

## ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИЙ ПАРАЦЕТАМОЛА, ПИРАЦЕТАМА, БЕНЗОКАИНА И ПРОПРАНОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА НА НАЛИЧИЕ ПОЛИМОРФИЗМА

Василькин Д.А., Поцелуева Л.А.,

Литвинов И.А.\*, Губайдуллин А.Т.\*

*Казанский государственный медицинский университет*

*\*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова*

*Казань, Россия*

Физико-химическое состояние вещества, в том числе и полиморфизм, рассматривается как один из фармацевтических факторов, во многом определяющих терапевтическую эффективность лекарственного средства. Условия кристаллизации веществ обуславливают возможность получения кристаллов лекарственных веществ разных модификаций и форм, в том числе и псевдополиморфных форм (кристаллосольватов). В связи с этим субстанции, полученные от разных заводов-производителей могут иметь разные характеристики.

Важно отметить, что в нормативной документации на лекарственное вещество обычно не отражается факт возможного существования полиморфизма и не оговаривается обязательность соблюдения определенных условий кристаллизации для получения кристаллов с определенными характеристиками, определяющими наиболее высокую терапевтическую активность получаемых лекарственных средств.

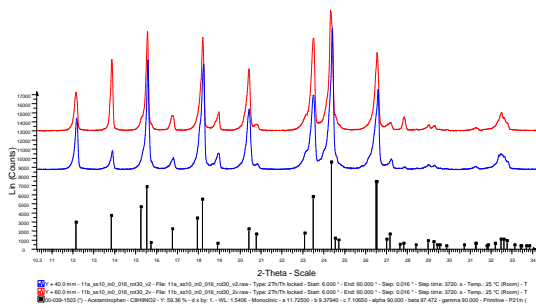
**Цель наших исследований:** оценка наличия полиморфизма у образцов разных серий субстанций парацетамола, пирacetama, бензокаина (анестезина) и пропранолола гидрохлорида, поставляемых на ОАО "Татхимфармпрепараты" разными заводами-производителями.

### Экспериментальная часть

Согласно Кембриджской базе кристаллоструктурных данных, парацетамол может существовать в виде 2 полиморфных и 4 псевдополиморфных форм, пирacetам – в виде 4 полиморфных и 1 псевдополиморфной форм, бензокаин – в виде 2 полиморфных форм, а пропранолол гидрохлорид – лишь 1 форме.

Нами был проведен методом рентгеновской дифракции анализ наличия полиморфных и кристаллосольватных форм в субстанциях *парацетамола* производства "Дару Пахш", Иран, серия – 309494 и "Канлэ", Китай, серия – CW-0512019, *пирacetama* производства "Польфарма", Польша, серия – 20040112 и "Норсис Джeneral Фармфэкт", Китай, серия – DY05862, *бензокаина (анестезина)* производства "Уцинский завода тонкой химии №5", Китай, серия – 20051014 и серия – 20060324 и *пропранолола гидрохлорида* производства "Дару Пахш", Иран, серия – 06261/84 и серия – 050520.

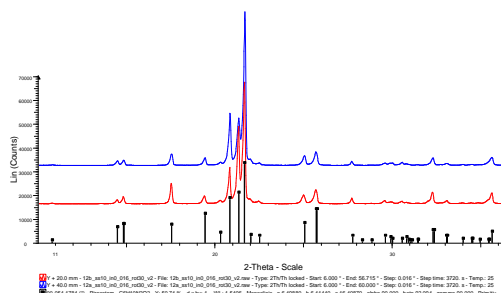
Порошковые дифрактограммы исследованных субстанций получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Varig и линейным координатным детектором Vantec. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с порошкообразным образцом, запрессованным в стандартную кювету и вращающуюся в своей плоскости. Полученные дифрактограммы сравнивали с соответствующими кривыми из базы данных по порошковой дифрактометрии PDF-2.



Парацетамол. Образцы:

11a – Изготовитель “Дару Пахш”, Иран, серия – 309494

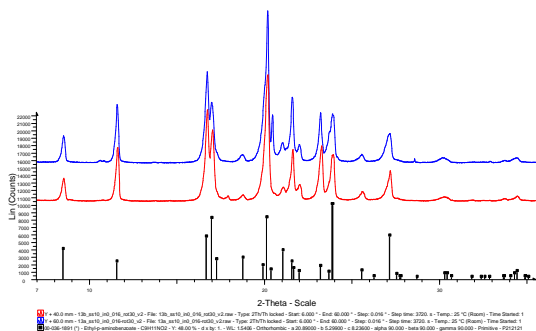
11б – Изготовитель “Канлэ”, Китай, серия – CW-0512019



Пирацетам. Образцы:

12a – Изготовитель “Польфарма”, Польша, серия – 20040112

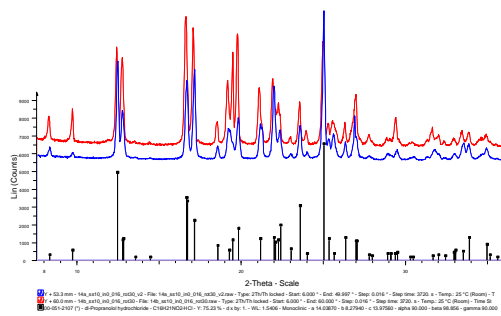
12б – Изготовитель “Норсист Джeneral Фармфэкт”, Китай, серия – DY05862



Бензокаин (анестезин). Образцы:

13a – Изготовитель “Уцинский завод тонкой химии №5”, Китай, серия – 20051014

13б – Изготовитель “Уцинский завод тонкой химии №5”, Китай, серия – 20060324



Пропранолола гидрохлорид. Образцы:

14a – Изготовитель “Дару Пахш”, Иран, серия – 06261/84

14б – Изготовитель “Дару Пахш”, Иран, серия – 050520

**Результаты**

Для удобства восприятия дифрактограммы при их оценке были смещены друг относительно друга по вертикали и на рисунках приведены наиболее информативные их части. Два верхних графика соответствуют исследуемым субстанциям в эксперименте с наибольшим временем набора данных, внизу – наиболее достоверные параметры, полученные из экспериментальной Базы данных по порошковой дифрактометрии PDF-2. Основным параметром для идентификации веществ служит положение пиков, а также соответствие их интенсивностей.

Анализ наших экспериментальных данных свидетельствует о наличии во всех изученных образцах парацетамола только одной полиморфной формы I, кристаллизующейся в моноклинной сингонии, и являющейся наиболее стабильной. Во всех изученных образцах пирацетама также наблюдается наличие лишь единственной полиморфной формы III – моноклинной. Субстанции пропранолола гидрохлорида представлены единственной известной формой – моноклинной, а все образцы анестезина – орторомбической формой.

Некоторые различия дифрактограмм разных образцов субстанций и демонстрационных рентгеновских дифрактограмм по положению и интенсивности пиков могут быть объяснены различиями в условиях кристаллизации, а также наличием небольшого количества примесей в исходных образцах.

#### **Вывод**

В изученных образцах субстанций парацетамола, пираретама, бензокаина (анестезина) и пропранолола гидрохлорида, поставляемых на ОАО "Татхимфармпрепараты" фирмами-производителями "Дару Пахш", "Канлэ", "Польфарма", "Уцинский завод тонкой химии №5" и "Норсис Джeneral Фармфэкт" присутствует лишь по одной полиморфной форме, что позволяет не учитывать данный фармацевтический фактор при промышленном производстве готовых лекарственных средств из названных субстанций, поставляемых данными фирмами.