

OPTIMALIZACE KRYSTALIZACE VINANU ERGOTAMINU POMOCÍ LASEROVÉ SONDY

ROMAN GABRIEL^a, ALEXANDR JEGOROV^a
a KLÁRA ŠAFÁŘOVÁ^b

^a Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opa-
va, ^b Regionální centrum pokročilých technologií a materi-
álů, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého
v Olomouci, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc
roman.gabriel@tevapharm.cz

Došlo 20.2.12, přijato 9.5.12.

Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.

Klíčová slova: krystalizace, polymorfismus, polymorfní
přeměna, laserová sonda

Úvod

Krystalizace bývá ve farmacii posledním krokem při přípravě API (Active Pharmaceutical Ingredient). Je to čistící a izolační proces, prováděný v jednom stupni, který musí garantovat kvalitu produktu, jako např. výtěžek, chemickou a fyzikální (polymorfní) čistotu krystalů, distribuci jejich velikostí, krystalový tvar a obsah zbytkových rozpouštědel¹.

Ačkoliv krystalizace patří k nejdůležitějším krokům při syntéze API, nebyla jí donedávna věnována přílišná pozornost. Aby výsledné krystaly měly požadovanou kvalitu, je třeba znát faktory, které krystalizaci ovlivňují a tyto parametry kontrolovat. Zásadními parametry, které ovlivňují krystalizaci, jsou koncentrace, teplota a přesycení roztoku, množství nečistot, rychlost a typ míchání. V posledních několika letech bylo dosaženo velkého pokroku při sledování a ovlivňování krystalizačních parametrů.

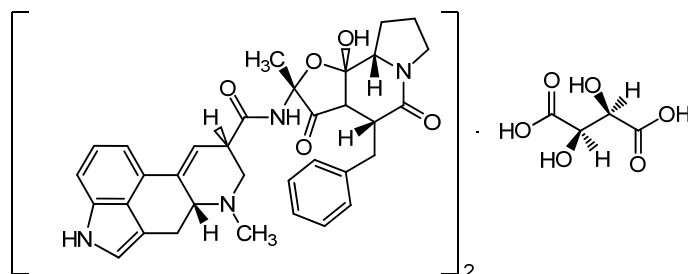
Krystalizace API ve farmacii bývá často spojena s polymorfní transformací, ať už v suspenzi nebo v pevné fázi. Polymorfismus je jev známý déle než jedno století, kdy molekula krystaluje v různých krystalických strukturách, které mají stejné chemické, ale různé fyzikální vlastnosti. Ve farmacii jsou API charakterizovány nejen svými chemickými, ale i fyzikálními vlastnostmi, jako např. rozpustností, hustotou, morfologií, disoluční rychlostí. U různých polymorfních forem se mohou tyto vlastnosti podstatně lišit, což může způsobit řadu problémů. Pokud sloučenina vykazuje polymorfní chování, je izolace žádaného polymorfu v laboratorním měřítku a následně při přenosu výroby, zásadní záležitostí.

K polymorfní transformaci při přípravě API může docházet buď v pevném stavu² nebo v suspenzi³. Ve farmacii dochází k polymorfním transformacím mnohem častěji v suspenzi. K transformaci v suspenzi dochází v přítomnosti rozpouštědla a obvykle bývá řízena rozdílem rozpustností mezi dvěma polymorfy. Mechanismus transformace zahrnuje tři kroky. V prvním dochází k rozpouštění méně stabilní fáze do roztoku, kde dosáhne a překročí rozpustnost stabilnější fáze. Dalším krokem je nukleace stabilnější formy a poslední krok je následný růst této formy doprovázený rozpouštěním méně stabilnější formy. Monitorování a kontrola krystalizačního procesu je kritický parametr vzhledem k očekávaným vlastnostem krystalického materiálu, jako je tvar krystalu a distribuce velikosti částic (DVČ), přičemž na tvaru a velikosti krystalu závisí i další parametry, např. filtrovatelnost produktu, obsah zbytkových rozpouštědel, rychlost sušení apod.

Tento článek popisuje optimalizaci krystalizace vinanu ergotaminu, polymorfu A. Důvodem optimalizace bylo zlepšení krystalinity vinanu ergotaminu a tím zlepšení sušení této substance. Během krystalizačních experimentů byla zjištěna změna fyzikálních vlastností substance, protože docházelo ke změně polymorfní formy.

Experimentální část

Vinan ergotaminu (obr. 1) patří do skupiny námelo-
vých alkaloidů a používá se hlavně v gynekologické tera-



Obr. 1. Vinan ergotaminu

pii a v porodnictví. Připravuje se reakcí báze ergotaminu s kyselinou vinnou v prostředí methanolu a toluenu. V experimentech byla použita báze ergotaminu s čistotou > 85 % HPLC a L-(+)-kyselina vinná od firmy Sigma-Aldrich v čistotě > 99 %.

Příprava vinanu ergotaminu s teplotní rampou 0,4 K min⁻¹

Báze ergotaminu byla suspendována do 100ml skleněného reaktoru EasyMax, opatřeného vrtulovým míchadlem, do směsi toluen: methanol (1:1) a vyhřála se na teplotu 25 °C. Po dosažení této teploty se přidal roztok kyseliny vinné v methanolu, během 30 min, a teplota se udržovala dalších 30 min na hodnotě 25 °C. Během této doby začal krystalovat vinan ergotaminu. Krystalická suspenze se ochladila na 0 °C během 60 min a míchala se po dobu 4 h. Potom byly krystaly odfiltrovány a sušeny pod inertní atmosférou po dobu 12 h při teplotě do 60 °C, výtěžek 93 %.

Příprava vinanu ergotaminu s teplotní rampou 0,25 K min⁻¹

Báze ergotaminu byla suspendována do 100ml skleněného reaktoru EasyMax, opatřeného vrtulovým míchadlem, do směsi toluen: methanol (1:1) a vyhřála se na teplotu 25 °C. Po dosažení této teploty se přidal roztok kyseliny vinné v methanolu, během 30 min a teplota se udržovala dalších 30 min na hodnotě 25 °C. Během této doby začal krystalovat vinan ergotaminu. Krystalická suspenze se ochladila na 10 °C během 60 min a míchala se po dobu 4 h. Potom byly krystaly odfiltrovány a sušeny pod inertní atmosférou po dobu 12 h při teplotě do 60 °C, výtěžek 90 %.

Použité přístroje

K rozlišení polymorfů A a D vinanu ergotaminu byla použita RTG prášková difrakční analýza (XRD). Měření byla prováděna na práškovém difraktometru PanAlytical X'pert Pro s detektorem X'Celerator při následujících parametrech: záření CuK α , $\lambda = 1,541874$ Å; laboratorní teplota; rozsah 4–40° 2theta; kontinuální mód; velikost kroku 0,0167° 2theta; přesnost určení pozic píků $\pm 0,2^\circ$ 2theta.

Ke studiu tvaru a velikosti krystalů byla použita skanovací elektronová mikroskopie (SEM). Snímky byly pořízeny na mikroskopu Hitachi Su6600 (zdroj elektronů: Schottkyho katoda, urychlovací napětí: 1–30 kV). Vzorky pro SEM byly připraveny následujícím postupem: práškový materiál byl pomocí oboustranné uhlíkové lepicí pásky připevněn na hliníkovou podložku. Vzorek nebyl nijak upravován ani pokovován. Vzhledem k nevodivému charakteru vzorku bylo použito urychlovací napětí 1 kV. Všechny snímky byly měřené v režimu sekundárních elektronů.

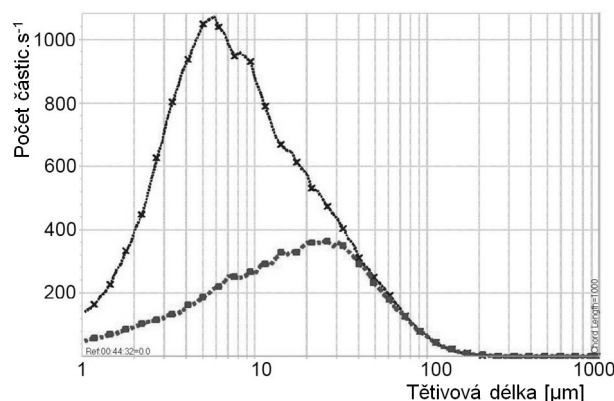
Pro optimalizaci krystalizace (sledování velikosti částic a jejich populace) a ke studiu polymorfního přecho-

du byla použita laserová sonda FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)^{4–6} typ Lasentec S400 (Mettler-Toledo). Tato sonda využívá technologie měření světla odraženého na částicích ze světelného paprsku fokusovaného do měřeného média. Když světelný paprsek emitovaný laserem zasáhne krystal, senzor nahraje a analyzuje odražený signál. Sebraná data se nazývají těťivové délky a jsou definovány jako vzdálenost, kterou urazí paprsek během svého pohybu přes krystal z jednoho konce na druhý. Technologií FBRM je možno měřit až deseti tisíce těťivových délek za sekundu a výsledkem je robustní distribuce počtu měření jednotlivých těťivových délek (je to počet změřených těťivových délek za sekundu, rozříděný podle délky do lineárních množin). Při prováděných experimentech byly použity tyto rozsahy velikostí: 0,5–10 μm , 10–50 μm , 50–150 μm , 150–300 μm , 300–1000 μm . Měření na sondě bylo využito i k dynamické kvantifikaci vlivu procesních proměnných, jako jsou reakční rychlost, teplota a rychlost chlazení, rychlost přidávání antisolventu, rychlost míchání apod.

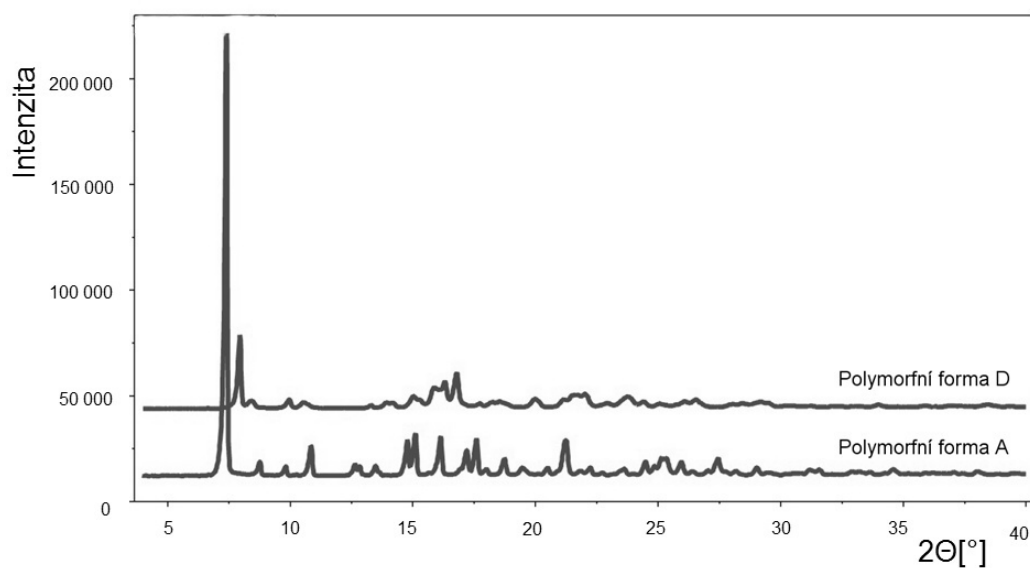
Výsledky a diskuse

Vinan ergotaminu existuje ve dvou nesolvatovaných polymorfních formách A a D, přičemž izolovaná forma D je stabilnější při laboratorní teplotě. Při optimalizaci krystalizace bylo zjištěno, že při použití chladicí rampy 0,4 K min⁻¹ (teplotní rozmezí 25–0 °C) dochází k polymorfní transformaci v suspenzi při teplotě 0 °C a začíná narůstat polymorfní forma D. Tato skutečnost byla detegována laserovou sondou FBRM, kdy dochází ke skokové změně v distribuci těťivových délek při teplotě 0 °C v rozmezí 0,5–50 μm (obr. 2). K celkové transformaci polymorfní formy A na polymorfní formu D dochází po 4hodinovém míchání při teplotě 0 °C, obě formy byly rozlišeny pomocí XRD (obr. 3).

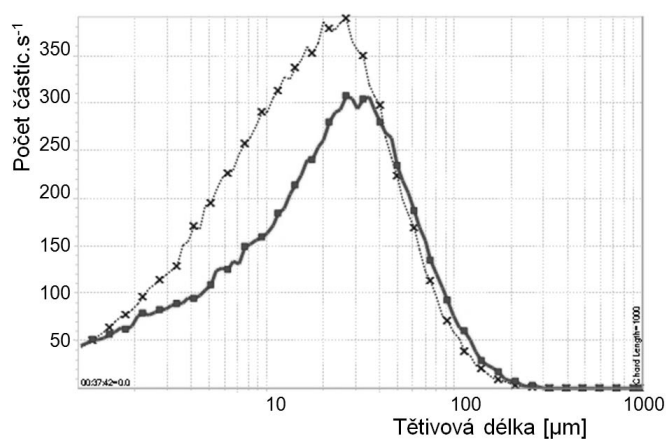
K přípravě čistého polymorfu A byla zvolena pomalejší teplotní rampa 0,25 K min⁻¹ (teplotní rozmezí 25–10 °C). Změna v distribuci těťivových délek probíhala plynuleji



Obr. 2. Změna v distribuci těťivových délek při teplotní rampě 0,4 K min⁻¹



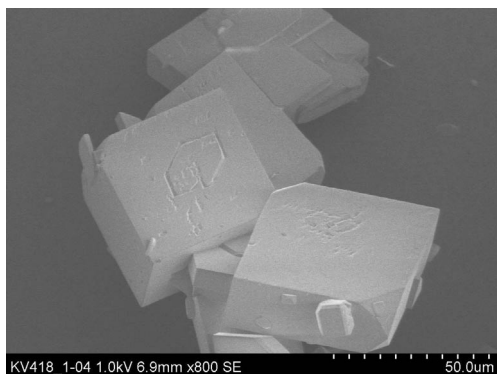
Obr. 3. Srovnání práškových difraktogramů polymorfních forem A a D

Obr. 4. Změna v distribuci těťivových délek při teplotní rampě 0,25 K min⁻¹

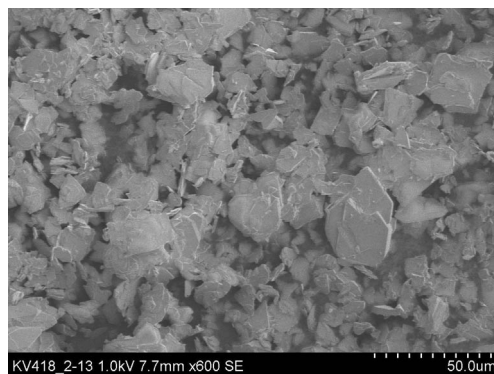
než v předchozím případě (obr. 4). XRD bylo dokázáno, že se jedná o čistou polymorfní formu A a dle výsledků ze SEM bylo potvrzeno, že obě polymorfní formy se liší velikostí i tvarem krystalů (obr. 5 a 6).

Závěr

Polymorfní forma A vinanu ergotaminu podstupuje fázovou transformaci na formu D v suspenzi. Tato transformace je doprovázena změnou velikosti a tvaru krystalů, která je pomocí laserové sondy FBRM zachycena skokovou změnou v distribuci těťivových délek. Teplota (0 °C), kdy začne docházet k transformaci, byla monitorována pomocí těťivových délek. Velkou výhodou použití laserové sondy je, že změny jsou sledovány „on-line“ bez nutnosti odběru a úpravy vzorků.



Obr. 5. Záznam SEM, vinan ergotaminu polymorfní forma A



Obr. 6. Záznam SEM, vinan ergotaminu polymorfní forma D

LITERATURA

1. Kratochvíl B.: Chem. Listy 101, 3 (2007).
2. Mullin J. W.: *Crystallization*. 4. vyd. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford 2001.
3. Sathe D., Sawant K., Mondkar H., Naik T., Deshpande M.: Org. Process Res. Dev. 2010, 1373.
4. Shaik A. A., Salman A. D., Mcnamara S., Littlewood G., Ramsay F., Hounslow M. J.: Ind. Eng. Chem. Res. 44, 9921 (2005).
5. O'Sullivan B., Barret P., Hsiao G., Carr A., Glennon B.: Org. Process Res. Dev. 2003, 977.
6. Liu W., Wei H., Black S.: Org. Process Res. Dev. 2009, 494.

R. Gabriel^a, A. Jegorov^a, and K. Šafářová^b (^a Teva Czech Industries Ltd Opava, ^b Regional centre of advanced technologies and materials, Palacky University, Olomouc): **Optimization of Crystallization of Ergotamine Tartrate Using Focused Beam Reflectance Measurement Laser Probe**

The focused beam reflectance measurement (FBRM) laser was used for optimization of ergotamine tartrate crystallization. It was found that the solvent-mediated polymorph (A–D) transformation occurs at ca. 0 °C and results in a significant change of chord length distribution caused by different shapes of crystals of both polymorphs. FBRM was used for preparation of ergotamine tartrate, polymorph A of good physical quality.