

# Количественный фазовый анализ полиморфных примесей в лекарственной субстанции на настольном рентгеновском дифрактометре

Рентгеноструктурный анализ – мощный и широко распространенный метод исследований в различных областях, например в кристаллографии, химии, материаловедении и др. В фармацевтике он применяется как для исследований, так и при контроле качества. Одно из направлений – определение качественного и количественного фазового состава лекарственных субстанций. Полиморфные формы и гидраты различаются по растворимости и абсорбции, поэтому важно контролировать и оценивать их содержание в процессе разработки и производства лекарств.

В качестве анализируемого образца здесь был выбран гипогликемический препарат толбутамид. На рис. 1 показана дифрактограмма образца Lot A и штрих-диаграммы чистых эталонных форм I, II и III толбутамида. Видно, что дифрактограмма образца Lot A соответствует только форме I. В то же время дифрактограмма образца Lot B (рис. 2) представляет собой суперпозицию форм I и II.

Для проведения количественного анализа были приготовлены смеси форм I и II с концентрациями формы II: 0,2; 0,4; 0,7 и 1,0 вес.%, соответственно. По этим смесям был построен калибровочный график, с помощью которого определено содержание формы II в образце Lot B в количестве 0,48 вес.%.

Исследования проводили на настольном рентгеновском дифрактометре MiniFlex 600, производства Rigaku Corporation (Япония) (рис. 3), оснащенный высокоскоростным полупроводниковым детектором D/teX Ultra. Показано, что такой прибор обеспечивает высокое качество данных, позволяет за считанные минуты идентифицировать полиморфные формы лекарственных субстанций и определять

следовые концентрации примесей на уровне 1,0 вес.% и менее.

Первый в истории коммерческий настольный дифрактометр MiniFlex был выпущен компанией Rigaku в 1973 году, сегодня она выпускает шестое поколение приборов с усовершенствованными характеристиками. При проведении качественного анализа прибор способен идентифицировать вещества (химические соединения или фазы) путем сравнения экспериментальных результатов дифрактометрии с базой данных известных фаз, либо эталонами

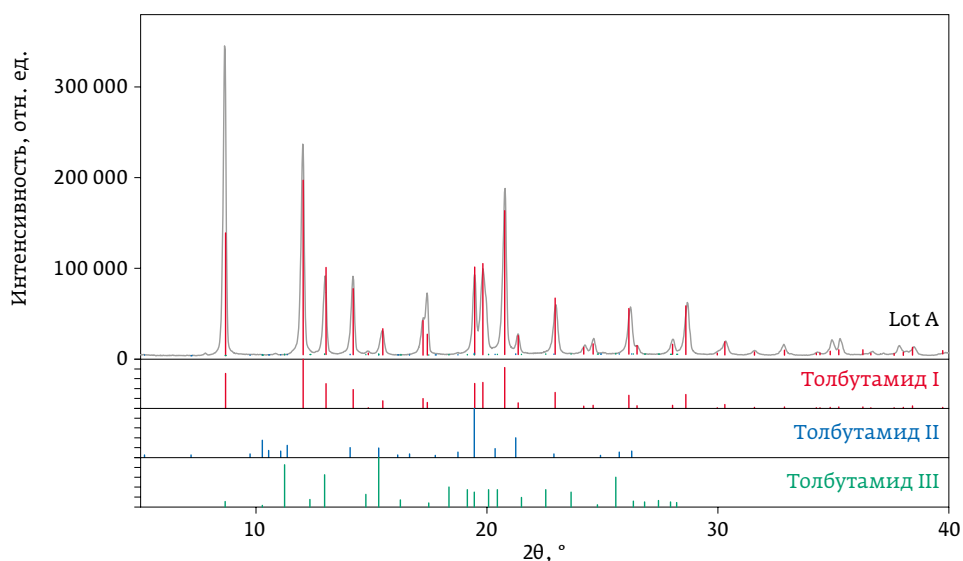
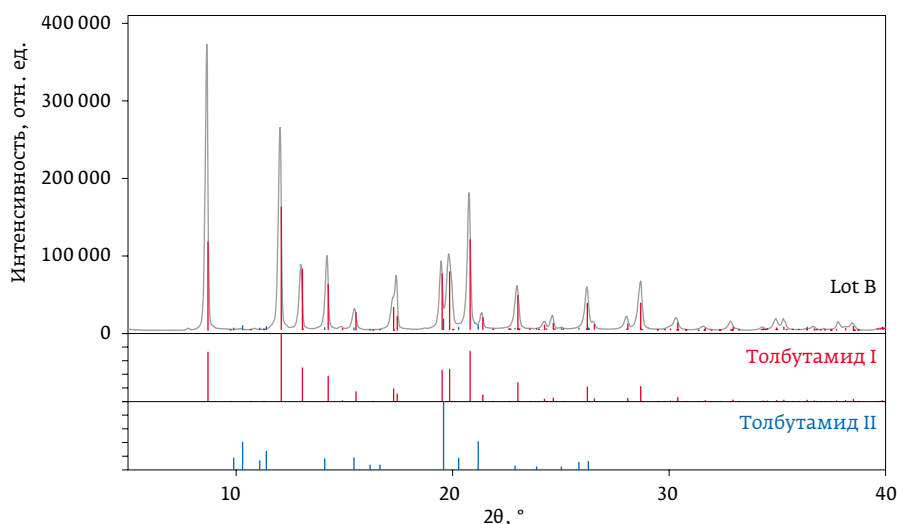
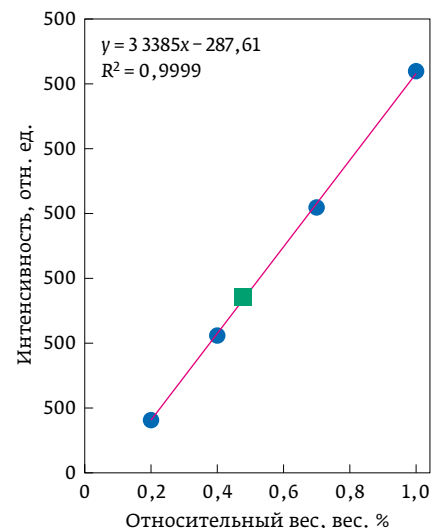


Рис. 1. Дифрактограмма образца толбутамида Lot A (время измерения 5 мин)



а)



б)

Рис. 2. Дифрактограмма образца толбутамида Lot B (время измерения 5 мин) (а), калибровочный график (б)

чистых веществ. Количественный анализ служит для идентификации состава с целью определения относительного содержания кристаллических составляющих смеси. Рабочие значения напряжения и тока рентгеновской трубки дифрактометра: 40 кВ/15 мА (600 Вт).

Благодаря компактности и небольшому весу прибор устанавливается на обычном лабораторном столе, его размещение в лаборатории не требует специальной подготовки. Полупроводниковый линейный детектор D/teX Ultra обеспечивает высокоскоростной сбор



**Rigaku**  
Leading With Innovation

Представитель Ригаку Корпорейшн в странах СНГ:



**E-Globeledge Corporation**  
イーグローバレッジ株式会社

123610, Россия, г. Москва,  
Краснопресненская наб., 12. ЦМТ  
Тел.: +7 495 967 0959;  
E-mail: info@e-globedge.ru  
[www.e-globedge.ru](http://www.e-globedge.ru)

**Дифрактометр 6-го поколения MiniFlex600 для качественного и количественного фазового анализа поликристаллических материалов**

**Настольный дифрактометр для фазового анализа**

Новый настольный дифрактометр MiniFlex 6-го поколения является многофункциональным аналитическим инструментом в области порошковой дифракции. Прибор позволяет проводить качественный и количественный анализы, определять степень кристаллическости образца, размер кристаллитов и напряжения, уточнение параметров решетки, молекулярной структуры и анализ методом Ритвелда (Rietveld). Все эти данные крайне важны и широко используются специалистами по всему миру во многих областях науки и исследованиях, в особенности материаловедении и химии, а также контроле качества в промышленности и сложных условиях обогатительных фабрик и образования. Отдавая дань традициям, новое поколение настольного прибора вообрало в себе все самые лучшие качества предшествующих моделей, которые успели зарекомендовать себя среди пользователей, начиная с оригинальной системы, впервые представленной в 1973 году. Он прост в работе и обслуживании, безотказен и надежен в эксплуатации при низкой стоимости владения.



**www.rigaku.com**



Рис. 3. Настольный рентгеновский дифрактометр MiniFlex Rigaku

данных с низким уровнем шума и высокой чувствительностью. Автоматические щели с варьируемой шириной обеспечивают корректную регистрацию интенсивности на малых углах дифракции (от  $2^\circ$ ,  $2\theta$ ). Антирассеивающий тракт устраняет паразитное рассеянное излучение, не имеет слепой зоны во всем диапазоне углов, гарантирует лучшее соотношение сигнал/фон на малых углах без потери интенсивности полезного сигнала.

Для обработки данных порошковой дифрактометрии используется современное программное обеспечение SmartLab Studio II Rigaku. Этот полнофункциональный программный пакет, доступный также на русском языке, удовлетворяет самым строгим требованиям, благодаря модульной архитектуре, широким возможностям и продвинутому графическому пользовательскому интерфейсу. Пакет SmartLab Studio II предоставляет разнообразные инструменты для проведения различных видов анализа, например автоматического качественного и количественного фазового анализа, в том числе в режиме реального времени (во время записи дифрактограммы), определения доли аморфной составляющей, размера кристаллитов, уточнения параметров решетки, уточнения структуры методом Ритвельда и прямых производных, расшифровки кристаллической структуры *ab initio* и т. д.

Специально для фармацевтической отрасли дифрактометр MiniFlex 600 сопровождается протоколами для IQ/OQ-валидации, а программное обеспечение SmartLab Studio II с пакетом «Контрольный журнал и система электронной записи / электронной подписи (ER/ES)» отвечает разделу 21 CFR Часть 11.

Подготовил А. В. Пучков  
по материалам: <http://www.rigaku.com/applications>.

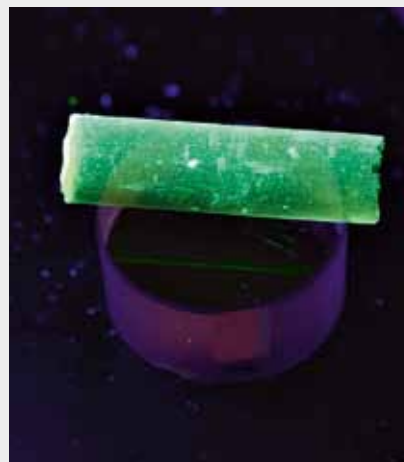
## СВЕТ ИЗ ЛАБИРИНТА: РОССИЙСКИЕ ХИМИКИ ПОЛУЧИЛИ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АЭРОГЕЛЬ

Сегодня в мире используют миллионы светодиодов, но у них до сих пор есть серьезные недостатки. Главный среди них – это неравномерность и неестественность излучения. Чаще всего светодиоды сами по себе испускают свет в узком диапазоне длин волн, то есть только определенного цвета – например, только зеленый или красный. Поэтому, чтобы делать с ними по-настоящему эффективные светоизлучающие устройства, прибегают к разным хитростям, что значительно повышает их стоимость.

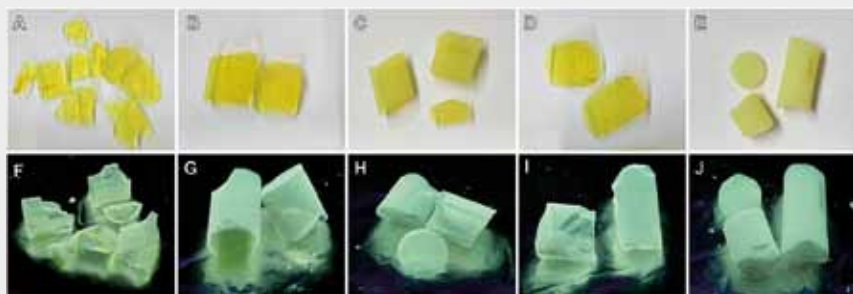
Типичный современный белый светодиод содержит два светоизлучающих вещества. Одно из них испускает синий и ультрафиолетовый свет под действием электрического тока, а второе – это полупрозрачная пленка из люминофора, которая под действием синего излучения испускает свет, но только уже желтый. Смесь желтого и синего

в нужных пропорциях дает белый, но такая комбинация, конечно, отличается от естественного белого света: в ней слишком много ультрафиолета. Неблагоприятное воздействие на зрение человека такой свет оказывает также из-за неестественного соотношения интенсивностей излучения на разных длинах волн, поэтому ученые ищут новые подходы к созданию светодиодов.

Исследователи из РХТУ предложили использовать для этого аэрогели – так называют материалы, представляющие собой твердые легкие губки, поры которых заполнены газом. Аэрогели обладают очень маленькой плотностью, огромной пористостью (до 99% аэрогеля занимает воздух), а также огромной площадью внутренней поверхности до  $1500 \text{ м}^2/\text{г}$ . Если просуммировать общую площадь внутренней поверхности всех пор кусочка аэрогеля массой всего



Образец люминесцентного аэрогеля. Изображение предоставлено авторами исследования



Образцы аэрогелей, синтезированные из смесей с различными пропорциями растворителя и кремнийорганического прекурсора. Сверху – изображения в видимом свете, снизу – после облучения УФ-светом (365 нм). Изображение: Elsevier

в пять грамм, то получится целое футбольное поле. Поэтому аэрогели уже используют для создания разных теплоизоляционных материалов, суперконденсаторов и других применений.

«Мы попробовали внедрить люминесцентные вещества в аэрогели по двум основным причинам. Во-первых, у многих люминофоров заметно ухудшается спектр излучения с появлением даже самых незначительных примесей. Также они стремительно деградируют при контакте с влажным воздухом, который их окисляет – аэрогель может выступать в таких случаях как своего рода защитник люминофора от окружающей среды», – рассказал один из авторов работы, старший научный сотрудник РХТУ Артем Лебедев. «Во-вторых, аэрогель можно использовать как объемный излучатель, то есть встроить в него не один, а несколько люминесцентных веществ, излучение которых вместе даст гладкий и равномерный спектр. Также аэрогель хорошо подходит и для классической схемы белого светодиода, в котором ультрафиолетовое излучение одного вещества возбуждает фотолюминесценцию другого вещества. Аэрогель хорошо поглощает ультрафиолет и не дает ему выходить наружу, а вместо этого отправляет в путешествие по сложнейшему лабиринту пор пока ультрафиолет не дойдет до молекул люминофора. В результате получается равномерный спектр, сглаженный вот этой сложной внутренней архитектурой аэрогеля».

#### Рецепт лабиринта

В работе в качестве люминесцентного вещества использовали металлоорганическое соединение трис(8-оксихинолина) алюминия ( $Alq_3$ ), одно из самых известных для получения органических светоизлучающих диодов.  $Alq_3$  возбуждается ультрафиолетом, а само излучает зеленый свет с максимумом интенсивности в области 500 нм. В качестве матрицы  $Alq_3$  выступал самый обычный аэрогель из диоксида кремния. Синтез такого гибридного материала проводили в несколько этапов.

Сначала получили из кремнийорганических прекурсоров гидрогель. Этот материал очень похож на аэрогель – такая же легкая пористая губка, каркас из сшитых между собой молекул диоксида кремния. Поры этой системы заполнены не газом, а жидкостью – изопропанолом, в котором проводили синтез гидрогеля. Дальше нужно было внедрить в эту матрицу  $Alq_3$ , который плохо растворяется в изопропанол, но имеет более высокую растворимость в ацетоне. Поэтому изопропанол в порах гидрогеля постепенно заменяли на ацетон, а потом всю губку погружали в раствор  $Alq_3$  в ацетоне, в результате пористая структура геля впитывала в себя люминофор.

После этого гидрогель нужно было превратить в аэрогель. Если попытаться просто высушить гидрогель на воздухе, то его внутренняя структура схлопнется, и получить твердый пористый материал не выйдет. Поэтому гидрогели высушивают в среде сверхкритического диоксида углерода, нагретого внутри специального аппарата при давлении в 120 атмосфер до температуры выше 31 °С. В таких условиях  $CO_2$  неограниченно смешивается с растворителем в порах геля. Для успешной сушки  $CO_2$  непрерывно подается в аппарат в течение нескольких часов, за счет чего из геля удаляется растворитель. Когда он полностью удален и давление начинают постепенно уменьшать, то  $CO_2$  превращается в газ

и, наконец, получается гибридный аэрогель со встроенным  $Alq_3$ . В обычных условиях он выглядит как твердый полупрозрачный материал, но при облучении ультрафиолетом начинает активно светиться зеленым цветом.

Было показано, что такой многостадийный синтез не вредит самому аэрогелю:  $Alq_3$  не забивает и не разрушает поры, а встраивается в объем материала, практически не изменяя его основные свойства. Подобраны оптимальные условия синтеза, а точнее соотношение между количеством используемого растворителя (изопропанола) и кремнийорганического прекурсора. Оказалось, что интенсивней всего светятся аэрогели, полученные из смесей, в которых изопропанола в семь раз больше, чем прекурсора аэрогеля.

#### От демонстрации возможностей к первому прототипу

Проведенные исследования представляют собой первые шаги в новом направлении и для полученных аэрогелей пока некорректно оценивать такие конечные технические характеристики светоизлучающих устройств, как энергоэффективность. Сейчас ученые продолжают работу и внедряют в аэрогели другие металлоорганические люминесцирующие вещества, чтобы комбинировать их спектры излучения. В ближайшее время в планах создание прототипа светоизлучающего устройства на основе аэрогелей.

«В этой первой работе мы уже показали перспективность подхода с люминесцентными аэрогелями, но у этого подхода есть еще одна очень важная перспектива», – рассказывает Артем Лебедев. «Дело в том, что сам  $Alq_3$  стоит очень дорого. Это связано с необходимостью его многократной очистки, с трудностями синтеза. В то же время исходный хинолин, из которого его синтезируют, значительно дешевле. И вот если придумать, как синтезировать металлоорганический комплекс из его прекурсоров непосредственно внутри «защитной» оболочки аэрогеля, в инертной среде сверхкритического диоксида углерода, то это было бы очень и очень выгодно. Над этим мы сейчас активно работаем».

Результаты исследований опубликованы в *Journal of Solid State Chemistry (Q2)*, 2021, DOI: 10.1016/j.jssc.2021.122358.

Успех разработки стал возможен благодаря сотрудничеству международного учебно-научного центра трансфера фармацевтических и биотехнологий и кафедры химии и технологии кристаллов в рамках государственного задания FSSM-2020-0003.

Подготовлено по материалам отдела научной коммуникации РХТУ им. Д. И. Менделеева