

Klopidogrel és tableta segédanyagok kölcsönhatásának vizsgálata DSC és IR módszerekkel

Rédai Emőke Margit¹, Fülöp Ibolya^{2,3}, Sipos Emese³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszertechnológia Tanszék, ²Toxicológia Tanszék, ³Ipari Gyógyszerészet Tanszék

Studiul interacțiunilor clopidogrelului cu excipienți pentru comprimate prin metoda DSC și IR

Clopidogrelul este un antiagregant plachetar, utilizat sub formă de săruri în comprimate. Cel mai des se utilizează hidrogenosulfatul de clopidogrel. Este asociat cu diferite excipienți pentru obținerea comprimatelor, cedarea lui fiind influențată de acești excipienți. În acest studiu ne-am propus să evaluăm eventualele interacțiuni între clopidogrel și cinci excipienți (Vivapur 102, Benecel 1500, Methocel E5LV, Pearlitol 60 și stearat de magneziu) prin termooanaliză și spectrofotometrie în infraroșu. Rezultatele experimentale arată că există interacțiune între clopidogrel și stearat de magneziu, respectiv între clopidogrel și manitol – Pearlitol 60.

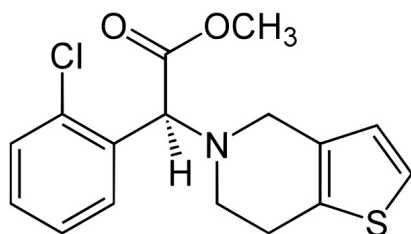
Cuvinte cheie: clopidogrel, DSC, IR, interacțiune

Study of interactions among clopidogrel and tablet by DSC and IR methods

Clopidogrel decreases platelet aggregation. It is used as salt in the composition of tablets, mostly as bisulfate salt. In tablets is associated with various excipients, its liberation depending on the type of these substances. In this study we proposed to evaluate possible interactions among clopidogrel and five excipients (Vivapur 102, Benecel 1500, Methocel E5LV, Pearlitol 60 and magnesium stearat) by thermoanalysis and infrared spectroscopy. Results show interactions between clopidogrel and magnesium stearat and clopidogrel and manitol – Pearlitol 60.

Keywords: clopidogrel, DSC, IR, interaction

A klopidogrel (1. ábra) egy trombocita aggregáció gátló gyógyszer, hatását a trombocitasejtek (ADP) receptorának irreverzibilis gátlásával fejt ki, a receptoron keresztül. A receptor blokkolása meggátolja a útvonal aktiválását [1].



1. ábra. A klopidogrel szerkezeti képlete.

Tabletta összetételében általában hidrogén-szulfát formában szerepel. Tablettázás során különböző segédanyagokkal társítják, amelyek befolyásolják stabilitását és kioldódását a gyógyszerformából.

Preformulációs vizsgálatok során annak megállapítására kerül sor van-e összeférhetlenség a ható- és segédanyagok között. Ennek vizsgálatára alkalmas a termooanalízis (DSC – differenciális pásztázó kaloriméter) és spektrofotometria (FTIR – Fourier transzformációs infravörös spektrumok) [2].

Anyag és módszer

Klopidogrel (Richter Gedeon), mikrokristályos cellulóz Vivapur 102 (JRS Pharma), mannitol Pearlitol 60 (Roquette), hidroxipropilmetil cellulóz Benecel HPMC 1500 (Ashland), Methocel E5LV (Dow Chemical Company), magnézium-sztearát (Peter Greven), analiti-

Dr. Rédai Emőke Margit
540139 Marosvásárhely - Târgu Mureș
Gheorghe Marinescu utca 38
E-mail: redai.emoke@umftgm.ro

kai tisztaságú kálium bromid.

A termoanalitikai méréseket Schimadzu DSC 60 készülékkel végeztük, 30-250°C közötti hőmérsékleten, 10°C/perc melegítés mellett. Az eredmények kiértékelése TA-60WS programmal történt.

Az IR spektrumok felvételére a próbából kálium-bromiddal korongokat préseltünk (1-2 mg próbához 100 mg kálium-bromidot használva), majd 400 és 4000 cm⁻¹ hullámszám tartományban, 4 cm⁻¹ felbontással transzmittanciát mértünk Thermo Nicolet Avatar 330 készülékkel.

A klopidozrelt egyenként 1:1 tömegarányban kevertük a segédanyagokkal, így nyertük az öt keveréket, A – klopidozrel és HPMC E5LV, B - klopidozrel és Vivapur 102, C - klopidozrel és HPMC 1500, D - klopidozrel és magnézium-sztearát, E - klopidozrel és Pearlitol.

Eredmények

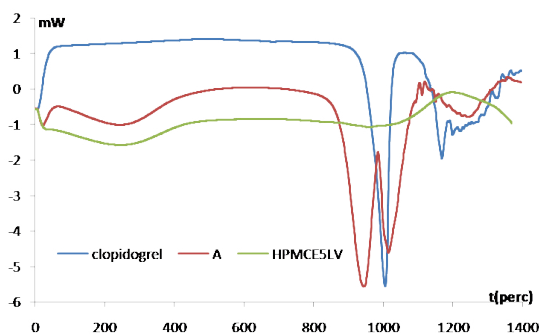
Az **2-6 ábrák** mindenikén a klopidozrelt (kék), a keverék (piros A-E) és a megfelelő segédanyag DSC görbéje látható.

A **7-es ábra** a klopidozrelt FTIR spektruma.

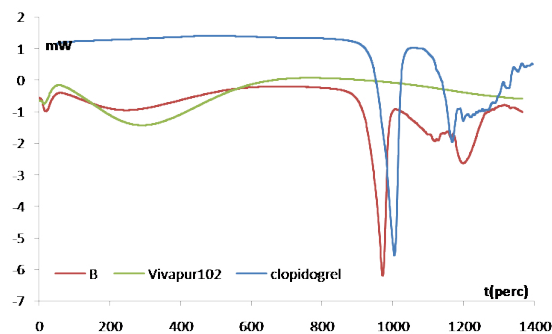
A **8-12 ábrán** szintén hármassával az IR spektrumok szerepelnek.

Megbeszélés

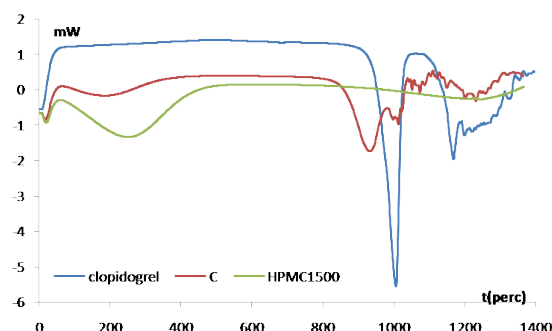
A klopidozrelnek több polimorf módosulata van, ezekből az 1- és 2-es formákat használja a gyógyszeripar. Elkunóításukra alkalmas az IR spektrum és az olvadáspont meghatározása. Irodalmi adatok alapján a vizsgált



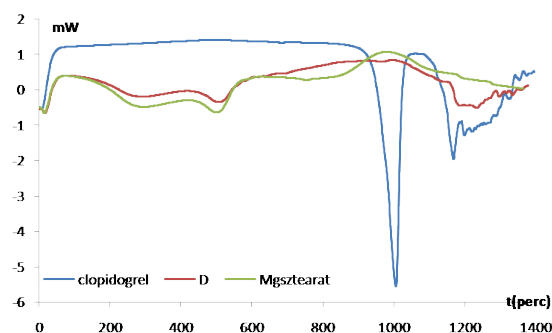
2. ábra. A klopidozrel, A keverék és HPMC E5LV DSC görbéje.



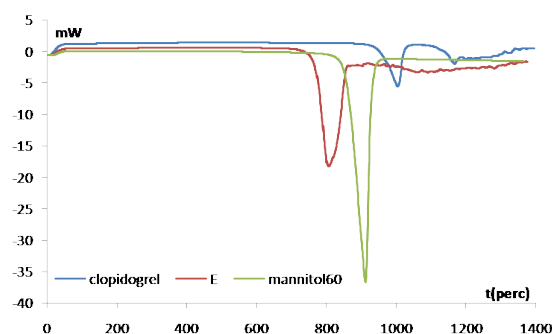
3. ábra. A klopidozrel, B keverék és Vivapur 102 DSC görbéje.



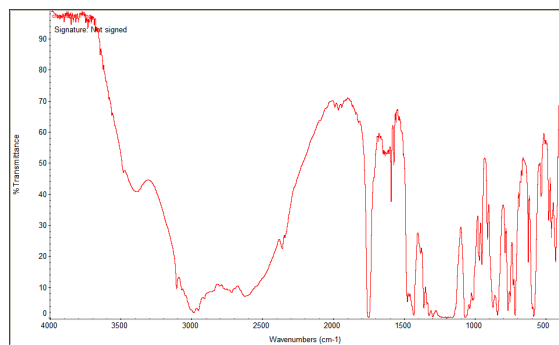
4. ábra. A klopidozrel, C keverék és HPMC 1500 DSC görbéje.



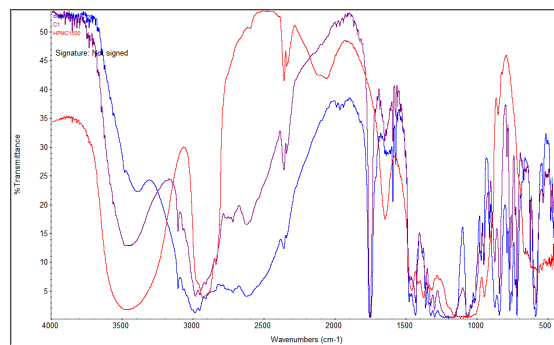
5. ábra. A klopidozrel, D keverék és magnézium-sztearát DSC görbéje.



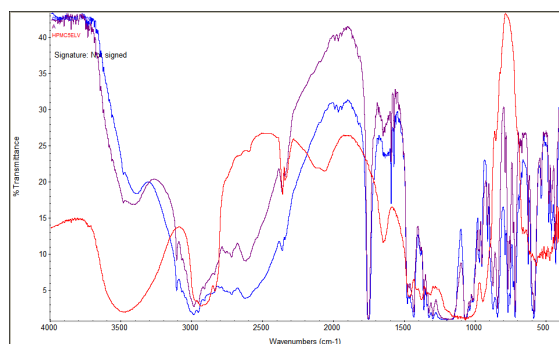
6. ábra. A klopidozrel, E keverék és Pearlitol DSC görbéje.



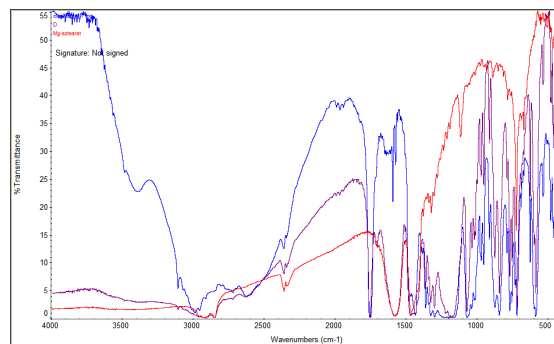
7. ábra. A klopido IR spektruma.



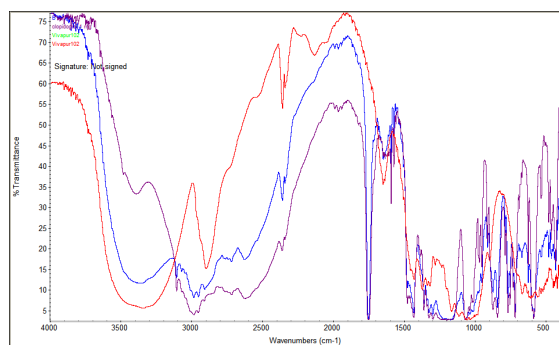
10. ábra. A klopido, C keverék és HPMC 1500 R spektruma.



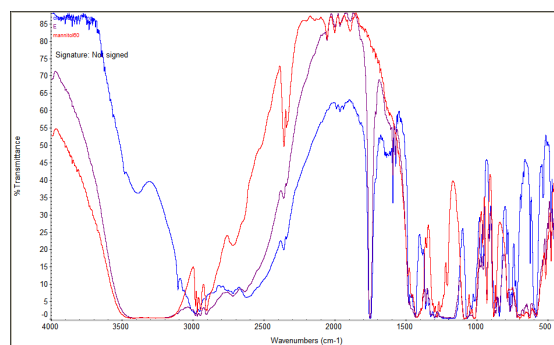
8. ábra. A klopido, A keverék és HPMC E5LV IR spektruma.



11. ábra. A klopido, C keverék és HPMC 1500 R spektruma.



9. ábra. A klopido, A keverék és HPMC E5LV IR spektruma.



12. ábra. A klopido, E keverék és Pearlitol IR spektruma.

klopido 1-es forma [6].

A klopido olvadási hőmérséklete 184,84°C-nál egy éles endoterm csúcs formájában jelenik meg.

A HPMC-ok görbéjén a lapos csúcs vízvesztésről jelöl.

Az A keverék esetén egy kettős endoterm csúcsot figyelhetünk meg (174,9 és 186,63°C).

A B keverékben a klopido olvadási endotermája 184,36°C-nál jelenik meg.

A C minta esetében 178°C-nál észlelünk egy endoterm csúcsot.

A D jelzésű kettős keverék DSC görbéje a magnézium-sztearát görbéjéhez hasonlít, nem mutat éles csúcsot.

A mannitol olvadáspontja 172,74°C-nál észlelhető, a keverék olvadási hőmérséklete 155°C-nál.

A klopido IR spektrumában az aromás szén-hidrogén kötések vegyértékrezgése 3000-es hullámszámnál, 3300-es hullámszámnál szén-nitrogén kötés, 1755-nél a karbonil kötés, 750-800-nál a kén kötése [2,5].

Az A, B, C keverékek spektrumának csúcsai követik a klopido csúcsait.

A magnézium-sztearát tartalmú D keverékben a klopido csúcsai közül csak az 1754 cm⁻¹ hullámszámnál levő karbonil csoportra jellemző rezgés észlelhető.

A mannitol IR spektrumában egy széles csúcsot figyelünk meg 3000-3400 hullámszám közt, ami az E keverék spektrumán is észlelhető. A klopido karbonil csúcsa itt is megjelenik.

Következtetések

Az A és C keverékek termoanalízis görbéin a klopidoгрél olvadási csúcsának elmozdulását figyelhetjük meg. A klopidoгрél 2-es polimorf módosulata 178°C-nál olvad, ezen a hőmérsékleten találtunk olvadási csúcsot a C minta esetén [3].

A D keverék görbájén nem jelenik meg a hatóanyag olvadási endotermája, ami összeférhetlenségre utal a klopidoгрél és a magnézium-sztearát között. Az IR spektrumok alapján ugyanerre a következtetésre jutunk.

Az E keverék olvadáspontja kisebb mint a klopidoгрél és a mannitol olvadáspontja, ami fizikai kölcsönhatásra mutat.

Irodalom

1. Gyires K., Fürst Zs. - A farmakológia alapjai, Medicina kiadó, Budapest, 2011, 98-101.
2. Jain Aarti M., Mohd Nasir A.S., Manoj M. et al. - Formulation and evaluation of clopidogrel bisulfate orodispersible tablet by inclusion complexation, Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2013, 3(7):5078-5090.
3. Koradia V., Chawla G., Bansal A. - Qualitative and quantitative analysis of clopidogrel bisulphate polymorphs, Acta Pharm., 2004, 54:193-204.
4. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. - Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press kiadó, London, 2009, 110-158.
5. SingSK., Som S., Shankhwar U. - Formulation and optimization of solid dispersion of Clopidogrel with PEG 6000, Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2011, 01(08):217-226.
6. Vinko Z., Matej S., Promo B. - Preformulation Investigation of Some Clopidogrel Addition Salts, Acta Chim. Slov., 2010, 57: 376-385.