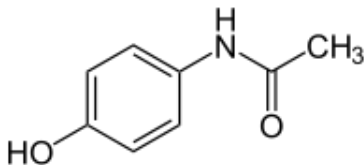


Gute Stabilität gegeben über guter Tablettierbarkeit: Die Wahl der Modifikation

Claire Strasser



1 Chemische Strukturformel von Paracetamol

Einleitung

Viele pharmazeutische Feststoffe weisen Polymorphie auf, d.h. die Fähigkeit einer Substanz in unterschiedlichen kristallinen Formen zu existieren; sie besitzen damit eine unterschiedliche Anordnung der Moleküle im Kristallgitter. Polymorphe können aufgrund ihrer strukturellen Unterschiede unterschiedliche Festkörpereigenschaften aufweisen, z.B. Dichte, Farbe, Schmelzpunkt, Löslichkeit, mechanische Eigenschaften usw. Folglich kann die polymorphe Form tiefgreifende Auswirkungen auf die pharmazeutische Verarbeitung haben und z.B. einen Einfluss auf das Mahlen, Granulieren und Tablettieren nehmen [1].

Paracetamol, das zur Behandlung von Schmerzen und Fieber eingesetzt wird, existiert ebenfalls in unterschiedlichen kristallinen Formen. Jede dieser Modifikationen weist ein anderes Verhalten auf, insbesondere, was die thermodynamische Stabilität und Kompressionsfähigkeit betrifft. Letztere Eigenschaft beeinflusst die Tablettierbarkeit dieses Arzneimittels, d.h. die Fähigkeit, unter Druck in eine Tablette gepresst zu werden.

Orthorhombisches Paracetamol (auch Form II genannt) kann nachweislich zur direkten Kompression verwendet werden. Die bessere Tablettierbarkeit als die der monoklinen Form von Paracetamol (Form I) ist auf das Vorkommen paralleler Gleitebenen in der orthorhombischen Struktur zurückzuführen [5, 6].

Die monokline Form ist jedoch – wahrscheinlich aufgrund ihrer besseren thermodynamischen Stabilität – die am häufigsten kommerzielle Kristallstruktur [4].

Da die Modifikation von Paracetamol eng mit seinen Eigenschaften verbunden ist, ist es wichtig zu wissen, in welcher Form es vor der Verarbeitung vorliegt, insbesondere bei der Herstellung von Tabletten, die kompaktiert werden müssen.

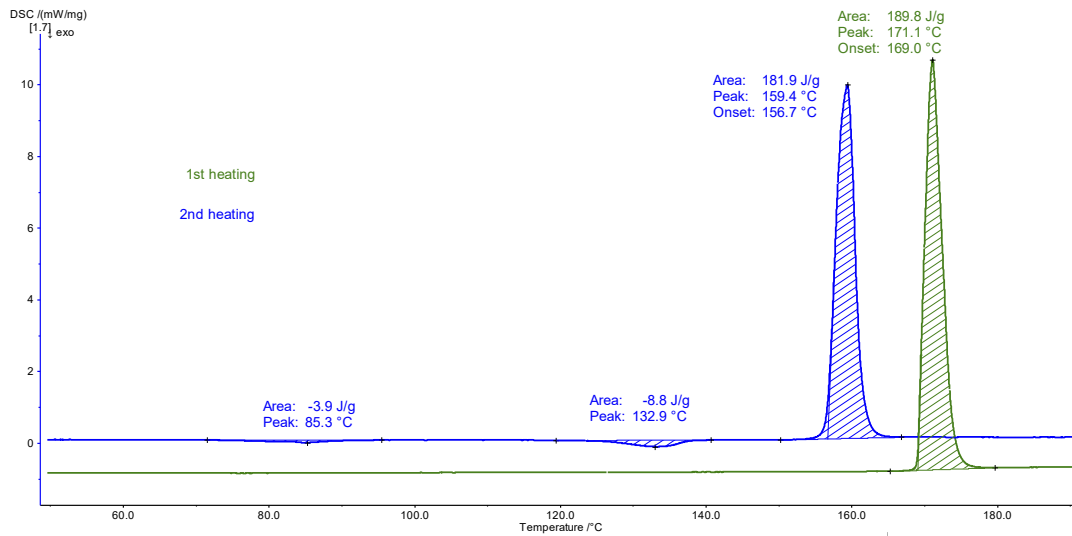
Im Folgenden wird die Modifikation von Paracetamol mittels dynamischer Differenz-Kalorimetrie untersucht.

Messbedingungen

Die Messung an 1.69 mg Paracetamol wurde in einem kaltverschweißten Aluminiumtiegel mit gelochtem Deckel durchgeführt. In zwei Aufheizzyklen wurde die Probe jeweils auf 200 °C mit einer Heizrate von 10 K/min gefahren. Zwischen den beiden Aufheizzyklen wurde sie mit einer geregelten Rate von 10 K/min abgekühlt.

Messergebnisse

Abbildung 2 stellt die Messkurven der beiden Aufheizzyklen dar. Der während der ersten Aufheizung (grüne Kurve) bei 169 °C detektierte Peak (Onsettemperatur) stimmt sehr gut mit dem Schmelzpunktwert der kristallinen Modifikation (siehe Tabelle 1) überein.



2 Erste und zweite Aufheizung von Paracetamol

Tab 1. Schmelztemperatur der verschiedenen Modifikationen von Paracetamol [2, 3]

Modifikation	I	II	III
Schmelztemperatur [°C]	169	156	< 156

Die in der zweiten Aufheizung auftretenden exothermen Peaks bei 85 °C und 133 °C (Peaktemperatur) sind ein Anzeichen für die Kristallisation. Die gebildete Modifikation schmilzt anschließend bei 156,7 °C (Onsettemperatur), was charakteristisch für die kristalline Form II ist.

Zusammenfassung

Festkörpercharakterisierung ist für die Pharmaindustrie von zentraler Bedeutung, da Arzneimittel vorwiegend als Feststoffe hergestellt werden. Die Auswahl der optimalen festen Form ist ein kritischer Aspekt bei der Entwicklung von Arzneimitteln, da sie in mehr als einer Form oder Kristallstruktur (Polymorphismus) existieren können. Diese Polymorphe zeigen unterschiedliche physikalische Eigenschaften, die nicht nur ihre biopharmazeutischen Eigenschaften sondern auch ihre Tablettierbarkeit erheblich beeinflussen.

Mit nur einer einzigen DSC-Messung lässt sich die Schmelztemperatur für die Identifizierung der Modifikation der untersuchten Paracetamol-Probe bestimmen und erlaubt somit die Einschätzung ihres Verhaltens unter Kompression.

Literaturverzeichnis

- [1] Influence of Crystal Structure on the Tableting Properties of Sulfamerazine Polymorphs, Changquan Sun and David J. W. Grant, *Pharmaceutical Research*, Vol. 18, No. 3, 2001
- [2] M. Szelagiewicz et al., *Therm. Anal. Cal.*, 57 (1999) 23
- [3] A. Burger und R. Ramberger, *Microchim. Acta II* (1979) 273
- [4] Polymorphism of paracetamol: A comparative study on commercial paracetamol samples, P. Bashpa, K. Bijudas, Anjali M Tom, P.K. Archana, K.P. Murshida, K. Noufala Banu, K.R. Amritha, K. Vimisha, *International Journal of Chemical Studies*, Volume 1 Issue 6, 2014, pages 25-29
- [5] Compression Behavior of Orthorhombic Paracetamol, Etienne Joiris, Piera Di Martino, Christophe Berneron, Anne-Marie Guyot-Hermann, and Jean-Claude Guyot, *Pharmaceutical Research*, Vol. 15, No. 7, 1998, pages 1122-1130
- [6] A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form, P. Di Martino, A-M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache, J.C. Guyot *International Journal of Pharmaceutics* 128 (1996) 1-8