

Vpliv defektov in zaostalih napetosti na razširitev ^{14}N JKR spektralnih črt v kompaktnih paracetamola in famotidina

Z. Lavrič^{1,*}, J. Lužnik², Z. Trontelj², S. Srčič¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko, Jadranska cesta 19, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod

^{14}N jedrska kvadrupolna resonanca (JKR) ima nekatere lastnosti, zaradi katerih je zelo zanimiva za uporabo na širšem farmacevtskem področju. Spektroskopska metoda temelji na sklopitvi tenzorja gradienta električnega polja (GEP) s ^{14}N kvadrupolnimi jedri, ki so prisotni v večini učinkovin. Metoda je zelo uporabna za študij polimorfizma učinkovin, saj je GEP rezultat urejenosti molekul v snovi.

^{14}N JKR smo uporabili za študijo kompaktnosti famotidina in paracetamola. Ko jih stisnemo, so delci podvrženi lomom, plastični ter elastični deformaciji. Ti mehanizmi povzročajo defekte in napetosti v kristalni strukturi, kar vpliva na GEP in posledično na ^{14}N JKR odziv. ^{14}N JKR spektri praškov in kompaktnosti istih snovi se tako razlikujejo. Naše delo prispeva nov analitični pristop k vpogledu v spremembe lastnosti trdnih snovi pod vplivom stiskanja.

Materiali in metode

Materiali - Na trgu smo pridobili čisti kristalni obliki paracetamola I in famotidina B.

Metode - Kompakte čistih učinkovin z maso okoli 0,6g smo stisnili z razvojno tabletirko na ekscenter (IMA Killian SP300). Tabletirka je imela nameščene 12mm pečate z ravno ploskvijo, sile stiskanja pa so bile v območju 1-30kN. Za sile stiskanja v intervalu 30-150kN smo uporabili hidravlično stiskalnico (Specac). Kompakti paracetamola so močno laminirani, kar je bilo v skladu s pričakovanji, saj imajo zelo slabo kompaktnost.

Vzorci paracetamola so bili pomerjeni z JKR spektrometrom pri resonančnima frekvencama 1921 in 2564kHz, medtem ko je bil famotidin pomejen pri 2848kHz.

Poleg velikosti sile stiskanja smo spreminjali tudi čas njenega trajanja (0,1s, 15s in 60s). Ko so bili kompakti narejeni, smo preverili tudi reverzibilnost širjenja črte v ^{14}N JKR spektrih. Kompakte smo mleli v krogličnem mlinu, kar naj bi sprostilo del notranjih napetosti.

Rezultati in diskusija

Vpliv velikosti sile stiskanja

Prišlo je do signifikantnega povečanja širine spektralnih ^{14}N JKR črt s povečanjem sile stiskanja. To obnašanje bi lahko razložili z večanjem deleža plastične deformacije in lomov (kar povzroča defekte v kristalni mreži) v primerjavi z elastično deformacijo. Širina črte se je pri najvišjih silah stiskanja približevala neki konstantni vrednosti. Pri teh velikih vrednostih sile stiskanja se stopnja plastične deformacije in lomov zmanjša. Na molekularnem nivoju je v tem primeru prisotna večinoma le elastična deformacija. Rezultati kažejo neposreden vpliv stiskanja na kristalno strukturo učinkovin na molekularnem nivoju, saj je GEP odvisen od lokalne urejenosti molekul.

Vpliv časa stiskanja

Ko smo podaljševali čas stiskanja, smo tudi opazili povečanje širine spektralnih vrhov. Učinek je bil manj izražen s povečevanjem časa stiskanja kot pa s povečevanjem sile stiskanja. Čas ima poleg tega opaznejši vpliv le v prvih 15s stiskanja. Ti rezultati bi bili lahko povezani z viskoelastičnimi lastnostmi kompaktnosti.

Vpliv mletja

Kompakte paracetamola, ki smo jih pripravili s stiskanjem s silo 150kN, smo nato mleli v krogličnem mlinu. Širina spektralne črte pri 1924kHz se je le malo zmanjšala. To lahko razlagamo z relaksacijo notranjih zaostalih napetosti, kar privede do delne povrnitve kristalne strukture v izhodno stanje.

Zaključki

^{14}N JKR lahko uporabimo za študije kompaktnosti farmacevtskih snovi, kar smo prikazali v tem delu. Pri merjenju kompaktnosti paracetamola in famotidina smo opazili, da se širina spektralnih vrhov pri visokih vrednostih sile stiskanja približuje neki konstantni vrednosti. Možno je zmanjšanje deleža plastične deformacije in lomov na račun elastične deformacije. Čas stiskanja tudi vpliva na širino vrha vendar manj kot velikost sile stiskanja. Mletje kompaktnosti je delno ponovno zožalo širino spektralnih vrhov zaradi delne relaksacije notranjih napetosti.

^{14}N JKR metoda nam tako omogoča vpogled v učinke stiskanja na molekularnem nivoju.