

УДК 533.1,536.75

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОФОРМ ЛИДОКАИНА МЕТОДОМ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО РАСТВОРА В ВОДНУЮ СРЕДУ

© 2019 г. И. В. Кузнецова¹*, И. И. Гильмутдинов¹,
И. М. Гильмутдинов¹, А. Н. Сабирзянов¹

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань, Россия

*E-mail: Irina301086@gmail.com

Поступила в редакцию 09.07.2018 г.

После доработки 23.01.2019 г.

Принята к публикации 27.03.2019 г.

Объектом исследования являются фармацевтические субстанции группы местных анестетиков, в частности лекарственного средства лидокаина. В работе исследовано влияние термодинамических параметров состояния в процессе диспергирования лидокаина методом быстрого расширения сверхкритического раствора в водную среду (RESAS). Эксперименты проведены при температуре насытителя 40 и 60°C, температуре устройства расширения 40°C, давлении в системе от 15 до 35 МПа. Структура полученных частиц проанализирована с помощью дифрактометра D8 ADVANCE (до и после измельчения). Определены температуры плавления исходной и обработанной субстанции лидокаина.

DOI: 10.1134/S0040364419040136

ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем фармацевтической промышленности является плохая растворимость многих препаратов в воде, что приводит к ограничениям доставки средства в необходимые органы человека. Размер и распределение частиц по размерам в фармацевтике существенно влияют на скорость растворения и, следовательно, биодоступность. Мелкие частицы с большой удельной поверхностью быстро растворяются и действуют более эффективно. По этой причине формирование наночастиц и контроль распределения частиц по размерам в фармацевтике является важной задачей. По сравнению с традиционными методами, которые требуют многочисленных этапов в производстве, могут привести к термическому и химическому разложению продуктов и в некоторых случаях должны дополняться дальнейшей очисткой. В 80-х гг. XX в. были предложены методы для формирования мелких частиц на основании свойств сверхкритического флюида. Данные методы могут быть классифицированы по четырем основным группам в соответствии с ролью сверхкритического CO₂ в процессе: в качестве растворителя (RESS, RESOLVE, RESAS), антирастворителя (SAS, GAS, ASES, SEDS), растворенного вещества (PGSS, DELOS) [1].

Метод RESAS (Rapid Expansion from Supercritical to Aqueous Solution) оказался пригодным для производства мелких частиц в нанометровом масштабе. Активное вещество растворяется в сверхкритическом CO₂ и далее расширяется в

сопловом устройстве за очень короткое время (10–100 мкс), что приводит к высокой степени пересыщения и формированию ультрадисперсных частиц.

Явления зародышеобразования в RESAS-процессе достаточно сложны, и многие факторы одновременно влияют на зарождение и рост частиц, на их размер и форму. В данной работе исследуется влияние различных параметров на размер наночастиц лидокаина в процессе RESAS, а также структура полученных частиц.

ЭКСПЕРИМЕНТ

Для проведения опытов в настоящей работе использована модернизированная установка RESS-100-2 Base (рис. 1) фирмы Thar Technologies Inc. Установка имеет следующие технические характеристики: рабочее давление – 6–60 МПа (с мешалкой до 40 МПа); номинальный расход сверхкритического растворителя – 0.8 г/с (пиковое значение расхода может достигать 1.6 г/с); рабочая температура – от комнатной до 120°C.

Для контроля температуры используются термомпары железо–константан, точность измерения – 1.5°C. Работа насосов контролируется по каналу обратной связи от датчика давления или расхода метра. Точность поддержания давления составляет ±2% от полной шкалы. Управление давлением в системе осуществляется с помощью специально разработанного программного обеспечения для графического модуля контроля.

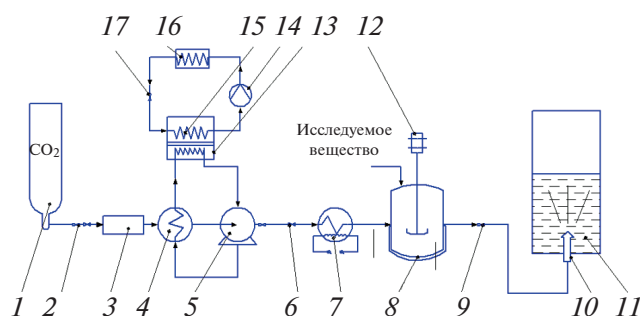


Рис. 1. Экспериментальная установка Thar RESS-100-2 Base: 1 – баллон с CO_2 ; 2, 6, 9 – вентили; 3 – фильтр-осушитель; 4 – теплообменник-охладитель; 5 – насос высокого давления; 7 – электронагреватель; 8 – насытитель; 10 – устройство расширения; 11 – камера расширения; 12 – мешалка; 13 – термостат; 14 – компрессор; 15 – испаритель; 16 – конденсатор; 17 – дроссель-вентиль.

Перед началом эксперимента производится загрузка исследуемого вещества в насытитель 8, после чего включается термостат 13, который необходим для охлаждения головок насоса 5 и теплообменника 4. Процесс термостатирования продолжается до тех пор, пока температура охлаждающей жидкости не понизится до -5°C .

Режимные параметры процесса (давление в системе, температура электронагревателя, внутренняя и внешняя температуры насытителя, температура устройства расширения) задаются и поддерживаются с помощью компьютера. Далее открывается вентиль 2 на баллоне 1 и диоксид углерода с первоначальным давлением 5–6 МПа поступает в 16 и 4. После перехода в жидкую фазу CO_2 подается в 5, где сжимается до заданного давления. После прохождения электронагревателя 7 CO_2 переходит в сверхкритическое состояние и поступает в 8, где сверхкритический флюид растворяет исследуемое вещество. Встроенная в насытитель мешалка 12 увеличивает скорость процесса растворения. После насыщения сверхкритического раствора исследуемым веществом (порядка 15 мин) открывается вентиль 9. Из насытителя сверхкритический раствор поступает в расширительное устройство 10, в котором происходит падение давления. В результате сверхкритическая жидкость утрачивает растворяющую

способность. Дросселирование происходит в водную среду в камере расширения 11 в течение 2 мин, после чего производится отбор пробы [2–4].

Полученные наночастицы проанализированы по аттестованной методике сканирующей электронной микроскопии. Для исследования размеров наночастиц использовался сканирующий электронный микроскоп AURIGA Cross Beam с энерго-дисперсионным спектрометром IncaX-Max (Zeiss AG).

МАТЕРИАЛЫ

В настоящей работе в качестве исследуемого вещества используется лидокаин (белый кристаллический порошок) компании SIGMA-ALDRICH с чистотой более 98%. Молекулярная формула – $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, молекулярный вес – 234.3373 г/моль, температура плавления – 68.5°C , низкая растворимость в воде (410 мг/л при 30°C), хорошая растворимость в спирте, хлороформе, эфире, бензоле и масле.

В качестве сверхкритического растворителя использован диоксид углерода с чистотой 99%. Критические параметры CO_2 : $T_{\text{кр}} = 31.05^\circ\text{C}$, $P_{\text{кр}} = 7.38$ МПа. Выбор углекислого газа в качестве сверхкритического растворителя обусловлен хорошей растворимостью в нем диспергируемого вещества, пожаро- и взрывобезопасностью и доступностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное исследование диспергирования лидокаина методом RESAS-наночастицы. В результате проведения ряда экспериментов по диспергированию с использованием метода RESAS были получены несколько образцов, представляющих собой пластины с осажденным веществом в виде монослоя. После измерения среднего размера частиц на каждом из участков пластины было получено распределение размера частиц в зависимости от термодинамических параметров процессов.

Параметры проведения RESAS с использованием лидокаина представлены в табл. 1. Температура в устройстве расширения – 40°C , в насытителе – $40/60^\circ\text{C}$.

Говоря о зародышеобразовании, росте зародышей и коагуляции, следует иметь в виду, что эти процессы протекают одновременно в каждом из участков струи, преобладавая каждый в своей степени. Таким образом, на определенном участке сбора частиц получаются частицы различных размеров. Изображения, полученные на сканирующем электронном микроскопе AURIGA Cross Beam, представлены в двух масштабах 200 нм и 1 мкм, в масштабе 200 нм проставлены размеры выборочных частиц (рис. 2).

Таблица 1. Параметры процесса RESAS

№ пластины	Давление в системе, МПа
1	15
2	20
3	25
4	30
5	35

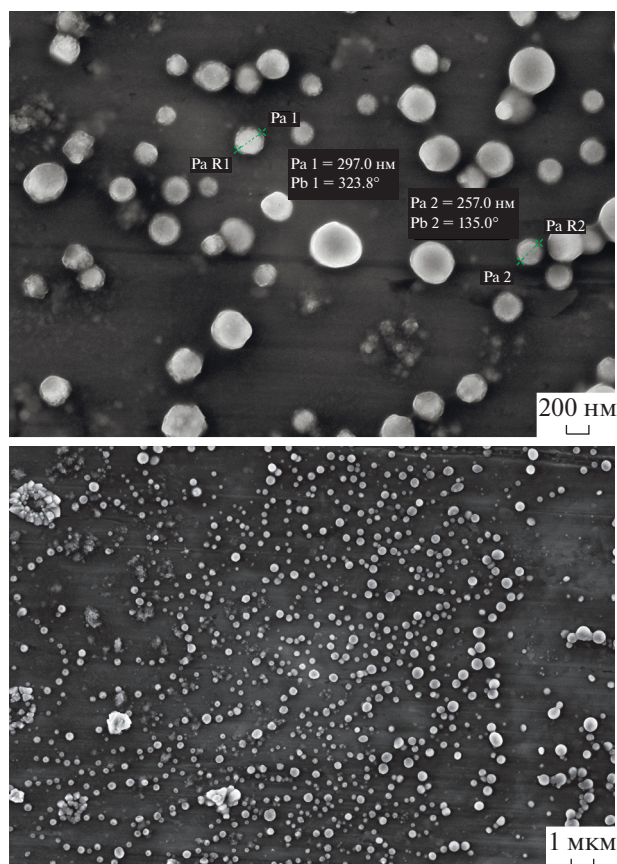


Рис. 2. Изображение частиц лидокаина при температуре насытителя 40°C, температуре устройства расширения 40°C, давление в системе 20 МПа.

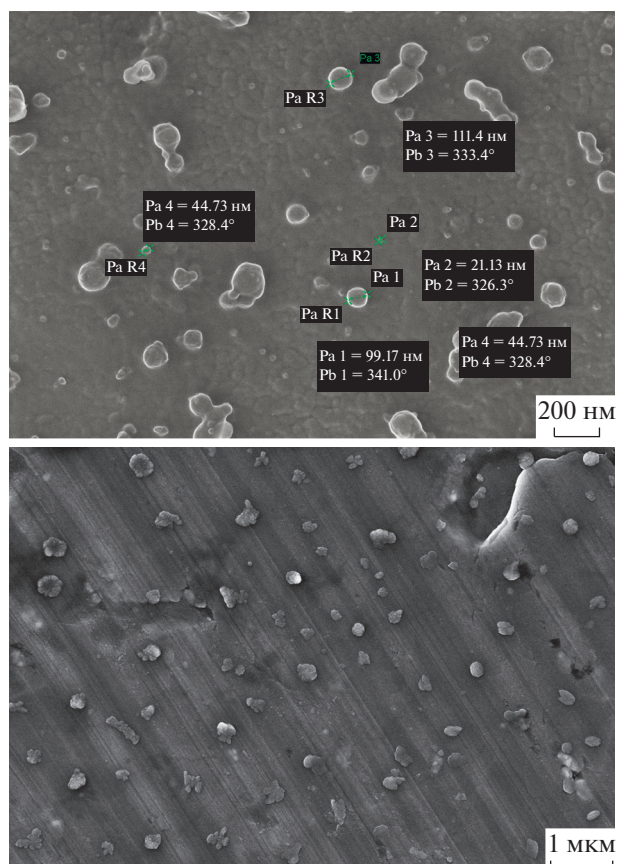


Рис. 4. Изображение частиц лидокаина при температуре насытителя 60°C, температуре устройства расширения 40°C и давлении в системе 20 МПа.



Рис. 3. Распределение по размерам при $P = 20$ МПа, $T_{\text{нас}} = 40^\circ\text{C}$, $T_{\text{у.р.}} = 40^\circ\text{C}$.

Для определения дисперсности полученных наночастиц построены гистограммы распределения по размерам (рис. 3).

На втором этапе проведены эксперименты при температуре в насытителе 60°C (температура устройства расширения остается прежней 40°C).

Основное распределение размеров сосредоточено в диапазоне от 40 до 140 нм, с узким распределением по размерам. Морфология частиц преимущественно сферическая, с некоторыми скоплениями создающими агломераты (рис. 4 и 5).

При повышении давления до 35 МПа на изотермах 40 и 60°C можно наблюдать уменьшение среднего размера частиц, а также диапазона размеров частиц (рис. 6). Уменьшение среднего размера во многом связано с изменением геометрии струи. На начальных участках распыления возникает диск Маха, что ведет к разрушению кластеров и частиц, образованных в результате коагуляции.

Дальше происходит возникновение турбулентных потоков, вследствие смешения с фоновым газом (в настоящем случае с атмосферным воздухом). Также с повышением давления возрастает растворимость лидокаина в сверхкритическом диоксиде углерода. Благодаря этому получается добиться большей степени перенасыщения системы на выходе из сопла и тем самым повысить скорость зародышеобразования, приводящего к образованию частиц с меньшими размерами.

Исследование состава и структуры частиц, полученных методом RESAS. Кристалличность фармацевтических веществ влияет на биопригодность (долю абсорбированных лекарств по сравнению с принятой дозой), на физическую и

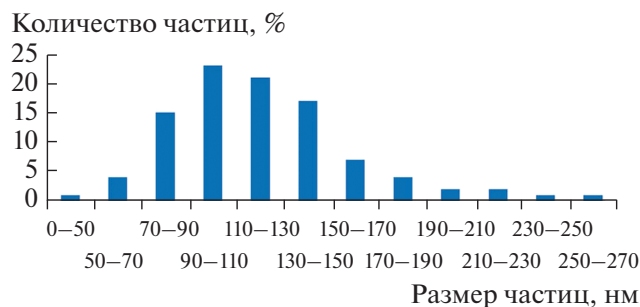


Рис. 5. Распределение по размерам при $P = 20$ МПа, $T_{\text{нас}} = 60^\circ\text{C}$, $T_{\text{y.p.}} = 40^\circ\text{C}$.

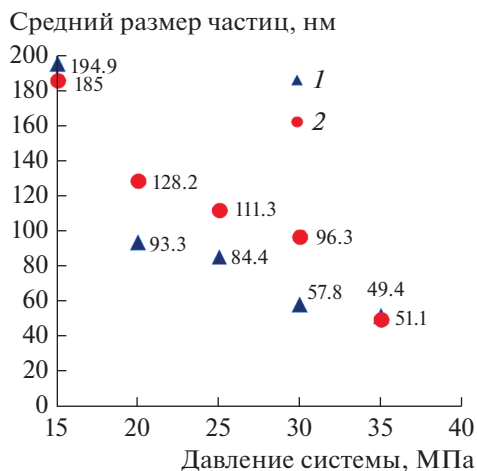


Рис. 6. Зависимость среднего размера частиц от давления системы при $T_{\text{нас}} = 40^\circ\text{C}$ (1) и 60°C (2).

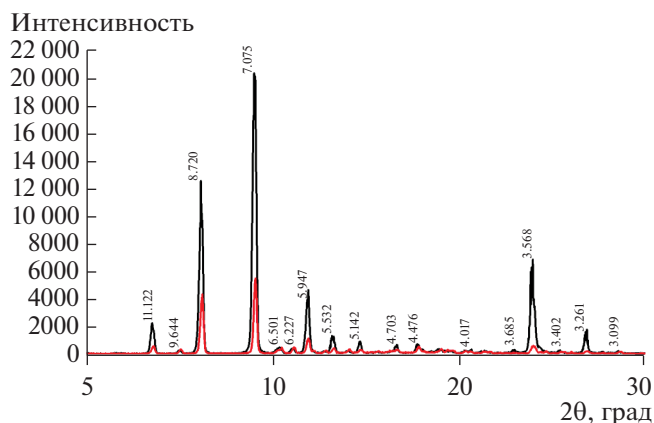


Рис. 7. Рентгенографический фазовый анализ лидокаина до и после измельчения методом RESAS.

химическую стабильность. Благодаря этому свойству большинство фармацевтических продуктов содержат лекарства в кристаллической форме.

При съемке образцов использовалось рентгеновское излучение от медного антикатада с длиной волны 0.154178 нм.

Рентгенографический анализ образцов проведен методом порошка на дифрактометре D8

ADVANCE фирмы Bruker с использованием монохроматизированного CuK -излучения в режиме шагового сканирования. Препарат готовился путем нанесения порошка исследуемого материала на стеклянную подложку; во время съемки препарат вращался в собственной плоскости со скоростью 30 об./мин. Рентгеновская трубка работала в режиме 40 кВ и 30 мА.

Первоначально снимались обзорные дифрактограммы с шагом сканирования 0.05, экспозицией в точке 0.5 с, интервалом съемки: начальный угол $\theta - 3^\circ$, конечный угол $\theta - 65^\circ$. После выбора информативной угловой области $2\theta = 3^\circ - 40^\circ$ условия регистрации спектра менялись, а съемка повторялась с шагом сканирования 0.02° и экспозицией в точке 3 с (рис. 7).

Образцы показывают идентичные структуры (с одинаковой длиной волны и дифракционным углом, пучки рентгеновских лучей отражаются от одинаковых поверхностей), но для обработанных частиц максимальная интенсивность меньше. Снижение интенсивности может происходить в результате уменьшения размеров частиц и малой навески обработанного образца. Кристаллическая структура изученных образцов идентична. Степень кристалличности служит мерой упорядоченности молекулярных цепей. Со степенью кристалличности связаны такие важные свойства, как плотность, твердость, адгезия, прочность, проницаемость и др.

В ходе диспергирования лекарственные субстанции подвергаются обработке сверхкритическим диоксидом углерода при высоких температурах и давлениях. В некоторых случаях это может привести к изменению физико-химических свойств и чистоты продукта, а также повлиять на структуру получаемой смеси и состав конечного продукта.

В данной работе для определения температуры плавления исходной и обработанной субстанции лидокаина применялся метод термогравиметрического анализа на синхронном термоанализаторе ТГ/ДСК/ДТА SDT Q600, что позволило одновременно измерять изменение теплового потока и массы образца как функции от температуры.

Как видно из рис. 8, температура плавления исходного лидокаина имеет значительный пик при температуре 68°C . Для обработанных частиц пик незначительно смещен в сторону более низких температур, что показывает неизменность состава при обработке сверхкритическим диоксидом углерода. Уменьшение площади пика указывает на уменьшение количества теплоты, необходимой для плавления вещества. Вторые пики указывают на деструкцию материала при высоких параметрах, что подтверждается результатами термогравиметрического анализа (рис. 9). Для получения термогравиметрических кривых определяется потеря массы вещества в процессе нагревания до высоких температур.

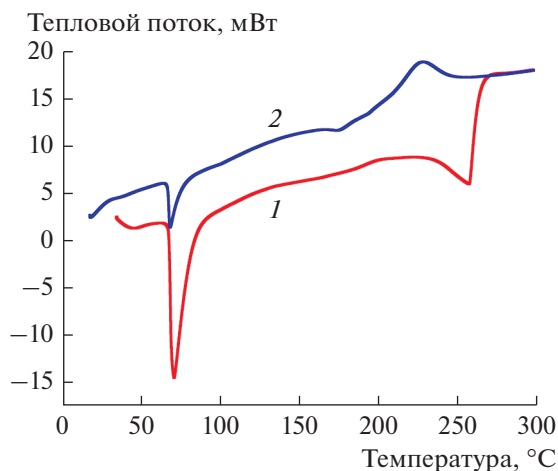


Рис. 8. Результаты дифференциально-сканирующей калориметрии для исходного (1) и обработанного (2) образцов.

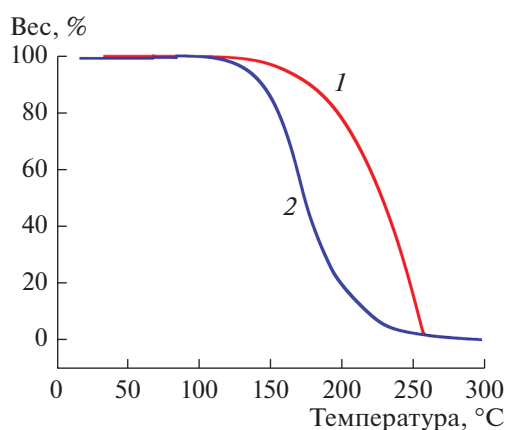


Рис. 9. Результаты термогравиметрического анализа для исходного (1) и обработанного (2) образцов.

Совместный синхронный анализ не только увеличивает производительность измерений, но и упрощает интерпретацию результатов, благодаря возможности отделить эндо- и экзотермические процессы, не сопровождающиеся изменением массы (например, фазовые переходы) от тех, при которых происходит изменение массы (деградация). Соответственно, при температурах до 100°C происходил фазовый переход — плавление вещества. Дальнейшая обработка при температурах выше 120°C нецелесообразна, в связи с деструкцией как исходного, так и обработанного материала. Воздействие сверхкритического диоксида углерода не изменяет температуру деструкции субстанций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках метода RESAS и применительно к лидокаину продемонстрирована возможность управления размерами частиц с помощью изменения режимных параметров.

Проведены экспериментальные исследования процессов зародышеобразования и роста частиц, происходящих в свободной струе сверхкритического флюидного раствора при различных термодинамических условиях и расширении в водную среду. Полученные результаты показывают, что размер наночастиц существенно зависит от параметров используемого сверхкритического флюида и условий проведения эксперимента. Установлено, что при повышении давления средний размер частиц уменьшается. Большинство получаемых частиц имеют размеры в диапазоне от 40 до 120 нм, что говорит о преобладании процесса зародышеобразования. Морфология частиц — сферическая.

Таким образом, выполненная работа и результаты исследования подтверждают преимущества использования сверхкритических флюидов в процессе получения наноразмерных частиц. Получаемый продукт не имеет в себе остаточного растворителя, а также имеет относительно однородное распределение по размерам.

Проведен рентгенографический анализ на дифрактометре частиц лидокаина до и после измельчения методом RESAS. Образцы показывают идентичные структуры, но обработанные частицы демонстрируют меньшую максимальную интенсивность.

Анализ методом дифференциально-сканирующей калориметрии проводился синхронно с термогравиметрическим анализом. При температуре 68°C происходит фазовый переход (плавление вещества). Деструкция как исходного, так и обработанного материала начинается при температурах выше 120°C.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант № 18-79-00064).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Паренаго О.О. Сверхкритические флюидные технологии создания лекарств пролонгированного действия // Фармацевтические технологии и упаковка. 2010. Т. 195. № 8. С. 58.
2. Гильмутдинов И.И., Гильмутдинов И.М., Кузнецова И.В., Сабирзянов А.Н. Получение наноструктурированных композиционных частиц из газонасыщенных растворов и их анализ // ЖФХ. 2015. Т. 89. № 5. С. 801.
3. Гильмутдинов И.М., Гильмутдинов И.И., Кузнецова И.В., Сабирзянов А.Н. Диспергирование фармацевтических субстанций методом адиабатического расширения сверхкритических флюидных растворов // ТОХТ. 2016. Т. 50. № 1. С. 18.
4. Гильмутдинов И.М., Гильмутдинов И.И., Кузнецова И.В., Сабирзянов А.Н. Растворимость сверхкритического диоксида углерода в полиэтиленгликоле-4000 // ТВТ. 2016. Т. 54. № 1. С. 69.