

Исследование ребамипида методом дифференциальной сканирующей калориметрии

Елопов Федор Николаевич

8 класс, ШЮИ ИПФ РАН, МБОУ СШ № 19 г. Заволжья, Научное объединение

«Школа юного исследователя» АНО ДО «Академ клуб», ИПФ РАН

Научный руководитель: Сологубов Семен Сергеевич, к.х.н., доцент кафедры физической химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире является анализ качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Создание новых лекарственных средств требует поиска оптимальных путей синтеза фармакологически активных веществ, исследования их физико-химических свойств, растворимости и биологической активности. Полученная информация лежит в основе технологического производства готовой продукции и оценки показателей качества лекарственных средств. Физико-химические свойства лекарственного вещества оказывают значительное влияние на его биологическую активность. Многие вещества способны существовать в нескольких кристаллических структурах, каждую из которых называют полиморфной модификацией. Полиморфные модификации ряда лекарственных веществ заметно различаются по химической стабильности, прессуемости, а в зависимости от окружающих условий они могут переходить в свои менее активные, но при этом более стабильные аналоги. В связи с этим исследовательский интерес к проблеме полиморфизма фармацевтических субстанций, поступающих на предприятия для производства лекарственных препаратов, представляется актуальным и вполне обоснованным.

Цель работы: термический анализ двух образцов фармацевтической субстанции ребамипида.

Задачи:

1. Исследование теплофизических свойств образцов ребамипида методом дифференциальной сканирующей калориметрии в температурном интервале 25–350°C.
2. Проведение сравнительного анализа термических и теплофизических свойств изученных образцов ребамипида с литературными данными.

Объект исследования: фармацевтическая субстанция ребамипид $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$.

Предмет исследования: физико-химические свойства ребамипида.

Практическая новизна: достоверная информация о свойствах фармакологически активных веществ позволяет сделать заключения о терапевтической эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Ребамипид – 2-(4-хлорбензоиламино)-3-[2(1H)-хинолинон-4-ил] пропионовая кислота, (CAS # 90098-04-7) – цитопротектор, который улучшает защитные свойства слизистой оболочки пищевода и кишечника и применяется для лечения язвенной болезни желудка и хронического гастрита [1–3]. Ребамипид был впервые синтезирован и одобрен в Японии около 30 лет назад [4, 5]. Он является активным фармацевтическим ингредиентом, который входит в состав лекарственных препаратов, производимых в России и за рубежом. Структурная формула ребамипида представлена на рис. 1.

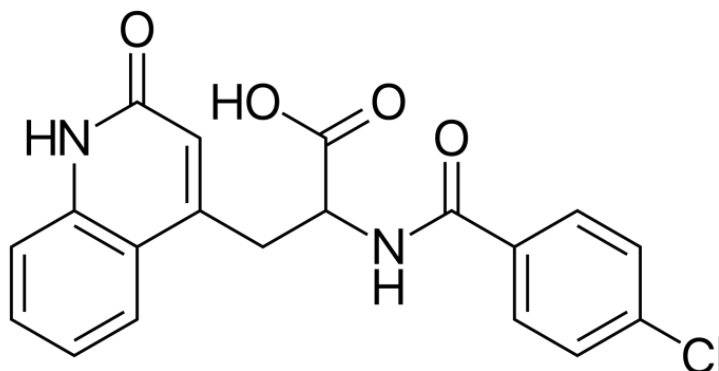


Рис. 1. Структурная формула ребамипида $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$

Внешне ребамипид представляет собой бесцветное прозрачное кристаллическое вещество. Фотография и микрофотография кристаллов ребамипида, имеющих форму ромбовидных блоков, представлены на рис. 2 и 3, соответственно [6].

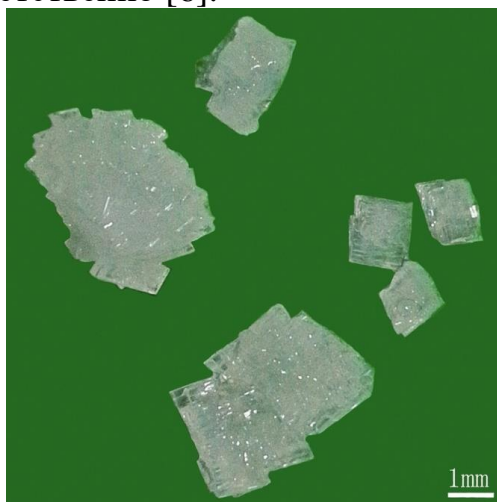


Рис. 2. Фотография кристаллов ребамипида

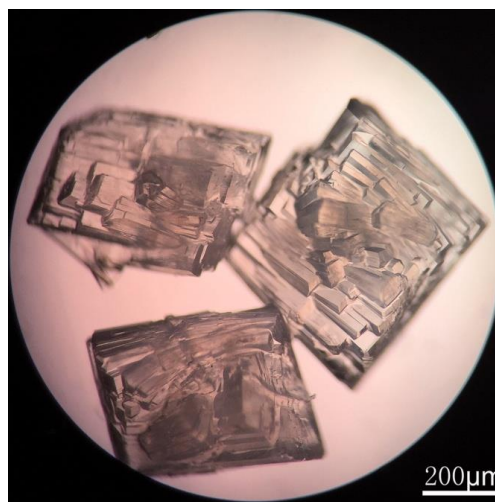


Рис. 3. Микрофотография кристаллов ребамипида

В рамках работы были исследованы два образца ребамипида различных производителей из Китая (Jiangxi и Zhejiang). Образцы были предоставлены фармацевтической компанией «АКРИХИН» (Московская обл.). Они были

охарактеризованы методами рентгеноструктурного анализа, электронной микроскопии, инфракрасной спектроскопии. Содержание основного вещества составляло более 99 мол. %.

Для изучения термических и теплофизических свойств образцов ребамипида был использован дифференциальный сканирующий калориметр DSC 204 *F1 Phoenix* (NETZSCH, Германия) [7]. Внешний вид калориметра показан на рис. 4.



Рис. 4. Внешний вид калориметра DSC 204 *F1 Phoenix*

Принцип действия калориметра основан на распространении тепловых потоков, направленных к тиглю с исследуемым образцом и эталону (пустому тиглю) внутри измерительной ячейки [8]. Конструкция ДСК полностью герметична, а все эксперименты выполняются по заданной температурной программе, которая контролируется с помощью компьютера. Особенно важно отметить, что для ДСК-эксперимента достаточно использовать несколько миллиграммов веществ, получая при этом надежные данные об их физико-химических характеристиках.

Основной результат работы – ДСК-кривые образцов ребамипида, которые представлены на рис. 5. Видно, что при температуре выше 280°C наблюдаются эндотермические эффекты, характерные для фазового перехода – плавления. После окончания процесса плавления на ДСК-кривых ребамипида выявлены незначительные колебания теплового потока при температуре выше 320°C, что обусловлено последующим разложением образцов.

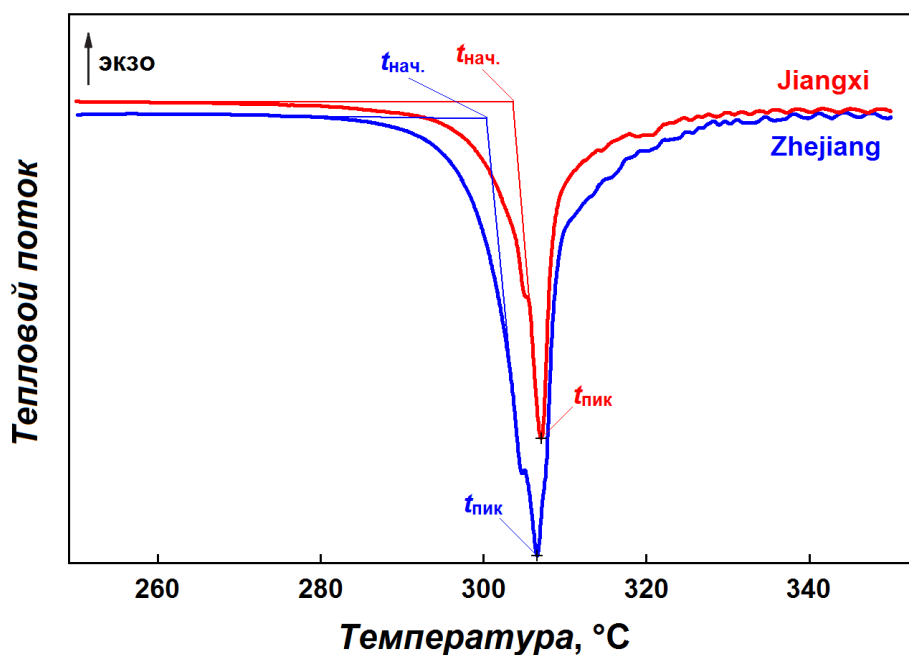


Рис. 5. ДСК-кривые ребамипида

Для изученных образцов ребамипида были определены температуры начала и пика плавления:

- Jiangxi Synergy Pharmaceutical Co., Ltd.:

$t_{\text{нач.}} = 303.6^{\circ}\text{C}$; $t_{\text{пик}} = 307.1^{\circ}\text{C}$.

- Zhejiang Liaoyuan Pharmaceutical Co., Ltd.:

$t_{\text{нач.}} = 300.3^{\circ}\text{C}$; $t_{\text{пик}} = 306.6^{\circ}\text{C}$.

Важно отметить, что температуры плавления образцов ребамипида, хорошо согласуются с литературными данными [6, 9, 10]. Таким образом, образцы ребамипида различных производителей могут быть использованы в процессе изготовления лекарственных препаратов. На рис. 6 и 7 приведены ДСК-кривые кристаллического ребамипида различных производителей и некоторых сольватных форм ребамипида.

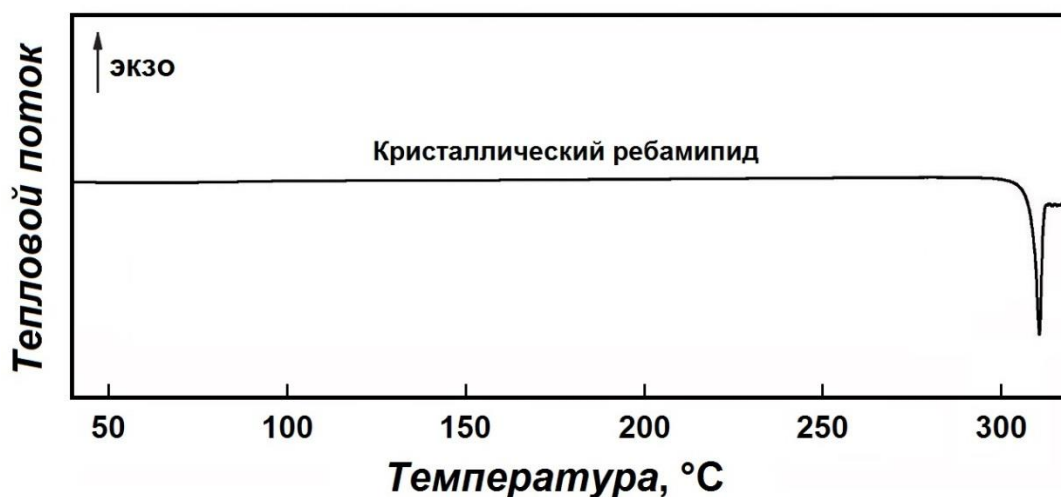


Рис. 6. ДСК-кривая ребамипида (производитель Yitai Technology Co., Ltd.); $t_{\text{пик}} = 310.3^{\circ}\text{C}$

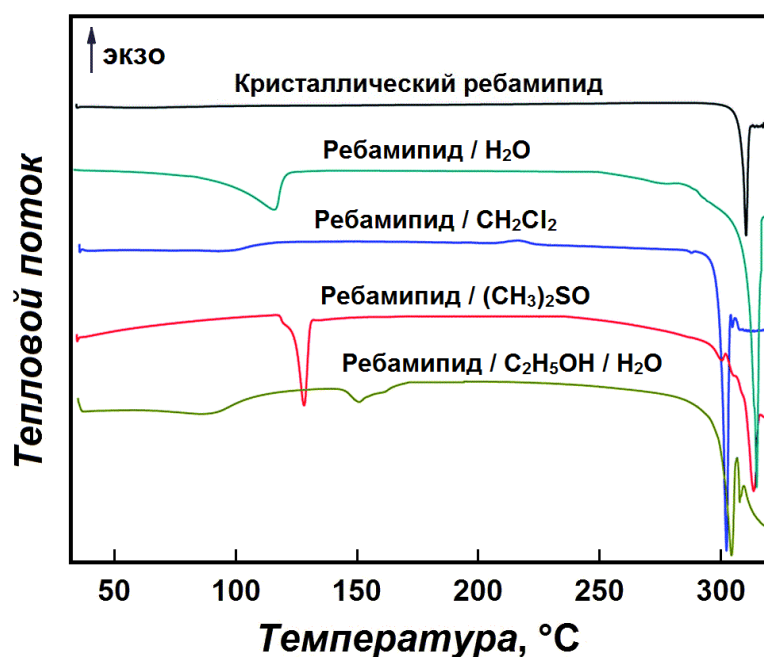


Рис. 7. ДСК-кривые сольватных форм ребамипида (производитель Yitai Technology Co., Ltd.); $t_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$

Информация о физико-химических свойствах активных фармацевтических субстанций востребована при решении задач фармацевтической промышленности и лежит в основе технологического производства лекарственных средств. Полученные результаты, отражающие термическое и фазовое поведение фармакологически активных веществ, могут внести вклад в развитие приоритетных направлений здравоохранения в Российской Федерации (в соответствии с Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»).

Список литературы

1. Ребамипид. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/144/7842>.
2. Iijima K., Ichikawa T., Okada S., Ogawa M., Koike T., Ohara S., Shimosegawa T. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test // *Digestive Diseases and Sciences*, **2009**, V. 54, P. 1500–1507.
3. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: литературный обзор // *Медицинский совет*, **2016**, № 19, С. 88–95.
4. Uchida M., Tabusa F., Komatsu M., Morita S., Kanbe T., Nakagawa K. Studies on 2(1*H*)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-quinolinon-4-yl]propionic acid and related compounds // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1985**, V. 33, P. 3775–3786.
5. Uchida M., Tabusa F., Komatsu M., Morita S., Kanbe T., Nakagawa K. Studies on 2(1*H*)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active agents. Synthesis and antiulcer activity of the metabolites of 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-

- quinolinon-4-yl]propionic acid // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1986**, V. 34, P. 4821–4824.
6. Xiong X., Xu K., Li S., Tang P., Xiao Y., Li H. Solid-state amorphization of rebamipide and investigation on solubility and stability of the amorphous form // *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2017**, V. 43, P. 283–292.
 7. NETZSCH: анализ и тестирование [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.netzsch-thermal-analysis.com/ru>.
 8. Höhne G.W.H., Hemminger W.F., Flammersheim H.-J. Differential Scanning Calorimetry. 2nd edition // *Springer*. **2003**. 310 p.
 9. Jeon S.H., Sohn Y.T. The solid state of rebamipide: preparation, characterization, and dissolution // *Archives of Pharmacal Research*, **2016**, V. 39, P. 508–515.
 10. Xiong X., Du Q., Zeng X., He J., Yang H., Li H. Solvates and polymorphs of rebamipide: preparation, characterization, and physicochemical analysis // *RSC Advances*, **2017**, V. 7, P. 23279–23286.