критические скорости охлаждения составили 4 К/мин (0,067 К/с) для сульфатуанидина, 5 К/мин (0,083 К/с) для сульфаметазина, 8 К/мин (0,13 К/с) для сульфамиридина и 9 К/мин (0,15 К/с) для сульфалена. Низкие критические скорости охлаждения свидетельствуют о высокой стеклообразующей способности и устойчивости аморфного состояния исследованных сульфаниламидов. Относительно невысокие критические скорости охлаждения позволят получать аморфное состояние исследованных сульфатуанидина, сульфамиридина, сульфалена и сульфаметазина методом экструзии горячего расплава в мягких режимах охлаждения.

3.3.2 Быстрокристаллизующиеся АФИ

Для определения критических скоростей охлаждения расплавов быстрокристаллизующихся АФИ: фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола был использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Температурная программа для определения критических скоростей

охлаждения выглядела следующим образом: предварительно образцы фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола нагревались до температуры 423 К, 449 К, 573 К, 448 К, 553 К и 493 К соответственно со скоростью 5000 К/с. После чего расплавы охлаждались до температуры 183 К. Скорости охлаждения расплавов варьировались от 5000 до 500 К/с для фенаcetина, от 70 до 10 К/с для дипиридамола, от 8000 К/с до 100 К/с для дофамина гидрохлорида и атенолола, от 5 до 0,05 К/с для сульфаметоксазола и от 600 до 10 К/с для сульфамеразина. Затем образцы снова нагревались до указанных выше температур. Скорость нагрева дипиридамола, фенаcetина, сульфамеразина и сульфаметоксазола составила 1000 К/с, дофамина гидрохлорида и атенолола 2000 К/с [119,188,189]. Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения и оптимального соотношения сигнал/шум. Примеры кривых второго нагрева дипиридамола представлены на рисунке 3.4.

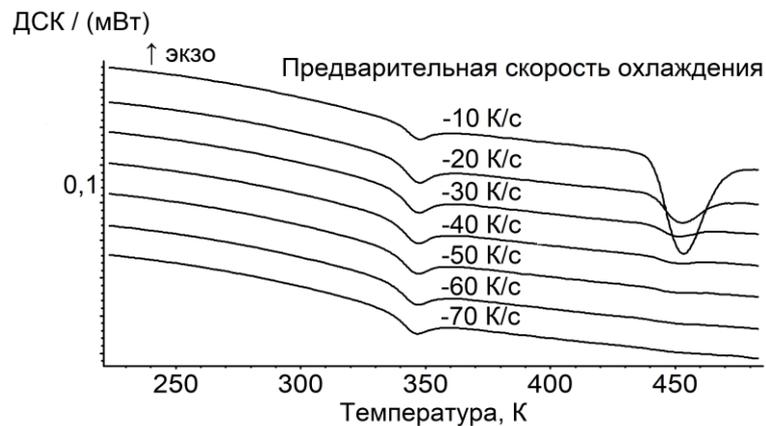


Рис. 3.4. Кривые второго нагрева дипиридамола со скоростью 1000 К/с, после различных предшествующих скоростей охлаждения.

Используя подход, описанный в разделе 2.6, была определена зависимость степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения расплавов быстрокристаллизующихся АФИ. Зависимость степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения расплавов фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола представлена на рисунке 3.5.

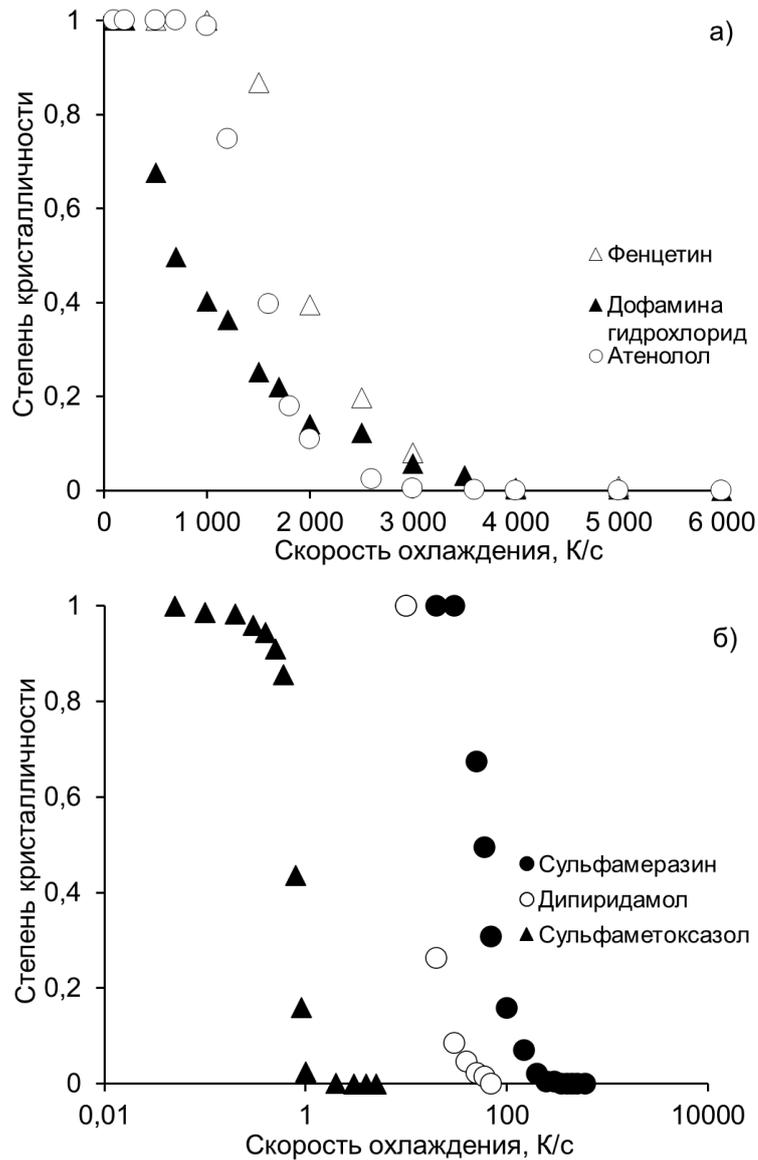


Рис. 3.5. Зависимость степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения для а) фенацетина, дофамина гидрохлорида, ателолола и б) сульфамеразина, дипиридамола, и сульфаметоксазола.

Из рисунка 3.5 видно, что критическая скорость охлаждения расплава дипиридамола составляет 70 К/с, ателолола 3000 К/с, дофамина гидрохлорида и фенацетина 4000 К/с, сульфаметоксазола 3 К/с и сульфамеразина 350 К/с. Высокие критические скорости охлаждения расплавов фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, ателолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола свидетельствуют об их низких стеклообразующей способности и кинетической устойчивости аморфного состояния. Получение аморфного состояния данных веществ, кроме сульфаметоксазола, возможно только с применением аддитивных технологий или методом распылительной

сублимационной сушки. Аморфное состояние сульфаметоксазола возможно получить, используя более мягкие условия охлаждения, например, метод экструзии горячего расплава.

3.3.3 Термически неустойчивые АФИ

Для определения критических скоростей охлаждения расплавов термически неустойчивых АФИ был использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Для определения критических скоростей охлаждения расплавов термически неустойчивых АФИ использовалась следующая температурная программа: предварительно образцы сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина нагревались до температуры 573 К, 593 К, 543 К и 583 К соответственно со скоростью 5000 К/с. После чего расплавы охлаждались до температуры 183 К. Скорость охлаждения варьировалась от 2500 до 20 К/с для сульфадиазина, от 12 000 до 500 К/с для оксолиновой кислоты, от 100 до 0,5 К/с для пипемидовой кислоты и от 100 до 1 К/с для спарфлоксацина. Затем образцы снова нагревались до указанных выше температур. Скорость нагрева составила 1000 К/с. На кривой второго нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления [190]. Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения, термического разложения и оптимального соотношения сигнал/шум. Примеры кривых второго нагрева спарфлоксацина представлены на рисунке 3.6.

Используя подход, описанный в разделе 2.6, были определены зависимости степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения расплавов (рисунок 3.7).

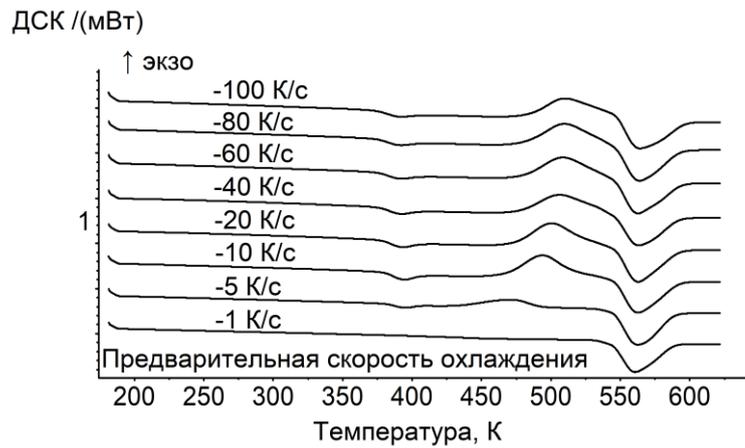


Рис. 3.6. Кривые второго нагрева спарфлоксацина со скоростью 1000 К/с после предварительного охлаждения с различными скоростями.

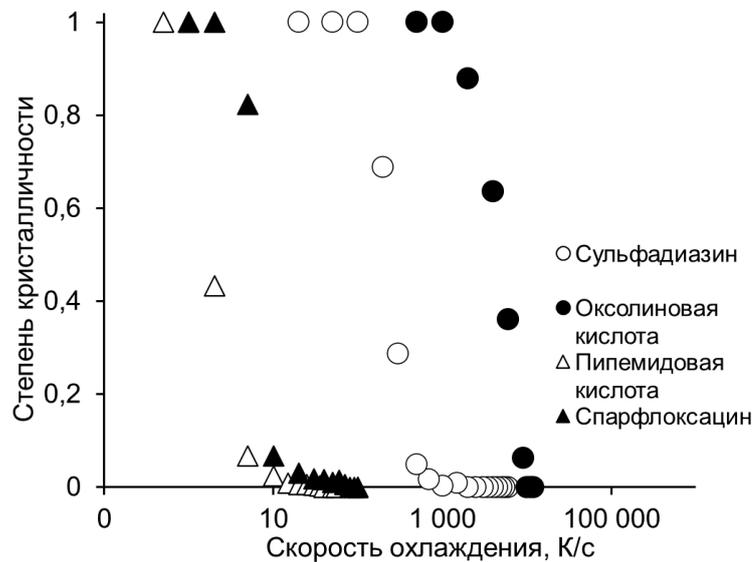


Рис. 3.7. Зависимость степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина.

Исходя из полученной зависимости степени кристалличности от предварительной скорости охлаждения (рисунок 3.7), критические скорости охлаждения расплавов сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина составили 2000 К/с, 10 000 К/с, 40 К/с и 80 К/с, соответственно.

Как и в случае быстрокристаллизующихся АФИ, получение аморфного состояния термически неустойчивых антибиотиков из ряда хинолонов и

сульфадиазина возможно только с помощью аддитивных технологий или методом сублимационной распылительной сушки. Однако необходимо отметить, что при использовании аддитивных технологий для получения аморфного состояния изучаемых веществ возможны ограничения в связи с низкой термической устойчивостью данных АФИ.

Таким образом, в ходе выполнения работы были определены критические скорости охлаждения расплавов 14 активных фармацевтических ингредиентов. Полученные значения представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Критические скорости охлаждения расплавов изученных активных фармацевтических ингредиентов

АФИ	Критическая скорость охлаждения, К/с
Сульфагуанидин	0,067
Сульфаметазина	0,083
Сульфапиридин	0,13
Сульфален	0,15
Фенацетин	4000
Дипиридамол	70
Дофамин гидрохлорид	4000
Атенолол	3000
Сульфамеразин	350
Сульфаметоксазол	3
Сульфадиазин	2000
Оксолиновая кислота	10000
Пипемидовая кислота	40
Спарфлоксацин	80

Определенные критические скорости охлаждения расплавов АФИ охватывают 5 порядков скоростей охлаждения. Минимальное значение критической скорости охлаждения имеет сульфагуанидин (0,067 К/с), а максимальное оксолиновая кислота (10000 К/с).

3.4 Кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости

3.4.1 Медленнокристаллизующиеся АФИ

Используя метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии, была определена кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости медленнокристаллизующихся АФИ: сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина. Для определения кинетической хрупкости переохлажденной жидкости использовалась следующая температурная программа: образцы сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина нагревали до температуры 483 К, 483 К, 468 К и 488 К соответственно со скоростью 10 К/мин. Далее полученные расплавы охлаждались до температуры 250 К, со скоростью выше критической скорости охлаждения. Для всех образцов скорость охлаждения составила 20 К/мин. После чего аморфные образцы нагревались со скоростью от 1 до 20 К/мин до указанных выше температур. На нагреве фиксировалось скачкообразное изменение теплового потока – стеклование, а также экзотермический эффект холодной кристаллизации и эндотермический эффект плавления. Температура стеклования рассчитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 2.7. Для определения кинетической хрупкости был построен график зависимости натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования (рисунок 3.8).

Используя уравнения 1.11, 1.12, 1.15 и 1.17, были рассчитаны кинетические параметры процесса стеклования, таблица 3.3.

Таблица 3.3. Кинетические параметры процесса стеклования медленнокристаллизующихся АФИ

АФИ	ΔE_{T_g} , кДж/моль	T_g , К	m	D	T_0 , К
Сульфатуанидин	336±25	331	53±4	16±2	231±7
Сульфациридин	299±15	334	47±2	19±1	220±5
Сульфален	318±10	328	51±2	17±1	224±3
Сульфаметазин	412±39	352	61±6	13±2	260±8

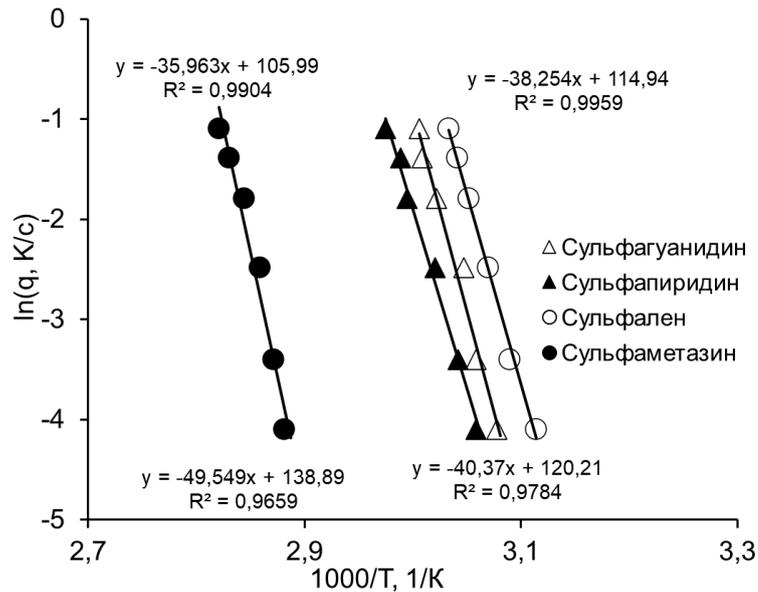


Рис. 3.8. Зависимость натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования сульфугуанидина, сульфапиридина, сульфалена, сульфаметазина.

Температура стеклования АФИ, представленная в таблице 3.3, была определена при скорости нагрева 10 К/мин. Значения температуры Фогеля увеличиваются с увеличением температуры плавления медленнокристаллизующихся сульфаниламидов. В соответствии со значениями параметров m и D , таблица 3.3, исследуемые соединения относятся к умеренно «сильным» веществам. Определение кинетической хрупкости переохлажденной жидкости и критических скоростей охлаждения расплава вещества позволяет на ранней стадии разработки АФИ быстро определить оптимальный метод аморфизации. Исходя из значений критических скоростей и кинетических хрупкостей, можно утверждать, что сульфугуанидин, сульфапиридин, сульфален и сульфаметазина имеют высокую стеклообразующую способность и кинетическую устойчивость.

3.4.2 Быстрокристаллизующиеся АФИ

Используя метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, была определена кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости

быстрокристаллизующихся АФИ: фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола. Для определения кинетической хрупкости переохлажденной жидкости использовалась следующая температурная программа: предварительно образцы фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола нагревались до температуры 423 К, 449 К, 573 К, 448 К, 553 К и 493 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Далее образцы охлаждались со скоростью выше критической скорости охлаждения до температуры 183 К. Скорость охлаждения для всех быстрокристаллизующихся АФИ составила 5000 К/с. После чего образцы нагревались до указанных выше температур со скоростью от 100 до 5000 К/с для фенацетина, сульфаметоксазола и дипиридамола, и от 100 до 4000 К/с для дофамина гидрохлорида и атенолола. На кривой нагрева фиксировался ступенчатый перегиб – стеклование. Температура стеклования рассчитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 2.7. Примеры кривых нагрева дипиридамола представлены на рисунке 3.9.

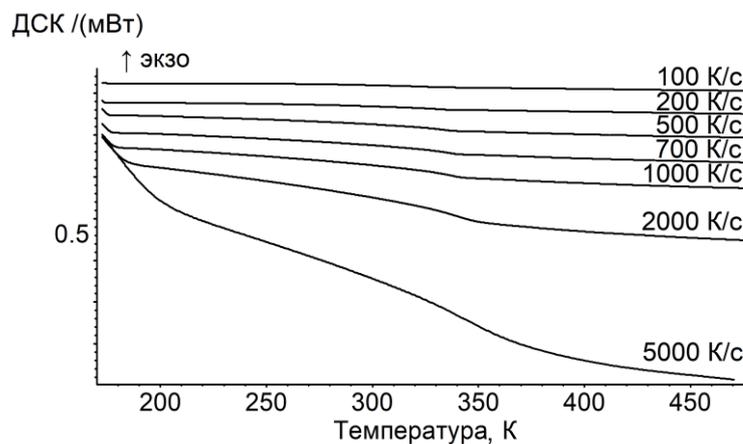


Рис. 3.9. Кривые нагрева аморфного дипиридамола с различными скоростями. Скорость предварительного охлаждения 5000 К/с.

Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения и оптимального соотношения сигнал/шум. Для расчета кинетической

хрупкости был построен график зависимости натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования (рисунок 3.10).

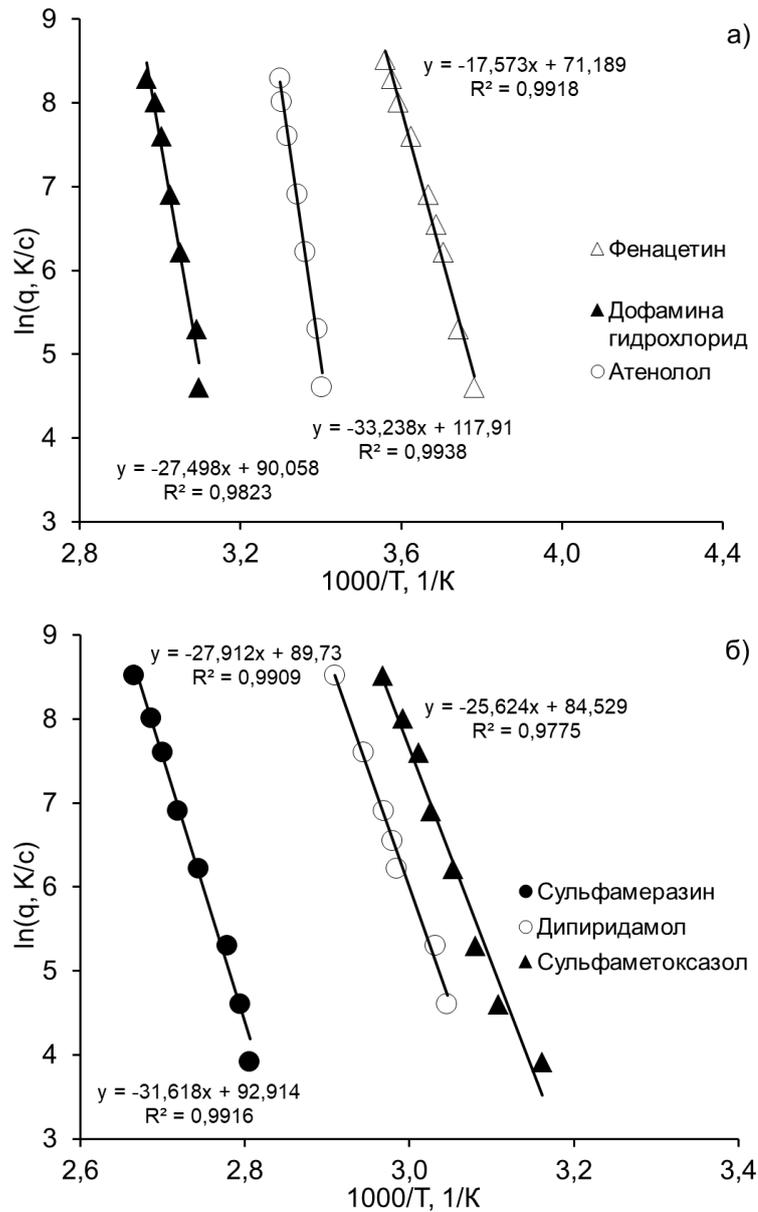


Рис. 3.10. Зависимость натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования а) фенацетина, дофамин гидрохлорида, атенолола и б) сульфамеразина, дипиридамола, сульфаметоксазола.

Используя уравнения 1.11, 1.12, 1.15 и 1.17, были рассчитаны кинетические хрупкости и температуры Фогеля для быстрокристаллизующихся АФИ, таблица 3.4.

Таблица 3.4. Кинетические параметры процесса стеклования быстрокристаллизующихся АФИ

АФИ	ΔE_{Tg} , кДж/моль	T_g , К	m	D	T_0 , К
Фенацетин	146±5	258	30±1	43±3	118±5
Дипиридамо́л	232±10	305	40±2	25±2	182±5
Дофамина гидрохлорид	229±14	309	43±3	22±2	174±6
Атенолол	288±10	278	54±2	15±1	196±3
Сульфамеразин	249±6	347	38±1	27±1	200±4
Сульфаметоксазол	242±9	314	40±1	24±1	190±4

Температуры стеклования АФИ, представленные в таблице 3.4, были определены при скорости нагрева 10 К/мин. Исходя из полученных параметров процесса стеклования, можно утверждать, что фенацетин, дипиридамо́л, дофамина гидрохлорида, атенолол, сульфамеразин и сульфаметоксазол относятся к «сильным» и умеренно «сильным» веществам. Исходя из значений критических скоростей охлаждения расплава и кинетических хрупкостей переохлажденной жидкости, можно сделать вывод, что быстрокристаллизующиеся АФИ имеют низкую стеклообразующую способность и кинетическую устойчивость.

3.4.3 Термически неустойчивые АФИ

Используя метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, была определена кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости термически неустойчивых АФИ: сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина. Для определения кинетической хрупкости переохлажденной жидкости использовалась следующая температурная программа: предварительно образцы сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина нагревались до температуры 573 К, 593 К, 543 К и 583 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Далее расплавы охлаждались со скоростью выше критической скорости охлаждения до температуры 183 К. Скорость охлаждения для всех термически неустойчивых

АФИ составила 10000 К/с. Затем образцы нагревались до указанных выше температур. В случае хинолонов скорости нагрева варьировались от 50 до 3 000 К/с, а для сульфадиазина от 100 до 5000 К/с. На кривой нагрева регистрировался ступенчатый перегиб – стеклование. Температура стеклования рассчитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 2.7. Кривые нагрева аморфного спарфлоксацина представлены на рисунке 3.11.

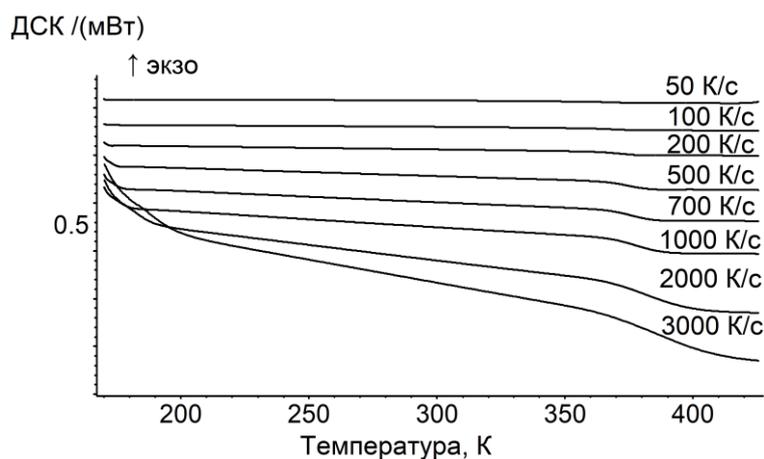


Рис. 3.11. Кривые нагрева аморфного спарфлоксацина с различными скоростями. Скорость предварительного охлаждения 10000 К/с.

Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения, термического разложения и оптимального соотношения сигнал/шум. Для расчета кинетической хрупкости был построен график зависимости натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования (рисунок 3.12).

Используя уравнения 1.11, 1.12, 1.15 и 1.17, были рассчитаны кинетические хрупкости и температуры Фогеля для термически неустойчивых АФИ, таблица 3.5.

Таблица 3.5. Кинетические параметры процесса стеклования термически неустойчивых АФИ

АФИ	ΔE_{T_g} , кДж/моль	T_g , К	m	D	T_0 , К
Сульфадиазин	295±13	348	44±2	21±1	222±5
Оксолиновая кислота	187±8	341	29±1	47±4	150±8
Пипемидовая кислота	122±4	361	18±1	349±94	35±11
Спарфлоксацин	158±9	354	23±1	80±12	112±13

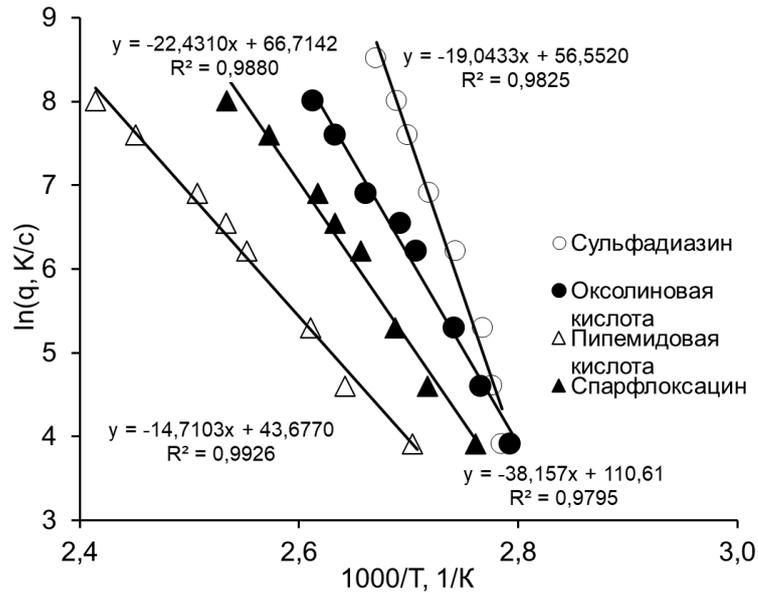


Рис. 3.12. Зависимость натурального логарифма скорости нагрева от обратной температуры стеклования для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина.

Температуры стеклования, представленные в таблице 3.5, были определены при скорости нагрева 10 К/мин. Изменение температуры Фогеля происходит симбатно с увеличением температуры плавления изученных соединений. По значению кинетической хрупкости изученные хинолоны и сульфадиазин относятся к «сильным» стеклообразующим веществам.

Переохлажденные жидкости медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ относятся к «сильным» и умеренно «сильным» веществам. Данные переохлажденные жидкости характеризуются слабым изменением времени релаксации и вязкости в зависимости от температуры. Для определения кинетической устойчивости полученных аморфных АФИ были использованы методы неизотермической и изотермической кинетики.

3.5 Результаты исследования кинетики холодной кристаллизации с использованием неізотермических подходов

3.5.1 Кинетика холодной кристаллизации медленнокристаллизующихся АФИ

Для быстрого определения кинетической устойчивости аморфного состояния медленнокристаллизующихся АФИ: сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина был использован метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии. Следуя рекомендациям ИСТАС [152] для определения кинетических параметров процесса кристаллизации, необходимо провести не менее 3 неізотермических сканирований. Температурная программа выглядела следующим образом: образцы сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина нагревались до температуры 483 К, 483 К, 468 К и 488 К соответственно со скоростью 10 К/мин. Далее образцы охлаждались со скоростью выше критической скорости охлаждения до температуры 270 К. Скорость охлаждения составляла 10 К/мин. Полученные аморфные сульфаниламиды нагревались со скоростями 1, 2, 5, 10, 15 и 20 К/мин.

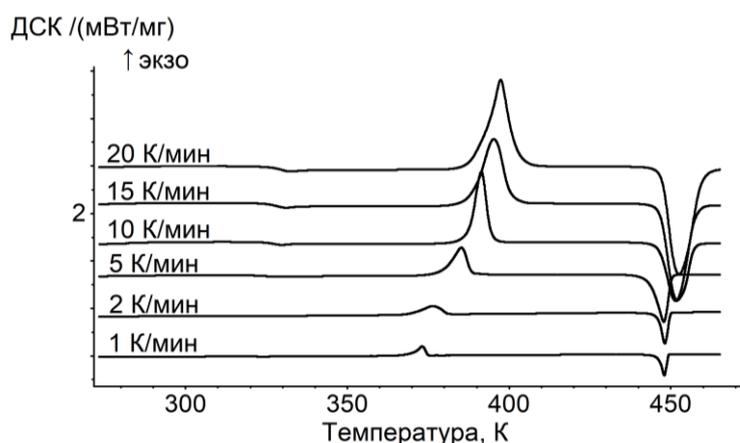


Рис. 3.13. Кривые нагрева аморфного сульфалена со скоростями от 1 до 20 К/мин. Скорость предварительного охлаждения расплавов составила 10 К/мин.

На кривой нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации, который при увеличении скорости нагрева смещался в

высокотемпературную область, что свидетельствует о кинетическом контроле процесса. Кривые нагрева аморфного сульфалена, представлены на рисунке 3.13.

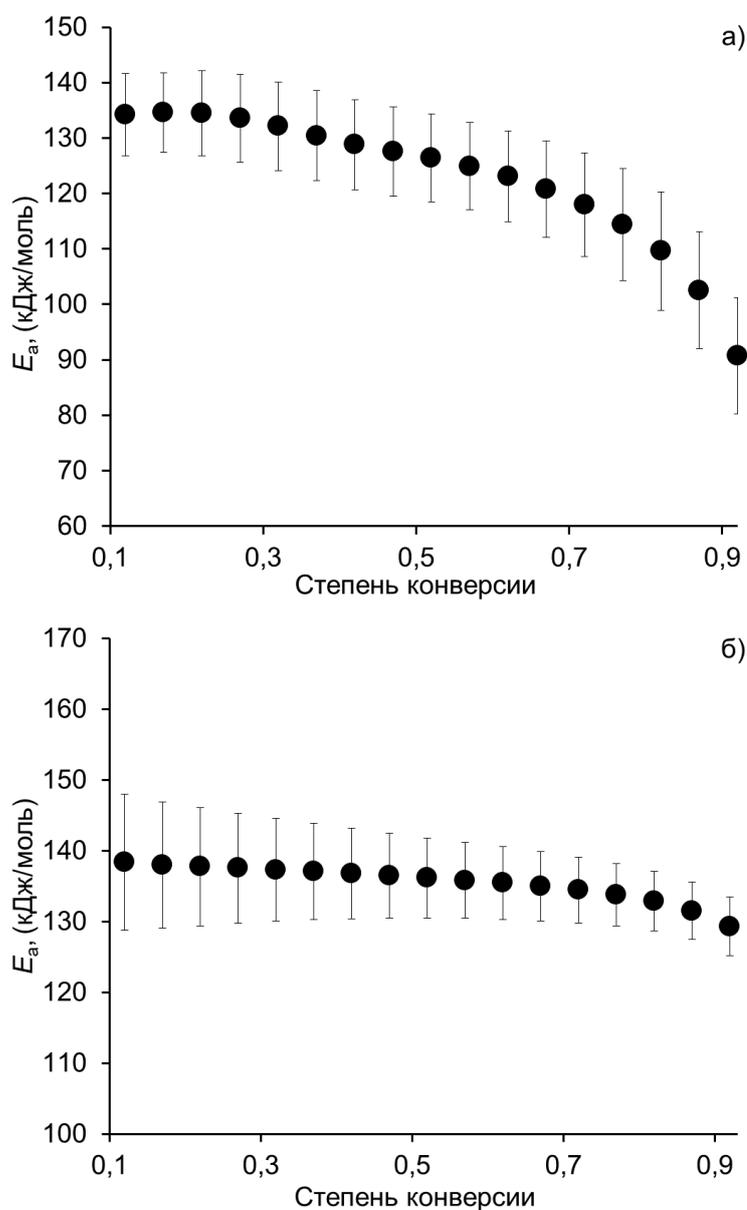


Рис. 3.14. Зависимости энергии активации холодной кристаллизации сульфалена от степени конверсии, определенные с помощью анализа Фридмана (а) и метода КАС (б).

Используя изоконверсионные подходы: анализ Фридмана и метод КАС, были определены зависимости энергии активации от степени конверсии для медленнокристаллизующихся АФИ. На рисунке 3.14 представлены зависимости энергии активации от степени конверсии, полученные с помощью анализа Фридмана и метода КАС для сульфалена.

Значения энергии активации (E_a) холодной кристаллизации сульфалена имеют тенденцию к уменьшению при увеличении степени кристаллизации. Значения E_a , полученные с помощью анализа Фридмана, изменяются от 134 до 90 кДж/моль, а значения, полученные методом КАС, от 138 до 129 кДж/моль, в диапазоне степени конверсии 0,1–0,9.

Для других исследованных соединений зависимость энергии активации холодной кристаллизации от степени конверсии имеет аналогичный вид. Значения энергий активации, определенные с помощью изоконверсионных подходов, для сульфагуанидина, сульфапиридина, сульфалена и сульфаметазина представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Значения энергии активации холодной кристаллизации, полученные с помощью анализа Фридмана и метода КАС для сульфагуанидина, сульфапиридина, сульфалена и сульфаметазина при степени конверсии 0,1 и 0,9

АФИ	E_a (Анализ Фридмана), кДж/моль		E_a (Метод КАС), кДж/моль	
	Степень конверсии		Степень конверсии	
	0,1	0,9	0,1	0,9
Сульфагуанидин	124±8	109±26	144±13	128±14
Сульфапиридин	175±10	126±15	168±9	167±9
Сульфален	134±7	90±11	138±10	129±4
Сульфаметазин	139±10	91±15	154±8	137±9

С помощью модельных методов, описанных в разделе 2.8.2, были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации медленнокристаллизующихся АФИ. Для оптимизации модели кристаллизации Накамуры были использованы температуры плавления и стеклования, полученные при нагреве со скоростью 10 К/мин, таблица 3.1 и 3.3. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации сульфагуанидина, сульфапиридина, сульфалена и сульфаметазина, полученные с помощью модельных методов, представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации, определенные с помощью модельного метода неизотермической кинетики для сульфатуанидина, сульфапиридина, сульфалена, сульфаметазина

Метод	Сульфатуанидин		Сульфапиридин	
	Кинетические параметры	R ²	Кинетические параметры	R ²
Анализ Фридмана	$E_a=118\pm 15$, кДж/моль $\lg A=15\pm 2$, (A, 1/с)		$E_a=167\pm 11$, кДж/моль $\lg A=22\pm 2$, (A, 1/с)	
Метод КАС	$E_a=136\pm 12$, кДж/моль $\lg A=17\pm 2$, (A, 1/с)		$E_a=172\pm 9$, кДж/моль $\lg A=22\pm 1$, (A, 1/с)	
Vna	$E_a=84$ кДж/моль $\lg A=10$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatOrder</i> 0,9	0,9805	$E_a=139$ кДж/моль $\lg A=18$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatOrder</i> 0,7	0,9838
Cnm	$E_a=84$ кДж/моль $\lg A=7$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatPreExp</i> 3,7 <i>AutocatPower</i> m=0,9	0,9807	$E_a=140$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatPreExp</i> 10,0 <i>AutocatPower</i> m=0,7	0,9838
An	$E_a=85$ кДж/моль $\lg A=10$ (A, 1/с) n=3,8	0,9697	$E_a=139$ кДж/моль $\lg A=18$ (A, 1/с) n=2,6	0,9771
Nk	$K_g=175$ K ² $\lg A=5$ (A, 1/с) n=4,8	0,9899	$K_g=131$ K ² $\lg A=5$ (A, 1/с) n=3,0	0,9835
Метод	Сульфален		Сульфаметазин	
	Кинетические параметры	R ²	Кинетические параметры	R ²
Анализ Фридмана	$E_a=126\pm 8$, кДж/моль $\lg A=16\pm 1$, (A, 1/с)		$E_a=127\pm 11$, кДж/моль $\lg A=16\pm 1$, (A, 1/с)	
Метод КАС	$E_a=136\pm 6$, кДж/моль $\lg A=16\pm 1$, (A, 1/с)		$E_a=147\pm 8$ кДж/моль $\lg A=16\pm 1$, (A, 1/с)	
Vna	$E_a=132$ кДж/моль $\lg A=17$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1 <i>AutocatOrder</i> 0,8	0,9856	$E_a=111$ кДж/моль $\lg A=13$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatOrder</i> 0,9	0,9748
Cnm	$E_a=132$ кДж/моль $\lg A=15$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatPreExp</i> 1,9 <i>AutocatPower</i> m=1,1	0,9870	$E_a=111$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/с) <i>ReactOrder</i> n=1,1 <i>AutocatPreExp</i> 3,6 <i>AutocatPower</i> m=0,9	0,9747
An	$E_a=131$ кДж/моль $\lg A=16$ (A, 1/с) n=3,5	0,9819	$E_a=112$ кДж/моль $\lg A=12$ (A, 1/с) n=3,7	0,9648

Nk	$K_g=11 \text{ K}^2$ $\lg A=2 \text{ (A, 1/c)}$ $n=4,0$	0,9758	$K_g=16\pm\text{K}^2$ $\lg A=2 \text{ (A, 1/c)}$ $n=4,2$	0,9804
----	---	--------	--	--------

В таблице 3.7. энергии активации и предэкспоненциальные множители, определенные с помощью изоконверсионных подходов, представлены для 50% конверсии. Энергии активации, определенные с помощью моделей Вна, Сnm и An, показывают близкие значения. Высокие значения энергии активации, полученные с помощью изоконверсионных и модельных подходов, свидетельствуют о высокой кинетической устойчивости аморфного состояния АФИ.

3.5.2 Кинетика холодной кристаллизации быстрокристаллизующихся АФИ

Для исследования кинетической устойчивости аморфных быстрокристаллизующихся АФИ: фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола был использован метод сверхбыстрой калориметрии. Следуя рекомендациям ИСТАС [152] для определения кинетических параметров процесса кристаллизации, необходимо провести не менее 3 неизотермических сканирований. Температурная программа выглядела следующим образом: предварительно образцы фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола нагревались до температуры 423 К, 449 К, 573 К, 448 К, 553 К и 493 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Расплавы охлаждались со скоростью выше критической скорости охлаждения до температуры 183 К. Скорость охлаждения для всех исследованных АФИ составила 5000 К/с. Полученные аморфные образцы нагревались до указанных выше температур со скоростями: 3, 5, 7, и 10 К/с для дипиридамола, 100 К/с, 200 К/с, 500 К/с, 700 К/с и 1000 К/с для дофамина

гидрохлорида и атенолола, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 К/с для фенаcetина, 20, 50, 100, 200, 500, 700 и 1000 К/с для сульфамеразина, и 5, 7, 10, 20 и 30 К/с для сульфаметоксазола.

Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения и оптимального соотношения сигнал/шум. Пример кривых нагрева аморфного дипиридамола представлен на рисунке 3.15.

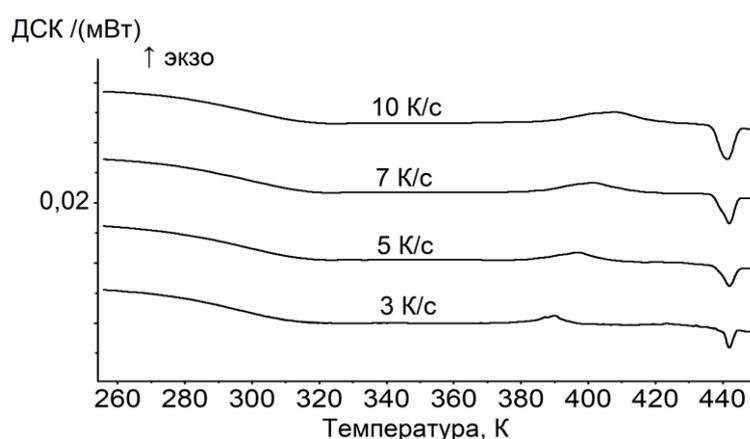


Рис. 3.15. Кривые нагрева аморфного дипиридамола. Предварительная скорость охлаждения 5000 К/с.

Используя изоконверсионные подходы неізотермической кинетики: анализ Фридмана и метод КАС, была определена зависимость энергии активации от степени конверсии кристаллизации фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола. Пример зависимости энергии активации от степени конверсии, полученной с помощью анализа Фридмана и методом КАС для дипиридамола, показана на рисунке 3.16.

Значения энергии активации, определенные с помощью анализа Фридмана и методом КАС, уменьшаются при увеличении степени конверсии. Значения, полученные с помощью анализа Фридмана и методом КАС, изменяются в диапазоне от 84 до 38 кДж/моль и от 126 до 68 кДж/моль, соответственно, в диапазоне степени конверсии 0,1–0,9.

Для других исследованных соединений зависимость энергии активации холодной кристаллизации от степени конверсии имеет аналогичный вид. Значения энергий активации, определенные с помощью изоконверсионных

подходов, для фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола, представлены в таблице 3.8.

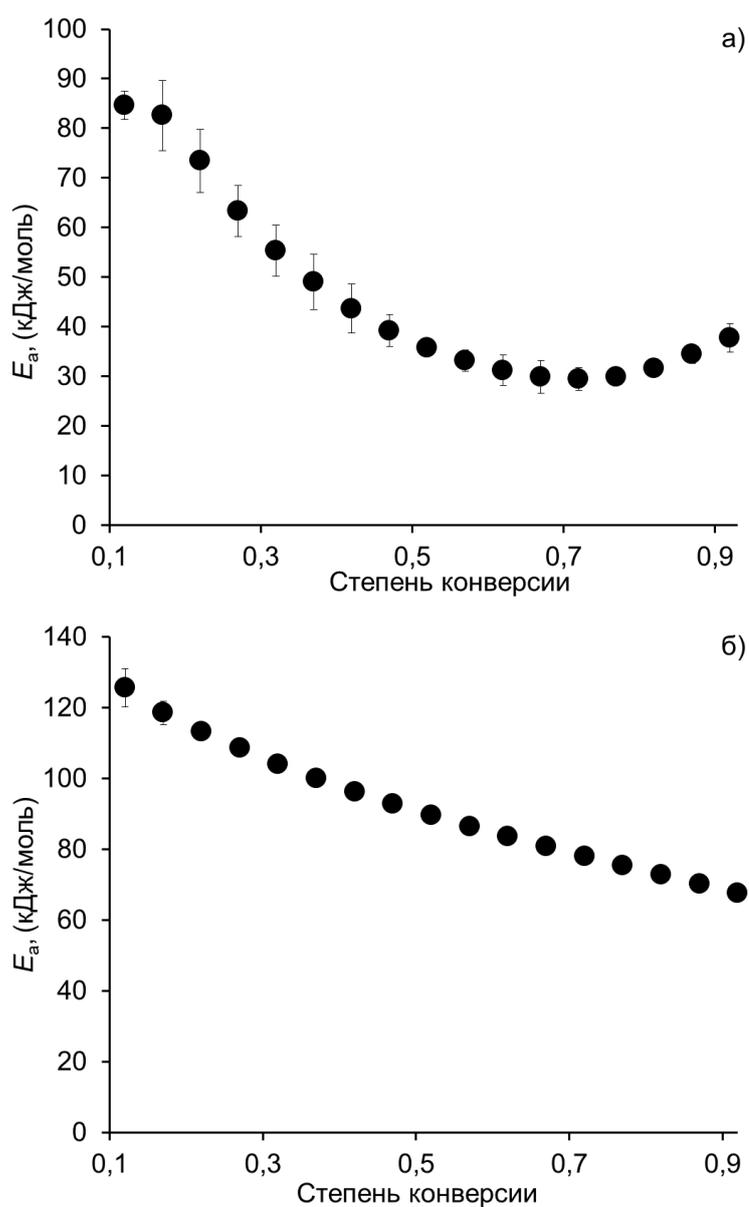


Рис. 3.16. Зависимость энергии активации холодной кристаллизации от степени конверсии, полученная с помощью анализа Фридмана (а) и методом КАС (б) для дипиридамола.

С помощью модельных методов, описанных в разделе 2.8.2, были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации быстрокристаллизующихся АФИ.

Таблица 3.8. Значения энергии активации холодной кристаллизации, полученные с помощью анализа Фридмана и метода КАС для фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфадиазина, сульфамеразина, сульфаметоксазола при степени конверсии 0,1 и 0,9

АФИ	E_a (Анализ Фридмана), кДж/моль		E_a (Метод КАС), кДж/моль	
	Степень конверсии		Степень конверсии	
	0,1	0,9	0,1	0,9
Фенацетин	88±1	57±6	94±2	82±2
Дипиридамол	84±3	38±3	126±5	68±2
Дофамина гидрохлорид	90±5	69±11	91±4	89±7
Атенолол	94±3	79±10	102±3	97±5
Сульфамеразин	84±10	50±16	103±8	81±11
Сульфаметоксазол	68±3	47±13	84±4	69±3

Для оптимизации модели кристаллизации Накамуры были использованы температуры плавления и температуры стеклования, полученные при нагреве со скоростью 10 К/мин, таблица 3.1 и 3.4. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации для быстрокристаллизующихся АФИ, полученные модельным методом, представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации, определенные с помощью модельного метода неизотермической кинетики для фенацетина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола АФИ

АФИ	Анализ Фридмана	Метод КАС	B_{na}	C_{nm}	A_n	N_k
Фенацетин	$E_a=80±1$, кДж/моль $lgA=15±1$, (A, 1/c)	$E_a=90±2$, кДж/моль $lgA=17±1$, (A, 1/c)	$E_a=86$ кДж/моль $lgA=16$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=0,8$ <i>AutocatOrder</i> 0,5	$E_a=86$ кДж/моль $lgA=14$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=0,9$ <i>AutocatPreExp</i> 2,1 <i>AutocatPower</i> $m=0,5$	$E_a=86$ кДж/моль $lgA=16$ (A, 1/c) $n=1,9$	$K_g=21$ K ² $lgA=6$ (A, 1/c) $n=1,9$
R^2			0,9988	0,9988	0,9987	0,9990

Дипирида- мол	$E_a=36\pm 2$, кДж/моль $\lg A=5\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=90\pm 1$, кДж/моль $\lg A=11\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=63$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=0,9$ <i>AutocatOrder</i> 0,6	$E_a=63$ кДж/моль $\lg A=6$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,0$ <i>AutocatPreExp</i> 2,0 <i>AutocatPower</i> $m=0,7$	$E_a=60$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) $n=2,2$	$K_g=11$ K ² $\lg A=3$ (A, 1/c) $n=2,4$
R ²			0,9872	0,9873	0,9854	0,9930
Дофамин Гидрохло- рид	$E_a=96\pm 1$ 0, кДж/моль $\lg A=15\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=92\pm 5$, кДж/моль $\lg A=14\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=75$ кДж/моль $\lg A=12$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,3$ <i>AutocatOrder</i> 0,9	$E_a=75$ кДж/моль $\lg A=10$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,5$ <i>AutocatPreExp</i> 2,4 <i>AutocatPower</i> $m=1,2$	$E_a=75$ кДж/моль $\lg A=11$ (A, 1/c) $n=4,5$	$K_g=36$ K ² $\lg A=5$ (A, 1/c) $n=4,9$
R ²			0,9848	0,9826	0,9705	0,9784
Атенолол	$E_a=95\pm 6$, кДж/моль $\lg A=18\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=101\pm 3$, кДж/моль $\lg A=18\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=91$ кДж/моль $\lg A=17$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,5$ <i>AutocatOrder</i> 1,0	$E_a=92$ кДж/моль $\lg A=14$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,6$ <i>AutocatPreExp</i> 3,1 <i>AutocatPower</i> $m=1,1$	$E_a=91$ кДж/моль $\lg A=16$ (A, 1/c) $n=5,0$	$K_g=115$ K ² $\lg A=7$ (A, 1/c) $n=5,6$
R ²			0,9961	0,9964	0,9701	0,9720
Сульфаме- разин	$E_a=79\pm 14$, кДж/моль $\lg A=11\pm 2$, (A, 1/c)	$E_a=92\pm 7$, кДж/моль $\lg A=12\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=56$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,0$ <i>AutocatOrder</i> $n=0,8$	$E_a=56$ кДж/моль $\lg A=5$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=1,0$ <i>AutocatPreExp</i> 3,4 <i>AutocatPower</i> $m=0,76$	$E_a=55$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) $n=3,1$	$K_g=72$ K ² $\lg A=5$ (A, 1/c) $n=4,0$
R ²			0,9807	0,9806	0,9769	0,9932
Сульфаме- токсазол	$E_a=49\pm 5$, кДж/моль $\lg A=7\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=76\pm 2$, кДж/моль $\lg A=10\pm 1$, (A, 1/c)	$E_a=64$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=0,7$ <i>AutocatOrder</i> $n=0,8$	$E_a=64$ кДж/моль $\lg A=7$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> $n=0,8$ <i>AutocatPreExp</i> 2,2 <i>AutocatPower</i> $m=1,0$	$E_a=64$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) $n=4,5$	$K_g=46$ K ² $\lg A=4$ (A, 1/c) $n=5,3$
R ²			0,9848	0,9855	0,9854	0,9783

В таблице 3.9 энергии активации и предэкспоненциальные множители, определенные с помощью изоконверсионных подходов, представлены для 50% конверсии. Значения энергии активации, полученные изоконверсионными и модельными подходами для быстрокристаллизующихся АФИ, значительно меньше значений, полученных для медленнокристаллизующихся АФИ, что находится в соответствии с определенными ранее значениями критических скоростей охлаждения и кинетической хрупкости.

3.5.3 Кинетика холодной кристаллизации термически неустойчивых АФИ

Для исследования кинетической устойчивости аморфных термически неустойчивых АФИ: сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина был использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Следуя рекомендациям ИСТАС [152] для определения кинетических параметров процесса кристаллизации, необходимо провести не менее 3 неизотермических сканирований. Температурная программа выглядела следующим образом: предварительно образцы сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина нагревались до температуры 573 К, 593 К, 543 К и 583 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Далее расплавы охлаждались со скоростью 10 000 К/с до температуры 183 К. После чего полученные аморфные образцы вновь нагревались до указанных выше температур. На кривой нагрева фиксировался экзотермический пик кристаллизации. Скорости нагрева составляли 100, 200, 500, 1000, 2000 и 3000 К/с для сульфадиазина, 200, 500 и 1 000 К/с для оксолиновой кислоты, 5, 7 и 10 К/с для пипемидовой кислоты, и 40, 60 и 150 К/с для спарфлоксацина. Пример кривых нагрева аморфного спарфлоксацина представлены на рисунке 3.17.

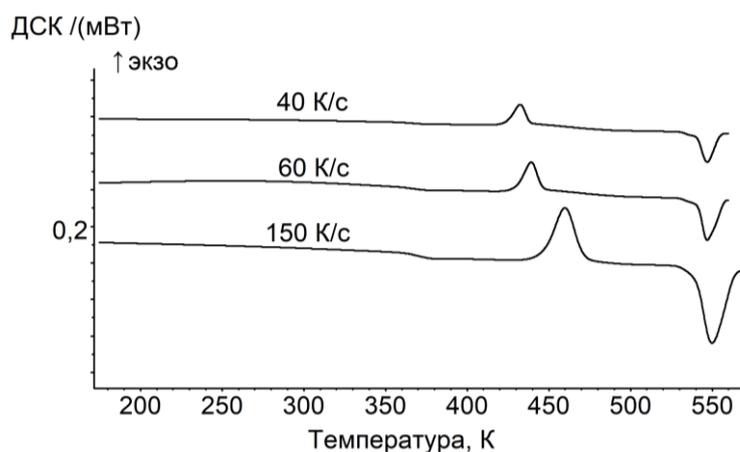


Рис. 3.17. Кривые нагрева аморфного спарфлоксацина. Предварительная скорость охлаждения 10 000 К/с.

Стоит отметить, что при увеличении скорости нагрева пик холодной кристаллизации смещается в высокотемпературную область, что свидетельствует о кинетически контролируемом процессе кристаллизации. Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения, термического разложения и оптимального соотношения сигнал/шум.

Используя изоконверсионные подходы: анализ Фридмана и метод КАС, были определены зависимости энергии активации холодной кристаллизации от степени конверсии. Пример зависимости энергии активации от степени конверсии кристаллизации, полученной с помощью анализа Фридмана и методом КАС для спарфлоксацина, представлена на рисунке 3.18.

Для всех термически неустойчивых АФИ наблюдается уменьшение значений энергии активации кристаллизации, полученных с помощью анализа Фридмана и методом КАС, при увеличении степени конверсии. Энергии активации холодной кристаллизации, полученные с помощью анализа Фридмана и методом КАС, изменяются от 55 до 30 кДж/моль и от 80 до 65 кДж/моль в диапазоне степеней конверсии 0,1–0,9 соответственно.

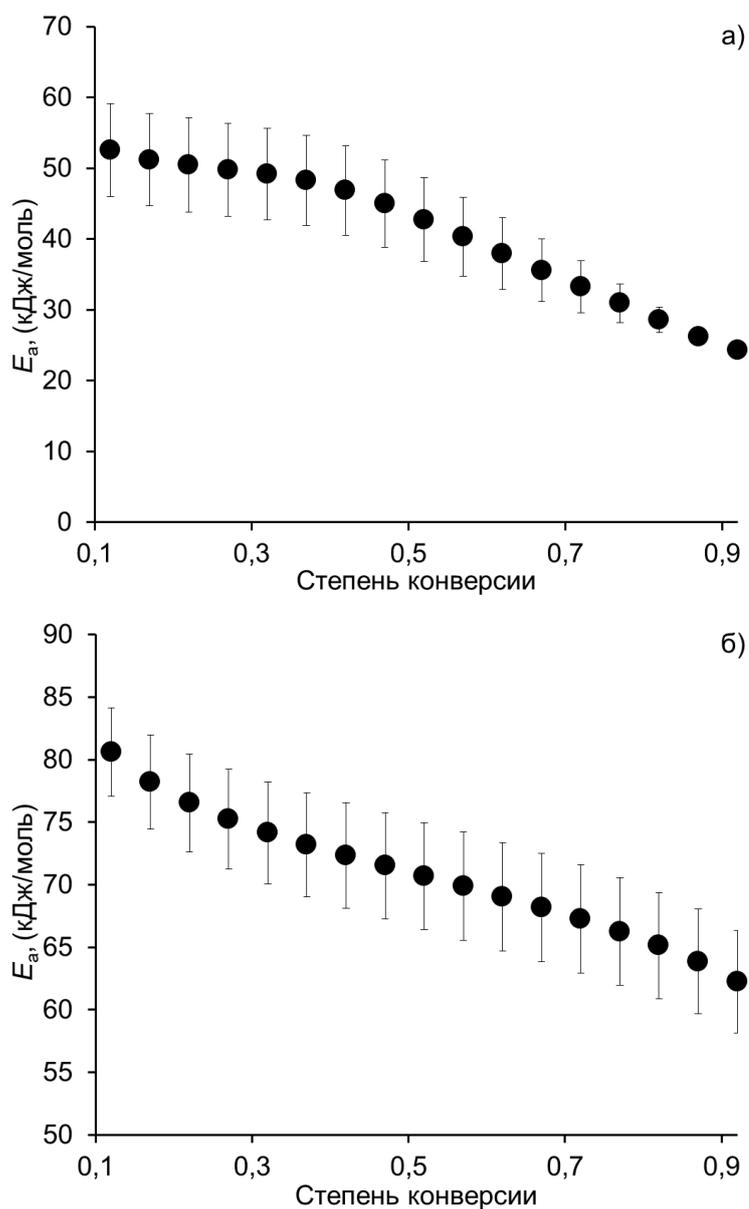


Рис. 3.18. Зависимость энергии активации от степени конверсии для спарфлоксацина, полученная с помощью анализа Фридмана (а) и методом КАС (б).

Для других исследованных соединений зависимость энергии активации холодной кристаллизации от степени конверсии имеет аналогичный вид. Значения энергии активации, определенные с помощью изоконверсионных подходов, для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10. Значения энергии активации холодной кристаллизации, полученные с помощью анализа Фридмана и методом КАС для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина при степени конверсии 0,1 и 0,9

АФИ	E_a (Анализ Фридмана), кДж/моль		E_a (Метод КАС), кДж/моль	
	Степень конверсии		Степень конверсии	
	0,1	0,9	0,1	0,9
Сульфадиазин	84±7	50±13	103±6	82±9
Оксолиновая кислота	55±2	63±20	75±3	63±7
Пипемидовая кислота	67±5	44±15	85±1	65±4
Спарфлоксацин	52±6	24±1	80±4	62±4

С помощью модельных методов, описанных в разделе 2.8.2, были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации термически неустойчивых АФИ. Для оптимизации модели кристаллизации Накамуры были использованы температуры плавления и стеклования, определенные при нагреве со скоростью 10 К/мин, таблица 3.1 и 3.5. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации для термически неустойчивых АФИ, полученные с помощью модельных методов, представлены в таблице 3.11.

Энергии активации, определенные с помощью изоконверсионных подходов для термически неустойчивых соединений, имеют близкие значения с соответствующими параметрами для быстрокристаллизующихся АФИ, что в совокупности со значениями кинетической хрупкости и критических скоростей охлаждения позволяет отнести исследованные хинолоны и сульфадиазин к группе быстрокристаллизующихся соединений.

С помощью различных подходов неизотермической кинетики были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации 14 АФИ. Энергии активации кристаллизации, определённые с помощью изоконверсионных подходов, имеют тенденцию к уменьшению при увеличении степени конверсии. Энергии активации процесса холодной кристаллизации медленнокристаллизующихся АФИ выше, чем у

быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых. Это говорит о высокой кинетической устойчивости аморфного состояния медленнокристаллизующихся сульфаниламидов.

Таблица 3.11. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации, определенные с помощью модельных методов неизотермической кинетики, для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина

Метод	Сульфадиазин		Оксолиновая кислота	
	Кинетические параметры	R ²	Кинетические параметры	R ²
Анализ Фридмана	$E_a=69\pm 15$, кДж/моль $\lg A=11\pm 2$, (A, 1/c)		$E_a=55\pm 8$, кДж/моль $\lg A=8\pm 1$, (A, 1/c)	
Метод КАС	$E_a=93\pm 9$, кДж/моль $\lg A=13\pm 1$, (A, 1/c)		$E_a=67\pm 1$, кДж/моль $\lg A=9\pm 1$ (A, 1/c)	
Vna	$E_a=60$ кДж/моль $\lg A=10$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,5 <i>AutocatOrder</i> 0,9	0,9461	$E_a=62$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,5 <i>AutocatOrder</i> 0,7	0,9957
Cnm	$E_a=60$ кДж/моль $\lg A=7$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,6 <i>AutocatPreExp</i> 3,0 <i>AutocatPower</i> m=1,0	0,9467	$E_a=62$ кДж/моль $\lg A=1$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,5 <i>AutocatPreExp</i> 8,6 <i>AutocatPower</i> m=0,7	0,9957
An	$E_a=59$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) n=3,8	0,9236	$E_a=60$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) n=2,1	0,9694
Nk	$K_g=188$ K ² $\lg A=7$ (A, 1/c) n=5,4	0,9887	$K_g=2$ K ² $\lg A=3$ (A, 1/c) n=2,3	0,9734
Метод	Пипемидовая кислота		Спарфлоксацин	
	Кинетические параметры	R ²	Кинетические параметры	R ²
Анализ Фридмана	$E_a=48\pm 6$, кДж/моль $\lg A=6\pm 1$ (A, 1/c)		$E_a=43\pm 6$ кДж/моль $\lg A=6\pm 1$ (A, 1/c)	
Метод КАС	$E_a=75\pm 2$, кДж/моль $\lg A=8\pm 1$, (A, 1/c)		$E_a=71\pm 4$ кДж/моль $\lg A=9\pm 1$ (A, 1/c)	
Vna	$E_a=73$ кДж/моль $\lg A=9$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,0 <i>AutocatOrder</i> 0,7	0,9943	$E_a=57$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=0,9 <i>AutocatOrder</i> 0,8	0,9900
Cnm	$E_a=73$ кДж/моль $\lg A=2$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=1,0 <i>AutocatPreExp</i> 6,3 <i>AutocatPower</i> m=0,7	0,9943	$E_a=57$ кДж/моль $\lg A=5$ (A, 1/c) <i>ReactOrder</i> n=0,9 <i>AutocatPreExp</i> 2,6 <i>AutocatPower</i> m=0,9	0,9901
An	$E_a=71$ кДж/моль $\lg A=8$ (A, 1/c) n=2,6	0,9904	$E_a=57$ кДж/моль $\lg A=7$ (A, 1/c) n=4,0	0,9881
Nk	$K_g=25$ K ² $\lg A=3$ (A, 1/c) n=3,0	0,9985	$K_g=148$ K ² $\lg A=5$ (A, 1/c) n=5,0	0,9991

Следуя рекомендациям ИСТАС [152], для выбора оптимальной прогностической модели необходимо провести не менее одного изотермического эксперимента. Результаты исследования изотермической кинетики кристаллизации и обоснование выбора оптимальной прогностической модели будут представлены в следующем разделе.

3.6 Результаты исследования изотермической кинетики кристаллизации

3.6.1 Медленнокристаллизующиеся АФИ

Для исследования процесса изотермической кристаллизации медленнокристаллизующихся АФИ: сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина был использован метод классической дифференциальной сканирующей калориметрии. Для исследования изотермической кристаллизации использована следующая температурная программа: образцы сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина нагревались до температуры 483 К, 483 К, 468 К и 488 К соответственно со скоростью 10 К/мин. Далее расплавы охлаждались до комнатной температуры со скоростью выше критической скорости охлаждения (20 К/мин). После чего, полученные аморфные образцы вновь нагревали до температуры выдержки со скоростью 10 К/мин. Температуры выдержки составили 353 К для сульфатуанидина, 348 К для сульфациридина, 353 К для сульфалена и 379 К для сульфаметазина. На изотерме регистрировался экзотермический пик кристаллизации. После изотермической выдержки, образцы охлаждались до комнатной температуры и вновь нагревались до полного расплавления. Во время последнего нагрева всех медленнокристаллизующихся сульфаниламидов не фиксировался экзотермический эффект холодной кристаллизации, это свидетельствовало о полной кристаллизации этих образцов при изотермической выдержке. Зависимость степени кристалличности от времени выдержки рассчитывалась

с помощью подхода, описанного в разделе 2.9. Зависимость степени кристалличности от времени выдержки, аппроксимированная уравнением 1.21 для медленнокристаллизующихся сульфаниамидов, представлена на рисунке 3.19.

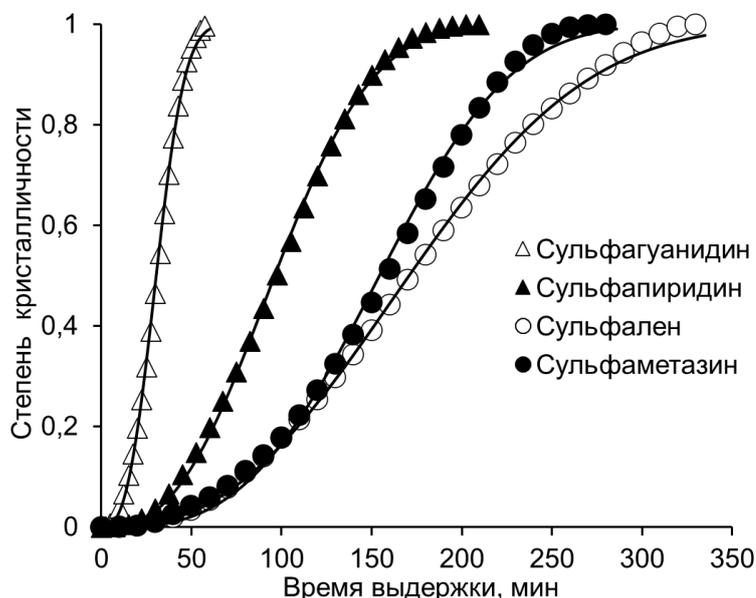


Рис. 3.19. Зависимость степени кристалличности сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина от времени выдержки, аппроксимированная уравнением Колмогорова–Джонсона–Мела–Аврами.

Параметры уравнения 1.21, полученные при аппроксимации зависимости степени кристалличности от времени выдержки, представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12. Кинетические параметры процесса изотермической кристаллизации аморфных сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина

Параметры	Сульфатуанидин	Сульфациридин	Сульфален	Сульфаметазин
Температура выдержки, К	353	348	353	379
τ_c , мин	30,66±0,04	96,13±0,02	170,7±0,2	155,2±0,3
n_c	2,9±0,1	2,6±0,1	2,5±0,1	3,1±0,1
R^2	0,9991	0,9994	0,9991	0,9979

Значения параметра Аврами n_c находятся в диапазоне от 2.5 до 3.1, что соответствует сферическому росту кристаллов и спорадическому росту нуклеатов при данной температуре выдержки [151].

На основании данных неізотермической кинетики для изученных медленнокристаллизующихся сульфаниамидов были спрогнозированы времена полупревращения кристаллизации. Рассчитанные методами неізотермической кинетики времена полупревращения кристаллизации и времена полупревращения кристаллизации, полученные в изотермическом эксперименте, представлены на рисунке 3.20.

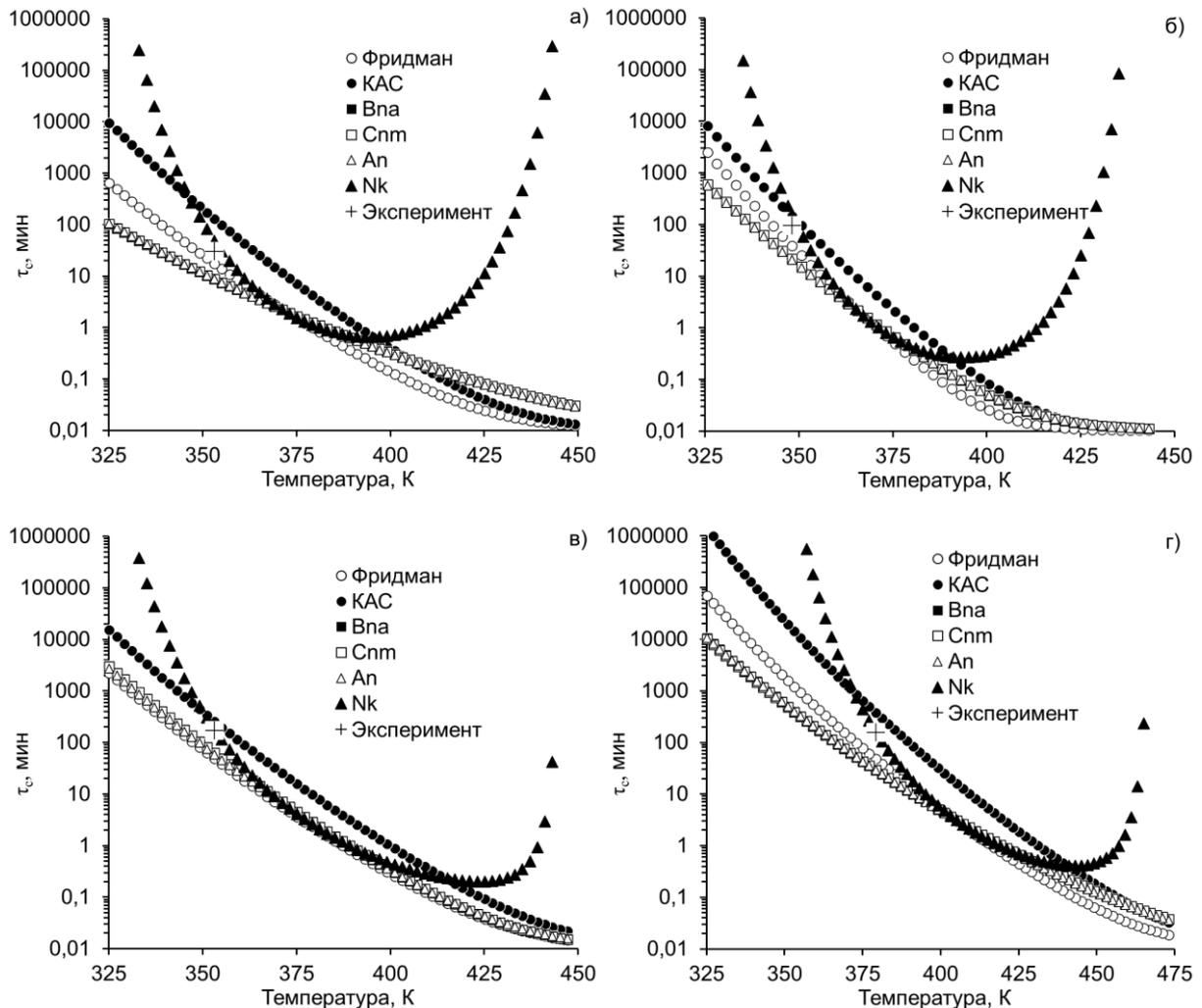


Рис. 3.20. Температурная зависимость времен полупревращения кристаллизации, рассчитанных методами неізотермической кинетики и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте для а) сульфатуанидина, б) сульфациридина, в) сульфалена, г) сульфаметазина.

Из рисунка 3.20 видно, что значения, рассчитанные на основании модели кристаллизации Накамуры, хорошо соответствуют

экспериментальным данным при температурах вблизи температуры стеклования, в отличие от других использованных в настоящей работе подходов неизотермической кинетики. Медленнокристаллизующиеся сульфаниламиды показывают высокую стабильность аморфного состояния, что коррелирует с высокой стеклообразующей способностью данных веществ.

3.6.2 Быстрокристаллизующиеся АФИ

Для исследования процесса изотермической кристаллизации быстрокристаллизующихся АФИ: фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола был использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Для исследования изотермической кристаллизации использована следующая температурная программа: предварительно образцы фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола нагревались до температуры 423 К, 449 К, 573 К, 448 К, 553 К и 493 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Далее расплавы охлаждались до температуры 183 К со скоростью выше критической скорости охлаждения. Скорость охлаждения составила 5000 К/с. После чего образцы нагревались со скоростью 5000 К/с до температуры выдержки. Температуры выдержки представлены в таблице 3.13. После изотермической выдержки образцы вновь охлаждались до температуры 183 К со скоростью 5000 К/с и нагревались до указанных выше температур. Скорость второго нагрева составила 1000 К/с для фенаcetина, дофамина гидрохлорида, сульфаметоксазола, сульфамеразина и 2000 К/с для дипиридамола и атенолола. Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения и оптимального соотношения сигнал/шум. Зависимость степени кристалличности от времени выдержки рассчитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 2.9 и аппроксимировалась уравнением 1.23.

Для более детального анализа процесса кристаллизации аморфной фазы был выбран дипиридамол. Данное вещество, несмотря на относительно

высокую критическую скорость охлаждения, проявляет хорошую временную стабильность аморфного состояния. Температуры выдержки для дипиридамола составили от 322 К до 432 К, а время выдержки от 0,1 до 518000 с. Зависимость степени кристалличности от времени изотермической выдержки, полученная при различных температурах, аппроксимированная уравнением 1.21, представлена на рисунке 3.21.

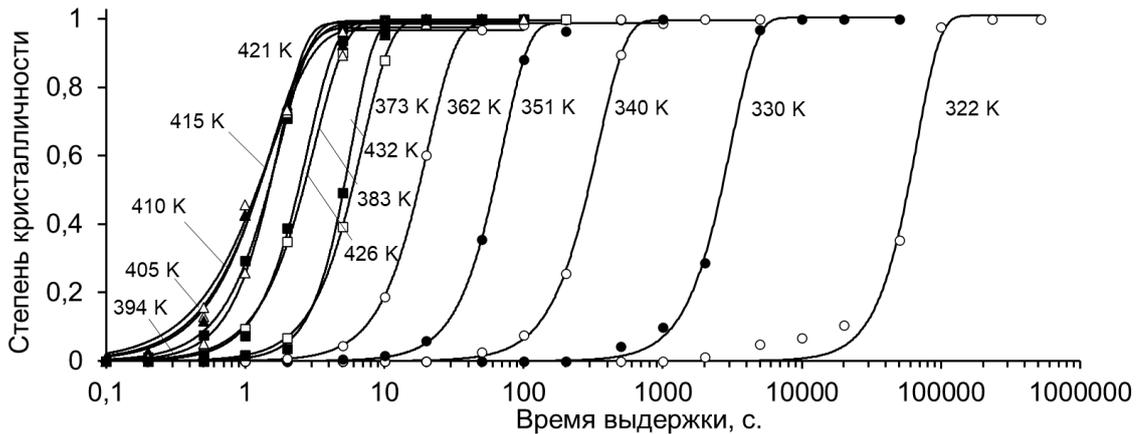


Рис. 3.21. Кривые зависимости степени кристалличности от времени выдержки аморфного дипиридамола. Температуры выдержки варьировались от 322 К до 432 К.

На основании уравнения 1.21, были определены времена полупревращения кристаллизации. На рисунке 3.22 показана зависимость времени полупревращения кристаллизации от времени выдержки аморфного дипиридамола.

Из рисунка 3.22 видно, что максимальная скорость кристаллизации наблюдается при температуре 415 К. Значения τ_c уменьшаются в диапазоне температур от 322 К до 415 К, что связано с увеличением молекулярной мобильности. При дальнейшем повышении температуры выдержки наблюдается увеличение времени полупревращения, что связано с уменьшением скорости образования зародышей. Таким образом кристаллизация образца в условиях ограниченного числа зародышей должна приводить к росту кристаллитов большего размера по сравнению с кристаллами, полученными при наличии большого числа зародышей (при температурах ниже 415 К).

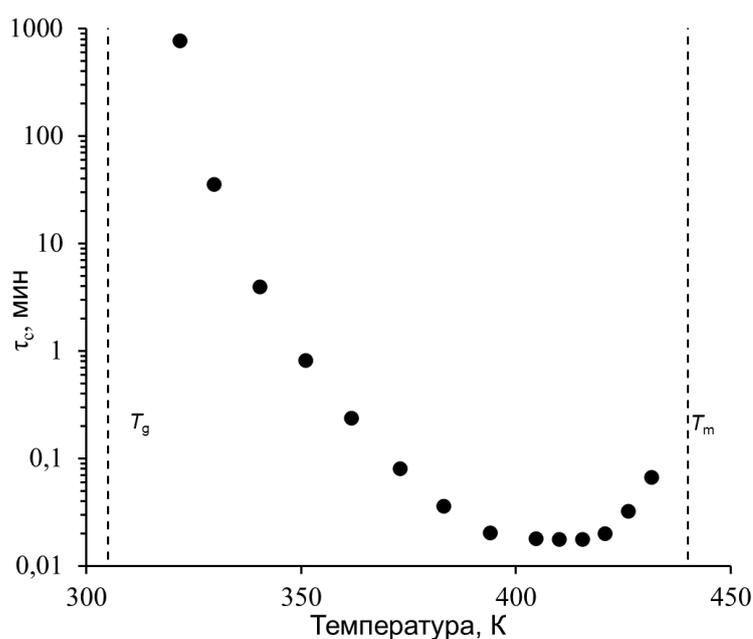


Рис. 3.22. Зависимость времени полупревращения кристаллизации от температуры изотермической выдержки аморфного дипиридамола.

Подтверждение этого факта было получено с помощью метода поляризационной оптической микроскопии. На рисунке 3.23, видно, что размер кристаллов, выращенных при 322 К имеет меньшие значения по сравнению с кристаллами, выращенными при 415 К.

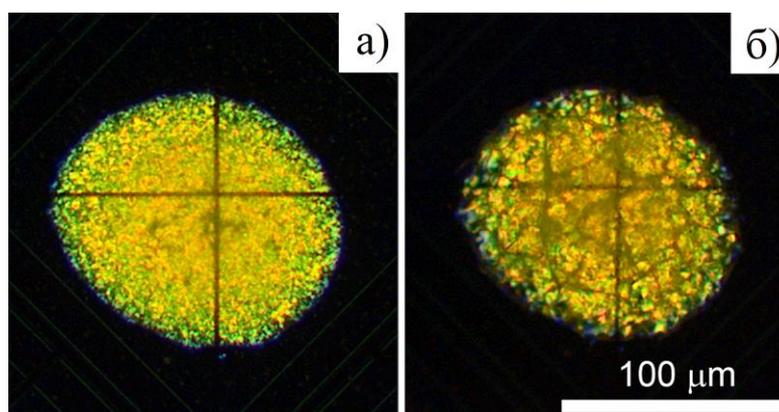


Рис. 3.23. Изображения кристаллов дипиридамола, полученные с помощью ПОМ Olympus LC 30: температура выдержки 322 К (а), температура выдержки 415 К (б).

Для дипиридамола на основе результатов неизотермической кинетики были спрогнозированы времена полупревращения кристаллизации. Рассчитанные методами неизотермической кинетики времена

полупревращения кристаллизации и времена полупревращения кристаллизации, полученные в изотермической эксперименте, представлены на рисунке 3.24.

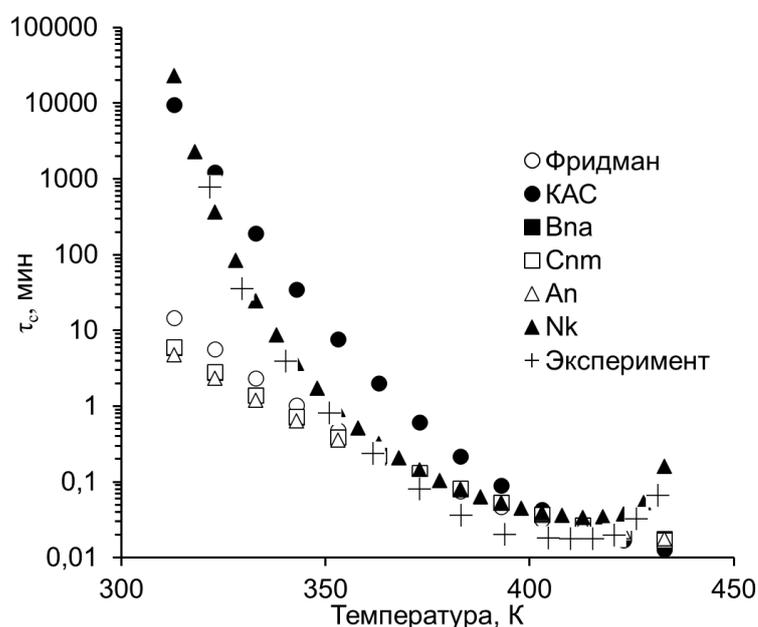


Рис. 3.24. Температурная зависимость времен полупревращения кристаллизации, рассчитанных методами неизотермической кинетики, и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте для дипиридамола.

В интервале температур 353–433 К все модели, за исключением КАС, адекватно описывают данные, полученные в изотермическом эксперименте. В области более низких температур наблюдается значительное отклонение теоретического времени от экспериментальных значений. В то же время значения, рассчитанные на основании модели Накамуры, хорошо соответствуют экспериментальным данным во всем изученном диапазоне температур, что говорит о возможности использования данной модели для описания результатов неизотермической кинетики и предсказания временной стабильности аморфных быстрокристаллизующихся АФИ в широком диапазоне температур.

Параметры уравнения 1.21, полученные при аппроксимации зависимости степени кристалличности от времени выдержки для фенацетина,

дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола, представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 Кинетические параметры процесса изотермической кристаллизации аморфных АФИ: фенацетина, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола

АФИ	Температура изотермической выдержки, К	τ_c , мин	n_c	R^2
Фенацетин	261	60,4±2,2	1,6±0,1	0,9975
	266	3,6±0,1	1,6±0,1	0,9974
	272	1,187±0,008	1,8±0,1	0,9999
Дофамина гидрохлорид	314	219,8±21,5	1,1±0,1	0,9745
	319	80,6±10,8	0,9±0,1	0,9778
	325	9,8±1,1	0,9±0,1	0,9601
Атенолол	279	433,3±46,7	1,6±0,3	0,9711
	282	36,6±3,2	1,5±0,2	0,9857
	285	10,9±1,2	4,0±1,5	0,9796
Сульфамеразин	358	14,0±0,6	1,8±0,2	0,9952
	363	3,3±0,1	2,3±0,2	0,9983
	367	1,35±0,03	2,0±0,1	0,9991
Сульфаметоксазол	330	47,2±0,7	3,8±0,2	0,9999
	334	5,84±0,03	3,5±0,1	0,9999
	338	3,196±0,004	3,1±0,1	0,9999

Определенные значения параметра Аврами ($n_c \sim 1$) для процесса изотермической кристаллизации дофамина гидрохлорида свидетельствуют об иглоподобном росте кристаллов и спорадическом механизме нуклеации. Значения параметра Аврами n_c от 1,5 до 2,3 для фенацетина, сульфамеразина и атенолола соответствует сферическому росту кристаллов и спорадическому росту нуклеатов. Значения параметра Аврами, определённые для сульфаметоксазола, соответствуют спорадическому механизму нуклеации и пучкообразному росту кристаллов [151].

Стоит отметить, что при увеличении температуры изотермической выдержки в случае атенолола происходит резкое изменение параметра Аврами с 1,5 до 4, что соответствует спорадическому механизму нуклеации, однако

происходит изменение механизма роста кристалла со сферического на пучкообразный [151].

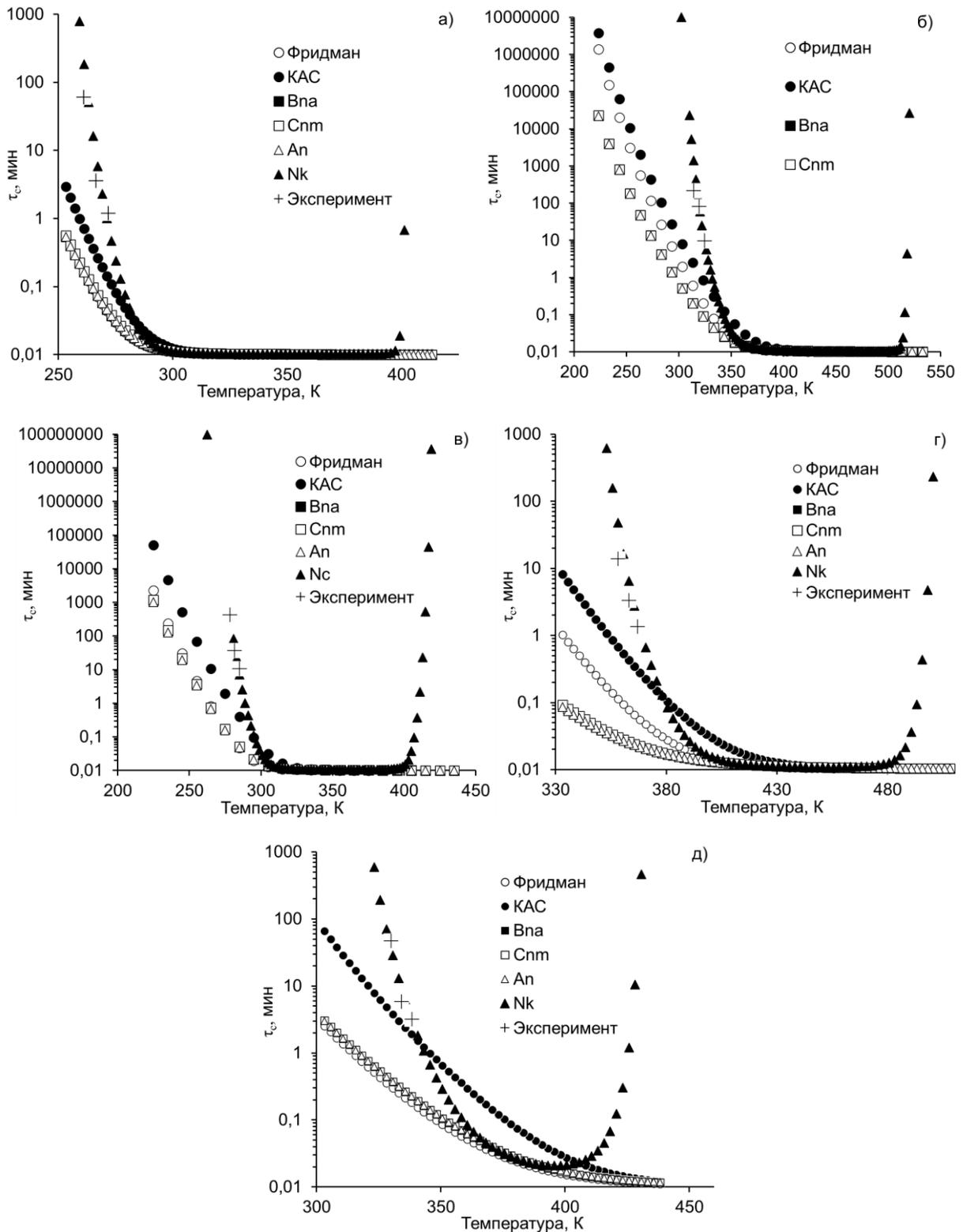


Рис. 3.25. Температурная зависимость времен полупревращения кристаллизации, рассчитанных методами неизотермической кинетики, и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте, для а) фенацетина, б) дофамина гидрохлорида, в) атенолола, г) сульфамеразина и д) сульфаметоксазола.

Для исследуемых быстрокристаллизующихся АФИ были спрогнозированы времена полупревращения изотермической кристаллизации на основе методов неизотермической кинетики. Зависимость рассчитанных методами неизотермической кинетики времен полупревращения кристаллизации и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте для быстрокристаллизующихся фенаcetина, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина и сульфаметоксазола представлена на рисунке 3.25.

Значения, полученные на основании модели Накамуры, хорошо соответствуют экспериментальным данным, что говорит о возможности использования данной модели для описания результатов неизотермической кинетики и предсказания временной стабильности аморфных быстрокристаллизующихся АФИ.

3.6.3 Термически неустойчивые АФИ

Для исследования процесса изотермической кристаллизации термически неустойчивых АФИ: сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина – использован метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии. Для исследования изотермической кристаллизации использована следующая температурная программа: предварительно образцы сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина нагревались до температуры 573 К, 593 К, 543 К и 583 К соответственно со скоростью 5000 К/с. Далее расплавы охлаждались со скоростью 10 000 К/с до температуры 183 К. Полученные аморфные образцы нагревались до температуры выдержки со скоростью 5000 К/с. Температуры выдержки для оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина составили 370 К, 381 К и 363 К соответственно. Для сульфадиазина температуры выдержки составили 351 К, 362 К и 367 К. После изотермической выдержки образцы вновь охлаждались до температуры 183 К со скоростью

10000 К/с. Затем вновь нагревались до указанных выше температур. Скорость второго нагрева составила 1000 К/с для оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина, а также 2000 К/с для сульфадиазина. На второй кривой нагрева фиксировался экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления. Скорости сканирования подбирались с учетом минимизации испарения, термического разложения и оптимального соотношения сигнал/шум. Зависимость степени кристалличности от времени выдержки рассчитывалась с помощью подхода, описанного в разделе 2.9. Зависимость степени кристалличности от времени выдержки аппроксимировалась уравнением 1.21. Пример зависимости степени кристалличности от времени выдержки, аппроксимированной уравнением 1.21, для спарфлоксацина представлен на рисунке 3.26.

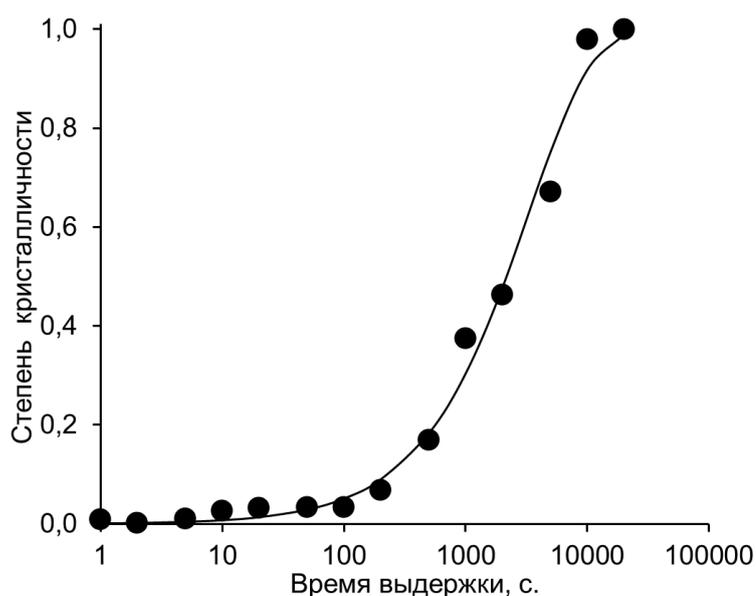


Рис. 3.26. Зависимость степени кристалличности спарфлоксацина от времени выдержки при температуре 363 К, аппроксимированная уравнением Колмогорова–Джонсона–Мела–Аврами.

Параметры уравнения 1.21, полученные при аппроксимации зависимости степени кристалличности от времени выдержки, представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14. Кинетические параметры процесса изотермической кристаллизации аморфных сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина

АФИ	Температура изотермической выдержки, К	τ_c , мин	n_c	R^2
Сульфадиазин	351	14,6±0,6	1,9±0,2	0,9935
	362	0,95±0,06	2,1±0,5	0,9931
	367	0,49±0,02	2,0±0,2	0,9965
Оксолиновая кислота	370	1,19±0,15	0,5±0,1	0,9879
Пипемидовая кислота	381	88,7±1,1	1,8±0,1	0,9996
Спарфлоксацин	363	36,1±3,0	0,8±0,2	0,9878

Значения параметра Аврами n_c для сульфадиазина изменяются от 1,5 до 2,3, что соответствует сферическому росту кристаллов и спорадическому росту нуклеатов. В случае хинолонов, для спарфлоксацина и оксолиновой кислоты значения параметра Аврами соответствуют спорадическому механизму нуклеации и иглоподобному росту кристаллов. Для пипемидовой кислоты параметр n_c соответствует спорадическому механизму нуклеации и дископодобному росту кристаллов [151].

На основе результатов неизотермической кинетики для исследуемых термически неустойчивых АФИ были спрогнозированы времена полупревращения изотермической кристаллизации. Зависимость времен полупревращения кристаллизации, рассчитанных методами неизотермической кинетики, и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте для сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина, представлена на рисунке 3.27.

Из рисунка 3.27 видно, что значения, рассчитанные на основании модели кристаллизации Накамуры, хорошо соответствуют экспериментальным данным при температурах вблизи температуры стеклования, в отличие от других использованных в настоящей работе подходов неизотермической кинетики. Термически неустойчивые АФИ

показывают низкую устойчивость аморфного состояния, что коррелирует с низкой стеклообразующей способностью данных веществ.

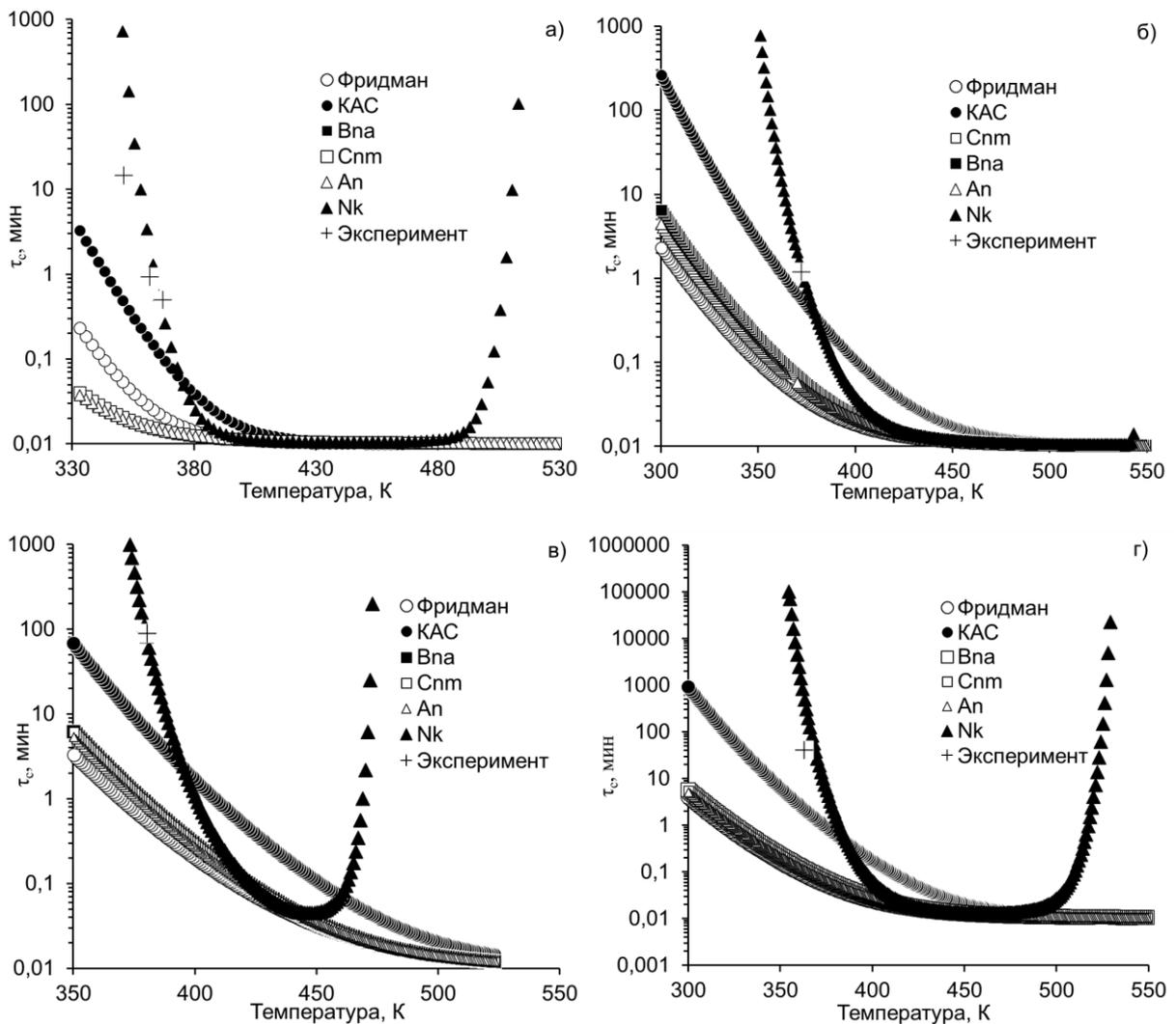


Рис. 3.27. Температурная зависимость времен полупревращения кристаллизации, рассчитанных методами неизотермической кинетики, и времен полупревращения кристаллизации, полученных в изотермическом эксперименте для а) сульфадиазина, б) оксолиновой кислоты, в) пипемидовой кислоты и г) спарфлоксацина.

С помощью изотермического подхода были определены времена полупревращения кристаллизации вблизи температуры стеклования медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ. Полученные временные зависимости степени кристалличности были аппроксимированы уравнением Колмогорова–

Джонсона–Мела–Аврами. Параметры Аврами, полученные при аппроксимации, принимают значения от 0,5 до 4.

С помощью результатов неизотермических подходов спрогнозированы времена полупревращения кристаллизации при низких температурах. Только в случае модели кристаллизации Накамуры предсказанные времена полупревращения хорошо соответствуют данным, полученным с помощью изотермического подхода.

Используя классическую дифференциальную сканирующую калориметрию, была исследована кинетическая устойчивость и стеклообразующая способность медленнокристаллизующихся АФИ. Низкие критические скорости охлаждения и умеренно «сильная» температурная зависимость времени релаксации и вязкости позволяет получать аморфное состояние в мягких условиях с помощью метода экструзии горячего расплава. С помощью модели кристаллизации Накамуры спрогнозированы времена полупревращения кристаллизации для медленнокристаллизующихся АФИ, которые соответствуют временам полупревращения, полученным с помощью изотермических экспериментов. Времена полупревращения, предсказанные для сульфатуанидина, сульфациридина, сульфалена и сульфаметазина, говорят о высокой кинетической устойчивости аморфного состояния вблизи температуры стеклования, это подтверждает их высокую стеклообразующую способность. Срок хранения аморфного состояния данных медленнокристаллизующихся сульфаниламидов при комнатной температуре составляет более 10 лет.

Используя сверхбыструю сканирующую калориметрию, была исследована кинетическая устойчивость и стеклообразующая способность быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых АФИ. Высокие критические скорости и «сильная» температурная зависимость времени релаксации и вязкости позволяет получить эти вещества только с помощью аддитивных технологий и метода распылительной сублимационной сушки. Однако применение методов плавления к получения аморфного состояния

сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина невозможно в связи с их низкой термической устойчивостью.

С помощью модели кристаллизации Накамуры были спрогнозированы времена полупревращения кристаллизации для фенаcetина, дипиридамола, дофамина гидрохлорида, атенолола, сульфамеразина, сульфаметоксазола, сульфадиазина, оксолиновой кислоты, пипемидовой кислоты и спарфлоксацина, которые соответствуют временам полупревращения, полученным в изотермическом эксперименте. Данные вещества имеют низкую кинетическую устойчивость, которая коррелирует с низкой стеклообразующей способностью. Для изученных соединений наблюдается увеличение значений энергии активации стеклования, кинетической хрупкости переохлажденной жидкости и температуры Фогеля, с увеличением энергии активации холодной кристаллизации, определенной с помощью анализа Фридмана и методом КАС.

Заключение

1. Впервые, используя методы классической и сверхбыстрой дифференциальной сканирующей калориметрии, была разработана методика воспроизводимого получения аморфного состояния 14 активных фармацевтических ингредиентов.

2. Определены критические скорости охлаждения расплавов ряда медленнокристаллизующихся, быстрокристаллизующихся и термически неустойчивых активных фармацевтических ингредиентов. Полученные значения критических скоростей охлаждения расплавов охватывают более 5 порядков.

3. Впервые определены кинетические хрупкости переохлажденной жидкости 14 активных фармацевтических ингредиентов. В соответствии со значениями кинетической хрупкости, полученные переохлажденные жидкости демонстрируют «сильную» и умеренно «сильную» температурные зависимости времени релаксации и вязкости.

4. Кинетическая устойчивость активных фармацевтических ингредиентов была изучена с привлечением методов изотермической и неизотермической кинетики. Наилучшее соответствие двух подходов было получено с помощью модели кристаллизации Накамуры.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Разработанные подходы и методики могут быть использованы для получения и оценки стабильности аморфных твердых дисперсий, на основе полимерных эксципиентов и активных фармацевтических ингредиентов, сокристаллов и аморфных фармацевтических смесей. Кроме того, определенные кинетические и термодинамические параметры стабильности аморфных активных фармацевтических ингредиентов могут найти свое применение при выявлении соотношений типа «структура-свойства», обеспечивающих значительное расширение возможностей прогностических моделей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активные фармацевтические ингредиенты

БСК – биофармацевтическая система классификации лекарственных препаратов

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ЭГР – экструзия горячего расплава

3D-печать – трехмерная печать

T_g – температура стеклования

КТН – классическая теория нуклеации

T_m – температура плавления

T_0 – температура Фогеля

q – скорость нагрева/охлаждения

m – кинетическая хрупкость переохлажденной жидкости

D – параметр силы хрупкости переохлажденной жидкости

α – степень конверсии

E_a – энергия активации

R – газовая постоянная

ICTAC – International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry
(Международная конфедерация термического анализа и калориметрии)

КАС – Киссинджер–Акахира–Суноза

ТГ – термогравиметрия

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

V_{na} – расширенное уравнение Праута–Томпкинса

C_{nm} – модель реакции n -го порядка с автокатализом по продукту

A_n – модель n -мерной нуклеации по Авраами–Ерофееву

N_k – модель кристаллизации Накамуры

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Toutain, P. L. Bioavailability and its assessment / P. L. Toutain, A. Bousquet-Mélou // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 2004. – V. 27, N. 6. – P. 455–466.
2. Agoram, B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability / W. S. Woltosz, M. B. Bolger // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – V. 50, N. 1. – P. 41–67.
3. Dahlgren, D. Lennernäs H. Intestinal Permeability and Drug Absorption: Predictive Experimental, Computational and In Vivo Approaches / D. Dahlgren, H. Lennernäs // *Pharmaceutics.* – 2019. – V. 11, N. 8. – P. 411.
4. Sawai, H. Oligonucleotide synthesis catalyzed by the Zn-2+ ion / H. Sawai, L. E. Orgel // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97, N. 12. – P. 3532–3533.
5. Wu, C. Y. Benet L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system / C. Y. Wu, L. Z. Benet // *Pharm. Res.* – 2005. – V. 22, N. 1. – P. 11–23.
6. Shukla, A. K. Review Article Biopharmaceutical Classification System: Tool based prediction for drug dosage formulation / A. K. Shukla, R. S. Bishnoi, S. K. Dev, M. Kumar, V. Fenin // *Adv. Pharm. J.* – 2018. – V. 2, N. 6. – P. 204–209.
7. Tannergren, C. Toward an Increased Understanding of the Barriers to Colonic Drug Absorption in Humans: Implications for Early Controlled Release Candidate Assessment / C. Tannergren, A. Bergendal, H. Lennernäs, B. Abrahamsson // *Mol. Pharm.* – 2009. – V. 6, N. 1. – P. 60–73.
8. Kostewicz, E. S. Predicting the precipitation of poorly soluble weak bases upon entry in the small intestine / E. S. Kostewicz, M. Wunderlich, U. Brauns, R. Becker, T. Bock, J. B. Dressman // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – V. 56, N. 1. – P. 43–51.
9. Löbenberg, R. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards / R. Löbenberg, G. L. Amidon // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2000. – V. 50, N. 1. – P. 3–12.

10. Hörter, D. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract / D. Hörter, J. B. Dressman // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1997. – V. 25, N. 1. – P. 3–14.
11. Kawabata, Y. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications / Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue // *Int. J. Pharm.* – 2011. – V. – 420, N. 1. – P. 1–10.
12. Lipinski, C.A. Solubility in Water and DMSO Issues and Potential Solutions / C. A. Lipinski, R. Borchardt, E. Kerns, C. Lipinski, D. Thakker, B. Wang // *Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery for Lead Selection* – Arlington: Springer, 2004. 93–126 P.
13. Di, L. Drug-Like Property Concepts in Pharmaceutical Design / L. Di, E. Kerns, G. Carter // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – V. 15, N. 19. – P. 2184–2194.
14. Fasano, A. Innovative strategies for the oral delivery of drugs and peptides / A. Fasano // *Trends Biotechnol.* – 1998. – V. 16, N. 4. – P. 152–157.
15. Thanou, M. Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers / M. Thanou, J. C. Verhoef, H. E. Junginger // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – V. 50, N. 1. – P. 91–101.
16. Dahan, A. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs / A. Dahan, J. M. Miller, G. L. Amidon // *AAPS J.* – 2009. – V. 11, N. 4. – P. 740–746.
17. Woodcock, J. Woosley R. The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development / J. Woodcock, R. Woosley // *Annu. Rev. Med.* – 2008. – V. 59, N. 1. – P. 1–12.
18. Darrow, J. J. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018 / J. J. Darrow, J. Avorn, A. S. Kesselheim // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* – 2020. – V. 323, N. 2. – P. 164–176.
19. Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility / A. T. M. Serajuddin // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – V. 59, N. 7. – P. 603–616.
20. Pudipeddi, M. Solubility and Dissolution of Weak Acids, Bases, and Salts / M.

- Pudipeddi, A. T. M. Serajuddin, D. J. W. Grant, P. H. Stahl // *Handb. Pharm. Salts Prop. Sel. Use.* – 2002. – P. 19–39.
21. Gould, P. L. Salt selection for basic drugs / P. L. Gould // *Int. J. Pharm.* – 1986. – V. 33, N. 1. – P. 201–217.
22. Berge, S. M. *Pharmaceutical Salts* / S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse // *J. Pharm. Sci.* – 1977. – V. 66, N. 1. – P. 1–19.
23. Babu, N. J. Nangia A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals / N. J. Babu, A. Nangia // *Cryst. Growth Des.* – 2011. – V. 11, N. 7. – P. 2662–2679.
24. Hilfiker, R. *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry Solid Form and Drug Development* / R. Hilfiker, M. Von Raumer. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2006. – 496 P.
25. Aguiar, A. J. Dissolution Behavior of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate and Mefenamic Acid / A. J. Aguiar, J. E. Zelmer // *J. Pharm. Sci.* – 1969. – V. 58, N. 8. – P. 983–987.
26. Aguiar, A. J. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate / A. J. Aguiar, J. Krc, A. W. Kinkel, J. C. Samyn // *J. Pharm. Sci.* – 1967. – V. 56, N. 7. – P. 847–853.
27. Bauer, J. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism / J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris // *Pharm. Res.* – 2001. – V. 18, N. 6. – P. 859–866.
28. Saifee, M. Drug polymorphism: A review / M. Saifee, N. Inamdar, D. L. Dhamecha, A. A. Rathi // *Int. J. Heal. Res.* – 2009. – V. 2, N. 4. – P. 291–306.
29. Brittain H.G. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* / H. G. Brittain // *Drugs and the pharmaceutical sciences.* – 2016. – V. 192. – P. 1–640
30. Schultheiss, N. *Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties* / N. Schultheiss, A. Newman // *Cryst. Growth Des.* – 2009. – V. 9, N. 6. – P. 2950–2967.
31. Jung, M.S. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals / M. S. Jung, J. S. Kim, M. S. Kim, A. Alhalaweh, W. Cho, S. J. Hwang, S. P. Velaga // *J. Pharm.*

Pharmacol. – P 2010. – P V. 62, N. 11. P. – P 1560–1568.

32. McNamara, D.P. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API / D. P. McNamara, S. L. Childs, J. Giordano, A. Iarriccio, J. Cassidy, M. S. Shet, R. Mannion, E. O'Donnell, A. Park // *Pharm. Res.* – 2006. – V. 23, N. 8. – P. 1888–1897.

33. Hancock, B.C. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? / B. C. Hancock, M. Parks // *Pharm. Res.* – 2000. – V. 17, N. 4. – P. 397–404.

34. Huang, L.F. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates / L. F. Huang, W. Q. Tong // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004. – V. 56, N. 3. – P. 321–334.

35. Greco, K. Crystallization of amorphous indomethacin during dissolution: Effect of processing and annealing / K. Greco, R. Bogner // *Mol. Pharm.* – 2010. – V. 7, N. 5. P. – 1406–1418.

36. Dengale, S.J. Recent advances in co-amorphous drug formulations / S. J. Dengale, H. Grohgan, T. Rades, K. Löbmann // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – V. 100. – P. 116–125.

37. Patel, B.B. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement / B. B. Patel, J. K. Patel, S. Chakraborty, D. Shukla // *Saudi Pharm. J. King Saud University*, – 2015. – V. 23, N. 4. – P. 352–365.

38. Singh, A. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions / A. Singh, G. Van den Mooter // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – V. 100. – P. 27–50.

39. Singh, S. A Review on Spray Drying : Emerging / S. Singh, D. Dixit // *Int. J. Appl. Eng. Technol.* – 2014. – V. 4, N. 1. – P. 1–8.

40. Paudel, A. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations / A. Paudel, Z. A. Worku, J. Meeus, S. Guns, G. Van Den Mooter // *Int. J. Pharm.* – 2013. – V. 453, N. 1. – P. 253–284.

41. Usmanova, L.S. Microspherical Particles of Solid Dispersion of Polyvinylpyrrolidone K29-32 for Inhalation Administration / L. S. Usmanova, M.

- A. Ziganshin, I. T. Rakipov, N. M. Lyadov, A. E. Klimovitskii, T. A. Mukhametzyanov, A. V. Gerasimov // *Biomed Res. Int.* – 2018. – V. 2018. – P. 1–12.
42. Boldyrev, A. Formation of microspherical particles of albumin with model drug using spray drying process / A. Boldyrev, M. Ziganshin, T. Mukhametzyanov, A. Klimovitskii, N. Lyadov, A. Gerasimov // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2019. – V. 9, N. 6. – P. 4605–4611.
43. Kasper, J.C. Recent advances and further challenges in lyophilization / J. C. Kasper, G. Winter, W. Friess // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, N. 2. – P. 162–169.
44. Franks, F. Freeze-drying of bioproducts: Putting principles into practice / F. Franks // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 1998. – V. 45, N. 3. – P. 221–229.
45. Imakoma, H. Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products / H. Imakoma, M. Okazaki // *Powder Technology Handbook.* – 2006. – V. 206. – P. 649–656.
46. Craig, D.Q.M. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: Glassy drugs and freeze dried systems / D. Q. M. Craig, P. G. Royall, V. L. Kett, M. L. Hopton // *Int. J. Pharm.* – 1999. – V. 179, N. 2. – P. 179–207.
47. Liu, J. Physical characterization of pharmaceutical formulations in frozen and freeze-dried solid states: Techniques and applications in freeze-drying development / J. Liu // *Pharm. Dev. Technol.* – 2006. – V. 11, N. 1. – P. 3–28.
48. Ekenlebie, E. Short cycle times for cost-efficient processing in lyophilized formulations / E. Ekenlebie, A. Ingham // *Am. Pharm. Rev.* – 2011. – V. 14, N. 6. – P. 81–86.
49. Elgindy, N. Lyophilization monophasic solution technique for improvement of the physicochemical properties of an anticancer drug, flutamide / N. Elgindy, K. Elkhodairy, A. Molokhia, A. Elzoghby // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2010. – V. 74, N. 2. – P. 397–405.
50. Ogienko, A.G. A new method of producing monoclinic paracetamol suitable for direct compression / A. G. Ogienko, E. V. Boldyreva, A. Manakov, V. V. Boldyrev,

- A. S. Yunoshev, A. A. Ogienko, S. A. Myz, A. I. Ancharov, A. F. Achkasov, T. N. Drebuschak // *Pharm. Res.* – 2011. – V. 28, N. 12. – P. 3116–3127.
51. Thiry, J. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up / J. Thiry, F. Krier, B. Evrard // *Int. J. Pharm.* – 2015. – V. 479, N. 1. – P. 227–240.
52. Breitenbach, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology / J. Breitenbach // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2002. – V. 54, N. 2. – P. 107–117.
53. Vynckier, A.K. Hot-melt co-extrusion for the production of fixed-dose combination products with a controlled release ethylcellulose matrix core / A. K. Vynckier, L. Dierickx, L. Saerens, J. Voorspoels, Y. Gonnissen, T. De Beer, C. Vervaet, J. P. Remon // *Int. J. Pharm.* – 2014. – V. 464, N. 1. – P. 65–74.
54. Douglas, P. Analysis of in vitro drug dissolution from PCL melt extrusion / P. Douglas, G. Andrews, D. Jones, G. Walker // *Chem. Eng. J.* – 2010. – V. 164, N. 2. – P. 359–370.
55. Lapuk, S.E. Kinetic stability of amorphous solid dispersions with high content of the drug: A fast scanning calorimetry investigation / S. E. Lapuk, L. S. Zubaidullina, M. A. Ziganshin, T. A. Mukhametzhanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // *Int. J. Pharm.* – 2019. – V. 562. – P. 113–123.
56. Fu, Q. A physically stabilized amorphous solid dispersion of nisoldipine obtained by hot melt extrusion / Q. Fu, M. Fang, Y. Hou, W. Yang, J. Shao, M. Guo, M. Li, J. Li, Y. Wang, Z. He, J. Sun // *Powder Technol.* – 2016. – V. 301. – P. 342–348.
57. Rams-Baron, M. Amorphous drugs: Benefits and challenges / M. Rams-Baron, R. Jachowicz, E. Boldyreva, D. Zhou, W. Jamroz, M. Paluch – North Chicago: Springer, 2018. – 230 P.
58. Mahmah, O. A comparative study of the effect of spray drying and hot-melt extrusion on the properties of amorphous solid dispersions containing felodipine / O. Mahmah, R. Tabbakh, A. Kelly, A. A. Paradkar // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2014. – V. 66, N. 2. – P. 275–284.
59. Hülsmann, S. Melt extrusion - An alternative method for enhancing the

- dissolution rate of β -estradiol hemihydrate / S. Hülsmann, T. Backensfeld, S. Keitel, R. Bodmeier // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2000. – V. 49, N. 3. – P. 237–242.
60. Surasarang, S.H. Pharmaceutical cryogenic technologies / S.H. Surasarang, R.O. Williams // *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series.* – 2016. – V. 22. – P. 527–607
61. Yang, W. Pharmaceutical Cryogenic Technologies / W. Yang, D. E. Owens, R. O. Williams – New York: Springer, 2012. 443–500 P.
62. Engstrom, J.D. Morphology of protein particles produced by spray freezing of concentrated solutions / J. D. Engstrom, D. T. Simpson, E. S. Lai, R. O. Williams, K. P. Johnston // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007. – V. 65, N. 2. – P. 149–162.
63. Xu, W.J. Enhanced dissolution and oral bioavailability of valsartan solid dispersions prepared by a freeze-drying technique using hydrophilic polymers / W. J. Xu, H. J. Xie, Q. R. Cao, L. L. Shi, Y. Cao, X. Y. Zhu, J. H. Cui // *Drug Deliv.* – 2016. – V. 23, N. 1. – P. 41–48.
64. Hu, J. Rapid release tablet formulation of micronized danazol powder produced by spray-freezing into liquid (SFL) / J. Hu, K.P. Johnston, R.O. Williams // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2004. – V. 14, N. 4. – P. 305–311.
65. Rogers, T.L. Micronized powders of a poorly water soluble drug produced by a spray-freezing into liquid-emulsion process / Rogers, T. L.; K. A. Overhoff, P. Shah, P. Santiago, M. J. Yacaman, K. P. Johnston, R. O. Williams // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2003. – V. 55, N. 2. – P. 161–172.
66. Norman, J. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products / J. Norman, R. D. Madurawe, C. M. V. Moore, M. A. Khan, A. Khairuzzaman // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2017. – V. 108. – P. 39–50.
67. Goyanes, A. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing / A. Goyanes, H. Chang, D. Sedough, G. B. Hatton, J. Wang, A. Buanz, S. Gaisford, A. W. Basit // *Int. J. Pharm.* – 2015. – V. 496, N. 2. – P. 414–420.
68. Genina, N. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices / N. Genina, J. Holländer, H. Jukarainen, E. Mäkilä,

- J. Salonen, N. Sandler // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2016. – V. 90. – P. 53–63.
69. Bracaglia, L. G. Controlled delivery of tissue inductive factors in a cardiovascular hybrid biomaterial scaffold / L. G. Bracaglia, M. Messina, C. Vantucci, H. Baker, A. Pandit, J. P. Fisher, // *Acta Biomater.* – 2017. – V. 3. – P. 1350–1358.
70. Guo, N. Additive manufacturing: Technology, applications and research needs / N. Guo, M.C. Leu // *Front. Mech. Eng.* – 2013. – V. 8, N. 3. – P. 215–243.
71. Zhang, J. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets / J. Zhang, X. Feng, H. Patil, R. V. Tiwari, M. A. Repka // *Int. J. Pharm.* – 2017. – V. 519, N. 1–2. – P. 186–197.
72. Jamróz, W. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole / W. Jamróz, M. Kurek, E. Łyszczarz, J. Szafraniec, J. Knapik-Kowalczyk, K. Syrek, M. Paluch, R. Jachowicz // *Int. J. Pharm.* – 2017. – V. 533, N. 2. – P. 413–420.
73. Goyanes, A. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets / A. Goyanes, M. Kobayashi, R. Martínez-Pacheco, S. Gaisford, A. W. Basit // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 514, N. 1. – P. 290–295.
74. Chai, X. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone / X. Chai, H. Chai, X. Wang, J. Yang, J. Li, Y. Zhao, W. Cai, T. Tao, X. Xiang // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7, N. 1. – P. 1–9.
75. Goole, J. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems / J. Goole, K. Amighi // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 499, N. 1. – P. 376–394.
76. Clement, S. Narrowing down equipment choices for particle-size reduction / S. Clement, H. Purutyan // *Chem. Eng. Prog.* – 2002. – V. 98, N. 6. – P. 50–54.
77. Friedrich, A.J. Size reduction overview: Shear, compression, and impact / A. J. Friedrich // *Powder bulk Eng.* – 2001. – V. 15, N. 6. – P. 19–25.
78. Spencer, R. Sizing up grinding mills / R. Spencer, B. Dalder // *Chem. Eng.* – 1997. – V. 104, N. 4. – P. 84–87.
79. Rabinow, B.E. Nanosuspensions in drug delivery / B. E. Rabinow // *Nat. Rev.*

Drug Discov. – 2004. – V. 3, N. 9. P. – 785–796.

80. Sharma P. Effect of wet milling process on the solid state of indomethacin and simvastatin / P. Sharma, W.A. Denny, S. Garg // *Int. J. Pharm.* – 2009. – V. 380, N. 1. – P. 40–48.

81. Bentham, A.C. Fluidised-bed jet milling of pharmaceutical powders / A. C. Bentham, C. C. Kwan, R. Boerefijn, M. Ghadiri // *Powder Technol.* – 2004. – V. 141, N. 3. – P. 233–238.

82. Tangsathitkulchai, C. Effects of slurry concentration and powder filling on the net mill power of a laboratory ball mill / C. Tangsathitkulchai // *Powder Technol.* – 2003. – V. 137, N. 3. – P. 131–138.

83. Chaumeil J. C. Micronization: A method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs / J. C. Chaumeil // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 1998. – V. 20, N. 3. – P. 211–215.

84. Kesisoglou, F. Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation / F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – V. 59, N. 7. – P. 631–644.

85. Fisher E.S. Milling of Active Pharmaceutical Ingredients // *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Volume IV)*. CRC Press, 2020. P. 2339–2351.

86. Steckel H. Effect of milling and sieving on functionality of dry powder inhalation products / H. Steckel, P. Markefka, H. TeWierik, R. Kammelar // *Int. J. Pharm.* – 2006. – V. 309, N. 1. – P. 51–59.

87. Kumar, A. *Nanomedicine in Drug Delivery* / A. Kumar, A. E. Saienni, N. Dixit – Boca Raton: CRC Press, 2013. 23–42 P.

88. Rasenack, N. Müller B.W. Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques / N. Rasenack, B.W. Müller // *Pharm. Dev. Technol.* – 2004. – V. 9, N. 1. – P. 1–13.

89. Clark, A.R. *Formulation of Proteins for Pulmonary Delivery* / A. R. Clark, C. L. Stevenson, S. J. Shire // *Protein Formul. Deliv. M.* – New York: CRC Press, 2020. 237–272. P.

90. Peltonen, L. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: Critical process

parameters, particle fracturing and stabilization methods / L. Peltonen, J. Hirvonen // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – V. 62, N. 11. – P. 1569–1579.

91. Shoyele, S.A. Cawthorne S. Particle engineering techniques for inhaled biopharmaceuticals / S. A. Shoyele // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2006. – V. 58, N. 9–10. – P. 1009–1029.

92. Chikhalia, V. The effect of crystal morphology and mill type on milling induced crystal disorder / S. A. Shoyele, S. Cawthorne // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – V. 27, N. 1. – P. 19–26.

93. Shakhtshneider, T.P. Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation / T.P. Shakhtshneider // *Solid State Ionics.* – 1997. – V. 101–103, N. 1. – P. 851–856.

94. Desprez, S. Descamps M. Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling / S. Desprez, M. Descamps // *J. Non. Cryst. Solids.* – 2006. – V. 352, N. 42 – P. 4480–4485.

95. Kaneniwa, N. Effect of Grinding on the Transformations of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate / N. Kaneniwa, M. Otsuka // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – V. 33, N. 4. – P. 1660–1668.

96. Herbert, A. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets* / L. Lachman, J. Schwartz, H. A. Lieberman. – New York: Marcel Dekker, 1990. – 287 P.

97. Ruckenstein, E. Recent developments in the kinetic theory of nucleation / E. Ruckenstein, Y.S. Djikaev // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2005. – V. 118, N. 1. – P. 51–72.

98. Adrjanowicz, K. Exploring the Crystallization Tendency of Glass-Forming Liquid Indomethacin in the T-p Plane by Finding Different Iso-Invariant Points / K. Adrjanowicz, K. Koperwas, G. Szklarz, M. Tarnacka, M. Paluch // *Cryst. Growth Des.* – 2016. – V. 16, N. 12. – P. 7000–7010.

99. Jungblut, S. Pathways to self-organization: Crystallization via nucleation and growth / S. Jungblut, C. Dellago // *Eur. Phys. J. E.* – 2016. – V. 39, N. 8. – P. 1–38

100. Sosso G.C. e.a. Crystal Nucleation in Liquids: Open Questions and Future Challenges in Molecular Dynamics Simulations / G. C. Sosso, J. Chen, S. J. Cox,

- M. Fitzner, P. Pedevilla, A. Zen, A. Michaelides // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, N. 12. – P. 7078–7116.
101. Gerges, J. Predictive Calculation of the Crystallization Tendency of Model Pharmaceuticals in the Supercooled State from Molecular Dynamics Simulations / J. Gerges, F. Affouard // *J. Phys. Chem. B.* – 2015. – V. 119, N. 33. – P. 10768–10783.
102. Kelton, K.F. Crystal Nucleation in Liquids and Glasses / K.F. Kelton // *Solid State Physics - Advances in Research and Applications.* – 1991. – V. 45. – P. 75–177 p.
103. Sandhu, H. Overview of Amorphous Solid Dispersion Technologies / H. Sandhu, N. Shah, H. Chokshi, A. W. Malick // *Advances in Delivery Science and Technology.* – 2014. – V.1 – P. 91–122
104. Bai, X.M. Calculation of solid-liquid interfacial free energy: A classical nucleation theory based approach / X.M. Bai, M. Li // *J. Chem. Phys.* – 2006. – V. 124, N. 12. – P. 124707.
105. Pirzadeh, P. Interfacial free energy: An entropy portent to energy changes / P. Pirzadeh, E.N. Beaudoin, P.G. Kusalik // *Cryst. Growth Des.* – 2012. – V. 12, N. 1. – P. 124–128.
106. Pfister, C. E. Interface free energy or surface tension: definition and basic properties // *arXiv Prepr. arXiv: 0911.5232.* – 2009. – P. 1–20.
107. Wu, D. T. Nucleation and the solid-liquid interfacial free energy / D. T. Wu, L. Gránásy, F. Spaepen // *MRS Bull.* – 2004. – V. 29, N. 12. – P. 945–950.
108. Jones, D. R. H. The free energies of solid-liquid interfaces / D. R. H. Jones // *J. Mater. Sci.* – 1974. – V. 9, N. 1. – P. 1–17.
109. Laird, B. B. Direct calculation of the crystal-melt interfacial free energy via molecular dynamics computer simulation / B. B. Laird, R. L. Davidchack // *J. Phys. Chem. B.* – 2005. – V. 109, N. 38. – P. 17802–17812.
110. Schmelzer, J.W.P. Crystallization of glass-forming liquids: Specific surface energy / J. W. P. Schmelzer, A. S. Abyzov // *J. Chem. Phys.* – 2016. – V. 145, N. 6. – P. 064512.

111. Nascimento, M.L.F. Does viscosity describe the kinetic barrier for crystal growth from the liquidus to the glass transition? / M. L. F. Nascimento, E. Dutra Zanotto // *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 133, N. 17. – P. 174701
112. Fokin, V.M. Homogeneous crystal nucleation in silicate glasses: A 40 years perspective / V. M. Fokin, E. D. Zanotto, N. S. Yuritsyn, J. W. P. Schmelzer // *J. Non. Cryst. Solids.* – 2006. – V. 352, N. 26. – P. 2681–2714.
113. Andronis, V. Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state / V. Andronis, G. Zografi // *J. Non. Cryst. Solids.* – 2000. – V. 271, N. 3. – P. 236–248.
114. Zheng, Q. Viscosity of glass-forming systems / Q. Zheng, J.C. Mauro // *J. Am. Ceram. Soc.* – 2017. – V. 100, N. 1. – P. 6–25.
115. Trasi, N. S. Nucleation and crystal growth of amorphous nilutamide-unusual low temperature behavior / N. S. Trasi, L. S. Taylor // *CrystEngComm.* – 2014. – V. 16, N. 31. – P. 7186–7195.
116. Baird, J.A. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts / J. A. Baird, B. Van Eerdenbrugh, L. S. Taylor // *J. Pharm. Sci.* – 2010. – V. 99, N. 9. – P. 3787–3806.
117. Baird, J. A. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques / J. A. Baird, L. S. Taylor // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2012. – V. 64, N. 5. – P. 396–421.
118. Ray, C.S. A new DTA method for measuring critical cooling rate for glass formation / C. S. Ray, S. T. Reis, R. K. Brow, W. Höland, V. Rheinberger // *J. Non. Cryst. Solids.* – 2005. – V. 351, N. 16. – P. 1350–1358.
119. Lapuk, S. E. Kinetic stability of amorphous dipyrindamole: A fast scanning calorimetry investigation / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // *Int. J. Pharm.* – 2020. – V. 574. – P. 118890.
120. Kaushal, A.M. Thermodynamic behavior of glassy state of structurally related compounds / A.M. Kaushal, A.K. Bansal // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2008. – V. 69, N. 3. – P. 1067–1076.
121. Damian, F. Thermal characterization of the antiviral drug UC-781 and

stability of its glass / F. Damian // *Thermochim. Acta.* – 2001. – V. 366, N. 1. – P. 61–69.

122. Blaabjerg, L.I. Glass forming ability of amorphous drugs investigated by continuous cooling and isothermal transformation / L. I. Blaabjerg, E.Lindenberg, K. Löbmann, H. Grohganz, T. Rades // *Mol. Pharm.* – 2016. – V. 13, N. 9. – P. 3318–3325.

123. Blaabjerg, L.I. Influence of preparation pathway on the glass forming ability / L. I. Blaabjerg, E. Lindenberg, T. Rades, H. Grohganz, K. Löbmann // *Int. J. Pharm.* – 2017. – V. 521, N. 1. – P. 232–238.

124. Pawar, Y. B. Phase behavior and oral bioavailability of amorphous Curcumin / Y. B. Pawar, G. Shete, D. Popat, A. K. Bansal // *Eur. J. Pharm.* – 2012. – V. 47, N. 1. – P. 56–64.

125. Din, S. U. Investigation into the Stability, Crystallization Kinetics, and Heating Rate Dependent Crystallization of Amorphous Posaconazole / S. U. Din, H. Hughes, N. J. O'Reilly, H. Cathcart, T. O'Ceallaigh, E. Ndzie, P. McLoughlin // *Cryst. Growth Des.* – 2020. – V. 20, N. 8. – P. 5129–5142.

126. Perepezko, J.H. Nanocalorimetry measurements of metastable states / J. H. Perepezko, T.W. Glendenning, J. Q. Wang // *Thermochim. Acta.* – 2015. – V. 603. – P. 24–28.

127. Schmelzer, J.W.P. Crystallization of glass-forming liquids: Maxima of nucleation, growth, and overall crystallization rates / J. W. P. Schmelzer, A. S. Abyzov, V. M. Fokin, C. Schick, E. D. Zanotto // *J. Non. Cryst. Solids.* – 2015. – V. 429. – P. 24–32.

128. Li, J.C.M. Chang P. Self-diffusion coefficient and viscosity in liquids / J. C. M. Li, P. Chang // *J. Chem. Phys.* – 1955. – V. 23, N. 3. – P. 518–520.

129. Dyre, J. C. Local elastic expansion model for viscous-flow activation energies of glass-forming molecular liquids / J. C. Dyre, N. B. Olsen, T. Christensen // *Phys. Rev. B.* – 1996. – V. 53, N. 5. – P. 2171–2174.

130. Phan, A. D. Theoretical model for the structural relaxation time in coamorphous drugs / A. D. Phan, J. Knapik-Kowalczyk, M. Paluch, T. X. Hoang,

- K. Wakabayashi // *Mol. Pharm.* – 2019. – V. 16, N. 7. – P. 2992–2998.
131. Bhardwaj, S.P. Mechanism of amorphous itraconazole stabilization in polymer solid dispersions: Role of molecular mobility / S. P. Bhardwaj, K. K. Arora, E. Kwong, A. Templeton, S. D. Clas, R. Suryanarayanan // *Mol. Pharm.* – 2014. – V. 11, N. 11. – P. 4228–4237.
132. Sibik, J. Predicting Crystallization of Amorphous Drugs with Terahertz Spectroscopy / J. Sibik, K. Löbmann, T. Rades, J. A. Zeitler // *Mol. Pharm.* – 2015. – V. 12, N. 8. – P. 3062–3068.
133. Sibik, J. Direct measurement of molecular mobility and crystallisation of amorphous pharmaceuticals using terahertz spectroscopy / J. Sibik, J. A. Zeitler // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – V. 100. – P. 147–157.
134. Sibik, J. Crystallization and phase changes in paracetamol from the amorphous solid to the liquid phase / J. Sibik, M. J. Sargent, M. Franklin, J. A. Zeitler // *Mol. Pharm.* – 2014. – V. 11, N. 4. – P. 1326–1334.
135. Ueda, K. Application of solid-state ¹³C relaxation time to prediction of the recrystallization inhibition strength of polymers on amorphous felodipine at low polymer loading / K. Ueda, H. Okada, Z. Zhao, K. Higashi, K. Moribe // *Int. J. Pharm.* – 2020. – V. 581. – P. 119300.
136. Aso, Y. Relationship between the crystallization rates of amorphous nifedipine, phenobarbital, and flopropione, and their molecular mobility as measured by their enthalpy relaxation and ¹H NMR relaxation times / Y. Aso, S. Yoshioka, S. Kojima // *J. Pharm. Sci.* – 2000. – V. 89, N. 3. – P. 408–416.
137. Vogel, H. Das temperaturabhängigkeitsgesetz der viskosität von flüssigkeiten / H. Vogel // *Phys. Z.* – 1921. – V. 22. – P. 645–646.
138. Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses / G. S. Fulcher // *J. Am. Ceram. Soc.* – 1925. – V. 8, N. 6. – P. 339–355.
139. Tammann, G. Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei unterkühlten Flüssigkeiten / G. Tammann, W. Hesse // *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie.* – 1926. – V. 156, N. 1. – P. 245–257.
140. Moynihan, C. T. Dependence of the Fictive Temperature of Glass on Cooling

Rate / C. T. Moynihan, A. J. Easteal, M. A. De Bolt, J. Tucker // *J. Am. Ceram. Soc.* – 1976. – V. 59, N. 1. – P. 12–16.

141. Andronis, V. The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity / V. Andronis, G. Zografi // *Pharm. Res. Springer*, – 1998. – V. 15, N. 6. – P. 835–842.

142. Hancock, B. C. A pragmatic test of a simple calorimetric method for determining the fragility of some amorphous pharmaceutical materials / B. C. Hancock, C. R. Dalton, M. J. Pikal, S. L. Shamblin // *Pharm. Res.* – 1998. – V. 15, N. 5. – P. 762–767.

143. Böhmer, R. Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers / R. Böhmer, K. L. Ngai, C. A. Angell, D. J. Plazek, // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 99, N. 5. – P. 4201–4209.

144. Hancock, B. C. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems / B. C. Hancock, G. Zografi // *J. Pharm. Sci.* – 1997. – V. 86, N. 1. – P. 1.

145. Crowley, K. J. The use of thermal methods for predicting glass-former fragility / K. J. Crowley, G. Zografi // *Thermochim. Acta.* – 2001. – V. 380, N. 2. – P. 79–93.

146. Zhou, D. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility / D. Zhou, G. G. Z. Zhang, D. Law, D. J. W. Grant, E. A. Schmitt // *J. Pharm. Sci.* – 2002. – V. 91, N. 8. – P. 1863–1872.

147. Ediger, M.D. Supercooled liquids and glasses / M. D. Ediger, C. A. Angell, S. R. Nagel // *J. Phys. Chem.* – 1996. – V. 100, N. 31. – P. 13200–13212.

148. Mao, C. Time-dependence of molecular mobility during structural relaxation and its impact on organic amorphous solids: An investigation based on a calorimetric approach / C. Mao, S. P. Chamarthy, R. Pinal // *Pharm. Res.* – 2006. – V. 23, N. 8. – P. 1906–1917.

149. Minakov, A. High-speed dynamics of temperature distribution in ultrafast (up to 10^8 K/s) chip-nanocalorimeters, measured by infrared thermography of high

resolution / A. Minakov, J. Morikawa, E. Zhuravlev, M. Ryu, A. W. Van Herwaarden, C. Schick // *J. Appl. Phys.* – 2019. – V. 125, N. 5. – P. 054501.

150. Schawe, J. E. K. Measurement of the thermal glass transition of polystyrene in a cooling rate range of more than six decades / J. E. K. Schawe // *Thermochim. Acta.* – 2015. – V. 603. – P. 128–134.

151. Gutzow, I. S. *The Vitreous State: Thermodynamics, Structure, Rheology, and Crystallization* / I. S. Gutzow, J. W. P. Schmelzer – New York: Springer, 2013. – P. 395.

152. Vyazovkin, S. ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data / S. A. Vyazovkin, K. Burnham, J. M. Criado, L. A. Pérez-Maqueda, C. Popescu, N. Sbirrazzuoli // *Thermochim. Acta.* – 2011. – V. 520, N. 1. – P. 1–19.

153. Chatteraj, S. Effect of heating rate and kinetic model selection on activation energy of nonisothermal crystallization of amorphous felodipine / S. Chatteraj, C. Bhugra, Z. J. Li, C. C. Sun // *J. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 103, N. 12. – P. 3950–3957.

154. Baghel, S. An investigation into the crystallization tendency/kinetics of amorphous active pharmaceutical ingredients: A case study with dipyridamole and cinnarizine / S. Baghel, H. Cathcart, W. Redington, N. J. O'Reilly // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2016. – V. 104. – P. 59–71.

155. Nikolakakis, I. Crystallization kinetics of orthorhombic paracetamol from supercooled melts studied by non-isothermal DSC / I. Nikolakakis, K. Kachrimanis // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2017. – V. 43, N. 2. – P. 257–263.

156. Zhou, D. Crystallization kinetics of amorphous nifedipine studied by model-fitting and model-free approaches / D. Zhou, E. A. Schmitt, G. G. Zhang, D. Law, S. Vyazovkin, C. A. Wight, D. J. W. Grant // *J. Pharm. Sci.* 2003. V. 92, N. 9. P. 1779–1792.

157. Thakral, S. Recent advances in the characterization of amorphous pharmaceuticals by X-ray diffractometry / S. Thakral, M. W. Terban, N. K. Thakral, R. Suryanarayanan // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – V. 100. – P. 183–193.

158. Sinclair, W. Physical stability and recrystallization kinetics of amorphous

ibipinabant drug product by Fourier transform Raman spectroscopy / W. Sinclair, M. Leane, G. Clarke, A. Dennis, M. Tobbyn, P. Timmins // *J. Pharm. Sci.* – 2011. – V. 100, N. 11. – P. 4687–4699.

159. Ezquerra, T.A. Molecular dynamics of the α relaxation during crystallization of a glassy polymer: A real-time dielectric spectroscopy study / T. A. Ezquerra, J. Majszczyk, F. J. Baltà-Calleja, E. López-Cabarcos, K. H. Gardner, B. S. Hsiao // *Phys. Rev. B.* – 1994. – V. 50, N. 9. – P. 6023–6031.

160. Yang, J. An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions / J. Yang, K. Grey, J. Doney // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 384, N. 1. – P. 24–31.

161. Kolodziejczyk, K. Isothermal cold crystallization kinetics study of sildenafil / K. Kolodziejczyk, K. Grzybowska, Z. Wojnarowska, M. Dulski, L. Hawelek, M. Paluch // *Cryst. Growth Des.* – 2014. – V. 14, N. 7. – P. 3199–3209.

162. Kolodziejczyk K. e.a. Relaxation dynamics and crystallization study of sildenafil in the liquid and glassy states / K. Kolodziejczyk, M. Paluch, K. Grzybowska, A. Grzybowski, Z. Wojnarowska, L. Hawelek, J. D. Ziolo, // *Mol. Pharm.* – 2013. – V. 10, N. 6. – P. 2270–2282.

163. Din, S.U. Investigation into the Stability, Crystallization Kinetics, and Heating Rate Dependent Crystallization of Amorphous Posaconazole / S. U. Din, H. Hughes, N. J. O'Reilly, H. Cathcart, T. O'Ceallaigh, E. Ndzie, P. McLoughlin // *Cryst. Growth Des.* – 2020. – V. 20, N. 8. – P. 5129–5142.

164. Watson, E.S. A Differential Scanning Calorimeter for Quantitative Differential Thermal Analysis. / E. S. Watson, M. J. O'Neill, J. Justin, N. Brenner // *Anal. Chem.* – 1964. – V. 36, N. 7. – P. 1233–1238.

165. Boersma, S. L. A Theory of Differential Thermal Analysis and New Methods of Measurement and Interpretation / S. L. Boersma // *J. Am. Ceram. Soc.* – 1955. – V. 38, N. 8. – P. 281–284.

166. Schick, C. Calorimetry / C. Schick // *Polymer Science: A Comprehensive Reference.* – 2012. – V. 2. – P. 793–823.

167. Jariyavidyanont, K. Experimental analysis of lateral thermal inhomogeneity

- of a specific chip-calorimeter sensor / K. Jariyavidyanont, A. Abdelaziz, R. Androsch, C. Schick // *Thermochim. Acta.* – 2019. – V. 674. – P. 95–99.
168. Poel, G. Vanden. Performance and calibration of the Flash DSC 1, a new, MEMS-based fast scanning calorimeter / G. Vanden Poel, D. Istrate, A. Magon, V. Mathot // *J. Therm. Anal. Calorim.* –2012. –V. 110, N. 3. –P. 1533–1546.
169. Moynihan, C. T. Dependence of the glass transition temperature on heating and cooling rate / C. T. Moynihan, A. J. Easteal, J. Wilder, J. Tucker // *J. Phys. Chem.* – 1974. – V. 78, N. 26. – P. 2673–2677.
170. Friedman, H. L. Kinetics of thermal degradation of char-forming plastics from thermogravimetry. Application to a phenolic plastic / H. L. Friedman // *J. Polym. Sci.* – 2007. – V. 6, N. 1. – P. 183–195.
171. Flynn, J. H. The “temperature integral” - Its use and abuse / J. H. Flynn // *Thermochim. Acta.* – 1997. – V. 300, N. 1. – P. 83–92.
172. Starink, M. J. The determination of activation energy from linear heating rate experiments: A comparison of the accuracy of isoconversion methods/ M. J. Starink // *Thermochim. Acta.* – 2003. – V. 404, N. 1. – P. 163–176.
173. Akahira, T. Method of determining activation deterioration constant of electrical insulating materials / T. Akahira, T. Sunose // *Res. Rep. Chiba Inst. Technol.* – 1971. – V. 16. – P. 22–31.
174. Vyazovkin, S. ICTAC Kinetics Committee recommendations for analysis of multi-step kinetics / S. Vyazovkin, A. K. Burnham, L. Favergeon, N. Koga, E. Moukhina, L. A. Pérez-Maqueda, N. Sbirrazzuoli // *Thermochim. Acta.* – 2020. – V. 689. – P. 178597.
175. Boltz, G. Non-Isothermal Kinetic Methods / I. V. Arkhangel'skii, A.V. Dunaev, I. V. Makarenko, N. A. Tikhonov, S. S. Belyaev, A. V. Tarasov. – Berlin: PRO BUSINESS digital printing Deutschland GmbH, 2013. – 73 P.
176. Málek, J. The applicability of Johnson-Mehl-Avrami model in the thermal analysis of the crystallization kinetics of glasses / J. Málek // *Thermochim. Acta.* – 1995. – V. 267. – P. 61–73.
177. Nakamura, K. Some aspects of nonisothermal crystallization of polymers. I.

Relationship between crystallization temperature, crystallinity, and cooling conditions / K. Nakamura, T. Watanabe, K. Katayama, T. Amano // *J. Appl. Polym. Sci.* – 1972. – V. 16, N. 5. – P. 1077–1091.

178. Reynolds, R. J. W. *Treatise on solid state chemistry* / R. J. W. Reynolds // *Polymer.* – 1977. – V. 18, N. 5. – P. 528.

179. Bradley, J.-C. *Open Melting Point Dataset.* / J.-C. Bradley, A. Williams, A. Lang // May 20, 2014.

180. Pyramides, G. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets / G. Pyramides, J. W. Robinson, S. William Zito // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1995. – V. 13, N. 2. – P. 103–110.

181. Perlovich, G. L. Towards an understanding of the molecular mechanism of solvation of drug molecules: A thermodynamic approach by crystal lattice energy, sublimation, and solubility exemplified by paracetamol, acetanilide, and phenacetin / G. L. Perlovich, T. V. Volkova, A. Bauer-Brandl // *J. Pharm. Sci.* – 2006. – V. 95, N. 10. – P. 2158–2169.

182. Grossjohann, C. *Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties* / C. Grossjohann, D. R. Serrano, K. J. Paluch, P. O'Connell, L. Vella-Zarb, P. Manesiotis, T. McCabe, L. Tajber, O. I. Corrigan, A. M. Healy // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – V. 104, N. 4. – P. 1385–1398.

183. Berbenni, V. Thermoanalytical and spectroscopic characterization of solid state dipyridamole / V. Berbenni, A. Marini, G. Bruni, A. Maggioni, P. Cogliati // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2002. – V. 68, N. 2. – P. 413–422.

184. Bar, I. *Conformational Polymorphism VI: The Crystal and Molecular Structures of Form II, Form 111, and Form V of 4-Amino-N-2-pyridinylbenzenesulfonamide (Sulfapyridine)* / I. Bar, J. Bernstein // *J. Pharm. Sci.* – 1985. – V. 74, N. 3. – P. 255–263.

185. Ito, Y. Exothermic thermal reaction of dopamine with 3,5-dinitrobenzoic acid / Y. Ito, S. Arimoto // *J. Phys. Org. Chem.* – 2003. – V. 16, N. 11. – P. 849–857.

186. Castle, R. N. *The Polymorphism of Sulfapyridine* / R. N. Castle, N. F. Witt //

J. Am. Chem. Soc. – 1946. – V. 68, N. 1. – P. 64–66.

187. Lapuk, S. E. Differential scanning calorimetry investigation of crystallization kinetics and glass-forming ability of sulfonamides / S. E. Lapuk, M. A. Ziganshin, R. A. Larionov, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // J. Non. Cryst. Solids. – 2023. – V. 600. – P. 122038.

188. Lapuk, S. E. Crystallization kinetics and glass-forming ability of rapidly crystallizing drugs studied by Fast Scanning Calorimetry / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Int. J. Pharm. – 2021. – V. 599. – P. 120427.

189. Лапук, С. Е. Кинетическая стабильность и стеклообразующая способность фенацетина по данным сверхбыстрой сканирующей калориметрии / С. Е. Лапук, А. В. Герасимов // Журн. общ. хим. – 2023. – Т. 93, №. 5. – С. 794–800.

190. Lapuk S. E. Kinetic Stability and Glass-Forming Ability of Thermally Labile Quinolone Antibiotics / S. E. Lapuk, T. A. Mukhametzyanov, C. Schick, A. V. Gerasimov // Mol. Pharmaceutics. – 2023. – V. 20, N. 6. – P. 3202–3209.

ПРИЛОЖЕНИЕ

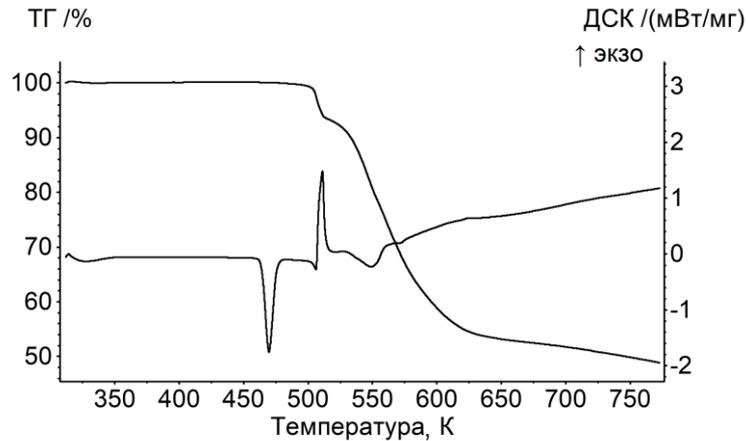


Рис. П1. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфатуанидина.

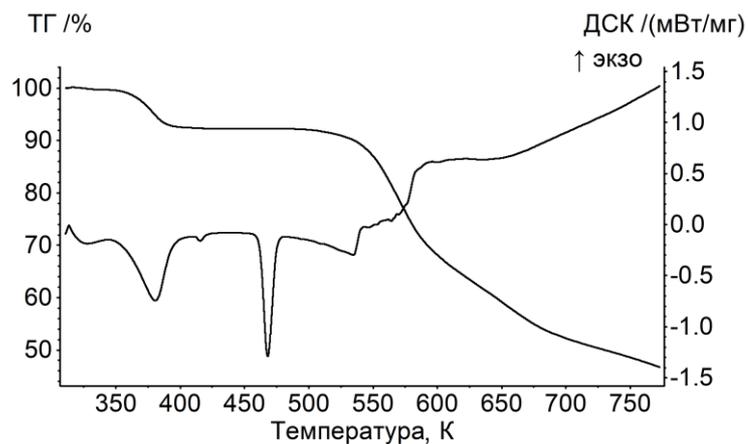


Рис. П2. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфопиридина.

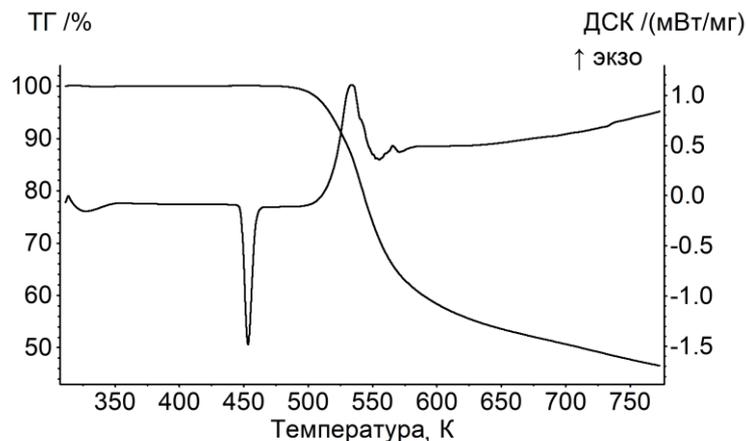


Рис. П3. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфалена.

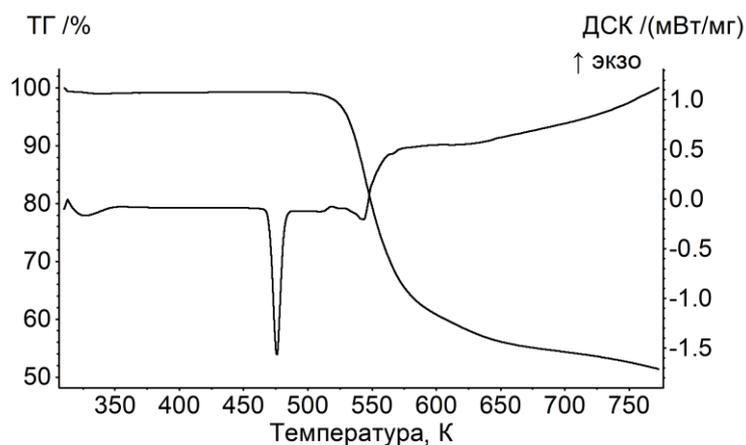


Рис. П4. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфаметазина.

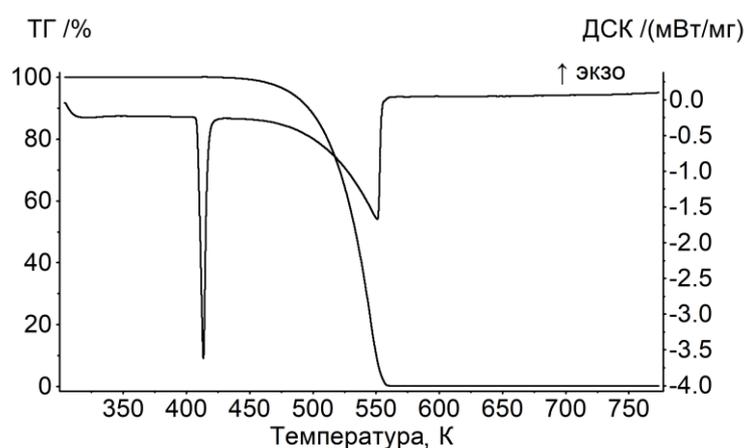


Рис. П5. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин фенацетина.

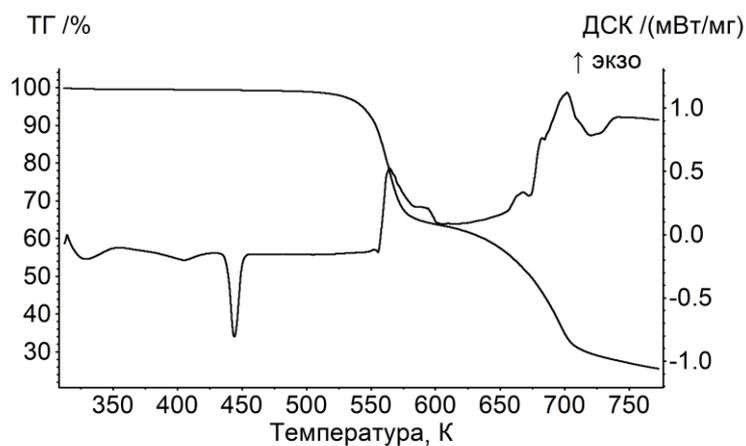


Рис. П6. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин дипиридамола.

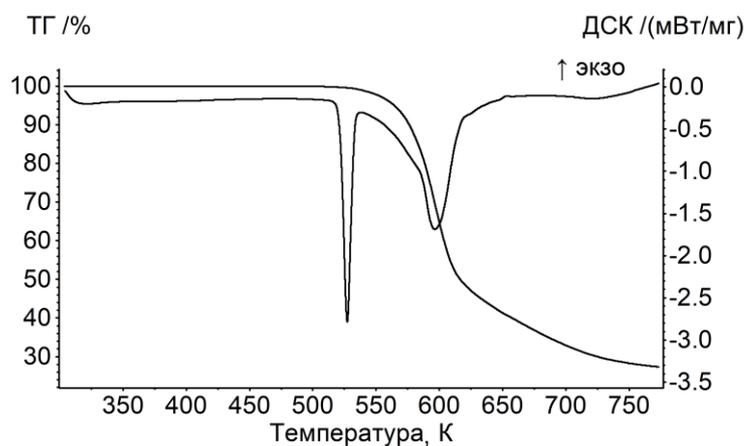


Рис. П7. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин дофамин гидрохлорида.

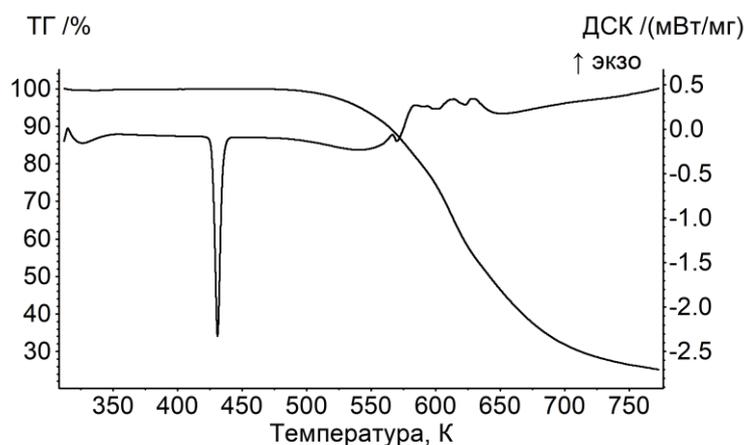


Рис. П8. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин атенолола.

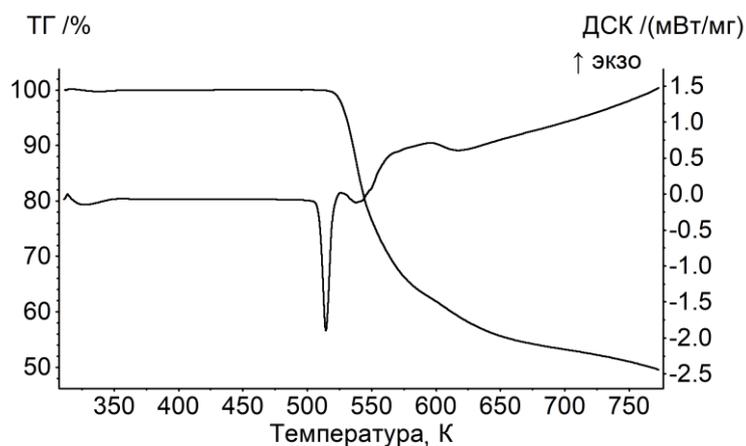


Рис. П9. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфамеразина.

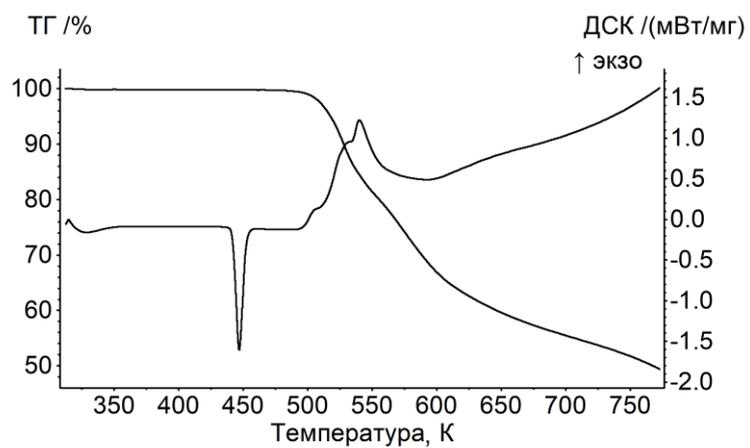


Рис. П10. Кривые ТГ/ДСК нагрева в динамической атмосфере аргона (75 мл/мин) со скоростью 5 К/мин сульфаметоксазола.