

А. В. Титова<sup>1</sup>, А. П. Арзамасцев<sup>2</sup>, Д. Ю. Чашкин<sup>1</sup>

## АНАЛИЗ ПИРАЦЕТАМА В СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ

<sup>1</sup> Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Анализ пирacetамa в субстанциях методом ДСК показал, что указанное вещество на фармацевтическом рынке существует, по крайней мере, в виде 2 полиморфных форм, одна из которых при нагревании и хранении трансформируется в другую. В содержимом капсул пирacetамa в отличие от таблеток обнаружено присутствие 2 форм пирacetамa. Результаты эксперимента свидетельствуют также о том, что при исследовании методом ДСК лекарственных форм, содержащих полиэтиленгликоль или другие носители, необходимо учитывать возможность аморфизации вещества в процессе нагревания.

Пирacetам — 2-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид — является ноотропным средством, широко используемым в современной медицинской практике. Известно, что он может существовать в различных полиморфных формах [1]. В настоящее время для изучения полиморфных модификаций соединений в субстанциях и лекарственных формах используются различные методы, в том числе дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) [2 – 16].

Целью настоящего исследования является изучение субстанций пирacetамa и его лекарственных форм (таблетки и капсулы) методом ДСК.

### Экспериментальная часть

Исследования проводили на приборе с модулем DSC822e фирмы “METTLER TOLLEDO” для выполнения динамических измерений методом дифференциальной сканирующей калориметрии в диапазоне температур от 0 до 500 °С с использованием системы термического анализа STARe (2005 г.). Контроль работы прибора осуществляли по индию и цинку.

**Методика.** В алюминиевый тигель емкостью 40 мкл помещали навеску испытуемой субстанции от 5 до 6 мг, взвешенную с точностью до 0,01 мг, герметически закрывали алюминиевой крышечкой с отверстием размером около 50 мкм и помещали в измерительную ячейку керамической печи. В параллельную ячейку помещали пустой тигель, герметически закрытый алюминиевой крышечкой с таким же отверстием, как и в первом тигле. Печь закрывали крышкой с ручным приводом и проводили измерение, используя программное обеспечение STARe, в диапазоне температуры от 30 до 300 °С со скоростью повышения температуры 5 °С/мин в атмосфере воздуха, протекавшего через прибор со скоростью около 15 см<sup>3</sup>/мин.

Были исследованы:

– 47 серий субстанции пирacetамa следующих производителей или поставщиков: “Polpharma S. A.”, Польша (12); “Northeast General Pharmaceutical Factory”, Китай (20); “Northeast Pharmaceutical Corporation”, Китай (6); “Jangrou Pharmaceutical Factory”, Китай (1 серия); “Chemo Iberica”, Испания (1 серия); ООО “Поли-

синтез” (2 серии); ФХП ООО “Каймэнцзе” г. Цзындэжэнь”, Китай (1 серия); “Ельфа А. О.”, Польша (1 серия); “Pfanenschmidt-Hanburg”, Германия (1 серия); АО Холдинг “Балканфарма”, Болгария (2);

– 15 серий капсул пирacetамa, изготовленных ООО НПФ “БИОС” (3 серии), ОАО “Сти-Мед-Сорб” (3 серии), ОАО “Синтез” (2 серии), ОАО “Уралбиофарм” (1 серия), ЗАО “Брынцалов-А” (1 серия), ОАО “Фармстандарт-Лексредства” (1 серия), “UCB”, Бельгия (2 серии), “Pliva Krakow Pharmaceutical company S. A.”, Польша (2 серии);

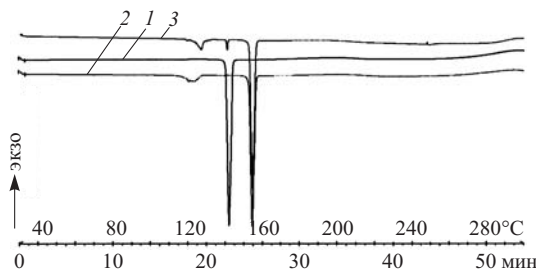
– 31 серия таблеток пирacetамa ОАО “Ирбитский химфармзавод” (5 серий), ЗАО “Фармацевтическое предприятие “Оболенское” (5 серий), ЗАО “Гедон Рихтер-Рус” (1 серия), ОАО “Щелковский витаминный завод” (3 серии), “UCB”, Бельгия (1 серия), ООО “Дальхимфарм” (5 серий), Пермское НПО “БИОМЕД” (4 серии), ОАО “Биосинтез” (3 серии), АО “Белвитамины” (2 серии), АО “Органика” (1 серия), АО “Олайнфарм”, Латвия (1 серия).

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных термограмм показал, что на фармацевтическом рынке пирacetам существует в виде 2 полиморфных форм (рис. 1): одна имеет температуру плавления около 140 °С (7 серий), другая — около 152 °С (38 серий). На термограммах второй полиморфной формы кроме эндотермического эффекта фазового перехода при указанной температуре плавления наблюдается широкий малоинтенсивный эндотермический пик, максимум которого варьирует в диапазоне температур от 120 до 132 °С.

Большая часть исследуемых субстанций (24 серии) содержит первую полиморфную форму в виде примеси (рис. 1).

Для изучения термической стойкости первой полиморфной формы пирacetамa образец нагревали до температуры 142 °С со скоростью 5 °С/мин, охлаждали и нагревали вновь в диапазоне температур от 30 до 300 °С со скоростью 5 °С/мин (рис. 2). В результате подобной обработки образца на термограмме вместо эндотермического пика с максимумом при температу-



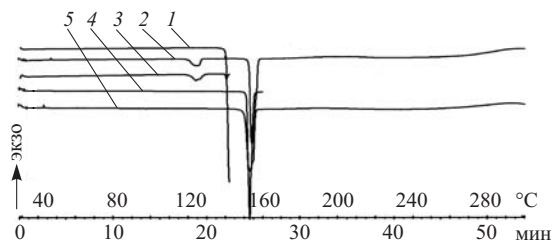
**Рис. 1.** Термограмма разных полиморфных форм парацетама: 1 — первая полиморфная форма, 2 — вторая полиморфная форма, 3 — вторая полиморфная форма с примесью первой полиморфной формы (режим 30 – 300 – 5 °С).

ре около 140 °С появились 2 пика: широкий и малоинтенсивный с максимумом при температуре около 123 °С, узкий и интенсивный с максимумом при температуре около 152 °С. Полученные результаты свидетельствуют, что первая полиморфная форма является нестабильной и при нагревании превращается во вторую полиморфную форму.

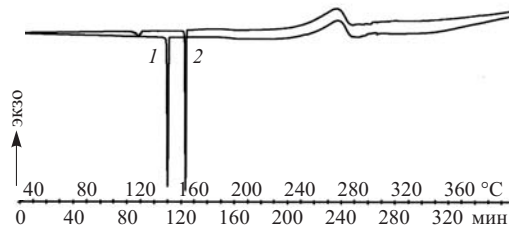
Образец, содержащий вторую полиморфную форму, нагревали до температуры 142 °С со скоростью 5 °С/мин, охлаждали и нагревали вновь в диапазоне температур от 30 до 160 °С с той же скоростью, после охлаждения нагревали в режиме 30 – 300 – 5 °С/мин. На термограмме образца (рис. 2) после первой обработки низкотемпературный пик отсутствовал, а второй высокотемпературный пик не исчезал даже после второй обработки образца. По всей видимости, вторая полиморфная форма парацетама состоит из нескольких форм, наиболее стабильной из которых является высокотемпературная форма.

Форма первого пика на термограммах образцов парацетама, содержащих вторую полиморфную форму, и варьирование его максимума в достаточно широком диапазоне позволяет предположить, что вещество, которое плавится в указанной области, не является однородным.

При снижении скорости нагревания с 5 до 1 °С/мин на термограмме образца парацетама, содержащего смесь полиморфных форм, первая полиморфная форма отсутствовала (рис. 3), во второй полиморфной



**Рис. 2.** Термическая устойчивость форм парацетама: 1 — термограмма первой полиморфной формы парацетама в режиме 30 – 142 – 5 °С/мин; 2 — термограмма первой полиморфной формы парацетама в режиме 30 – 300 – 5 °С/мин; 3 — термограмма второй полиморфной формы парацетама в режиме 30 – 142 – 5 °С/мин; 4 — термограмма второй полиморфной формы парацетама в режиме 30 – 160 – 5 °С/мин; 5 — термограмма второй полиморфной формы парацетама в режиме 30 – 300 – 5 °С/мин.



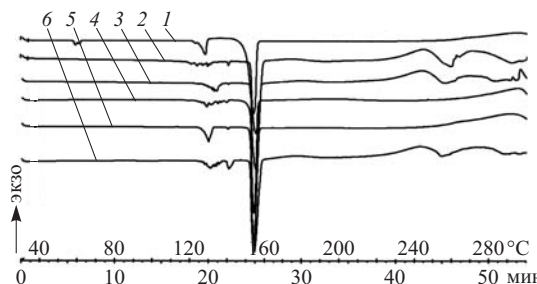
**Рис. 3.** Термограмма первой (1) и второй (2) полиморфной форм парацетама в режиме 30 – 300 – 1 °С/мин.

форме изменения произошли только в первом пике (118 и 152 °С). При исследовании первой полиморфной формы в указанном выше режиме нагревания изменения не наблюдались (рис. 3).

Для определения термограммы таблетки парацетама предварительно с нее была удалена оболочка, а ядро измельчено до порошка. Во всех проанализированных сериях таблеток парацетама присутствовала только вторая форма, что можно объяснить наличием определенного воздействия на субстанцию в процессе изготовления таблеток, в результате которого первая форма парацетама (если она присутствовала в исходной фармацевтической субстанции) переходит во вторую.

Исследование содержимого капсул парацетама методом ДСК показало, что из 13 серий только в одной было обнаружено наличие первой формы, которая в течение 1,5 лет хранения трансформировалась во вторую форму. В 7 сериях капсул парацетама первая форма обнаружена в виде примеси (рис. 4).

Анализ термограмм содержимого капсул парацетама также показал, что процесс плавления вещества в препарате фирмы “УСВ” начинается раньше, чем в капсулах других производителей (рис. 4). Изучение состава капсул позволило предположить, что причиной этого может быть полиэтиленгликоль, который в расплавленном состоянии взаимодействует со многими субстанциями с образованием твердых дисперсий [6, 17]. Для решения данного вопроса были приготовлены 2 модельные смеси: первая из них полностью соответствовала составу капсулы парацетама фирмы “УСВ”, вторая из вспомогательных веществ содержала только полиэтиленгликоль. Как видно из представ-



**Рис. 4.** Термограмма содержимого капсул парацетама производства “УСВ” (1), ООО НПФ “БИОС” (2), ОАО “Фармстандарт-Лексредства” (3), ОАО “Уралбиофарм” (4), ЗАО “Брынцалов-А” (5), ОАО “Сти-Мед-Сорб” (6) в режиме 30 – 300 – 5 °С/мин.

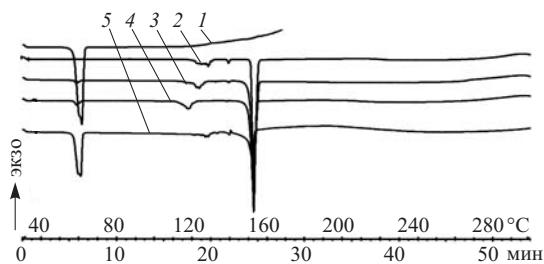


Рис. 5. Термограмма полиэтиленгликоля (1), пирацетама (2), модельных смесей 1 (3), 2 (4) и 3 (5) в режиме 30 – 300 – 5 °С/мин.

ленной термограммы модельных смесей пирацетама, сдвиг начала плавления обусловлен присутствием в составе капсул пирацетама полиэтиленгликоля (рис. 5).

Для установления причины сдвига была приготовлена смесь пирацетама и полиэтиленгликоля в соотношении 1:1. В режиме нагревания смеси 30 – 300 – 5 °С/мин пик пирацетама на термограмме присутствует, но интенсивность его значительно ниже предполагаемой концентрации (рис. 5), а в режиме нагревания 30 – 300 – 1 °С/мин — отсутствует, что свидетельствует об образовании твердой дисперсии или аморфизации вещества (рис. 6).

Таким образом, показано, что на фармацевтическом рынке пирацетам существует по крайней мере в виде 2 полиморфных форм, одна из которых при нагревании и хранении трансформируется в другую. В составе содержимого капсул пирацетама в отличие от таблеток обнаружено присутствие 2 форм пирацетама. Полученные данные свидетельствуют также о возможности аморфизации вещества в процессе нагревания, что необходимо учитывать при анализе методом ДСК лекарственных форм, содержащих полиэтиленгликоль или другие носители.

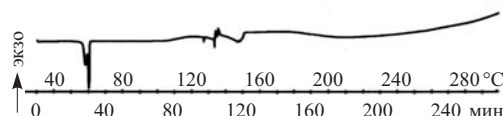


Рис. 6. Термограмма модельной смеси 3 (пирацетам — полиэтиленгликоль в соотношении 1:1) в режиме 30 – 300 – 1 °С/мин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Piracetam. *European Pharmacopoeia*, Fifth edition, 5.4 supplement, (2006), pp. 4006 – 4007.
2. А. П. Арзамасцев, П. Л. Сенов, *Стандартные образцы лекарственных веществ*, Медицина, Москва (1978), с. 247.
3. R. Ficarra, S. Tommasini, D. Raneri, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **29**(6), 1005 – 1014 (2002).
4. B. C. Hancock, G. T. Carlson, D. D. Lapido, et al., *Int. J. Pharm.*, **241**(1), 73 – 85 (2002).
5. M. A. Hassan, Salem M. Sheikh, E. Sallam, M. K. al-Hindawi, *Acta Pharm. Hung.*, **67**(2 – 3), 81 – 88 (1997).
6. M. C. Martinez-Oharriz, C. Martin, M. M. Goni, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **8**(2), 127 – 132 (1999).
7. J. P. Ribier, R. Pena, A. Chauvet, et al., *Ann. Pharm. Fr.*, **60**(3), 177 – 186 (2002).
8. F. Rosso, G. Maffione, *Boll. Chim. Farm.*, **130**(9), 355 – 371 (1991).
9. S. Roy, *J. Pharm. Sci.*, **92**(4), 747 – 759 (2003).
10. T. Ozeki, H. Yuasa, H. Okada, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6**(2), E231 – E236 (2005).
11. A. Pawar, A. Paradkar, S. Kadam, K. Mahadik, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **5**(4), 6 p. (2004).
12. Y. T. Sohn, H. O. See, *Arch. Pharm. Res.*, **27**(3), 357 – 360 (2004).
13. R. J. Terblanche, W. Liebenberg, M. M. De Villiers, A. P. Lotter, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**(5), 531 – 537 (2000).
14. A. C. Williams, V. B. Cooper, L. Thomas, et al., *Int. J. Pharm.*, **275**(1 – 2), 29 – 39 (2004).
15. V. Wu, T. Rades, D. J. Saville, *Pharmazie*, **55**(7), 508 – 512 (2000).
16. L. Zhu, V. Kumar, G. S. Banker, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **5**(4), 7 p. (2004).
17. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, И. И. Краснюк, Ю. В. Сквепень, *Фармация*, **3**, 39 – 42 (2005).

Поступила 21.05.07

## DETERMINING PYRACETAM IN PARENT SUBSTANCE AND READY-TO-USE MEDICINAL FORMS BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

A. V. Titova<sup>1</sup>, A. P. Arzamastsev<sup>2</sup>, and D. Yu. Chashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Drug Standardization, State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

Analysis of piracetam in available parent powders using differential scanning calorimetry (DSC) showed that there are at least two main polymorphic forms of piracetam on the pharmaceutical market. One of these is converted into another during heating and storage. Two polymorphic forms of piracetam have been found in piracetam capsules, in contrast to tablets where only one form is present. The results show that amorphization of crystalline active substance during heating of dosed forms including poly(ethylene glycol) or other carriers should be taken into account during analysis by means of DSC.