

# КИНЕТИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И СТЕКЛООБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ФЕНАЦЕТИНА ПО ДАННЫМ СВЕРХБЫСТРОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ

© 2023 г. С. Е. Лапук<sup>1</sup>, А. В. Герасимов<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,  
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия  
\*e-mail: Alexander.Gerasimov@kpfu.ru

Поступило в редакцию 6 апреля 2023 г.

После доработки 6 апреля 2023 г.

Принято к печати 19 апреля 2023 г.

В настоящей работе методом сверхбыстрой калориметрии был получен аморфный активный фармацевтический ингредиент – фенацетин. Определены критическая скорость охлаждения и кинетическая хрупкость его переохлажденного расплава. Методами изотермической и неизотермической кинетики был изучен процесс холодной кристаллизации фенацетина. Установлено, что наибольшее соответствие между двумя кинетическими подходами наблюдается в случае использования модели кристаллизации Накамуры. Полученные результаты могут найти свое применение при разработке подходов к получению аморфных форм лекарственных препаратов склонных к кристаллизации.

**Ключевые слова:** активный фармацевтический ингредиент, стеклообразующая способность, кинетика кристаллизации, сверхбыстрая калориметрия

**DOI:** 10.31857/S0044460X23050141, **EDN:** DDAQGH

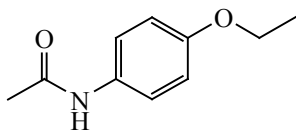
Одним из способов увеличения растворимости активных фармацевтических ингредиентов является их перевод из кристаллического в аморфное состояние. Известно, что аморфная форма веществ лучше растворяется и, следовательно, имеет повышенную биодоступность [1]. Способы получения аморфных лекарственных препаратов можно разделить на две группы: методы плавления и методы испарения растворителя [2]. К методам на основе плавления относятся: экструзия горячего расплава [3], трехмерная (3D) печать [4], микроволновый нагрев [5]. К методам на основе испарения растворителя относятся: распылительная сушка [6], электрораспыление [7], распылительная сублимационная сушка [8].

Со временем аморфные активные фармацевтические ингредиенты могут переходить в кристал-

лическую форму, что сказывается на биодоступности и сроках хранения конечной лекарственной формы. Следовательно, основным недостатком аморфной формы является ее кинетическая и термодинамическая неустойчивость [9].

Исследование кинетической устойчивости аморфной фазы возможно с использованием двух подходов: изотермического и неизотермического. При изотермическом подходе отслеживают появление кристаллической фазы в зависимости от времени [10]. Основными методами, которые находят свое применение в таком подходе являются: спектроскопия в ближней инфракрасной области [11], инфракрасная спектроскопия [12], спектроскопия комбинационного рассеивания света [13], диэлектрическая спектроскопия [14], рентгеновская порошковая дифрактометрия [15], а также

Схема 1.



дифференциальная сканирующая калориметрия [16]. Изотермическое выдерживание вблизи температуры стеклования, приводит к тому, что эксперимент занимает долгое время, что является основным недостатком изотермического подхода.

Ключевым отличием калориметрического метода от других физических и физико-химических методов анализа является возможность изучения кристаллического состояния не только в изотермических, но и в динамических условиях, то есть неизотермическом режиме. Необходимо отметить, что классическая дифференциальная сканирующая калориметрия ограничена скоростями сканирования до 10 К/с. Для увеличения диапазона сканирования применяют метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, основанный на чип-сенсорной технологии. За счет миниатюризации образца возможно достижение скоростей сканирования  $10^6$  К/с и выше [17].

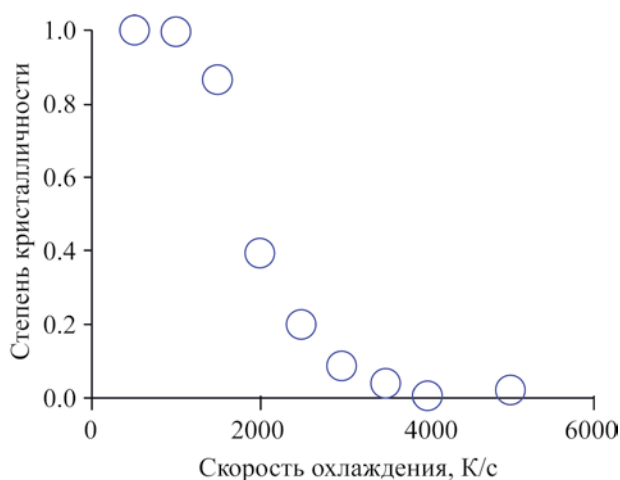
Используя метод неизотермической кинетики для определения кинетического триплета (энергия активации, предэкспоненциальный множитель и модель реакции) и следуя рекомендациям Международной конфедерации по термическому анализу и калориметрии (ICTAC) [18–20], возможно сократить время для определения кинетической устойчивости аморфного состояния и предсказать поведение вещества при температурах близких к температурам хранения. Ранее, методом дифференциальной сканирующей калориметрии, используя модельные и изоконверсионные подходы неизотермической кинетики были определены кинетические параметры процесса кристаллизации ряда лекарственных препаратов. С помощью изоконверсионного подхода были определены энергии активации холодной кристаллизации циннаризина и дипиридамола, которые составили от 83 до 98 кДж/моль и от 79 до 93 кДж/моль соответственно [21], а также фелодипина – 91 кДж/моль [22]. Модельным подходом с помощью уравнения

Аврами–Ерофеева были определены энергии активации холодной кристаллизации парацетамола ( $E_a$  81 кДж/моль) и нифедипина ( $E_a$  130 кДж/моль). В отличие от изоконверсионного подхода, использование модельных методов позволяет одновременно оптимизировать все параметры кинетического триплета с помощью нелинейной регрессии, что обеспечивает более высокую точность.

Необходимо отметить, что для дальнейшего практического получения аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов необходима не только информация об их стабильности, а также знание параметров, отвечающих за стеклообразующую способность расплава. Такими параметрами являются критическая скорость охлаждения расплава и кинетическая хрупкость. Критическая скорость охлаждения – это минимальная скорость охлаждения расплава вещества необходимая для получения полностью аморфного состояния. Кинетическая хрупкость показывает на сколько сильно время релаксации/вязкость изменяется с увеличением температуры.

В данной работе методом сверхбыстрой калориметрии были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации быстро кристаллизующегося лекарственного препарата фенацетина, а также параметры стеклообразующей способности – критическая скорость охлаждения и кинетическая хрупкость его переохлажденного расплава, которые невозможно получить с использованием классической дифференциальной сканирующей калориметрии.

**Критическая скорость охлаждения.** Для определения критической скорости охлаждения расплава лекарственного препарата фенацетина (схема 1), предварительно нагретый образец выше температуры плавления (405 К), охлаждался со скоростями от 500 до 5000 К/с. Далее образец нагревался выше температуры плавления со скоростью 1000 К/с, где фиксировались экзотермический эффект холодной кристаллизации и эндотермический эффект плавления. Критическая скорость охлаждения определялась экспериментально как достижение плато на графике зависимости нормированной скрытой теплоты от предыдущей скорости охлаждения. Скрытая теплота определялась как разница между интегральными значениями тепловых потоков холодной кристал-



**Рис. 1.** Зависимость степени кристалличности фенацетина от предварительной скорости охлаждения его расплава.

лизации и плавления. Изменение количества вещества, связанное с процессом испарения, учитывалось дополнительной нормировкой скрытой теплоты на отношение текущей площади пика плавления к значению, полученному при первом нагреве.

Нормированная скрытая теплота пропорциональна степени кристалличности вещества. Зависимость степени кристалличности от предыдущей скорости охлаждения представлена на рис. 1. Исходя из данных, представленных на рисунке, критическая скорость охлаждения расплава фенацетина составила 4000 К/с. Для дополнительной оценки стеклообразующей способности фенацетина был использован подход, основанный на определении кинетической хрупкости переохлажденной жидкости.

**Кинетическая хрупкость.** Кинетическая хрупкость показывает, насколько сильно изменяются время релаксации и вязкость с изменением температуры и связана с кооперативным движением молекул [23]. Данный параметр используют для характеристики стеклообразного состояния аморфных металлических стекол [24], полимеров [25], органических веществ [26]. Для определения кинетической хрупкости  $m$  была рассчитана кажущаяся энергия активации стеклования  $\Delta E_{T_g}$ , которая равна произведению тангенса угла наклона на графике зависимости натурального логарифма скоро-

сти нагрева от обратной температуры стеклования на газовую постоянную [27]. Предварительно нагретый выше температуры плавления активный фармацевтический ингредиент охлаждали со скоростью выше критической скорости охлаждения (5000 К/с) до 183 К. Далее проводили нагрев со скоростями от 100 до 5000 К/с до температуры 420 К. На кривой нагрева фиксировался перегиб, середина которого была взята за температуру стеклообразного перехода [28].

Кинетическую хрупкость ( $m$ ) вычисляли по уравнению (1) [29]:

$$m = \frac{-\Delta E_{T_g}}{\ln(10)T_g R}, \quad (1)$$

где  $\Delta E_{T_g}$  — кажущаяся энергия активации стеклообразного перехода,  $T_g$  — температура стеклования при скорости сканирования 10 К/мин,  $R$  — универсальная газовая постоянная.

С помощью уравнений (2) и (3) были определены параметр силы хрупкости  $D$ , характеризующий температурную зависимость времени релаксации, и температура Фогеля  $T_0$  [29].

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

где  $m_{\min}$  минимальная возможная кинетическая хрупкость равная 16,  $m$  — кинетическая хрупкость.

$$T_0 = T_g \left( 1 - \frac{m_{\min}}{m} \right), \quad (3)$$

где  $T_0$  — температура Фогеля, температура при достижении которой время релаксации стремится к бесконечности,  $m_{\min}$  минимальная кинетическая хрупкость,  $T_g$  — температура стеклования, определенная при скорости нагрева 10 К/мин. Полученные значения параметров процесса стеклования представлены в ниже.

$T_m$ , К <sup>a</sup>	$\Delta E_{T_g}$ , кДж/моль	$T_g$ , К <sup>a</sup>	$m$	$D$	$T_0$ , К
405	146	258	30	43	118

<sup>a</sup> Определено при скорости нагрева 10 К/мин.

**Таблица 1.** Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации фенаcetина по данным неизотермического эксперимента

Метод	Кинетические параметры	$R^2$
Анализ Фридмана	$E 80.5 \pm 1.2$ кДж/моль $\lg A = 15.4 \pm 0.2$ с <sup>-1</sup>	–
KAS	$E 90.3 \pm 1.5$ кДж/моль $\lg A = 16.8 \pm 0.2$ с <sup>-1</sup>	–
Впа	$E 85.6$ кДж/моль $\lg A = 16.4$ с <sup>-1</sup>	0.99882
Cnm	Порядок реакции по реагенту $n = 0.87$ Порядок реакции по продукту 0.50 $E 86.2$ кДж/моль $\lg A = 14.4$ с <sup>-1</sup>	0.99881
An	Порядок реакции по реагенту $n = 0.88$ Автокаталитический множитель 2.14 Порядок реакции по продукту $m = 0.52$ $E 85.6$ кДж/моль $\lg A = 16.1$ с <sup>-1</sup>	0.99872
Nk	Размерность $n = 1.88$ $K_g 21.4$ К <sup>2</sup> $\lg A = 6$ с <sup>-1</sup> Размерность $n = 1.89$	0.99898

Для «сильных» жидкостей параметр  $D$  имеет значение  $>30$ , в то время как для «хрупких» жидкостей параметр  $D < 10$  [30]. Многие фармацевтические стекла являются «умеренно хрупкими» и имеют значения параметра  $D$  от 7 до 15 [29, 31]. Кинетическая хрупкость  $m$  для «сильных» жидкостей имеет значение  $<40$ , а для «хрупких» жидкостей  $>75$  [32]. Значение температуры плавления фенаcetина  $T_m$  при скорости нагрева 10 К/мин было определено ранее [33].

На основании значения параметров хрупкости  $m$  и  $D$  фенаcetин можно отнести к «сильным» жидкостям, что свидетельствует о слабой температурной зависимости времени релаксации. Определение кинетической хрупкости стеклообразного состояния и критических скоростей охлаждения расплава вещества позволяет на ранней стадии разработки лекарственного препарата быстро определить возможность применения метода плавления для создания готовой лекарственной формы. Исходя из значений критической скорости охлаждения и кинетической хрупкости, можно утверждать, что фенаcetин имеет низкую стеклообразующую спо-

собность, а, следовательно, низкую кинетическую устойчивость. Для детального анализа кинетической устойчивости аморфной формы фенаcetина были использованы методы неизотермической и изотермической кинетики.

**Кинетика кристаллизации.** Для определения кинетической стабильности аморфного состояния фенаcetина был использован метод неизотермической кинетики. С этой целью предварительно нагретый выше температуры плавления фенаcetин охлаждали до температуры 183 К со скоростью 5000 К/с, после чего снова нагревали выше температуры плавления со скоростями от 500 до 1000 К/с. Скорость нагрева оптимизировали исходя из соотношения сигнал/шум и минимизации испарения вещества. На кривой нагрева фиксировался пик холодной кристаллизации, который смещался в область высоких температур при увеличении скорости нагрева, что указывает на кинетически контролируемый процесс кристаллизации.

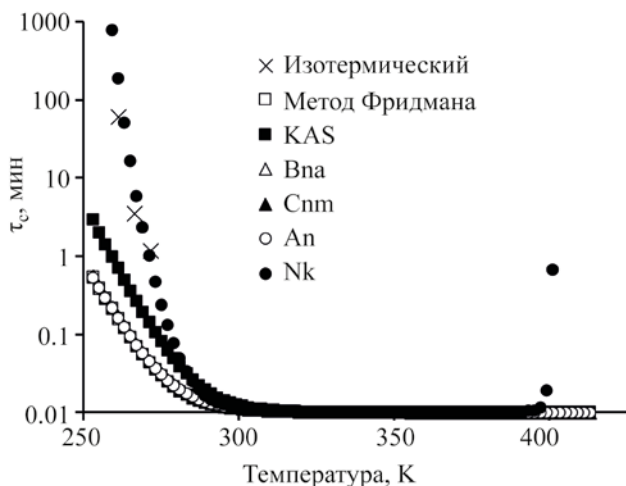
Рассчитанные кинетические параметры, полученные с помощью изоконверсионных и модельных подходов, представлены в табл. 1. Значения

**Таблица 2.** Параметры уравнения (4) для изотермической кристаллизации фенацетина

Температура выдержки, К	$\tau_c$ , мин	$n_c$	$R^2$
272	1.2	1.8	0.9998
266	3.6	1.6	0.9975
261	60.4	1.6	0.9975

температур стеклования и плавления, использованные для оптимизации модели кристаллизации Накамуры, взяты из табл. 1. Энергии активации и предэкспоненциальные множители, определенные с помощью изоконверсионных подходов, соответствуют степени конверсии 0.5.

Согласно рекомендациям ИСТАС, оптимальная прогностическая модель должна быть выбрана как минимум с помощью одного изотермического эксперимента [20]. Температурная программа изотермического эксперимента выглядела следующим образом: предварительно расплавленный образец, охлаждался со скоростью 5000 К/с до температуры 183 К. Далее образец нагревался со скоростью 5000 К/с до температуры выдержки. Температуры выдержки составили 272, 266 и 261 К, время выдержки 5000, 10000 и 20000 с соответственно. По-

**Рис. 2.** Время полупревращения кристаллизации ( $\tau_c$ ) аморфного фенацетина, определенное в изотермическом эксперименте, и предсказанное на основе неизо-термического кинетического анализа с помощью различных моделей.

сле завершения стадии изотермической выдержки образец вновь охлаждался до 183 К и нагревался со скоростью 1000 К/с до температуры выше плавления. На кривой нагрева фиксировались экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления, из площади которых рассчитывалась скрытая теплота. Значения нормированной скрытой теплоты соответствуют кристалличности образца, а зависимость последней от времени выдержки была аппроксимирована уравнением Джонсона–Мела–Аврами–Колмогорова (4).

$$\Delta H_{\text{tot}} = \Delta H_{\infty} \left( 1 - \exp \left( - \ln 2 \left( \frac{t}{\tau_c} \right)^{n_c} \right) \right), \quad (4)$$

где  $\Delta H_{\infty}$  – предельное значение скрытой теплоты, экстраполированное на бесконечное время,  $t$  – продолжительность выдержки,  $n_c$  – параметр Аврами,  $\tau_c$  – время полупревращения кристаллизации. Параметры уравнения (4), полученные при аппроксимации кривых, представлены в табл. 2.

На рис. 2 представлены результаты предсказания температурной зависимости времени кристаллизации фенацетина, построенные по данным из табл. 1 совместно с результатами изотермического эксперимента. Из рис. 2 видно, что значения, рассчитанные с помощью модели кристаллизации Накамуры, хорошо соответствуют экспериментальным данным, в отличие от других использованных в настоящей работе подходов.

В данной работе с помощью сверхбыстрой сканирующей калориметрии было получено аморфное состояние фенацетина. Определены критическая скорость охлаждения его расплава, кинетическая хрупкость  $m$  и параметр силы хрупкости  $D$ , которые составили 4000 К/с, 30 и 43 соответственно. Исходя из параметров стеклообразующей способности фенацетин можно отнести к веществам с низкой стеклообразующей способностью, что подтверждают данные неизо-термической и изотермической кинетики процесса холодной кристаллизации. Наилучшее соответствие между результатами двух кинетических подходов наблюдается в случае модели кристаллизации Накамуры. Методология оценки стабильности амор-

фных форм лекарств, описанная в настоящей работе, может найти применение в фармацевтической промышленности для определения оптимальных условий приготовления и хранения конечных лекарственных форм.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фенацетин [N-(4-этоксифенил)ацетамид] (>98%,  $M$  179.219 г/моль, Sigma-Aldrich) был использован без дополнительной очистки.

Для изотермических и неизотермических кинетических исследований использовали сверхбыстрый сканирующий калориметр Flash DSC1 (Mettler-Toledo, Швейцария) с калориметрическим чип-датчиком Multistar UFS1, оснащенный интеркулером Huber TC-100. Образец массой от 10 до 100 нг помещали на мембрану чип сенсора, который, в зависимости от температурного диапазона, позволяет контролируемо нагревать образец со скоростью до 40000 К/с и охлаждать со скоростью до 4000 К/с. Измерения проводили в динамической атмосфере аргона при скорости потока 80 мл/мин [34].

Данные для неизотермической кинетики анализа были получены с помощью сверхбыстрой сканирующей калориметрии путем измерения калориметрических кривых при различных скоростях нагрева. Кинетический анализ холодной кристаллизации проводили в соответствии с рекомендациями ICTAC [18–20] с использованием программного пакета NETZSCH Kinetics Neo 2.6.6.7. Параметры уравнения Аррениуса (энергия активации и предэкспоненциальный множитель) определяли с помощью изоконверсионного и модельного подходов.

В качестве изоконверсионных подходов использовались анализ Фридмана [35] и метод Киссинджера–Акахиры–Сунозы [36]. В качестве моделей использовали: модель реакции  $n$ -го порядка (Fn), модель  $n$ -мерной нуклеации по Авраами–Ерофееву (An), модель реакции  $n$ -го порядка с автокатализом по продукту (Cnm), расширенное уравнение Праута–Томпкинса (Bna) и модель кристаллизации по Накамуре (Nk) [37].

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапук Семен Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-1906>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schittny A., Huwylar J., Puchkov M. // *Drug Deliv.* 2020. Vol. 27. P. 110. doi 10.1080/10717544.2019.1704940
2. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q.T. // *Acta Pharm. Sin.* 2021. Vol. 11. P. 2505. doi 10.1016/j.apsb.2021.05.014
3. Alzahrani A., Nyavanandi D., Mandati P., Youssef A.A.A., Narala S., Bandari S., Repka M. // *Int. J. Pharm.* 2022. Vol. 624. P. P. 121951. doi 10.1016/j.ijpharm.2022.121951
4. Jennotte O., Koch N., Lechanteur A., Evrard B. // *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 580. P. 119200. doi 10.1016/j.ijpharm.2020.119200
5. Qiang W., Löbmann K., McCoy C.P., Andrews G.P., Zhao M. // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 1. doi 10.3390/pharmaceutics12070655
6. Wang B., Liu F., Xiang J., He Y., Zhang Z., Cheng Z., Liu W., Tan S. // *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 594. P. 120165. doi 10.1016/j.ijpharm.2020.120165
7. Smeets A., Koekoekx R., Ruelens W., Smet M., Clasen C., Van den Mooter G. // *Int. J. Pharm.* 2019. Vol. 574. P. 118885. doi 10.1016/j.ijpharm.2019.118885
8. Jakubowska E., Lulek J. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. Vol. 62. P. 102357. doi 10.1016/j.jddst.2021.102357
9. Swallen S.F., Kearns K.L., Mapes M.K., Kim Y.S., McMahon R.J., Ediger M.D., Wu T., Yu L., Satija S. // *Science*. 2007. Vol. 315. P. 353 doi 10.1126/science.1135795
10. Ma X., Williams R.O. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019. Vol. 50. P. 113. doi 10.1016/j.jddst.2019.01.017
11. Razuc M., Grafia A., Gallo L., Ramirez-Rigo M.V., Romañach R.J. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2019. Vol. 45. P. 1565. doi 10.1080/03639045.2019.1641510
12. Dołęga A., Juszyńska-Galęzka E., Deptuch A., Baran S., Zieliński P.M. // *Thermochim. Acta*. 2021. Vol. 707. P. 1 doi 10.1016/j.tca.2021.179100
13. Wabuyele B.W., Soththivirat S., Zhou G.X., Ash J., Dhareshwar S.S. // *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106. P. 579. doi 10.1016/j.xphs.2016.10.014
14. Chmiel K., Knapik-Kowalczyk J., Jachowicz R., Paluch M. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019. Vol. 136. P. 231. doi 10.1016/j.ejpb.2019.01.025
15. Ivanisevic I., McClurg R.B., Schields P.J. In: *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*. 2010. P. 1. doi 10.1002/9780470571224.pse414
16. Lapuk S.E., Ziganshin M.A., Larionov R.A., Mukhametzyanov T.A., Schick C., Gerasimov A.V. //

- J. Non-Cryst. Solids. 2023. Vol. 600. P. 122038. doi 10.1016/j.jnoncrysol.2022.122038
17. Minakov A., Morikawa J., Zhuravlev E., Ryu M., Van Herwaarden A. W., Schick C. // J. Appl. Phys. 2019. Vol. 125. P. 1. doi 10.1063/1.5066384
  18. Vyazovkin S., Burnham A.K., Favergeon L., Koga N., Moukhina E., Pérez-Maqueda L.A., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2020. Vol. 689. P. 178597. doi 10.1016/j.tca.2020.178597
  19. Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2011. Vol. 520. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2011.03.034
  20. Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2014. Vol. 590. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2014.05.036
  21. Baghel S., Cathcart H., Redington W., O'Reilly N.J. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2016. Vol. 104. P. 59. doi 10.1016/j.ejpb.2016.04.017
  22. Chatteraj S., Bhugra C., Li Z.J., Sun C.C. // J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 103. P. 3950. doi 10.1002/jps.24204
  23. Vyazovkin S. Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes. New York: Springer Cham, 2015. P. 1. doi 10.1007/978-3-319-14175-6\_1
  24. Qiao J.C., Pelletier J.M. // Intermetallics. 2010. Vol. 19. P. 9. doi 10.1016/j.intermet.2010.08.042
  25. Alvarez C., Correia N.T., Moura Ramos J.J., Fernandes A.C. // Polymer. 2000. Vol. 41. P. 2907. doi 10.1016/S0032-3861(99)00445-0
  26. Moura Ramos J.J., Taveira-Marques R., Diogo H.P. // J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 93. P. 1503. doi 10.1002/jps.20061
  27. Moynihan A.J., Easteal C.T., Wilder J., Tucker J. // J. Phys. Chem. 1974. Vol. 78. P. 2673. doi 10.1021/j100619a008
  28. Svoboda R. // J. Therm. Anal. Calorim. 2014. Vol. 118. P. 1721. doi 10.1007/s10973-014-4077-8
  29. Crowley K.J., Zografi G. // Thermochim. Acta. 2001. Vol. 380. P. 79. doi 10.1016/S0040-6031(01)00662-1
  30. Baird J.A., Van Eerdenbrugh B., Taylor L.S. // J. Pharm. Sci. 2010. Vol. 99. P. 3787. doi 10.1002/jps.22197
  31. Zhou D., Zhang G.G.Z., Law D., Grant D.J.W., Schmitt E.A. // J. Pharm. Sci. 2002. Vol. 91. P. 1863. doi 10.1002/jps.10169
  32. Yu L. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol. 48. P. 27. doi 10.1016/S0169-409X(01)00098-9
  33. Lapuk S.E., Zubaidullina L.S., Ziganshin M.A., Mukhametzyanov T.A., Schick C., Gerasimov A.V. // Int. J. Pharm. 2019. Vol. 562. P. 113. doi 10.1016/j.ijpharm.2019.03.039
  34. Van Herwaarden S., Iervolino E., Van Herwaarden F., Wijffels T., Leenaers A., Mathot V. // Thermochim. Acta. 2011. Vol. 522. P. 46. doi 10.1016/j.tca.2011.05.025
  35. Friedman H.L. // J. Polym. Sci. Part C Polym. Symp. 2007. Vol. 6. P. 183. doi 10.1002/polc.5070060121
  36. Akahira T., Sunose T. // Res. Rep. Chiba Inst. Technol. 1971. Vol. 16. P. 22.
  37. Manić N., Janković B., Dodevski V. // J. Therm. Anal. Calorim. 2021. Vol. 143. P. 3419. doi 10.1007/s10973-020-09675-y

## Kinetic Stability and Glass-Forming Ability of Phenacetin by Fast Scanning Calorimetry

S. E. Lapuk<sup>a</sup> and A. V. Gerasimov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Physical Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

\*e-mail: Alexander.Gerasimov@kpfu.ru

Received April 6, 2023; revised April 6, 2023; accepted April 19, 2023

In the present work, an amorphous active pharmaceutical ingredient, phenacetin, was obtained by fast scanning calorimetry. The critical cooling rate and kinetic fragility of its supercooled melt were determined. The process of cold crystallization of phenacetin was studied by methods of isothermal and non-isothermal kinetics. It was found that the best correspondence between the two kinetic approaches is observed in the case of using the Nakamura crystallization model. The results obtained can find their application in the development of approaches to obtaining amorphous forms of drugs prone to crystallization.

**Keywords:** active pharmaceutical ingredient, glass-forming ability, crystallization kinetics, fast scanning calorimetry