

**ЭЛЕКТРОННО-ЛЕКЦИОННЫЙ КУРС  
«Современные методы анализа и  
инновационные технологии фармацевтического  
производства»**

Кафедра химии твердого тела, специализация  
«химия твердого тела»

Составители

д.х.н., проф. Болдырева Е.В.

к.х.н. Огиенко А.Г.

к.х.н. Миньков В.С.

к.х.н., доц. Дребущак Т.Н.

к.х.н., доц. Дребущак В.А.

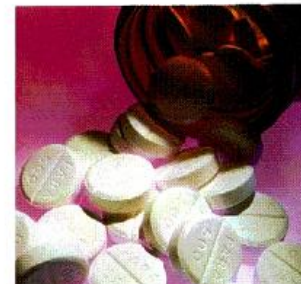
к.х.н. Мызь С.А.

к.х.н. Захаров Б.А.

Курс подготовлен в рамках реализации Программы развития НИУ-НГУ и  
выполнения гос. контракта № 14.В37.21.1093 от 13 сентября 2012 г.

© Новосибирский государственный университет, 2013

# ВВЕДЕНИЕ



## Получение новых форм лекарственных веществ



Зачем  
Как



OCTOBER 3, 2011

# C&EN

CHEMICAL & ENGINEERING NEWS



## Do You Want Compounds Or Do You Want Drugs?

Вам нужны вещества  
или лекарства?

Medicinal  
Chemistry

Biological  
Screening

*In Vitro*  
Pharmacology

ADMET-PK/  
Bioanalytical

cGMP  
& Process  
Chemistry

Innovative Drug Pipeline Solutions



# Лекарственное вещество

(синтез, извлечение из природного сырья)



# Лекарственная форма

(состояние ЛВ + вспомогательные вещества)

Механические смеси, (нано-, микро)- композиты, твердые молекулярные комплексы, соли, со-кристаллы, растворимые молекулярные комплексы, аэрозоли, эмульсии и др.

- Раствор для инъекций



- Мазь



- Спрей



- Сироп



- Таблетка («простая», «шипучая», «композиционная»)



- Жевательная резинка



# Долгий путь от молекулы к лекарству



**4-Aminopyridine**

## LOYAL STEWARD OF A SMALL MOLECULE

**CASE STUDY #2:** For over 25 years, Regis has supplied 4-aminopyridine to successive stakeholders for a new multiple sclerosis drug

“The most interesting thing about the program was that it was the smallest of small molecules”.

1980е годы – начало фармакологических исследований,  
**25 лет** спустя – медицинские применения  
(эффективный препарат против рассеянного склероза)



### Затраты времени:

доклинические и клинические испытания, отработка устойчивой технологии, выбор оптимальной формы, патентование

# ***ХИМИЯ ТВЕРДОГО СОСТОЯНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ***

- Проведение исследований реальных лекарственных форм – чем различаются продукты разных производителей, контроль качества
- Определение кристаллической структуры и скрининг всех возможных форм при международном патентовании новых твердых лекарственных веществ и новых форм на основе известных веществ
- Дизайн форм лекарственных веществ для: солюбилизации, адресной доставки, контролируемой формы и скорости введения препарата, повышения биодоступности, улучшения технологических характеристик и устойчивости при хранении

# Проблема полиморфизма

- Интеллектуальная собственность (патентная защита)
- Биодоступность и потребительские свойства
- Технологические характеристики

# Проблемы безопасности

«Modern drugs are like nuclear energy: they can be enormously helpful and enormously harmful»

«Современные лекарства подобны ядерной энергии: они могут приносить огромную пользу и огромный вред»

*Sir Derrick Dunlop,*

*the 1<sup>st</sup> Chairman of the committee on safety of drugs, UK*

(1-й Председатель комиссии по безопасности лекарств Великобритании)

Преимущества старых, проверенных лекарственных веществ:

- фармакологические тесты пройдены,
- резко ускоряется отдача

Недостатки старых, проверенных лекарственных веществ:

- нередко защищены чужими патентами,
- не всегда эффективны



# Проблемы патентной защиты

VOLUME 89, NUMBER 42  
OCTOBER 17, 2011

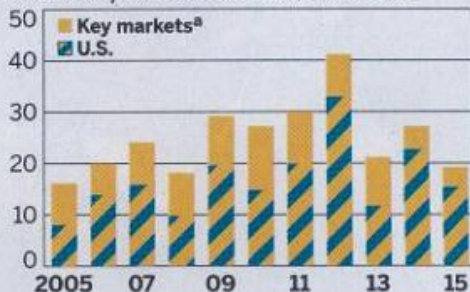
# C&EN

Serving the chemical,  
life sciences,  
and laboratory worlds

CHEMICAL & ENGINEERING NEWS

**JEOPARDY** Patent expirations will put \$138 billion in sales at risk between 2011 and 2015.

Value of products at risk, \$ billions



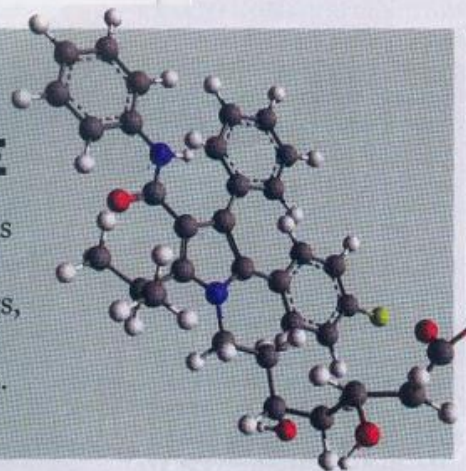
**NOTE:** Figures for 2011–15 are based on 2010 sales. <sup>a</sup> Canada, U.S., France, Germany, Italy, Spain, U.K., and Japan. **SOURCE:** IMS Health

**COVER STORY**

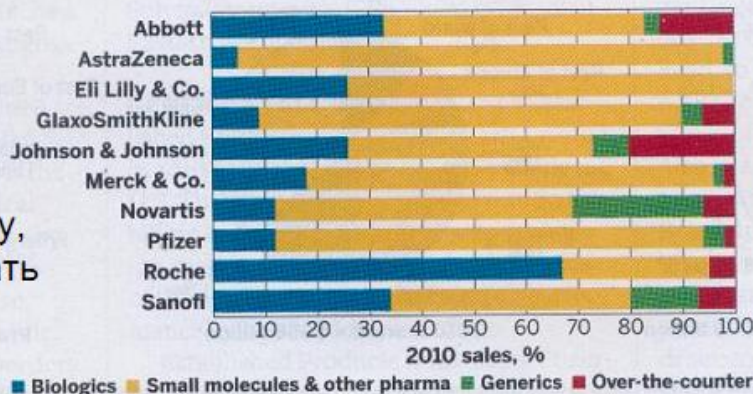
## GENERICS ON THE RISE

As conventional markets wane, pharma firms branch into generic drugs, emerging markets, and so-called supergenerics.

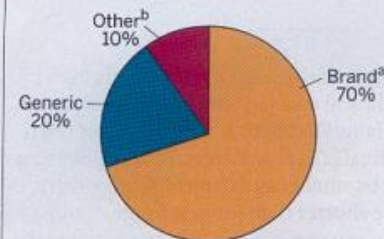
PAGES 15 AND 22



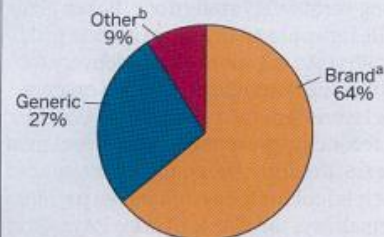
**PIECES** Major pharma firms dabble to different degrees in generic and biologic products.



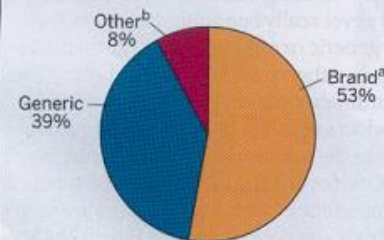
**SEGMENTS** Spending on generic drugs will come at the expense of patented products.



2005 world pharma market = \$605 billion



2010 market = \$856 billion



Projected 2015 market = \$1.08 trillion

<sup>a</sup> Proprietary patented products and off-patent brands. <sup>b</sup> Includes over-the-counter and noncategorized products. **SOURCE:** IMS Market Prognosis

Для того, чтобы дженерик не уступал по терапевтическому эффекту патентованному средству, надо уметь не только синтезировать или закупать субстанции, но и делать лекарственные формы и понимать, что определяет их свойства



high and sell it cheap' approach and looking for something where there is a technological barrier to entry, and preferably a specialized technology that they can patent

**BIOSIMILARS** Sandoz makes generic biologics at its plant in Schaffenau, Austria.

themselves to protect against big pharma, or even big generic, firms copying the products."

Despite the name, most supergenerics aren't generic at all. To create a specialized product using a generic API, developers may alter the formulation, delivery, or action, or they may combine it with another active ingredient. Playing with process chemistry, they might devise a new synthetic

route or produce a different polymorph, salt, or enantiomer. Such changes can help them circumvent patents on existing product forms and even create opportunities for getting new patents.

# Разработка форм новых или известных лекарственных веществ

- Проблема солюбилизации
- Проблема проницаемости биологических барьеров (трансдермального, гематоэнцефалического)
- Проблема адресной доставки
- Проблема контролирования скорости поступления в организм и выведения из него продуктов распада и избытка лекарственного вещества
- Проблема снижения токсичности (например, за счет снижения эффективной дозы)
- Проблема поиска разных способов администрирования
- Проблемы производства, транспортировки, хранения (таблетированность, фильтруемость, гигроскопичность, shelf-life)
- Создание своей / преодоление чужой патентной защиты

# Масштабы проблем растворимости и проницаемости

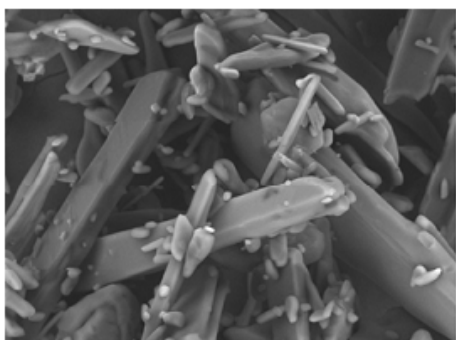
- Около **80 %** лекарств продается в виде таблеток
- Не менее **40%** лекарственных веществ на рынке плохо растворимы в биологических жидкостях
- Около **80 %** новых веществ, предлагаемых для применения в качестве лекарств, плохо растворимы в биологических жидкостях
- Растворимость и проницаемость нередко находятся в конфликте

# Классификация лекарственных веществ

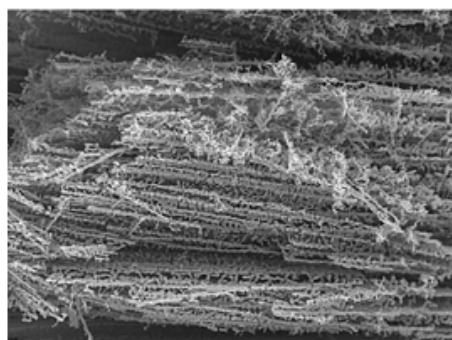
<p>I</p> <p>Растворимость 😊</p> <p>Проницаемость 😊</p>	<p>III</p> <p>Растворимость 😊</p> <p>Проницаемость ☹️</p>
<p>II</p> <p>Растворимость ☹️</p> <p>Проницаемость 😊</p>	<p><del>IV</del></p> <p><del>Растворимость ☹️</del></p> <p><del>Проницаемость ☹️</del></p>

# Способы влияния на свойства лекарственных форм (без изменения химического состава лекарственного вещества)

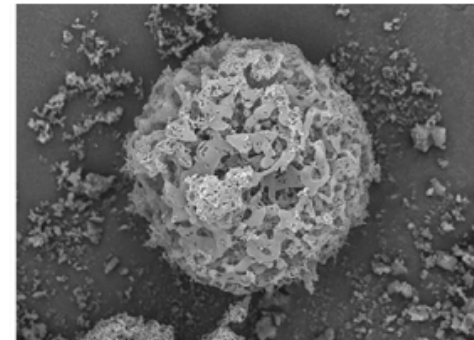
- Варьирование размера частиц (масштаб – микрометры или нанометры)
- Варьирование формы частиц
- Изменение способа организации частиц в ансамбль
- Варьирование структуры (полиморфизм, полиаморфизм)
- Приготовление солей, сольватов, молекулярных комплексов, со-*кристаллов*
- Приготовление полифазных систем
- Варьирование пространственного распределения фаз в полифазной системе



50 um



50 um



50 um

# Примеры влияния размера частиц на кажущуюся растворимость

Лекарственное вещество	Растворимость при 37°C		Ссылка
	Размер: > 0.1 мм	< 20 нм	
Гризеофульвин	11.9 мг / см <sup>3</sup>	60.2 мг / см <sup>3</sup> (форте)	<i>Crassi et al, 2007</i>
Метилгидрокси прогестерон ацетат	1.2 мг / см <sup>3</sup>	3.5 мг / см <sup>3</sup>	<i>Crassi et al, 2000</i>
Нимесулид	11 мг / см <sup>3</sup>	25 мг / см <sup>3</sup>	<i>Crassi et al, 2003</i>
Бетулин	4 мг / см <sup>3</sup>	30 мг / см <sup>3</sup>	<i>Шахтшнейдер, Михайленко, 2007</i>

# Влияние размера частиц на антибактериальную активность

- Наночастицы Ag (50 нм) обладают высокой антибактериальной активностью в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*

*Ребров, Болдырев, Михайлов и др., 2009*

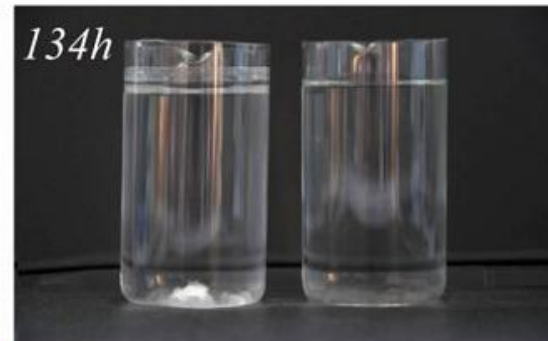
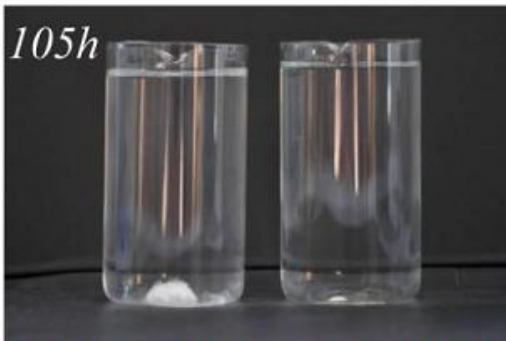
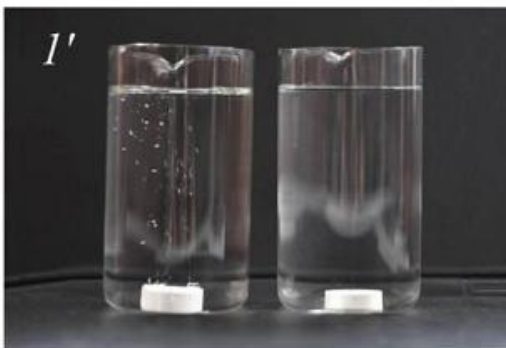
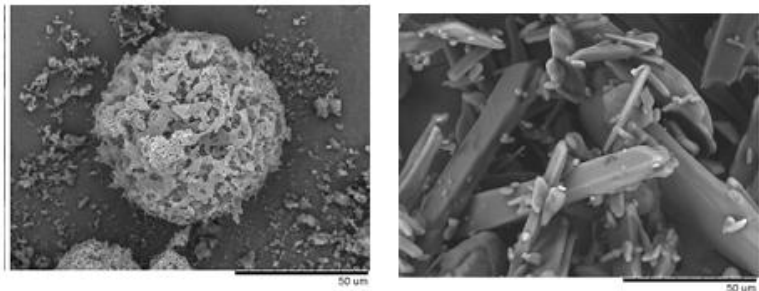
- Наночастицы соединений Bi обладают высокой антибактериальной активностью в отношении ряда патогенных микроорганизмов

*Михайлов, Юхин, Болдырев и др., 2009*

Наночастицы должны быть нанесены на носитель  
(фторополимер, силикагель и др.)



# Улучшение технологических характеристик



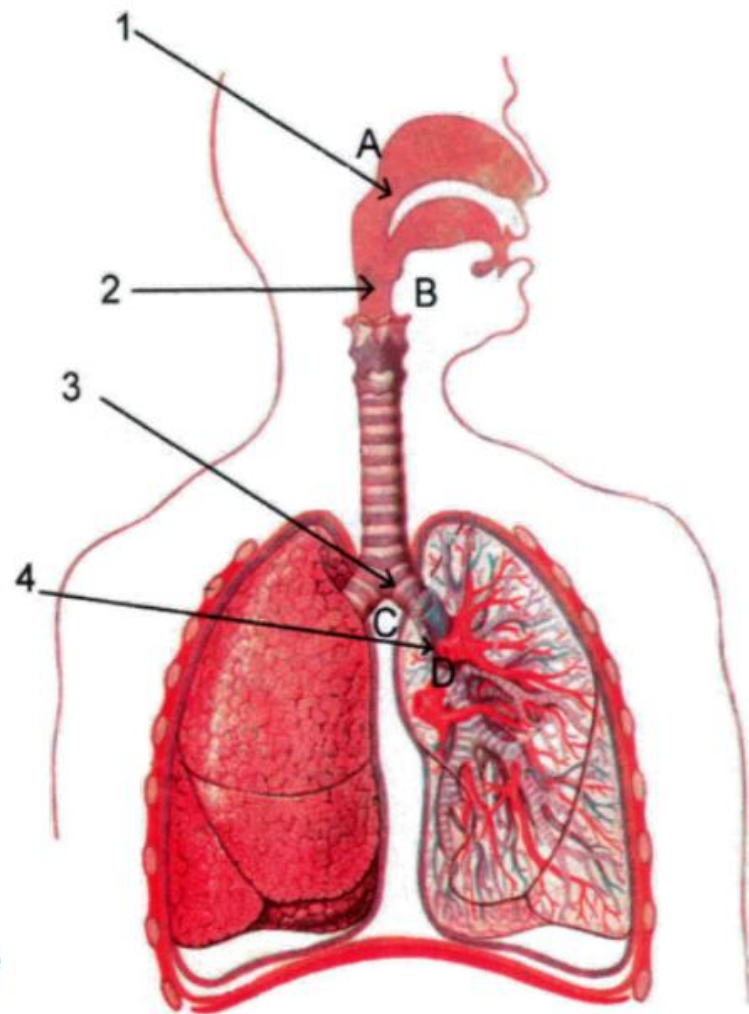
# Размер частиц и препараты для введения через нос

*Куда попадают частицы в зависимости от размера?*

1.  $A > 10$  мкм - носоглотка
2.  $B \geq 5$  мкм – центральные дыхательные пути
3.  $C = 2 - 0,5$  мкм – периферические дыхательные пути
4.  $D < 0.5$  мкм – легкие



Необходимо очень однородное распределение частиц по размерам



# Уменьшение размера частиц для повышения их устойчивости

Cite this: *CrystEngComm*, 2011, 13, 4417

[www.rsc.org/crystengcomm](http://www.rsc.org/crystengcomm)

PAPER

## Decreasing particle size helps to preserve metastable polymorphs. A case study of DL-cysteine

Vasily S. Minkov,<sup>\*a</sup> Valery A. Drebuschak,<sup>abc</sup> Andrey G. Ogienko<sup>ac</sup> and Elena V. Boldyreva<sup>\*ad</sup>

Received 7th February 2011, Accepted 11th April 2011

DOI: 10.1039/c1cc05178d

This paper is published as part of a *CrystEngComm* themed issue entitled:

## Dynamic behaviour and reactivity in crystalline solids

Guest Editors: Tomislav Friščić and Graeme Day  
University of Cambridge, UK

Published in [issue 13, 2011](#) of *CrystEngComm*

WACKER  
CREATING TOMORROW'S SOLUTIONS

BENEFIT FROM OUR KNOWLEDGE –  
L-CYSTEINE

NC(CS)C(=O)O

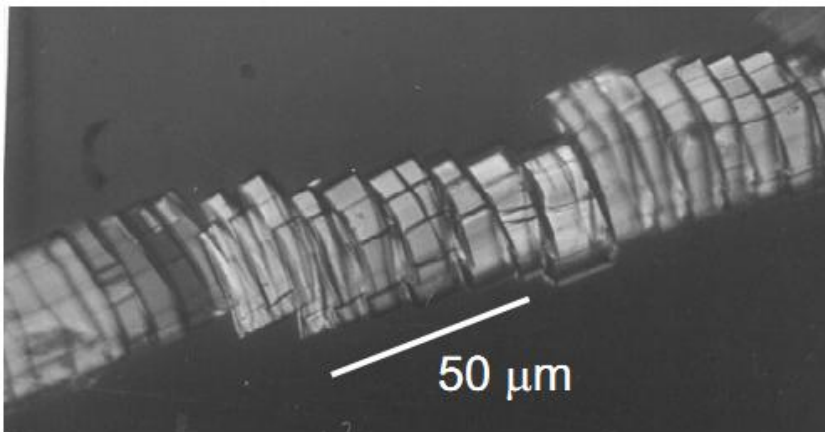
WACKER is the only manufacturer in the world with the expertise to make L-cysteine and L-cysteine from purely vegetable raw materials using a patented fermentation process. Compared to human or animal-derived products, WACKER'S L-cystine/L-cysteine product line offers utmost purity and is therefore extremely useful as a building block in pharmaceuticals. WACKER'S L-cysteine is also a valuable processing aid for biotech applications such as the production of insulin. Play it safe and find out about the next-generation L-cysteine: [www.wacker.com/cysteine](http://www.wacker.com/cysteine)

Wacker Chemie AG, Tel. +49 89 6279-1484, [info.usa@wacker.com](mailto:info.usa@wacker.com)  
Wacker Chemical Corporation, Tel. +1 888 922 5374, [info.usa@wacker.com](mailto:info.usa@wacker.com)

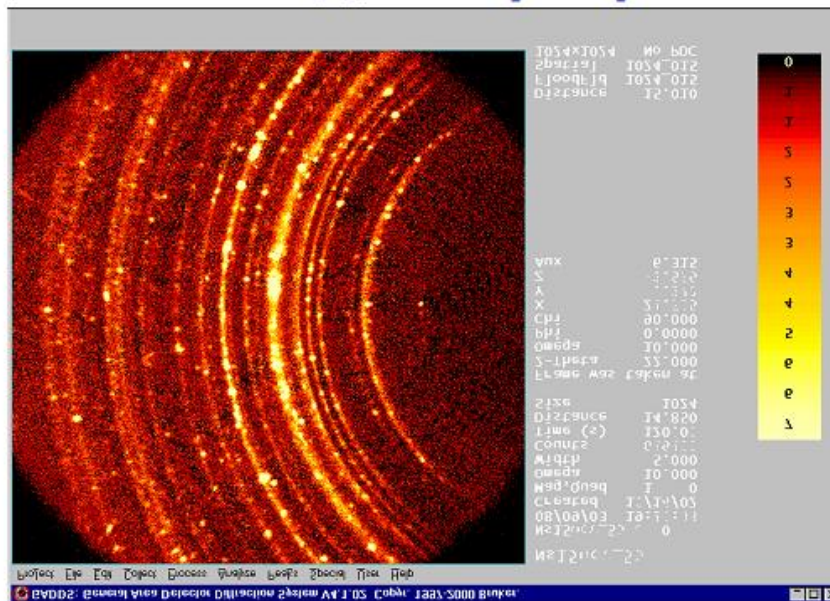
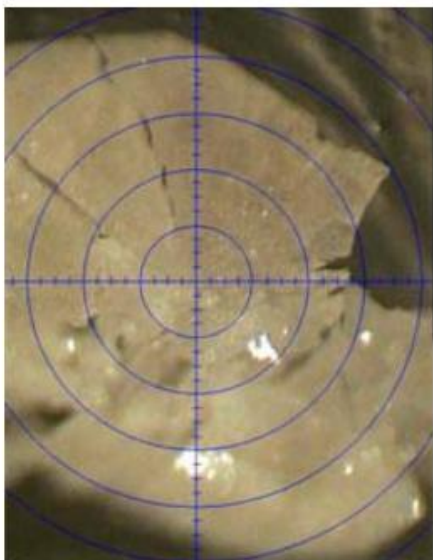


# Как получить частицы контролируемого размера и формы?

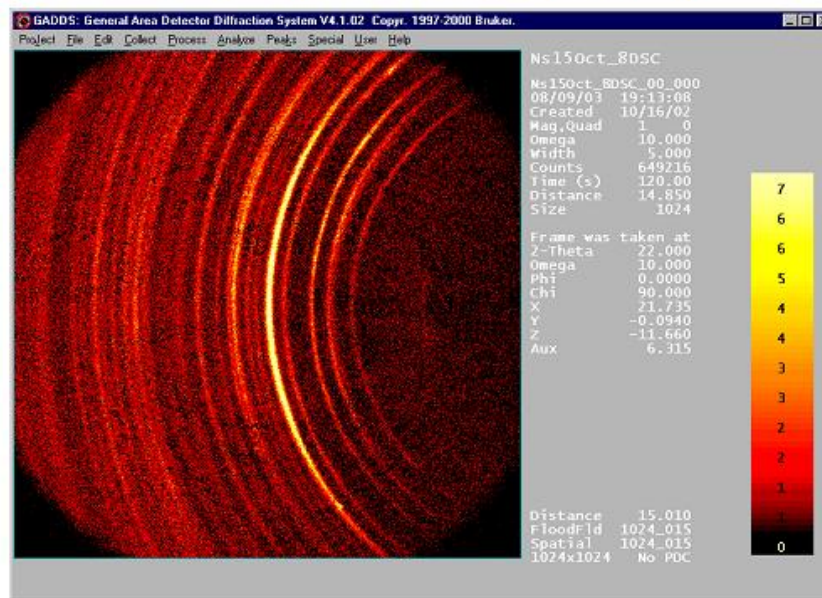
- Из раствора (высаливание, распылительная сушка при высоких и криогенных температурах)
- Механическая / ультразвуковая обработка
- Дегидратация / десольватация
- Полиморфные превращения
- Твердофазные реакции



# Полиморфный переход как способ диспергирования



Товарный реактив (порошок)

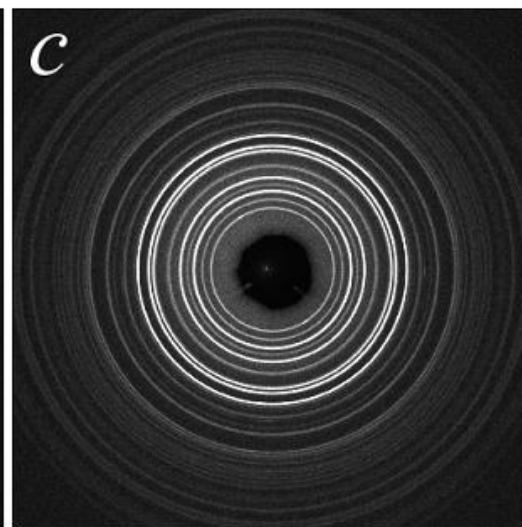
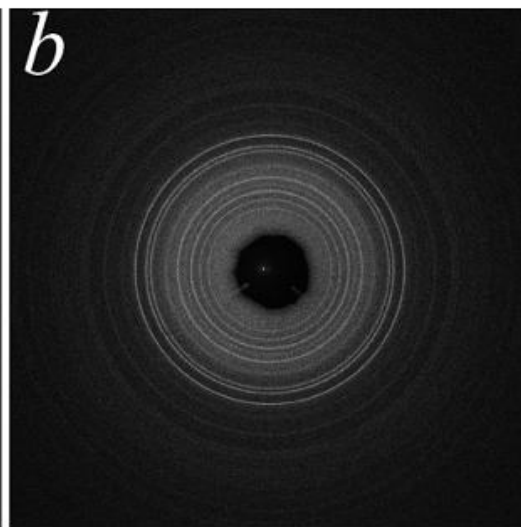
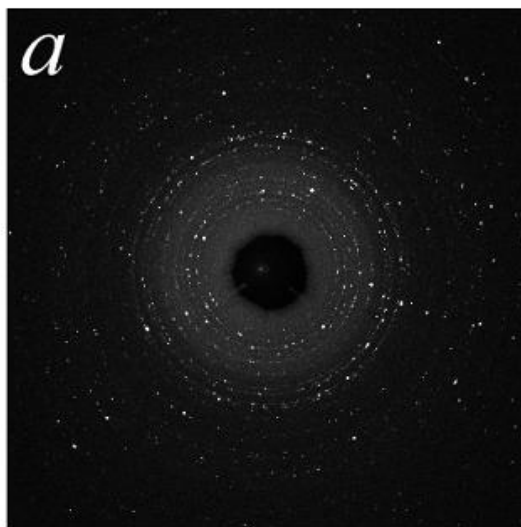
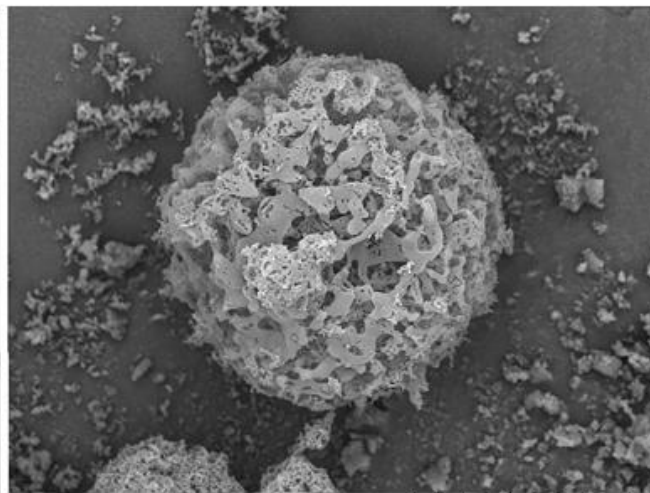
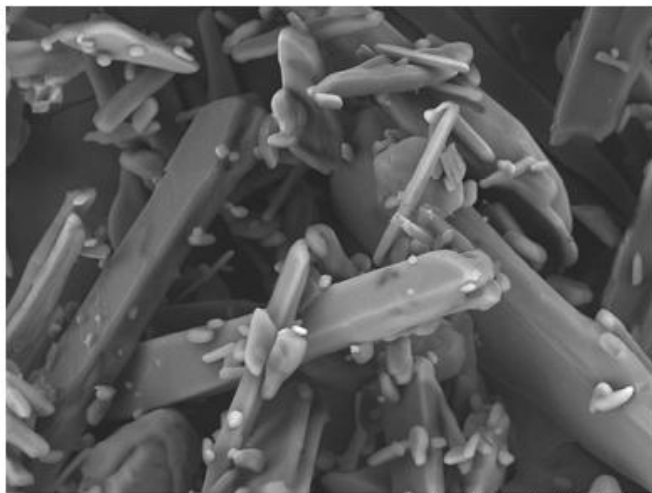


После фазового перехода

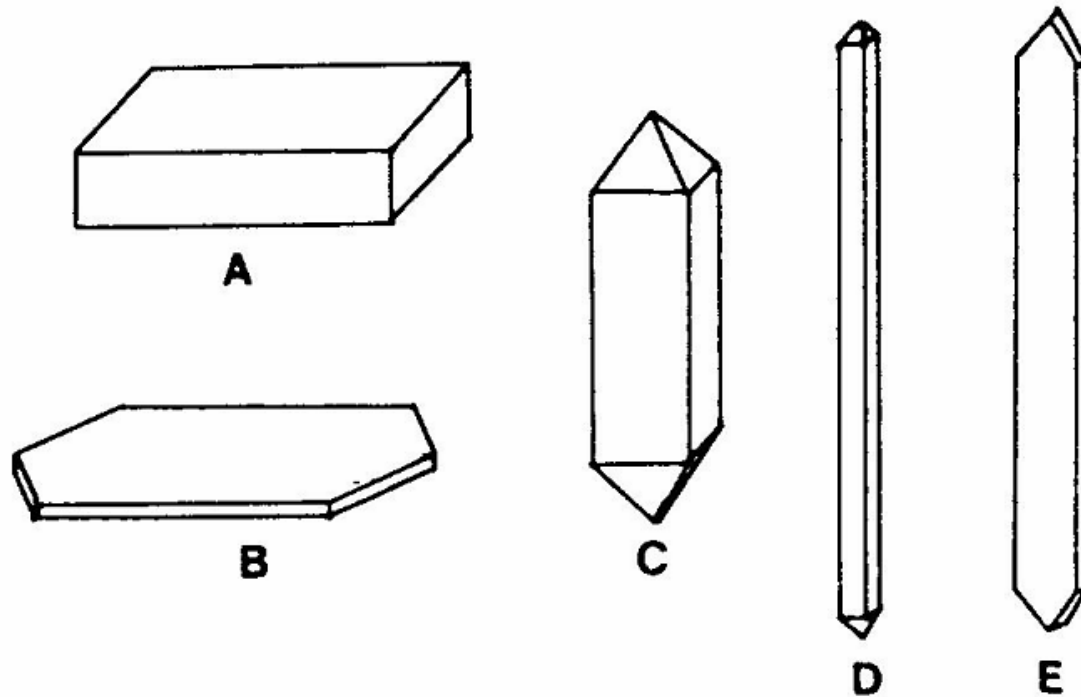
Внешний вид кристалла после фазового перехода сохраняется, не считая появления крупных видимых трещин (псевдоморфоза); но удельная поверхность и дифракционная картина соответствуют порошку

**T. Drebuschak, V. Drebuschak,  
E. Boldyreva, 2005**

# Замораживание растворов ЛВ в смешанных водно-органических растворителях и последующая вакуумная сушка для получения дисперсных форм



# Влияние формы частиц



- Технологические аспекты (фильтрация, таблетирование)
- Химические и медицинские аспекты (растворение, гигроскопичность, химическая стабильность, динамика растворения, биодоступность)

## Способы управления формой:

1. Пересыщение раствора
2. Скорость охлаждения, скорость перемешивания
3. Растворитель
4. Примеси
5. ПАВы
6. Подложки / стесненная кристаллизация
7. Измельчение

## Влияние формы на скорость растворения:

### 1. Ибупрофен

*Khan. C.M., Jubai Z. Drug. Dev. Pharm.*

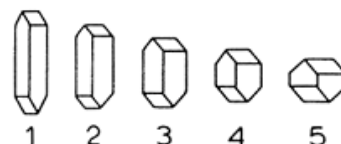
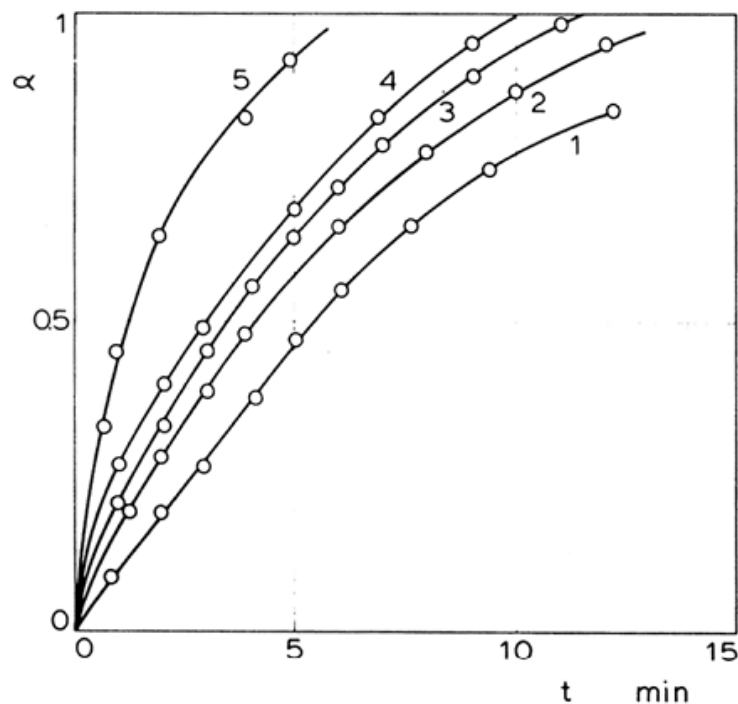
### 2. Триметоприм

*Tiwarly A.K., Panpalia G.M., Pharm. Res., 1999, 16, 261;*

*Haleblian, R. Tawashi, J. Pharm. Sci., 1975, 64, 1240-1272;*

*J. Piccola, R. Tawashi J. Pharm. Sci. 1971, 60, 54-63*

## Влияние формы кристалла на дегидратацию $MgSO_4 \times 7 H_2O$



**А.В. Болдырева & В.В. Болдырев,  
ЖФХ. 34, 2184-2189 (1960)**

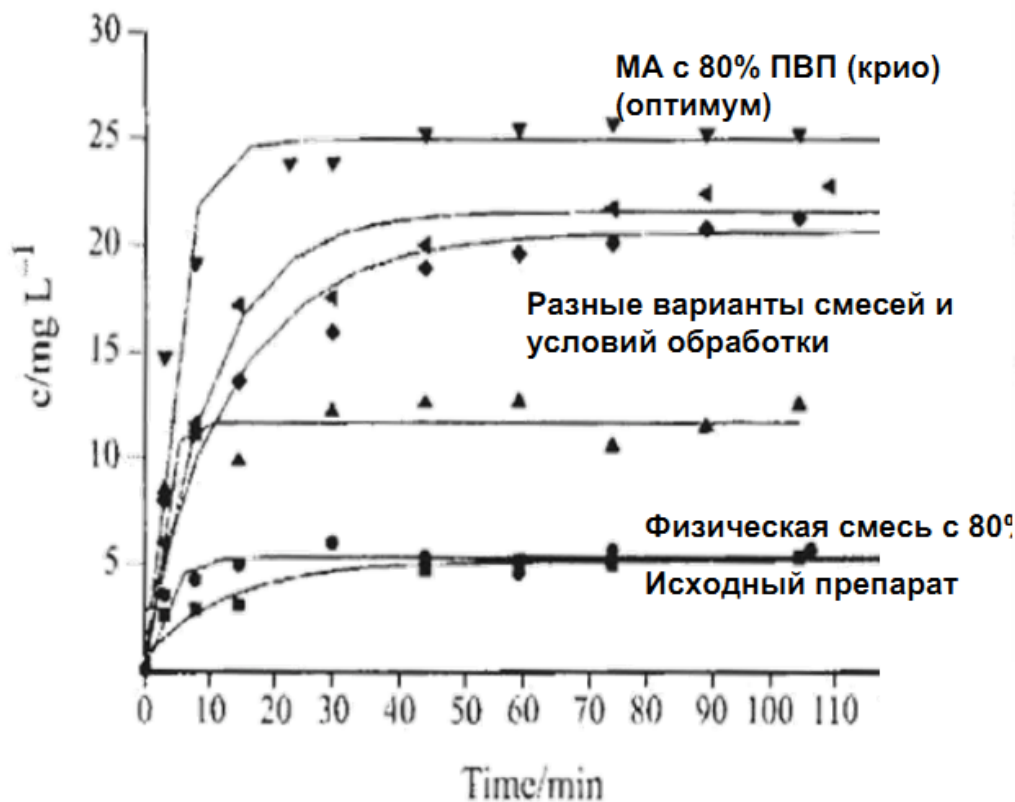


## Повышение растворимости за счет получения аморфных форм в ходе механической активации

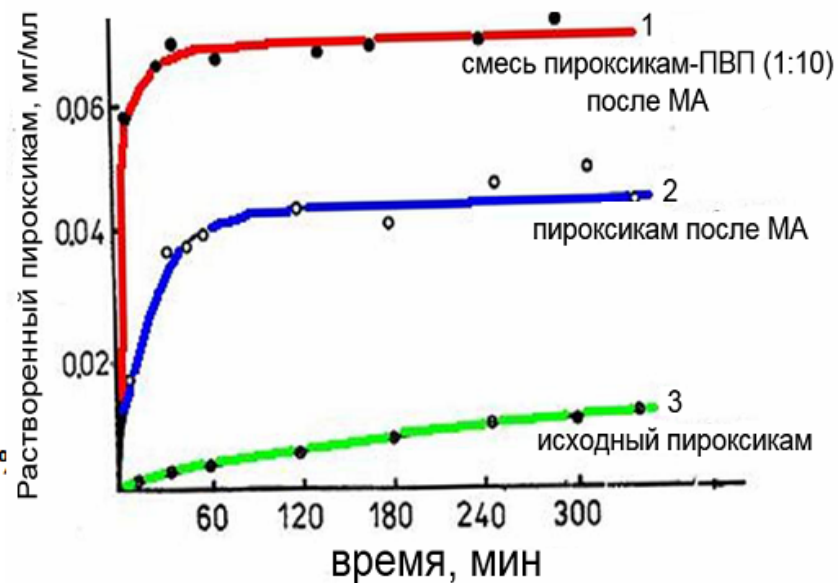
Лекарственное вещество	Класс препаратов	Растворимость без активации / после активации	Ссылка
Глибенкламид	Атидиабетик	0.3 мг / см <sup>3</sup> 12.4 мг / см <sup>3</sup>	<i>Fukami et al, 2006</i>
Гликвидон	Корректировка гипогликемии	0.14 мг / см <sup>3</sup> 9 мг / см <sup>3</sup>	<i>Miro et al, 2004</i>
Медротестрона пропионат	Противо-опухолевый	1.2 мг / см <sup>3</sup> 340 мг / см <sup>3</sup>	<i>Grassi et al, 2000</i>
Нифедипин	Вазодилатор, блокатор Са каналов	5 мг / см <sup>3</sup> 89 мг / см <sup>3</sup>	<i>Sugimoto et al, 1998; Yang et al, 2004</i>

# Стабилизация аморфных состояний на эксципиенте

Кривые растворения индометацина



Кривые растворения пироксикама



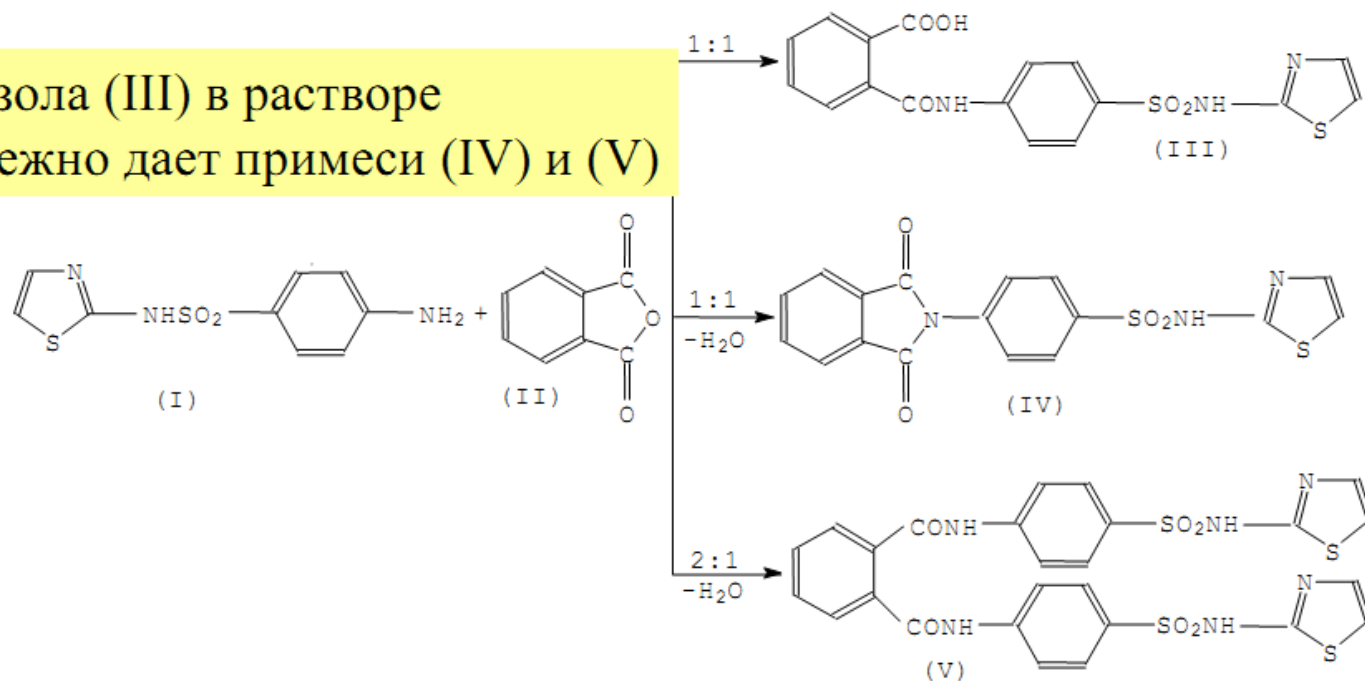
*T.P. Shakhtshneider, M. Descamps, E.V. Boldyreva, et al., 2007  
(cooperation with Institute of Pharmacy, University of Lille, France)*

# ***МЕХАНОХИМИЯ В СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ***

- ***«Сухой синтез» известных веществ с повышенной селективностью как альтернатива традиционному,***
- ***Применение механо- и соно- технологий для контролируемого получения оптических изомеров,***
- ***Синтез новых форм как единственно возможный метод их получения,***  
***(со-кристаллы, нанокомпозиты, механокомпозиты )***

# Твердофазный синтез фталазола

Синтез фталазола (III) в растворе (спирт) неизбежно дает примеси (IV) и (V)



Твердофазный механохимический синтез фталазола:

- сокращение времени синтеза (15 минут),
- не требуются растворители
- **чистый продукт (III), 97% выход**

Механическая обработка  $\Rightarrow$  сублимация (II) & постоянное обновление поверхности (I)

*Chuev, Lyachina, Ivanov, Boldyrev 1989*  
*Mikhailenko, Shakhtshneider, Boldyrev 2004*

Основные классификации  
и понятия технологии  
лекарственных форм

Биофармацевтическая  
классификационная система  
и основы фармакокинетики

# Фармацевтическое производство

- **Технология лекарственных форм** — наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты путём придания им определённой лекарственной формы.
- **Биофармация** — раздел фармацевтической науки, который изучает зависимость действия лекарственных препаратов от фармацевтических факторов, влияющих на терапевтический эффект.
- **Фармакокинетика** — область науки, изучающая движение лекарств в организме. Изменение во времени концентрации лекарственных веществ в органах и тканях.
- **Биодоступность** — характеристика лекарственных препаратов, описывающая способность действующего начала (ЛВ) доходить до места его действия в неизменном виде и определяющая выбор оптимальной дозировки.
- **Фармакодинамика** — совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом.

# Основные задачи технологии лекарственных форм:

- разработка теоретических обоснований и поиск путей интенсификации существующих методов изготовления лекарственных форм;
- создание новых способов изготовления лекарственных форм на основании использования современных достижений смежных наук и совершенствование старых способов;
- разработка технологических основ и методов производства новых лекарственных субстанций и препаратов, в которых максимально проявляется лечебный эффект, минимально побочное действие и которые удобны при использовании больными;
- поиск, изучение и использование в производстве лекарств новых вспомогательных веществ;
- изучение эффективности технологического процесса, основными показателями которого являются: удельный расход сырья, энерго- и трудозатраты на единицу продукции; выход и качество готовой продукции; интенсивность процесса; себестоимость продукции.

# Базовые термины и основные понятия технологии лекарственных форм:

- фармакологическое средство (субстанция ФС)
- лекарственное средство (ЛС)
- лекарственное вещество (ЛВ)
- лекарственная форма (ЛФ)
- лекарственный препарат (ЛП)

Классификация данных понятий базируется на принципах производственного процесса: получение лекарственных средств, изготовление соответствующей лекарственной формы и лекарственного препарата.



# Определения базовых понятий

**Фармакологическое средство** – это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью.

**Лекарственное средство** (действующее вещество, активное вещество, лекарственное вещество) – это фармакологическое, разрешённое для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания у человека или животного. *Лекарственные средства включают следующие группы: лекарственные средства минерального, растительного и животного происхождения и лекарственные средства синтетического и полусинтетического происхождения.*

**Лекарственная форма** – это придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние (порошок, раствор, мазь, таблетки и т.д.), при котором достигается необходимый лечебный эффект. *Изготовление лекарственных форм из лекарственных средств обычно сопровождается приданием им определённых геометрических форм, которые подбираются таким образом, чтобы обеспечить максимальное терапевтическое действие средства и удобство применения.*

**Вспомогательное вещество** – это дополнительное вещество, используемое для изготовления лекарственной формы, разрешённое для медицинского применения с целью получения лекарственной формы, придания или сохранения определённых свойств лекарственного препарата.

**Лекарственный препарат** – это лекарственное средство в виде определённой лекарственной формы. Это готовый упакованный продукт, который используется с лечебной или профилактической целью.

# Взаимосвязь основных понятий и терминов технологии лекарственных форм



# Система классификаций лекарственных средств

## **1. Классификация лекарственных средств по происхождению**

1. Природные сырьевые материалы минерального, растительного, и животного происхождения, прошедшие первичную обработку (очистка от примесей, сушка, сортировка). К ним относятся:  
*лекарственное минеральное сырьё* – питьевая сода, активированный уголь, иловая лечебная грязь и пр.;  
*лекарственное растительное сырьё*, представленное различными морфологическими группами – сборы, листья, травы, цветки, плоды, семена, корни, корневища, кора и т.д.;  
*лекарственное сырьё животного происхождения* – железы внутренней секреции домашних животных.
2. Лекарственные вещества синтетического или полусинтетического происхождения, полученные в результате переработки природных сырьевых материалов или целенаправленного синтеза.
  - Химические препараты.
  - Химико-фармацевтические препараты.
  - Препараты антибиотиков.
  - Витаминные препараты.
  - Органопрепараты.
  - Вакцины и сыворотки.
  - Продукты первичной переработки лекарственного сырья.
  - Галеновые препараты.

## 2. Классификация лекарственных средств по силе фармакологической активности

- **Ядовитые** – ЛС, которые включены в список А, установленный Государственной фармакопеей (ГФ). К ним относятся средства, назначение, применение и дозирование которых в связи с высокой токсичностью должно производиться с особой осторожностью. В этот список включены и лекарственные средства, которые могут вызвать наркоманию.
- **Сильнодействующие** – средства, входящие в список Б, установленный ГФ. К ним относятся средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых должно проводиться с предосторожностью в связи с возможными осложнениями при их применении.
- **Несильнодействующие** – все прочие лекарственные средства.

Для ядовитых и сильнодействующих ЛС установлены **дозы** – определённое количество ЛС, вводимого в организм. Дозы, в зависимости от силы фармакологического действия делят на:

### **терапевтические:**

- *разовые дозы* – назначают на один приём. Выделяют минимальную, среднюю и высшую разовые терапевтическую дозы, а также ударную, поддерживающую и профилактическую;
- *суточные дозы* – доза препарата, назначаемая в течение суток (терапевтическая, максимально переносимая, токсическая);
- *курсовые дозы* – количество ЛВ, назначаемого на курс лечения;

**токсические и летальные.**

# Система классификаций лекарственных форм.

## 1. Классификация лекарственных форм по агрегатному состоянию.

- **Твёрдые** – сборы, порошки, таблетки, драже, гранулы, пилюли, капсулы, микросферы (пеллеты).
- **Мягкие** - мази, пасты, пластыри, суппозитории, мягкие желатиновые капсулы.
- **Жидкие** – Растворы, микстуры, капли, примочки, суспензии, эмульсии, линименты.
- **Газообразные** – газы, пары, аэрозоли.

### Некоторые основные определения. Твёрдые ЛФ.

*Сборы* – смеси резаного или крупноизмельчённого растительного лекарственного сырья, к которым иногда добавляют соли, эфирные масла или другие вещества.

*Порошки* – лекарственная форма, обладающая сыпучестью.

*Таблетки* – твёрдая дозированная ЛФ, получаемая путём прессования или формования ЛС, а также смеси лекарственных и вспомогательных веществ.

*Драже* – твёрдая дозированная ЛФ, получаемая послойным нанесением ЛВ на микрочастицы инертных носителей с использованием сахарных сиропов.

*Гранулы* – однородные частицы ЛС округлой, цилиндрической или неправильной формы, содержащие смесь лекарственных и вспомогательных веществ.

*Пилюли* – дозированная ЛФ в виде шарика от 0,1 до 0,5 г, приготовленная из однородной пластической массы, содержащей лекарственные и вспомогательные вещества.

*Капсулы* – дозированные порошкообразные, гранулированные, иногда жидкие ЛС, заключённые в мягкую или твёрдую оболочку.

*Микросферы* – сферические частицы с покрытием или без него, с размерами, измеряемыми в микрометрах. Микросферы служат исходным материалом при таблетировании или используются для наполнения капсул (определение появилось в 2006 г.).

## **Мягкие ЛФ.**

*Мази* – ЛФ мягкой консистенции для наружного применения, при содержании в мази порошкообразного средства свыше 25% мази называют пастами.

*Пластыри* – ЛФ для наружного применения в виде пластичной массы, обладающей способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже.

*Суппозитории (свечи)* – дозированные ЛФ, твёрдые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела, предназначенные для введения в полости тела.

## **Жидкие ЛФ.**

*Растворы* – ЛФ, полученные путём растворения одного или нескольких ЛС.

*Микстуры* – жидкие ЛФ для внутреннего применения, дозируемые ложками.

*Капли* – жидкие ЛФ, предназначенные для приёма в виде капель в полость рта, ушей, глаз.

*Суспензия* – жидкая ЛФ, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельчённых порошкообразных веществ, распределённых в жидкой дисперсионной среде.

*Эмульсия* – однородная по внешнему виду ЛФ, состоящая из взаимно нерастворимых тонкодиспергированных жидкостей.

*Линименты* – густые жидкости или студнеобразные массы.

## **Газообразные ЛФ.**

*Аэрозоль* – ЛФ в специальной упаковке, в которой твёрдые или жидкие ЛВ находятся в газе.

## 2. Классификация ЛФ в зависимости от пути введения

Энтеральные пути введения  
(через пищеварительный тракт)

1. *Перорально* – через рот, наиболее старый, распространённый, простой и удобный путь введения ЛВ.

Факторы, влияющие на поступление:

- физико-химические свойства ЛВ и ЛФ: растворимость в воде и липидах, молекулярная масса, вкус и запах;
- функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): кислотность желудочного сока, активность ферментов в желудке и кишечнике, заболевания ЖКТ;
- метаболизм ЛВ в стенке кишечника и под влиянием микрофлоры;
- взаимодействие ЛВ с содержимым желудка и кишечника

2. *Сублингвально* – под язык.
3. *Перлингвально* – на спинку языка.
4. *Ректально* – через прямую кишку.

Парентеральные пути введения  
(минуя пищеварительный тракт)

1. Воздействие ЛВ *на кожу*. (присыпки, припарки, мази, пасты, линименты и др.). Действие ЛВ может быть общим или местным.
2. Нанесение ЛВ *на слизистые оболочки* (глазные, внутриносовые, ушные, вагинальные).
3. *Ингаляционные ЛФ*. Через дыхательные пути.
4. *Инъекционные ЛФ*, вводимые в организм при помощи шприца.

### **3. Дисперсологическая классификация лекарственных форм.**

#### **1. Свободнодисперсные системы.**

Характеризуются отсутствием взаимодействия м/у частицами дисперсной фазы.

- *Системы без дисперсионной среды. Грубодисперсные (сборы) и мелкодисперсные (порошки).*
- *Системы с жидкой дисперсионной средой (растворы, золи, суспензии, эмульсии).*
- *Системы с пластично- или упруговязкой дисперсной средой (растворы, золи, суспензии, эмульсии). Бесформенные и формированные системы.*
- *Системы с твёрдой дисперсионной средой.*
- *Системы с газообразной дисперсной средой (газовые смеси, аэрозоли, туманы и пыли).*

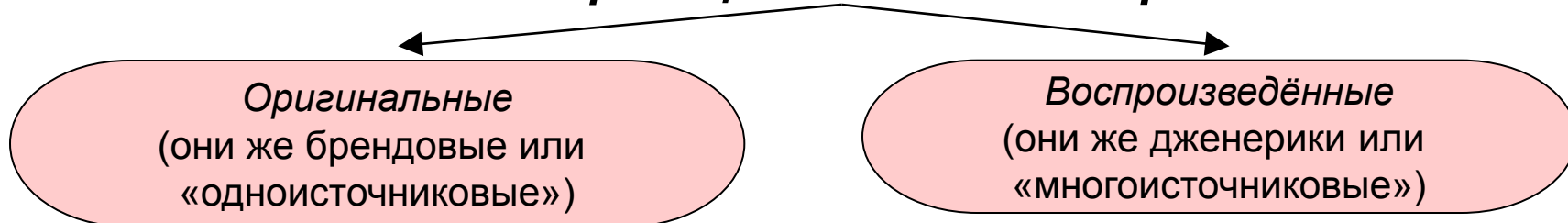
#### **2. Связнодисперсные системы.**

Состоят из мелких частиц твёрдых тел, соприкасающихся друг с другом и спаянных в точках соприкосновения за счёт молекулярных сил, образуя в дисперсионной среде своеобразные пространственные сети и каркасы.

- *Системы без дисперсионной среды – твёрдые пористые тела, полученные путём сжатия или склеивания порошков (гранулы, пресованные таблетки).*
- *Пропитанные системы – это разнообразные твёрдые или упругие гели, представляющие собой твёрдый каркас, образованный переплетением тонких нитевидных образований (основы для изготовления мазей, суппозиториев).*



## 4. Классификация ЛФ по категориям.



Brand – «клеймо, маркировка». Запатентованное название и товарный знак.

**Бренды** – впервые синтезированные лекарственные препараты, прошедшие полный цикл исследований, защищённые патентом на определённый срок.

Generic – «калька, родовой или клан». Происхождение от родоначальника -бренда.

**Дженерики** – воспроизведённые ЛП, взаимозаменяемые с их патентованными аналогами и выведенные на рынок по окончании срока патентной защиты оригинального препарата.

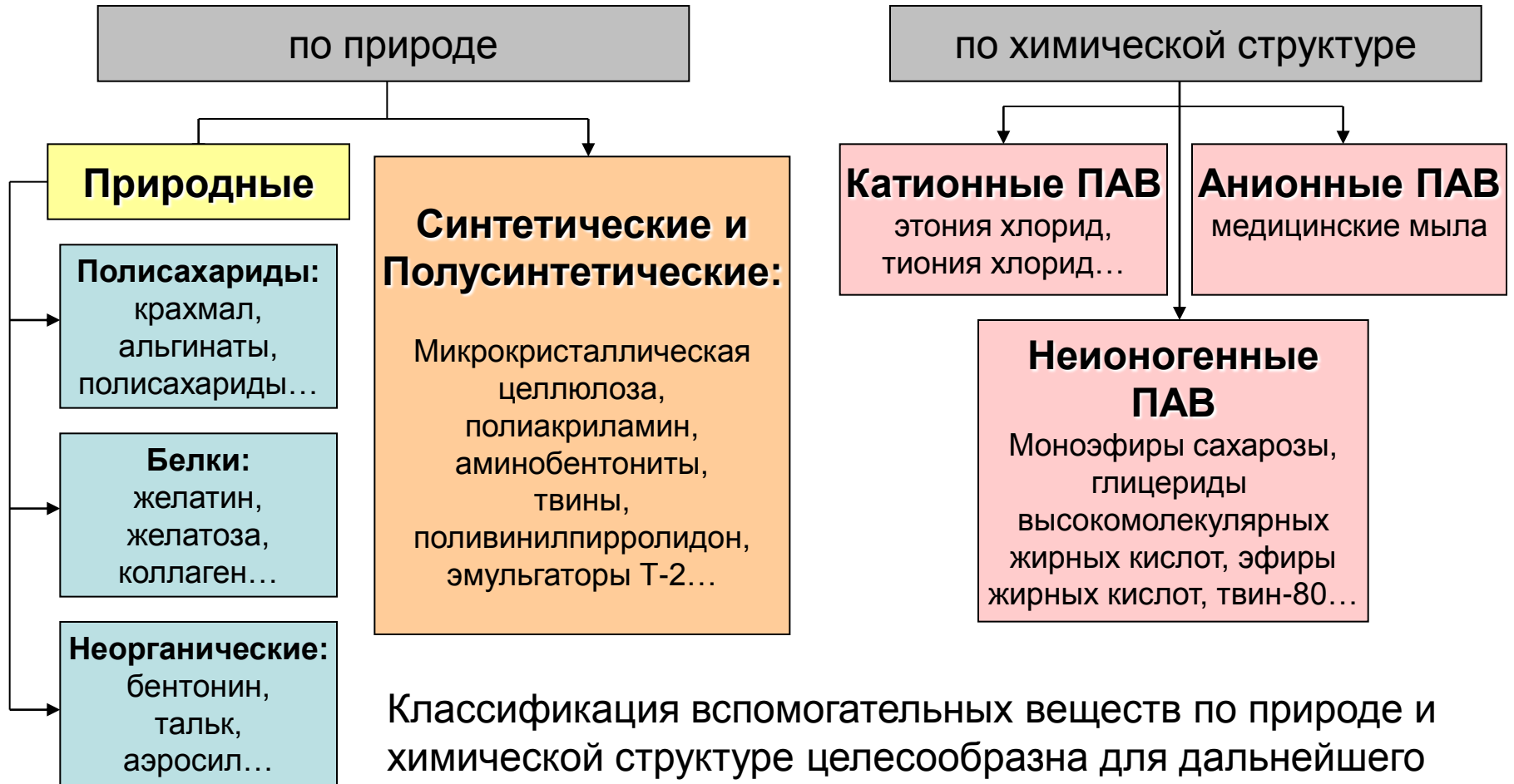
Содержит такую же фармацевтическую субстанцию или их комбинацию в такой же лекарственной форме, что и оригинальный препарат.

В связи с тем, что эффективность лечения зависит от ЛФ, к ней предъявляются следующие общие требования:

- соответствие лечебному назначению, биодоступность ЛВ в данной ЛФ и соответствующая фармакокинетика;
- равномерность распределения ЛВ в массе вспомогательных ингредиентов и отсюда точность дозирования;
- стабильность в процессе хранения;
- соответствие нормам микробной контаминации, при необходимости консервирование;
- удобство приёма, возможность исправления неприятного вкуса;
- компактность.

# Система классификаций вспомогательных веществ

## 1. Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре.

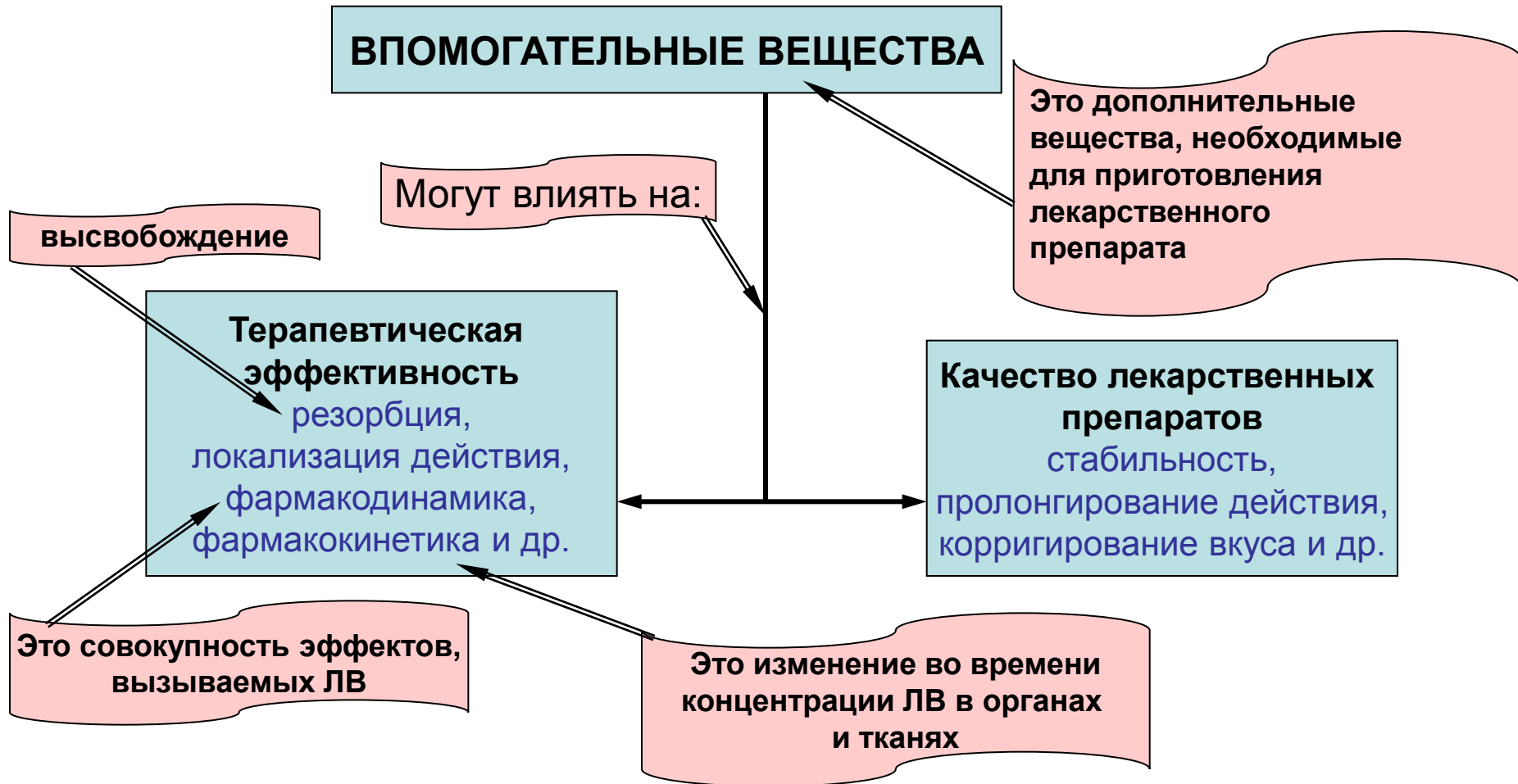


Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре целесообразна для дальнейшего использования их физико-химических свойств.

## **2. Классификация вспомогательных веществ в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику.**

- **Формообразующие вещества.** Дают возможность изготовить ЛФ, исходя из агрегатного состояния создавать необходимую массу и объём, придавать определённую геометрическую форму и обеспечивать другие требования, предъявляемые к ЛФ.
- **Стабилизирующие вещества (стабилизаторы).** Стабилизаторы физико-химических (дисперсных) систем обеспечивают устойчивость растворов, суспензий, эмульсий. Стабилизаторы химических веществ обеспечивают устойчивость ЛВ при различных видах стерилизации, особенно термической. Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия.
- **Солюбилизующие вещества (солюбилизаторы)** применяют с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных веществ.
- **Пролонгирующие вещества (пролонгаторы)** увеличивают время нахождения ЛВ в организме. Пролонгирование действия ЛВ зависит от уменьшения скорости высвобождения ЛВ из ЛФ, инактивация ЛВ ферментами и скорости выведения ЛВ из организма.
- **Корректирующие вещества (корригенты)** дают возможность исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных препаратов, обволакивая ЛВ и вкусовые рецепторы языка.

# Схема влияния вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов.



# Требования, предъявляемые к вспомогательным веществам.

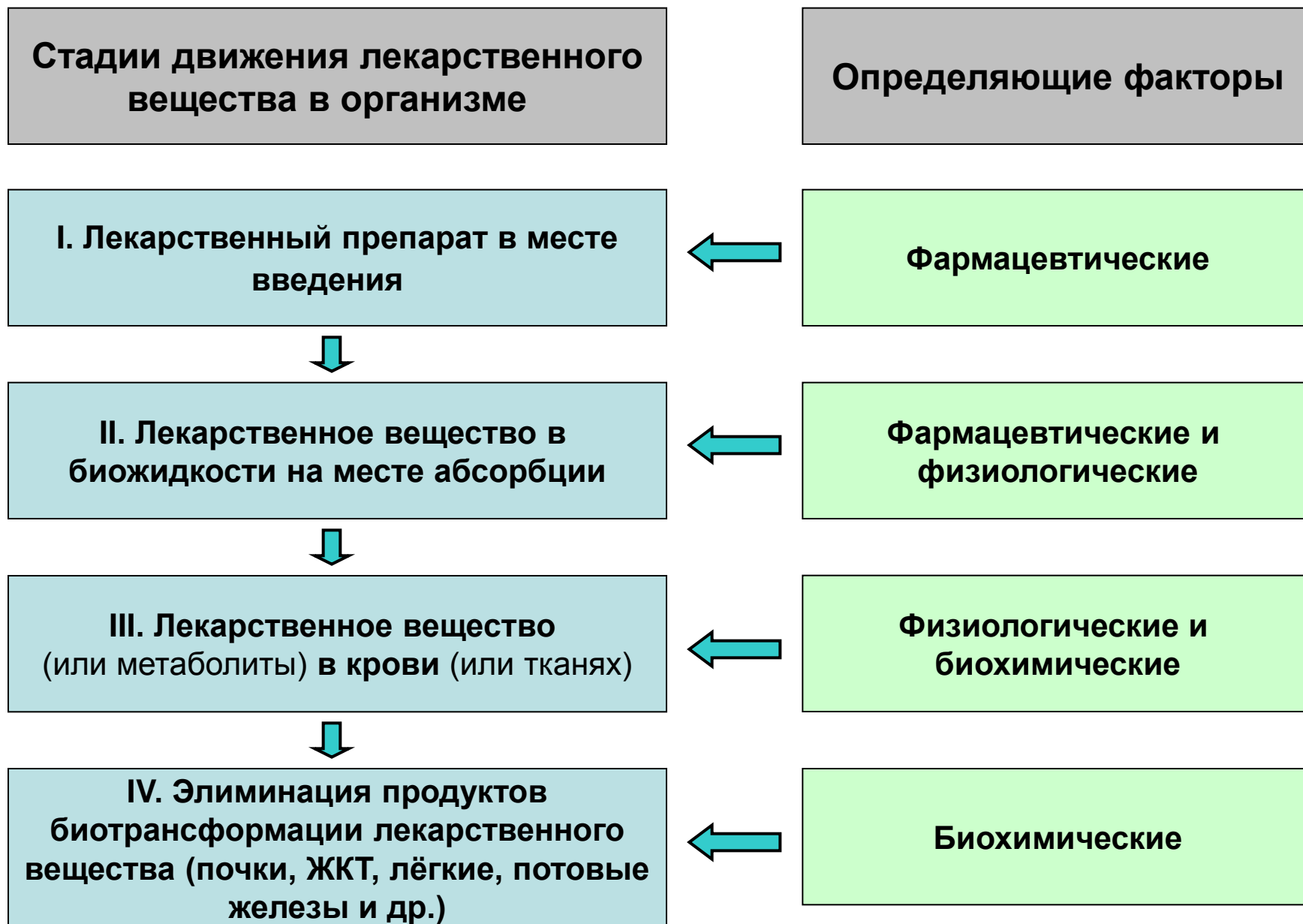
- Обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия ЛС с учётом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния и уменьшать биодоступность ЛС.
- Используемые количества вспомогательных веществ должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергического и токсического действий.
- Вспомогательные вещества должны придавать ЛФ требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на вкус, запах, цвет ЛП.
- Отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с ЛВ, упаковочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления ЛП и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств ЛП.
- Соответствие изготавливаемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации (загрязнение микробами); возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения ЛП.

# Фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую активность (эффективное высвобождение ЛВ).

- **Химическая природа ЛВ.** Химическая модификация вещества значительно сказывается на кинетике всасывания и высвобождения его из организма.
- **Физическое состояние ЛВ.** Форма кристалла, размер частиц, распределение частиц по размерам, пористость, наличие или отсутствие заряда на поверхности и т.д. оказывает значительное влияние.
- **Вспомогательные вещества, их природа, количество.** Они могут усиливать, снижать или изменять характер действия ЛВ под влиянием различных причин (комплексообразование, адсорбция, молекулярные реакции и т.д.), которые способны резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ.
- **Влияние одновременно принятых медикаментов.** Этот фактор является немаловажным, так как может привести к летальному исходу пациента.
- **Вид лекарственной формы и пути введения.** Этот фактор оказывает влияние на скорость всасывания ЛВ, их концентрацию в биожидкостях, характер распределения в тканях и органах.
- **Установление точной дозировки.**
- **Фармацевтическая технология.** Способ получения ЛП во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из ЛФ, интенсивность его всасывания и, в конечном итоге, его терапевтическую эффективность.
- **Определение роли физиологических факторов, свойственных отдельным лицам.**

# Элементы фармакокинетики.

Схема пути лекарственного вещества в организме.



# Биофармацевтическая классификационная система (БКС).

БКС – это система научной классификации ФС по их важнейшим свойствам: растворимости в водных растворах и степени проницаемости через мембраны, т.е. абсорбции в ЖКТ. В соответствии с этими свойствами все ФС разделены на четыре класса:

I – высокая растворимость, высокая проницаемость;

II – низкая растворимость, высокая проницаемость;

III – высокая растворимость, низкая проницаемость;

IV – низкая растворимость, низкая проницаемость.

БКС предложена *G.L.Amidon* с соавторами в 1995 г. в настоящее время принята Агентством по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (*FDA*), ВОЗ и Европейским агентством ЛС (*EMA*).

Характеристикой биофармацевтической растворимости является отношение максимальной дозы ЛС, зарегистрированной к медицинскому применению, ( $D$ , мг) к растворимости ( $S$ , мг/мл) при данном значении pH:

$$D/S = D_{max}/S$$

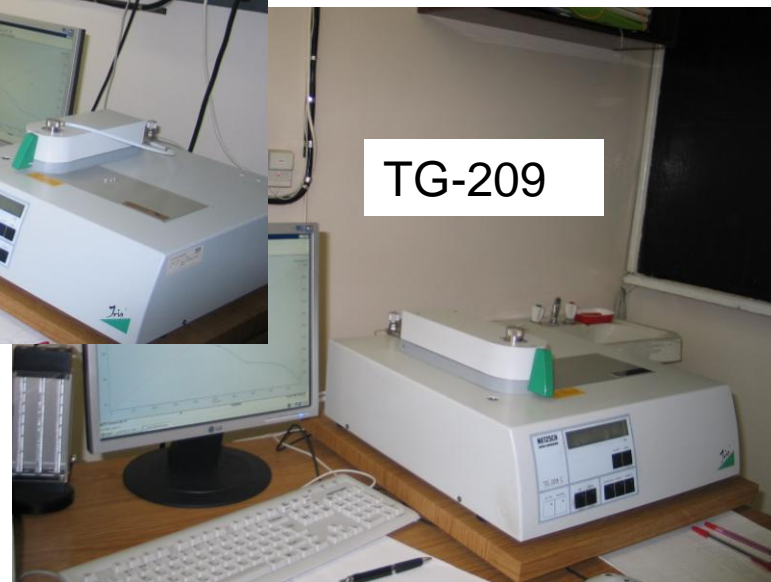
*И.Е. Смехова, Ю.М. Перова и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности ЛП (Обзор) // Разработка и регистрация ЛС. 2013. № 1(2). С. 50-61.*



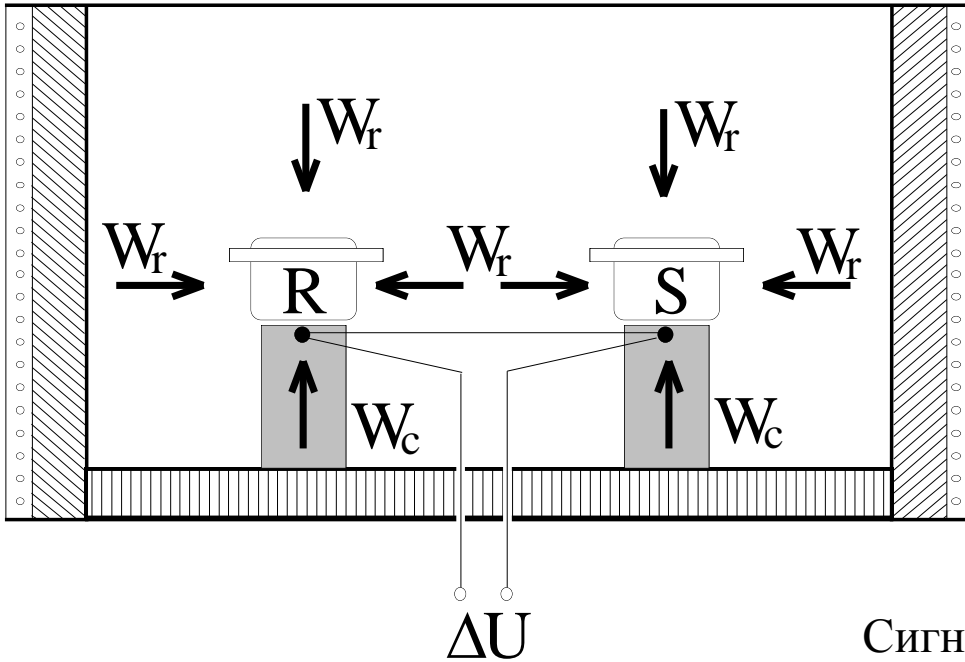
План презентации о роли термического анализа в курсе  
Получение лекарственных форм на основе твердых веществ  
и их исследование

- 1) Методы термического анализа: ТМА, ДСК и ТГ
  - а) как устроен калориметр и что он измеряет
  - б) как устроены термовесы и что они измеряют
- 2) Свойства активных компонентов лекарственных препаратов
  - а) химическая и фазовая чистота
  - б) химическая и полиморфная стабильность
- 3) Взаимодействие компонентов в лекарственных формах
  - а) сочетаемость компонентов (стабильность)
  - б) изменение свойств активного компонента
- 4) Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме
  - а) полиморфизм
  - б) аморфизация (мехактивация, расплавление, диспергирование)
  - в) нанокompозиты

# Материально-техническое обеспечение курса



# Как устроен калориметр и что он измеряет



$W$  - тепловой поток к тиглю;  
 $r$  - излучение;  $c$  - теплопроводность.

Тигли: S - с образцом; R - пустой  
 (сравнительный).

Измеряется напряжение  $\Delta U$  на  
 термопаре.

Сигнал на термопаре пропорционален  $\Delta T$

$$\Delta U = \varepsilon \Delta T = \varepsilon (T_S - T_R)$$

Теплоёмкость тигля с образцом

$$C = m_C c_C + m_S c_S$$

Сигнал на термопаре пропорционален  $m_S c_S$

$$\Delta U = \varepsilon \beta (C_S - C_R) (s \lambda / \Delta x)^{-1} = k^{-1} \beta m_S c_S$$

Тепловой поток через площадку  $s$

$$dQ/dt = W = -s \lambda \text{grad}T$$

$$\text{grad}T = dT/dx \sim \Delta T / \Delta x = (T_i - T_F) / \Delta x$$

$$dQ/dt = -(s \lambda / \Delta x) T_i + (s \lambda / \Delta x) T_F$$

Тепловой поток расходуется  
 на нагревание тигля

$$dQ = C dT$$

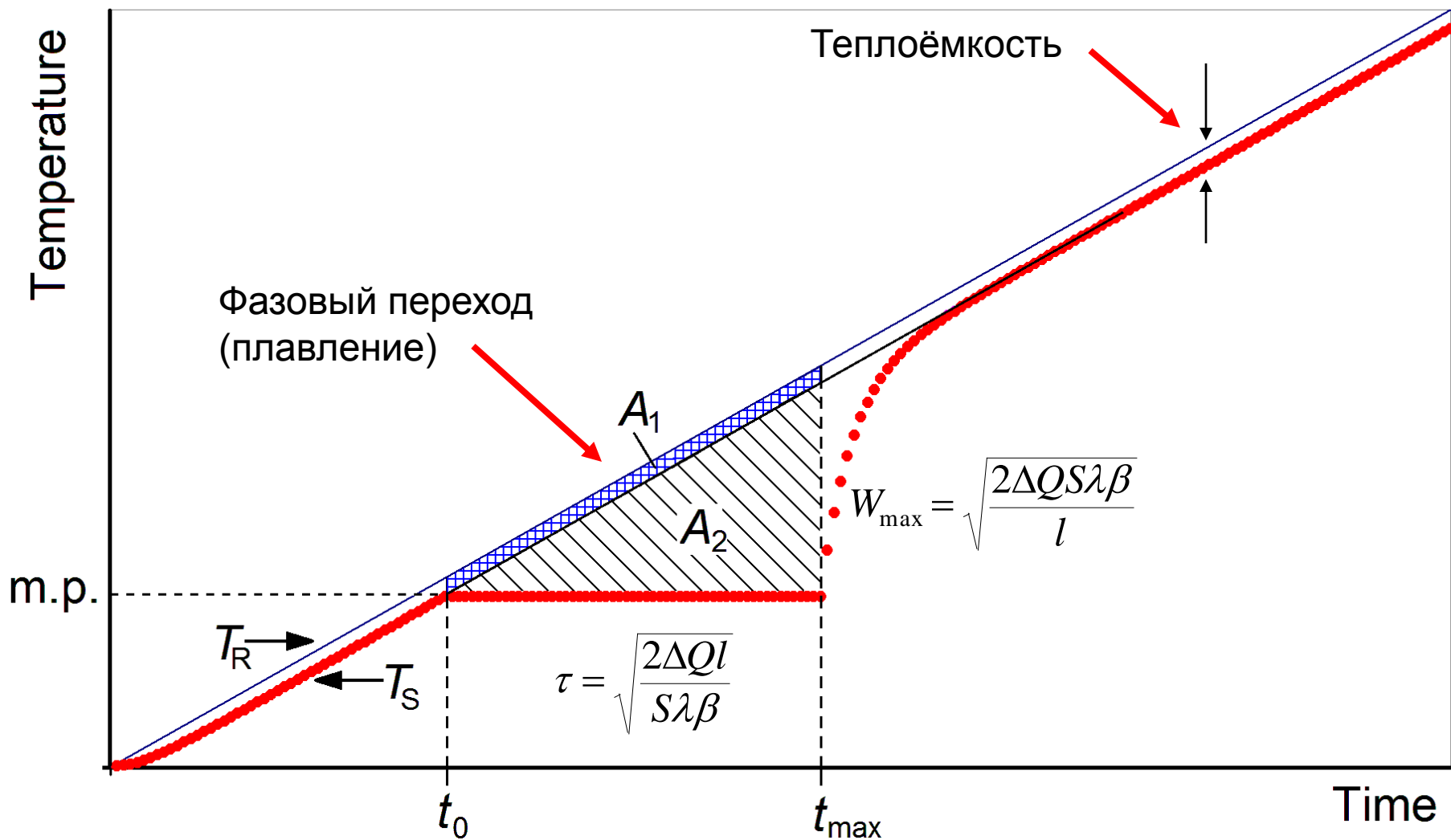
$$dQ/dt = C \beta$$

$$c_S = k (\Delta U_S - \Delta U_E) (\beta m_S)^{-1}$$

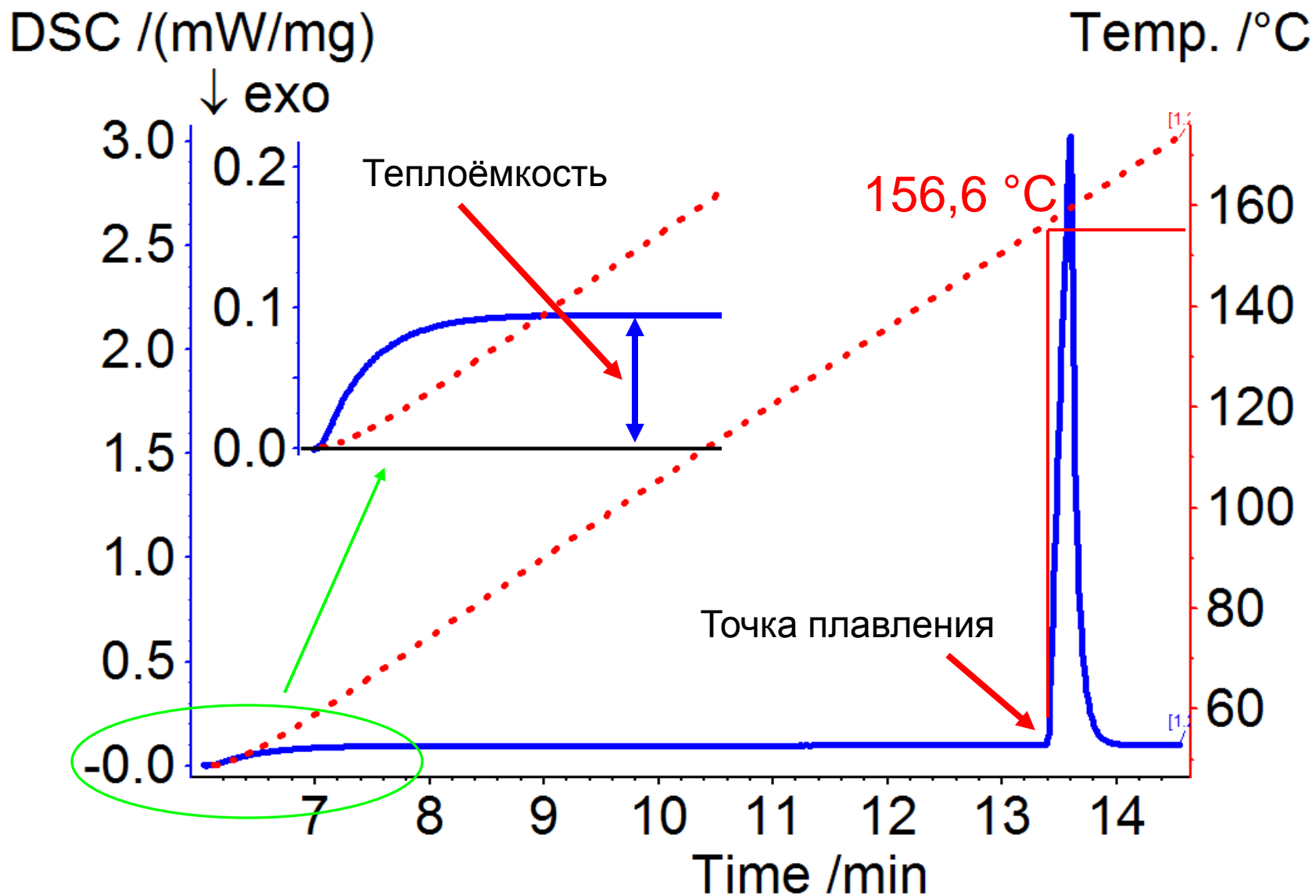
Формула для теплоёмкости вещества при отсутствии  
 фазовых превращений и химических реакций

# Как устроен калориметр и что он измеряет

## Теория ДСК



# Как устроен калориметр и что он измеряет

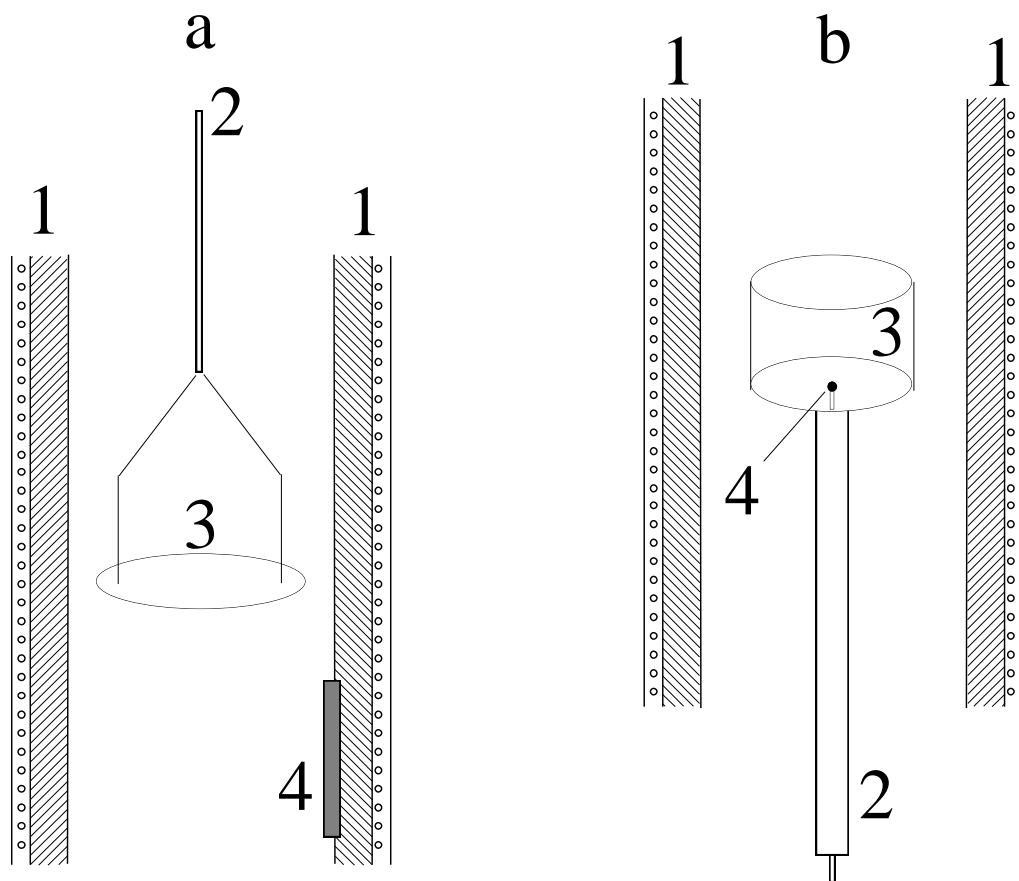


# Как устроены термовесы и что они измеряют

Основные разновидности конструкций термовесов:

а - верхняя подвеска;

б - нижняя подвеска.



Элементы конструкции термовесов:

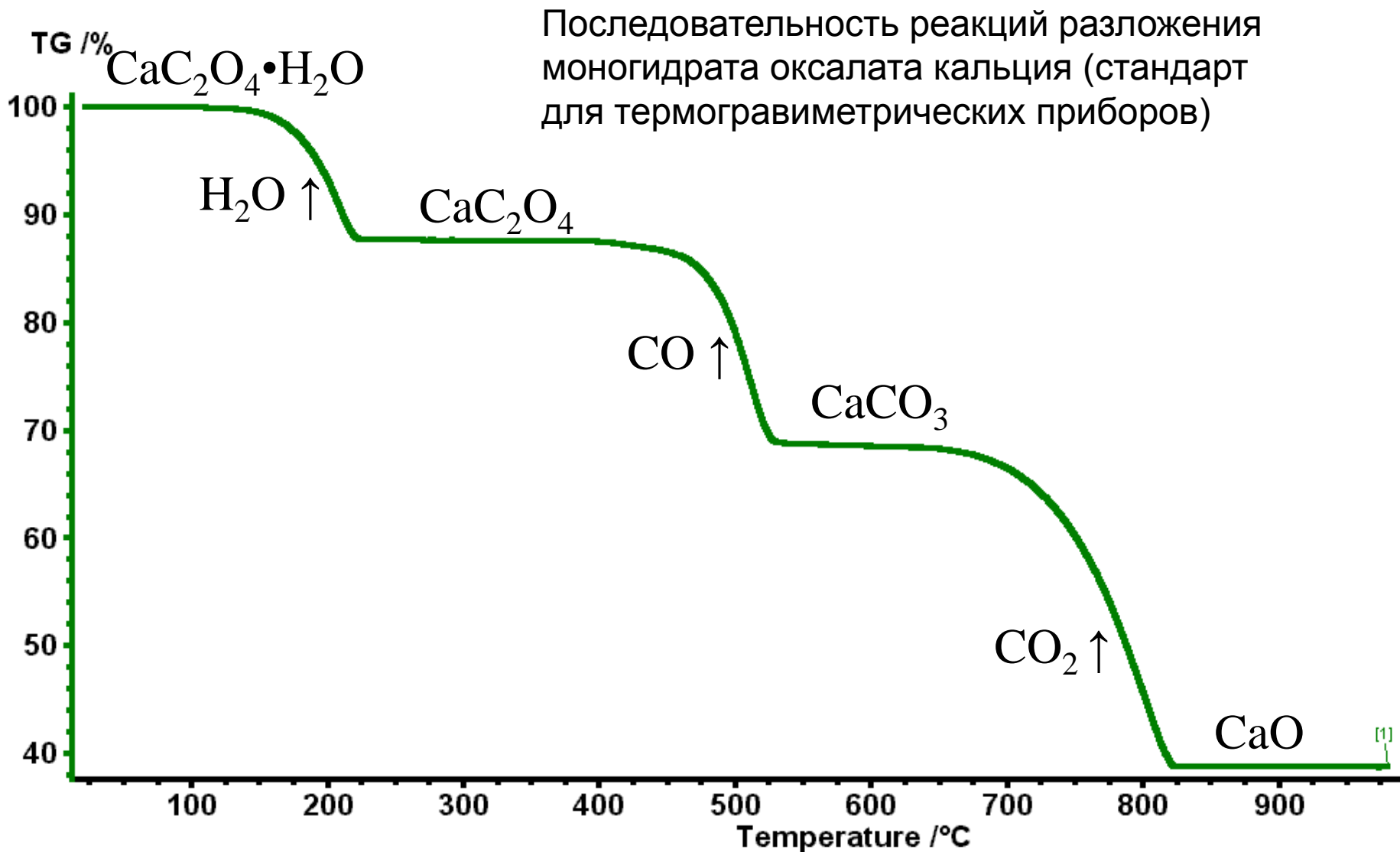
1 - печь

2 - держатель

3 - место для образца

4 - датчик температуры

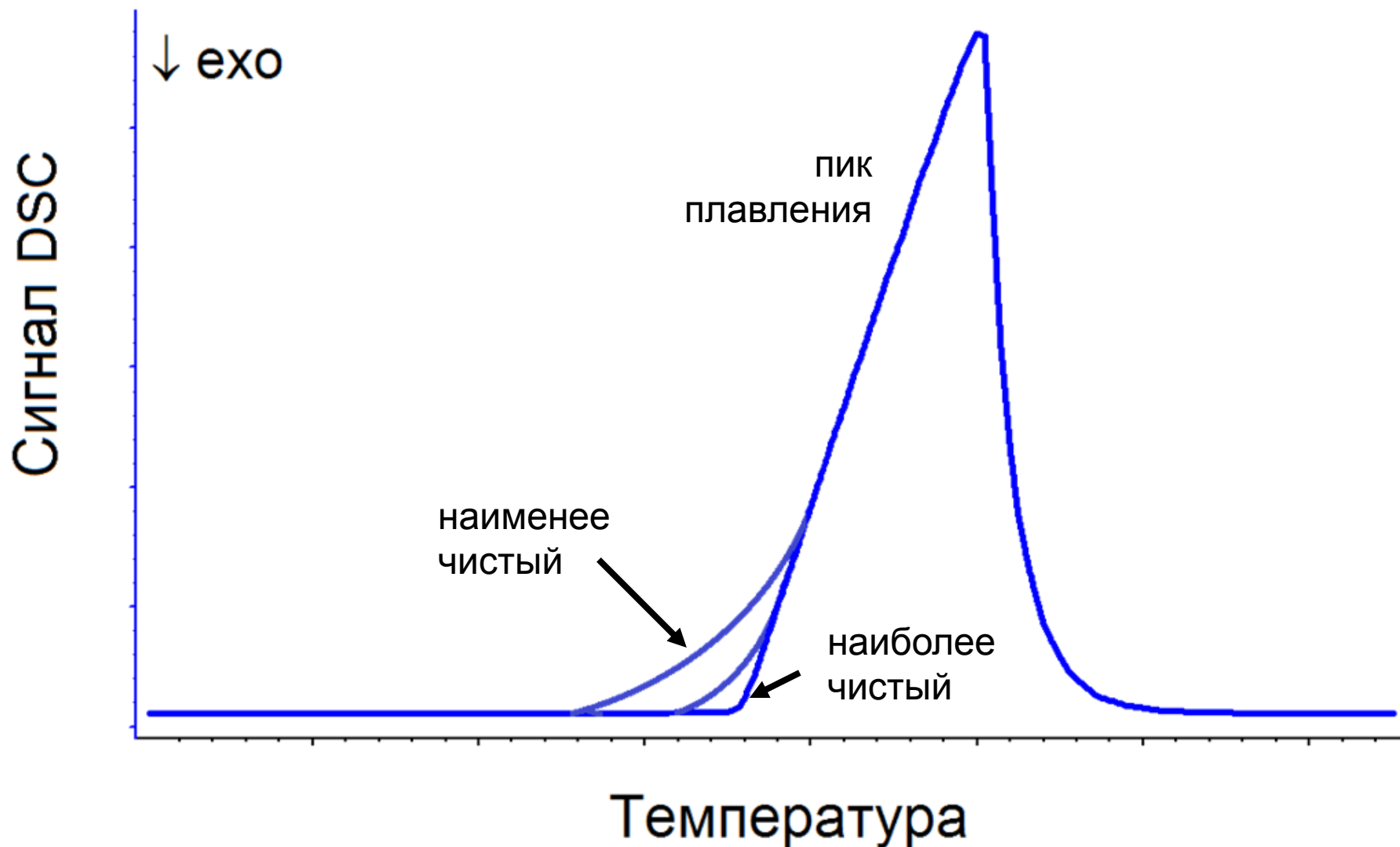
# Как устроены термовесы и что они измеряют



# Химическая чистота активных компонентов лекарственных препаратов

Определение чистоты препарата по началу плавления

(малые концентрации примесей)

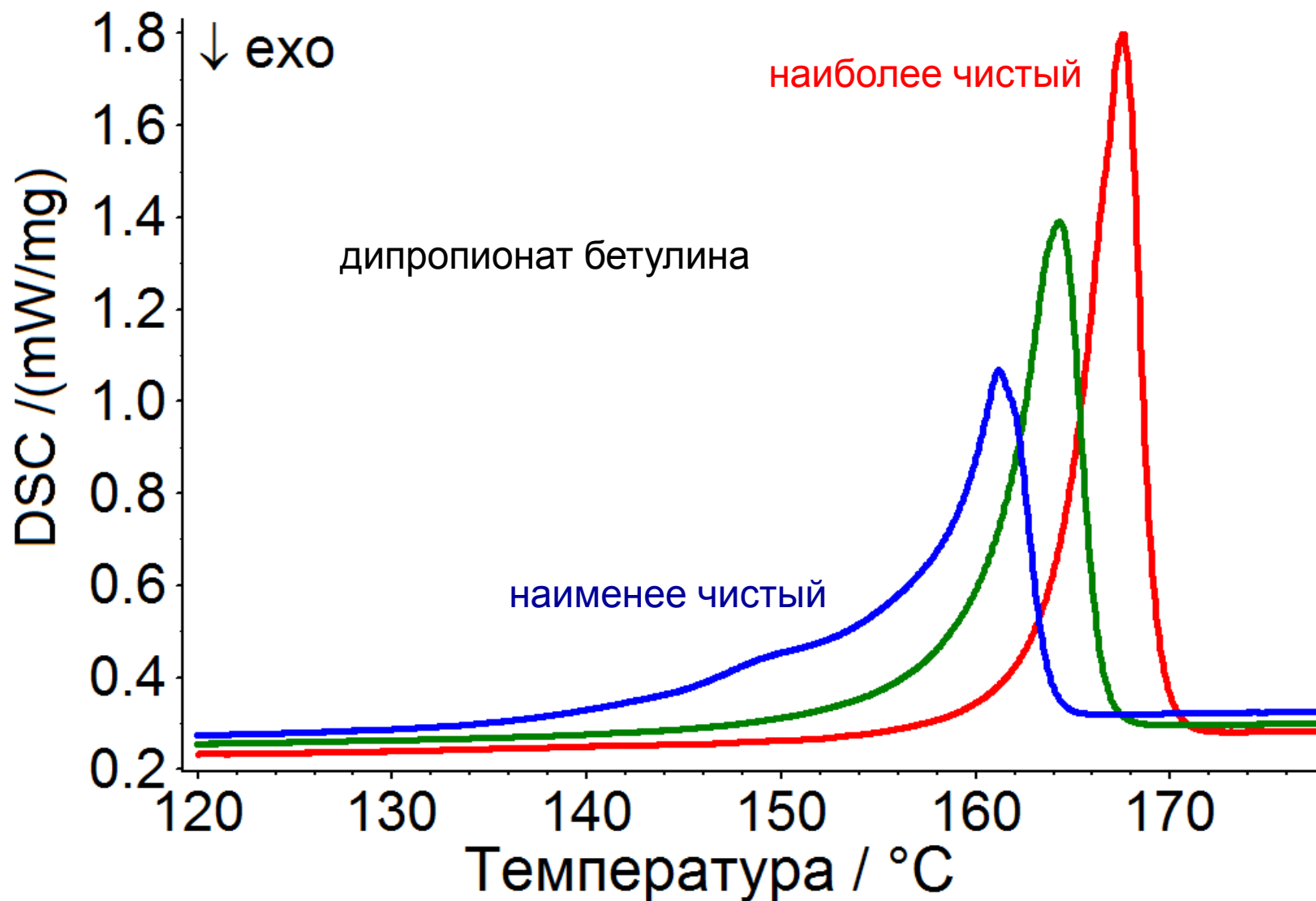




# Химическая чистота активных компонентов лекарственных препаратов

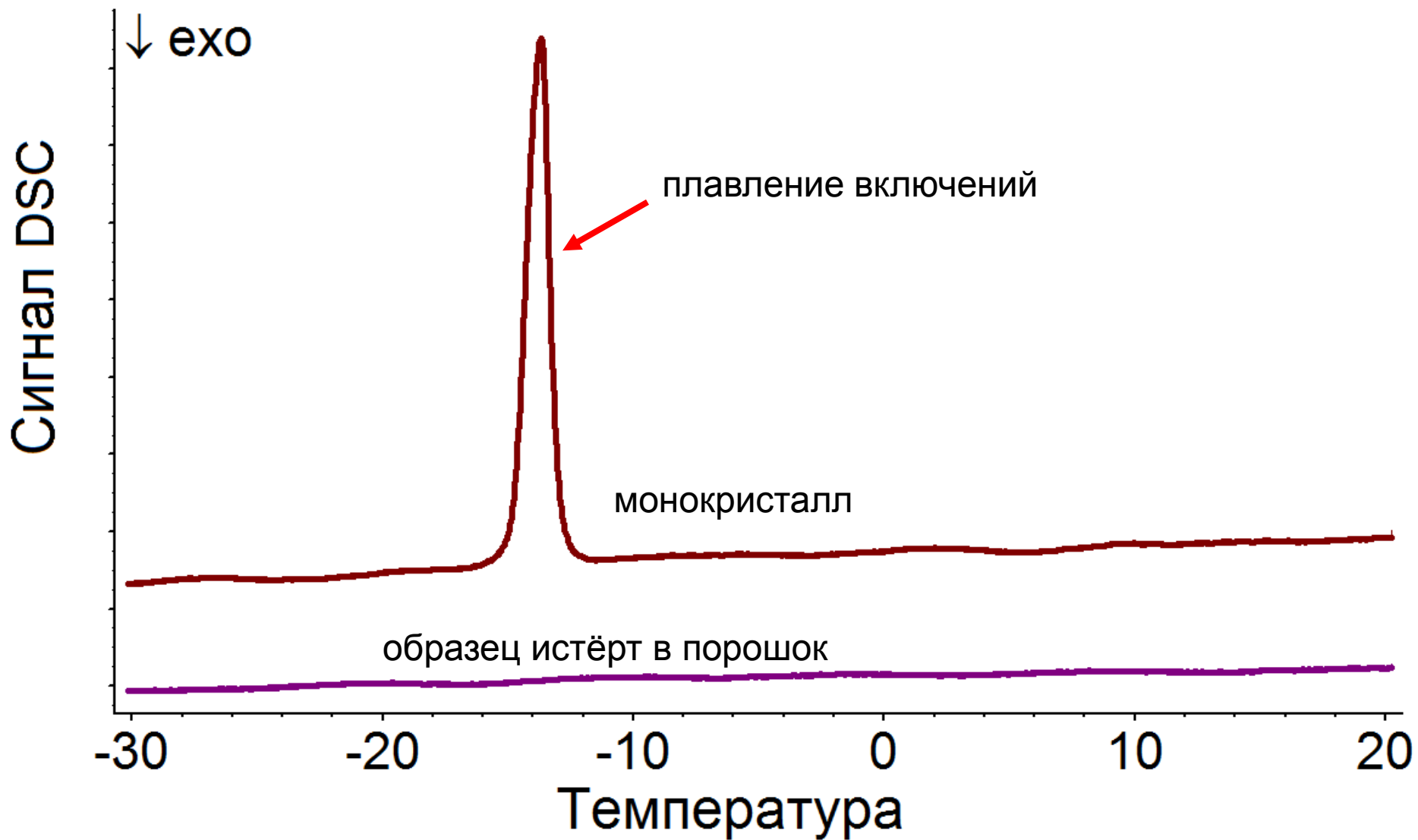
Определение чистоты препарата по энтальпии плавления

(примесь образует твёрдый раствор с основным компонентом)

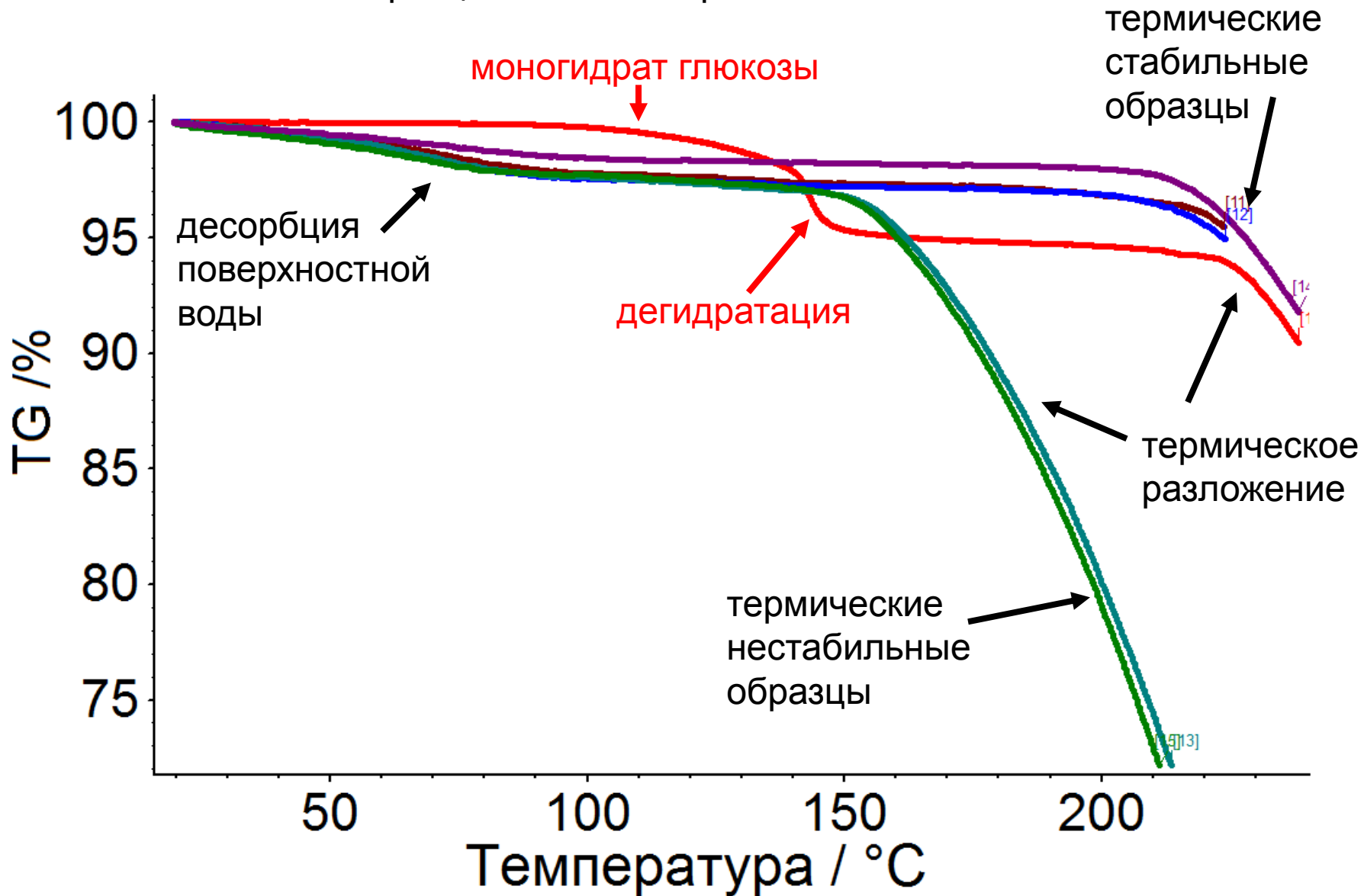


# Химическая чистота активных компонентов лекарственных препаратов

## Определение включений маточного раствора по его плавлению

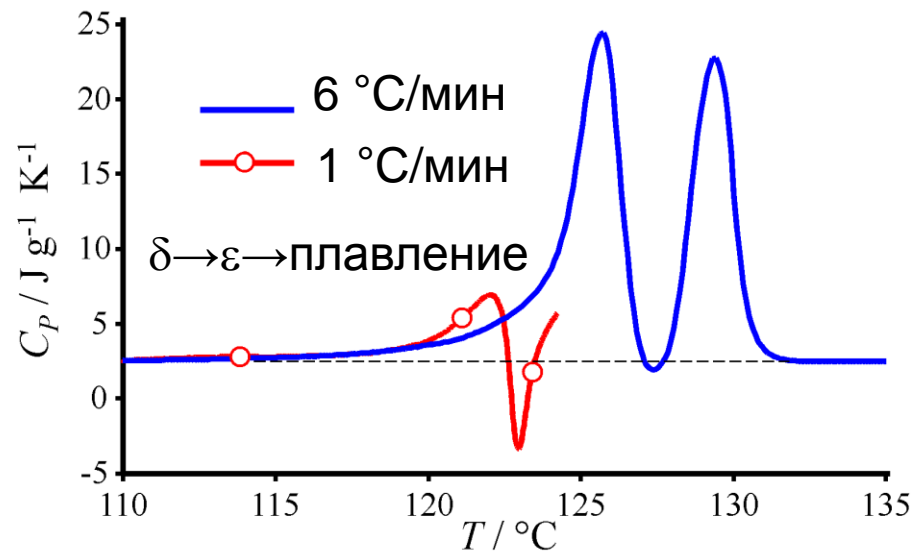
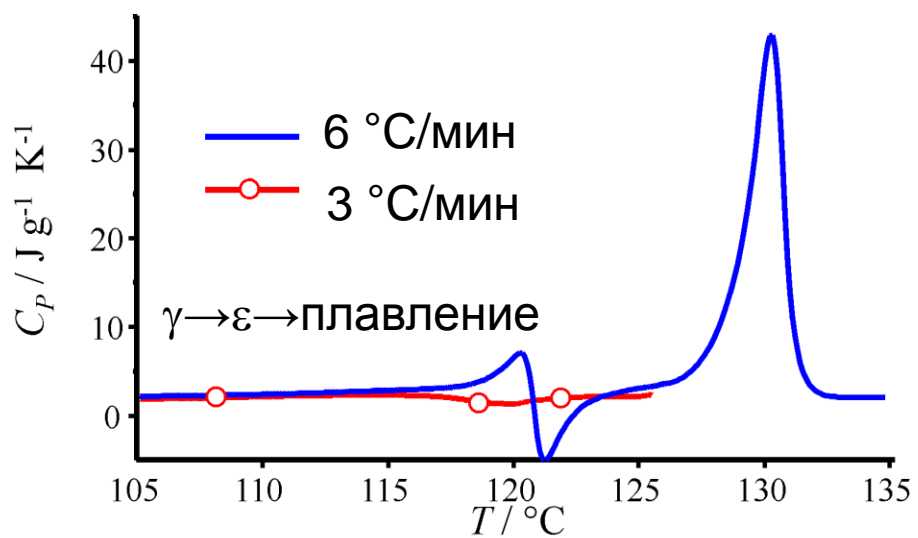
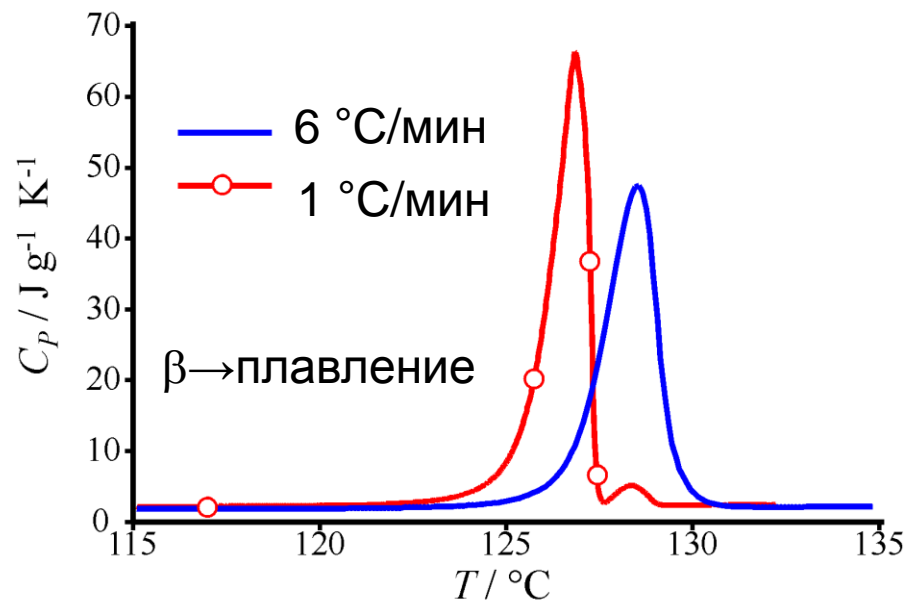
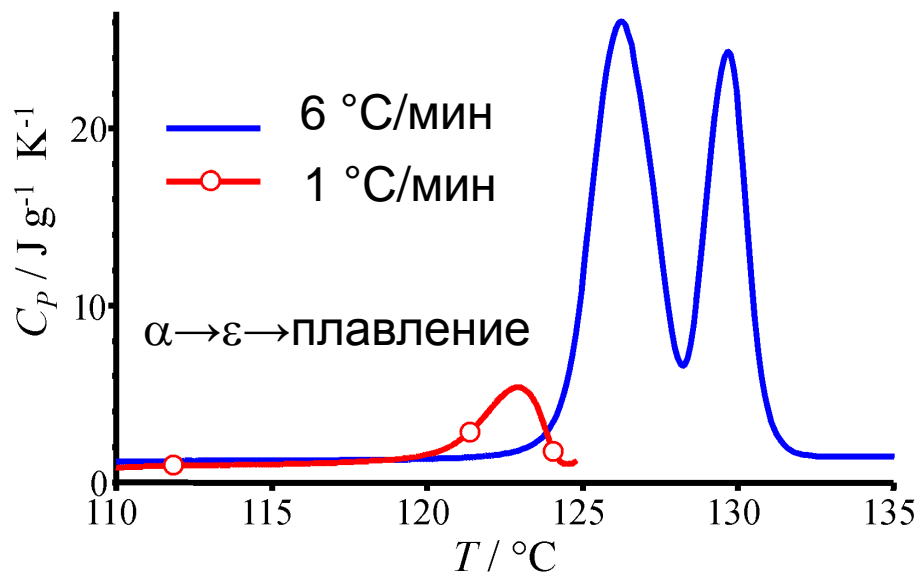


Химическая и полиморфная стабильность  
Образцы глюкозы из разных источников

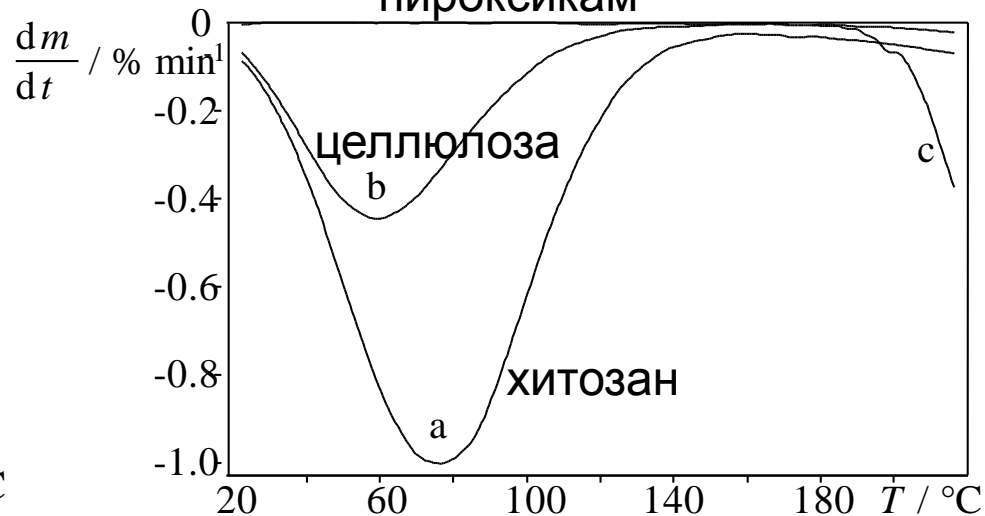
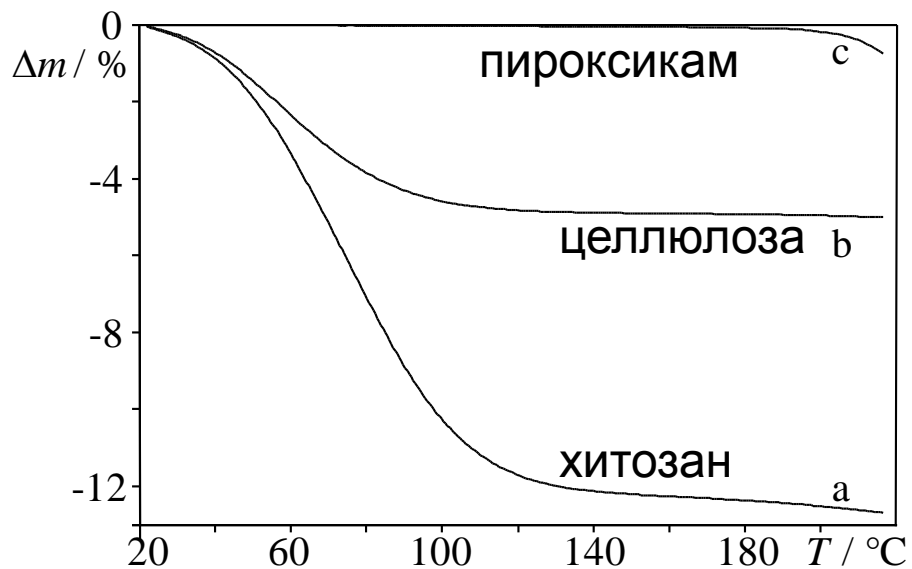


# Химическая и полиморфная стабильность

## Полиморфные превращения в хлорпропамиде при нагревании

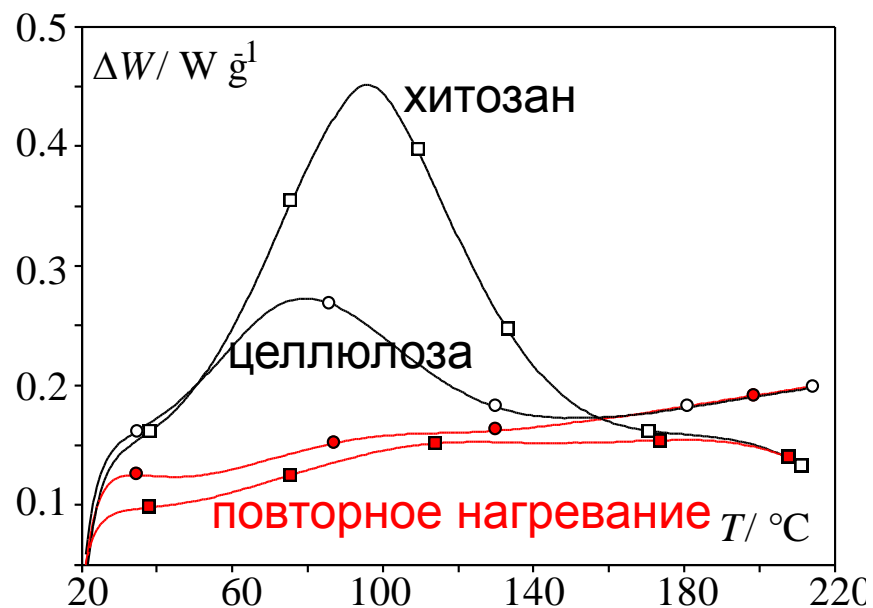


# Взаимодействие компонентов в лекарственных формах (стабильность)

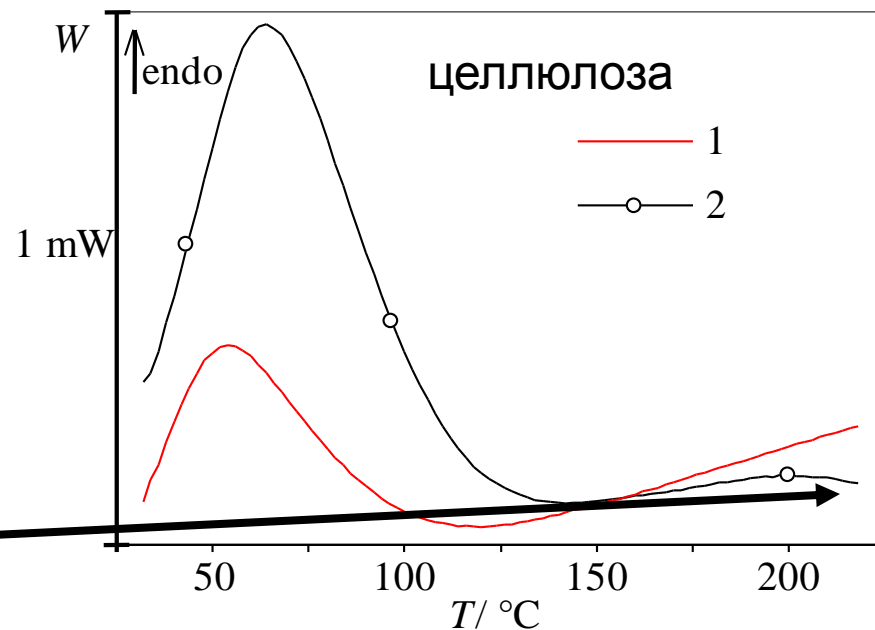
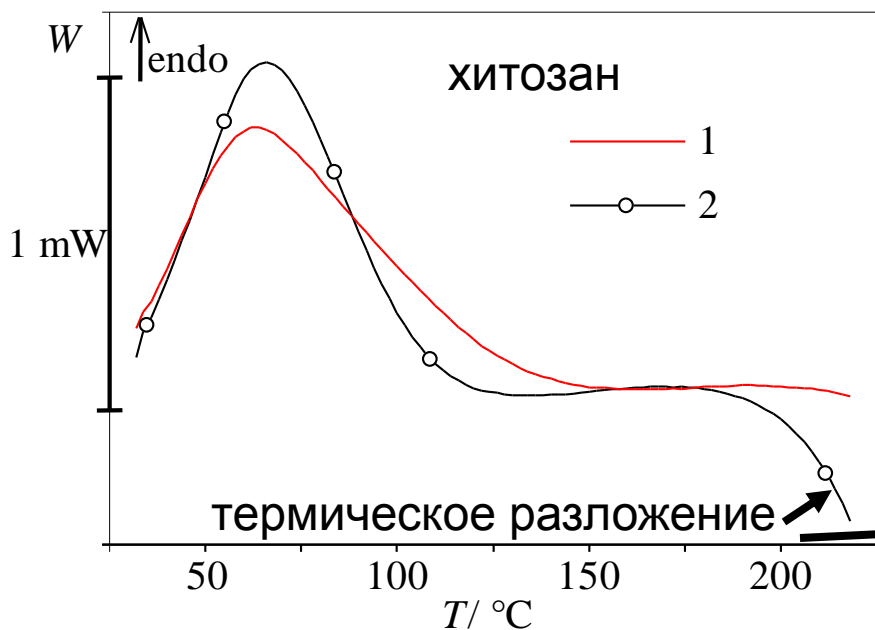


Исходные компоненты смесей в лекарственных формах: пироксикам (действующий компонент), целлюлоза и хитозан (эксициенты)

С помощью термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии определяются величина и температурные интервалы потери массы при нагревании, и связанные с этим тепловые эффекты

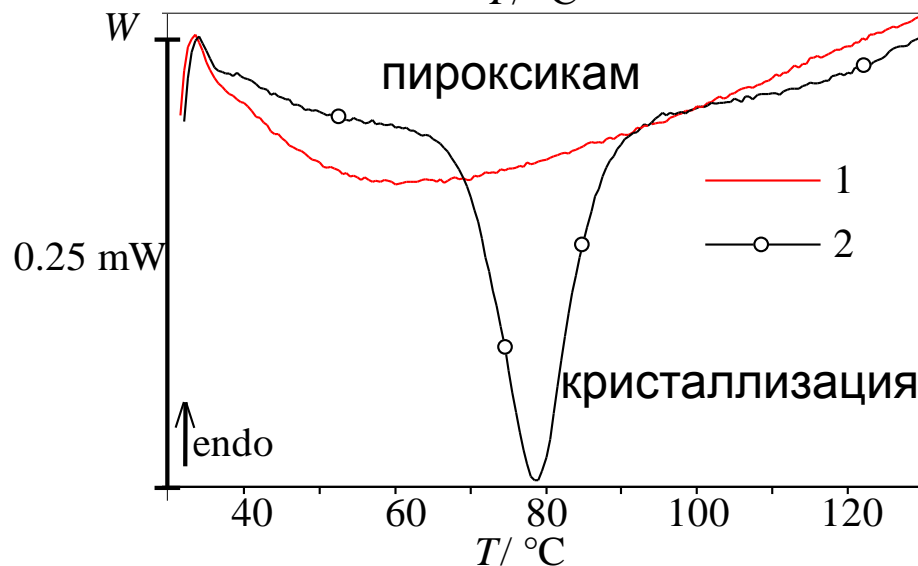


# Взаимодействие компонентов в лекарственных формах (стабильность)



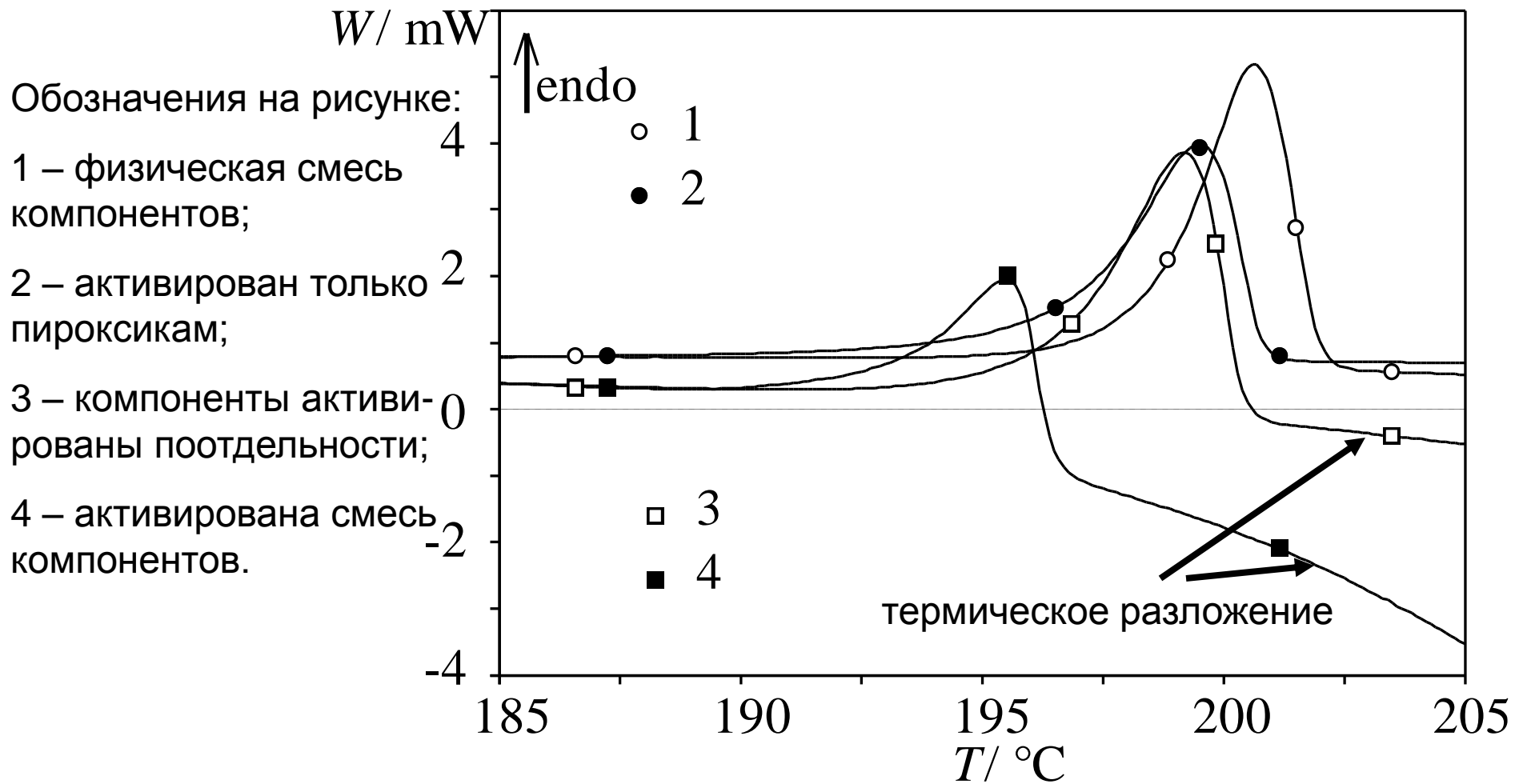
Компоненты смесей подверглись механическому воздействию, соответствующему приготовлению лекарственных форм.

С помощью ДСК определяются эффекты, обусловленные механической активацией чистых компонентов. На всех рисунках: 1 — исходный образец, 2 — мехактивированный.



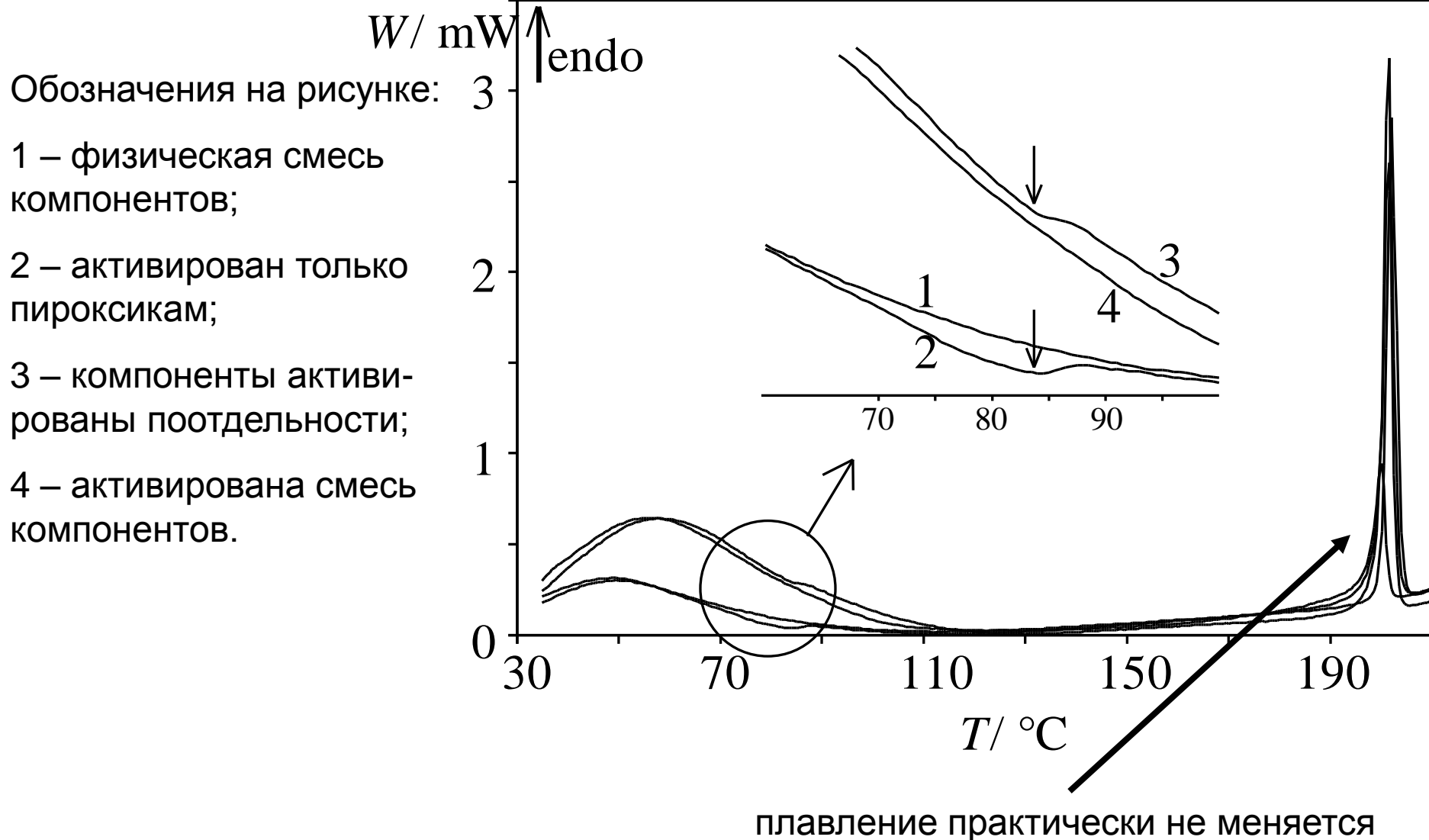
# Взаимодействие компонентов в лекарственных формах (стабильность)

пироксикам + хитозан



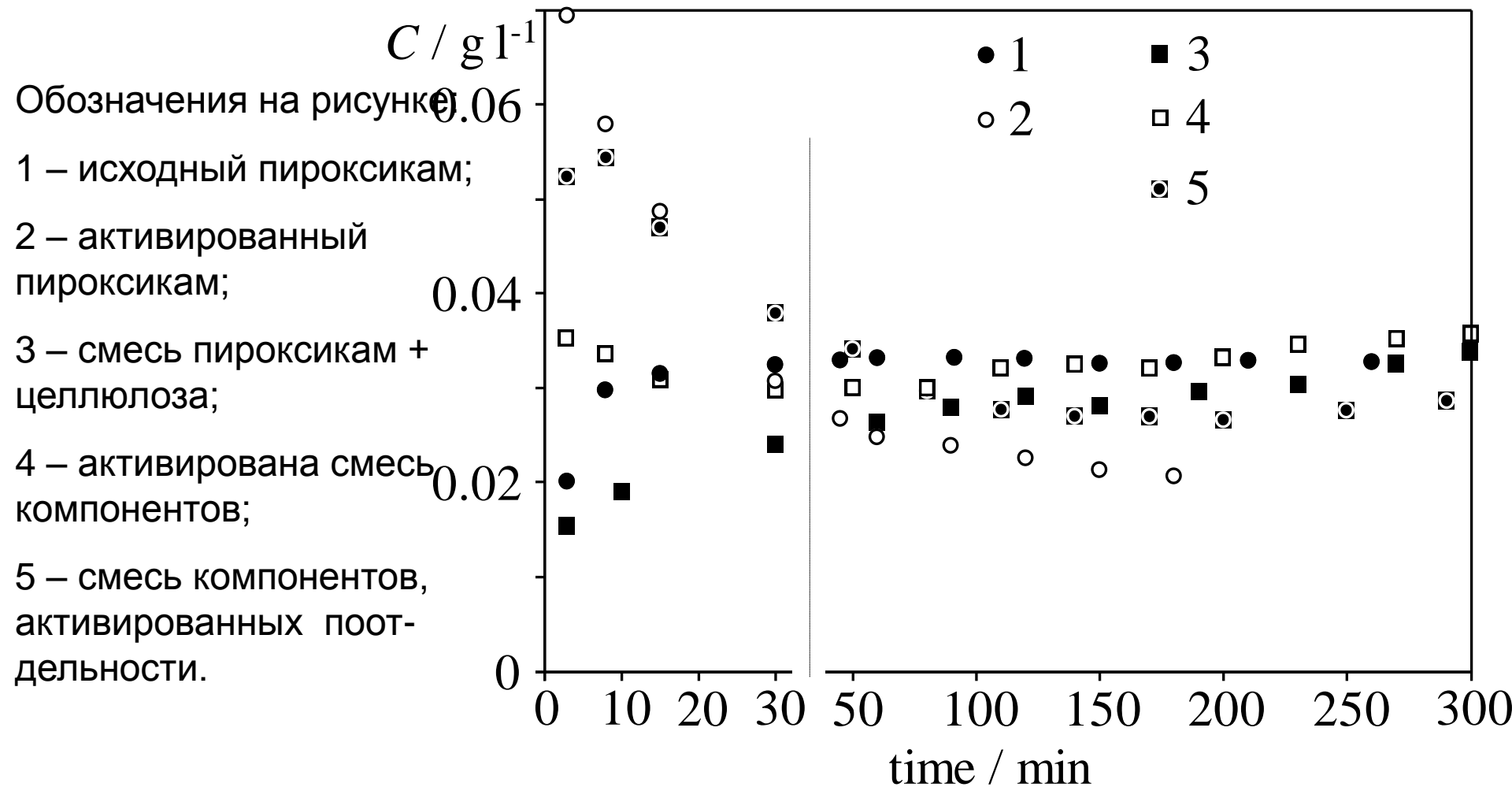
# Взаимодействие компонентов в лекарственных формах (стабильность)

пироксикам + целлюлоза





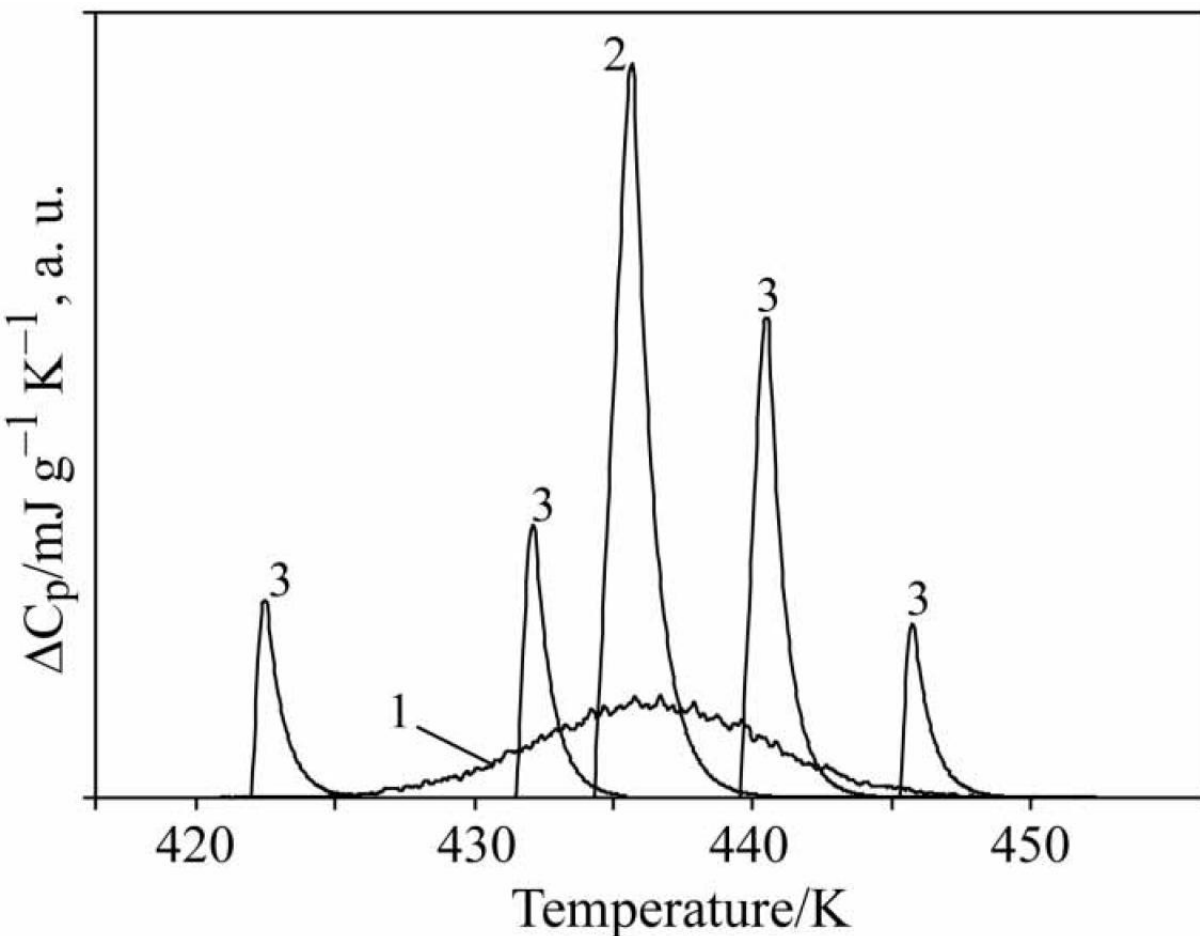
Взаимодействие компонентов в лекарственных формах  
(изменение свойств активного компонента)  
Кинетика растворения пироксикама в воде  
пироксикам + целлюлоза



# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Глицин: переход гамма-альфа

Полиморфные переходы в образце зависят от его формы и размера:  
приготовленный разными способами образец демонстрирует разные  
параметры полиморфного превращения



Обозначения на рисунке:

1 – порошок;

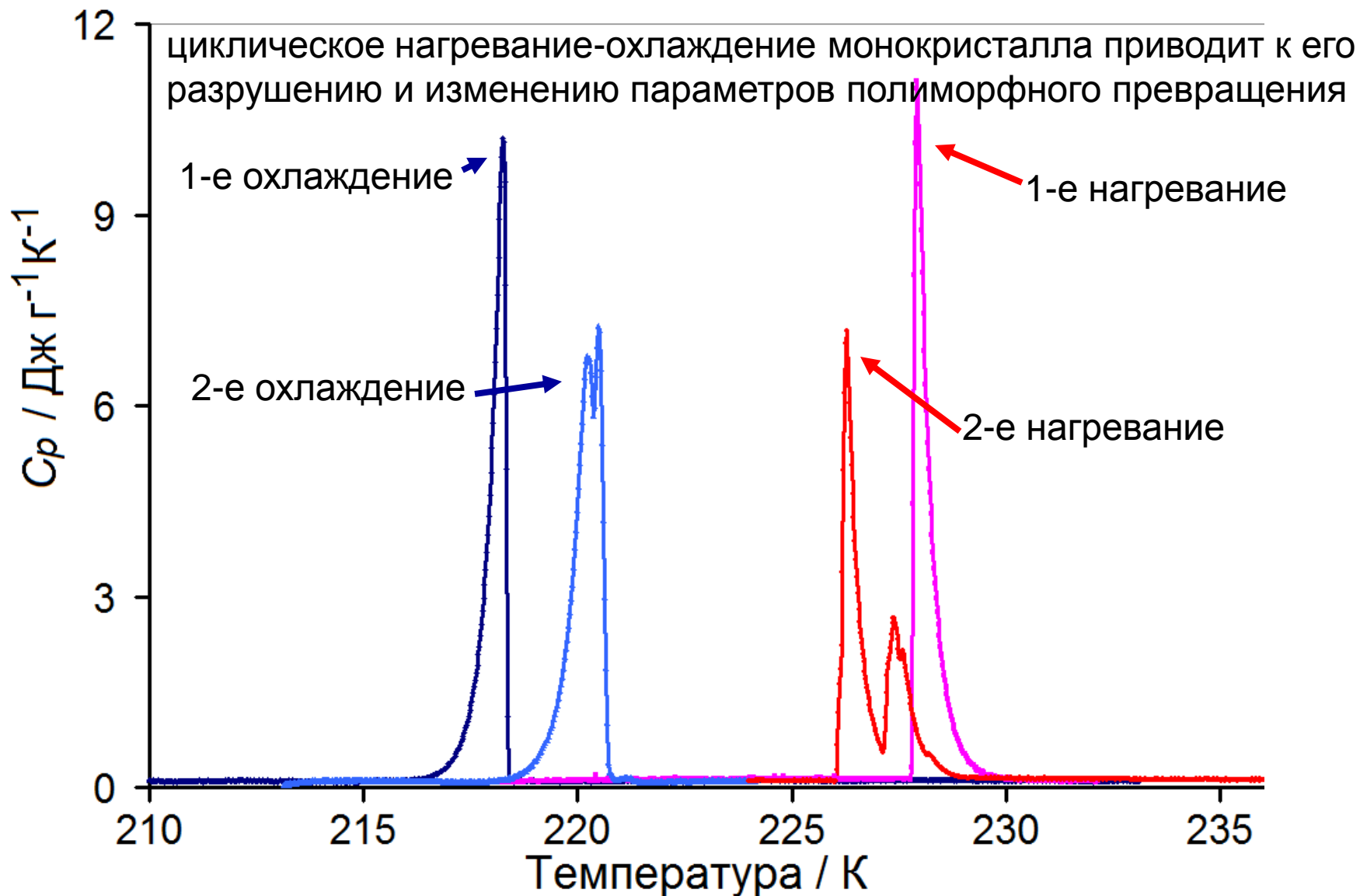
2 – маленький монокристалл;

3 – большой монокристалл, отдельные части монокристалла переходят независимо друг от друга.

# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

## Сокристалл глицин-глутаровая кислота

Полиморфные переходы в образце зависят от его формы и размера:

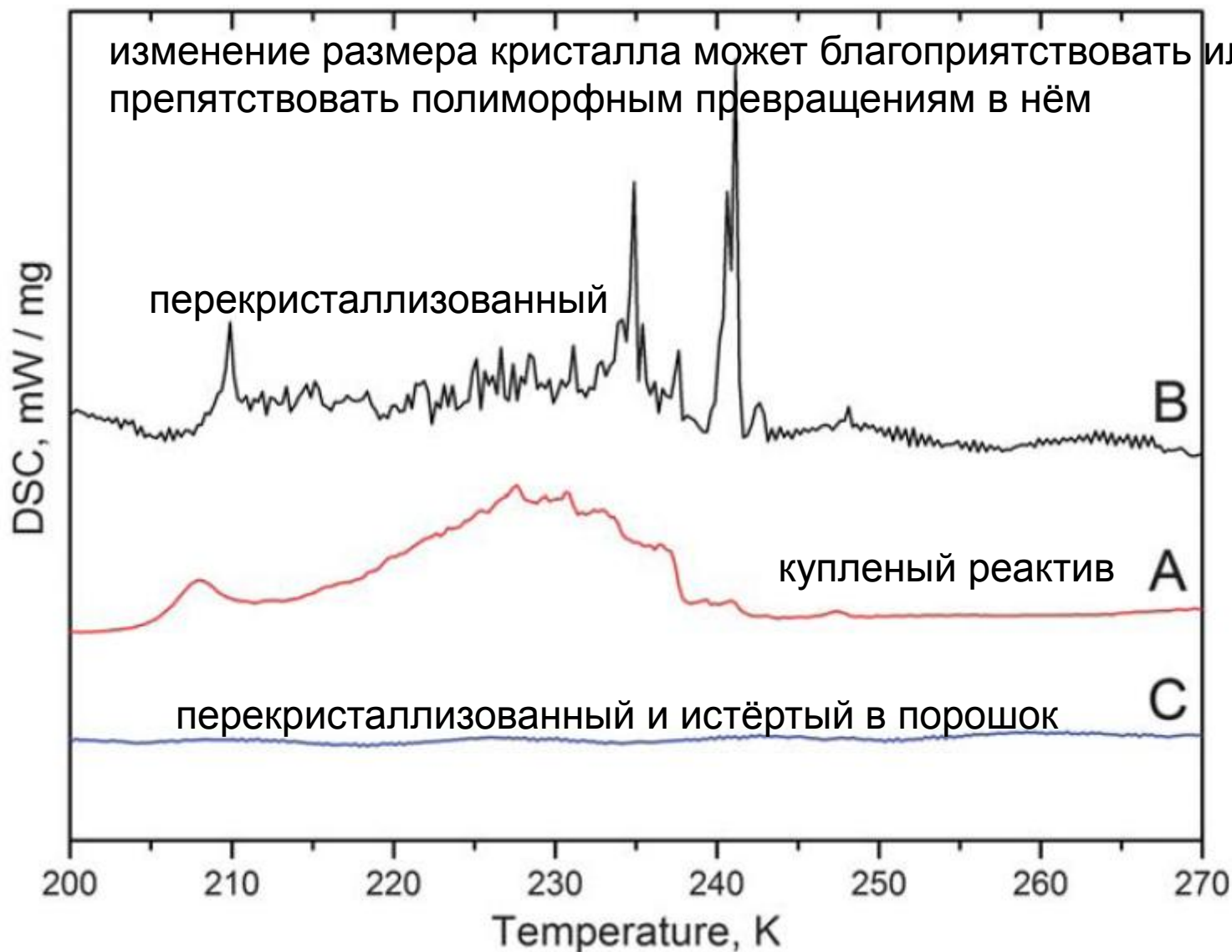


# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

## *DL*-цистеин

Полиморфные переходы в образце зависят от его формы и размера:

изменение размера кристалла может благоприятствовать или препятствовать полиморфным превращениям в нём

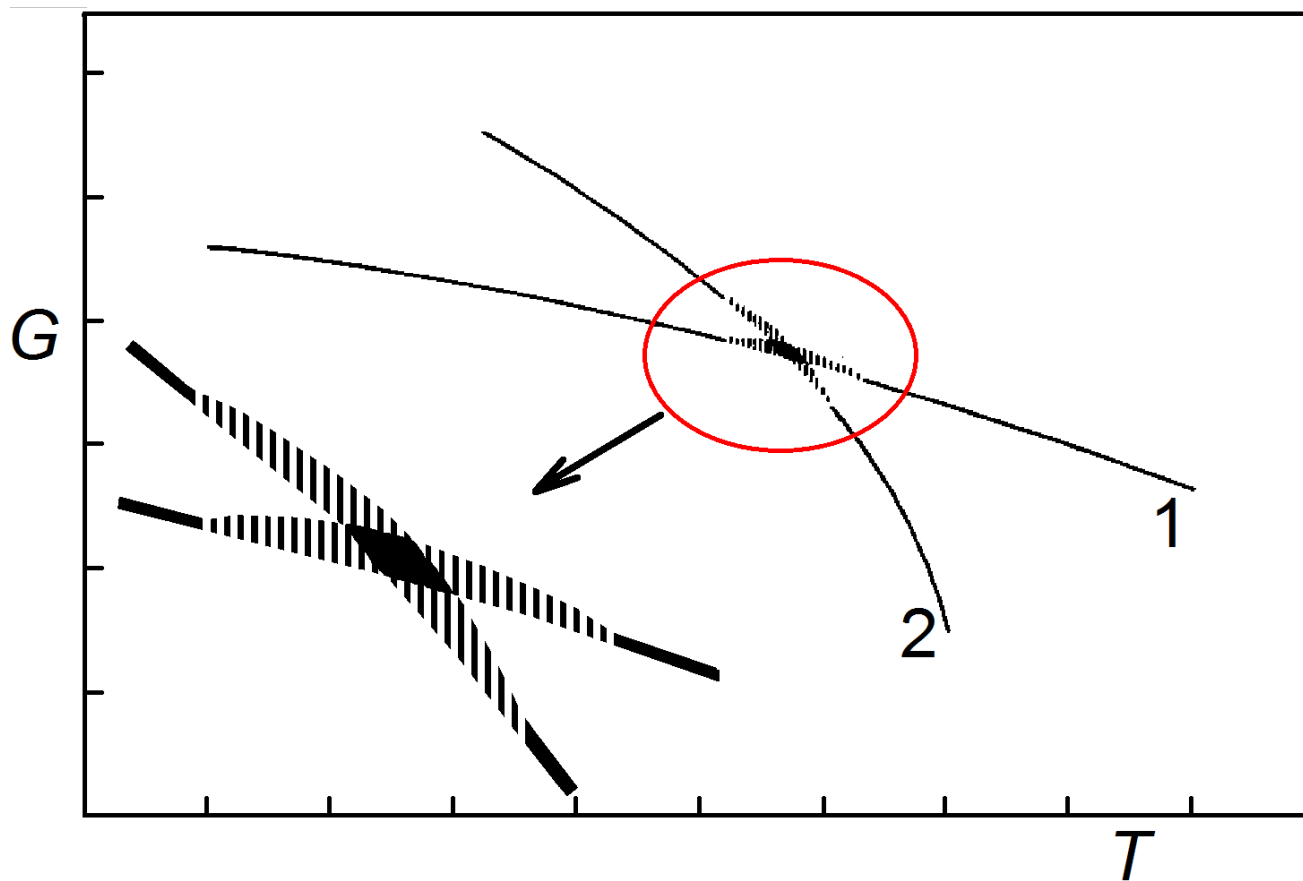


## Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Возможность целенаправленно влиять на полиморфные превращения тесно связана с механизмами полиморфных превращений в молекулярных кристаллах.

Краткий обзор различных представлений о механизмах полиморфных превращений:

Ubbelohde (1961)

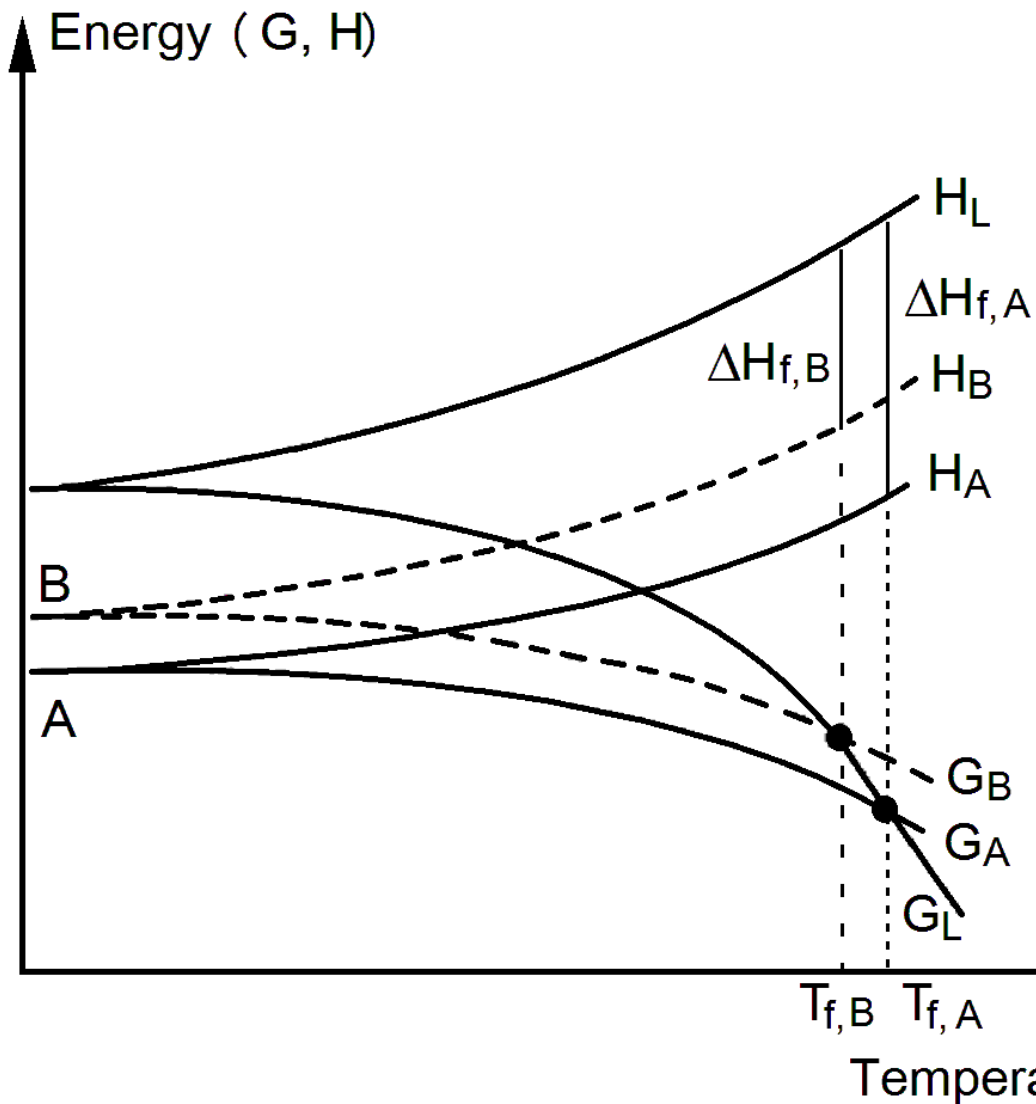


Кристаллические фазы сосуществуют наподобие того, что имеет место в газовой фазе у компонентов химической реакции, в окрестностях термодинамической температуры перехода, в области где значений энергии Гиббса у них близки.

Проблему составляют необратимые полиморфные превращения.

# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Теория «виртуального расплава» наиболее распространена в современных работах

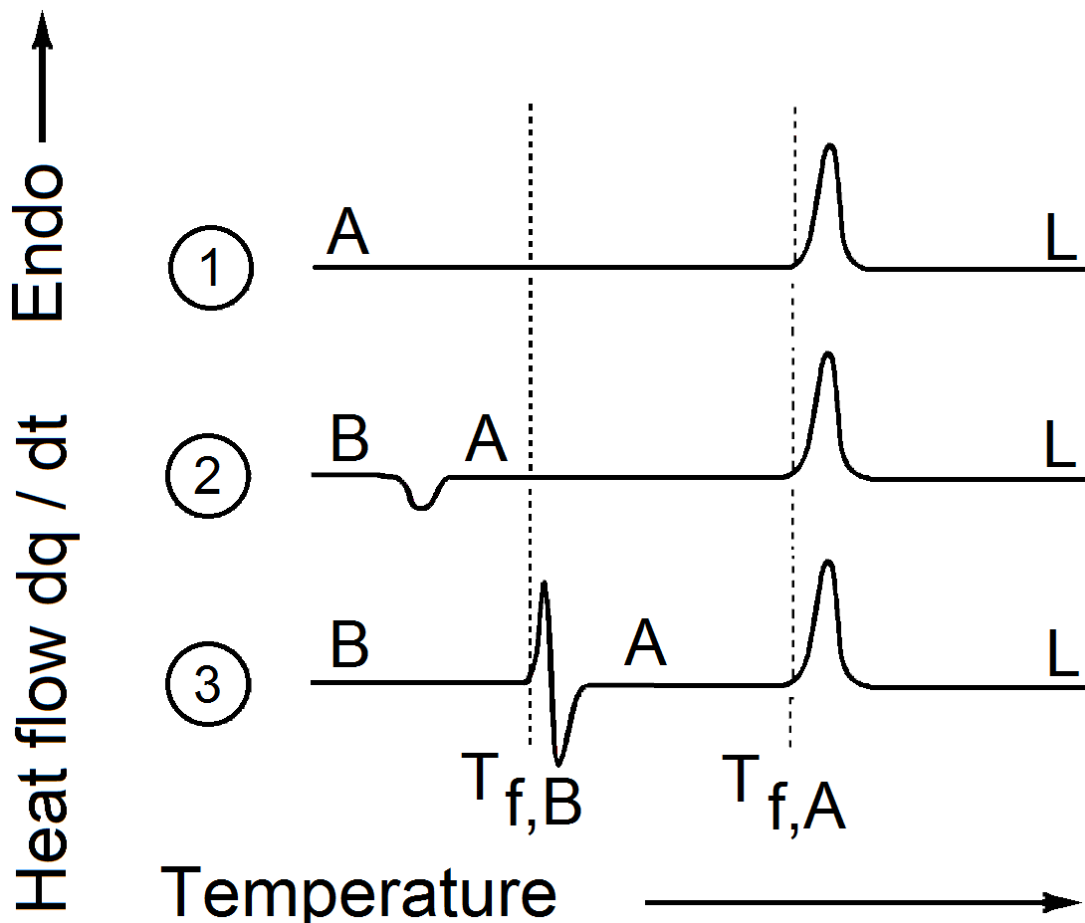


Наряду с двумя кристаллическими полиморфными фазами, А и В, в теории задействован расплав L. Необратимое полиморфное превращение из В в А происходит не в точке, где оказываются равны энергии Гиббса этих двух кристаллических полиморфов, а в точке, где равны энергии Гиббса нестабильного полиморфа В и жидкости L.

Проблема заключается в том, что никаких следов расплава в большинстве образцов, претерпевших необратимое полиморфное превращение, не обнаруживается, а температура превращения не постоянна, а зависит от условий эксперимента.

# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Теория «виртуального расплава» наиболее распространена в современных работах



Интерпретация тепловых эффектов в калориметрических экспериментах.

1 Стабильный полиморф А нагревается до температуры плавления ( $T_{f,A}$ ) без каких-либо дополнительных тепловых эффектов.

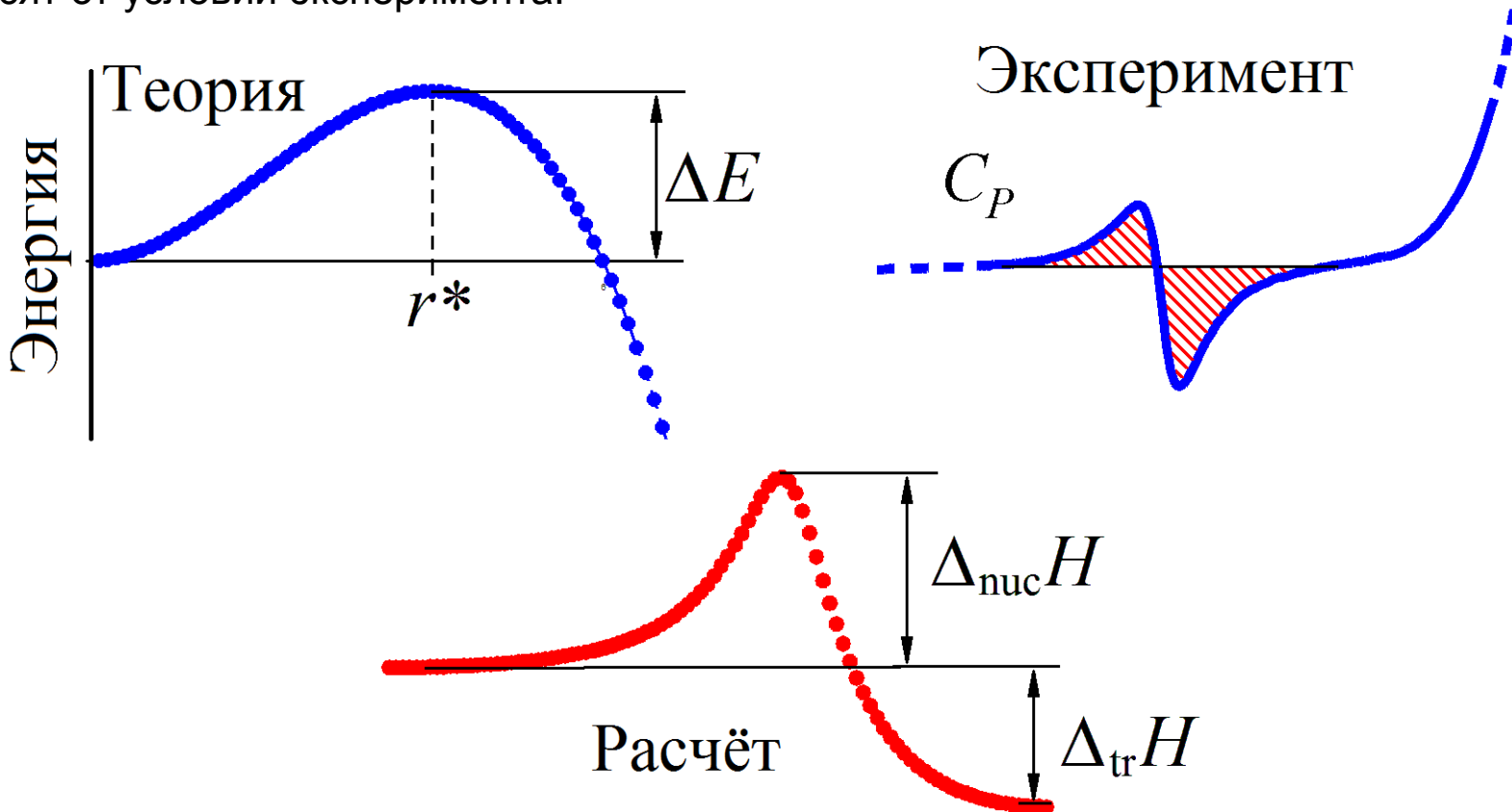
2 Метастабильный полиморф В переходит в стабильный полиморф А с выделением тепла при неопределённой температуре (зависит от условий эксперимента).

3 Метастабильный полиморф В плавится при температуре ( $T_{f,B}$ ), а расплав тут же кристаллизуется в стабильный полиморф А с выделением тепла.

# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

## Теория зародышеобразования

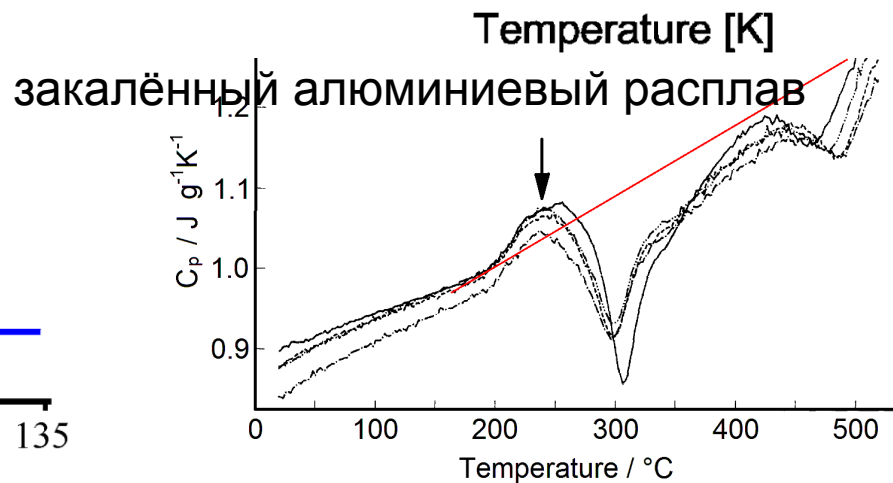
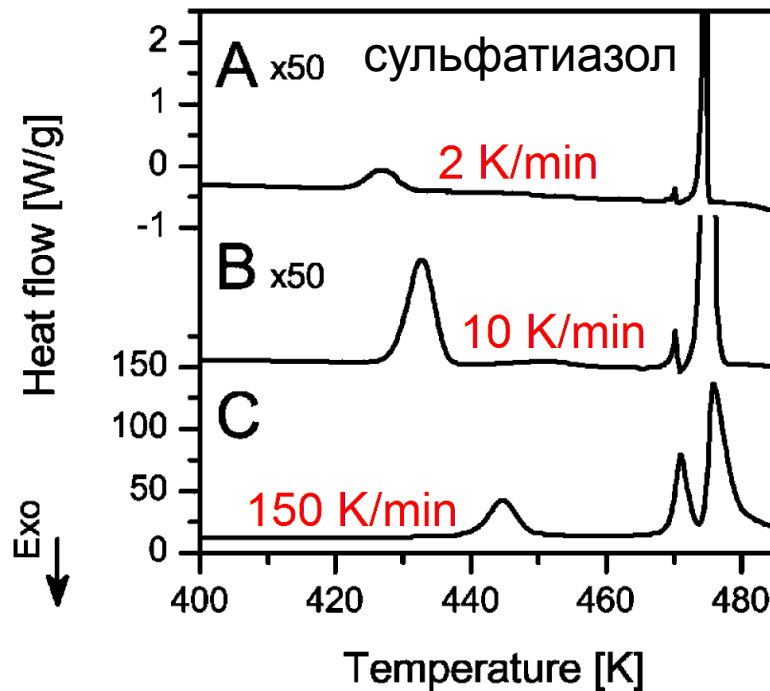
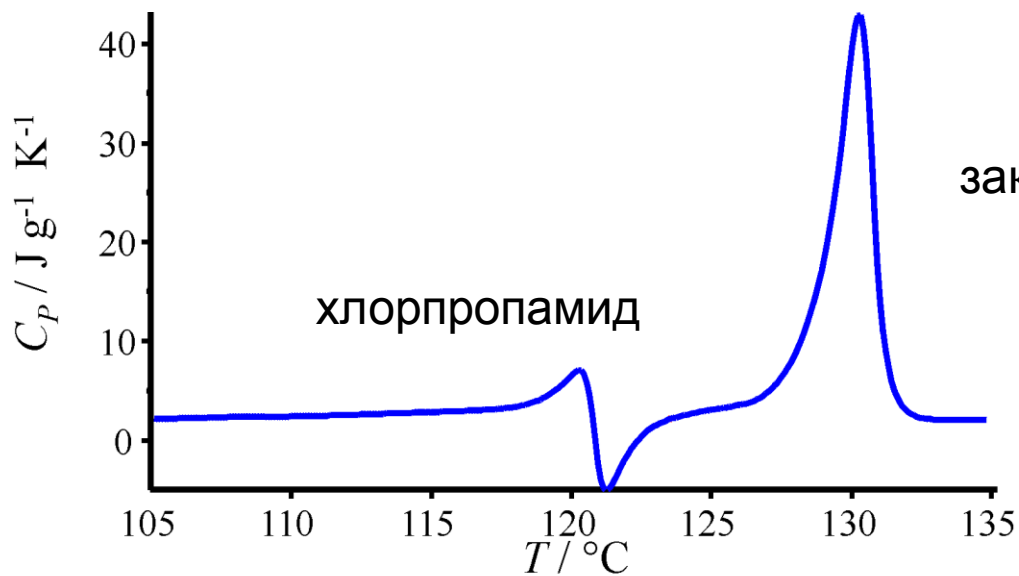
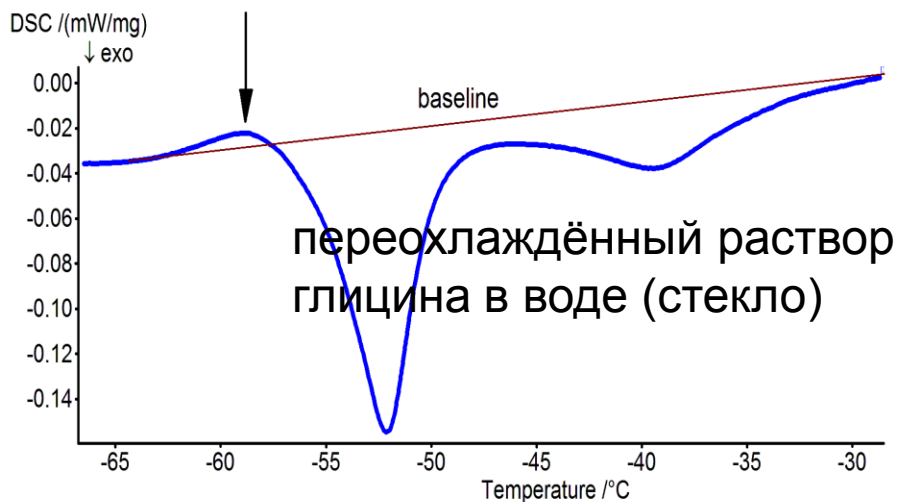
Наблюдаемые в калориметрических экспериментах последовательности эндо- и экзотермических эффектов представляют собой два этапа перекристаллизации. На первом этапе образуется зародыш высокотемпературной фазы (критический зародыш). Это эндотермический процесс. Когда зародыш превысил критический размер, начинается экзотермическая кристаллизация новой фазы. Температура перекристаллизации и форма теплового пика зависят от условий эксперимента.



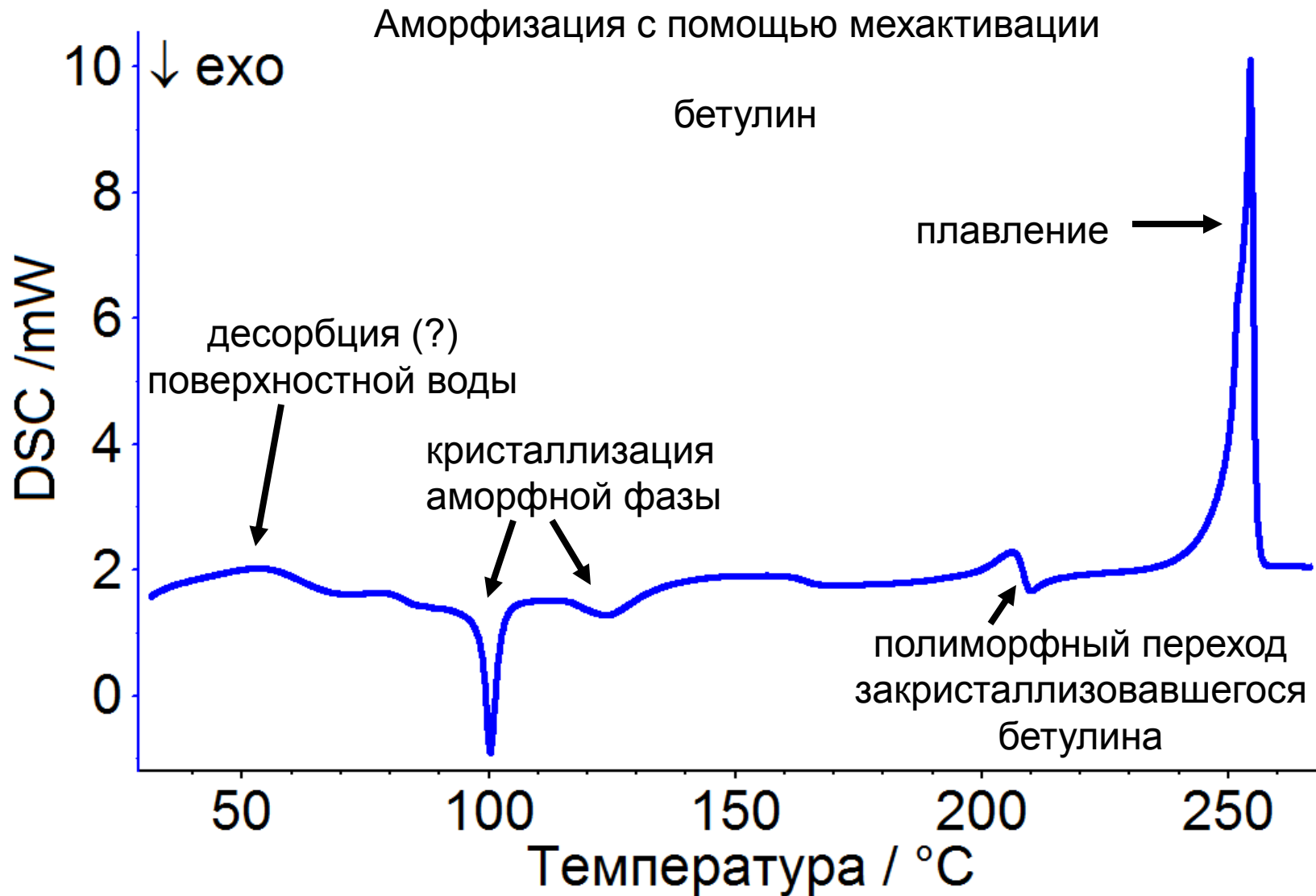


# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Теория зародышеобразования (примеры из экспериментов)

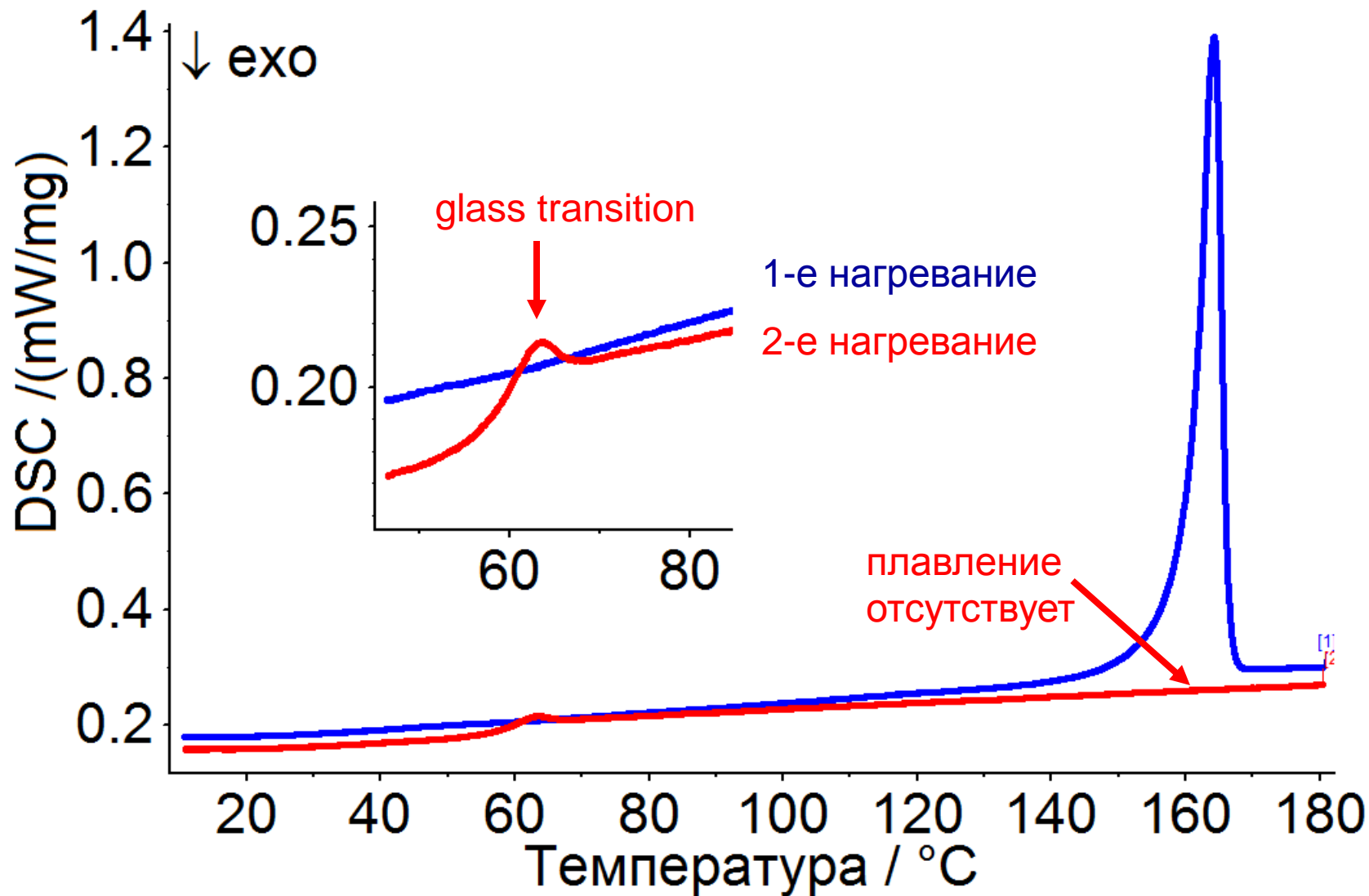


# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (аморфизация)



# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (аморфизация)

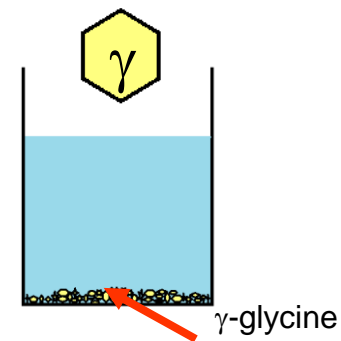
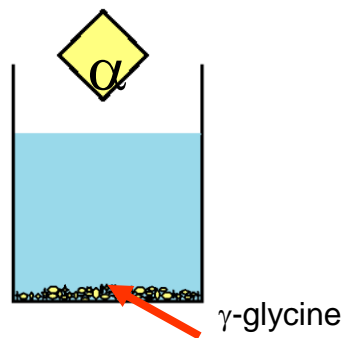
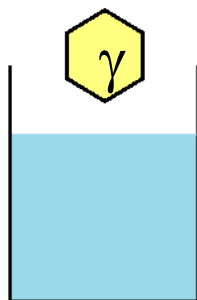
## Аморфизация плавлением



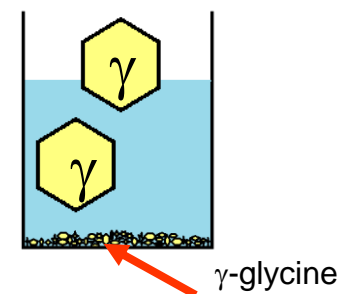
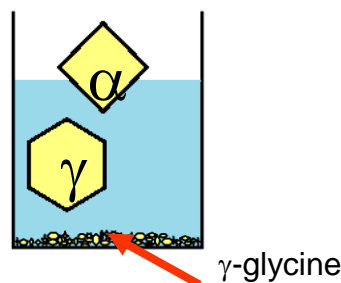
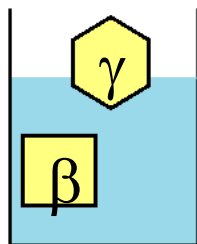
# Способы изменения свойств активного компонента в лекарственной форме (полиморфизм)

Различия в биологической активности водных растворов, полученных из разных кристаллических полиморфных модификаций одного и того же активного вещества, представляет собой новую область применения ДСК. Схематично проблема полиморфизма растворов показана на кристаллизации глицина из насыщенного раствора:

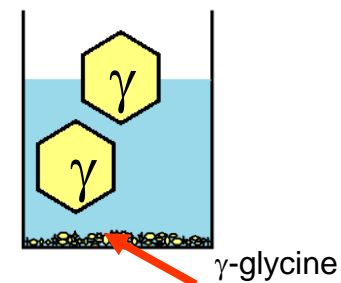
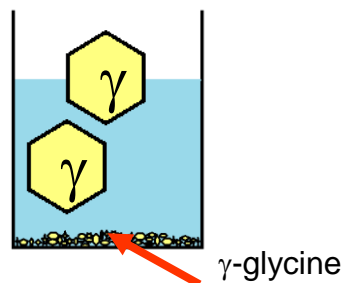
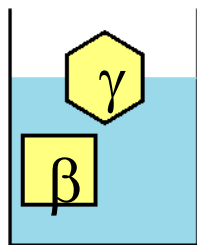
Затравочный кристалл помещается в раствор



В растворе появляются и растут новые кристаллы

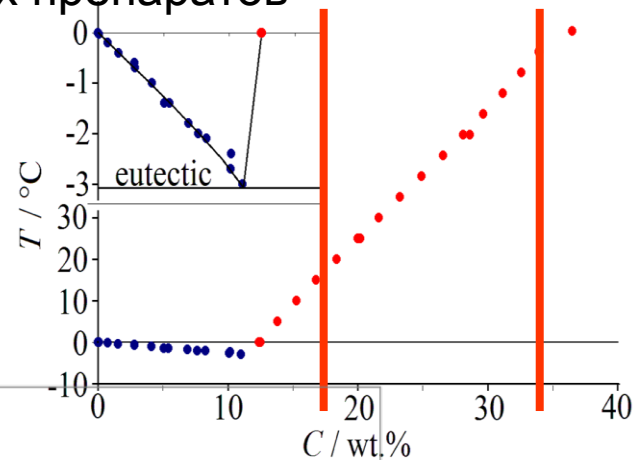
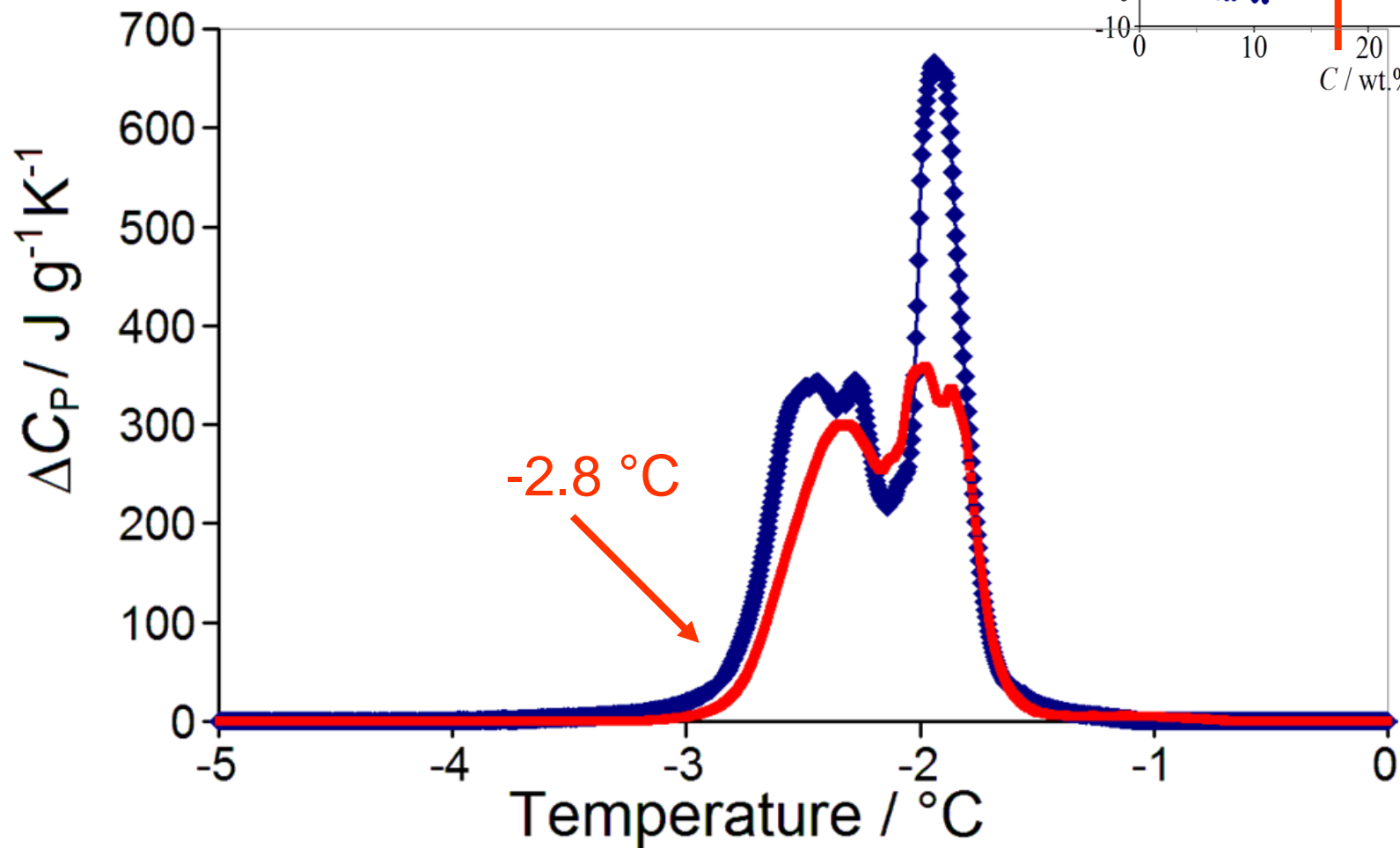


После завершения роста кристаллов из раствора



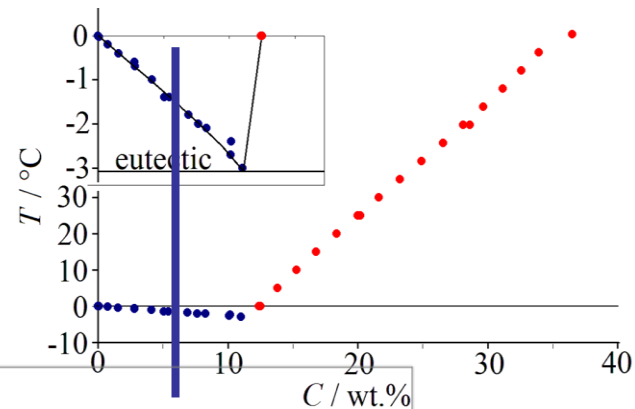
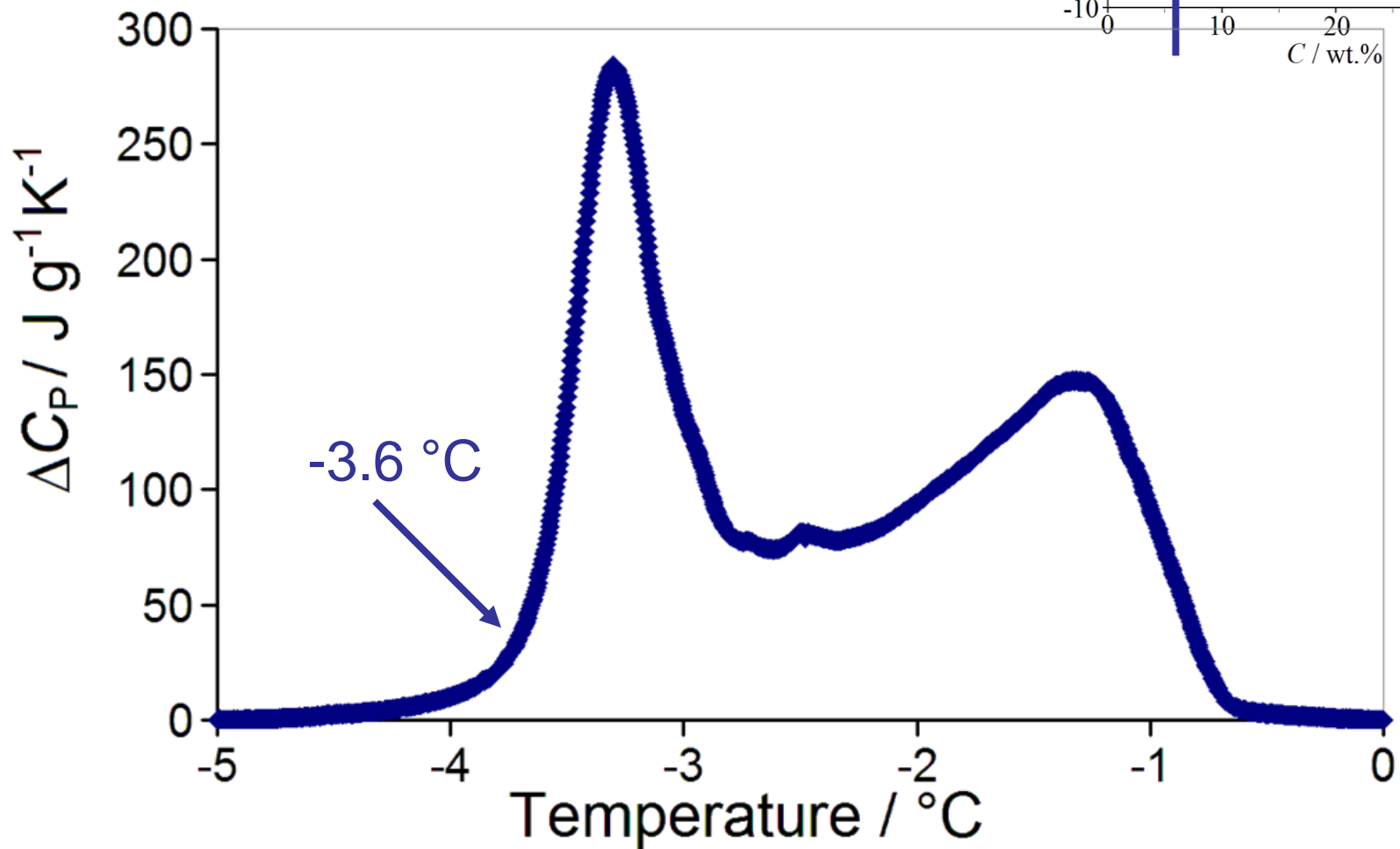
# Полиморфизм растворов лекарственных препаратов

Плавление смеси льда с глицином ( $\alpha$ )



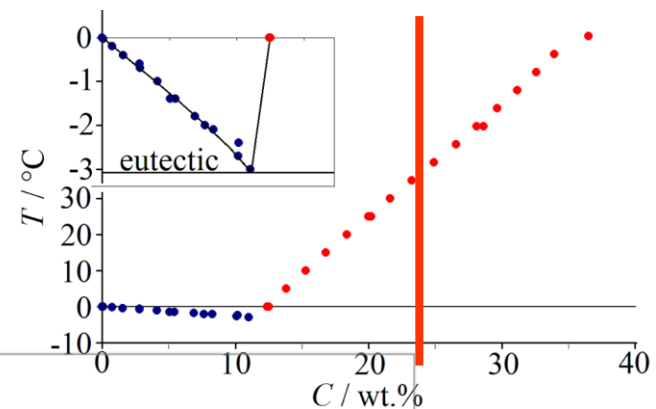
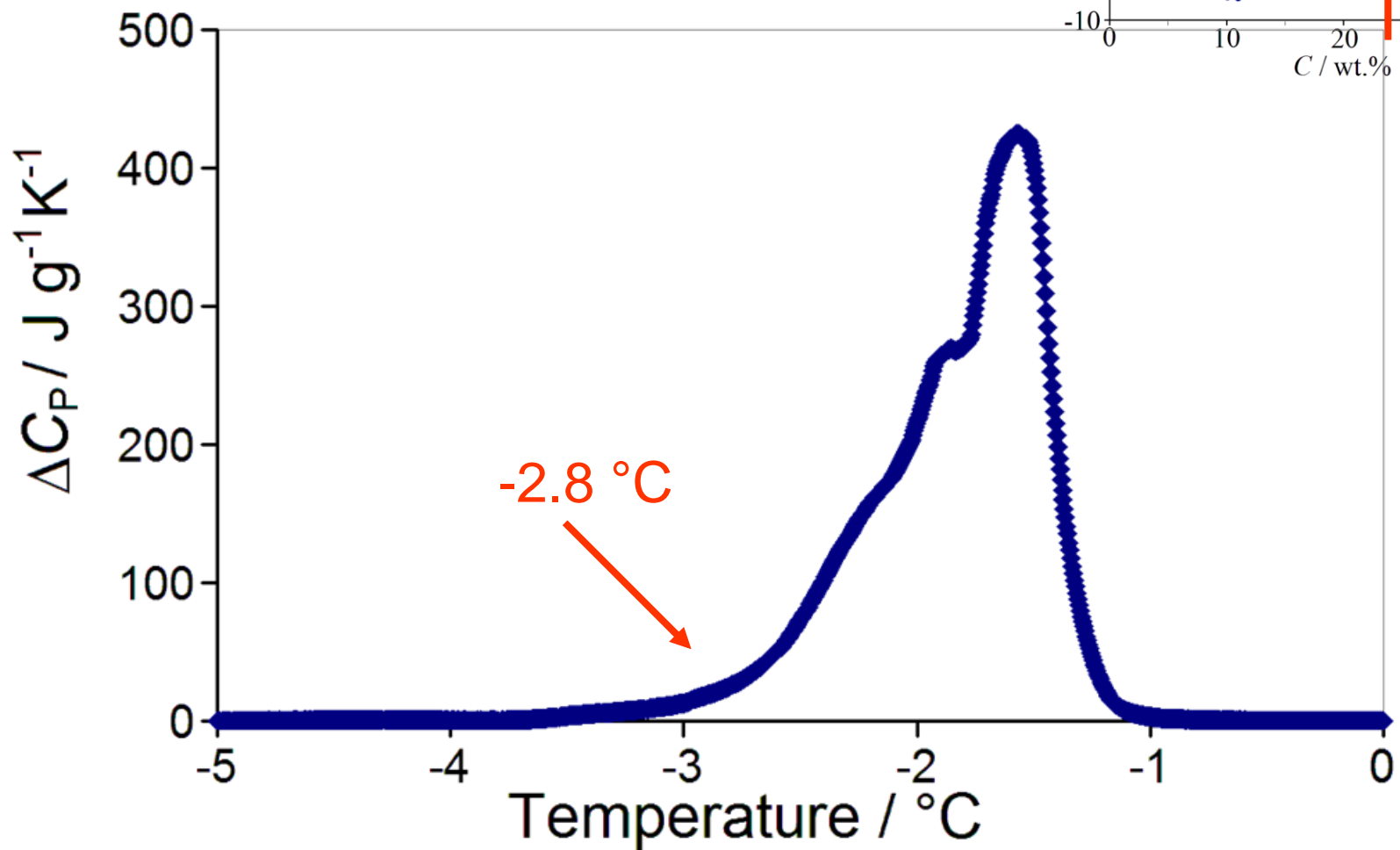
# Полиморфизм растворов лекарственных препаратов

Плавление смеси льда с глицином ( $\beta$ )



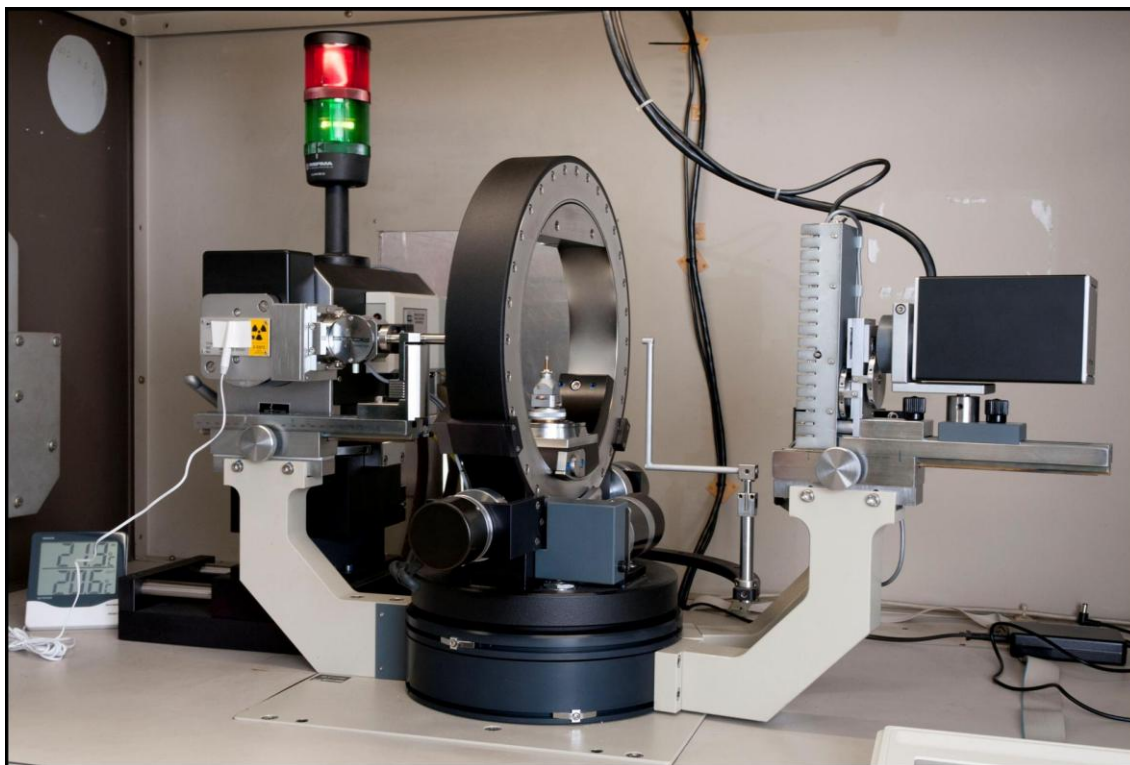
# Полиморфизм растворов лекарственных препаратов

Плавление смеси льда с глицином ( $\gamma$ )



# ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Монокристаллическая рентгеновская дифракция является уникальным экспериментальным методом для изучения кристаллической структуры, поскольку позволяет получить «прямую» информацию о внутреннем строении кристалла - координаты атомов.



*Монокристаллический дифрактометр STADI-4  
производства Stoe & Cie GmbH*

## Преимущества:

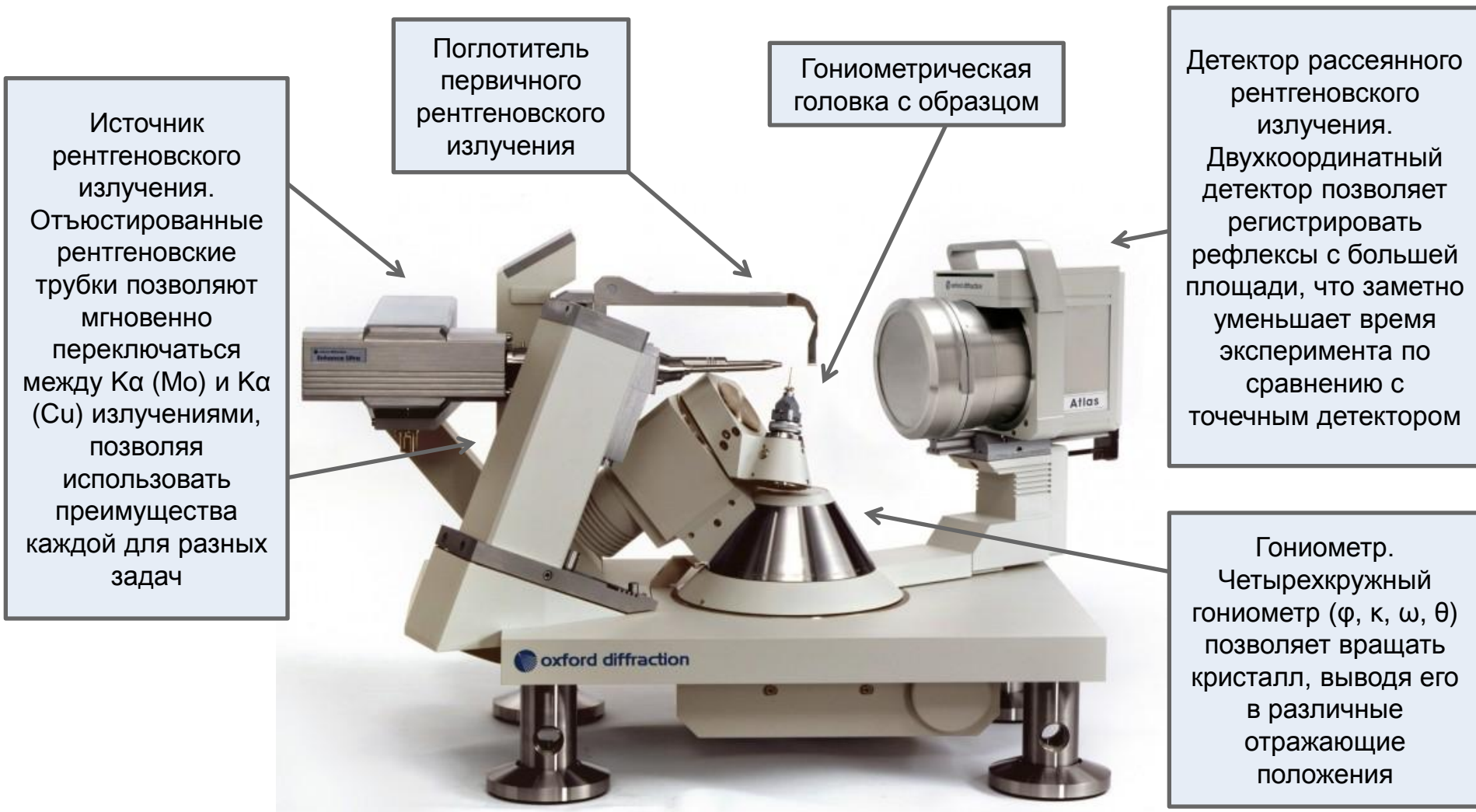
- информация о координатах атомов, длинах связей, валентных углах и др.;
- исследование дефектов в структуре (двойникование, разупорядочение, макронапряжений, и др.);

## Недостатки:

- жесткие требования к качеству образца;
- проблема нахождения координат атомов водорода;
- снижение разрешающей способности с ростом числа атомов (макромолекулы).



# УСТРОЙСТВО СОВРЕМЕННОГО МОНОКРИСТАЛЬНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ДИФРАКТОМЕТРА



*Монокристалльный рентгеновский дифрактометр Gemini Ultra R производства Oxford Diffraction*

# СХЕМА РАСШИФРОВКИ И УТОЧНЕНИЯ СТРУКТУРЫ

1. Получение стартовых опорных данных (координаты некоторых атомов с большими факторами рассеяния или начальные фазы некоторых отражений);
2. Цикл последовательных приближений экспериментальной и теоретически рассчитанной электронной плотности – оптимизация координат всех атомов независимой части в серии фурье-синтезов;
3. Уточнение методом наименьших квадратов варьируются координаты атомов и параметры их тепловых колебаний в независимой части.

*В ходе расшифровки и уточнения кристаллической структуры необходимо руководствоваться значениями ряда критериев и факторов, например: фактор расходимости  $R$ , весовой фактор  $w(R)$ , фактор добротности  $S$ , остаточная электронная плотность  $\Delta\rho_{min}$  и  $\Delta\rho_{max}$ , максимальное отношение уточняемого МНК параметра к его стандартной ошибке, величина и характер тепловых эллипсоидов и др.*

# АЛГОРИТМ РАСШИФРОВКИ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

1. Используя полученные из эксперимента значения  $I_{hkl}$  и  $C$  находят значения структурной амплитуды из соотношений **(а)**  $F_{hkl} = |F_{hkl}| \cdot \exp(i\varphi_{hkl})$  и **(б)**  $|F_{hkl}|^2 = C \cdot I_{hkl}$

**2а.** Метод Паттерсона. Из фурье-преобразования набора  $\{|F_{hkl}|^2\}$  и анализа полученной карты электронной плотности находят положения тяжелых атомов в независимой части.

**2б.** Прямые методы. Для нескольких сильных рефлексов приписывают пробные фазы  $\varphi_{hkl}$  и рассчитывают вероятные фазы для 100-200 сильных рефлексов и анализируют модельные карты, полученные из фурье-преобразования **(I)**. Перебором находят лучший вариант фрагмента структуры.

**3.** Из найденных на шагах **2а** или **2б** положений атомов обратным фурье-преобразованием **(II)** рассчитывают приближенные структурные амплитуды всех рефлексов

$$F_{hkl}^{\text{calc}} = |F_{hkl}^{\text{calc}}| \cdot \exp(i\varphi_{hkl}^{\text{calc}}).$$

**4.** В выражение **(а)** подставляют рассчитанные значения  $\{\varphi_{hkl}^{\text{calc}}\}$ . Фурье-преобразованием полученных таким образом набора структурных амплитуд  $\{F_{hkl}^{\text{exp}}\} = \{|F_{hkl}^{\text{exp}}| \cdot \exp(i\varphi_{hkl}^{\text{calc}})\}$  находят положения новых атомов независимой части.

**5.** Повторяя этапы **3** и **4** находят положения всех атомов независимой части структуры.

**(I)**

$$\rho_{\text{эл}}(xyz) = C \cdot \sum_{hkl} F_{hkl} \cdot \exp\left[-2\pi i \cdot \left(\frac{hx}{a} + \frac{ky}{b} + \frac{lz}{c}\right)\right]$$

**(II)**

$$F_{hkl} = C' \cdot \sum_j f_j \cdot \exp\left[2\pi i \cdot \left(\frac{hx_j}{a} + \frac{ky_j}{b} + \frac{lz_j}{c}\right)\right]$$

# ЭТАПЫ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ МОНОКРИСТАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

- Массив экспериментальных интенсивностей  $\{I(2\theta_i \phi_i \kappa_i \omega_i)\}$

## 1. Индексирование (нахождение индексов $hkl$ для рефлексов)

- Массив рефлексов  $\{I_{hkl}\}$

## 2. Определение параметров элементарной ячейки и ПГС

- Параметры  $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma, V$

## 3. Нахождение координат атомов

- Набор координат атомов  $\{x_i/a; y_i/b; z_i/c\}$

## 4. Уточнение координат и тепловых параметров атомных смещений $U_{ij}$

- Набор уточненных координат атомов и  $U_{ij}$   $\{x_i/a; y_i/b; z_i/c; U_{ij}\}$

## 5. Анализ кристаллической структуры

- Сведения о конформациях молекул, их упаковке, межмолекулярных связях

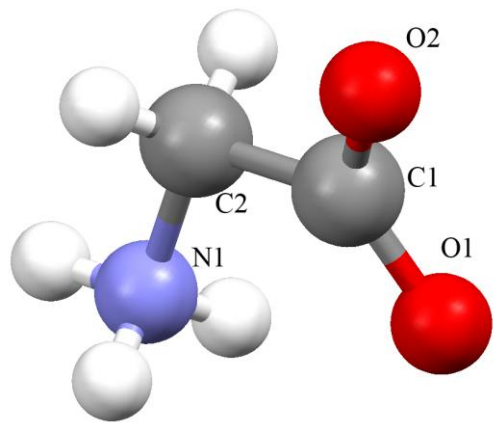
*Современные требования к расшифрованным данным:*

- число симметрически независимых рефлексов  $I^{obs} > 2\sigma$  ( $\sigma$  - фон) должно в  $\sim 10$  раз превышать число уточняемых параметров структуры ( $4n+1$  при изотропном и  $9n+1$  при анизотропном уточнении  $n$  атомов);
- $R$  фактор не должен превышать 5%,  $wR$  – 15%, добротность  $S$  должна быть  $\sim 1$ , максимальное отношение уточняемого МНК параметра к его стандартной ошибке – 0,000

# ПРИМЕНЕНИЕ РСА.

## I. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЛИЦИНА

- Глицин – простейшая нехиральная аминокислота часто применяется как лекарственный препарат для регуляции обмена веществ, нормализации процессов защитного торможения в ЦНС, повышения умственной работоспособности
- Уже при нормальных условиях в зависимости от хода кристаллизации глицин образует три полиморфные модификации альфа, бета, гамма, которые обладают как различной растворимостью, так и различными биологическими свойствами
- Метод монокристалльного рентгеноструктурного анализа позволяет анализировать различные упаковки трех полиморфов глицина, динамику его отдельных молекулярных фрагментов при наложении внешних воздействий вроде понижения температуры и повышения давления

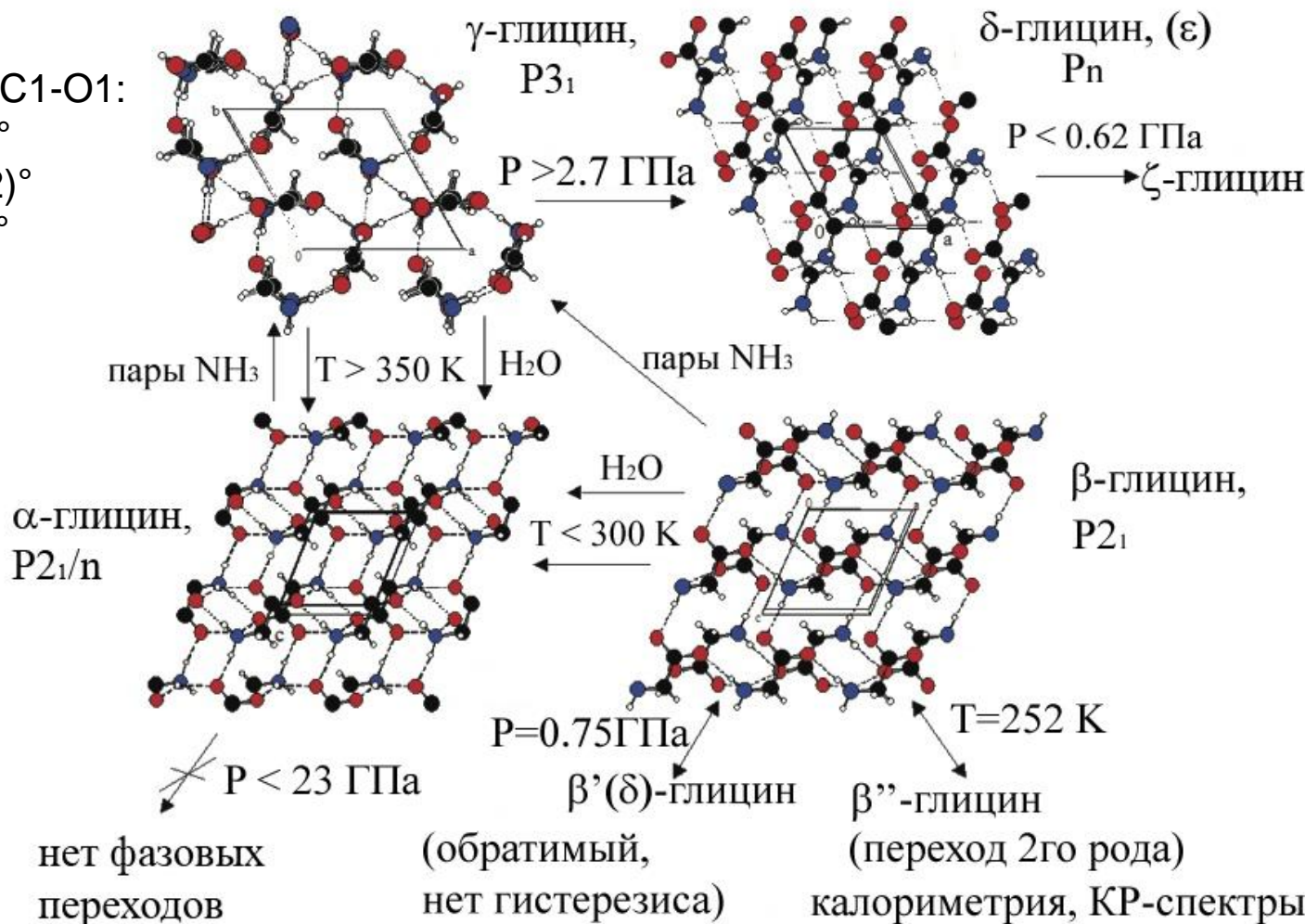


В кристаллическом виде молекулы аминокислот присутствуют в виде цвиттер-ионов, то есть в молекуле есть отрицательно заряженная карбоксильная группа и положительно заряженная аминогруппа. Цвиттер-ион глицина является конформационно жестким во всех трех полиморфах глицина, торсионные углы, характеризующие конформацию основного остова отличаются слабо. Многообразие структур объясняется различной упаковкой цвиттер-ионов.

Торсионный угол N1-C2-C1-O1:

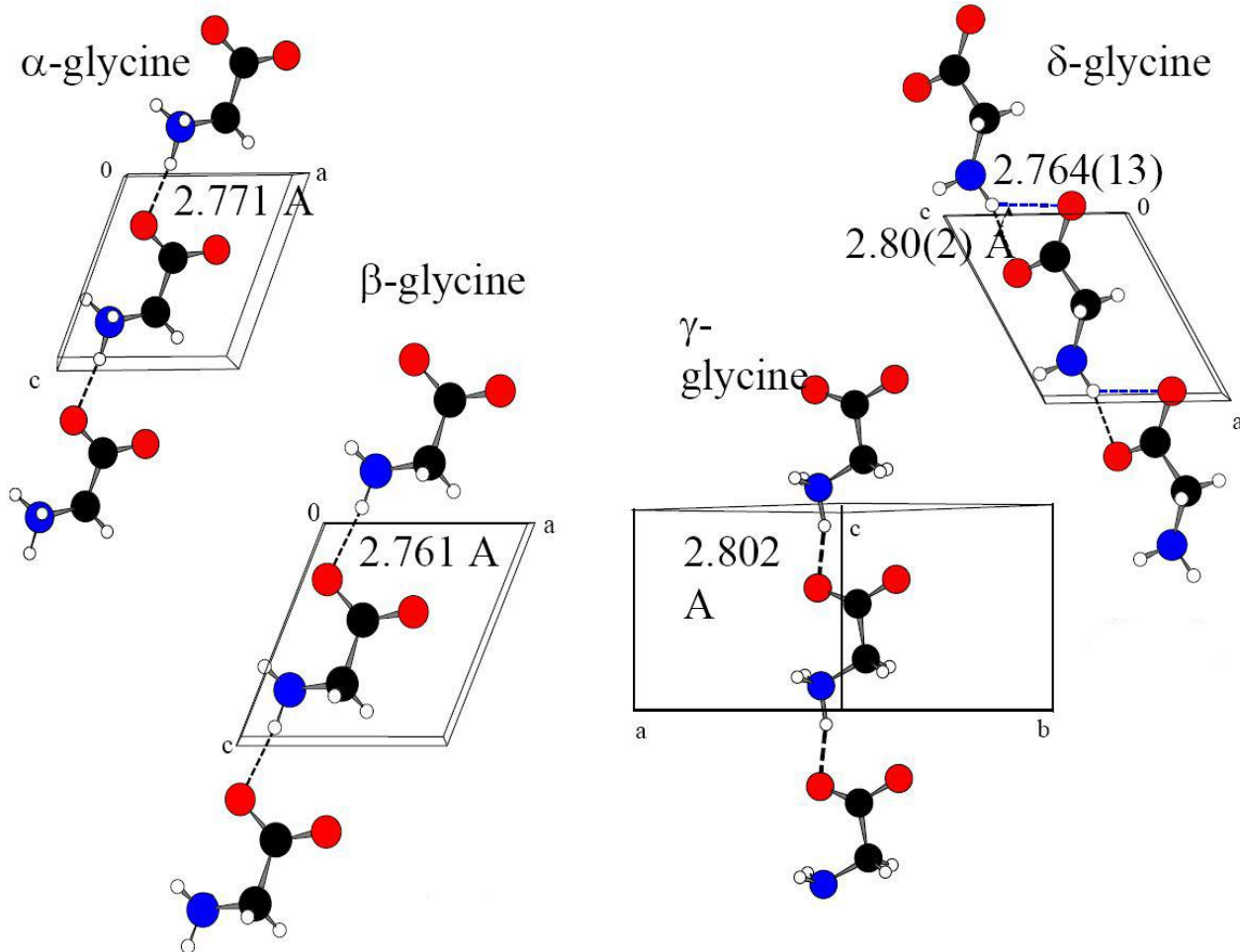
- $\alpha$ -глицин –  $19.0(1)^\circ$
- $\beta$ -глицин –  $25.03(12)^\circ$
- $\gamma$ -глицин –  $15.4(4)^\circ$

На схеме показано образование различных полиморфов глицина при варьировании различных растворителей при кристаллизации, а также при воздействии на структуру высоких давлений и низких температур



С помощью метода монокристалльного РСА было показано, что цепочки типа «голова к хвосту» сохраняются в ходе фазовых переходов, а конформации цвиттер-ионов практически не изменяются

При повышении давления выше 2.8 ГПа гамма-глицин претерпевает фазовый переход с образованием нового дельта полиморфа. При этом происходит понижение симметрии структуры, но структурообразующие мотивы, связанные водородными связями N-H...O бесконечные цепочки «голова к хвосту», сохраняются



## ПРИМЕНЕНИЕ РСА.

# II. ПОЛИМОРФИЗМ DMG И ВЛИЯНИЕ ОХЛАЖДЕНИЯ НА ЕГО КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

- Диметилглицин (DMG) – производное глицина, дважды метилированного по аминогруппе. Он может быть использован в качестве иммуностимулятора, препарата для лечения митохондриальных заболеваний
- Коммерчески диметилглицин доступен как в виде гидрохлорида, так и в чистом виде, однако в последнем случае при долгом хранении на воздухе образуется гидрат из-за присутствия воды в атмосфере
- Также, как и в случае глицина, различные методы кристаллизации ведут к различным кристаллическим формам диметилглицина. При этом конформации цвиттер-ионов также практически не отличаются между собой, а кардинальные различия между структурами заключаются в их упаковке
- Так как кристаллические структуры двух полиморфов различны, их отклик на варьирование температуры также неодинаков



# ПОЛИМОРФИЗМ DMG ПРИ КОМНАТНЫХ Т И Р

Медленное испарение насыщенного раствора гидрата DMG в метаноле

$P2_1/n$

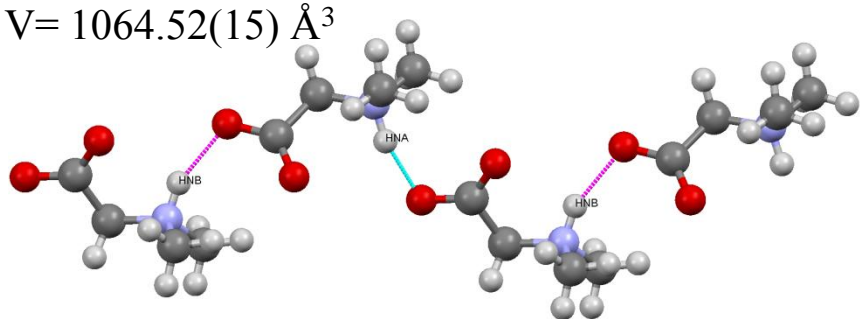
$a = 5.3412(3) \text{ \AA}$ ,

$b = 19.9258(12) \text{ \AA}$

$c = 9.8027(9) \text{ \AA}$

$\beta = 91.760(7)^\circ$

$V = 1064.52(15) \text{ \AA}^3$



Вакуумная сублимация гидрата DMG

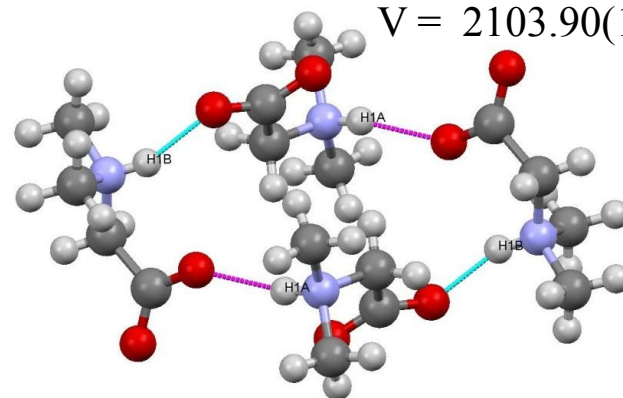
$Pbca$

$a = 11.2228(3) \text{ \AA}$

$b = 10.0097(3) \text{ \AA}$

$c = 18.7285(4) \text{ \AA}$

$V = 2103.90(10) \text{ \AA}^3$



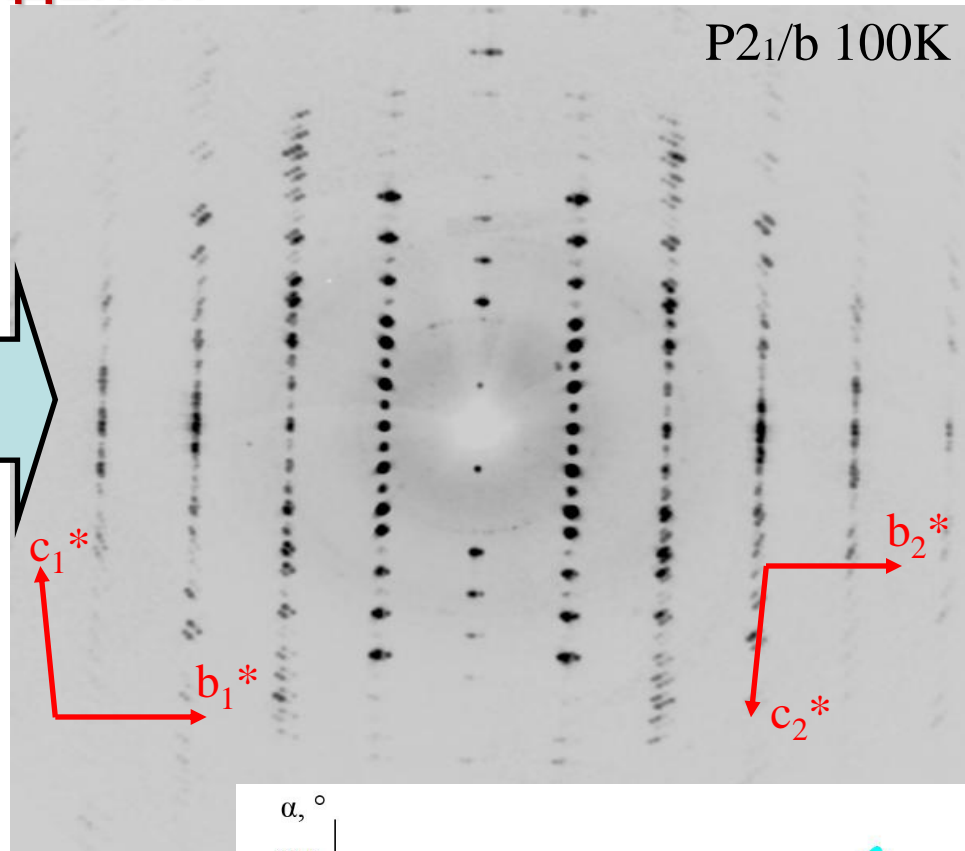
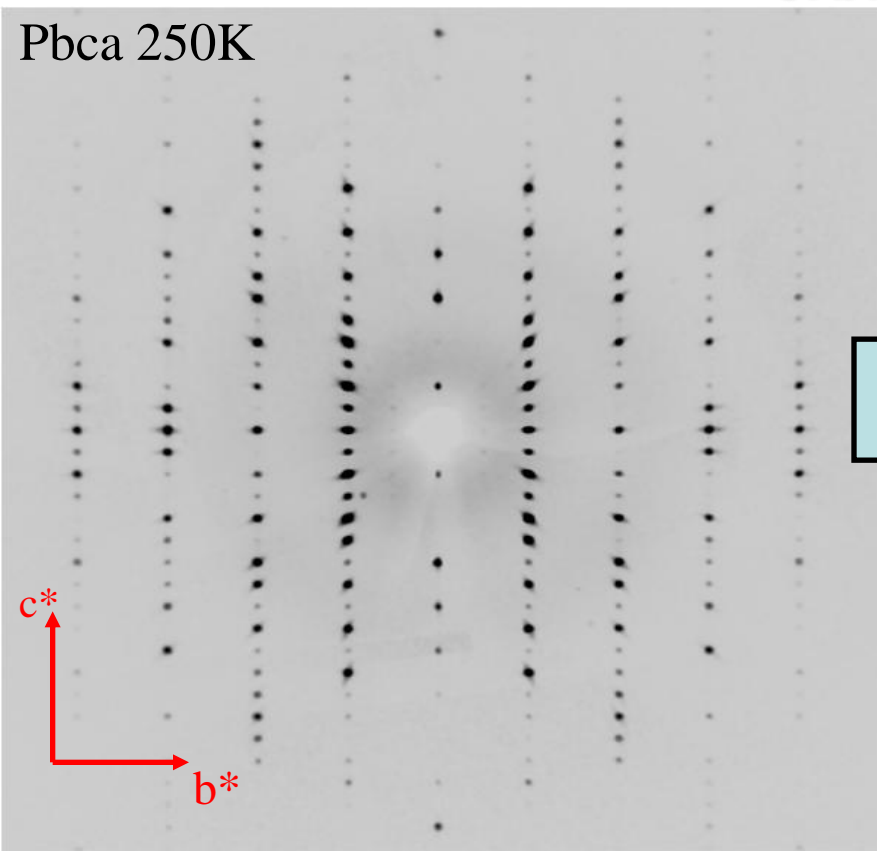
В таблицах приведены параметры структурообразующих водородных связей N-H...O для двух полиморфов DMG

D	A	D...A, \AA	H...A, \AA	D-H...A, °
N1A(x,y,z)	O2B	2.7541(16)	1.915(18)	161.5(2)
N1B(x,y,-1+z)	O2A	2.6799(15)	1.789(16)	163.9(1)

D	A	D...A, \AA	H...A, \AA	D-H...A, °
N1A(x,y,z)	O1B	2.7366(18)	1.921(17)	151.6(2)
N1B(-x,-y+1,-z+1)	O2A	2.6651(18)	1.81(2)	157.2(2)

Полиморфизм DMG является уникальным доказательством того, что водородные связи N-H...O являются структурообразующими в кристаллах аминокислот. Так в моноклинном полиморфе присутствуют типичные структурные мотивы – бесконечные цепочки «голова к хвосту», тогда как в ромбическом полиморфе присутствуют конечные кольцевые мотивы из четырех цвиттер-ионов DMG, не связанные между собой водородными связями

# ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТИМОГО ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА В DMG ПРИ ОХЛАЖДЕНИИ

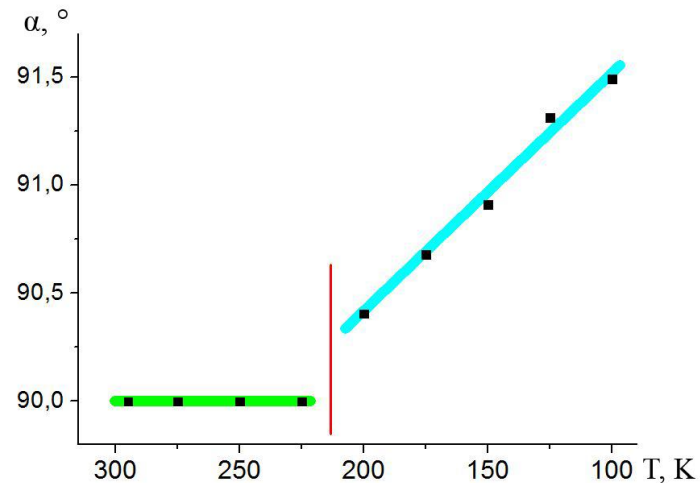


Слой  $0kl$  в обратной решетке

Обратимый фазовый переход при 200K сопровождается немероздрическим двойникованием и понижением симметрии с ромбической до моноклинной. При этом угол моноклинности увеличивается с уменьшением температуры

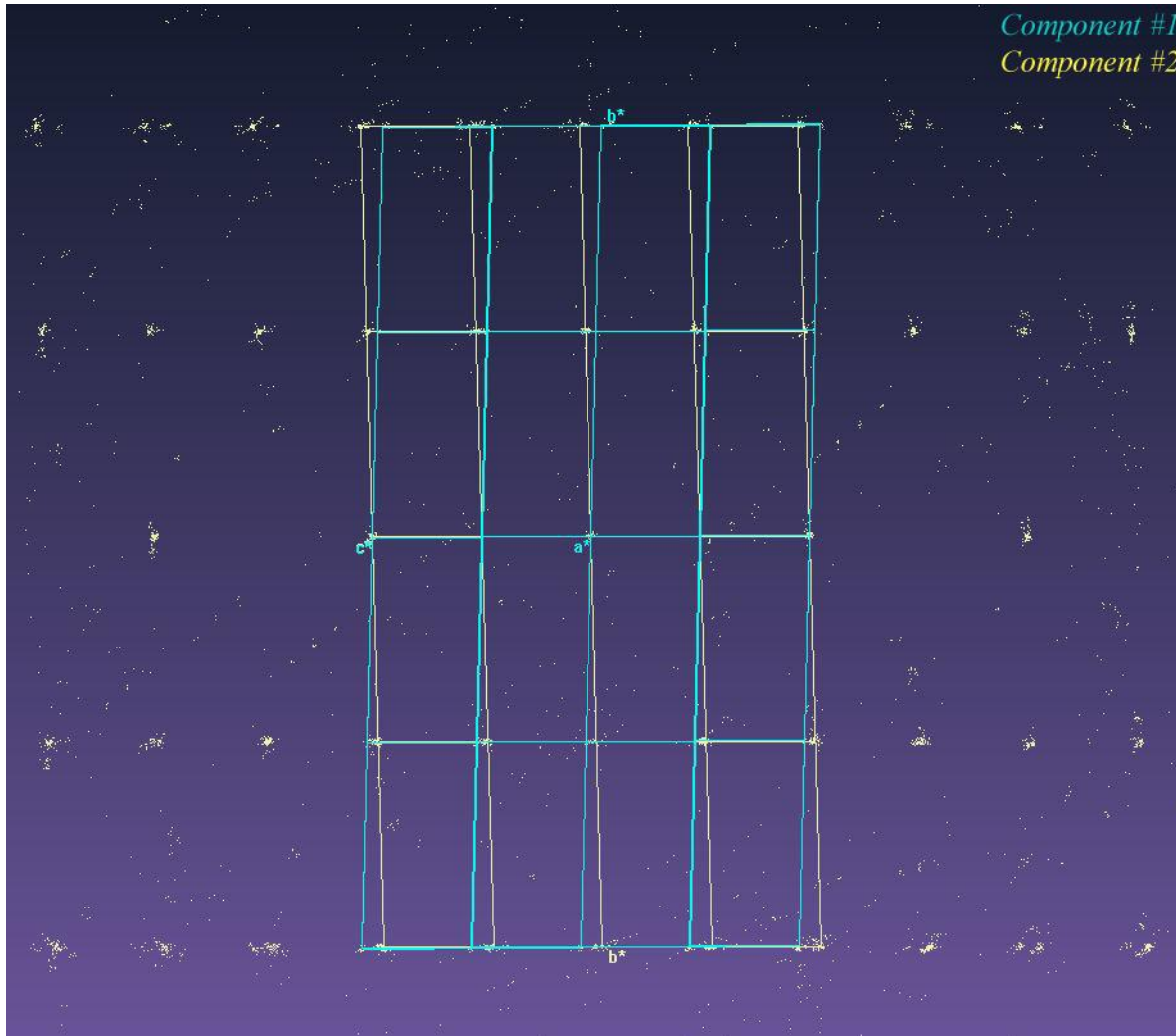
$\alpha(200\text{K}) = 90.406(3)^\circ \rightarrow \alpha(100\text{K}) = 91.493(4)^\circ$

Разрушения кристалла не происходит

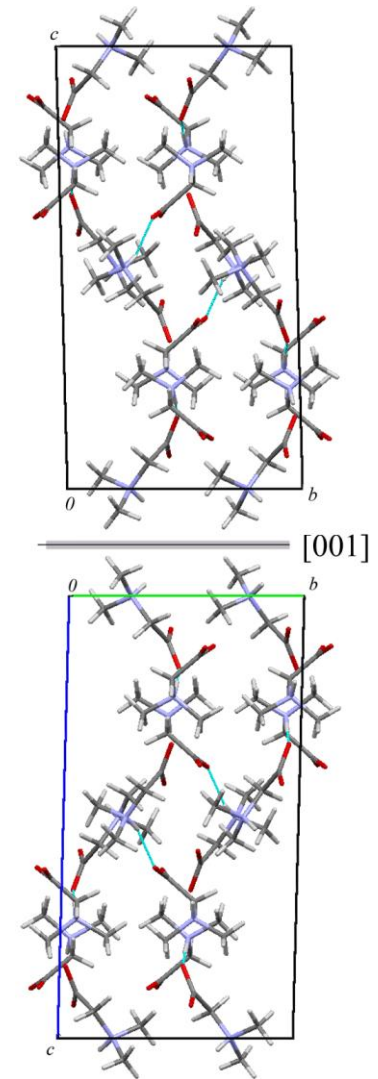


Фазовый переход обусловлен разупорядочением слабо связанных между собой четырехчленных кольчатых мотивов в структуре. Исходя из расщепления рефлексов в обратном пространстве и матриц ориентации основных компонентов двойников, удалось выделить направления двойникования

Обратные решетки двух компонентов двойников в плоскости  $(0kl)$

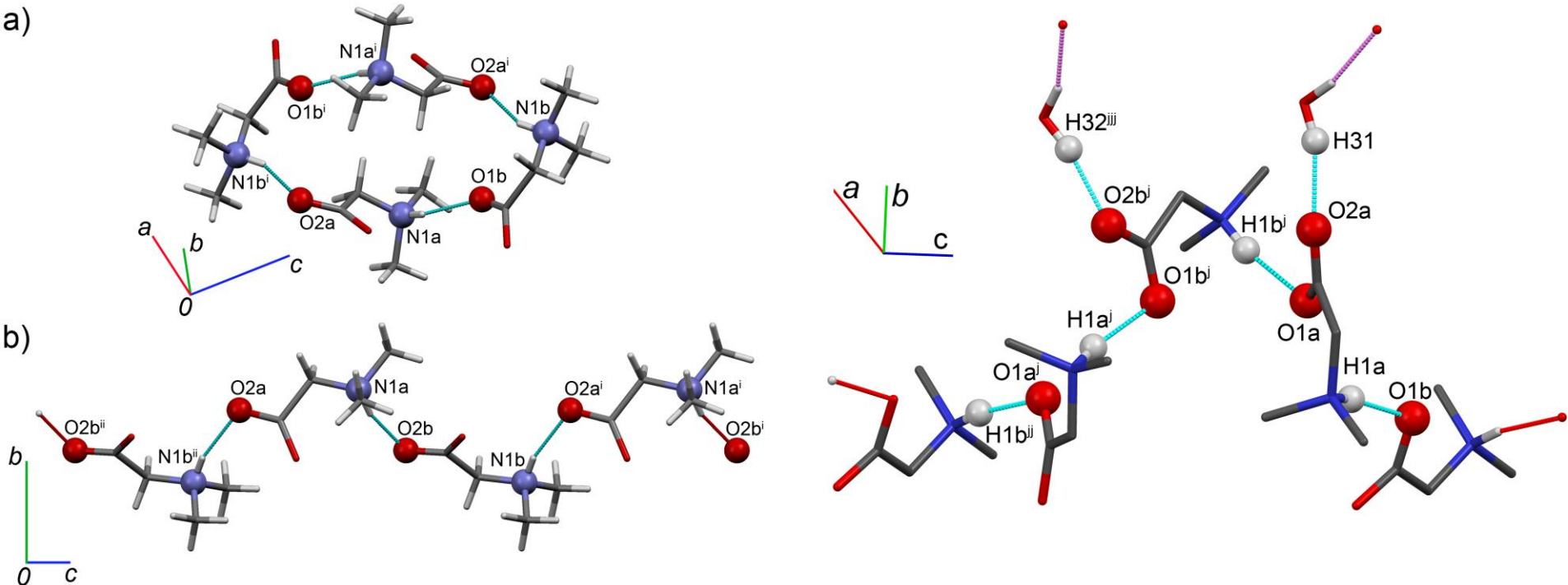


Плоскость двойникования  $(001)$



# III. ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРАТАЦИИ DMG

При долгом стоянии на воздухе кристаллический диметилглицин претерпевает гидратацию с образованием полугидрата диметилглицина. Его структура была расшифрована методом монокристалльного РСА. В структуре также наблюдается цепочки голова к хвосту, а молекула воды участвует в образовании дополнительных водородных связей с карбоксильной группой.

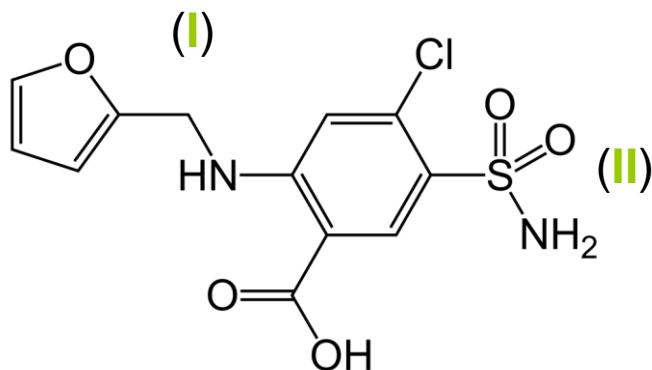


Следует отметить, что конформация цвиттер-ионов в полугидрате ближе к той, которая реализуется в полиморфе с бесконечными цепочками. Значения торсионных углов N1-C2-C-O1 приведены в таблице

	Цвиттер-ион А	Цвиттер-ион В
ДМГ кольчатый	5.8(2) °	9.9(2) °
ДМГ цепочки	5.2(2) °	8.7(2) °
ДМГ гидрат	15.5(2) °	22.5(1) °

# ПРИМЕНЕНИЕ РСА.

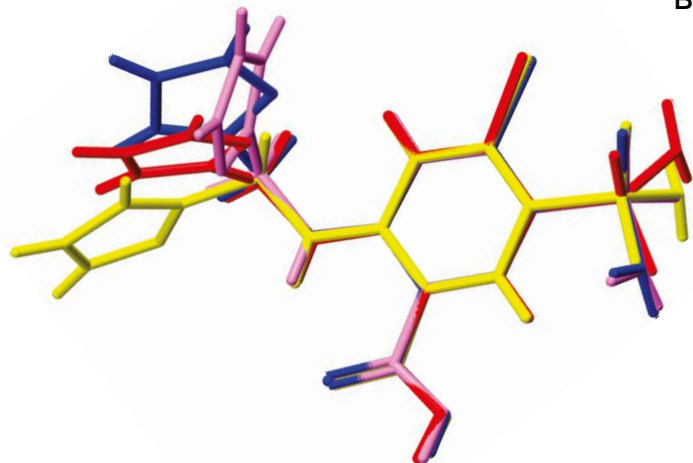
## IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ФУРОСЕМИДА



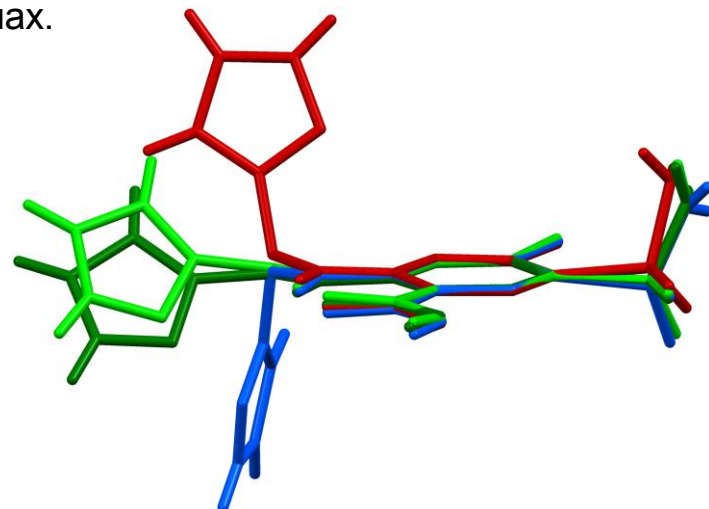
**Фуросемид** – широко распространенное быстродействующее диуретическое средство, усиливающее выведение натрия и хлора. На сегодняшний день для известны несколько кристаллических структур с фуросемидом:

- 3 полиморфные модификации фуросемида;
- 3 сольвата фуросемида с диоксаном, ТГФ и ДМФ;
- 5 структур смешанных кристаллов фуросемида с цитозином, кофеином и пентоксифиллином.

Благодаря наличию фуранильного (I) и сульфамойльного (II) фрагментов молекула фуросемида может принимать различные конформации, а также участвовать в образовании разных межмолекулярных водородных связей. Методом РСА были обнаружены различия в конформациях молекулы фуросемида в различных кристаллах.

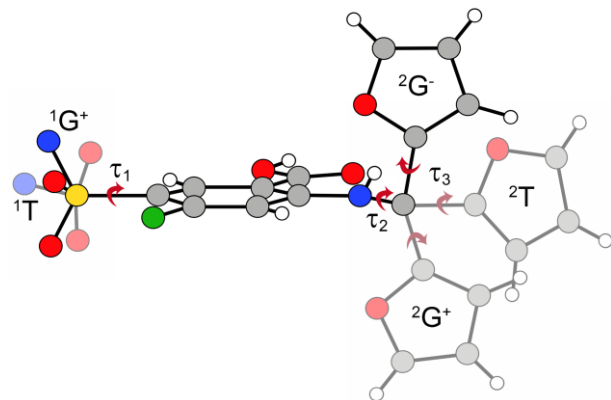


Конформации молекулы в 3 полиморфах фуросемида (**Форма I** – пурпурный и синий, **Форма II** – желтый, **Форма III** - красный)



Конформации молекулы в 3 сольватах фуросемида (с **ТГФ** – синий, **Диоксаном** – красный, **ДМФ** - зеленые)

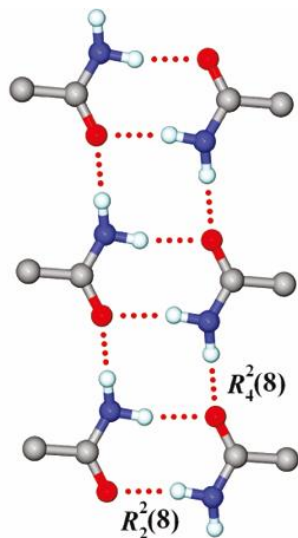
# АНАЛИЗ КОНФОРМАЦИЙ МОЛЕКУЛЫ ФУРОСЕМИДА В КРИСТАЛЛАХ



Схематическая иллюстрация конформационной лабильности молекулы фуросемида в различных кристаллах. Торсионные углы  $\tau_i$  характеризуют конформацию фуранильного и сульфамойльного фрагментов ( $\tau_1$  – угол N-S-C-C;  $\tau_2$  – C<sub>фуран</sub>-C-N-C;  $\tau_3$  – C-T-C-C). Стрелками показаны связи, вдоль которых происходит вращение фрагментов. Значения данных торсионных углов и ориентация аминогруппы приведены в таблице. Символы G и T обозначают *gauche* и *trans* конформации.

Кристаллическая структура	$\tau_1, ^\circ$	$\tau_2, ^\circ$	$\tau_3, ^\circ$	Ориентация NH <sub>2</sub>	Конформация
Сольват с ТГФ	61.40(14)	79.43(18)	51.98(17)	<i>cis</i>	G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> syn
Сольват с диоксаном	64.06(15)	-86.43(19)	59.80(18)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> anti
Сольват с ДМФ	65.6(2)	-179.7(2)	-55.2(3)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> anti
	62.6(2)	-169.0(2)	-59.9(3)		G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> anti
Форма I	163.2(4)	-61.4(6)	-57.6(5)	<i>trans</i>	TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> anti
	166.0(4)	-84.0(6)	68.2(6)	<i>trans</i>	TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> anti
Форма II	78.6(4)	162.2(4)	80.0(6) -97(1)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> anti G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> anti
Форма III	55.7(3)	91.3(4)	-60.0(4)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> anti
Со-кристалл с пентоксифиллином	66.7(3)	-67.5(4)	-65.5(4)	<i>gauche</i>	G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> syn
Со-кристалл с пентоксифиллином и водой	62.8(4)	-75.2(5)	-69.3(5)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> anti
Со-кристалл с пентоксифиллином и ацетоном	69.0(3)	89.5(4)	-93.4(4)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> anti
Со-кристалл с кофеином	66.4(4)	-71.8(5)	119.9(5) -59(1)	<i>gauche</i>	G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T <sup>syn</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> syn
Со-кристалл с цитозином	60.3(2)	171.8(2)	156.6(2)	<i>trans</i>	G <sup>+</sup> TT <sup>anti</sup>

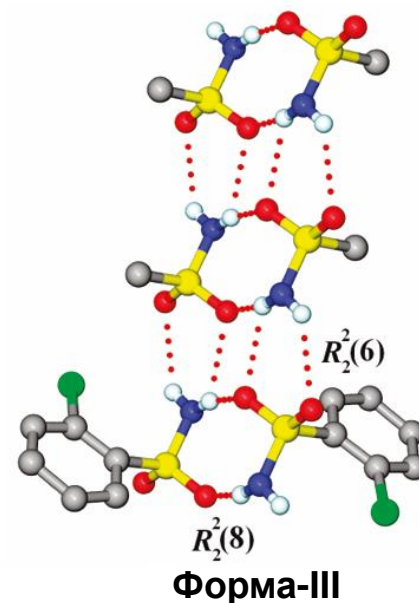
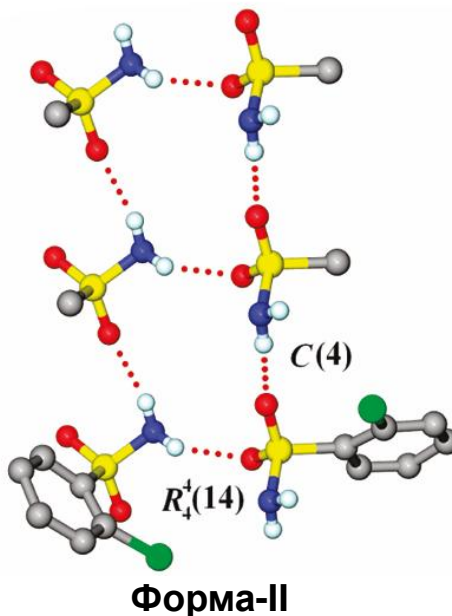
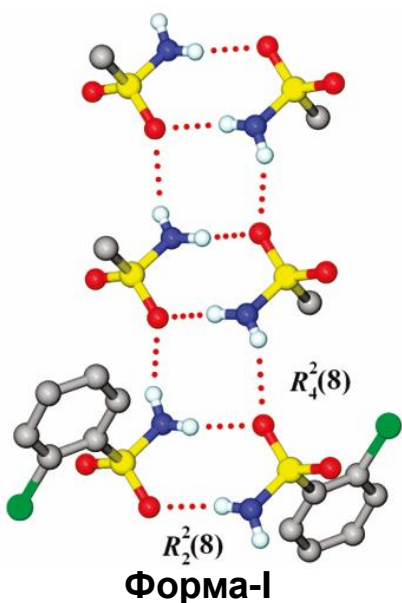
# АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ МОТИВОВ, ОБРАЗОВАННЫХ МОЛЕКУЛАМИ ФУРОСЕМИДА В ФОРМАХ I, II, III



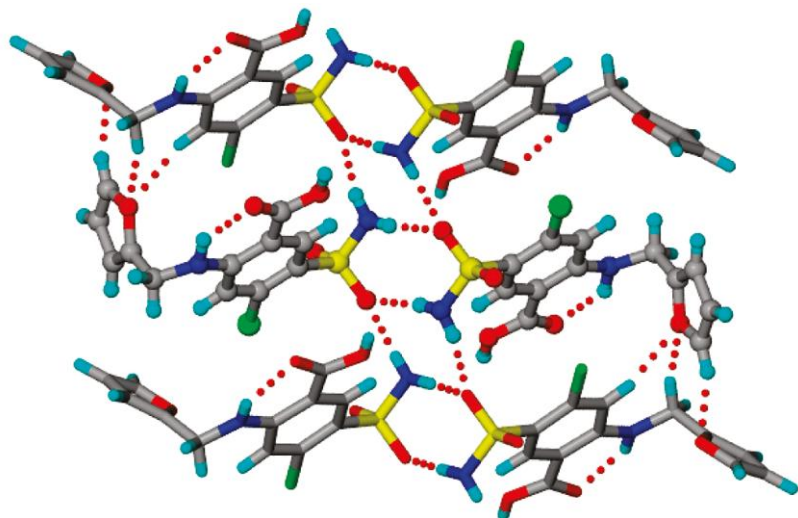
Карбоксамидная лента

В зависимости от того, какую конформацию принимает сульфамонильный фрагмент фуросемида, молекулы могут образовывать различные межмолекулярные водородные связи, и, как следствие, формировать структурообразующие ленты разной геометрии. Так, в Форме-I присутствуют ленты, содержащие два кольцевых мотива  $R_2^2(8)$  и  $R_4^1(8)$  типа, которые также присутствуют в более простом аналоге – карбоксамиде.

Структурные мотивы в Формах-II и III отличаются как между собой, так и с Формой-I. Основная часть молекулы фуросемида была удалена для лучшего представления.



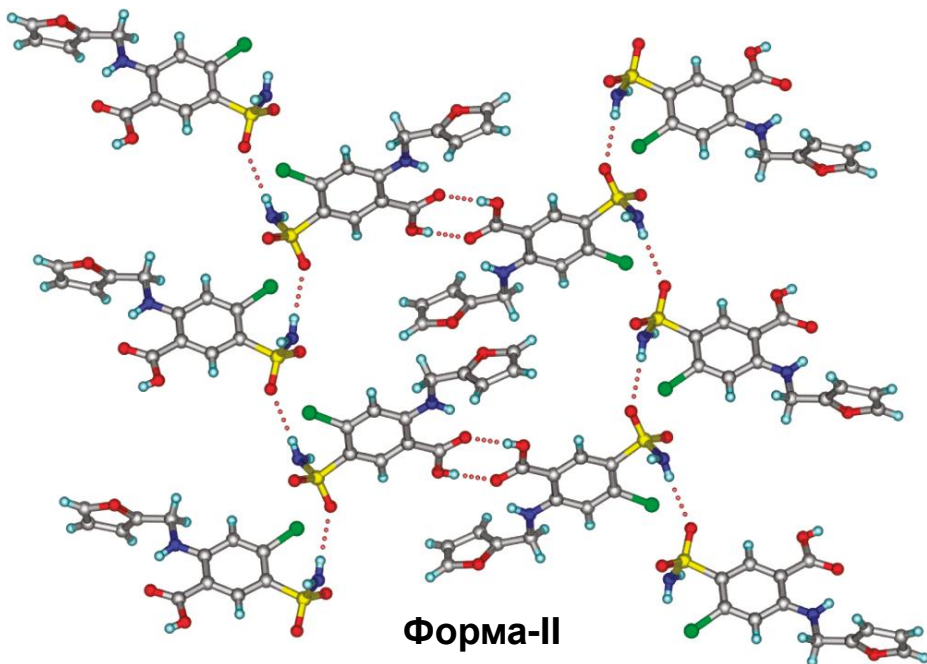
# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПОЛИМОРФОВ ФУРОСЕМИДА



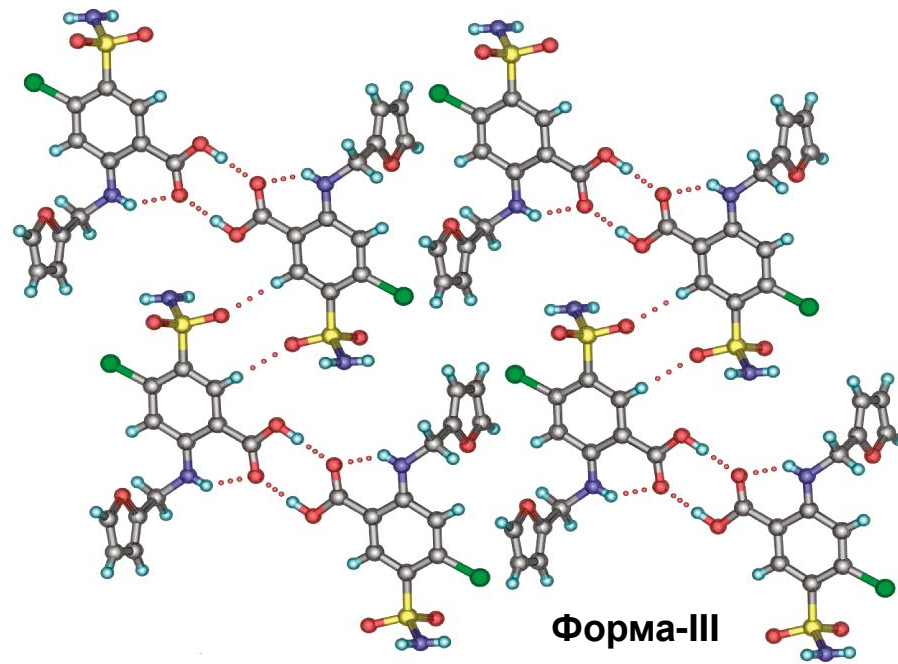
Форма-I

Фрагменты слоев в структурах полиморфов фуросемида, показанные на слайде, сильно различаются между собой.

Различные молекулярные конформации и структурообразующие мотивы в разных полиморфных модификациях фуросемида и, в конечном итоге, различные кристаллические структуры оказывают определяющий вклад в физико-химические свойства той или иной кристаллической формы: различные температуры плавления, скорость растворения и растворимость, таблетруемость, хранение и др.



Форма-II

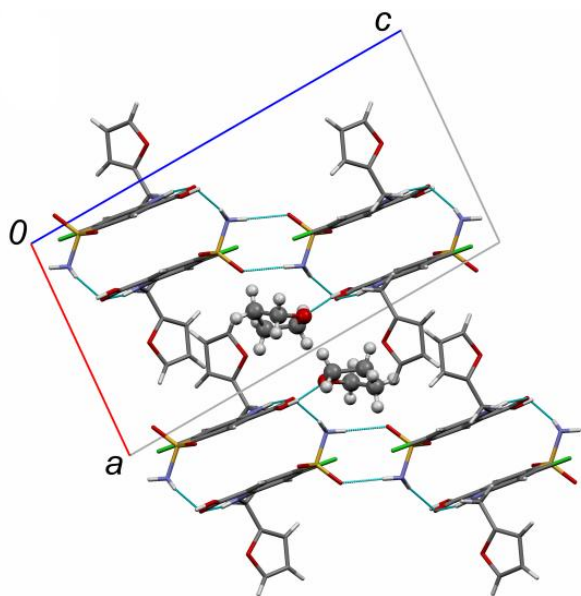


Форма-III

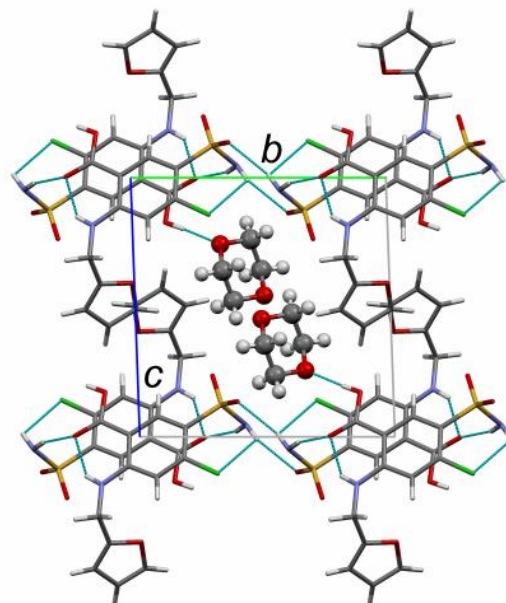


# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ СОЛЬВАТОВ ФУРОСЕМИДА

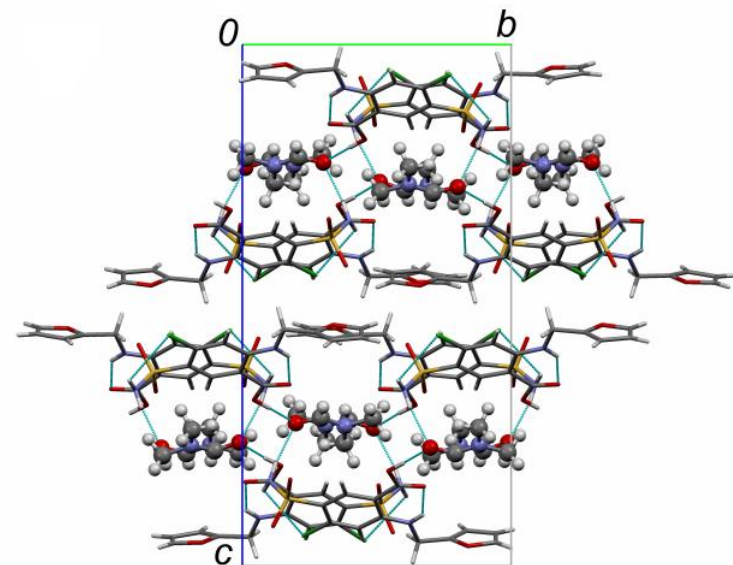
Сольват с ТГФ



Сольват с диоксаном



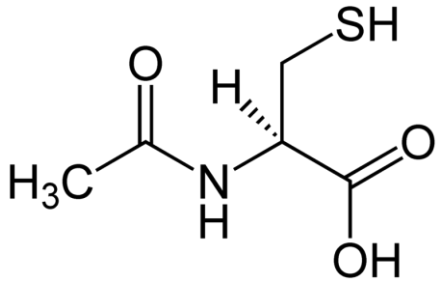
Сольват с ДМФ



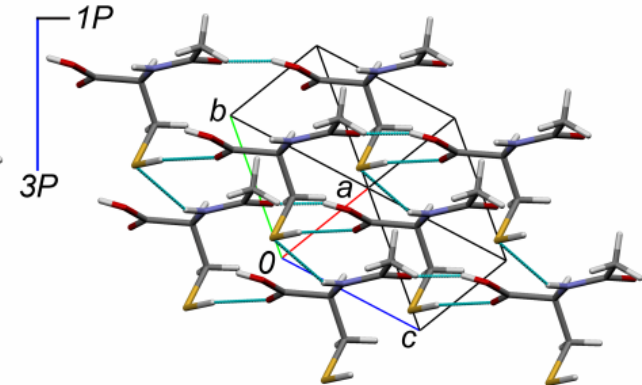
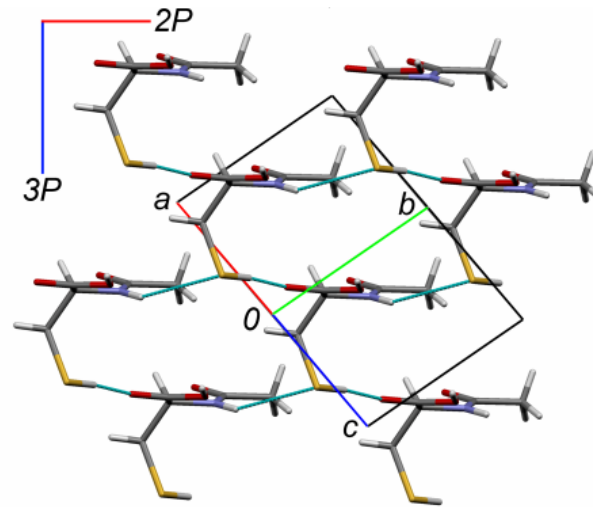
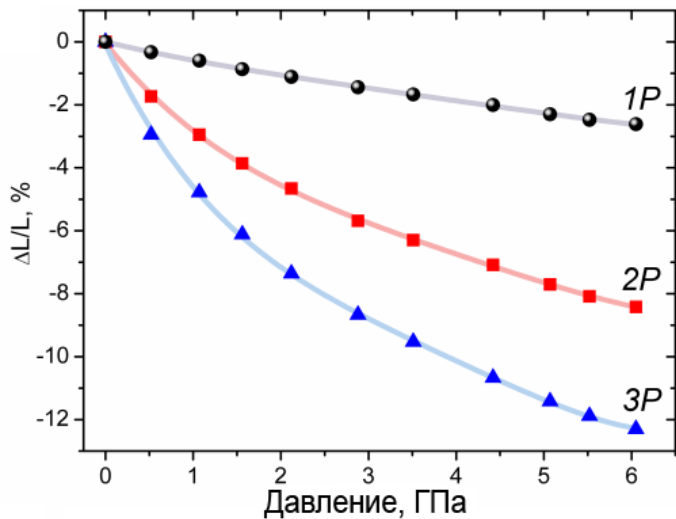
На рисунке представлены проекции фрагментов кристаллической структуры трех сольватов фуросемида, водородные связи изображены голубыми линиями, а молекулы растворителя изображены в другом стиле для наглядности. На данных проекциях хорошо видно, что молекулы ТГФ и диоксана, связанные водородными связями с карбоксильной группой фуросемида, располагаются в каналах вдоль кристаллографической оси **b** и **a**, соответственно. Сольват фуросемида с ДМФ обладает слоистой структурой: молекулы растворителя сосредоточены в одной плоскости – кристаллографической плоскости **ab**. Данные термогравиметрического анализа показали, что молекулы растворителя ТГФ и диоксана гораздо легче и при меньших температурах (около 90°C) покидают кристалл, тогда как слоистый сольват неохотно претерпевает десольватацию вплоть до температуры разложения самого фуросемида (около 200°C).

# ПРИМЕНЕНИЕ РСА.

## VI. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ НАС ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ

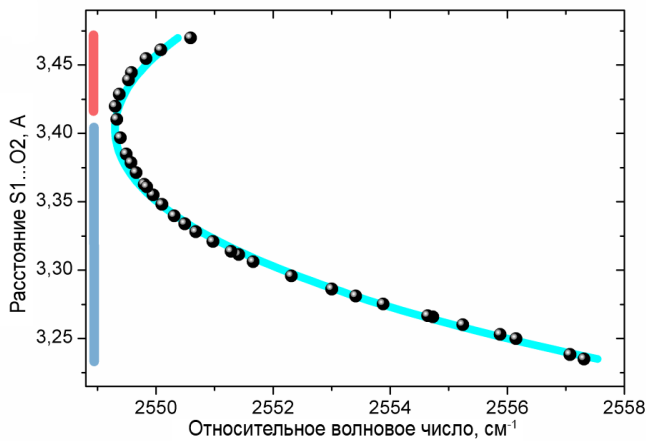
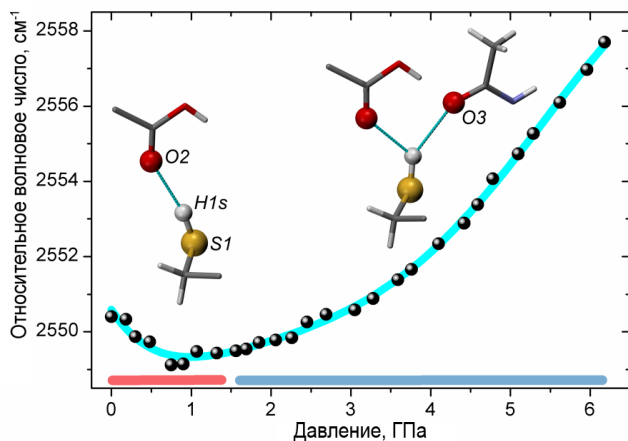
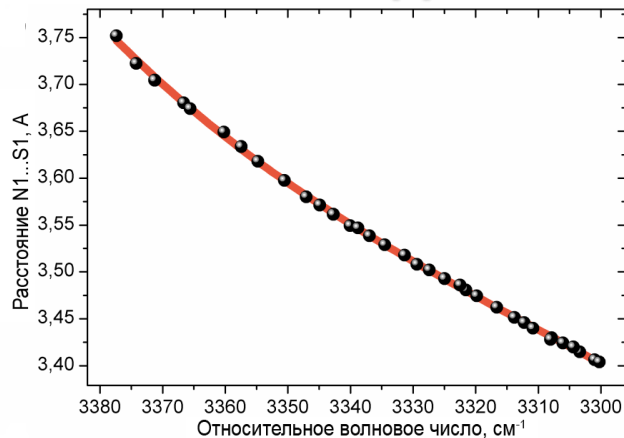
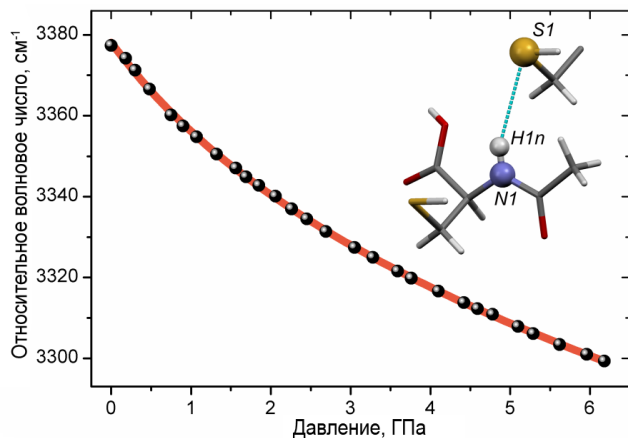


НАС, N-ацетил-L-цистеин, - муколитическое, отхаркивающее и детоксицирующее средство. НАС кристаллизуется в триклинной ПГС. Интересной особенностью НАС является то, что сульфгидрильная группа участвует в образовании N-H...S и S-H...O водородных связях.



Ранее из данных КР-спектроскопии было обнаружено, что повышение давления на кристаллическую структуру НАС приводит к смещению валентных колебаний сульфгидрильной группы в синюю область, т.е. ослаблению водородной связи S-H...O. Но действительно ли это так? С помощью метода РСА было показано, что кристаллическая структура сжимается анизотропно вдоль направлений 1P, 2P и 3P, которые практически совпадают с направлениями связанных водородными связями O-H...O, S-H...O и N-H...S структурных мотивов – бесконечных цепочек. Общее сжатие структуры составило около 22% при 6,05 ГПа. Изменения межмолекулярных контактов и конформации молекулы НАС были монотонными, что свидетельствовало об отсутствии структурных фазовых переходов.

# ОБРАЗОВАНИЕ БИФУРКАЦИОННЫХ S-H...O ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ В НАС ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ

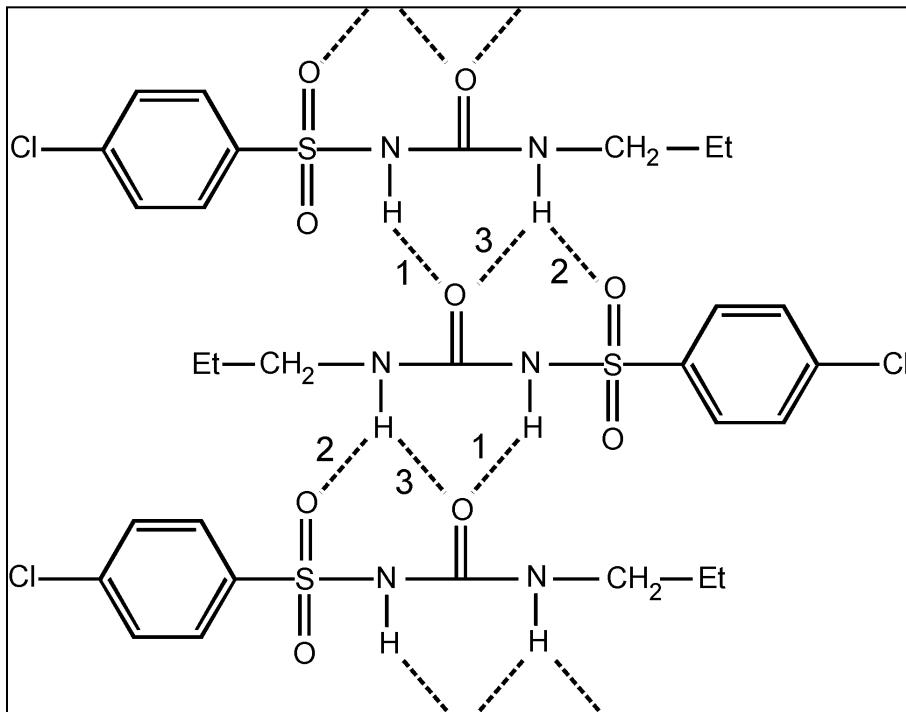


В результате общего сжатия кристаллической структуры НАС при повышении давления от атмосферного до 6,05 ГПа межмолекулярная водородная связь N1-H1n...S1 становится более прочной: расстояние N1...S1 сокращается с 3,7519(6) Å до 3,404 (4) Å, полоса валентных колебаний N-H смещается в красную область на ~ 80 см<sup>-1</sup>. Данные изменения монотонны.

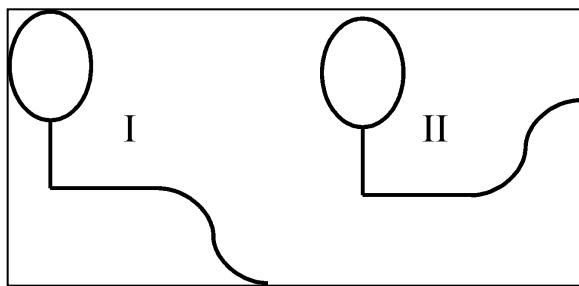
При этом изменение частоты полосы валентных колебаний S-H при повышении давления носит немонотонный характер. До 1,56 ГПа данная полоса смещается в красную область,

что сопровождается сокращением расстояния S1...O2 с 3,4699(7) Å до 3,384(6) Å. При дальнейшем повышении давления до 6,05 ГПа полоса смещается в синюю область на ~ 8 см<sup>-1</sup>, хотя расстояние S1...O2 по-прежнему продолжает сокращаться до 3,324(5) Å. Анализ окружения сульфгидрильной группы из данных PCA показал, что начиная с 1,56 ГПа происходит образование второй водородной связи S1-H1s...O3, для которой расстояние S1...O3 принимает значение 3,546 (5) Å при 6,05 ГПа. Таким образом, смещение полосы валентных колебаний S-H группы в синюю область свидетельствует не об ослаблении S1-H1s...O2 водородной связи, а об образовании трехцентровой бифуркационной водородной связи S1-H1s...O2(O3).

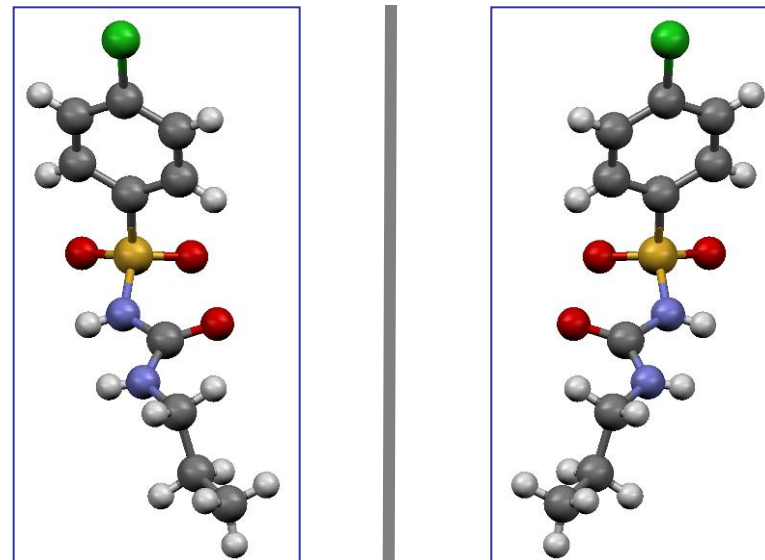
# Хлорпропамид (N- (пара-Хлорбензолсульфонил) -N – пропилмочевина)



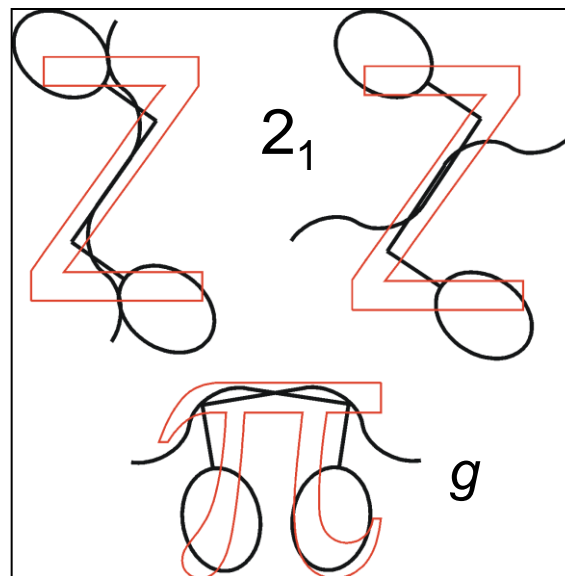
Водородно связанные ленты



Тип ориентации алкильного хвоста

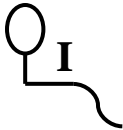
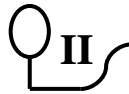
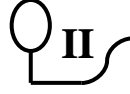
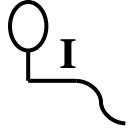
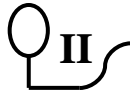







Пара энантиомеров



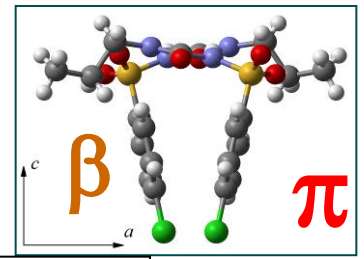
Типы  
бесконечных  
Н-связанных  
лент

# Хлорпропамид. Формы, существующие при нормальных условиях

Полиморф	$\alpha$ (1980, Коо и др.)	$\beta$ (2006)	$\gamma$ (2007)	$\delta$ (2008)	$\epsilon$ (2008)
Простр. группа	$P2_12_12_1$	$Pbcn$	$P2_1$	$Pbca$	$Pna2_1$
Z	4	8	2	8	4
Z'	1	1(2)	1	1(2)	1(2)
$a, \text{Å}$	5,230(2)	14,777(3)	6,126(2)	<b>9,3198(4)</b>	19,912(1)
$b, \text{Å}$	<b>9,088(2)</b>	<b>9,316(4)</b>	<b>8,941(6)</b>	10,3218(3)	7,3459(4)
$c, \text{Å}$	26,673(6)	19,224(5)	12,020(4)	26,266(1)	<b>9,1384(4)</b>
$\beta, ^\circ$	90	90	99,68(3)	90	90
$V, \text{Å}^3$	1267,6(6)	2646(1)	648,9(5)	2526,7(2)	1336,7(1)
Плотность (мг м <sup>-3</sup> )	1,450	1,389	1,416	1,455	1,375
Ориентация хвоста					
Конформация пропильного хвоста	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>gauche</i>	<i>trans</i>
Тип Н-связанных лент					

Более плотные упаковки реализуются с конформацией хвоста I типа.

# Твердофазные превращения $\beta$ -формы



Ромбическая сингония

Моноклинная сингония

Удвоение параметра  $a$

295 К

$\beta$

200 К

$\beta''$

100 К

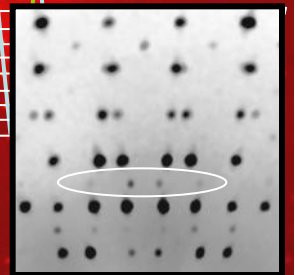
$\beta'''$

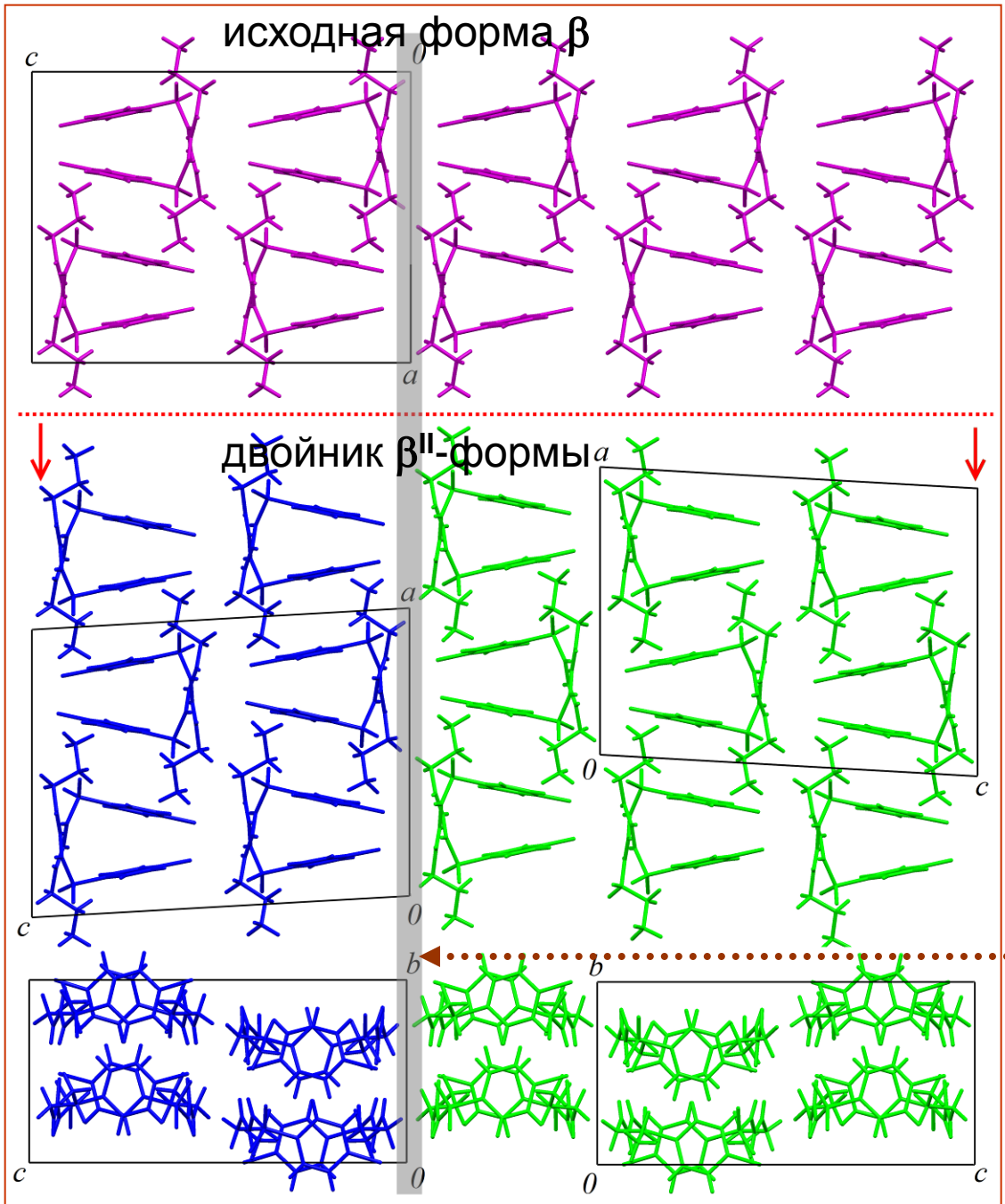
$Z' = 1$

$Z' = 2$

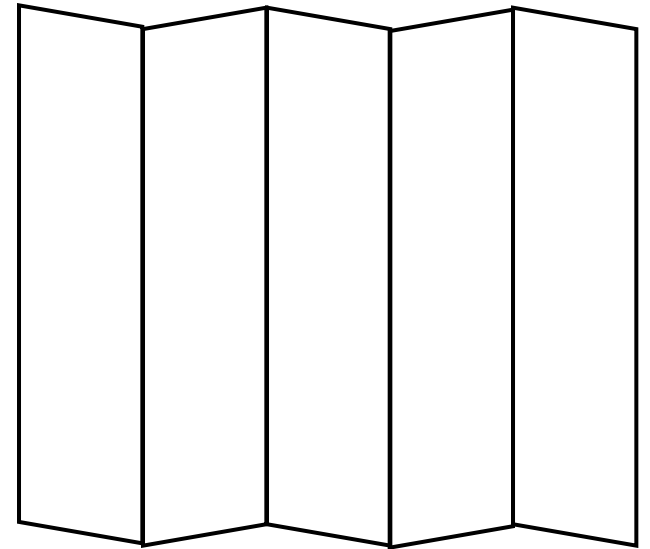
$Z' = 4$

II



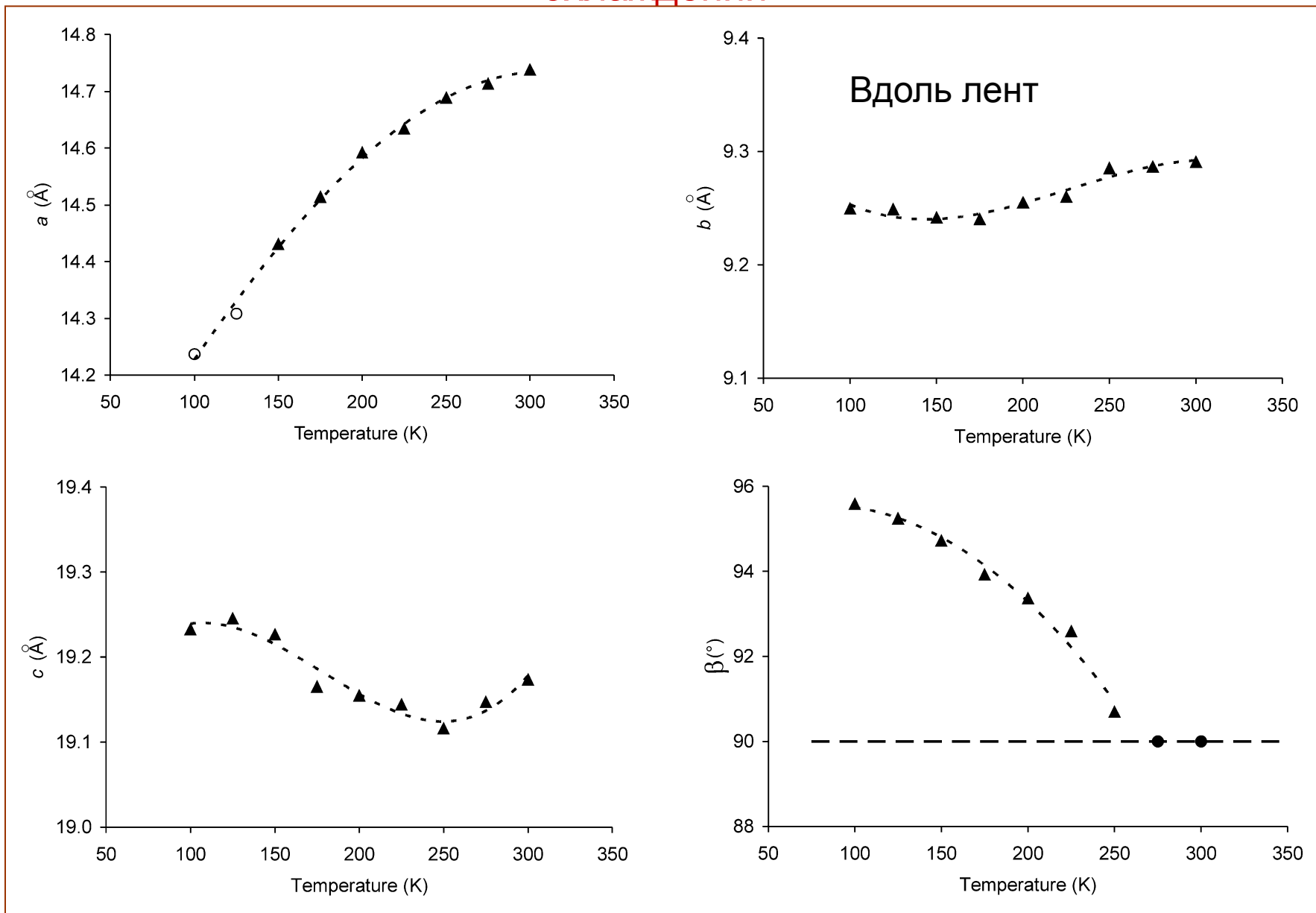


Плоскость спайности  
(001)



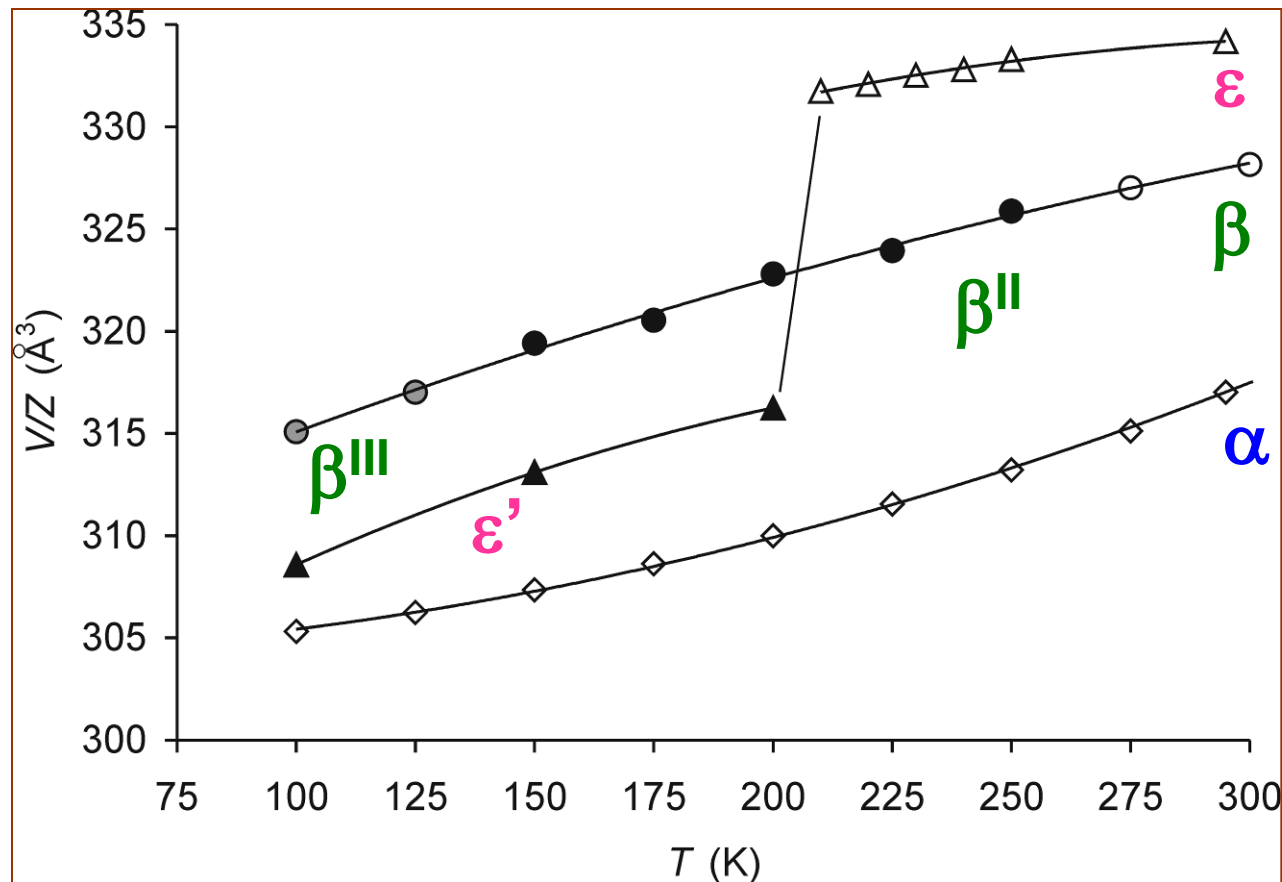
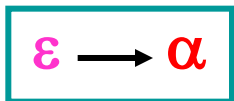
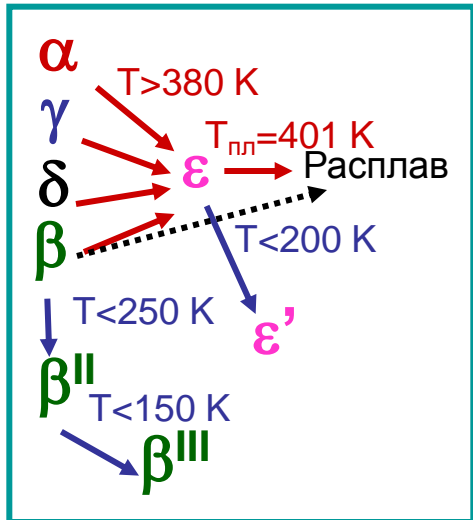
Граница двойникования

# Изменение параметров ячейки полиморфов хлорпроамида при охлаждении





# Изменение объема $V/Z$ полиморфов хлорпроамида при охлаждении

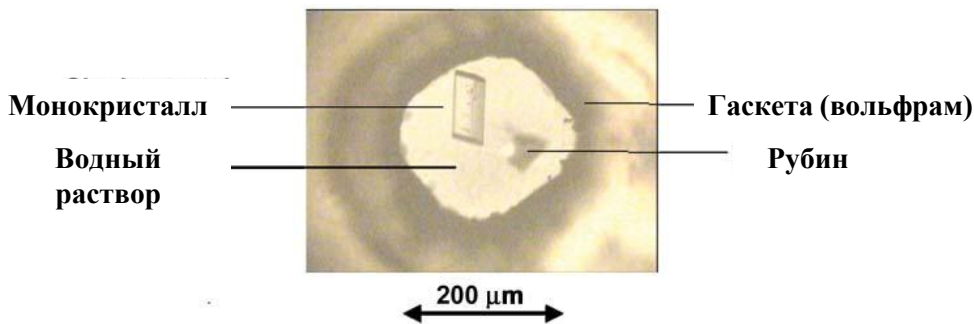


## ПРИМЕНЕНИЕ РСА.

# VII. ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ

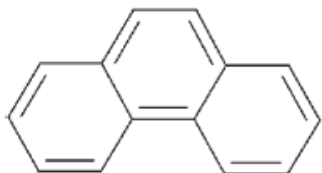
### ***Кристаллизация при высоких давлениях - еще один путь к получению новых полиморфных модификаций и сольватов веществ***

- Идея кристаллизации при высоких давлениях заключается в кристаллизации *твердого* при н.у. соединения из его раствора, понижая растворимость повышением давления, как и в случае кристаллизации при охлаждении или использовании осадителя
- Использование растворителя позволяет получить новые сольваты *и/или* полиморфы, которые термодинамически стабильны в данных условиях *и/или* метастабильные полиморфы, кристаллизация которых зависит от «нетермодинамических параметров», таких как скорости изменения давления
- Кристаллизацию в условиях высоких давлений чаще всего проводят в ячейке с алмазными наковальнями, исследуя полученный образец комбинацией структурных и спектроскопических методов анализа
- Факт образования сольвата либо полиморфа лекарственного вещества, полученного кристаллизацией при высоких давлениях имеет важное значение для фармацевтической промышленности

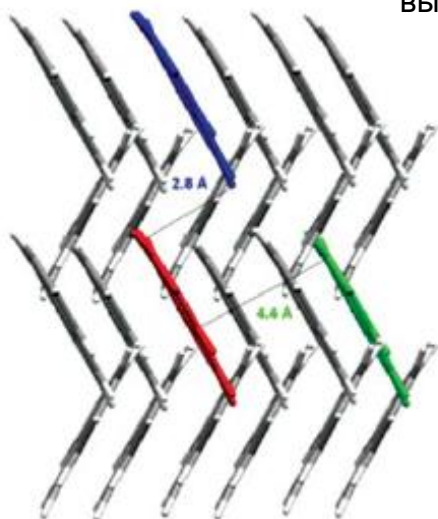


Изображение монокристалла дигидрата парацетамола, полученного кристаллизацией водного раствора при 1.1 ГПа в ячейке с алмазными наковальнями

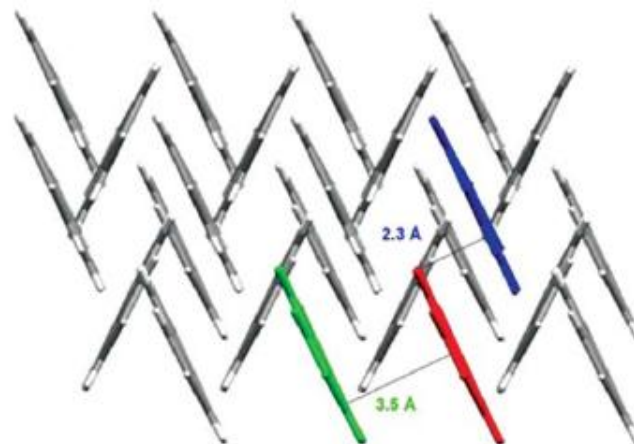
# КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ. ОБРАЗОВАНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИ СТАБИЛЬНОГО ПОЛИМОРФА. ФЕНАНТРЕН



При н.у. фенантрен кристаллизуется в моноклинной системе  $P2_1$ , причем при нагревании около 339-344 К претерпевает обратимый фазовый переход с ориентационным разупорядочением (55:45). Также с помощью ИК-спектроскопии наблюдались фазовые изменения при 2.0 ГПа. Сильная зависимость растворимости фенантрена в дихлорметане от температуры, образование кристаллов при н.у., а также тот факт, что молекула сама по себе жесткая и плоская – идеальные критерии при выборе фенантрена для кристаллизации при высоких давлениях



$P2_1 \rightarrow P2_1/n$   
кристаллизация при  
давлении 0.7 ГПа



Сильное уменьшение  
дистанции между  
слоями молекул и  
значительное  
увеличение  
перекрытия молекул  
друг с другом  
приводит к усилению  
 $\pi$ -stacking  
взаимодействия

Условия кристаллизации: 1 М раствор фенантрена в дихлорметане поместили в ячейку высокого давления. После достижения давления около 0.6 ГПа образовавшиеся поликристаллы (кроме одного) растворили при нагревании до 353 К. При дальнейшем охлаждении из оставшегося кристаллита образовался монокристалл, который занял более 50% отверстия гаскеты. Давление внутри ячейки составило 0.7 ГПа



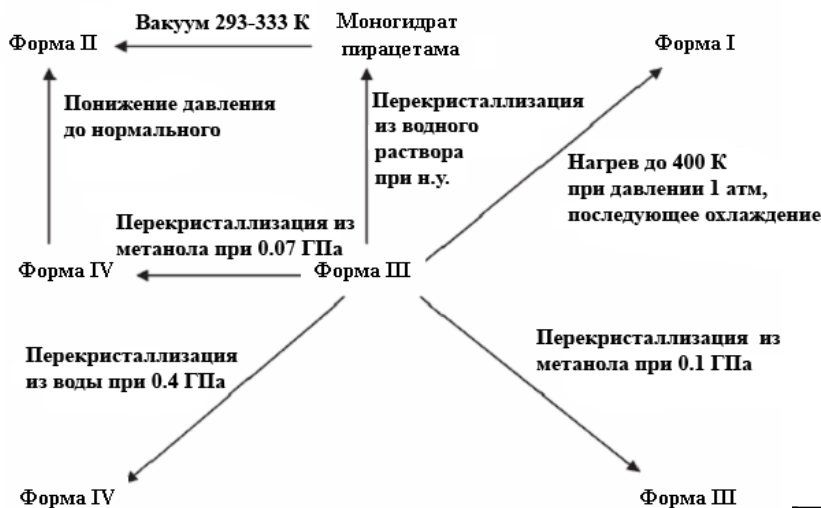
Рубин

Монокристалл

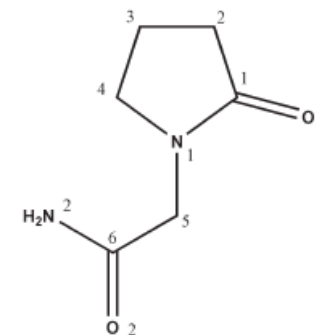
Раствор  
дихлорметана

Гаскета  
(вольфрам)

# КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ. ОБРАЗОВАНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИ НЕСТАБИЛЬНОГО ПОЛИМОРФА. ПИРАЦЕТАМ



Из схемы фазовых переходов в пирacetаме видно, что кристаллизация водного раствора при высоком и нормальном давлениях приводит к полиморфу IV и сольвату соответственно. Более того, использование метанола при высоких давлениях приводит к образованию как термодинамически стабильного полиморфа III, так и метастабильного полиморфа IV, который претерпевает фазовый переход при понижении давления с образованием полиморфа II



## Конформации молекул в различных полиморфах пирacetама

Форма I



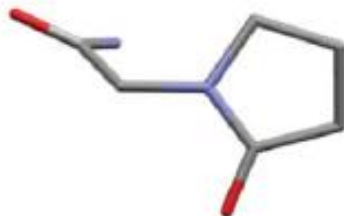
Форма II



Форма III



Форма IV



	$\varphi(\text{N1-C5-C6-N2})$	$\omega(\text{C6-C5-N1-C1})$	$\chi(\text{C4-N1-C1-C2})$
I	178.4(11)°	95.62(16)°	0.25(17)°
II	155.14(12)°	91.95(12)°	4.29(14)°
III	159.24(12)°	92.75(18)°	4.8(6)°
IV	32.0(7)°	115.4(7)°	2.1(8)°

Существенное различие значений торсионных углов  $\varphi$  и  $\omega$  в полиморфной модификации IV от остальных I, II, III говорит об общем отличии пирролидинового кольца конформации молекулы формы IV.

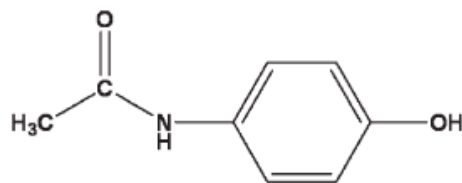
То есть энергетический профиль конформации IV сильно отличается от трех других. Так как помимо уменьшения растворимости, повышение давления меняет свободную энергию различных конформаций полиморфов, это также влияет на ход фазовых переходов

# КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ. ОБРАЗОВАНИЕ СОЛЬВАТОВ. ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол – анальгетическое средство, при н.у. кристаллизуется в моноклинной  $P2_1/n$  и ромбической  $Pbca$  системе.

При повышении давления до 4 ГПа моноклинный полиморф претерпевает фазовый переход с образованием ромбического, который является термодинамически стабильным в условиях высокого давления. Более того, при н.у. ромбический полиморф может сохраняться продолжительное время при условии отсутствия воды или спирта.

Тот же способ, те же условия. Растворитель - этанол



Моноклинный парацетамол

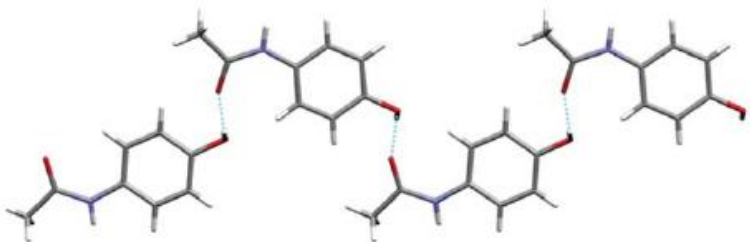
$P2_1/n$

0.06 М водный раствор парацетамола поместили в ячейку высокого давления. После достижения давления 1.1 ГПа образовавшиеся поликристаллы (кроме одного) растворили путем нагревания до 343 К. При дальнейшем охлаждении из оставшегося кристаллита образовался монокристалл

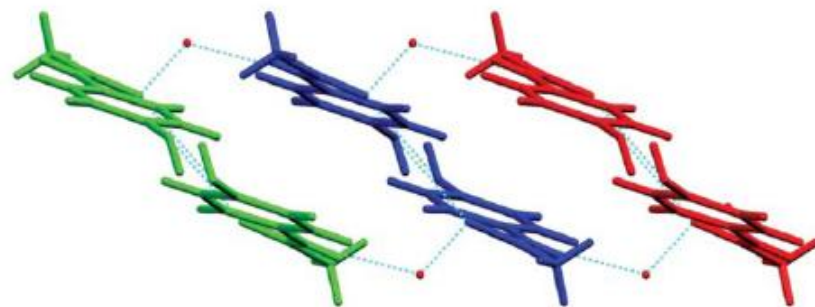
Дигидрат парацетамола

$P2_1/c$

Ромбический парацетамол  
 $Pbca$



Водородная связь  $O-H...O=C$  образует С(9) зигзагообразные цепочки, которые тянутся вдоль кристаллографической оси  $b$

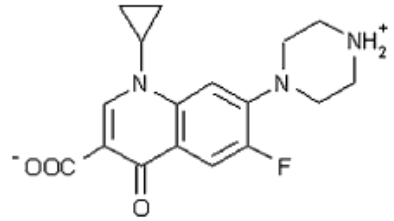


В дигидрате парацетамола эти цепочки связаны с двумя другими водородными связями  $N-H...O(вода)...O=C$ , образуя трехмерный каркас

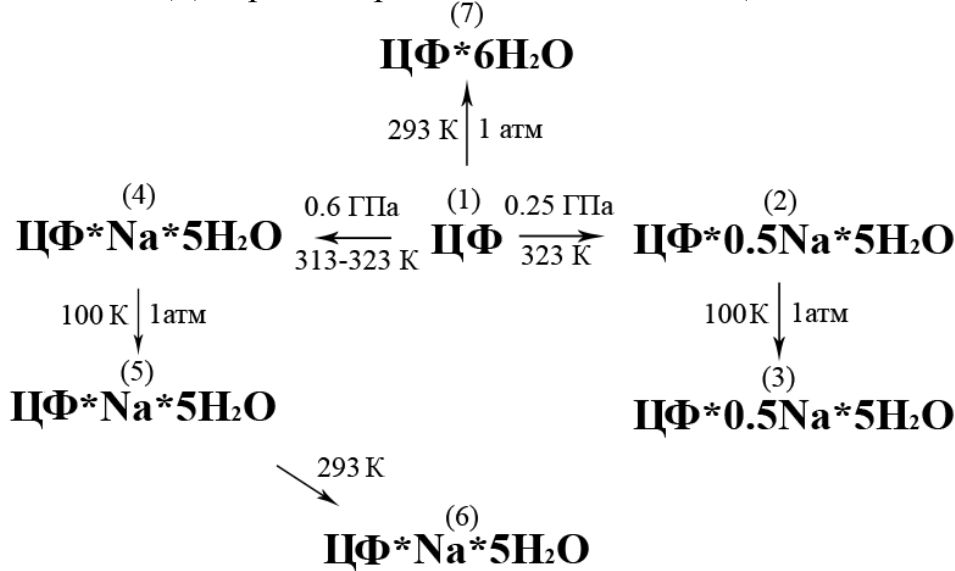
При повышении давления происходят изменения во взаимодействиях между растворителем и растворенным веществом, которые меняют стабильность и растворимость потенциальных сольватов

# КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА (ЦФ) И ЕГО НАТРИЕВОЙ СОЛИ

Диаграмма кристаллизации солей ЦФ



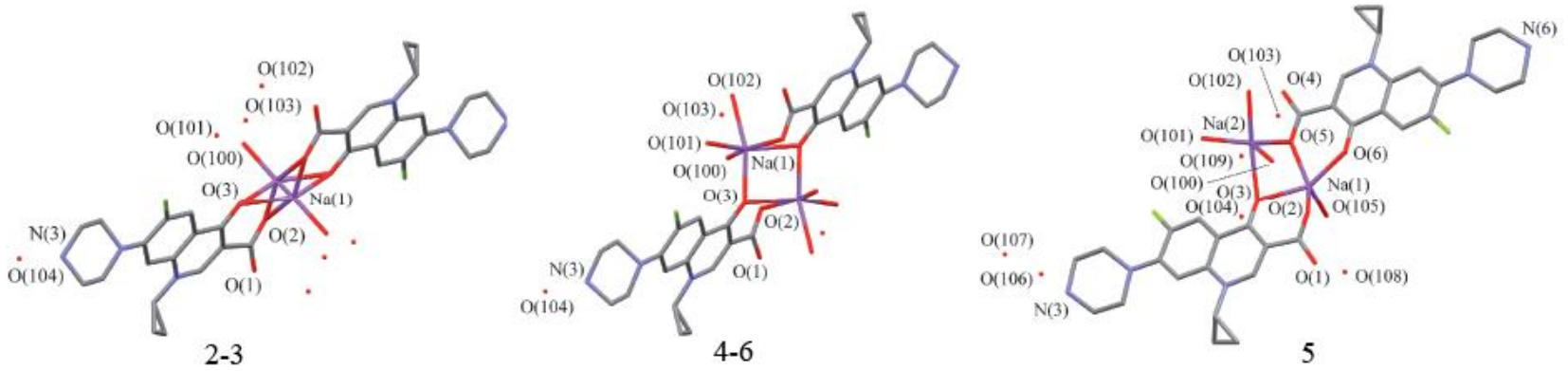
Ципрофлоксацин – антибиотик, принадлежит к группе фторхинолонов. Из-за образования некоторых нерастворимых в воде хелатных комплексов с трехвалентными ионами, очевидный путь улучшения растворимости в водной среде – приготовление солей ЦФ



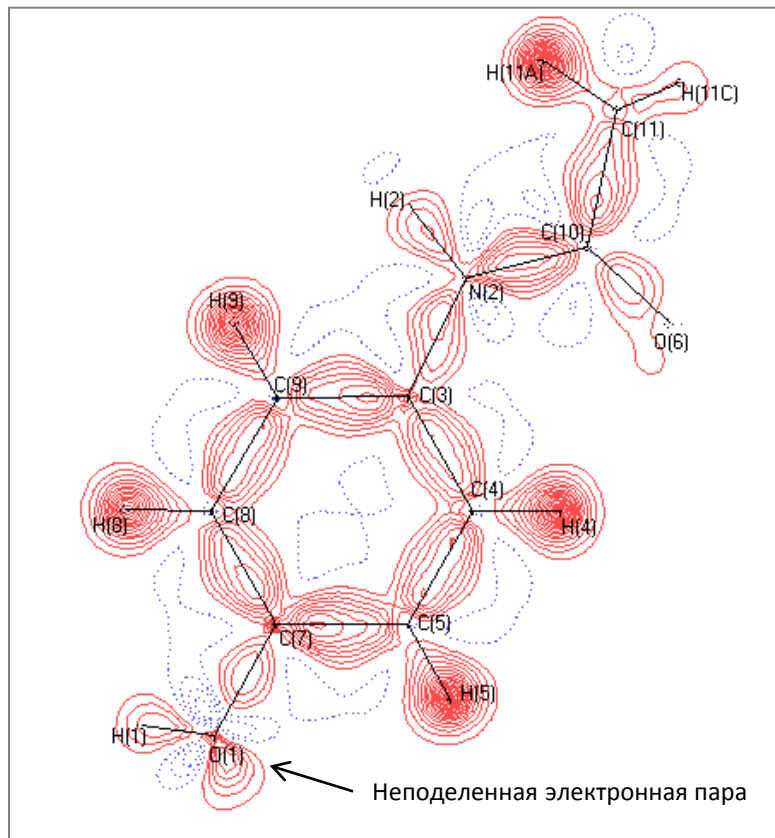
В ходе кристаллизации при наложении давления удалось получить натриевые соли пентагидрата ципрофлоксацина. Некоторые из них, например (3), оказались стабильными минимум в течении месяца при н.у. и не претерпевали фазовых переходов либо дегидратации. В случае соли ЦФ\*Na\*5H<sub>2</sub>O наблюдалась дегидратация при температуре около 280 К.

Таким образом, повышение давления предоставляет возможность достичь зон термодинамической стабильности, которые метастабильны при н.у. Применение давления эффективно при получении новых форм, недостижимых при н.у., как в случае с солями ЦФ.

Наличие нескольких изоструктурных форм солей ЦФ говорит что разные давления имеет разных структурообразующий эффект



# ДЕФОРМАЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ ПЛОТНОСТЬ



Деформационная ЭП молекулы ромбического парацетамола с шагом  $0,1 e\text{\AA}^{-3}$

$$\delta\rho(r) = \rho_{mol}(r) - \sum_k \rho_k(r - r_k)$$

Для наглядного представления, как изменилось электронное представление при образовании молекулы из атомов, используют карты деформационной электронной плотности. Деформационная ЭП позволяет увидеть такие перераспределения ЭП, как ковалентные связи или неподеленные пары электронов.

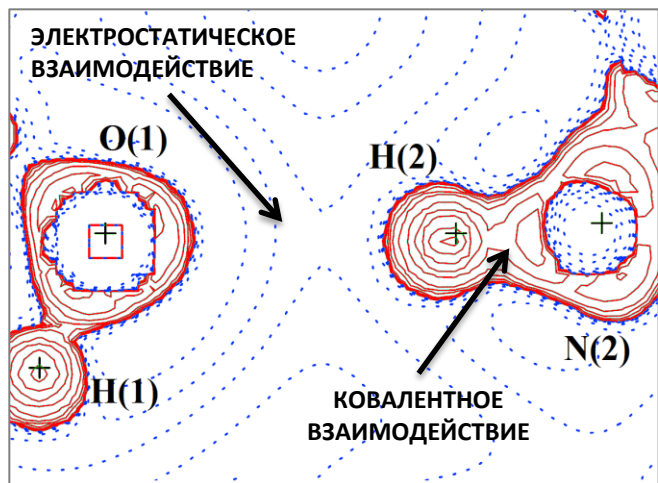
Деформационная ЭП не может предоставить численные данные химических связей и также имеет качественные ошибки в представлении связей отличных от связей простых органических соединений.

$\rho_{mol}(r)$  - ЭП молекулы

$\sum_k \rho_k(r - r_k)$  - сумма ЭЛ свободных атомов, ядра которых расположены в тех же точках, где и ядра реальной молекулы

# ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ

Иной подход к анализу химической связи представляет собой квантово-топологическая теория атомов в молекулах Бейдера, которая использует понятие «критической точки» (точка в которой градиент ЭП равен нулю) для количественного описания химических связей. Теория позволяет рассчитать распределение зарядов, заселенностей атомов, порядки химических связей, распределение энергии в молекуле, тип взаимодействия и т.д.



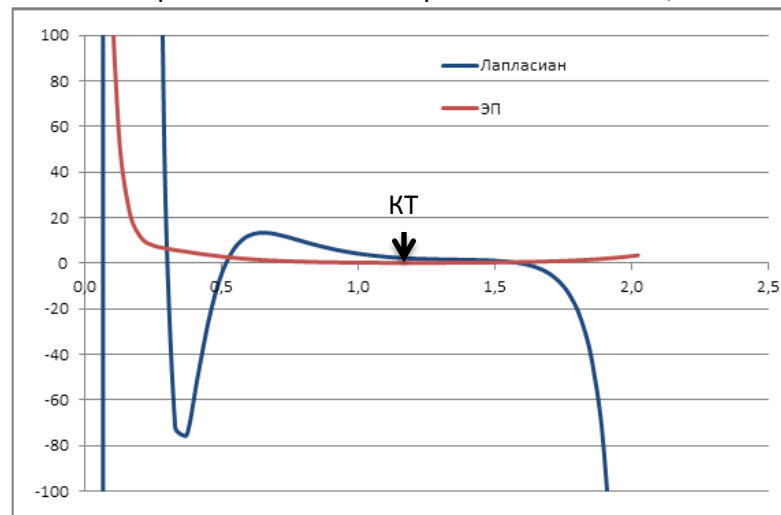
Карта лапласиана ЭП ромбического парацетамола вдоль водородной связи  $\text{NH}\cdots\text{O}$

Лапласиан ЭП позволяет выделить неявные особенности химической связи. Так значение  $|\lambda_3| \geq |\lambda_1|, |\lambda_2|$  что говорит об электростатическом типе взаимодействия. Из распределения лапласиана и неподеленных пар электронов кислорода O(1) можно приписать ему состояние, близкое к  $sp^3$  гибридизации.

Топологические характеристики связи O(1)-N(2) в критической точке (КТ).

Связь	$\rho$	$\Delta\rho$	R	d1	d2	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	$\epsilon$
O(1)-N(2)	0.146( 20)	2.221( 4)	2.068	1.242	0.826	-0.690	-0.670	3.580	0.03

Часто необходимо анализировать не только критические точки, но и весь путь связи



Распределение лапласиана ЭП вдоль линии связи O(1)-N(2), которое показывает уровневое строение атома кислорода (K, L – оболочки), переходящее в положительные значения вдоль линии связи и резко в отрицательные на атоме водорода.

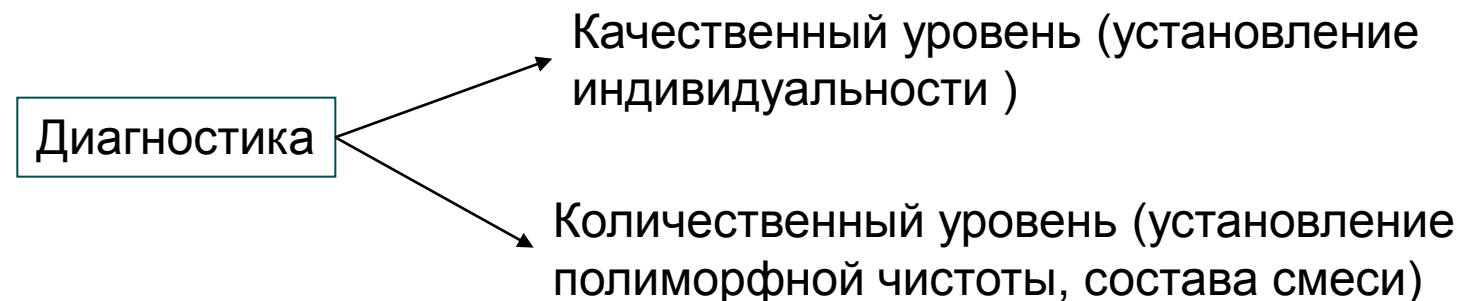


# Рентгенофазовый анализ лекарственных препаратов

Объекты – **молекулярные кристаллы** органических соединений, для которых характерны слабые межмолекулярные взаимодействия

After discovery of the first cases of polymorphism with dramatic differences in biological activity between two forms of the same drug ... no pharmaceutical manufacturer could neglect the problem (L. Borka . *Pharma. Acta Helv.*, 1991, **66**, 16-22.)

As polymorphs comprise different solids with different unit cells and different arrangements of molecules within the unit cell they have different fingerprints... Thus X-ray powder diffraction is probably the most definitive method for identifying polymorphs and distinguishing among them. (J. Bernstein. Polymorphism in Molecular Crystals. 2002)



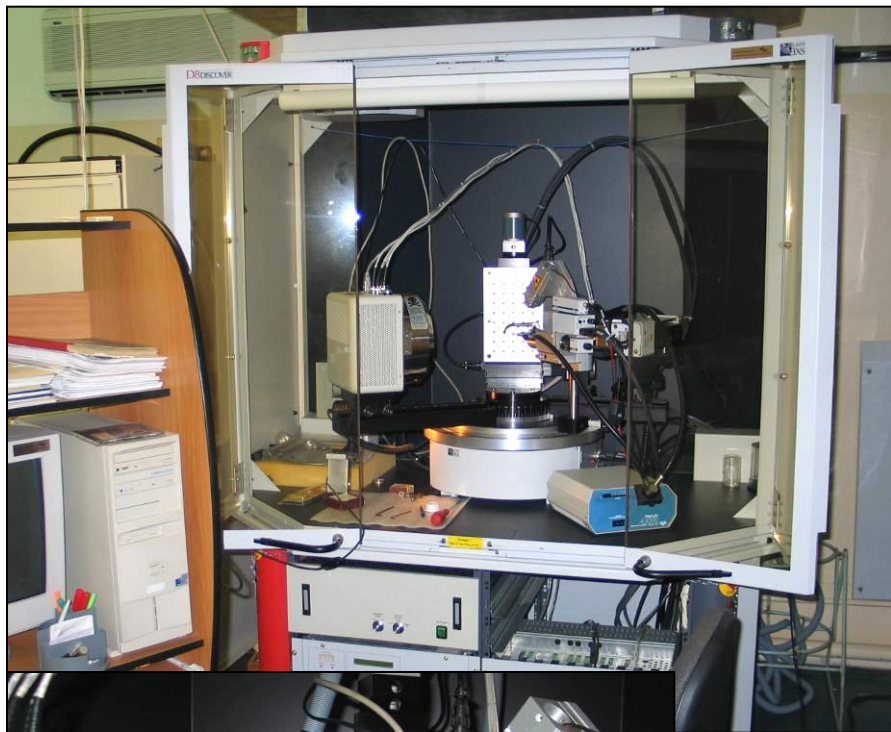
# Порошковый дифрактометр MP фирмы Stoe



Идентификация полиморфной модификации.  
Контроль фазовой чистоты.  
Определение фазового состава.  
Изучение фазовых превращений в широком интервале температур (примерно 100 - 900 К).  
Расшифровка и уточнение структур по порошку.

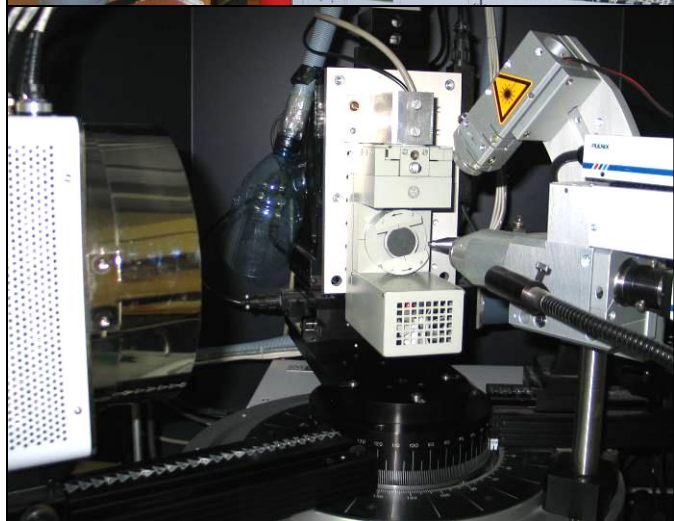
- Изогнутый германиевый монохроматор
- Излучение  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ )
- Съемка на просвет и на отражение
- Три позиции гониометра (геометрии съемки на просвет с фокусировкой на детекторе, Дебая-Шеррера, Брегга-Брентано,  $\theta:\theta$  и  $\theta:2\theta$ )
- Три вида детекторов (точечный, PS и IPDS).

# Порошковый дифрактометр с двухкоординатным детектором D8 – GADDS фирмы Bruker



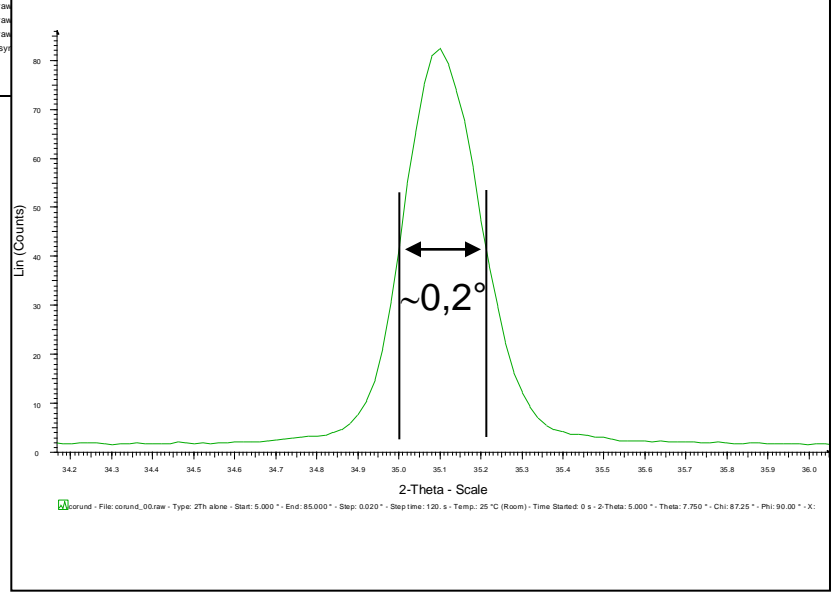
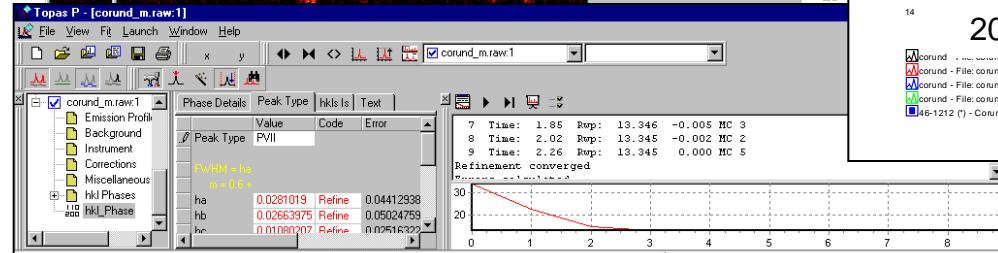
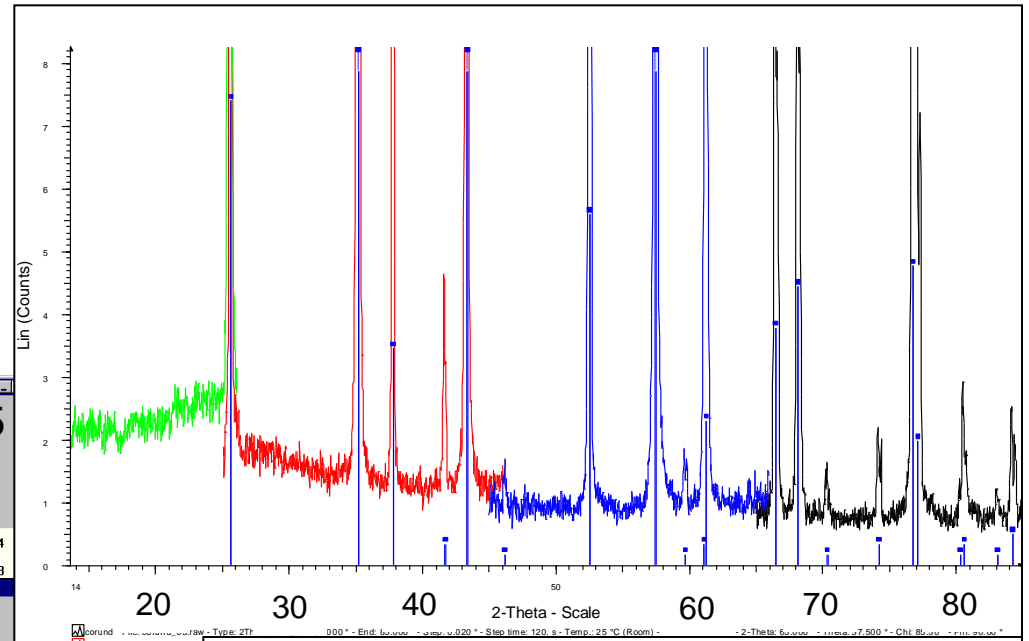
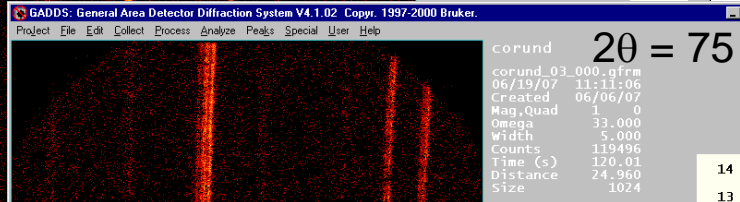
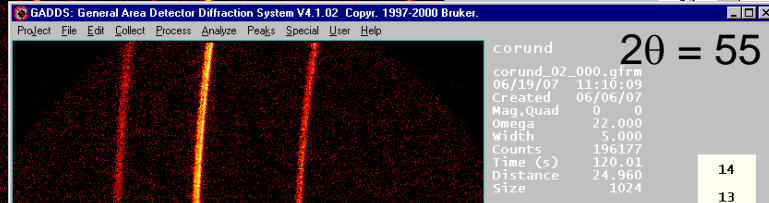
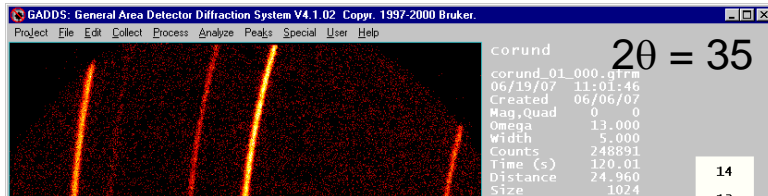
Идентификация полиморфной модификации.  
Контроль фазовой чистоты.  
Определение фазового состава.  
Текстура.  
Гомогенность распределения кристаллов по размерам.  
(качественно).

Изучение фазовых превращений в различных газовых средах.

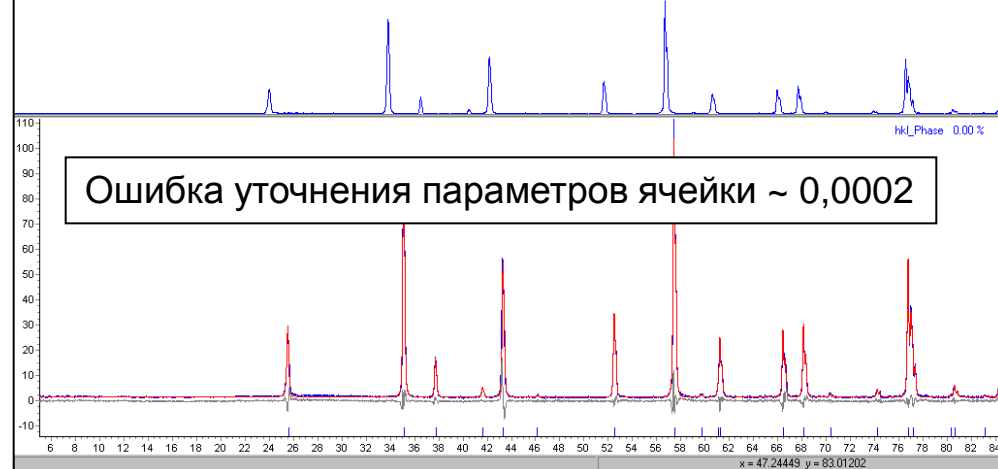


- Графитовый монохроматор
- Излучение  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ )
- Коллиматор (0,500, 0,300, 0,100 мм)
- Съёмка на просвет и на отражение
- Микродифракция
- Геометрия Дебая-Шеррера

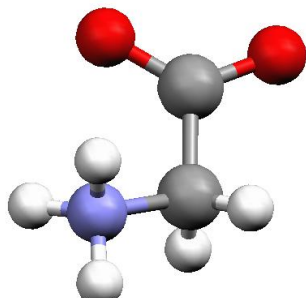
# Некоторые особенности съемки с двухкоординатным детектором



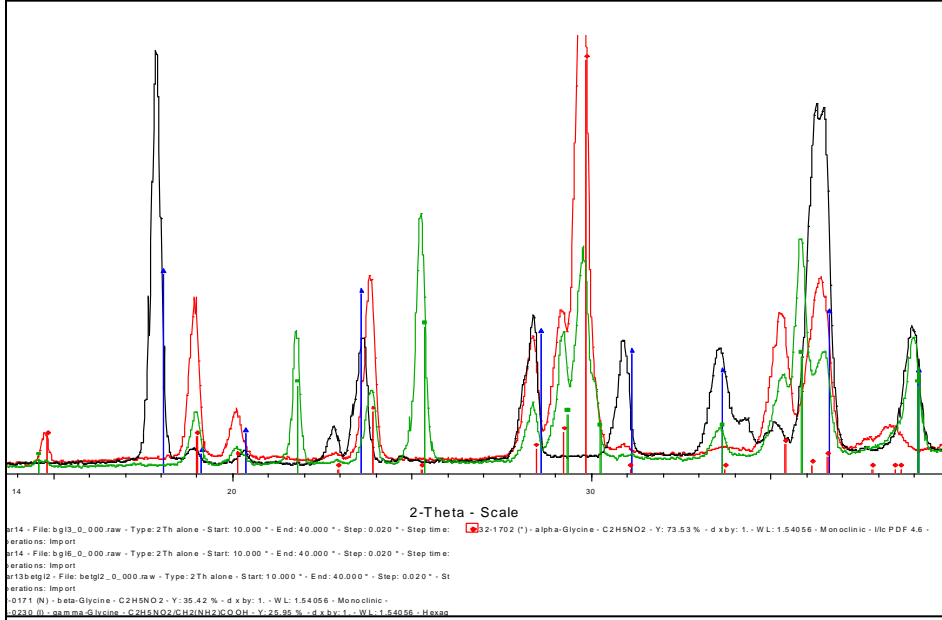
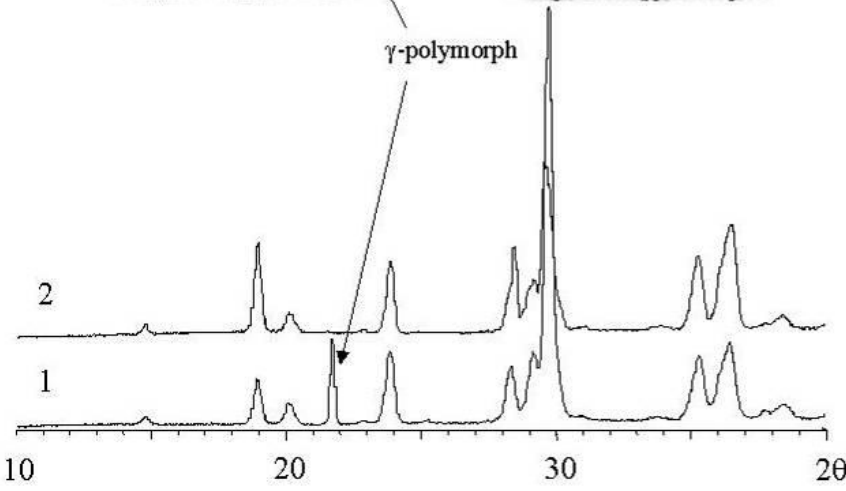
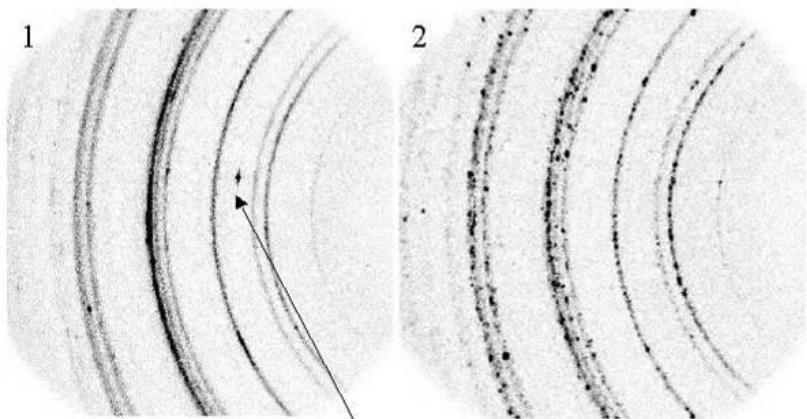
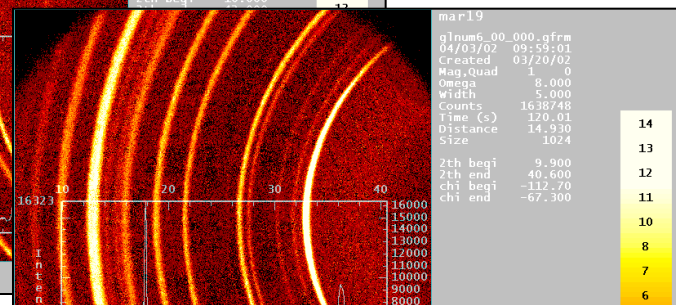
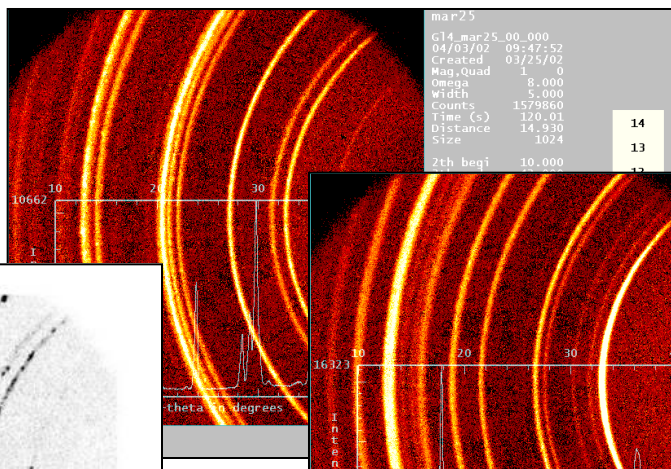
Ошибка уточнения параметров ячейки ~ 0,0002



# Полиморфизм глицина



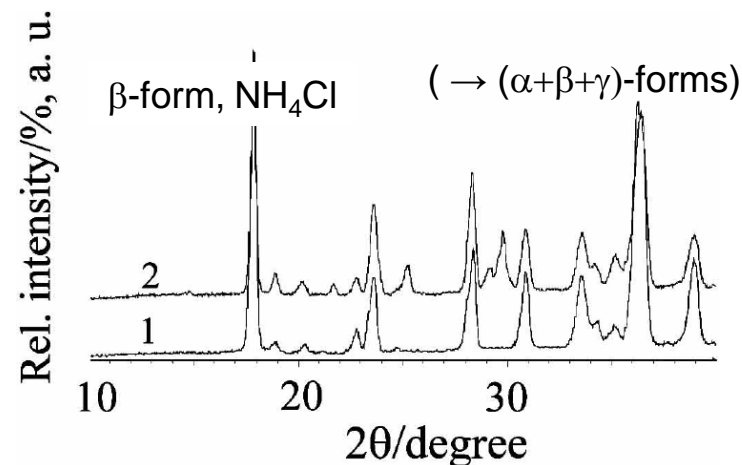
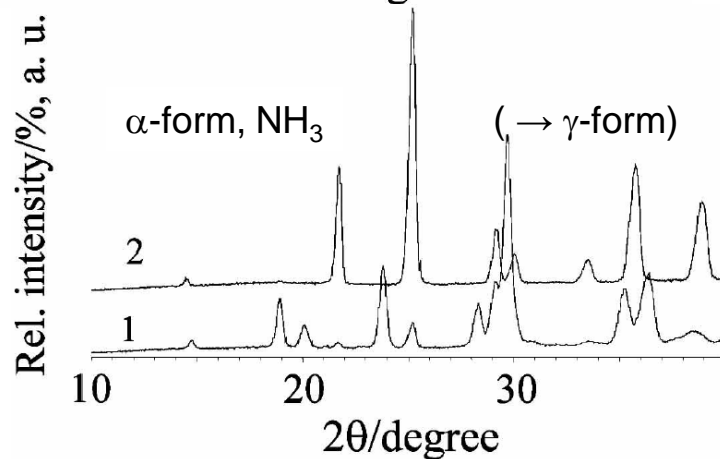
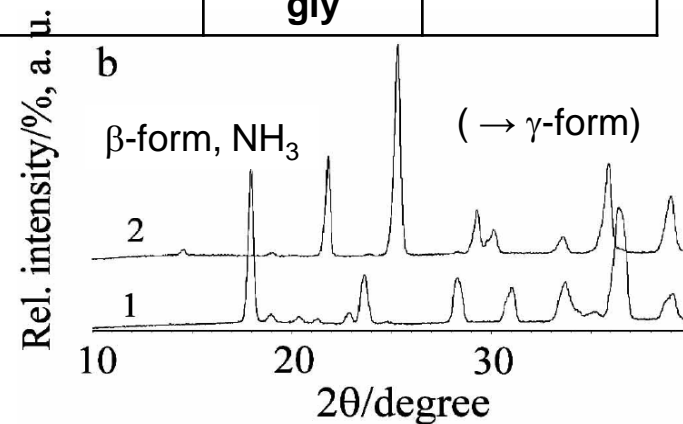
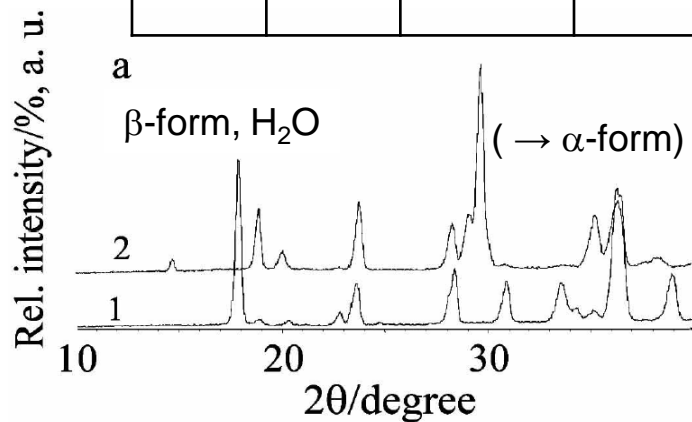
$\alpha$  – глицин ( $P2_1/n$ )  
 $\beta$  – глицин ( $P2_1$ )  
 $\gamma$  – глицин ( $P3_1$ )



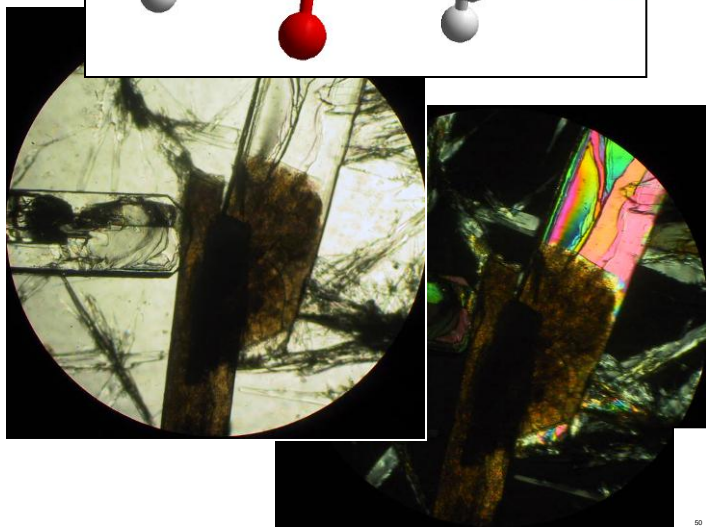
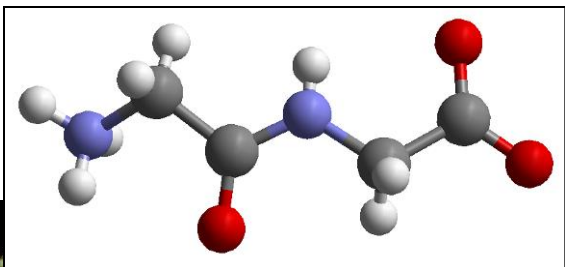
Дифрактограммы трех полиморфов глицина

# Полиморфизм глицина

	EtOH	CH <sub>3</sub> CO OH	NH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> O	NH <sub>4</sub> Cl	HCl
<b>α-gly</b>	α-gly	α-gly	α-gly	α-gly	α-gly	α-gly	gly x HCl
<b>α-gly</b>	α-gly	α-gly	α-gly	α-gly	γ-gly	α-gly	gly x HCl
<b>γ-gly</b>	γ-gly	γ-gly	γ-gly	γ-gly	γ-gly	γ-gly	gly x HCl
<b>β-gly</b>	β-gly	β-gly	β-gly	α-gly	γ-gly	(α+β+γ)- gly	gly x HCl

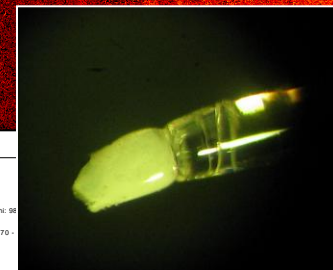
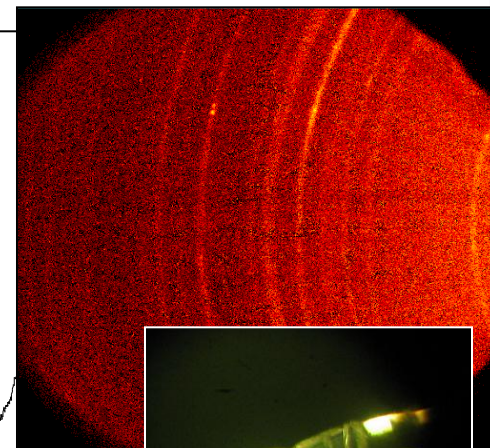
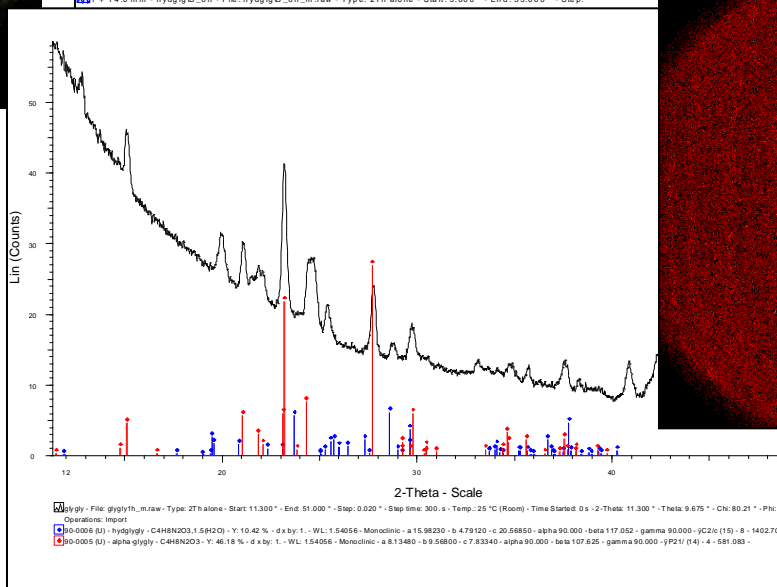
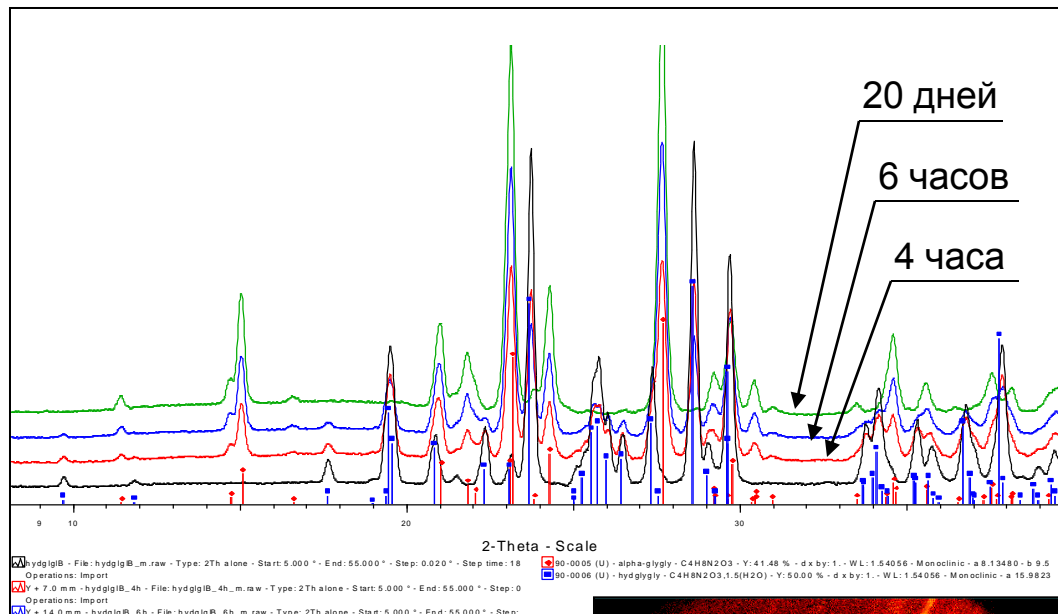


# Глицилглицин и гидрат глицилглицина, дегидратация

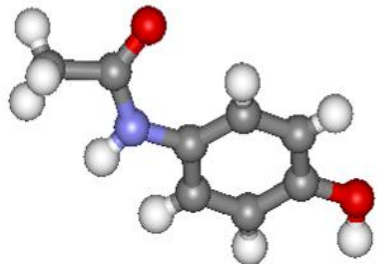
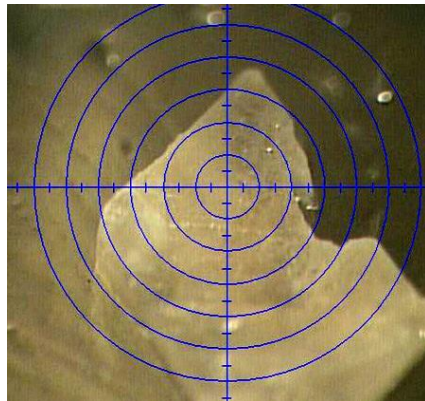


Гидрат глицилглицина  
неустойчив при нормальных  
условиях

Дегидратация идет с образо-  
ванием  $\alpha$ -модификации  
глицилглицина

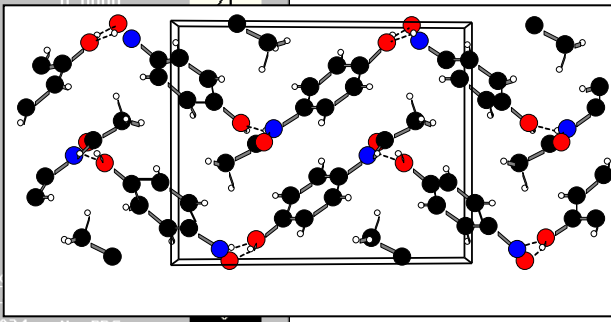
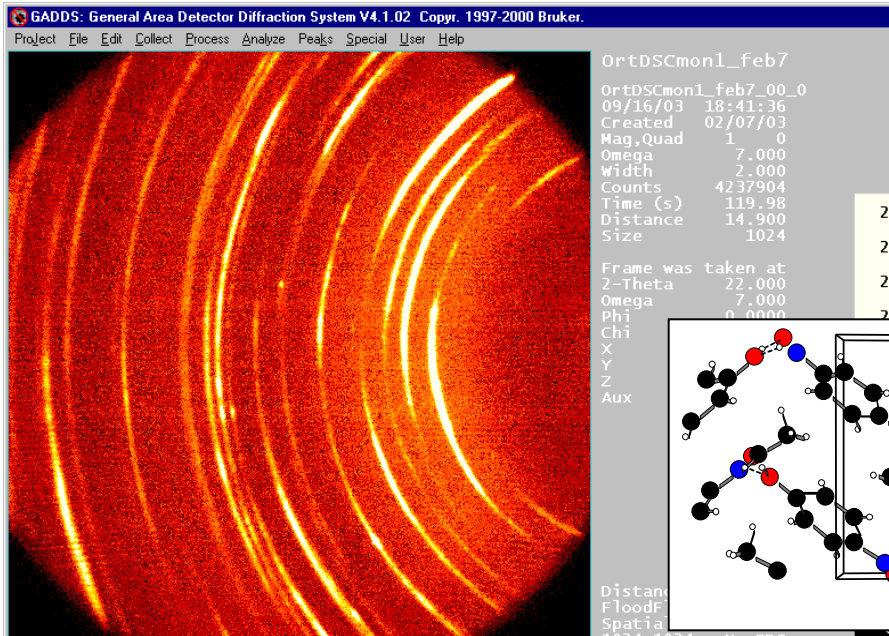
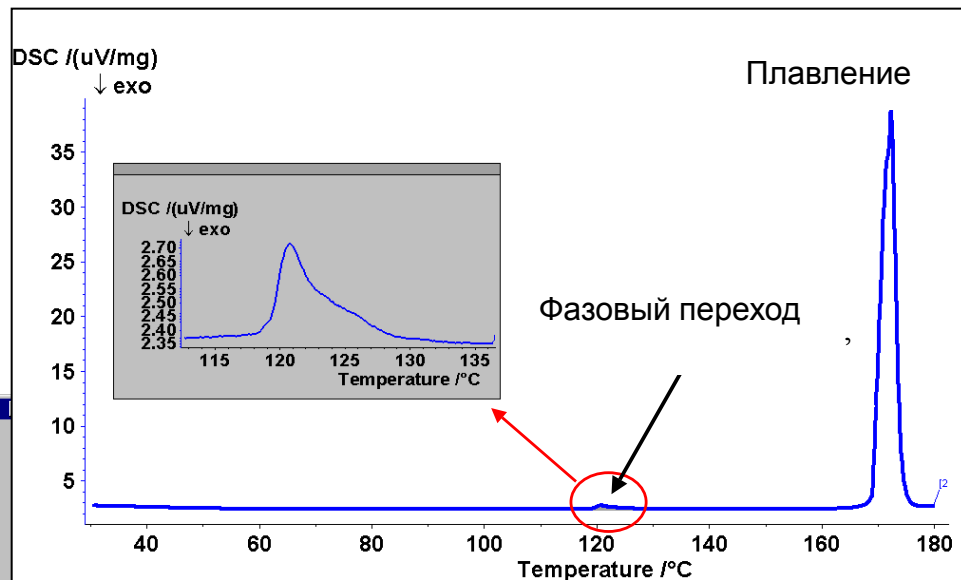


# Полиморфизм парацетамола

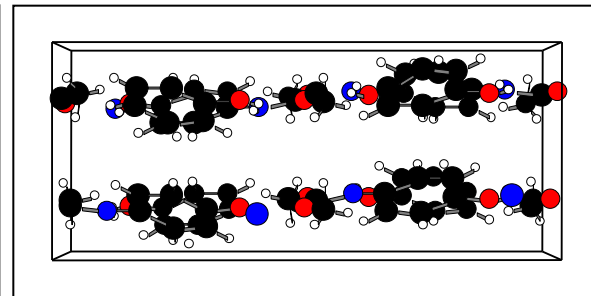


Монокристалл ромбического парацетамола после фазового перехода (на столике дифрактометра).

Фрейм, снятый после фазового перехода монокристалла



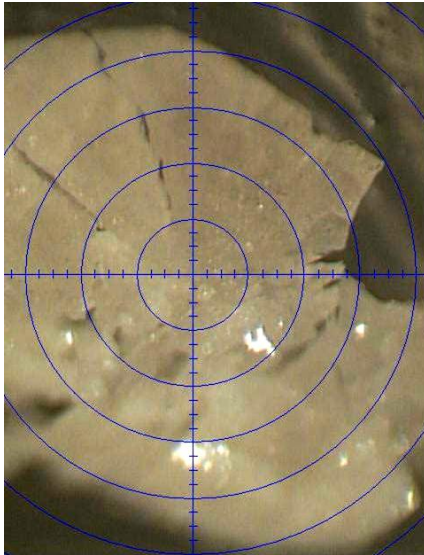
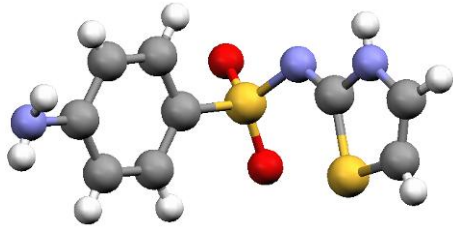
Моноклинный парацетамол



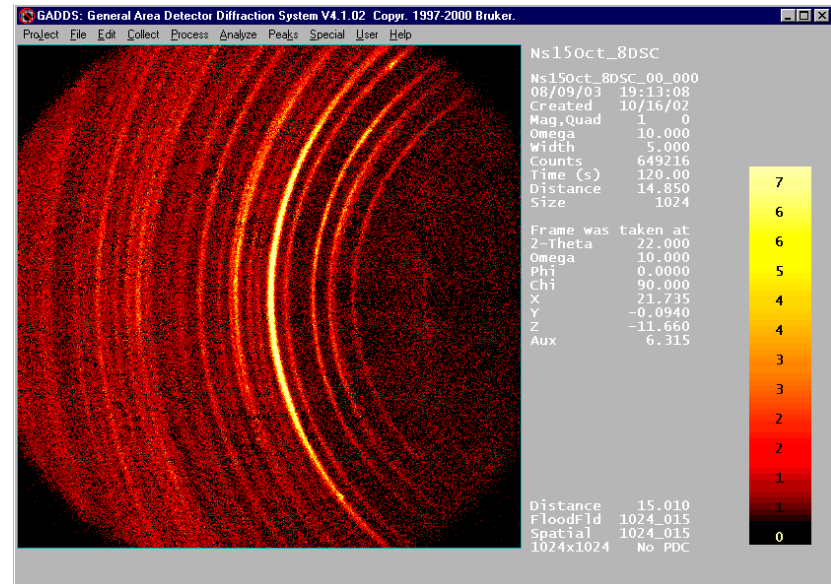
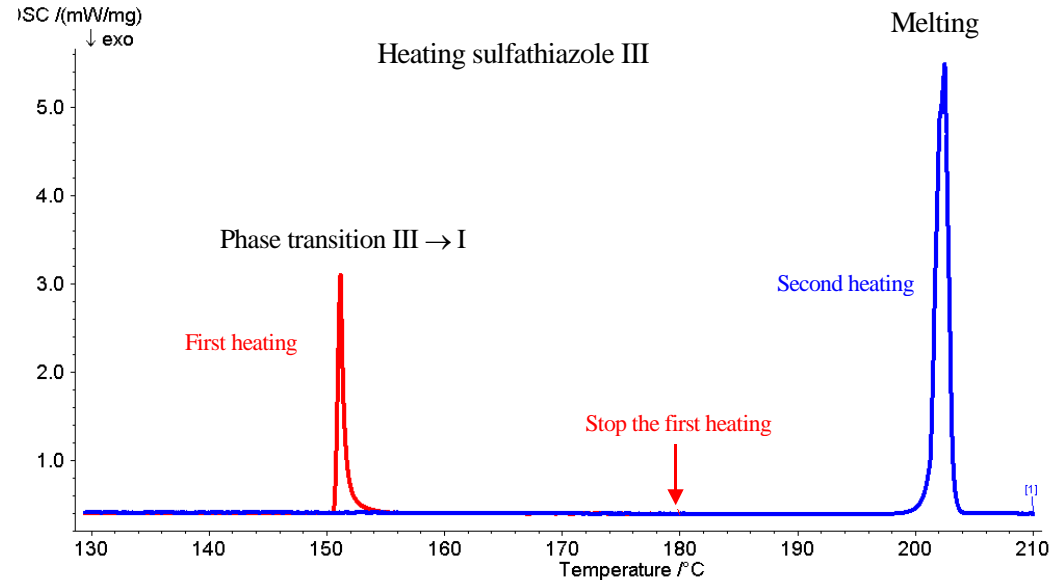
Ромбический парацетамол



# Полиморфизм сульфатиазола

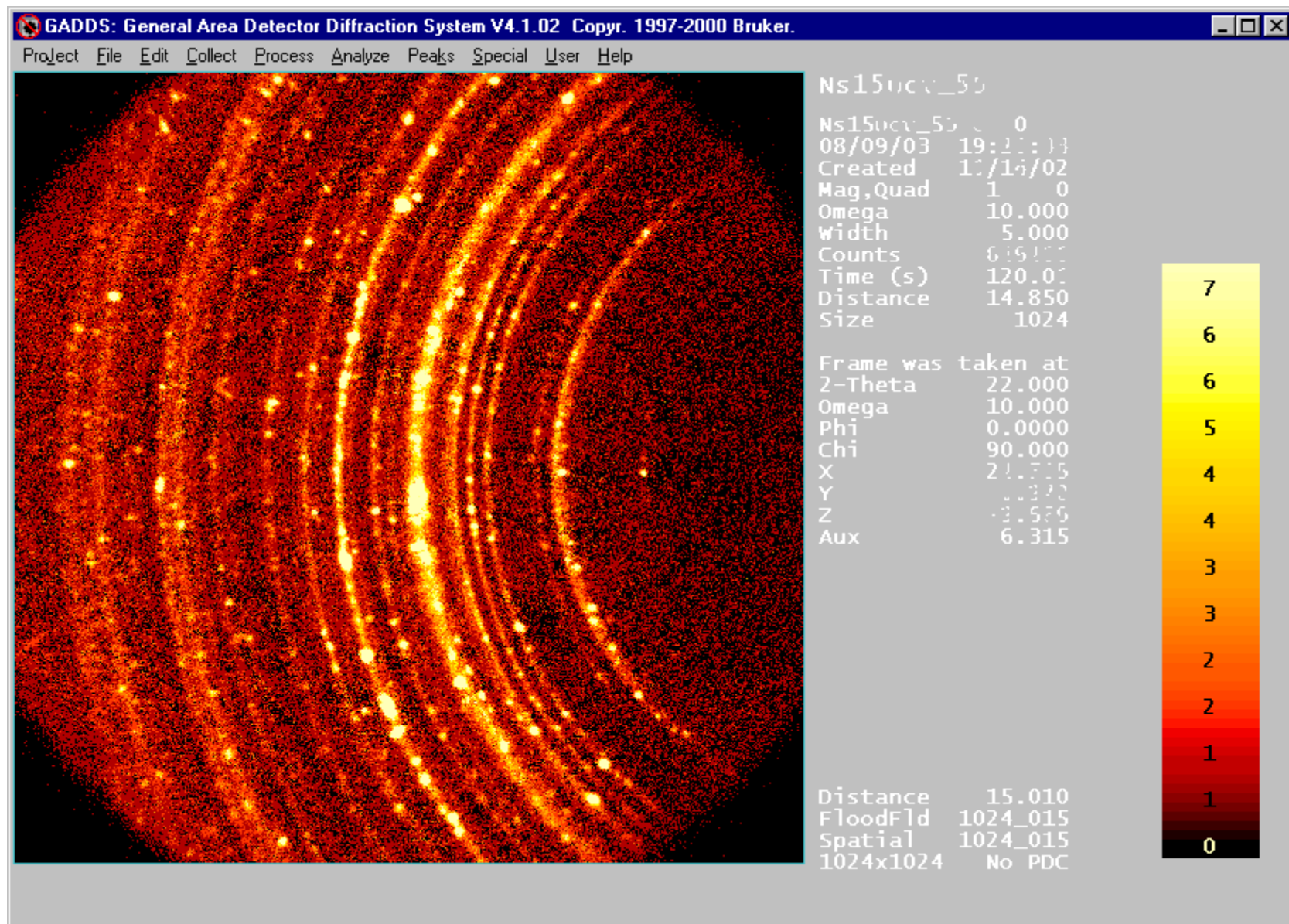


Сульфатиазол (монокристалл после фазового перехода III → I), изображение с видеокамеры дифрактометра. Образец сохранил форму. Следов плавления нет. Разрушения произошли в процессе фазового перехода.

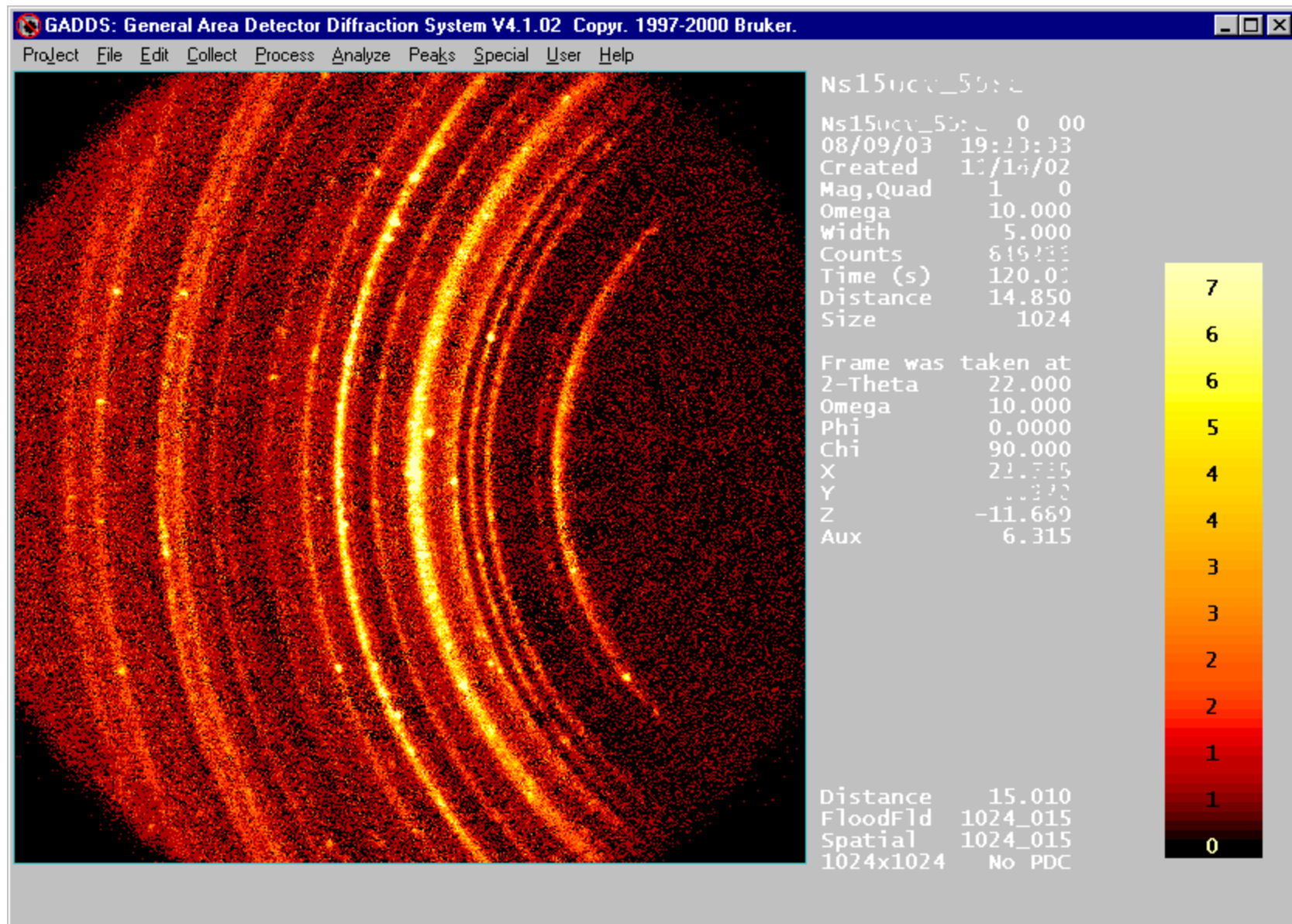


Фрейм, снятый после фазового перехода монокристалла (III → I).

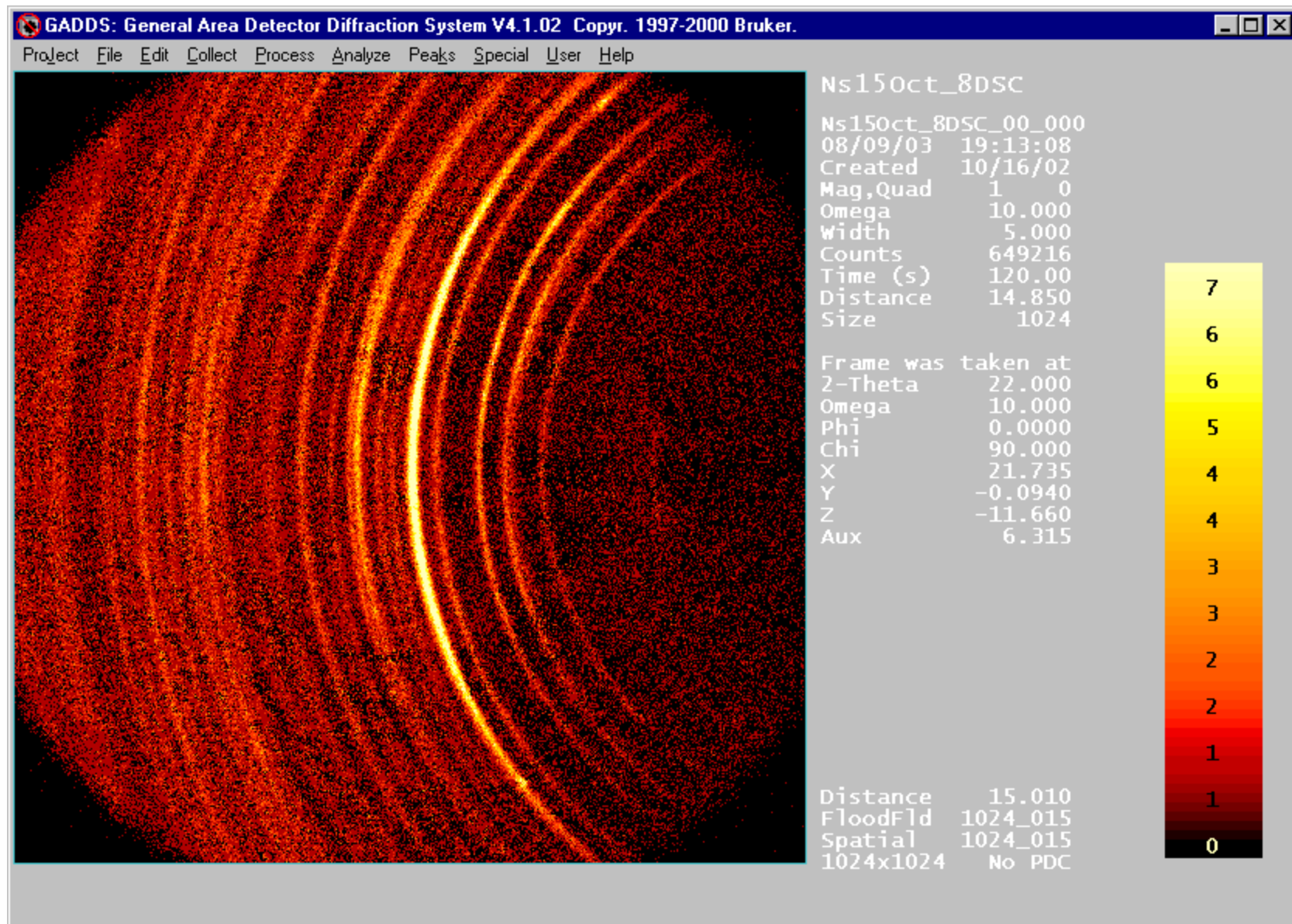
# Сульфатиазол III



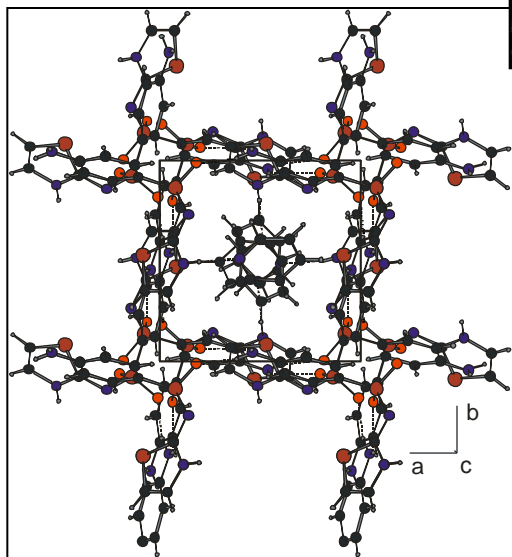
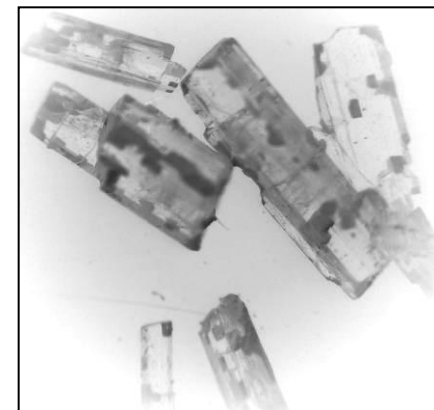
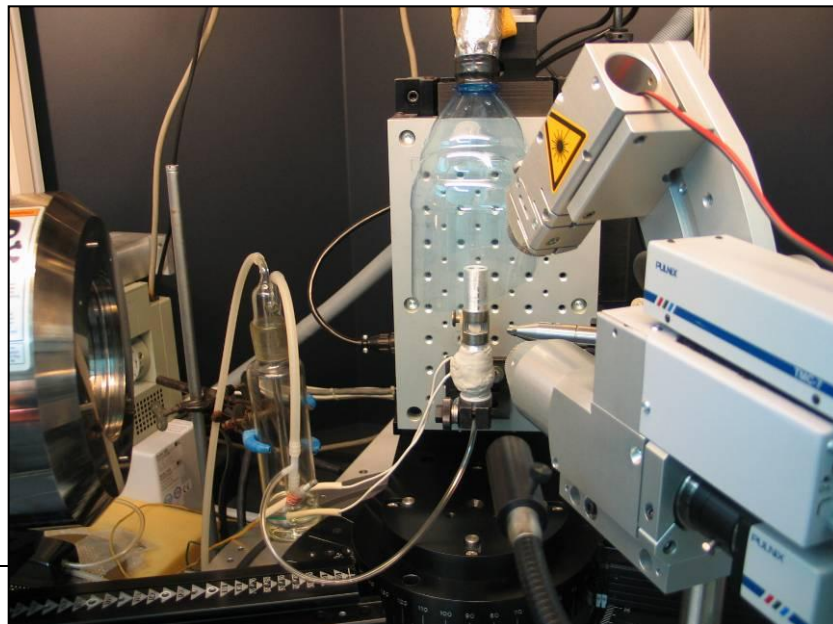
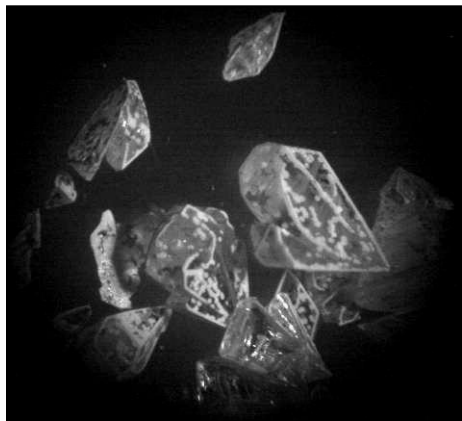
# Сульфатиазол III после растирания



# Сульфатиазол I после фазового перехода при нагревании формы III

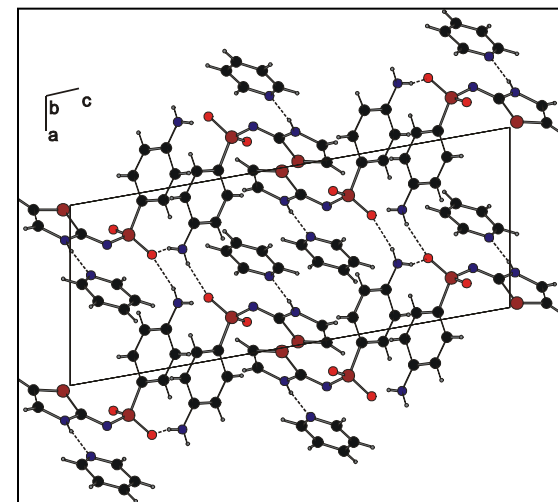


# Две полиморфные модификации аддукта сульфатиазола с пиридином



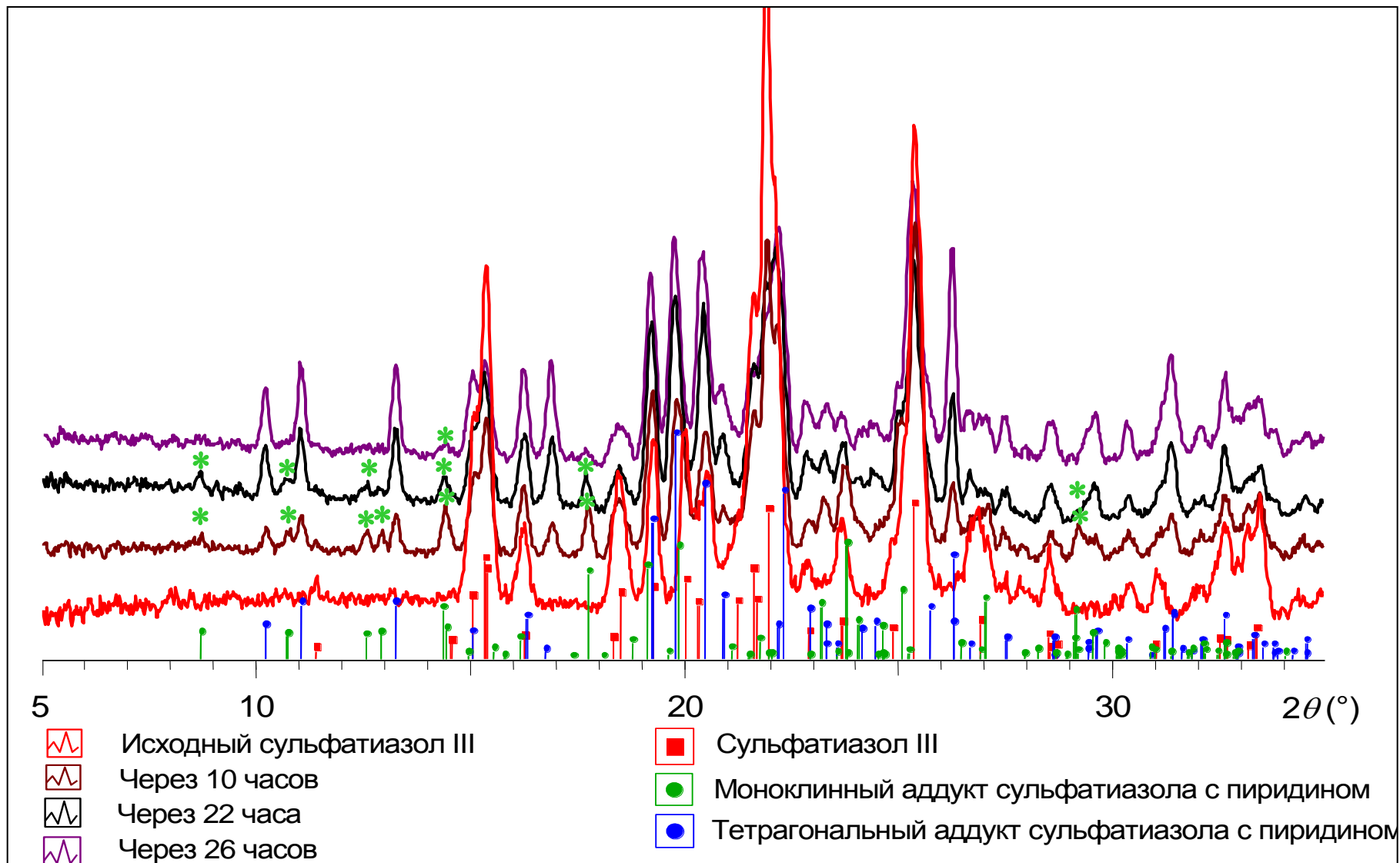
Тетрагональный аддукт ( $P4_1$ )

Изучение превращения чистого сульфатиазола (I и III) в аддукт в парах пиридина *in situ*



Моноклинный аддукт ( $P2_1/c$ )

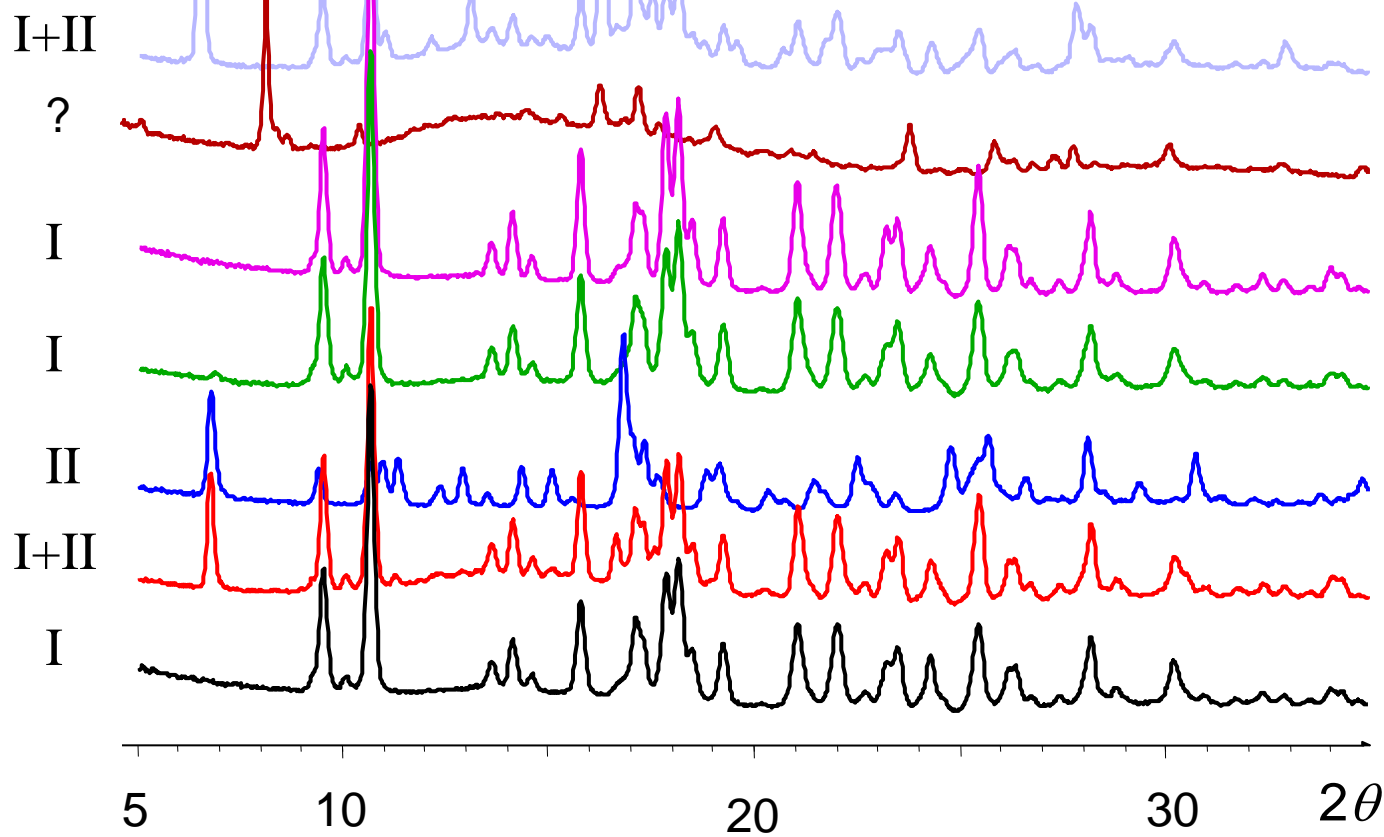
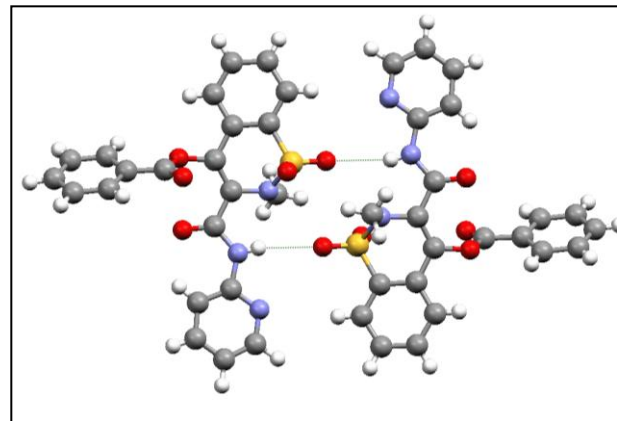
# Две полиморфные модификации аддукта сульфатаиазола с пиридином



# Бензоата пироксикама

**I** -  $P2_1/n$ ,  $Z = 4$ ,  
 $a = 11,106(3) \text{ \AA}$ ,  
 $b = 16,5606(16) \text{ \AA}$ ,  
 $c = 12,0351(18) \text{ \AA}$ ,  
 $\beta = 111,463(12)^\circ$ ,  
 $V = 2060,0(7) \text{ \AA}^3$

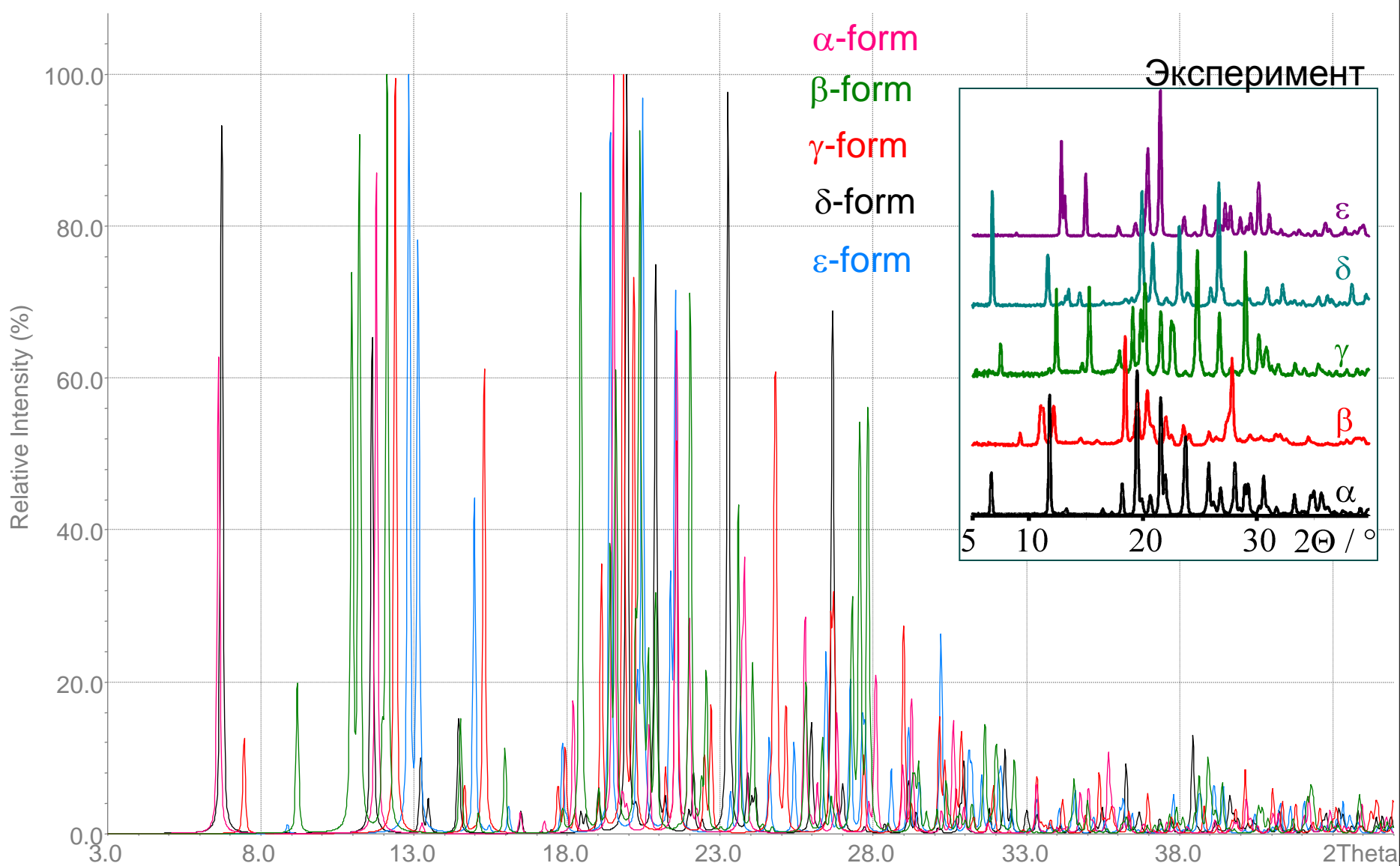
**II** -  $C2/c$ ,  $Z = 8$ ,  
 $a = 18,902(11) \text{ \AA}$ ,  
 $b = 9,228(4) \text{ \AA}$ ,  
 $c = 26,323(13) \text{ \AA}$ ,  
 $\beta = 96,56(4)^\circ$ ,  
 $V = 4565,5(6) \text{ \AA}^3$



-  из диоксана
-  из пиридина
-  из ацетонитрила
-  из ацетона
-  из хлороформа
-  из бензола
-  из этилацетата

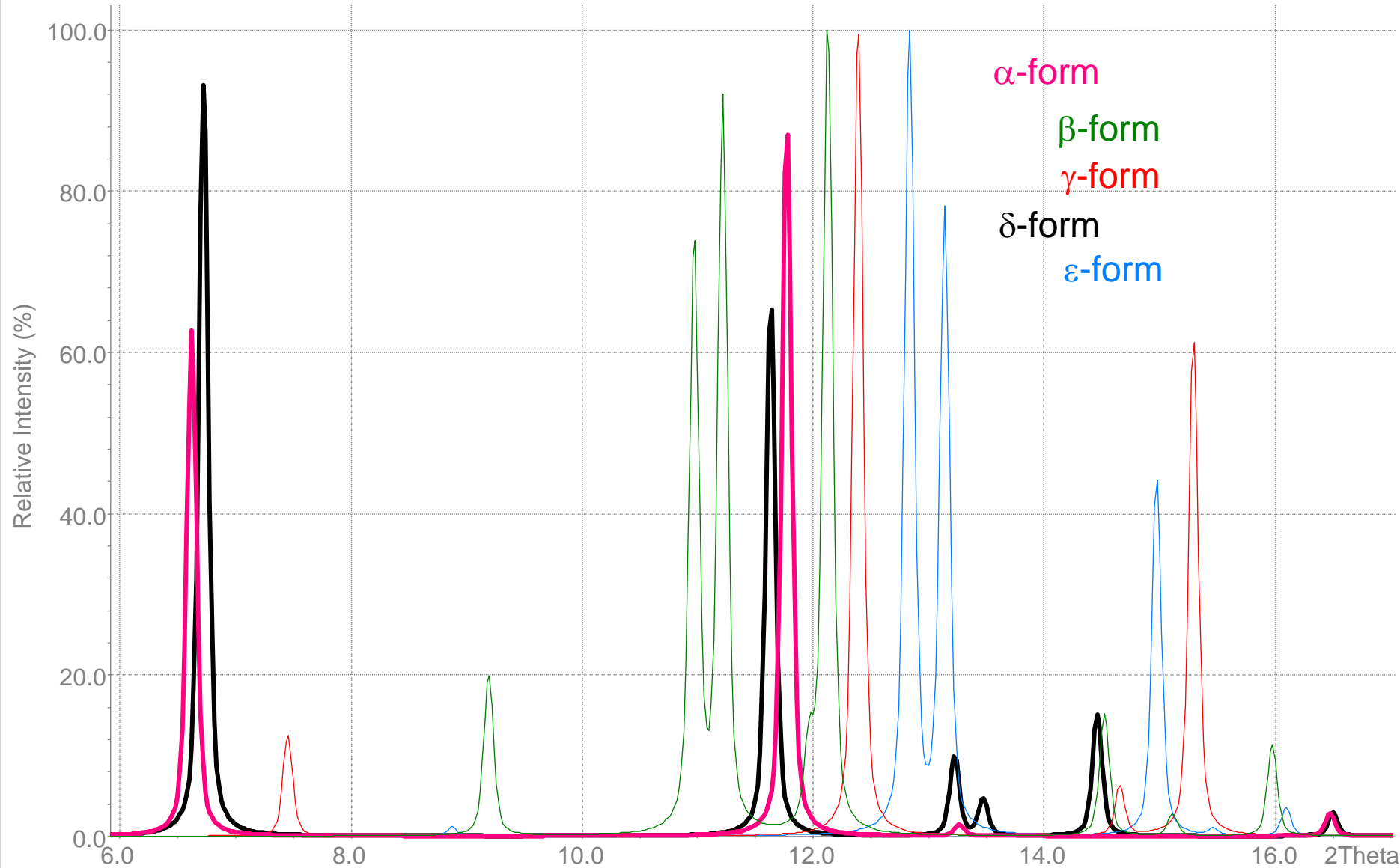
# Полиморфизм хлорпроамида

STOE Powder Diffraction System



Расчетные дифрактограммы полиморфов хлорпроамида





Расчетные дифрактограммы полиморфов хлорпропамида

## Полиморфизм хлорпроамида

При варьировании условий кристаллизации (состав смеси, скорость охлаждения), хлорпроамид кристаллизуется в различных полиморфных модификациях или как **смесь модификаций**.

Один и тот же полиморф может кристаллизоваться из разных растворителей.

### CSD – BEDMIG (Koo, C.H. et al., 1980)

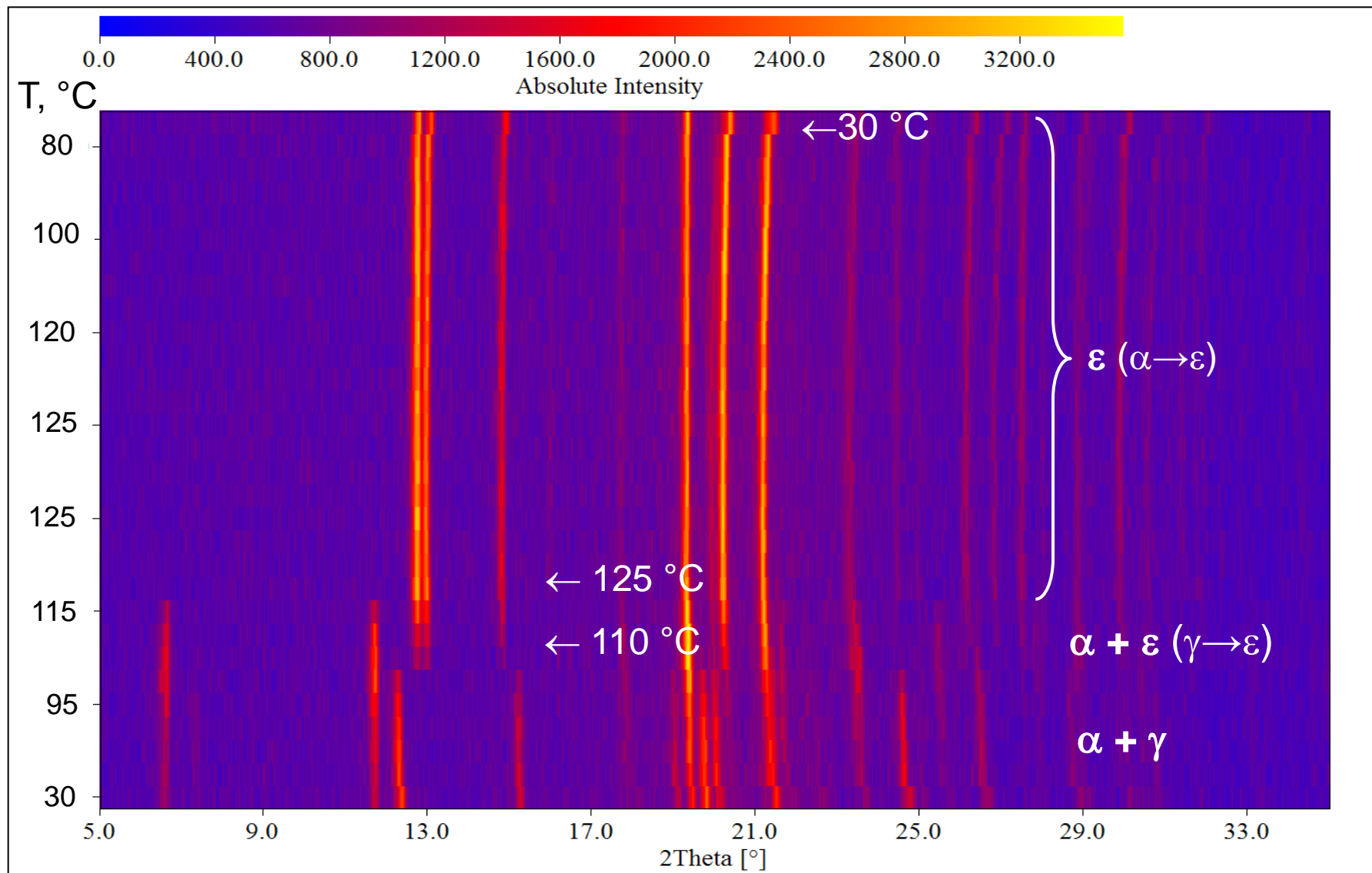
Burger, A. 1975	Simmons, D.L. et al. 1973	De Villiers, M.M., Wurster, D.E. 1999
I	A	C
II	B	B
III	C	A
IV		
V		

### PDF-2 (2000)

(13 штук, все «Questionable»)

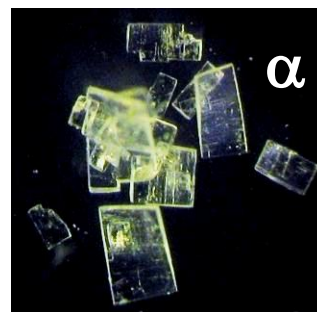
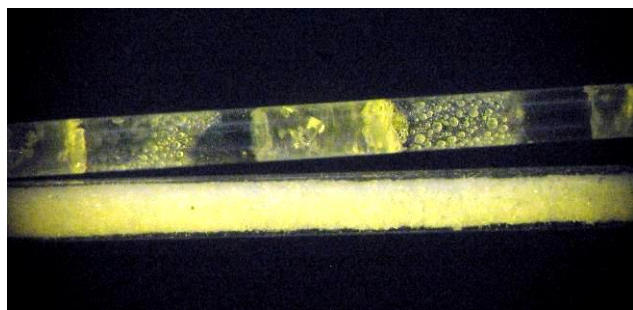
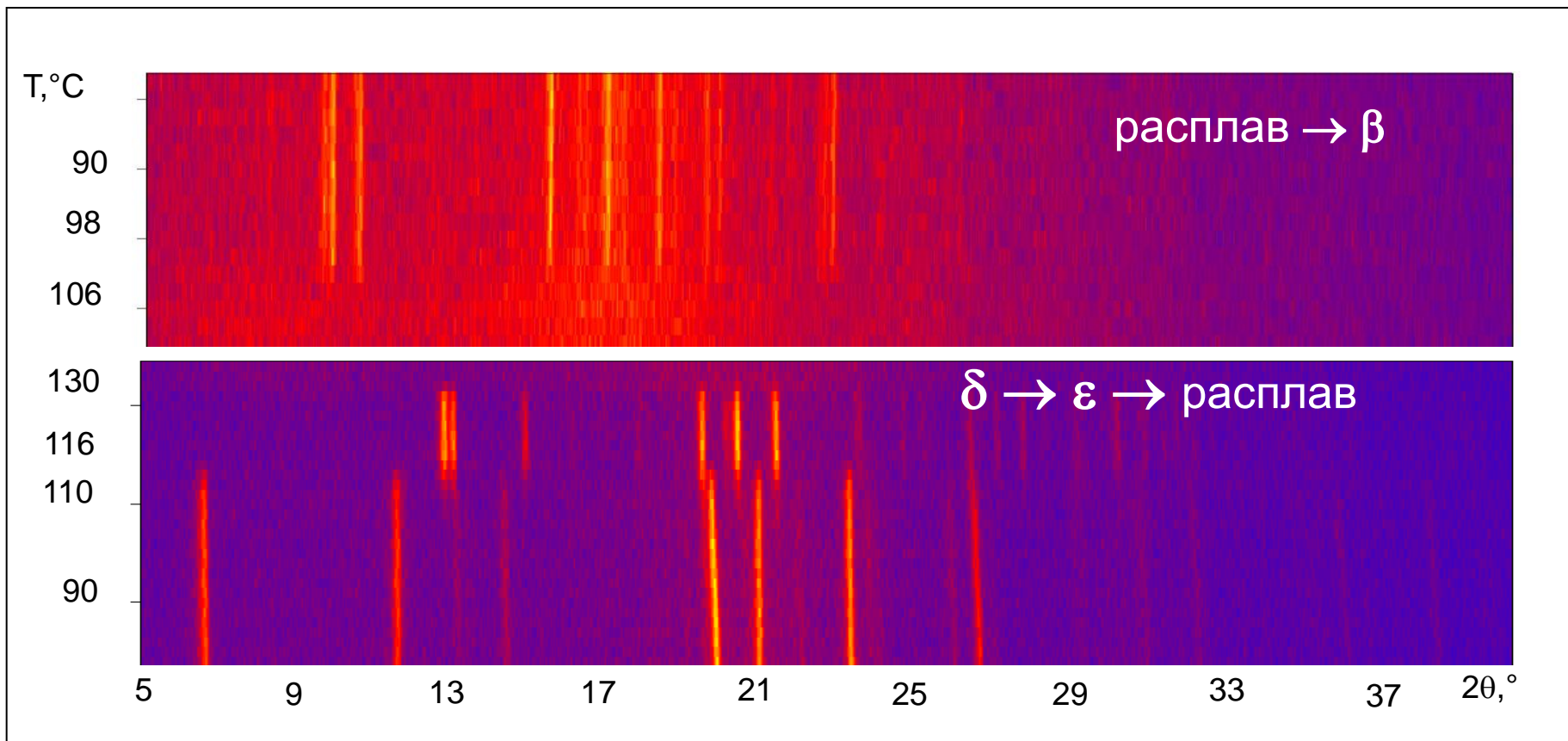
33-1578		(Rose, H.)
34-1877	V	
34-1878	II	
34-1879	IV	(Al-Saied, S. Riley, G. 1982)
34-1881	I	
34-1882	III	
35-1966	A	
35-1967	V	
35-1968	IV	(Ueda, H. 1984)
35-1969	III	
35-1970	II	
35-1971	I	
35-1972	B	

# Переходы в хлорпропамиде при нагревании



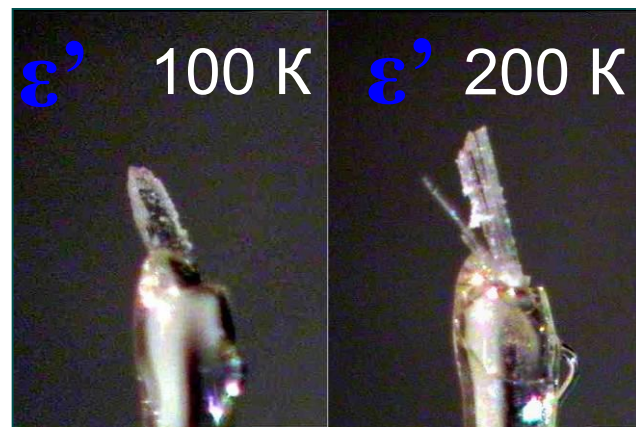
Stoe MP (детектор IPDS, высокотемпературная печь, капилляр)

# Переходы в хлорпропамиде при нагревании



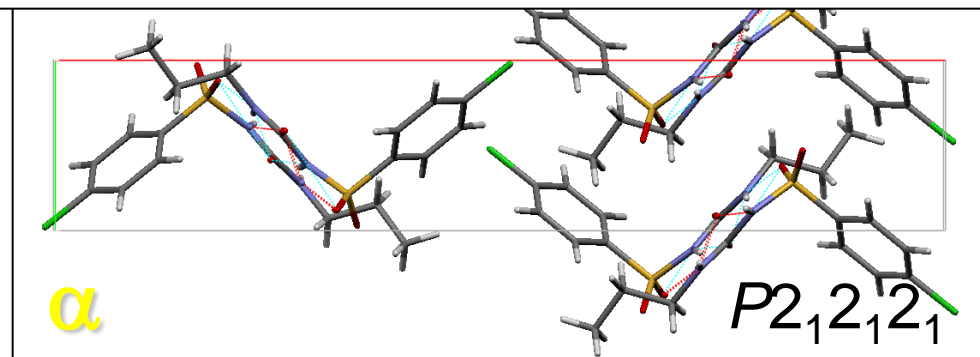
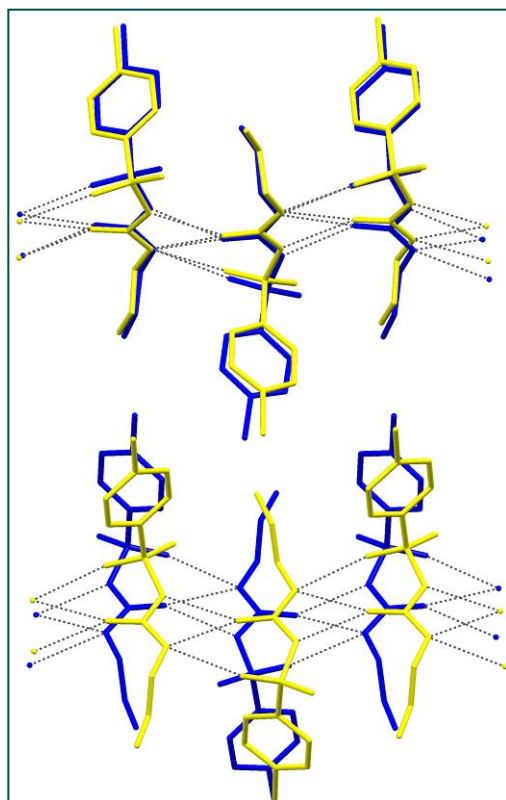
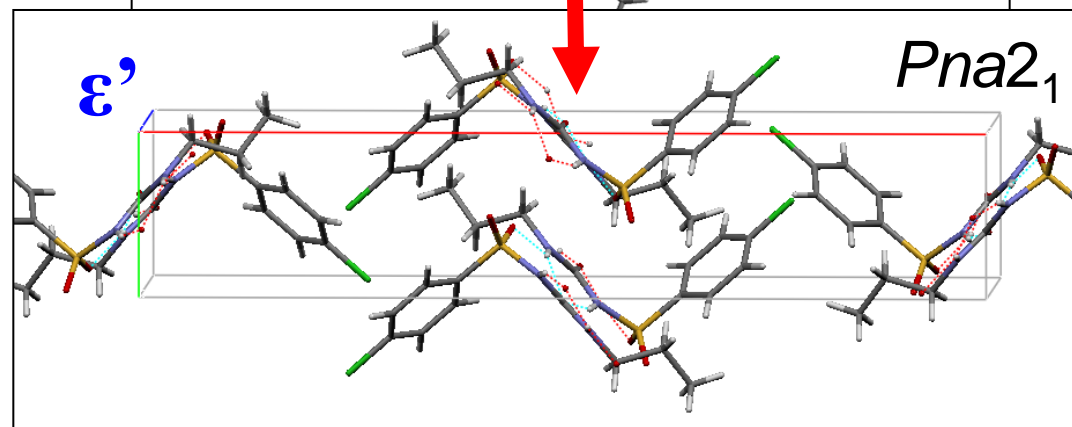
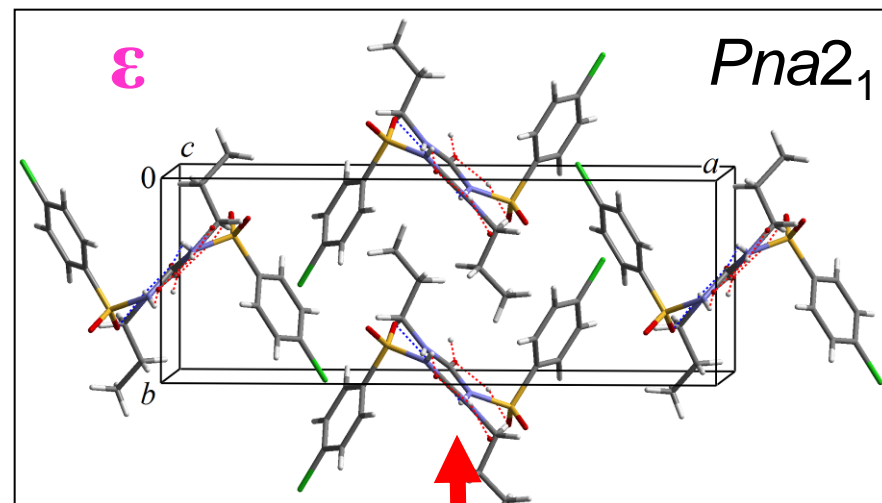
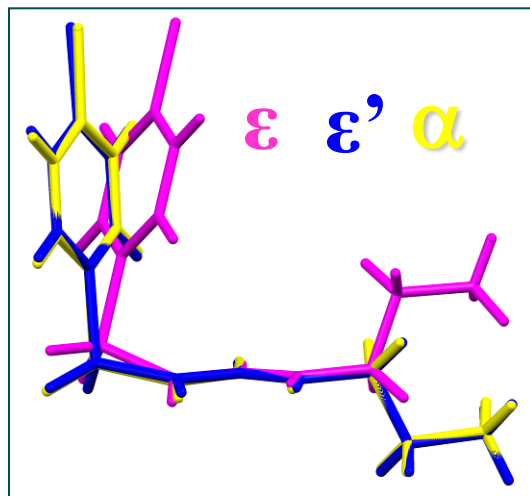
# Обратимый полиморфный переход $\epsilon$ -формы в $\epsilon'$ -форму

Кристаллографические данные разных полиморфных модификаций хлорпроамида.

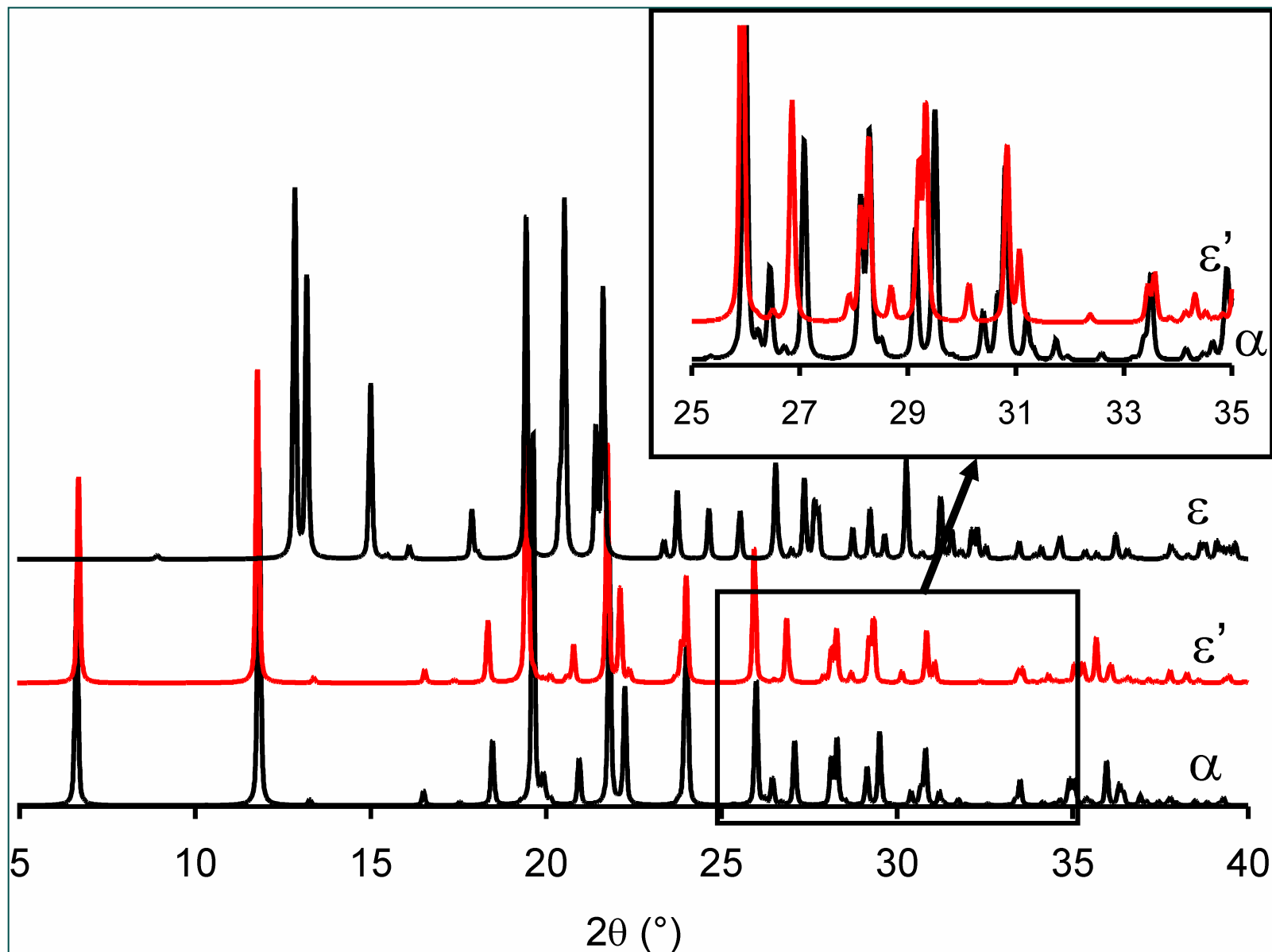


Полиморф	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\epsilon$	$\epsilon'$ (100 K)
Простр. группа	$P2_12_12_1$	$Pbca$	$P2_1$	$Pbca$	$Pna2_1$	$Pna2_1$
Z	4	8	2	8	4	4
$a$ , Å	<b>26.673(6)</b>	14.777(3)	6.126(2)	<b>9.3198(4)</b>	19.912(1)	<b>26.435(2)</b>
$b$ , Å	<b>5.230(2)</b>	<b>9.316(4)</b>	<b>8.941(6)</b>	10.3218(3)	7.3459(4)	<b>5.1398(4)</b>
$c$ , Å	<b>9.088(2)</b>	19.224(5)	12.020(4)	<b>26.266(1)</b>	<b>9.1384(4)</b>	<b>9.0845(6)</b>
$\beta$ , °	90	90	99.68(3)	90	90	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	1267.6(6)	2646(1)	648.9(5)	2526.7(2)	1336.7(1)	1234.3(2)
Плотность (мг м <sup>-3</sup> )	1.450	1.389	1.416	1.455	1.375	1.489
Ориентация хвоста	I	II	II	I	II	I
Ориентация пропильного хвоста	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>gauche</i>	<i>trans</i>	<i>trans</i>
Тип Н-связанных лент	<b>Z</b>	$\pi$	<b>Z</b>	<b>Z</b>	<b>Z</b>	<b>Z</b>

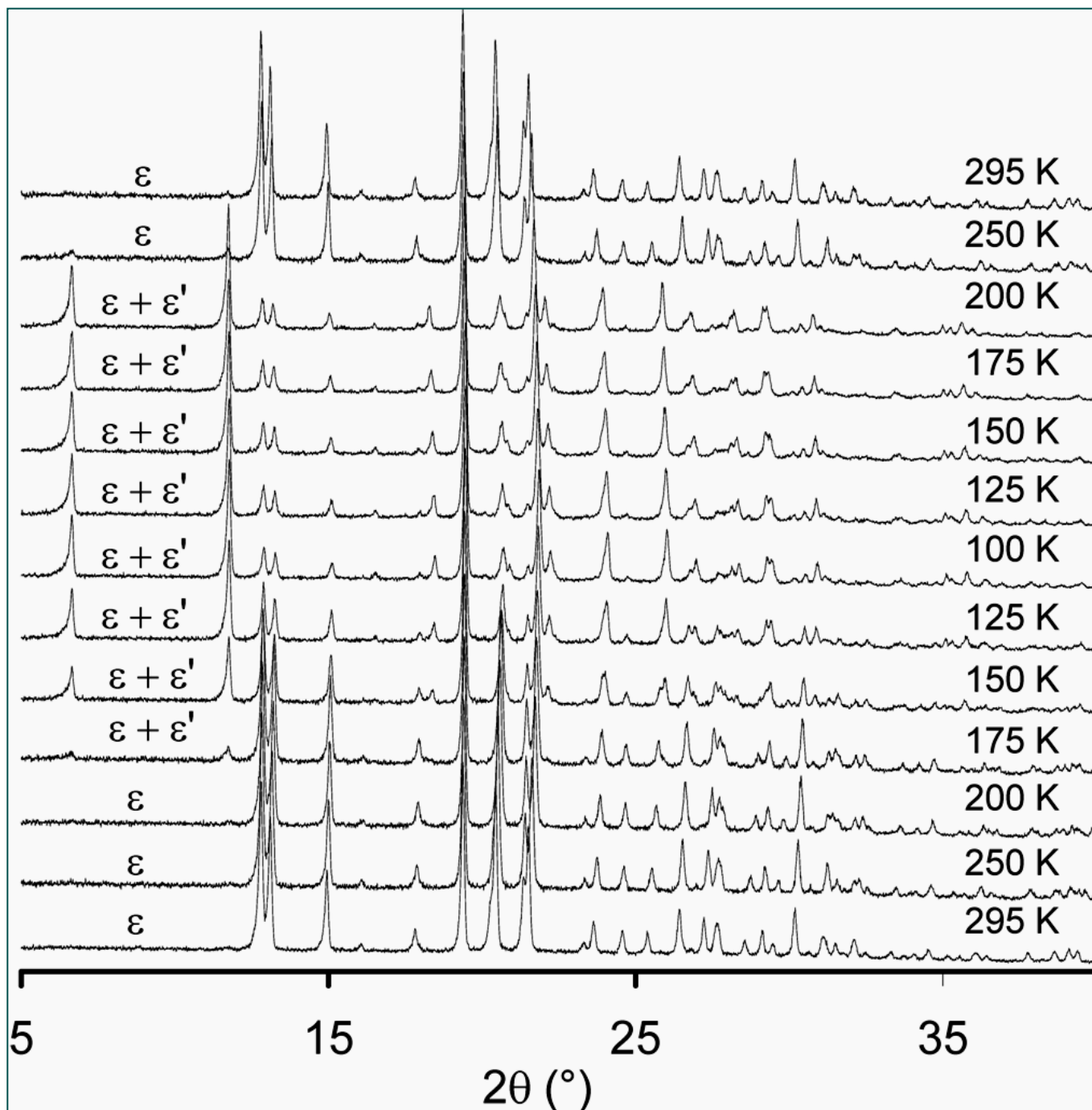
# Сравнение $\epsilon'$ -формы с другими формами



# Сравнение расчетных дифрактограмм



Дифрактограммы,  
полученные при  
охлаждении и  
обратном  
нагревании  
образца в  
капилляре  
потоком азота  
нужной  
температуры.



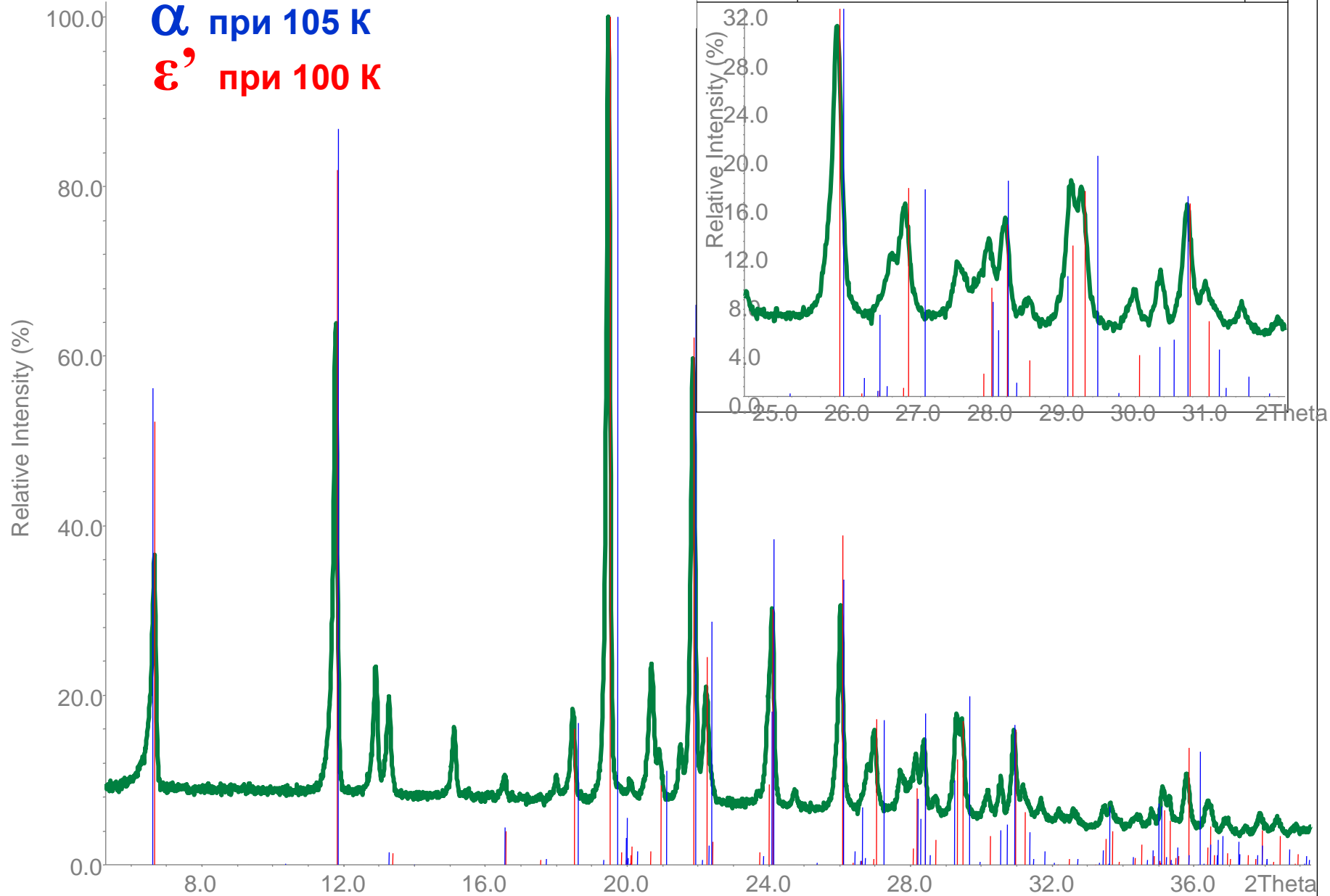


# Экспериментальная дифрактограмма при 100 К

STOE Powder Diffraction System

$\alpha$  при 105 К

$\epsilon'$  при 100 К



# Определение фазового состава смеси полиморфов



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 39 (2005) 1–7

JOURNAL OF  
PHARMACEUTICAL  
AND BIOMEDICAL  
ANALYSIS

[www.elsevier.com/locate/jpba](http://www.elsevier.com/locate/jpba)

## Quantitative determination of polymorphic composition in intact compacts by parallel-beam X-ray powder diffractometry II Data correction for analysis of phase transformations as a function of pressure

of compaction is best accomplished using whole, intact compacts and employing suitable data corrections for the effects associated with the analysis of consolidated samples.

Thanks to recent advances in auxiliary PXRD equipment, standard laboratory instruments can be easily integrated with

Задача поставлена некорректно, выделенные для характеристики пики могут принадлежать другим, не описанным в статье, полиморфам хлорпропамида.

of approximately  $0.2^\circ$  for Cu  $K\alpha$  wavelength radiation [8]. Illumination of samples with parallel beams eliminates the data artifacts associated with traditional Bragg–Brentano instrument configurations [2,3,9]. Recently, this setup was

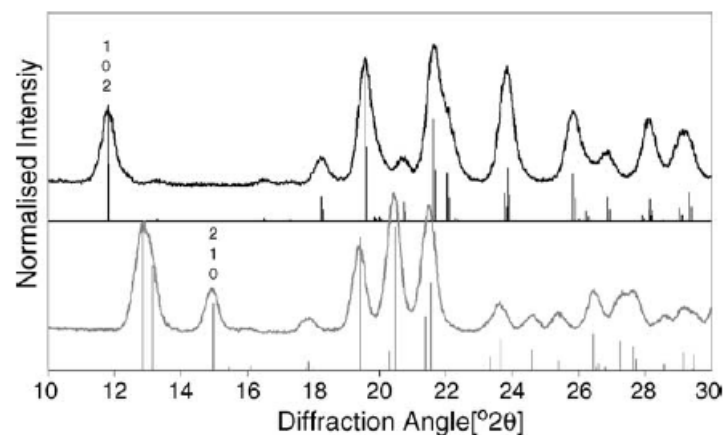
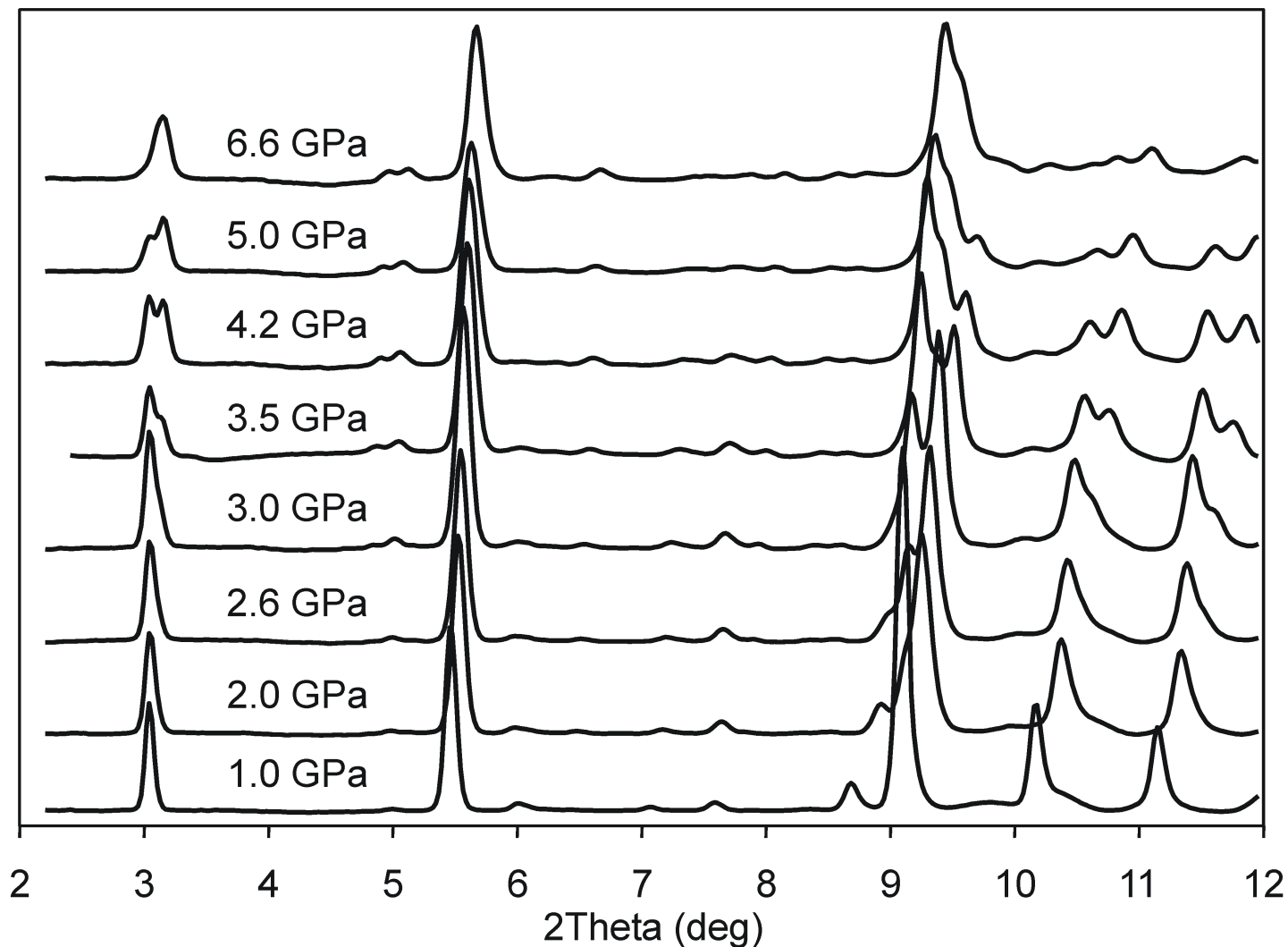
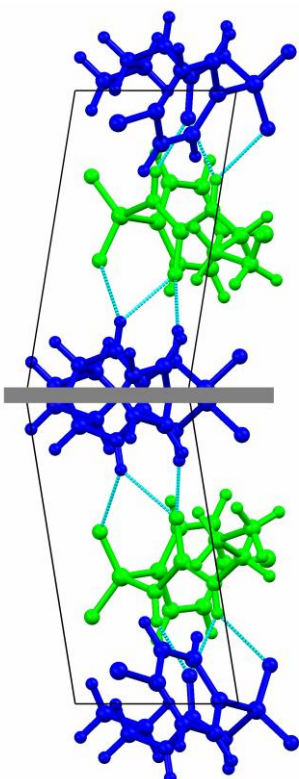


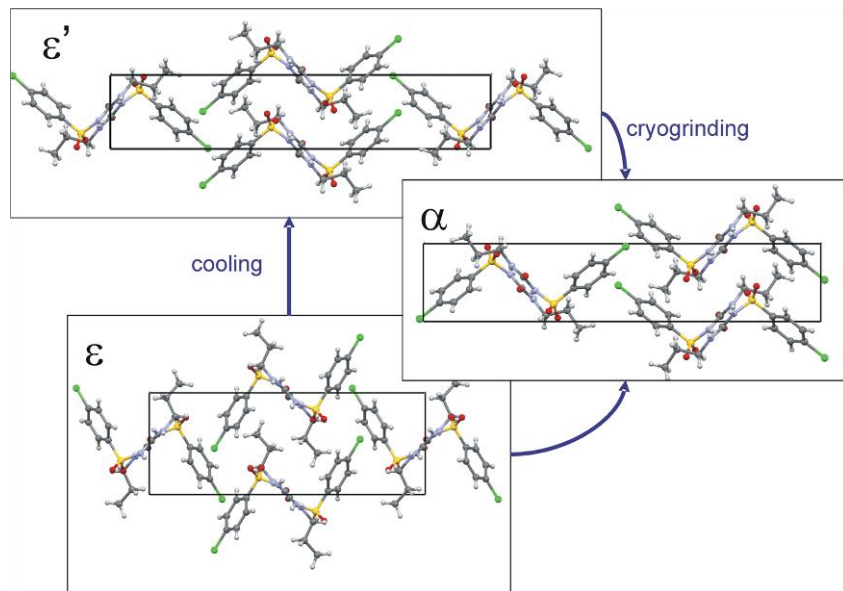
Fig. 1. Calculated diffraction patterns for CPA-A (black) and CPA-C (grey) compared with experimental data obtained from whole-compact transmission PXRD. The characteristic peaks used for quantification of forms A and C, respectively, occur at  $11.8^\circ 2\theta$  (corresponding to the 1 0 2 reflection) and  $15.0^\circ 2\theta$  (corresponding to the 2 1 0 reflection).

# Переходы в хлорпропамиде при высоком давлении

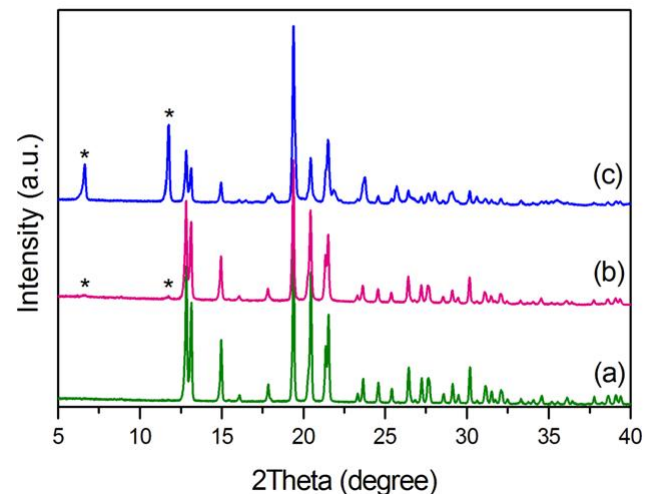


Сосуществование двух фаз (старой и новой) в широком интервале давлений

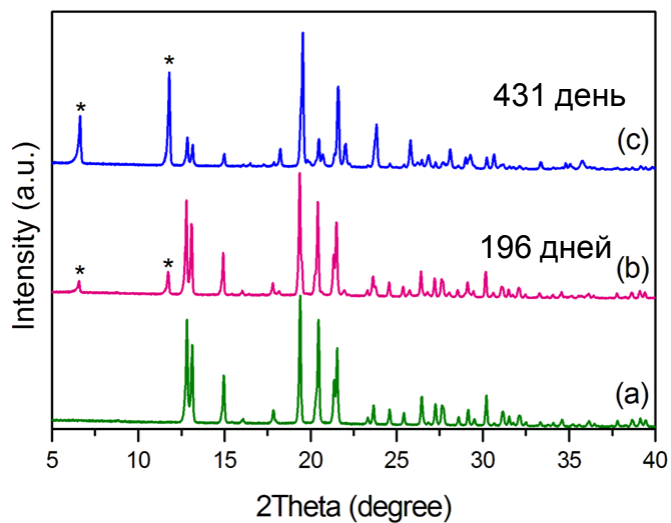
# Превращения в хлорпропамиде при мехобработке



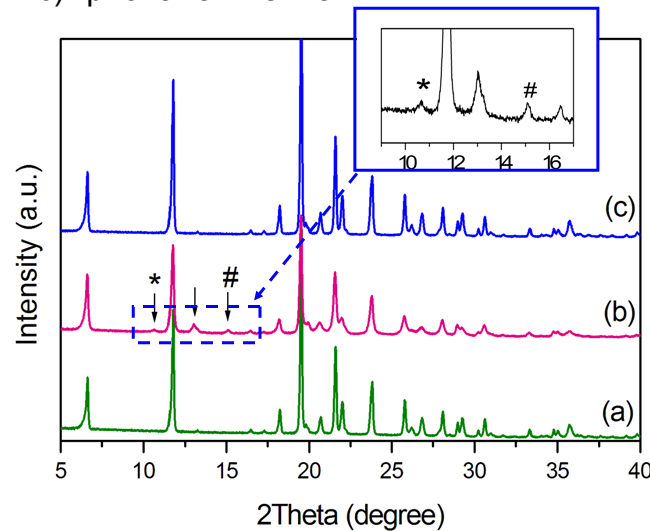
## Криозмельчение $\epsilon$ -формы



- a) Исходный образец,
- b) измельчение при комнатной температуре,
- c) криоизмельчение



## Хранение $\epsilon$ -формы



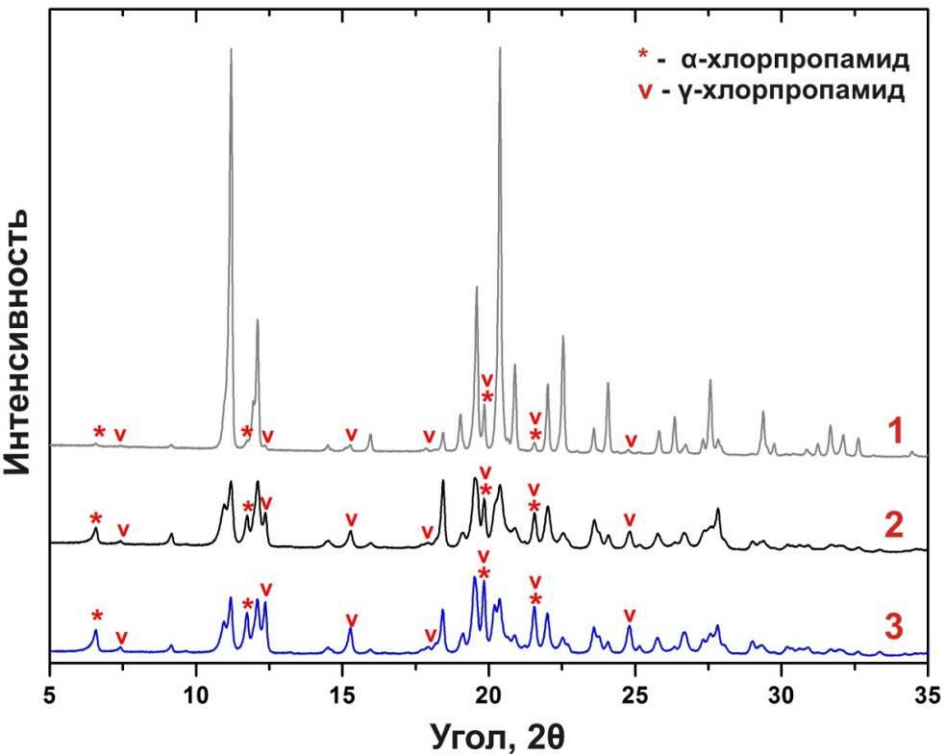
## Криозмельчение $\alpha$ -формы

# Превращения в хлорпропамиде при мехобработке

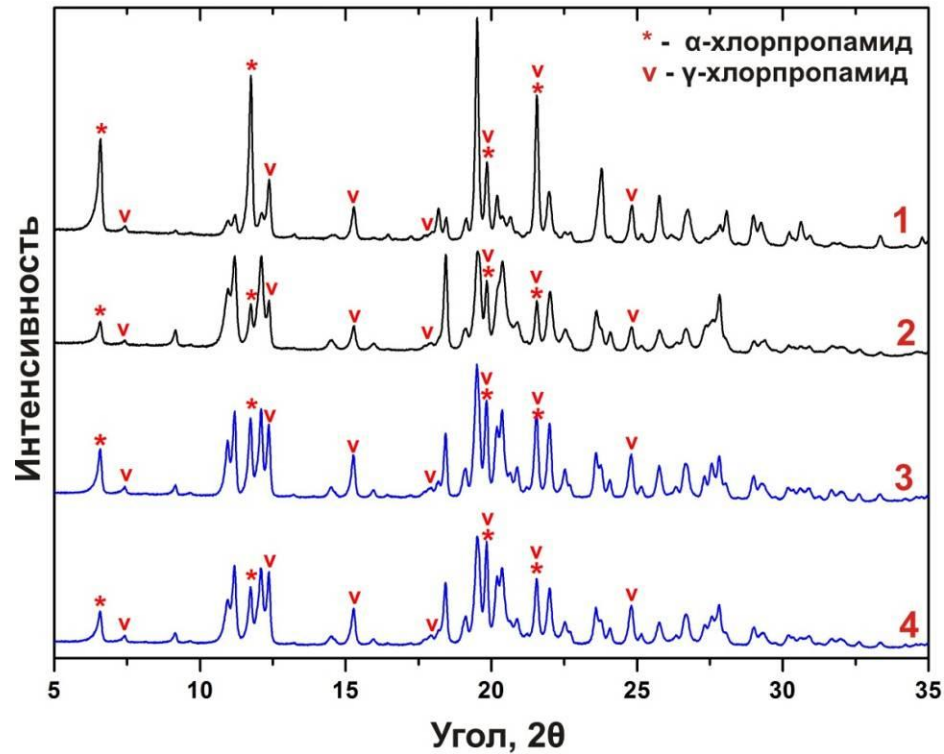
Криозмельчение  $\beta$ -формы с примесью  $\alpha$

Влияние механической обработки (МО) и температурного режима обработки

Влияние хранения на механически обработанные образцы



- 1 – исходный образец
- 2 – МО при комнатной температуре
- 3 – МО при охлаждении



- 1 – МО при ком. температуре + хранение
- 2 – МО при комнатной температуре
- 3 – МО при охлаждении + хранение
- 4 – МО при охлаждении

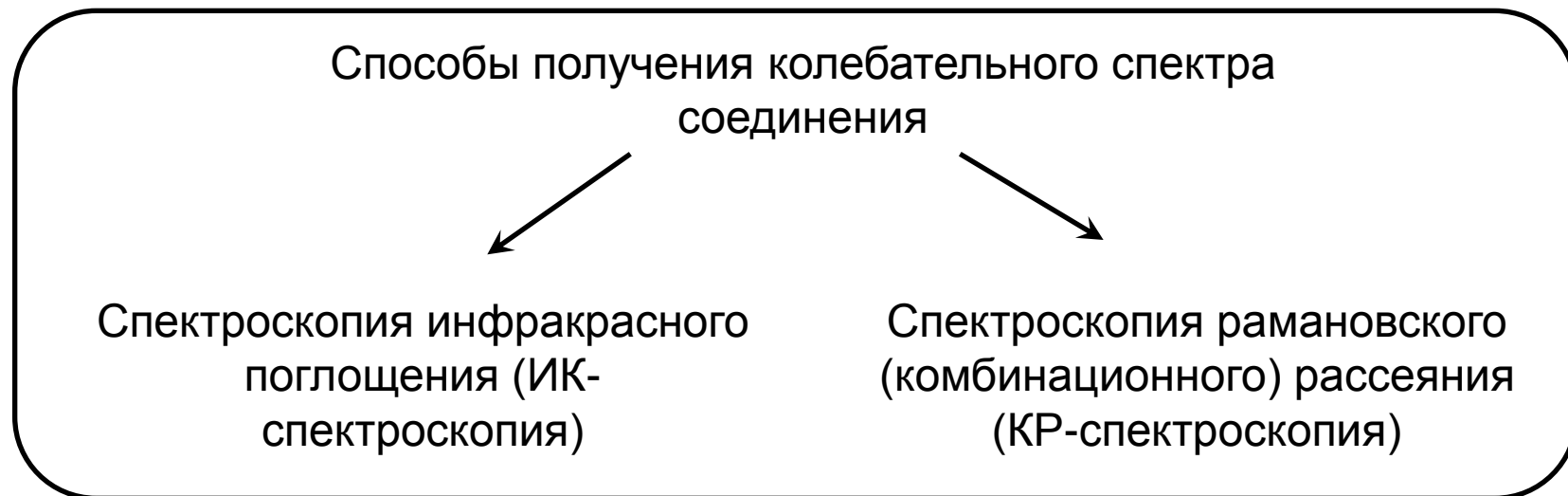
# Применение ИК- и КР-спектроскопии в исследовании лекарственных форм на основе твердых веществ

План лекции:

- основные теоретические положения;
- некоторые особенности ИК- и КР-спектроскопии;
- устройство ИК- и КР-спектрометров;
- задачи, решаемые с помощью колебательной спектроскопии при анализе фармацевтических препаратов;
- основные частоты характеристических колебаний органических соединений;
- примеры спектроскопических исследований некоторых препаратов и модельных соединений;
- измерение поляризованных спектров и анализ монокристаллов;
- список рекомендуемой литературы.

# (1) Основные теоретические положения

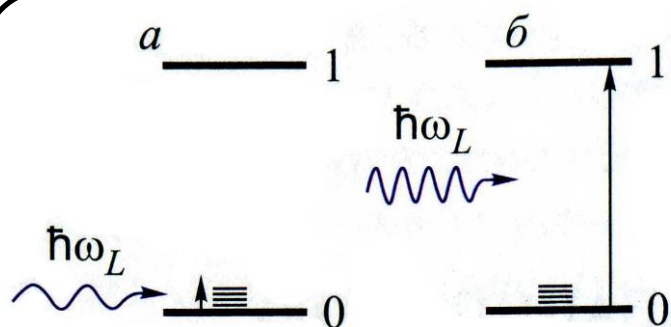
Колебательная спектроскопия является практически единственным физическим методом, позволяющим получить информацию о парном потенциале взаимодействия между атомами, которая заложена в частотах колебаний системы.



ИК-поглощение и КР характеризуются различными правилами отбора, поэтому данные методы хорошо дополняют друг друга и являются качественными аналитическими методами исследования химических соединений.

Процессы, приводящие к возникновению эффектов ИК-поглощения и КР при взаимодействии электромагнитной волны  $E = E_0 \cos(\omega_L t)$  с полярной двухатомной молекулой.

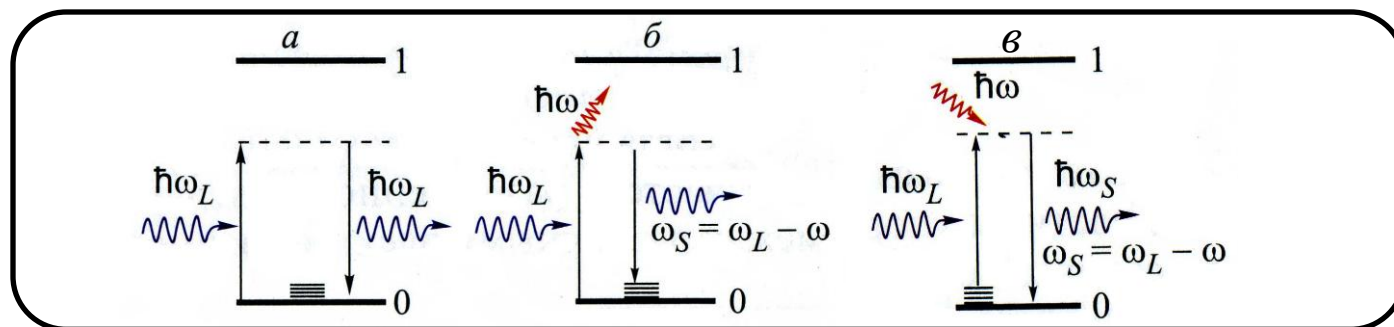
Электрическое поле падающего излучения взаимодействует с заряженными атомами молекулы. Если частота излучения сравнима с частотой собственных колебаний молекулы, квант света поглощается, а в системе возникает квант колебаний. Более сложная система, чем двухатомная молекула, обычно обладает набором различных колебаний, и в этом случае наблюдается спектр ИК-поглощения. Когда частота излучения приближается к частоте разрешенного оптического (дипольного) перехода между различными электронными состояниями молекулы (кристалла), наблюдается спектр поглощения в УФ- и видимой (а иногда и в ближней ИК) области.



Возникновение спектра поглощения на колебаниях (а) и электронных переходах (б).



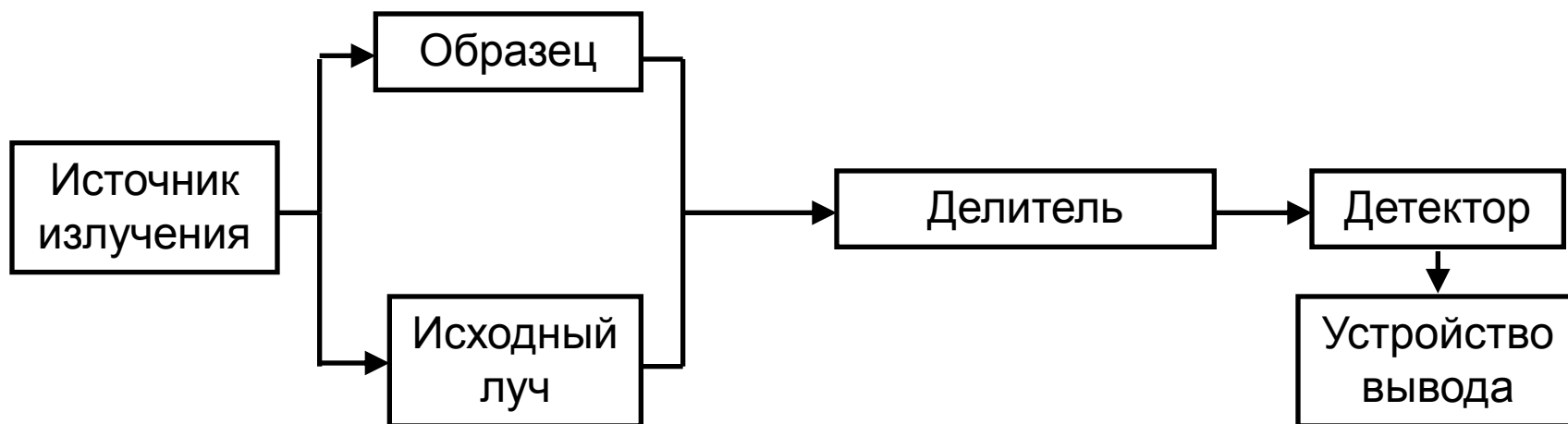
Если частота электромагнитной волны больше, чем частота атомных колебаний, и меньше, чем частота дипольного электронного перехода, то электронная система в состоянии реагировать на изменение электрического поля, а атомная – нет. Поэтому существует вероятность того, что падающий фотон возбуждает электрон системы в так называемое виртуальное состояние, которое не является решением уравнения Шредингера для данной системы. Принято считать, что время жизни электрона в виртуальном состоянии очень мало, и после чего он вынужден покинуть его, испуская квант света с той же самой энергией, что и энергия падающей волны, тем самым порождая упругое рэлеевское рассеяние (а). Однако за это же время возможно возникновение в системе кванта колебаний, после чего электрон возвращается в начальное состояние с испусканием кванта света с энергией, меньшей энергии падающего фотона на энергию возникшего колебания (стоксово рамановское рассеяние, б). Процесс рассеяния может также характеризоваться и поглощением уже имеющегося в системе кванта колебания. В этом случае наблюдается антистоксово рамановское рассеяние.



## (2) Некоторые особенности ИК- и КР-спектроскопии

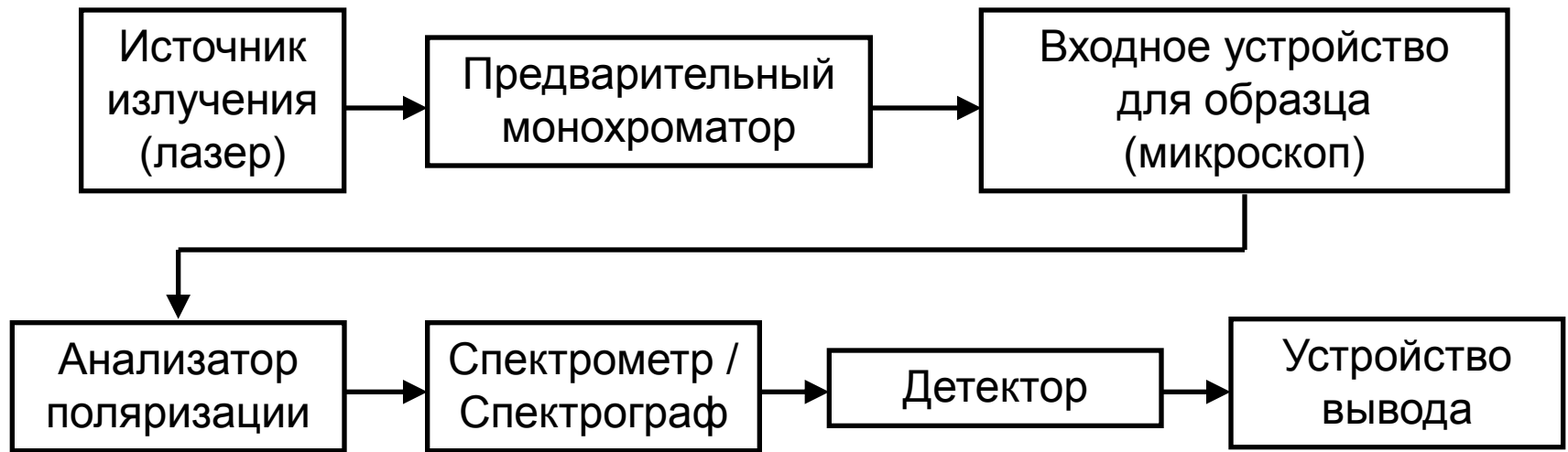
- \*Основное отличие между ИК-поглощением и рамановским рассеянием состоит в том, что падающее излучение взаимодействует с колеблющимися атомами в первом случае и с их электронной системой во втором.
- \*КР-эксперимент проводится в видимой области спектра, поэтому вся оптическая составляющая эксперимента (линзы, фазовые пластинки, микроскоп, ячейка высокого давления, криостат и др.) конфигурируется под оптическую область, что делает КР-эксперимент более гибким, чем ИК.
- \*Полносимметричные колебания (обычно наиболее интенсивные, наиболее простые по форме в спектре, их отнесение не представляет трудностей) всегда активны в КР и часто запрещены в ИК.
- \*При регистрации КР-спектра могут быть использованы ориентированные монокристаллы, что позволяет связывать спектр с кристаллографическими направлениями и симметрией колебательных мод.
- \*Обертоны, составные тоны, являющиеся следствием ангармонизма колебаний, довольно интенсивны в ИК-спектрах и практически не наблюдаются в КР.
- \*Получение ИК-спектра является рутинной процедурой, в то время, как получение КР-спектра в ряде случаев может быть не такой простой задачей.

### (3) Блок-схема ИК-спектрометра



ИК-спектрометр Digilab Excalibur 3100 с ИК-микроскопом UMA 400 (фирма Varian), имеющийся в распоряжении в научно-образовательном центре НГУ «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии»

## (4) Блок-схема КР-спектрометра



КР-спектрометр LabRAM HR 800 фирмы HORIBA Jobin Yvon с CCD-детектором, имеющийся в распоряжении в научно-образовательном центре НГУ «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии»

## (5) Применение колебательной спектроскопии в анализе фармацевтических препаратов

- 1) Контроль качества лекарственных препаратов
- 2) Изучение устойчивости лекарственных препаратов при хранении
- 3) Установление структуры химических веществ (лекарственных препаратов)
- 4) Исследование полиморфизма и фазовых переходов в лекарственных препаратах
- 5) Количественный анализ

### Извлекаемая информация:

- 1) Информация о структуре и составе лекарственного вещества
- 2) Информация о функциональных группах и об их строении
- 3) Информация о внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействиях
- 4) Информация о фазовом состоянии вещества

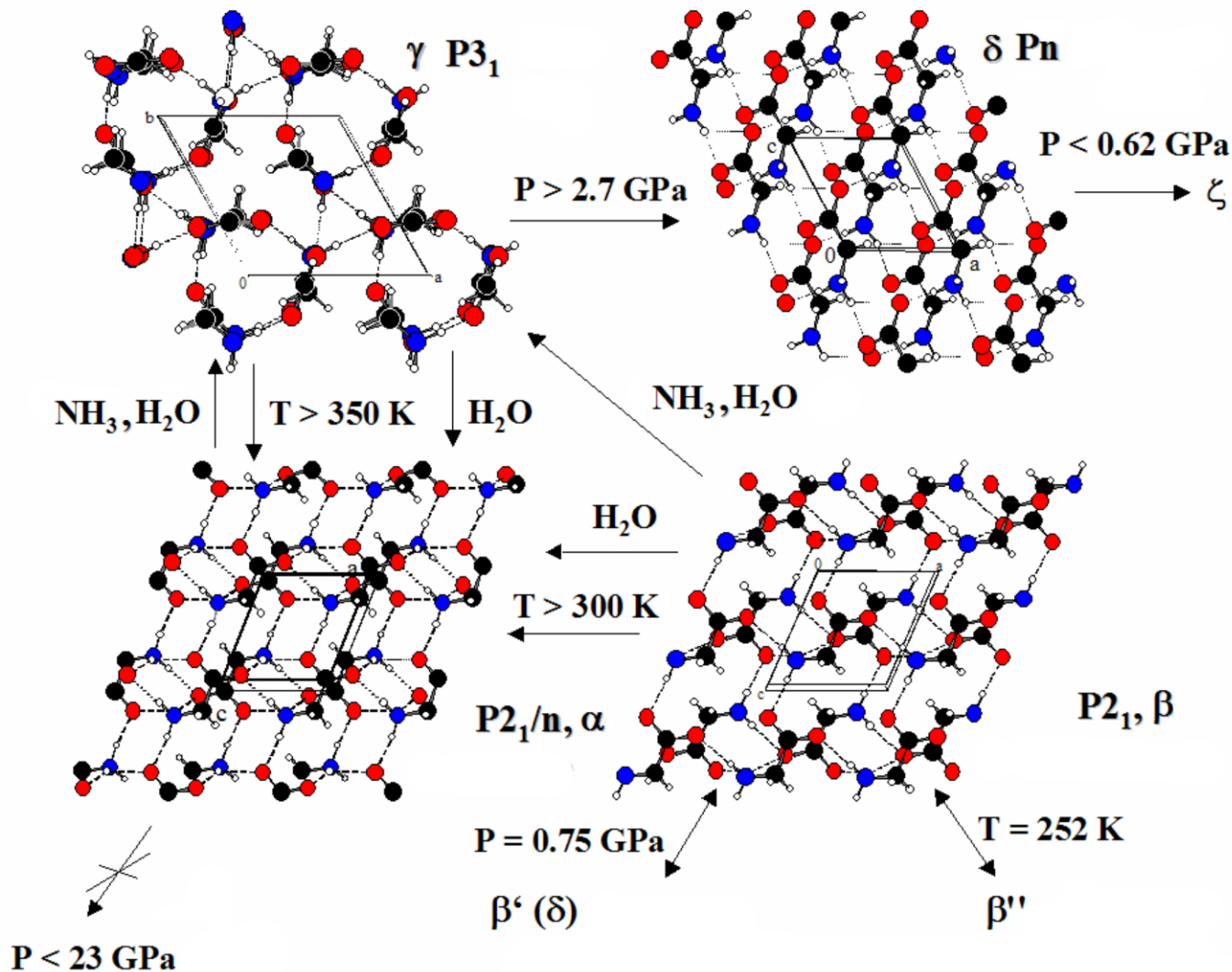
## (6) Основные частоты характеристических колебаний органических соединений

Интервал частот, см <sup>-1</sup>	Колебание	Тип соединения
480-510	S-S валентное	диалкил дисульфиды
650-660	C-Cl валентное	первичные алканы
749-835	скелетное валентное	изопропильная группа
837-907	C-C скелетное валентное	<i>n</i> -алканы
830-930	Симметричное C-O-C валентное	алифатические эфиры
950-1150	C-C валентное	<i>n</i> -алканы
1295-1305	CH <sub>2</sub> крутильное	<i>n</i> -алканы
1330-1350	C-H деформационное	изопропильная группа
1465-1466	CH <sub>2</sub> деформационное	<i>n</i> -алканы
1590-1650	NH <sub>2</sub> ножничные	первичные амины
1649-1654	C=O симметр. валентное	карбоновые кислоты
1700-1725	C=O валентное	алифатические кетоны
1720-1740	C=O валентное	алифатические альдегиды

## (6) Основные частоты характеристических колебаний органических соединений (продолжение)

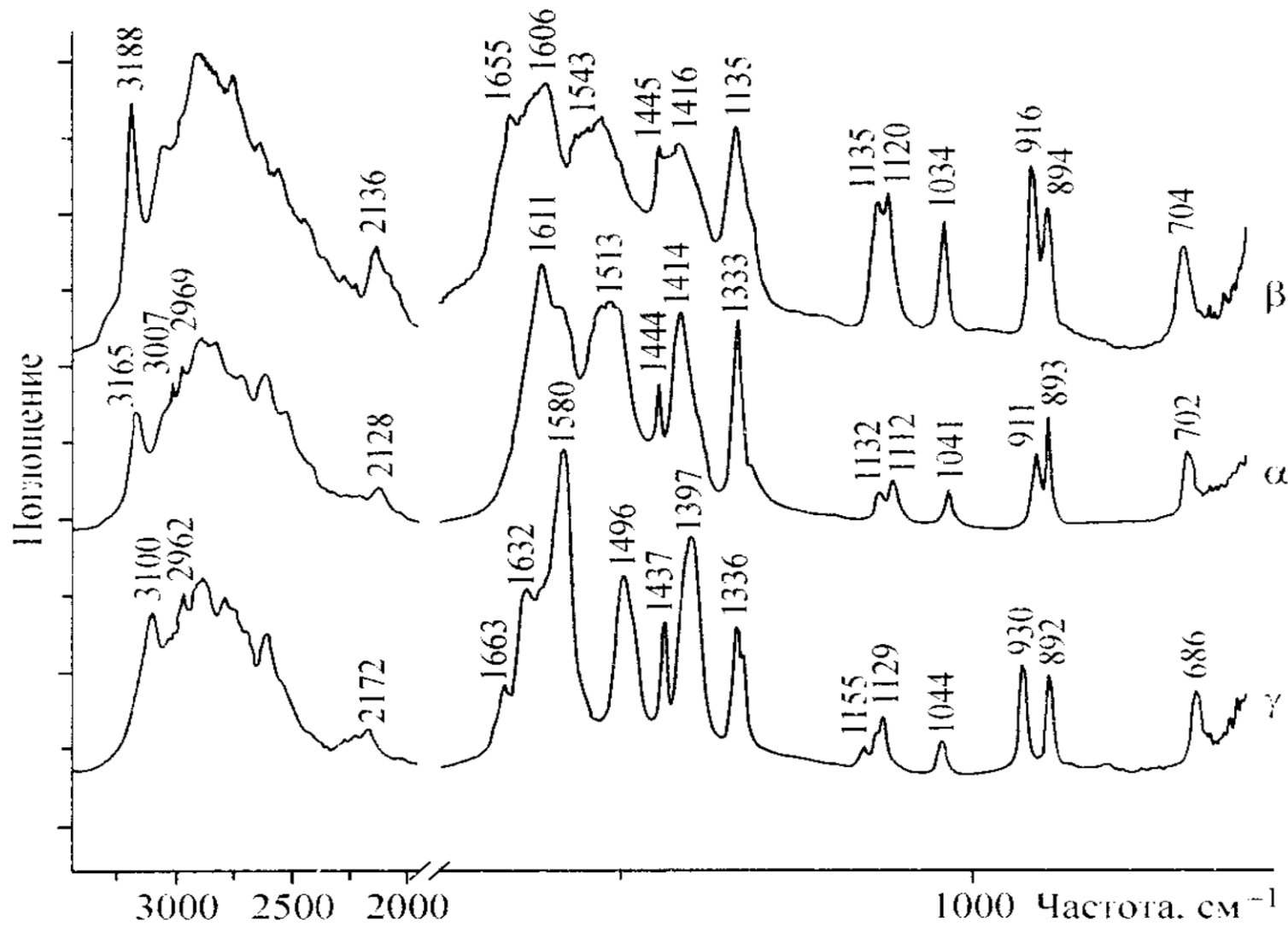
Интервал частот, см <sup>-1</sup>	Колебание	Тип соединения
2232-2251	C≡N валентное	алифатические нитрилы
2231-2590	C≡C валентное	диалкилацетилены
2560-2590	S-H валентное	тиолы
2849-2861	CH <sub>2</sub> симметричное валентное	<i>n</i> -алканы
2883-2884	CH <sub>3</sub> симметричное валентное	<i>n</i> -алканы
2912-2929	CH <sub>2</sub> антисимметричное валентное	<i>n</i> -алканы
2965-2969	CH <sub>3</sub> антисимметричное валентное	<i>n</i> -алканы
3000-3100	C-H валентное (ароматич)	производные бензола
3330-3400	NH <sub>2</sub> валентное (связанное антисимметричное)	первичные амины

# (7) Спектроскопическое исследование полиморфных модификаций глицина

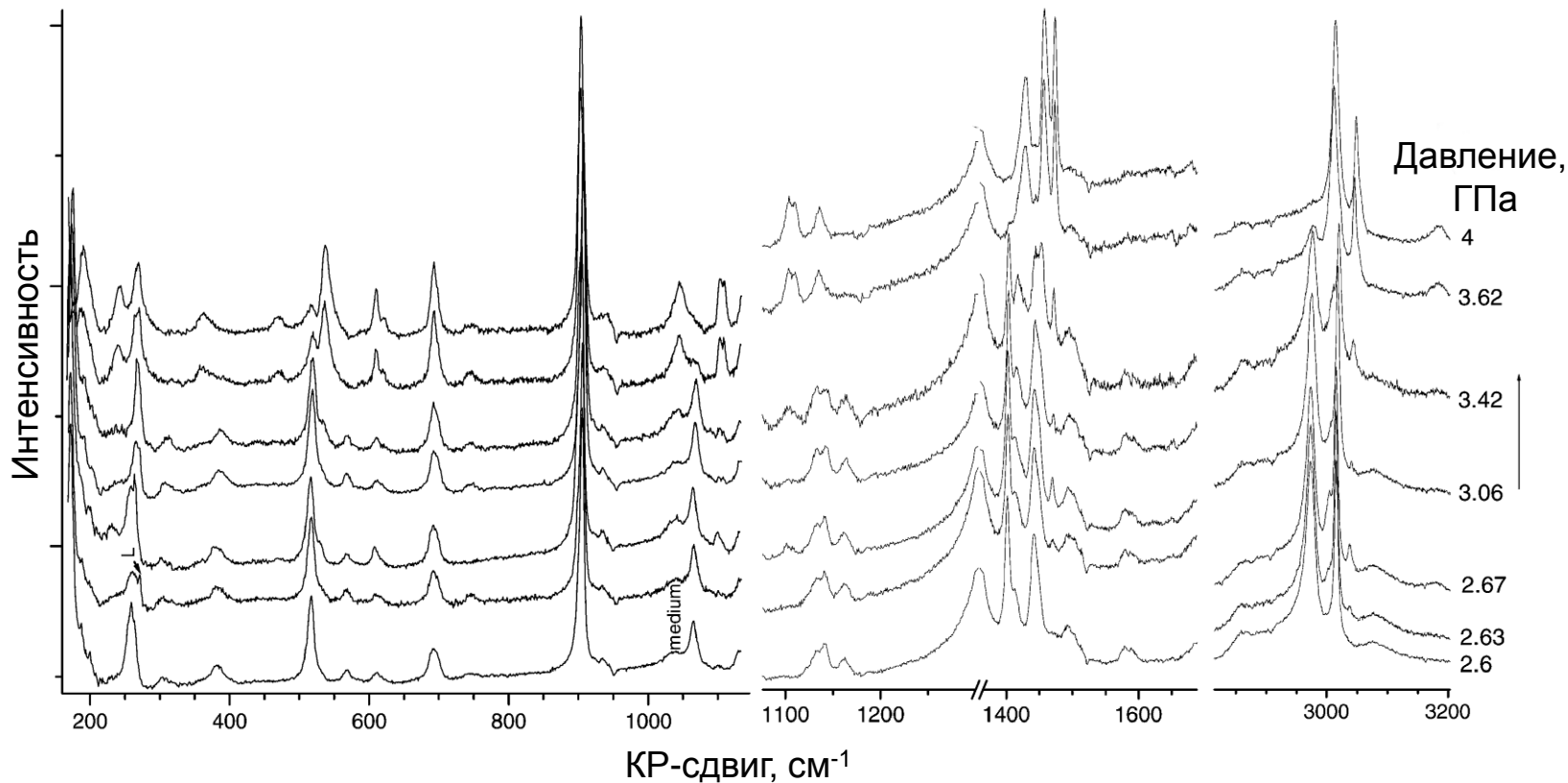


Схематическое представление полиморфных превращений глицина

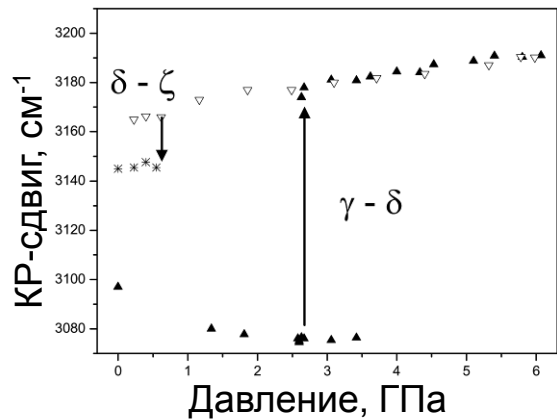




ИК-спектры  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ - полиморфных модификаций глицина. Самые сильные отличия находятся в области валентных колебаний NH-групп, а также маятниковых колебаний группы  $\text{CH}_2$ , скелетных колебаний (CCN) и др.

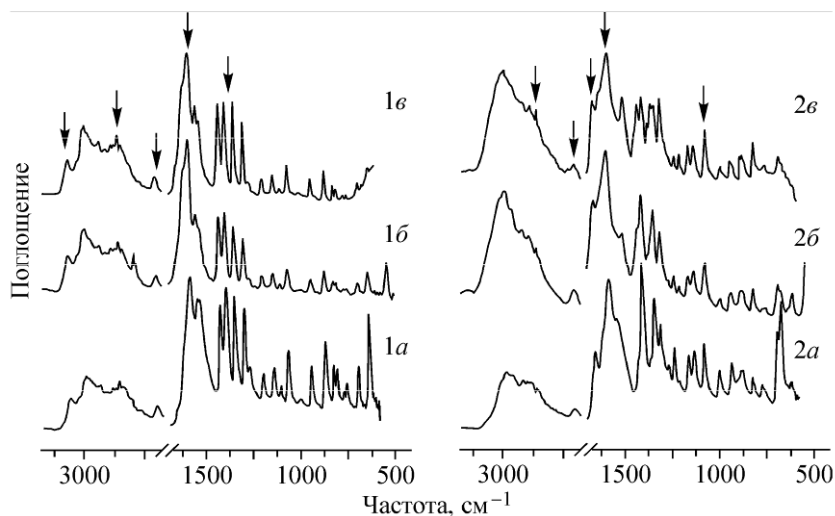


КР-спектры глицина при наблюдении фазового перехода из  $\gamma$ -модификации в  $\delta$ .

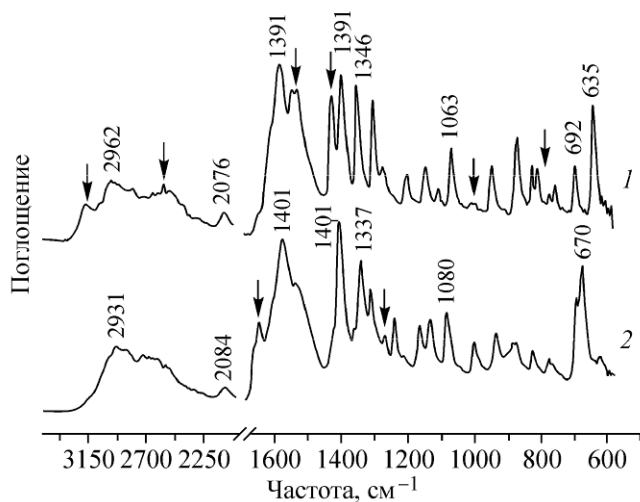


Сдвиги частот, соответствующие валентным колебаниям NH-групп, при переходе глицина из  $\gamma$  в  $\delta$  модификацию при увеличении давления, и из  $\delta$  в  $\zeta$  при разгрузке.

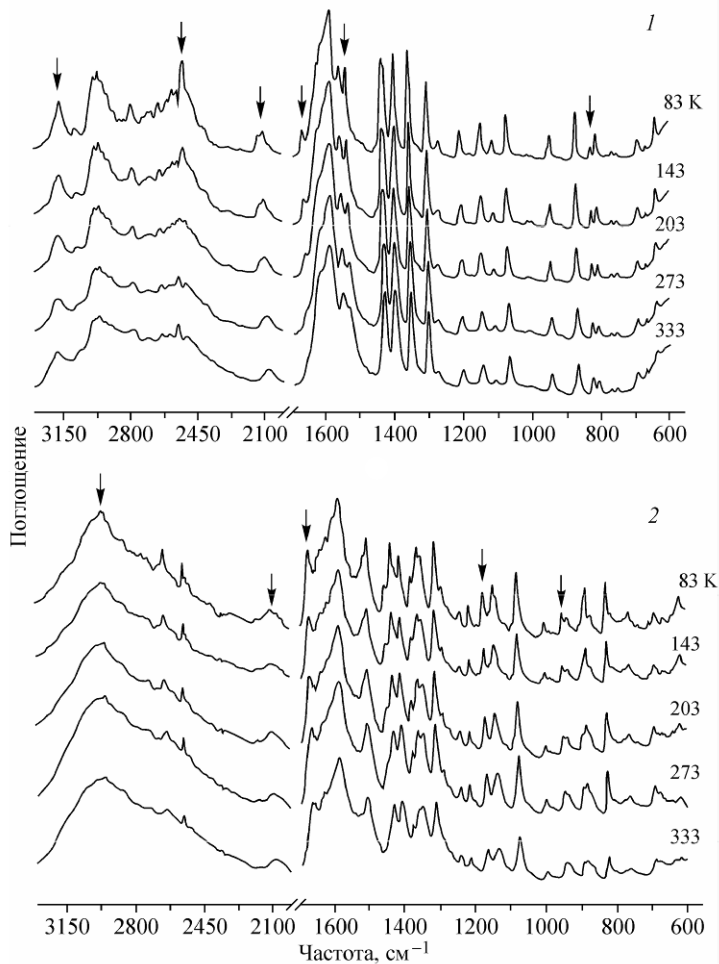
## (8) Спектроскопическое исследование L- и DL-цистеина



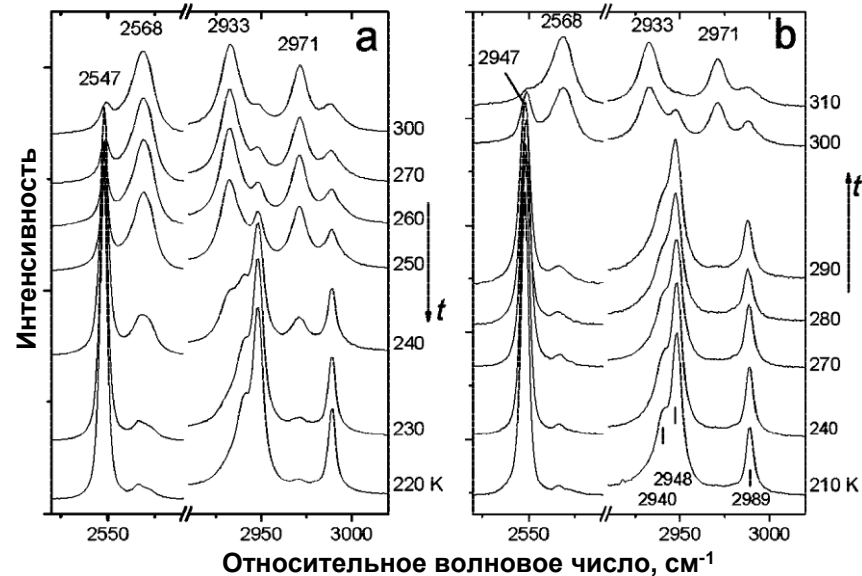
ИК-спектры кристаллических L-цистеина (1) и DL-цистеина (2). (а) – спектр НПВО, (б) – спектр пропускания, полученный в виде таблетки с KBr, (b) – спектр пропускания, полученный с использованием инертного разбавителя ВаF<sub>2</sub>. Стрелками обозначены области наибольшего различия спектров.



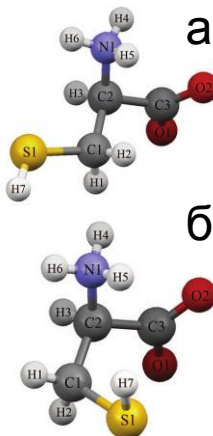
Спектры НПВО L-цистеина (1) и DL-цистеина (2) при комнатной температуре. Стрелками обозначены области наибольших различий между спектрами



ИК-спектры L-цистеина (1) и DL-цистеина (2) при различных температурах. Стрелками обозначены области наибольших изменений при охлаждении.



КР-спектры DL-цистеина при охлаждении и последующем нагревании (заметен фазовый переход со значительным гистерезисом).

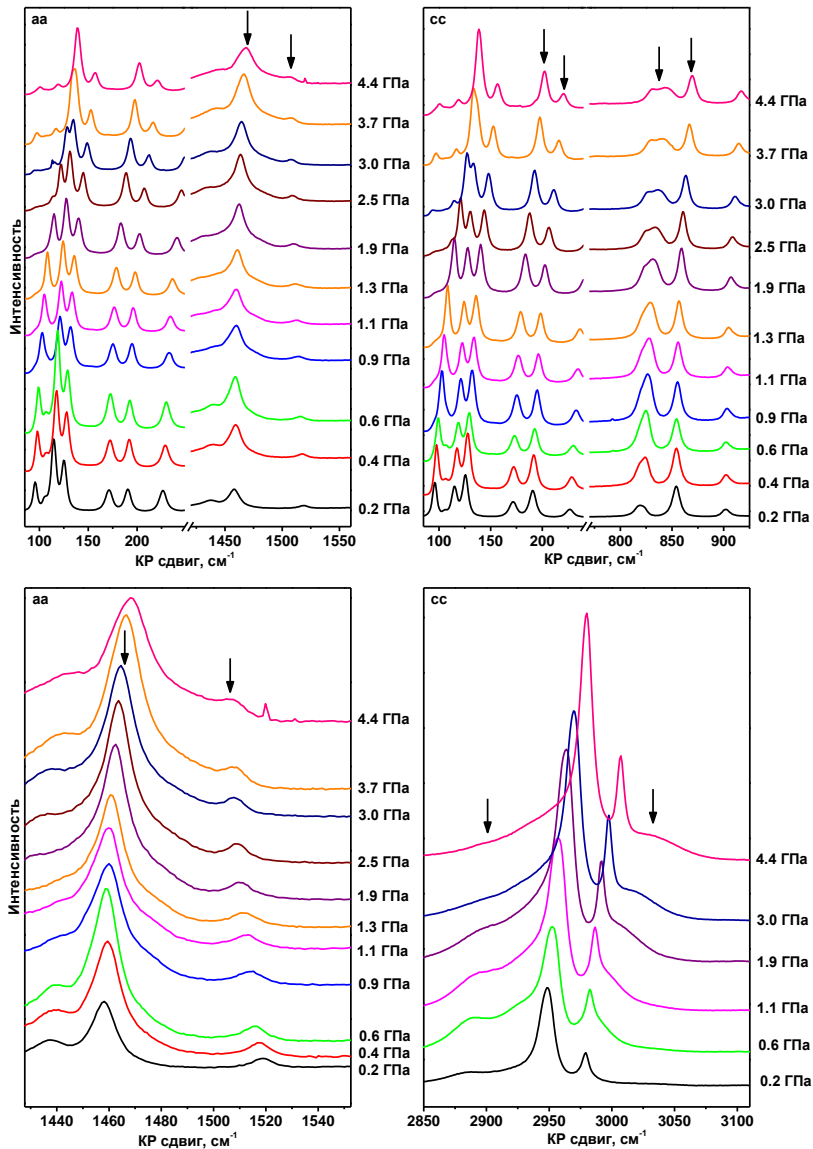


Геометрия молекулы цистеина (DL) для высокотемпературной полиморфной модификации (а) и для низкотемпературной (б).

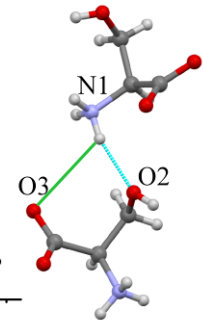
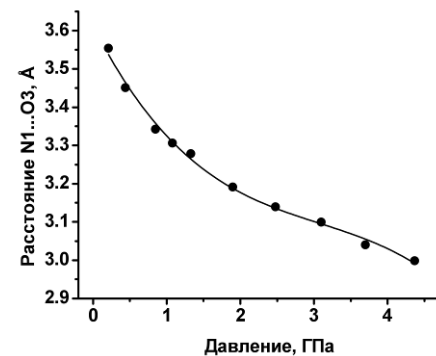
## **Анализ спектров цистеина показывает, что:**

- 1) Методика приготовления образцов влияет на ИК-спектры цистеина; использование KBr качестве матрицы влияет на водородные связи.
- 2) ИК-спектры L- и DL-цистеина при комнатной температуре существенно отличаются, что позволяет различить рацемат и чистый энантиомер по спектрам
- 3) Для L-цистеина при комнатной температуре по ИК-спектрам колебаниям группы S-H отвечают две полосы поглощения, что соответствует наличию двух типов контактов - S-H...S и S-H...O в кристаллической структуре; при понижении температуры доминирует только одна узкая и интенсивная полоса 2516 см<sup>-1</sup>, отвечающая контакту S-H...S
- 4) При исследовании DL-цистеина методом КР-спектроскопии наблюдается фазовый переход, сопровождающийся разрушением кристалла и большим гистерезисом, зависящим от скорости нагревания / охлаждения
- 5) При исследовании DL-цистеина методом ИК-спектроскопии никаких аномалий в спектрах не выявлено, даже при многократном повторении цикла охлаждения / нагрев, что наглядно иллюстрирует чувствительность этих двух методов к изменениям динамики отдельных функциональных групп и соответствующим им структурным искажениям.

# (9) Фазовые переходы, полиморфизм и свойства L- и DL-серина при варьировании давления и температуры



В КР-спектрах **DL-серина** интересные особенности наблюдаются, в основном, в низкочастотной области, которая соответствует межмолекулярным колебаниям, что указывает на процесс изменений в межмолекулярных взаимодействиях и молекулярной геометрии. Появляется новая мода (3030 см<sup>-1</sup>), соответствующая колебаниям  $\nu_s(\text{NH})$ , что указывает на образование новой водородной связи между аминогруппой и карбоксильной группой (на что также указывает сокращение расстояния N...O, показанное с помощью дифракционных данных).



Помимо указанных выше предположений, на образование новой водородной связи в **DL-серине** при увеличении давления указывает еще и тот факт, что частота моды, соответствующей антисимметричным валентным колебаниям группы  $\text{CO}_2$  уменьшается с  $1518 \text{ см}^{-1}$  до  $1507 \text{ см}^{-1}$  при подъеме давления с 0.2 ГПа до 4.3 ГПа. Частота, соответствующая симметричной моде, при этом увеличивается с  $1457$  до  $1468 \text{ см}^{-1}$ , что, в свою очередь, подтверждает частичный поворот группы  $\text{CO}_2$  относительно связи  $\text{C}-\text{C}$  (см. рисунок 1). Отсюда можно сделать вывод, что один из атомов кислорода карбоксильной группы образует новую водородную связь с аминогруппой.

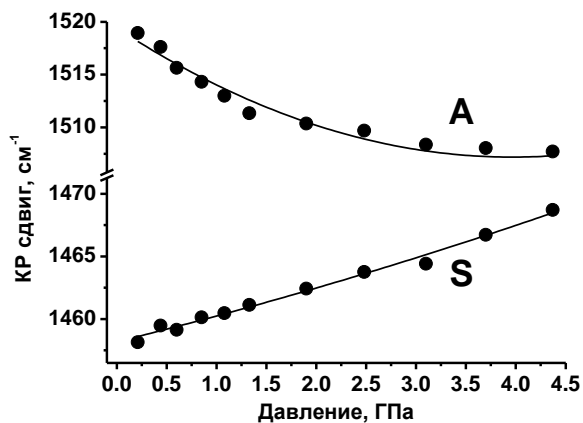


Рисунок 1.

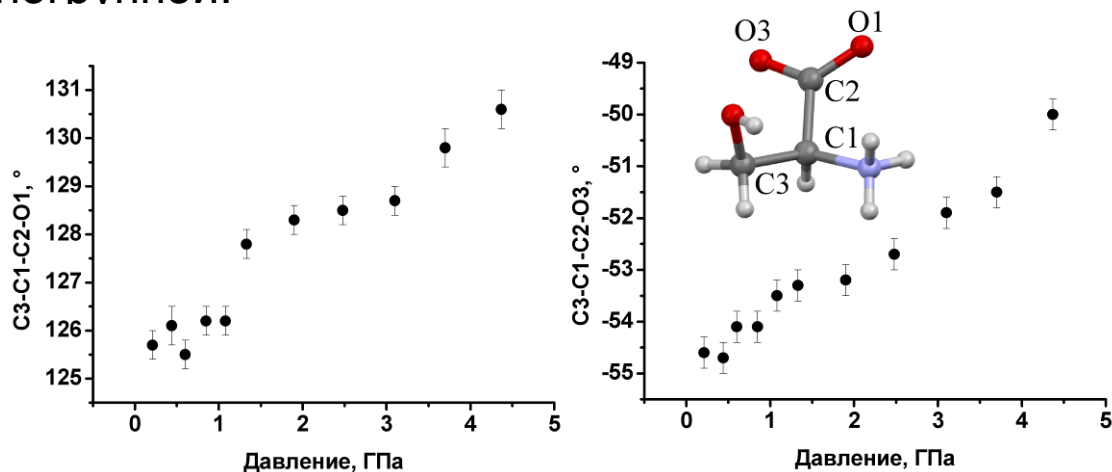
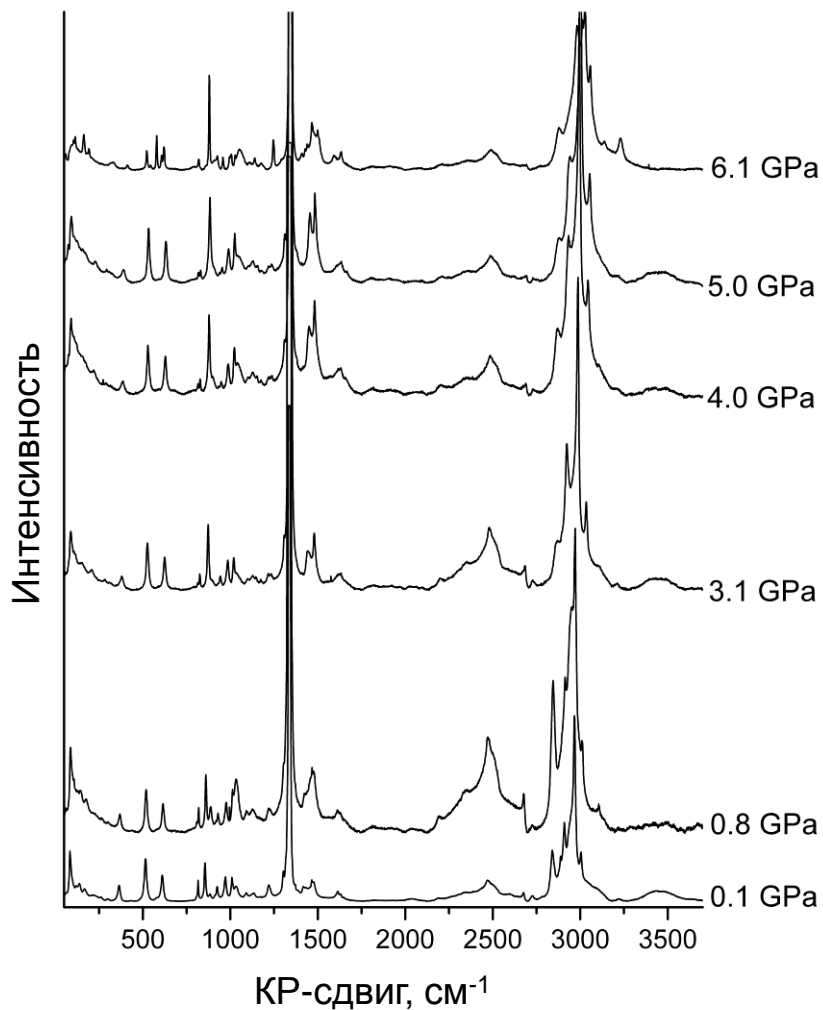
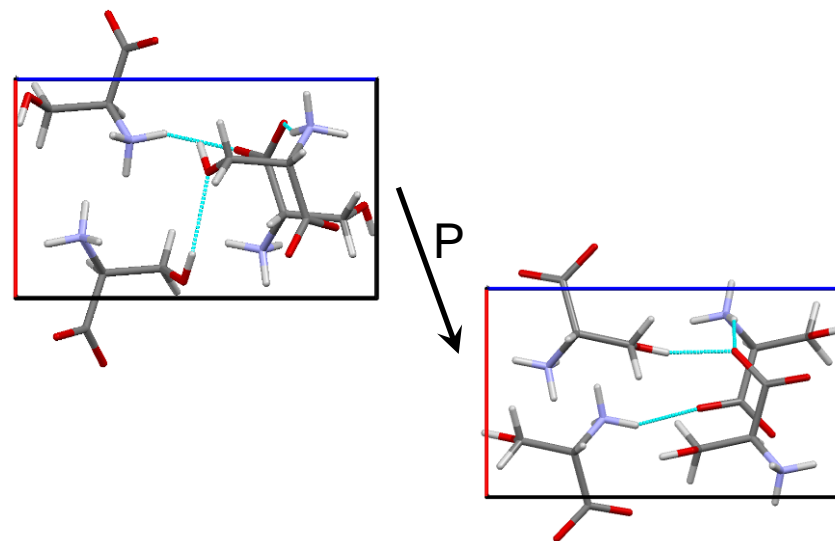


Рисунок 2. Зависимость величин торсионных углов  $\text{C3-C1-C2-O1}$  и  $\text{C3-C1-C2-O3}$  от давления в кристаллическом DL-серине (из данных PCA)

В отличие от рацемата, для **L-серина** наблюдается фазовый переход в интервале давлений от 5 до 6 ГПа, что хорошо видно из КР-спектров

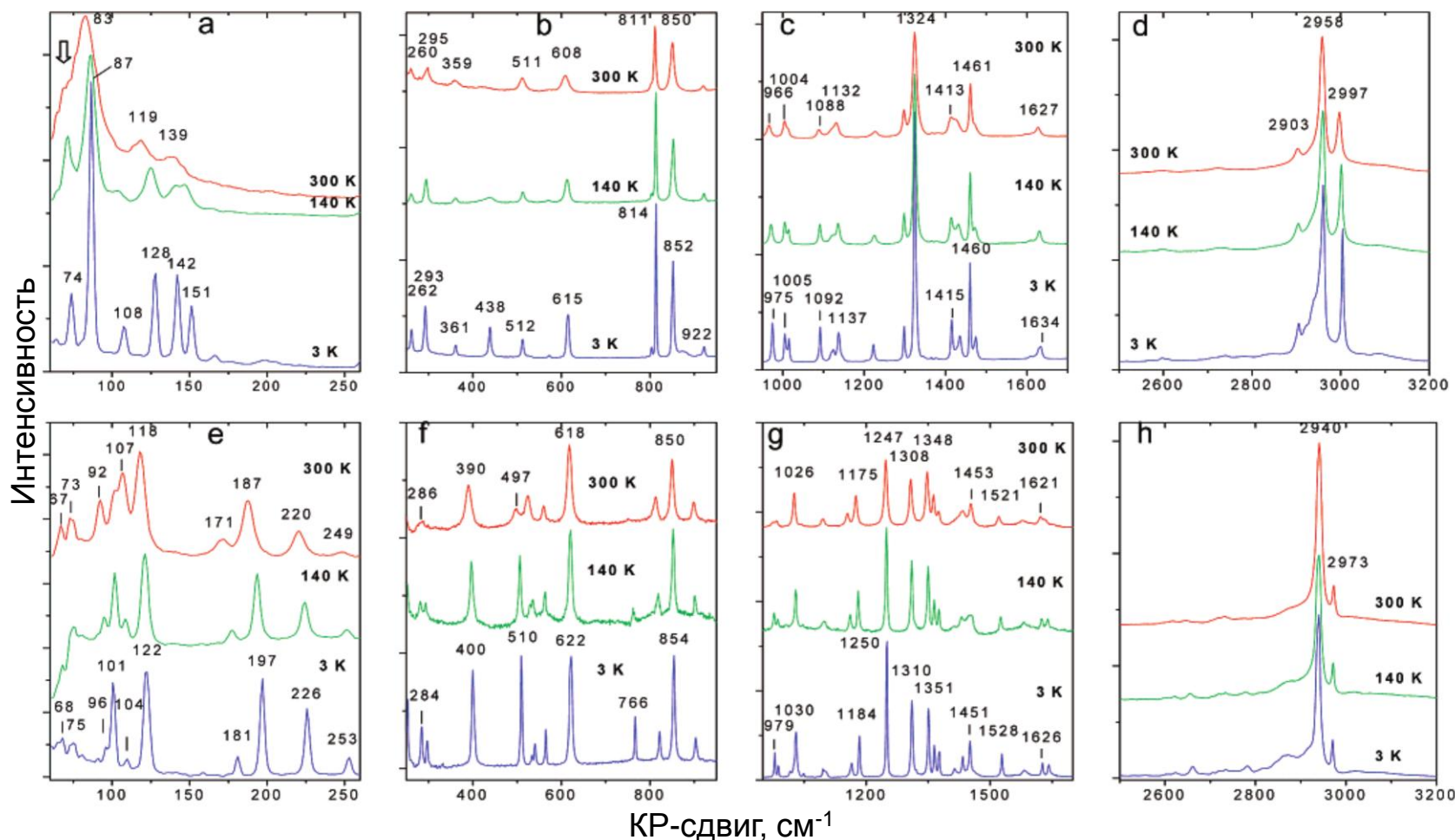


Изменения, наблюдаемые в спектрах L-серина при прохождении через точку фазового перехода соответствуют изменению характера водородных связей – вместо связей  $\text{OH}\dots\text{OH}$ , присутствующих в фазе низкого давления, в фазе высокого давления наблюдаются связи  $\text{OH}\dots\text{CO}_2$ , что подтверждается методом РСА.



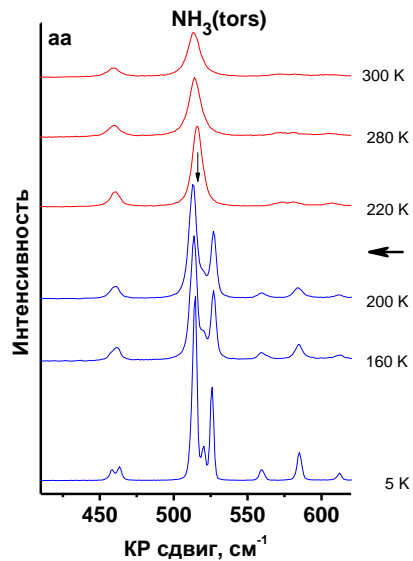


С помощью КР-спектроскопии было показано, что **DL-серин** не претерпевает каких-либо значительных изменений при охлаждении и при хранении, в то время как в **L-серине** наблюдается разупорядочение O-H...O водородных связей. В нем также наблюдается переориентация боковых радикалов серина после длительного хранения при комнатной температуре.

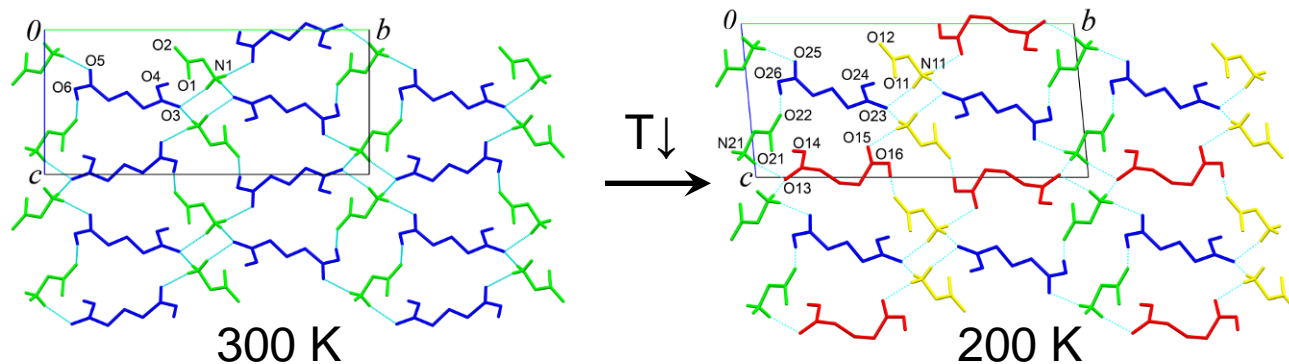
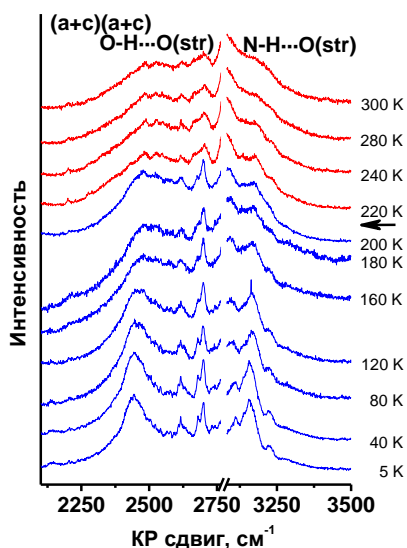
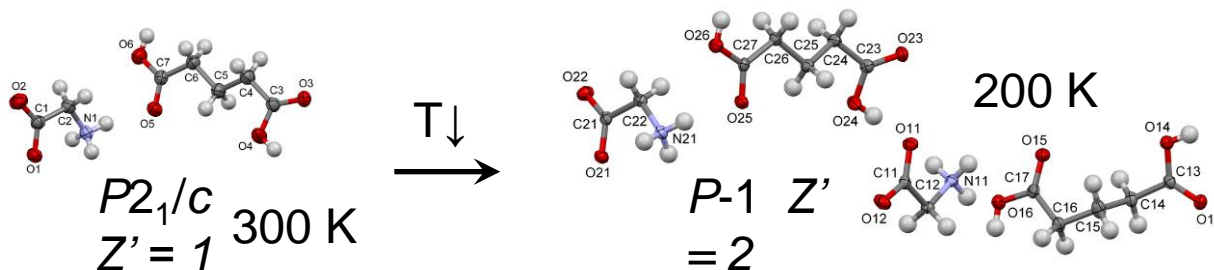


КР-спектры L-серина (a - d) и DL-серина (e - h)

# (10) Полиморфизм смешанных кристаллов глицина с глутаровой кислотой

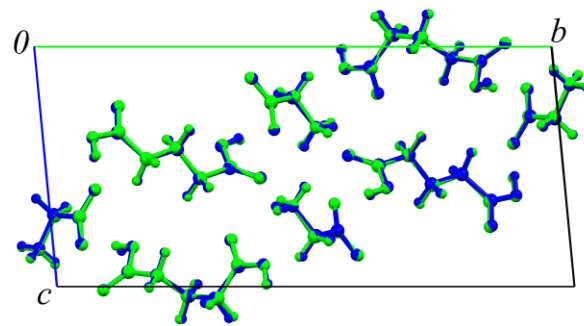
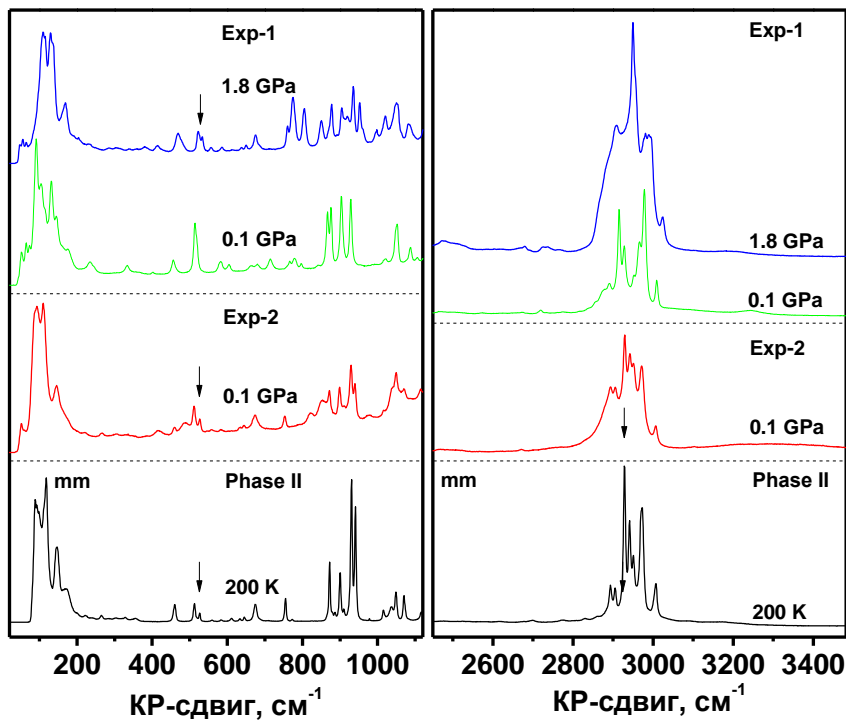
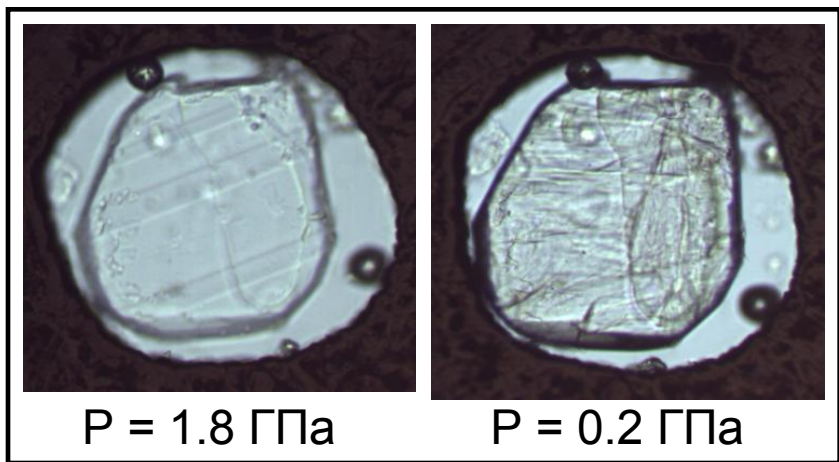


КР-спектры записаны в интервале температур 5 – 300 К. При анализе спектров виден фазовый переход между 200 и 225 К, связанный с образованием двух независимых по симметрии аминогрупп (мода, соответствующая торсионным колебаниям, при охлаждении расщепляется на две). Данное предположение подтверждается РСА.



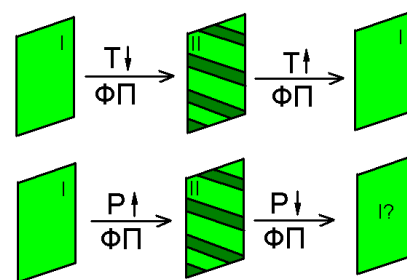
При исследовании влияния давления на кристаллическую структуру смешанного кристалла глицина с глутаровой кислотой обнаружен фазовый переход, причем фаза высокого давления полностью идентична по

структуре низкотемпературной фазе данного соединения. В данном случае КР-спектроскопия позволила определить области устойчивости различных полиморфных модификаций, а также косвенно определить структуру новых фаз.

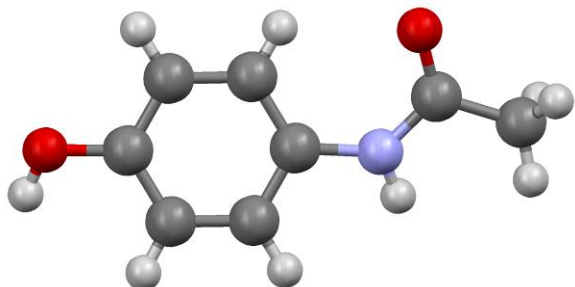


0.1 ГПа (синий)

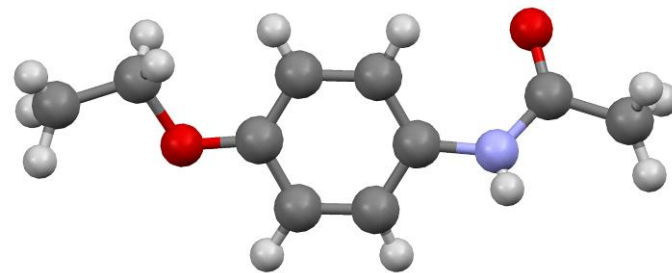
200 К (зеленый)



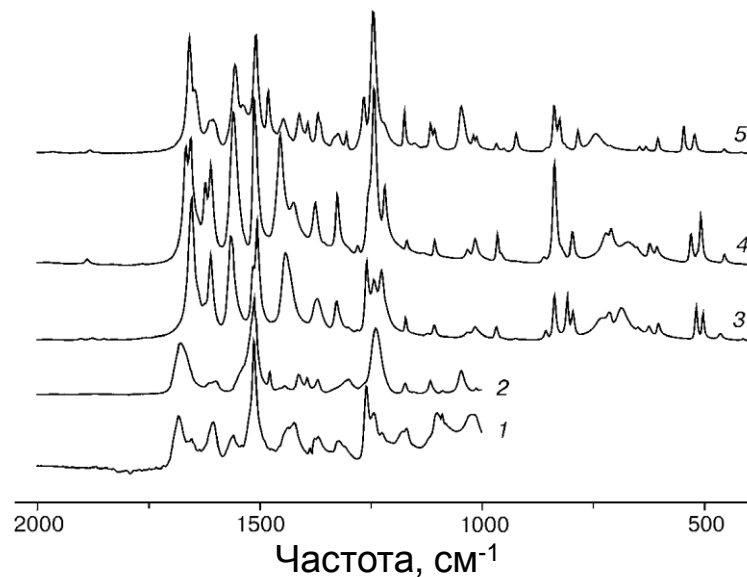
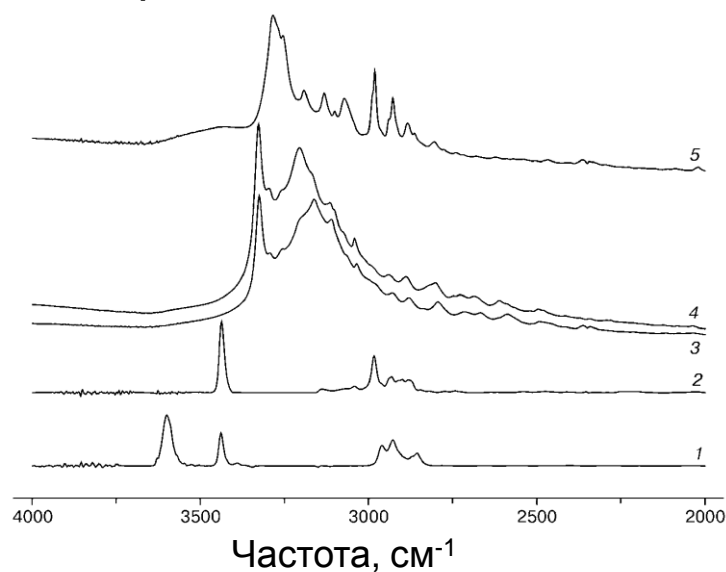
# (11) ИК-спектроскопическое исследование парацетамола и фенацетина



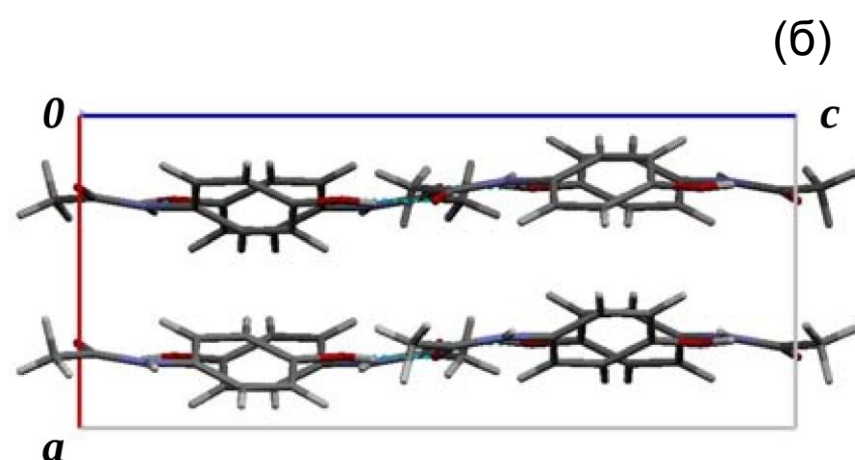
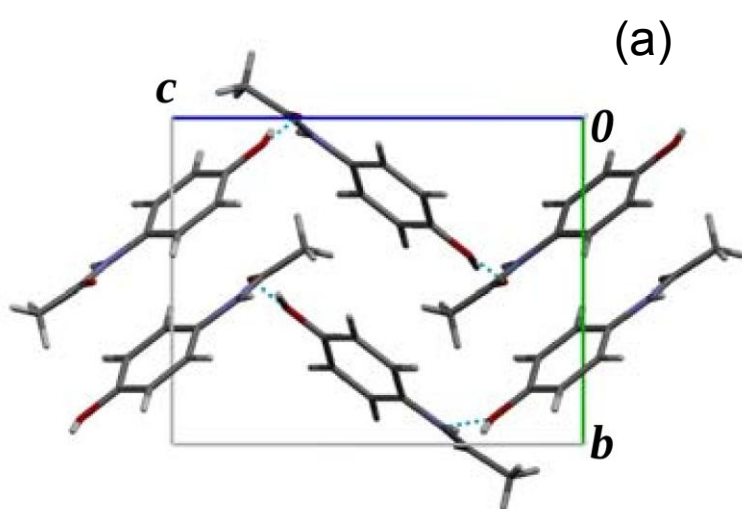
Парацетамол



Фенацетин



ИК-спектры парацетамола и фенацетина: (1) - раствор парацетамола в CDCl<sub>3</sub>, (2) - раствор фенацетина в CDCl<sub>3</sub>, (3) - моноклинная модификация парацетамола, (4) - орторомбическая модификация парацетамола, (5) кристаллический фенацетин.



Фрагменты кристаллических структур моноклинной ( $P2_1/n$ , не поддается таблетированию без эксципиентов) модификации парацетамола (а) и ромбической ( $Pcab$ , возможно таблетирование без эксципиентов) (б).

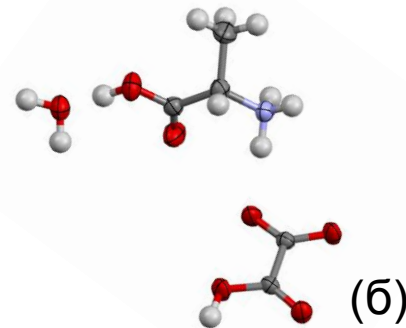
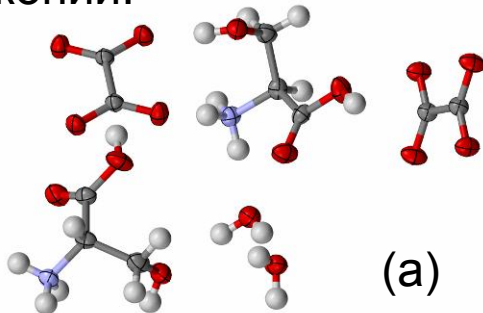
ИК-спектры растворов парацетамола и фенаcetина значительно отличаются от спектров кристаллических образцов, особенно в интервале  $2800 - 3600 \text{ см}^{-1}$ , который соответствует валентным колебаниям  $\text{OH}$ -,  $\text{NH}$ - и  $\text{CH}$ -групп. В ИК-спектрах кристаллических фенаcetина и парацетамола в интервале  $1640 - 1660 \text{ см}^{-1}$ , который соответствует валентным колебаниям  $\text{C=O}$ , частоты соответствующих полос поглощения ниже, чем для спектров растворов, что говорит о наличии сильных межмолекулярных взаимодействиях в кристалле, в которые вовлечены  $\text{C=O}$  группы. Большой сдвиг частот данных колебаний в низкочастотную область для моноклинного парацетамола говорит о более сильных водородных связях в моноклинном парацетамоле, чем в ромбическом.

# (12) Спектроскопическое исследование модельных соединений – моногидрата гидрооксалата DL-аланиния (а), дигидрата оксалата бис(DL-сериния) (б)

Плюсы и причины изучения модельных соединений:

- являются более простыми по кристаллической структуре и строению, чем многие лекарственные препараты и биомолекулы;
- проще интерпретировать спектры;
- содержат те же функциональные группы, что и лекарственные препараты;
- возможность изучения выбранных молекулярных фрагментов в различных условиях (температура, давление) и в различных кристаллических окружениях.

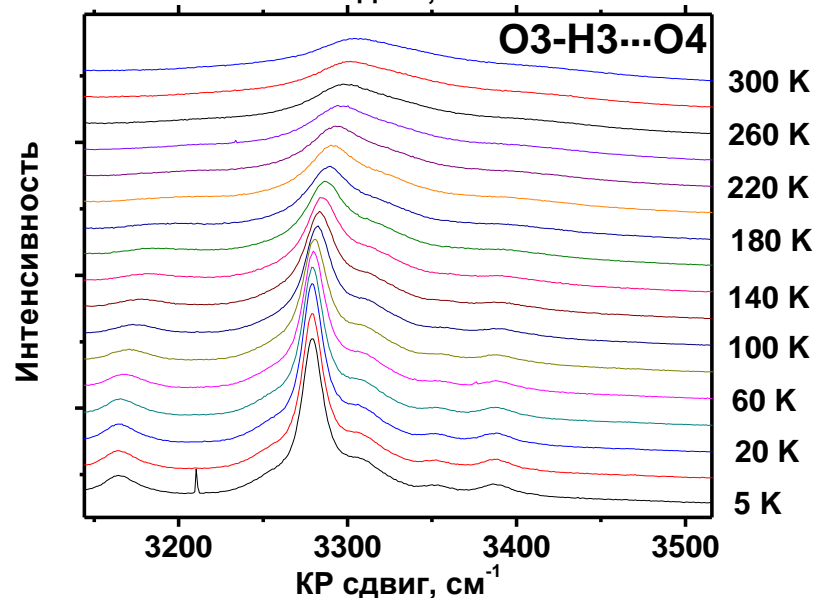
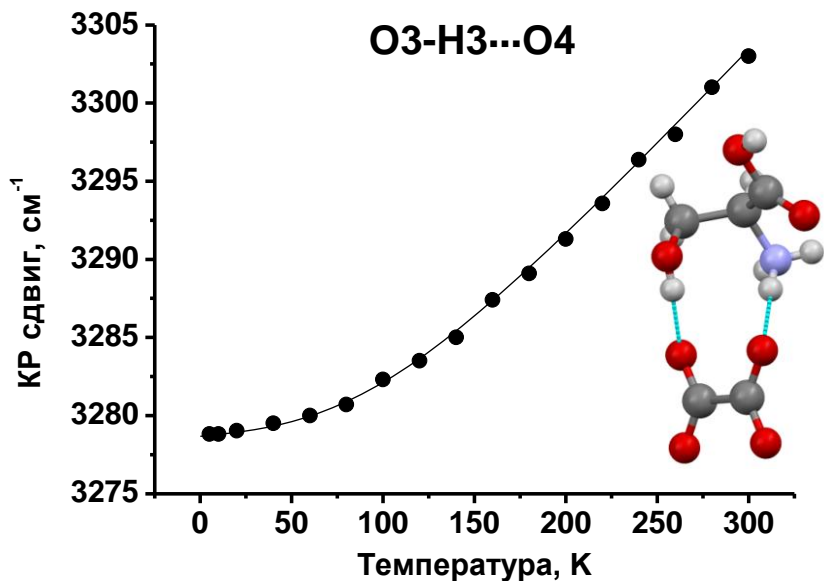
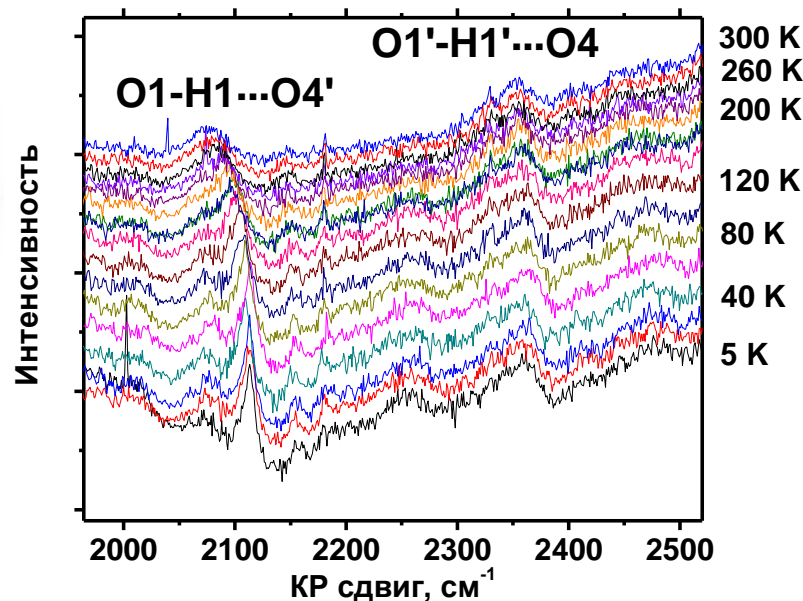
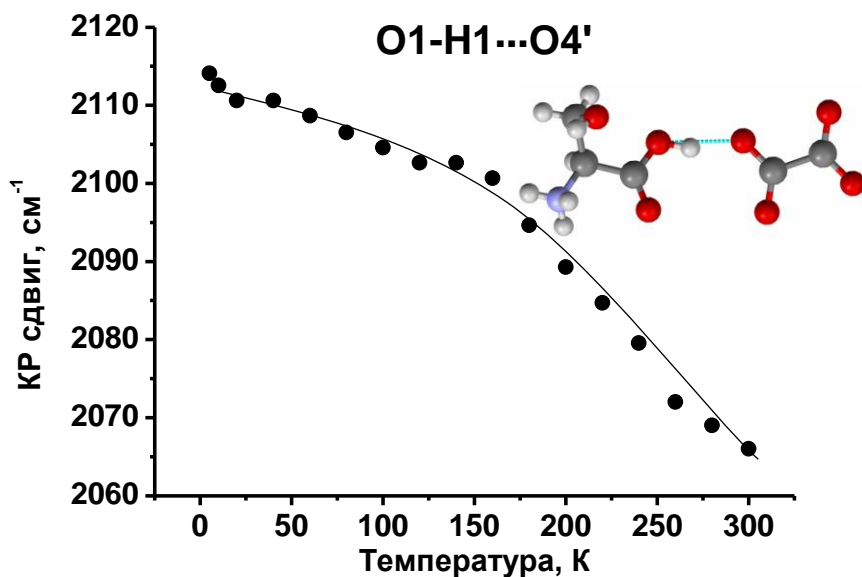
В качестве примера в настоящей лекции будут рассмотрены модельные соединения, указанные в заглавии, изученные с помощью КР-спектроскопии.



# Преимущества КР-спектроскопии при исследовании монокристаллических образцов

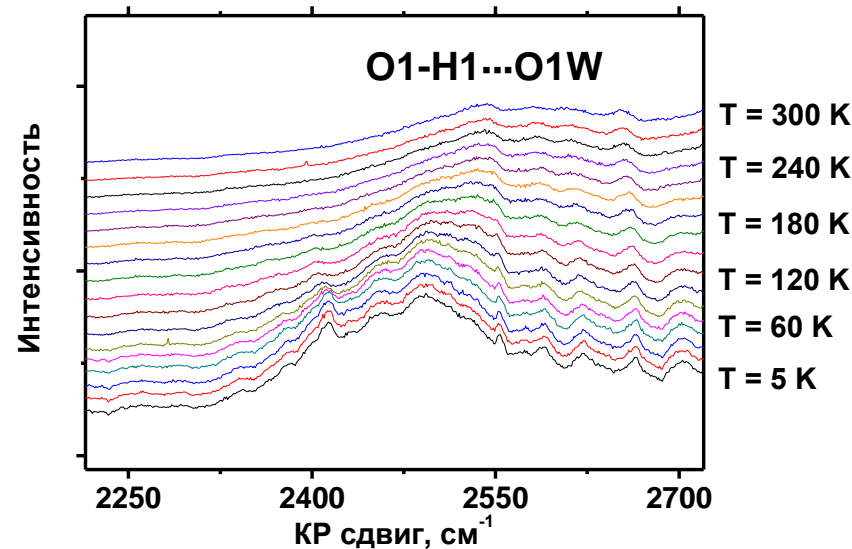
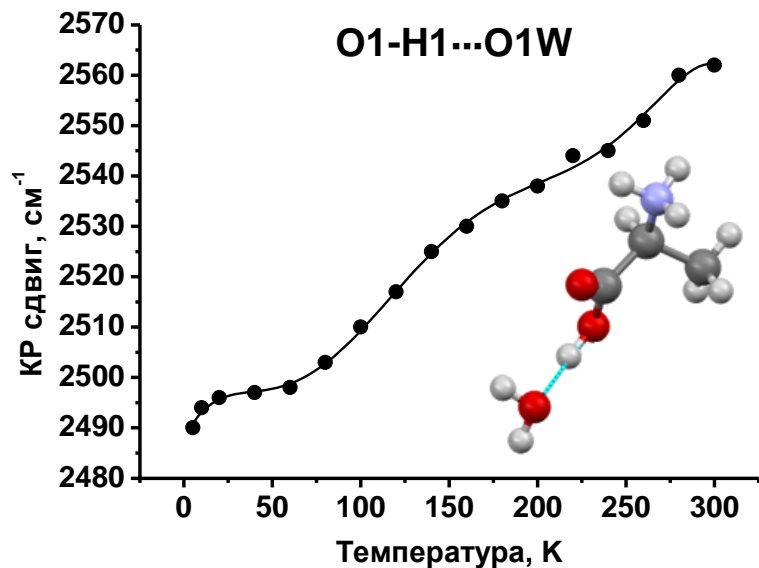
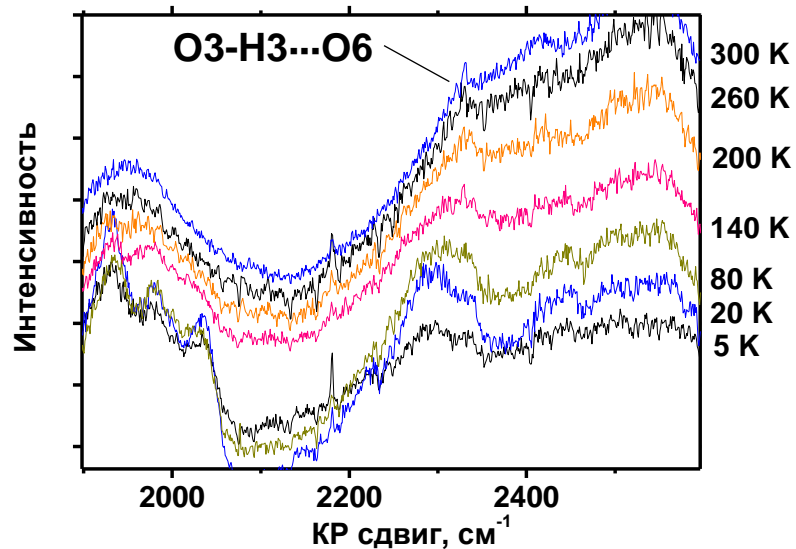
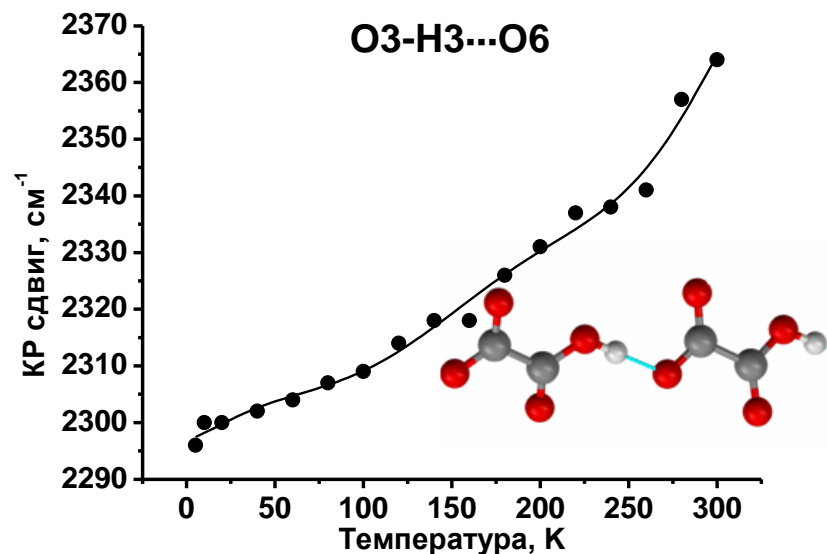
В данном случае основным преимуществом КР-спектроскопии по сравнению с ИК-спектроскопией при исследовании межмолекулярных взаимодействий является то, что она позволяет работать с монокристаллическими образцами и поляризованным излучением. Если имеется информация о структуре кристалла и ориентации кристаллографических осей относительно его граней, то, измеряя поляризованные спектры с различными по отношению к кристаллографическим осям направлениями вектора поляризации падающего и рассеянного излучения, можно практически безошибочно отнести колебательную моду в спектре к колебанию конкретной связи, так как интенсивность колебательных мод в случае поляризованных спектров зависит в том числе от ориентации связи относительно направления вектора поляризации падающего и рассеянного излучения. Если кроме КР-спектров имеется информация из дифракционных данных об изменении длин связей и геометрии молекул при внешних воздействиях, то это только облегчает задачу отнесения мод в спектрах и расчета частотной зависимости от давления или температуры для интересующих исследователя типов связей. Именно используя КР-спектроскопию легче получать данные о частотах колебаний конкретных молекулярных фрагментов в сложных системах.

Температурные зависимости частот колебаний О-Н в некоторых водородных связях дигидрата оксалата бис(DL-сериния), полученные с помощью поляризационной КР-спектроскопии

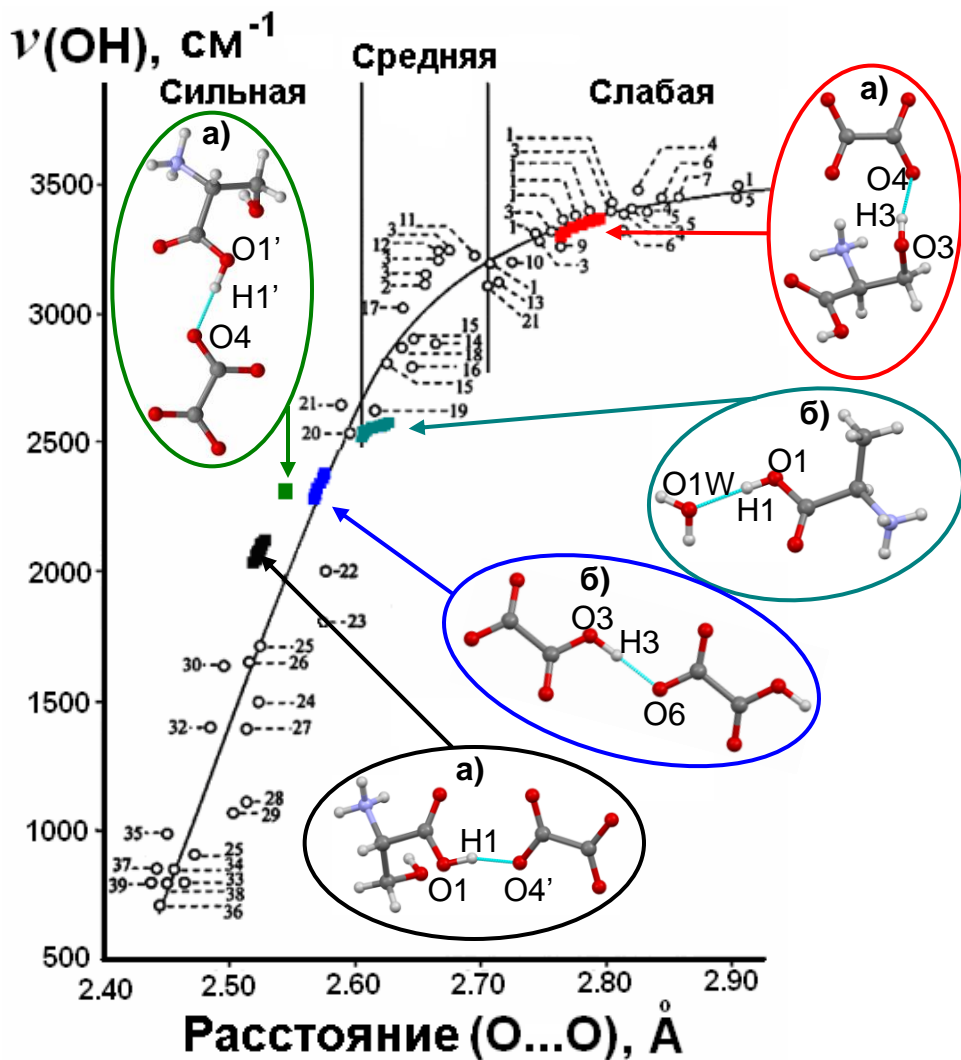




# Температурные зависимости частот колебаний O-H в некоторых водородных связях моногидрата гидрооксалата DL-аланиния, полученные с помощью поляризационной КР-спектроскопии



Корреляция частот валентных колебаний ОН-групп с расстояниями между донором и акцептором в водородных связях при охлаждении. Сравнение с данными для различных соединений при комнатной температуре (корреляция Новака, см. список литературы)



Точки 1-6 – гидраты солей, 7 – дигидрат щавелевой кислоты, 8 и 9 – льды VI и I, 33-38 – сильные водородные связи в органических анионах, содержащих атомы водорода [\*].

Точки (а) – дигидрат оксалата бис-DL-сериния, (б) – моногидрат гидрооксалата DL-аланиния.

В целом, корреляция Новака хорошо подтверждается, но, в то же время, для сильных Н-связей корреляция Новака не позволяет предсказать индивидуальные особенности поведения каждого типа связей в конкретной структуре при охлаждении.

**При подготовке материала лекции была использована и рекомендуется к самостоятельному изучению следующая литература:**

- 1) Колесов, Б.А. Раман-спектроскопия в неорганической химии и минералогии // Рос. акад. наук, Сиб. отделение, Институт неорганической химии. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 189 стр.
- 2) Goryainov, S.V., Boldyreva, E.V., Kolesnik, E.N. Raman observation a new ( $\zeta$ ) polymorph of glycine? // Chem. Phys. Letters January 4, 2006., volume 419, issue 4-6, P. 496-500.
- 3) Чернобай, Г.Б., Чесалов, Ю.А., Бургина, Е.Б., Дребущак, Т.Н., Болдырева, Е.В. Исследование влияния температуры на ИК спектры кристаллических аминокислот, дипептидов и полиаминокислот. I. Глицин // Журн. Структ. Хим., 2007, Том 48, 339-347.
- 4) Boldyreva, E.V., Sowa, H., Ahsbahs, H., Goryainov, S.V., Chernyshev, V.V., Dmitriev, V.P., Seryotkin, Y.V. Kolesnik, E.N., Shakhshneider, T.P., Ivashevskaya, S.N., Drebushchak, T.N. Pressure-induced phase transitions in organic molecular crystals: a combination of X-ray single-crystal and powder diffraction, Raman and IR-spectroscopy // Journal of Physics: Conference Series, 2008, v. 121, 022023
- 5) Zakharov, B.A., Kolesov, B.A., Boldyreva, E.V. Effect of pressure on crystalline L- and DL-serine: revisited by a combined single-crystal X-ray diffraction at a laboratory source and polarized Raman spectroscopy study // Acta Crystallographica Section B. – 2012. – V. 68. – P. 275-286.
- 6) Миньков, В.С., Чесалов, Ю.А., Болдырева, Е.В. // Исследование влияния температуры на ИК-спектры кристаллических аминокислот, дипептидов и полиаминокислот. L-цистеин и DL цистеин // Журнал структурной химии, 2008, Т. 49, № 6, С. 1061-1073
- 7) Minkov, V.S., Tumanov, N.A., Kolesov, B.A., Boldyreva, E.V., Bizyaev S.N. Phase transitions in the crystals of L- and DL-cysteine on cooling: the role of the hydrogen-bond distortions and the side-chain motions. 2. DL-cysteine. / J. Phys. Chem B . – 2009 . – V.113. – P.5262-5272
- 8) Difference in the Dynamic Properties of Chiral and Racemic Crystals of Serine Studied by Raman Spectroscopy at 3-295K // J. Phys. Chem. B. – 2007, 111, 14387-14397
- 9) Zakharov, B.A., Losev, E.A., Kolesov, B.A., Drebushchak, V.A., Boldyreva, E.V. A low-temperature phase transition in glycine - glutaric acid co-crystals studied by single-crystal X-ray diffraction, Raman spectroscopy and differential scanning calorimetry // Acta Crystallographica Section B. – 2012. – V. 68. – P. 287-296.
- 10) Zakharov B.A., Losev E.A., Boldyreva E.V. Polymorphism of “glycine - glutaric acid” co-crystals: the same phase at low temperatures and high pressures // CrystEngComm. – 2013. – V. 15. – P. 1693-1697.
- 11) Бургина, Е.Б., Балтахинов, В.П. Болдырева, Е.В. Шахтшнейдер, Т.П. ИК спектры парацетамола и фенаcetина I. Теоретический расчет и экспериментальное исследование // Журнал структурной химии Т. 45, вып.1, 2004г., с.70-79
- 12) Zakharov, B.A., Kolesov, B.A., Boldyreva, E.V. Monitoring selected hydrogen bonds in crystal hydrates of amino acid salts: combining variable-temperature single-crystal X-ray diffraction and polarized Raman spectroscopy // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2011. – V. 13. – N 28. – P. 13106-13116.
- 13) Novak, A. Hydrogen bonding in solids. Correlation of spectroscopic and crystallographic data // Structure and bonding. - 1974. - V. - 18. P. - 177-216.

**Определения динамики  
растворения и сравнение  
биоэквивалентности  
лекарственных  
препаратов**

# Биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность

Соответствие эффективности и безопасности оригинального ЛП и дженерика обеспечивает их взаимозаменяемость в клинической практике, т.е. терапевтическую эквивалентность. Подобная эквивалентность может быть подтверждена при сравнительных исследованиях *in vivo* (клинических, фармакокинетических, фармакодинамических), а также исследованиях *in vitro*.

Термин «взаимозаменяемость» (*interchangeability*) воспроизведённых ЛП предложен ВОЗ вместо понятия «эквивалентность». Взаимозаменяемый дженерический ЛП – терапевтически эквивалентный дженерический ЛП, которым можно заменить препарат сравнения в клинической практике.

К дженерикам и оригинальным ЛП должны быть применимы одинаковые требования: высокое качество, необходимая эффективность и безопасность. Качество и тех и других ЛП обеспечивается соблюдением принципов надлежащей производственной практики, стандартами управления качеством и др.

Выделяют следующие виды эквивалентности дженерика оригинальному препарату : фармацевтическую, биологическую, терапевтическую, а также эквивалентность *in vitro* (*in vitro equivalence*).

# Определения эквивалентностей

ЛП являются **фармацевтически эквивалентными**, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той же ЛФ, отвечают одинаковым или сопоставимым стандартам качества и предназначены для одного пути введения.

Основой для взаимозаменяемости большинства дженериков является их **биологическая эквивалентность**. Два ЛП биоэквивалентны, если обеспечивают одинаковую биодоступность, под которой понимают количество неизменного действующего вещества, достигающего системного кровотока, относительно исходной дозы. Испытания биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов в более сжатые сроки и по относительно меньшему объёму первичной информации, чем при проведении клинических испытаний.

Два ЛП **терапевтически эквивалентны**, если они фармацевтически эквивалентны и после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми при их введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке (в инструкции).

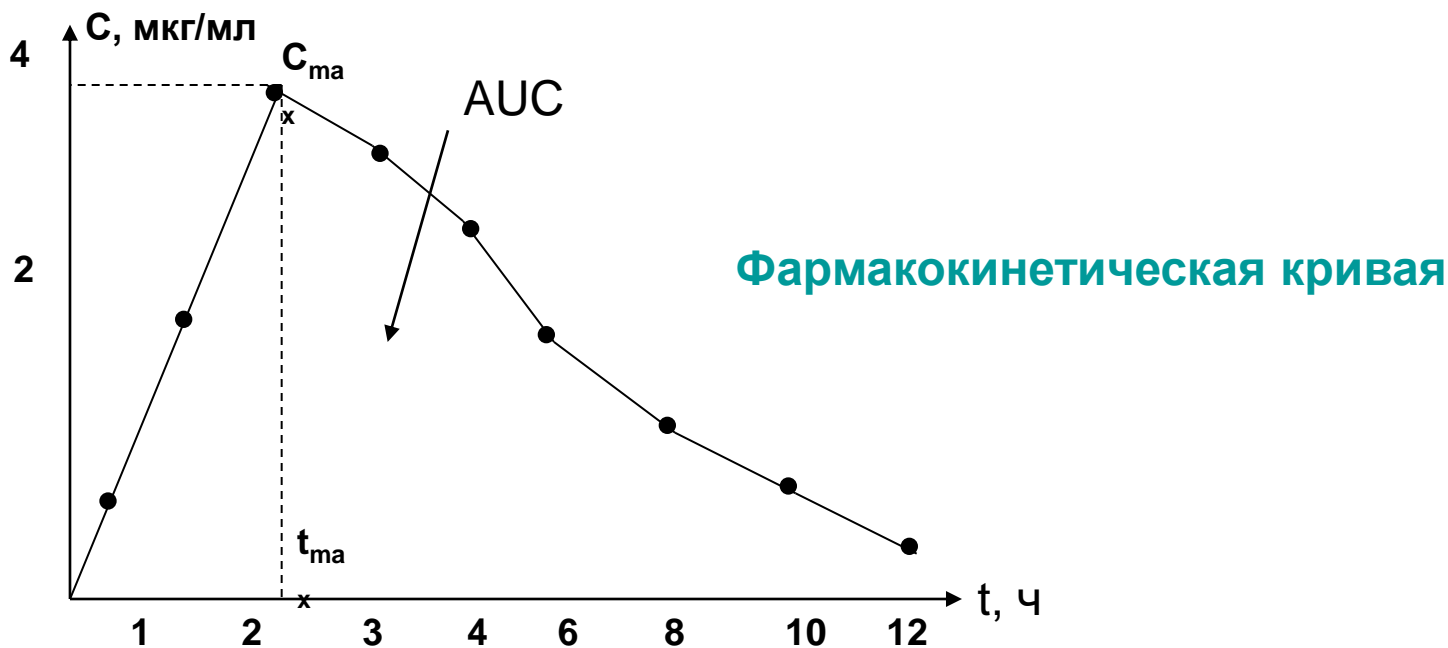
Определение **эквивалентности *in vitro*** – испытание, предназначенное для оценки эквивалентности профилей растворения в трёх средах со значениями pH 1,2; 4,5 и 6,8 исследуемого ЛП и препарата сравнения или ЛП одного производителя в различных дозировках.

# Методы оценки биоэквивалентности

В большинстве случаев различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества, обусловлены изменением их биодоступности.

При изучении биоэквивалентных ЛП наиболее важными являются следующие фармакокинетические параметры:

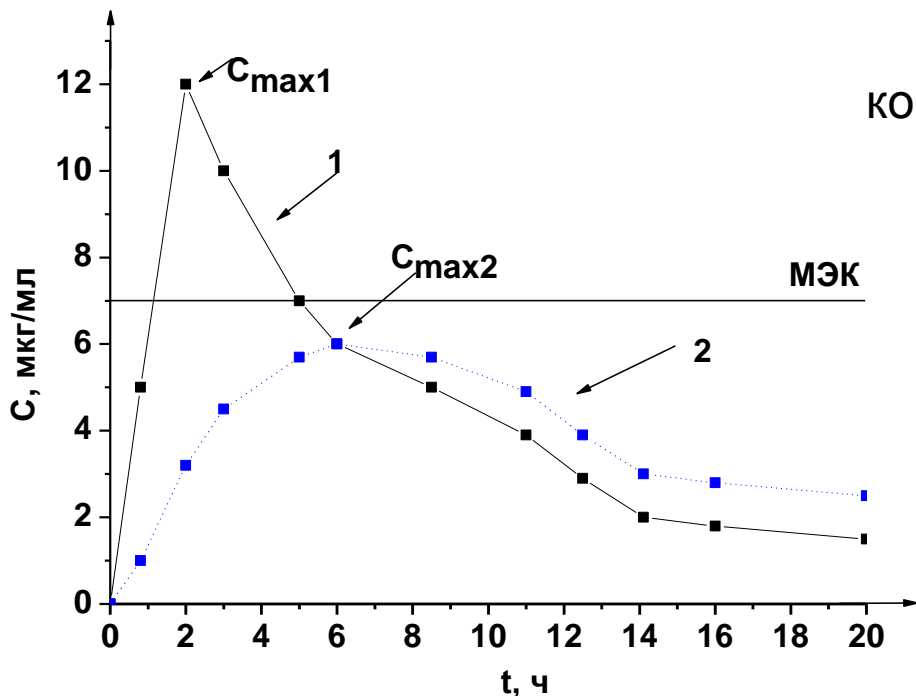
- максимум (или пик) концентрации лекарственного вещества в крови ( $C_{max}$ );
- время достижения максимальной концентрации ЛВ в крови ( $t_{max}$ );
- площадь под фармакокинетической кривой – кривая изменения концентрации ЛВ в плазме или сыворотке крови во времени (AUC).



Фармакокинетическая кривая

# Максимальная концентрация вещества

Значение показателя *максимальной концентрации вещества* можно объяснить с помощью следующего примера:



**МЭК** – минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие.

Как видно,  $C_{\max 2}$  тестируемого препарата (кривая 2) не достигает уровня минимальной эффективной концентрации и, следовательно, препарат не оказывает терапевтического действия.

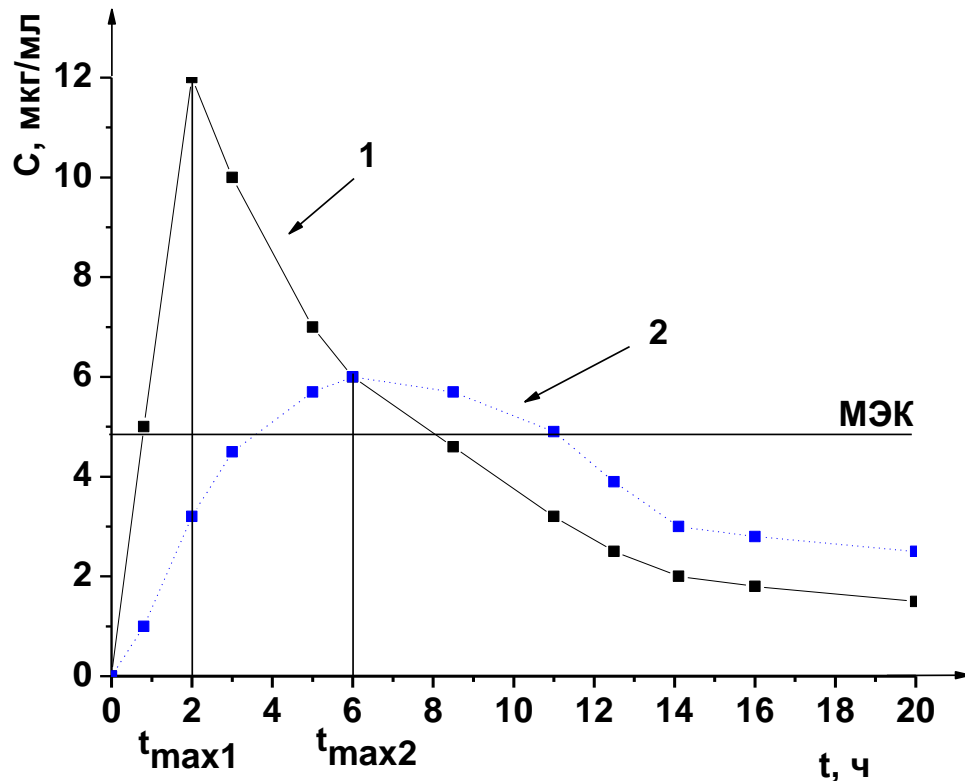
Фармакокинетические кривые двух лекарственных препаратов:

1 – концентрация в крови стандартного препарата,  
2 – тестируемого препарата.



# Время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови ( $t_{max}$ )

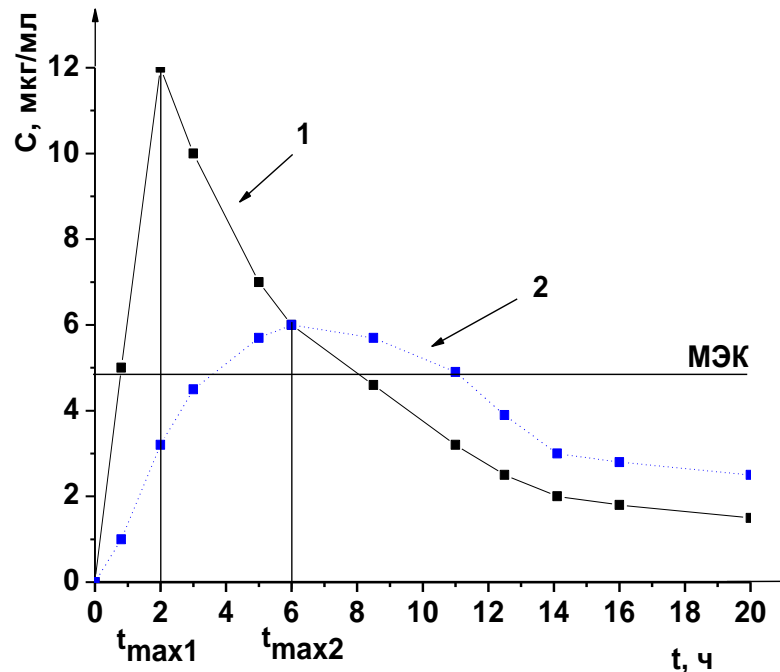
Этот показатель отражает скорость всасывания ЛВ и скорость наступления терапевтического эффекта.



$C_{max}$  стандартного препарата (кривая 1) достигается через  $t_{max1} = 2$  ч, а тестируемого препарата (кривая 2) – через  $t_{max} = 6$  ч. Такое различие во времени достижения максимальной концентрации препарата в крови может обусловить изменение клинических показаний к применению данного препарата.

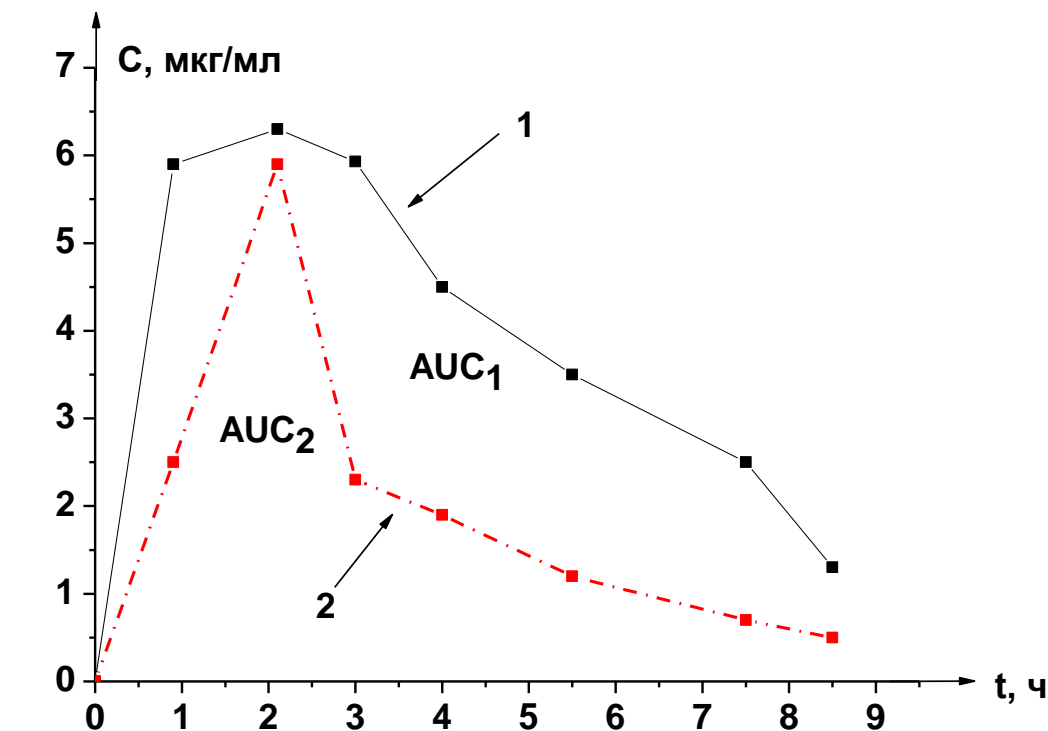
# Площадь под фармакокинетической кривой

**AUC** – отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата.



Две кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации. Но площади под этими кривыми близки по величине, следовательно, оба препарата обеспечивают поступление в кровь одинакового количества лекарственного вещества.

# Пример соотношения фармакокинетических кривых двух сравниваемых препаратов



Фармакокинетически кривые стандартного (1) и тестируемого (2) препаратов.

Площадь под кривой 1 ( $AUC_1$ ) практически в 2 раза больше, чем под кривой 2 ( $AUC_2$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что максимальная концентрация и время её достижения схожи у стандартного и тестируемого препаратов. Однако площадь под фармакокинетической кривой у тестируемого препарата в 2 раза меньше за счёт более быстрого выведения его из крови.

В данном случае можно ожидать уменьшения длительности действия лекарственного препарата и снижения его терапевтического эффекта. Таким образом, два препарата считают биоэквивалентными, если они имеют схожие фармакокинетические параметры. По регламенту ВОЗ (1994, 1996) и ЕС (1992) их различие не должно превышать 20 %.

# Регламенты изучения биоэквивалентности: ВОЗ (1996), ЕС (1992), РА (1995)

В регламентах изложены основные обоснования необходимости проведения таких исследований.

Так, изучение биоэквивалентности проводят, если существует риск отсутствия биоэквивалентности и/или существует риск снижения фармакотерапевтического действия и клинической безопасности препарата.

Например, обязательно оценивают:

- препараты для лечения состояний, при которых необходим гарантированный терапевтический эффект;
- препараты с узким терапевтическим коридором безопасности;
- препараты, фармакокинетика которых осложнена снижением абсорбции менее 70% или с высокой элиминацией (более 70%);
- препараты с неудовлетворительными физико-химическими свойствами (низкая растворимость, нестабильность, полиморфизм).

# Препараты сравнения для определения биоэквивалентности

Установление биоэквивалентности должно осуществляться в сравнении с ЛП, терапевтическая ценность которого доказана. В связи с этим возникает проблема выбора препарата сравнения. В зарубежных нормативных документах (НД) приведены разные подходы к решению данной проблемы. В США его выбор проводится на основе данных, представленных в так называемой «Оранжевой книге».

В 1999 г. комитетом экспертов ВОЗ был впервые опубликован перечень препаратов сравнения для определения биоэквивалентности дженериков. Он разделён на две части: первая (список А) содержит рекомендуемые препараты сравнения, вторая (список В) – ЛП, для которых информации не достаточно. Перечень периодически обновляется. Аналогичный перечень, основанный на рекомендации ВОЗ, узаконен на Украине в 2009 г.

В РФ проводится работа по созданию списка референтных препаратов для установления взаимозаменяемости воспроизведённых ЛП.

Таким образом, проведение испытаний взаимозаменяемости и эквивалентности является частью государственной программы в обеспечении качества ЛП, находящихся на российском рынке.

# Определение биологической доступности препаратов

Биологическую доступность можно определять у здоровых людей-добровольцев.

Испытания стремятся проводить на моделях – на животных (*in vivo*) и путём постановки тестов (*in vitro*). Одна из основных задач экспериментальной биофармации состоит в том, чтобы разработать такие тесты *in vitro* и такие тесты *in vivo*, которые позволили бы сопоставлять полученные результаты с результатами исследований человека и были бы значимы благодаря выявленной бесспорной корреляции. Такие тесты и модели открывают широкие возможности не только для установления биодоступности при разработке нового лекарства и изучения влияния отдельных фармацевтических факторов, но и при текущем контроле качества лекарств.

Методы *in vitro* позволяют судить о биологической доступности лекарственного вещества по его конкретному количеству, высвободившемуся из той или иной лекарственной формы. Метод определения скорости растворения ЛВ может рассматриваться как основной метод определения эффективности высвобождения растворимых ЛВ из лекарственных форм.

Среди представленных на фармацевтическом рынке ЛФ последние 10 лет лидируют таблетки. Поэтому актуально создание НД, позволяющей должным образом оценивать качество, эффективность и безопасность препаратов в этой ЛФ.

# Тест «Растворение» и его значение

Одним из важнейших критериев качества твёрдых пероральных ЛФ (таблетки, драже, капсулы, гранулы) является тест «Растворение». Его использование при анализе было попыткой ввести в НД испытание, которое, наряду с оценкой фармацевтической эквивалентности, позволяло бы проводить приблизительную оценку биоэквивалентности ЛП.

Тест «Растворение» предназначен для определения количества ФС, которое в условиях, указанных в частной фармакопейной статье, за определённый промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твёрдой дозированной формы.

Абсорбция ФС из твёрдой дозированной формы при пероральном введении зависит от её высвобождения из ЛП, растворения или солюбилизации в физиологических условиях и проницаемости в ЖКТ. Вследствие критического характера первых двух из этих ступеней, растворение *in vitro* может быть использовано для предсказания поведения ФС *in vivo*.

Показана эффективность проведения теста «Растворение» на этапе доклинических испытаний для принятия решения о фармацевтической эквивалентности дженериков и ЛП в связи с изменением их состава на этапе регистрации и перерегистрации.

# Случаи использования теста «Растворение» для твёрдых пероральных ЛФ

- Для определения скорости высвобождения ФС из ЛП.
- При разработке ЛП с целью выбора оптимальной ЛФ.
- Для оценки биофармацевтических свойств ЛП с модифицированным и контролируемым высвобождением.
- Для оценки стабильности ЛП.
- Для проверки качества готового ЛП как в процессе его производства, так и при обращении на фармацевтическом рынке.
- Для гарантии неизменности качества ЛП, кроме тех случаев, когда изменения в технологии производства ЛП приводят к изменению механизма высвобождения.
- Для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, выявления фальсифицированных препаратов.



# Разработка теста «Растворение»

Разработка теста «Растворение» оригинального препарата осуществляется в несколько этапов. На первом – проводят исследования на животных и расчёт фармакокинетических параметров. Основываясь на полученных данных и с учётом свойств ФС, осуществляют научно обоснованный выбор условий растворения ФС.

На следующем этапе определяют нормы растворения. Чаще всего используются такие параметры, как время растворения и количество ФС, перешедшее в среду растворения к определённом моменту времени. Заканчивают разработку установлением (по возможности) корреляции между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo* (IVIVC). Затем формулируют условия теста «Растворение». При отсутствии корреляции тест может использоваться только как метод контроля качества ЛП.

Методики теста издаются в виде государственных стандартов, обязательных для гарантии качества ЛП с той же самой активной субстанцией. Одна и та же (или сопоставимая) методика должна использоваться для всех серий/составов ЛП.

Методика теста «Растворение» должна быть способна выявить изменения в ЛФ или в процессе производства, а также те изменения, которые могут влиять на эффективность и безопасность ЛС (т.е. быть достаточно дискриминирующей).

# Аппараты для теста «Растворение»

В 2006 г требования Фармакопеи США (*USP*), Европейской (*EP*) и Японской (*JP*) Фармакопей по проведению теста «Растворение» были гармонизированы.

Используются следующие аппараты:

- аппарат 1 – «Вращающаяся корзинка» (ВК),
- аппарат 2 – «Лопастная мешалка» (ЛМ),
- аппарат 3 – «Качающийся барабан» (отсутствует в *JP*),
- Аппарат 4 – «Проточная ячейка» (аппарат 3 по *JP* и ОФС РФ).

Для предварительных исследований, а также ЛФ небольшого размера и/или с низкой дозировкой ФС предлагаются мини-мешалки.

# Аппарат «Проточная ячейка»



**ALSI PT-DZ7**



**SOTAX CE7smart**

Аппараты с проточной ячейкой могут использоваться в виде открытой или закрытой системы. В закрытой системе внутри сосуда циркулирует фиксированный объём жидкости. Открытая система обеспечивает постоянное обновление среды растворения. Система считается более совершенной с точки зрения имитации условий растворения *in vivo*. Проточная ячейка может быть также использована для изучения биофармацевтических свойств субстанций.

# Аппараты «Вращающаяся корзинка» и «Лопастная мешалка»

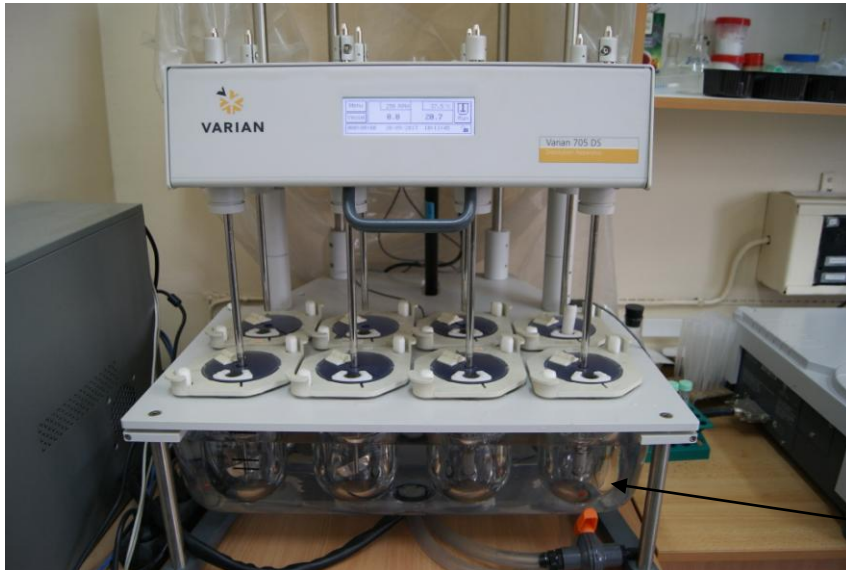
Наиболее часто для испытания «Растворение» используют аппараты ВК и ЛМ, преимуществами которых являются простота, надёжность, стандартизуемость. Более универсальным считается аппарат ЛМ: он даёт большую устойчивость результатов при помехах, возможность визуального наблюдения за ходом распада ЛП и др. Его недостатком считается образование конуса на дне сосуда от ВВ распавшейся таблетки, что нарушает гидродинамические условия в стакане. Для устранения конуса допускается повышение скорости вращения мешалки (от 50 до 75 об/мин) при условии сохранения дискриминирующей способности методики.

Прибор состоит из 6 стаканов с растворяющей средой. Внутри стакана вводится сетчатая корзинка с испытуемым препаратом или лопастная мешалка, в этом случае препарат помещается просто в среду. С помощью управляющих кнопок на панели задаются параметры теста:

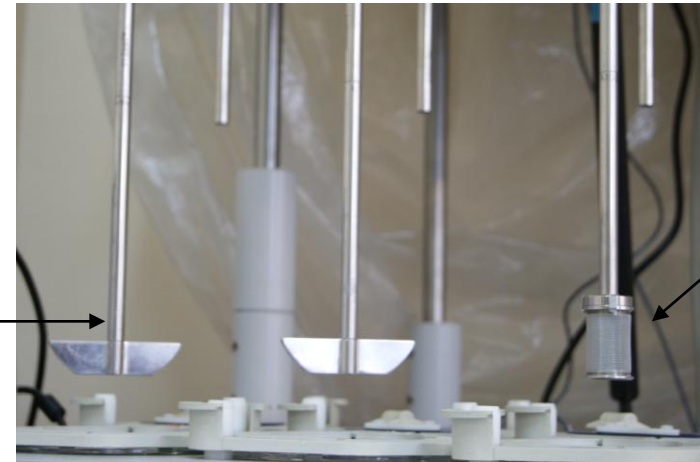
- температура растворяющей среды,
- частота вращения или качания корзинок (в зависимости от прибора)
- частота вращения лопастных мешалок
- время проведения процесса.

# Выбор прибора для исследования

Выбор прибора должен быть основан на знании состава, технологии производства ЛП и поведения ЛФ в *in vitro* системе. Рекомендуемая рабочая скорость вращения для ВК – 100 об/мин, для ЛМ – 50 об/мин, не рекомендуется использовать скорость вращения более 150 об/мин. Считается, что ЛМ больше подходит для оценки таблетированных ЛФ, аппарат ВК – для капсул и ЛФ, которые всплывают или медленно распадаются.



**Тестер растворимости  
VARIAN 705 DS**



**ЛМ**

**ВК**

**Стаканы со  
средой**

**Панель  
управления**



# Среда растворения

Выбор среды растворения является критическим при разработке теста. В качестве среды чаще всего используется вода, искусственный желудочный сок или растворы кислоты хлористоводородной (HCl) разных концентраций, буферные растворы с диапазоном pH от 4,1 до 8,0 (в единичных случаях – 8,5 и выше). Несмотря на то, что составы буферных растворов, приведённые в разных фармакопеях, различаются, авторы не установили их влияние на результаты растворения, объяснив это идентичностью pH, буферной ёмкости, ионной силы и осмолярности.

Температура среды растворения обычно составляет  $37 \pm 0,5$  °C.

Использование воды в качестве среды растворения в общем случае не рекомендуется, так как у воды отсутствует буферная ёмкость, а pH, поверхностное натяжение, электропроводность, содержание CO<sub>2</sub> зависят от источника воды и могут изменяться в процессе исследования под влиянием свойств самой ФС, абсорбции и реабсорбции диоксида углерода воздуха.

Состав среды растворения подбирают для каждого конкретного ЛП, принимая во внимание природу ФС, её минимальную ионизацию и участок ЖКТ, в котором должно проходить растворение и всасывание ФС.

# Применение БКС для подбора условий теста «Растворение»

ФС I класса имеют хорошую проницаемость, если только являются стабильными и не метаболизируют. Процессом, ограничивающим скорость абсорбции ФС, является скорость опорожнения желудка. Среднее время ( $T_{50\%}$ ) пребывания ЛП в желудке в состоянии голода составляет 15-20 мин. Поэтому делается заключение, что ЛП, высвобождающий 85% ФС за 15 мин в среде 0,1 М HCl при проведении теста «Растворение», ведёт себя подобно раствору и не должен иметь проблем с относительной биодоступностью.

Для ЛП с немедленным высвобождением тест *in vitro* принимается как суррогатный тест изучения *in vivo*. Вместо установления специфической корреляции *IVIVC* используется растворение в трёх средах.

Если процесс растворения проходит медленнее, чем опорожнение желудка, рекомендуется определять профиль растворения ЛП в нескольких средах растворения с различными значениями pH. Разарботка дискриминирующей методики теста «Растворение» для ЛП с ФС I класса может быть затруднительна из-за свойств ФС.

# ФС II класса по БКС

ЛП, в состав которых входят субстанции II класса по БКС, представляют отдельную проблему. В этом случае скорость их растворения может быть стадией, лимитирующей абсорбцию, возможна *IVVC*.

Применение различных ВВ, модифицирующих рН, солюбилизаторов, технологических приёмов, среди прочего, будет способствовать растворению этих ФС и, следовательно, повышать их биодоступность. Однако, при этом тест растворения *in vitro* должен отражать свойства растворения ФС *in vivo*.

Для ЛП с ФС, отличными от I класса, выбранный метод растворения должен давать постепенный профиль, должно быть, по крайней мере, две временные точки с высвобождением менее 85%.

Растворимость плохо растворимых ФС может быть рН-зависимой либо рН-независимой. Слабые основания лучше растворяются с кислыми значением рН, однако их растворимость понижается у пожилых пациентов и при приёме антацидных (нейтрализующих соляную кислоту в желудке) ЛП. Напротив, слабые кислоты растворяются в нижних отделах ЖКТ. Поэтому они показывают профили замедленного высвобождения, даже если ЛФ растворяется быстро в щелочной среде.



# Добавки в среду растворения для плохо растворимых ФС

Для pH-независимых соединений, малоионизируемых и липофильных ФС рекомендуется буферный раствор с добавлением ПАВ. Оптимальным считается комбинация ПАВ+кислота, либо буферный раствор, или желчные кислоты в виде смесей.

Допустимо, но нежелательно использование органических растворителей, например изопропанола; использование сред с pH более 7,4, т.к. в этом случае отсутствует физиологическая релевантность. В частных случаях возможно использование ферментов, солей, ПАВ, смешанных водно-органических растворителей (например 30 % пропанола). Однако валидность такого метода ставится под сомнение. В любом случае добавление ПАВ, органических растворителей и т.п. должно быть обосновано на стадии разработки теста «Растворение». Недопустимо использование органических растворителей, таких как пиридин, ПАВ в концентрациях более 4%, сильнощелочных сред (pH 13). Максимально допустимое pH среды – 9,5.

Другим способом решения проблемы растворения плохо растворимых ФС является использование аппарата «Проточная ячейка».

## **ФС III и IV классов по БКС**

В случае ФС III класса лимитирующей стадией является скорость проницаемости. Подходы к разработке методик теста «Растворение» для ЛП практически не отличаются от ЛП, содержащих ФС I класса.

Подходы к разработке методики для ЛП с ФС IV класса практически не отличаются от ЛП с ФС II класса. При подборе сред рекомендуется учитывать область абсорбции в ЖКТ. Плохая растворимость ФС этого класса ограничивает выбор типа аппарата, а также нормы растворения. Затруднительна и разработка дискриминирующей методики теста.

## **Среда организма**

Описаны среды, моделирующие среды организма для различных путей введения ЛП, а также условия принятия пищи или отсутствия процесса пищеварения (биорелевантные среды). Они подходят для установления корреляции *IVIVC*, для испытаний с высокой дискриминаторной способностью, в процессе разработки ЛП на 2 и 3 стадиях клинических испытаний. Однако такие среды не пригодны для фармакопейных тестов, т.к имеют высокую стоимость и могут вызвать затруднения при количественном определении ФС.

В случае изучения опасности преждевременного высвобождения ФС из ЛП при приёме алкоголя пациентами, принимающими пролонгированные ЛП, допустимо использование среды с 40% содержанием этанола.

# Подготовка среды для теста «Растворение»

Отдельно оговаривается необходимость деаэрирования среды растворения перед использованием. Деаэрацию проводят, например, путём нагревания. Методом выбора для больших объёмов среды (6-92 л) предлагается насыщение её гелием. Однако чрезмерная деаэрация приводит к обратному процессу в течение 30-45 мин работы мешалки.

Метод деаэрации должен быть валидирован и оговорён в каждом случае, т.к. может заметно влиять на профиль растворения ФС.

Объём среды растворения, как правило, должен быть в 20 раз больше такового для получения насыщенного раствора субстанции, содержащейся в ЛП. В большинстве случаев объём колеблется в пределах от 500 до 1000 мл.

Условия перемешивания среды должны обеспечивать в каждом месте объёма равномерную концентрацию ФС и воспроизводимость результатов. Для улучшения процесса перемешивания и гидродинамики предлагаются мешалки в форме полумесяца.

Аппараты ВК И ЛМ можно использовать для проведения теста «Растворение» в условиях меняющихся сред. Двухступенчатое растворение (в кислой, далее в буферной среде) используется для оценки качества кишечнорастворимых ЛП, в т.ч. покрытия таблеток.

# Временные периоды теста «Растворение»

Количество ФС, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время ( $Q$ ), выраженное в процентах от заявленного содержания ФС (степень высвобождения), должно быть указано в НД. Если ЛФ не с модифицированным высвобождением, а ФС относится к I классу, то приемлемы нормы теста «Растворение» по одной точке с нормированием нижнего предела. Растворение 85% ( $Q=80\%$ ) за 30 мин и менее считается достаточным для обычного контроля межсерийной однородности. Для ЛП с ФС II класса рекомендуется 2 точки – 15 мин и далее (30, 45 или 60 мин), чтобы убедиться в растворении 85% ФС.

По ОФС для ЛФ первой группы количество ФС, высвободившейся в среду растворения в течение 45 мин при скорости вращения ВК 100 об/мин или ЛМ 50 об/мин, должно составлять не менее 75% ( $Q$ ).

Величина  $Q$  важна для гарантии того, что пациент получает одну и ту же дозу ФС независимо от приобретенной серии ЛП. В *USP* в последнее время устанавливается  $Q$ , равная 80-85%, в отличие от ранее регламентируемой (75%). По документам Евросоюза  $Q$  обычно устанавливается на уровне 75-80%, т.к. должно быть допущение для норм количественного определения и однородности дозирования.

# Методы определения количества ФС, перешедшей в среду растворения

Перед определением количества ФС, перешедшей в среду растворения, отобранные пробы фильтруют. Фильтрующие материалы из нейлона/полиамида не подходят для этих целей из-за высокой абсорбирующей способности и влияния на результат испытания. Фильтром выбора является гидрофильный фильтр из политетрафторэтилена.

Для определения количества ФС, высвободившейся из ЛП, используют УФ-спектрофотометрию (СФМ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газожидкостную хроматографию (ГЖХ), масс-спектрометрию (МС), потенциометрическое титрование и др. Рекомендуется подбирать аналитический метод в зависимости от цикла жизни ЛП.

Методом выбора считается СФМ. Однако он недопустим при влиянии плацебо более 2%. В этом случае предпочтительнее метод ВЭЖХ. Он также используется при низкой концентрации субстанции, двух и более активных компонентах в ЛП. Для низкодозовых ЛП возможно снижение объёма среды либо применение ВЭЖХ-МС. ОФС допускает использование нескольких единиц данной ЛФ («Объединённый образец») на каждый сосуд для растворения, однако при этом происходит увеличение вариабельности результатов.

# Сравнение профилей растворения

Результаты проверки высвобождения ФС *in vitro* в виде сопоставимых профилей растворения должны свидетельствовать о постоянстве качества ЛП в процессе производства и хранения, об эквивалентности дженерика препарату сравнения и т.п.

При построении профилей необходимо выполнять ряд условий:

- учитывать количество принимаемых в расчёт точек;
- соблюдать одинаковые условия испытания сравниваемых ЛП и отбор проб;
- учитывать значение коэффициента вариации для первой и последующих временных точек.

Для сравнения профилей растворения используются коэффициент различия ( $f_1$ ) и коэффициент подобия ( $f_2$ ).

Коэффициент различия ( $f_1$ ) является измерением относительной ошибки между кривыми двух сравниваемых ЛП.

Коэффициент подобия ( $f_2$ ) представляет собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок, рассчитанных по разности между значениями растворения испытуемого ( $T_i$ , в %) и стандартного продукта ( $R_i$ , в %) во всех точках времени.

Значение  $f_1$ , находящееся в пределах от 0 до 15, и значение  $f_2$  – в пределах от 50 до 100, гарантирует сходство или эквивалентность двух профилей.

# База данных Агентства по контролю лекарственных средств и и пищевых продуктов США (Food and drug administration, FDA) по методикам теста кинетики растворения

База данных представлена в открытом доступе по адресу :

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>

и обновляется ежеквартально.

На июнь 2013 г. в базе приведено 976 методик для отдельных лекарственных средств. Основные объекты исследования, приведённые в данной базе данных, - это твёрдые дозированные лекарственные формы для внутреннего применения: таблетки, покрытые плёночной оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; таблетки с замедленным высвобождением; капсулы и т.д. Их количество в базе данных превышает 80%. Помимо твёрдых ЛФ для внутреннего применения, в базе приведены методики изучения высвобождения ЛВ из самых разнообразных ЛФ.

В методике приводятся:

- международное непатентованное наименование (МНН),
- лекарственная форма,
- аппарат для теста «Растворение»,
- число оборотов мешалки либо скорость потока в проточной ячейке,
- среда (или среды) растворения,
- рекомендуемые временные точки отбора проб,
- дата обновления.

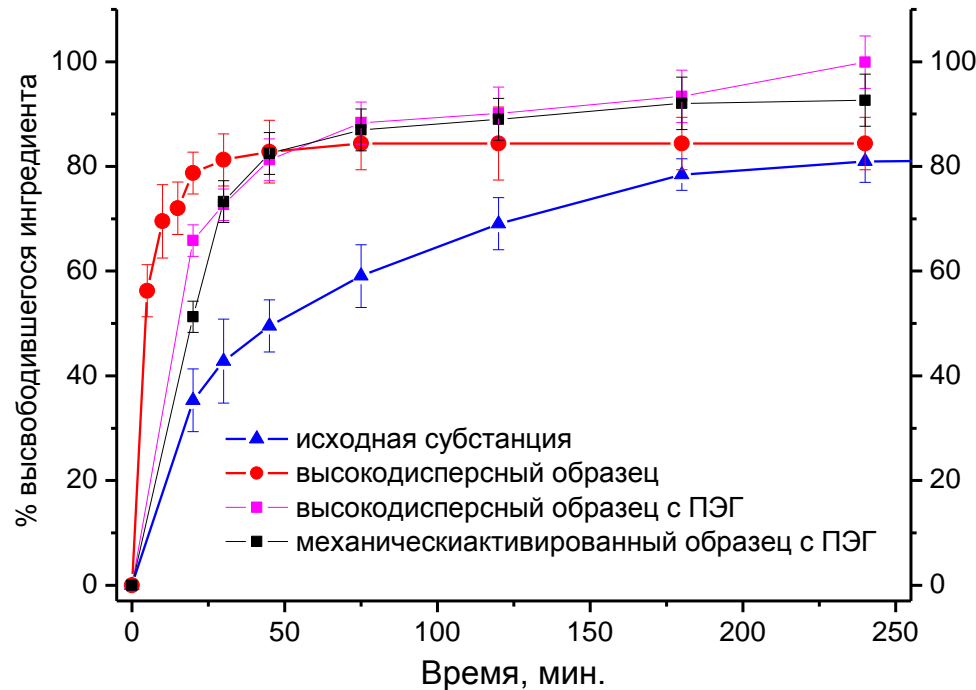
*Шохин И.Е. База данных по растворению  
FDA – незаменимый инструмент для  
разработчиков воспроизведённых ЛС (Обзор)  
// Разработка и регистрация ЛС. 2012. № 1(1). С. 2-12.*

# Фрагмент базы данных

МНН	Лекарственная форма	Аппарат USP	RPM	Среда	Объём, мл	Рекомендуемые временные точки отбора проб, мин	Дата обновления
Ибупрофен	Суспензия			Согласно методике USP			11/04/2008
Ибупрофен	Таблетка			Согласно методике USP			07/25/2007
Ибупрофен (Жевательные таблетки)	Таблетка (Жевательная)	II (ЛМ)	50	0.05 М Фосфатный Буфер, pH 7.2	900	10, 20, 30 и 45	02/04/2004
Ибупрофен Калий	(Мягкие желатиновые капсулы заполненные жидкостью)	I (ВК)	150	Фосфатный Буфер, pH 7.2	900	5, 10, 20 и 30	02/04/2004
Ибупрофен / Димедрол	Капсула	I (ВК)	100	Фосфатный Буфер (200 mM), pH 7.2	900	10, 20, 30 и 45	01/03/2007
Ибупрофен /Охусодоне HCl	Таблетка	I (ВК)	100	Фосфатный Буфер, pH 7.2	500	10, 20, 30 и 45	04/09/2007
Ибупрофен/ псевдоэфедрин HCl	Суспензия	II (ЛМ)	50	0.05 М Фосфатный Буфер, pH 7.2	900		
Мелоксикам	Суспензия	II (ЛМ)	25	Фосфатный Буфер pH 7.5	900	5, 10, 15 и 30	01/26/2006
Мелоксикам	Таблетка	II (ЛМ)	75	Фосфатный Буфер, pH 7.5	900		



# Кривые растворения ибупрофена



Исследования сравнительной кинетики растворения показали, что скорость растворения высокодисперсного образца превышает таковую для исходного ибупрофена. Полученные композиции ибупрофена с полиэтиленгликолем как методом сублимационной сушки замороженных растворов, так и с использованием механической активации также показали повышенную скорость растворения по сравнению с исходным лекарственным веществом.

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили в дистиллированной воде. Условия растворения: аппарат — II USP (ЛМ), Varian 705 DS, температура — 37,5° С, скорость вращения лопасти — 100 об/мин, объем среды растворения — 250 мл. Последовательный отбор проб проводили через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 75, 120, 180, 240 мин по 5 мл, причем такой же объем раствора добавлялся в среду растворения для сохранения объема. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре в течение 20—30 мин, затем фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили 4 раза для каждого образца. Количественный анализ проводили методом УФ-спектрофотометрии. Оптическую плотность проб измеряли на спектрофотометре Varian, оснащенной программой для обработки данных, при длине волны 222 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали среду растворения. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных средств ибупрофена / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, Г. Ф. Василенко, Е. А. Малашенко // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. 2009. № 2. с. 198-201.

**Обзор классических объектов исследования для решения проблемы солюбилизации лекарственных веществ и их использования в технологии прямого прессования, создания лекарственных форм с контролируемым высвобождением и твердых форм для вдыхания:**

**Смешанные кристаллы, Сравнение достоинств и ограничений, обзор существующих и перспективных способов получения,**

**Микронизированные порошки,  
Сравнение достоинств и ограничений, обзор существующих и перспективных способов получения**

**Твердые дисперсные системы, Сравнение достоинств и ограничений, обзор существующих и перспективных способов получения**

# Технология прямого прессования

**Таблетка** – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, сублингвального, имплантационного или парентерального введения.

Более 80% лекарственных средств представлена твердыми формами для перорального употребления вследствие следующих преимуществ:

- Точность и удобство дозирования
- Портативность, обеспечивающая простоту производства, хранения, транспортировки
- Сочетание ЛВ, несовместимых по физико-химическим свойствам
- Локализация действия ЛВ в определенном отделе ЖКТ (нанесение покрытий, имеющих различную растворимость в зависимости от pH среды)
- Сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии.
- Маскировка неприятных органолептических свойств ЛВ (вкус, запах, окрашивающая способность) – нанесение защитных оболочек
- Регулирование последовательности всасывания отдельных ЛВ (многослойные таблетки, содержащие несколько ЛВ)
- Пролонгирование действия ЛВ / ускоренный выход ЛВ

Метод **прямого прессования** позволяет достигнуть высокой производительности труда, значительно сократить время технологического цикла за счет упразднения ряда операций и стадий, исключить использование нескольких позиций оборудования, уменьшить производственные площади, снизить энерго- и трудозатраты, дает возможность получить таблетки из влажно-, термолабильных и несовместимых веществ.

### **Преимущества :**

- сокращение времени производственного цикла за счет упразднения ряда операций и стадий;
- использование меньшего количества оборудования;
- уменьшение производственных площадей;
- снижение энерго- и трудозатрат;
- получение таблеток из влажно-, термолабильных материалов и несовместимых веществ.

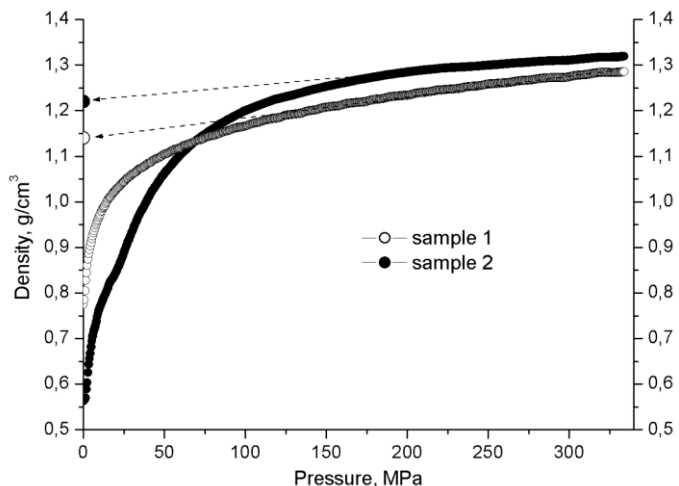
### **Ограничения:**

На сегодняшний день данным методом получают менее 20 наименований таблеток, так как большинство лекарственных веществ не обладают свойствами, обеспечивающими непосредственное их прессование. К этим свойствам относятся: изодиаметрическая форма кристаллов, хорошая сыпучесть (текучесть) и прессуемость, низкая адгезионная способность к пресс-инструменту таблеточной машины.

### **Возможное решение:**

Использование наполнителя (обычно – различные формы лактозы), хорошая текучесть которого обуславливает быстрое и однородное заполнение пресс-формы во время прессования. При этом возникают проблемы: сложность достижения однородного распределения высокодисперсного ЛВ (3 масс. % и менее) по объему крупнодисперсного носителя; возможность расслаивания таблеточной массы; изменение дозировки<sup>205</sup> при прессовании и т.д.

# Парацетамол и ибупрофен – классические объекты исследований исследований с целью создания улучшенных лекарственных форм, применяемых в виде таблеток

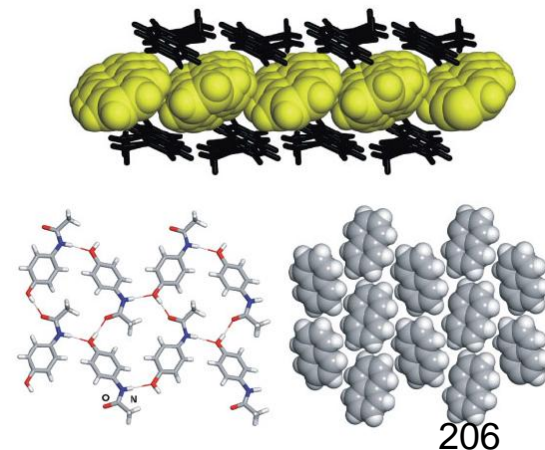
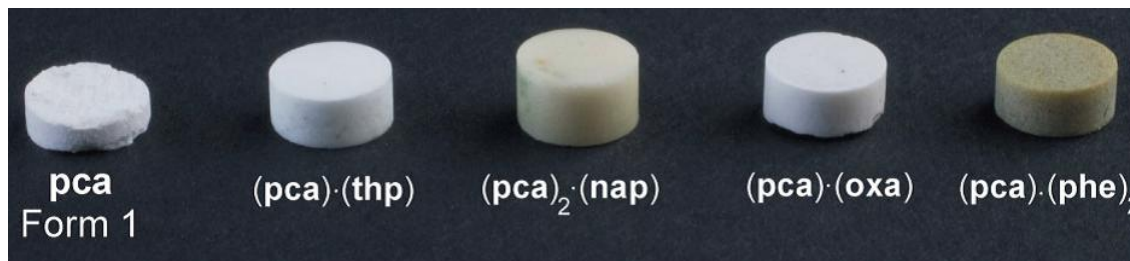


$$Q = 2 H / (\pi \cdot d \cdot h)$$

где Q – разрушающее давление (МПа),  
 H – разрушающая сила (Н),  
 d и h – диаметр и толщина обеспыленной таблетки, измеренные сразу после выхода из пресс-формы (мм)

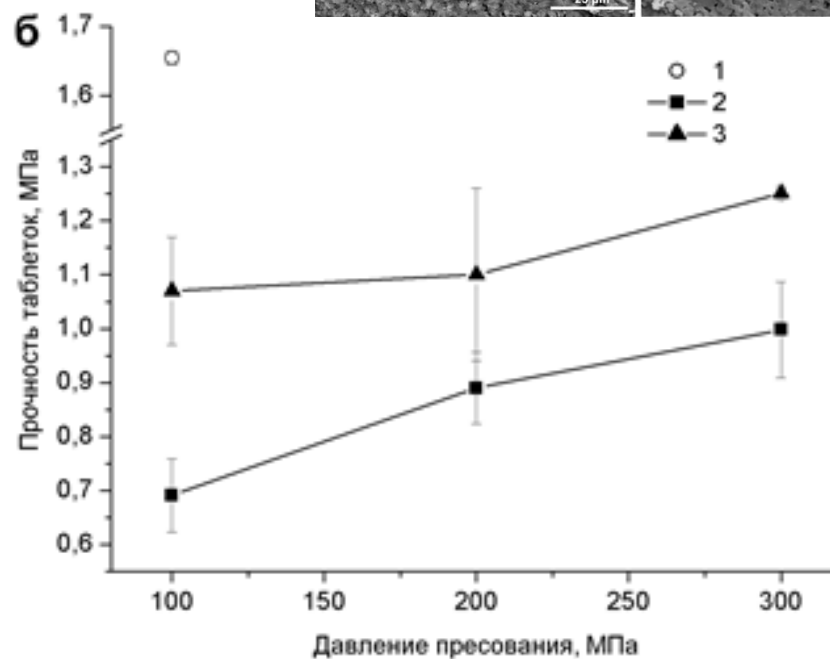
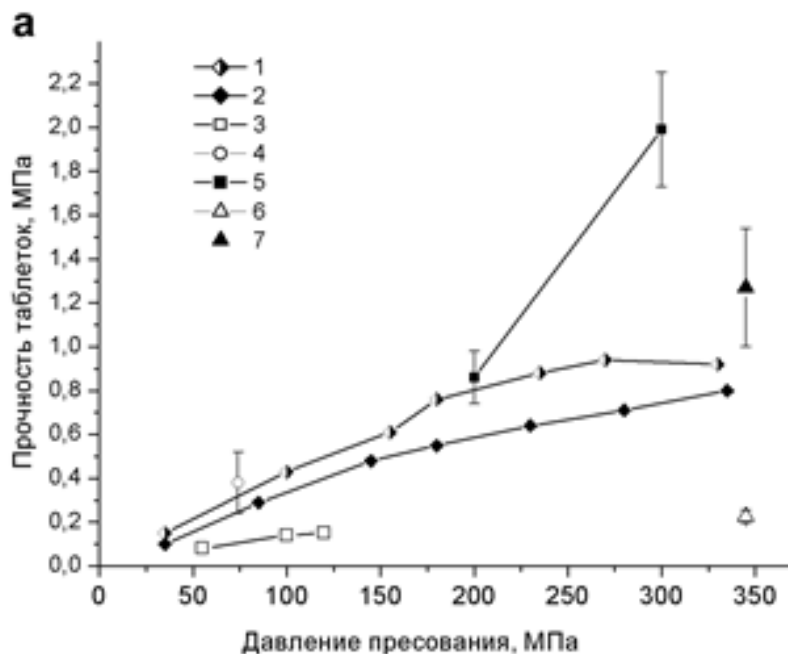
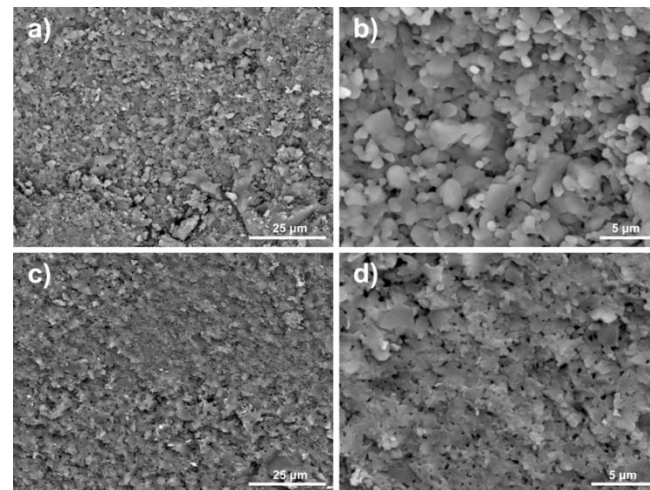
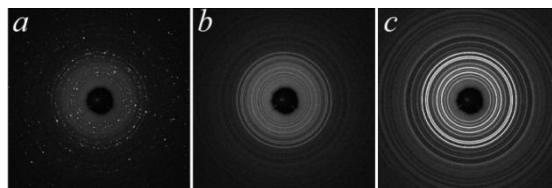


## •Вариант №1: Смешанные кристаллы



Таблетки, полученные прямым прессованием образцов смешанных кристаллов парацетамола с щавелевой кислотой (оха), теофиллином (thp), нафталином (nap) и феназином (phe)

## •Вариант №2: Высокодисперсные порошки



Сравнение прочности таблеток, приготовленных прессованием высокодисперсных парацетамола (а) и ибупрофена (б) и их исходных субстанций (суммированы известные литературные данные).

# Создание лекарственных форм с контролируемым высвобождением ЛВ

ЛФ с контролируемым высвобождением – это в основном таблетки:

- Многослойные таблетки – регулирование последовательного всасывания отдельных лекарственных веществ из таблетки сложного состава в определённые промежутки времени.
- Таблетки с модифицированным высвобождением – покрытые или непокрытые таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственных веществ.
- Таблетки-ретард – таблетки с пролонгированным (периодическим) высвобождением лекарственного вещества из запаса. Обычно представляют собой микрогранулы с лекарственным веществом, окружённые биополимерной матрицей (основой), у которых послойно растворяются основа или микрогранула, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества.
- Таблетки с адресной доставкой к нужному месту в организме.

# ЛФ с пролонгированным действием

Использование пролонгированных лекарственных форм вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении ЛВ из организма или быстром разрушении ЛВ в организме. Поэтому вводят вещества, однократный приём которых сохранял бы в организме терапевтически активную концентрацию ЛВ в течение длительного или заданного времени, а также обеспечивал бы поступление ЛВ с заданной скоростью.

Существуют различные технологические методы пролонгирования лекарственных препаратов:

- повышение вязкости дисперсионной среды (заключение лекарственного вещества в гель);
- заключение лекарственного вещества в плёночные оболочки;
- суспендирование растворимых лекарственных веществ и др.

Наиболее предпочтительным является заключение лекарственного вещества в гель или использование в качестве дисперсионной среды не водных растворителей. В качестве геля для пролонгированных лекарственных препаратов чаще всего используют растворы ВМС различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования.

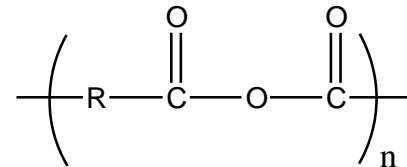


# Примеры полимеров для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия

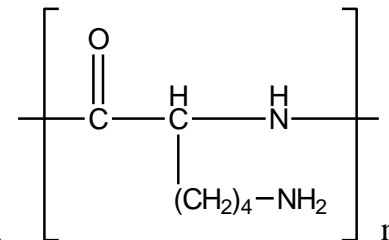
Биологически совместимые полимеры синтетического и природного происхождения, которые могут быть использованы в качестве носителей при создании систем замедленной доставки лекарственных веществ:

- сложные полиэфиры,

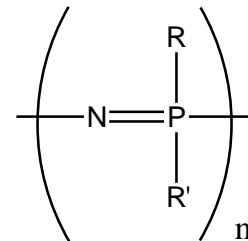
- полиангидриды с общей формулой



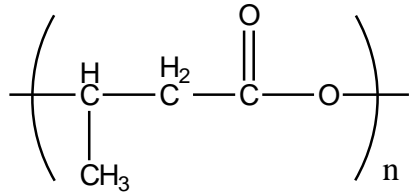
- полиаминокислоты, например *поли-α-лизин*



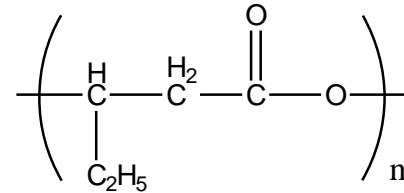
- Полифосфазены – полимеры, содержащие фосфор-азотную связь.



# Биодеструктурируемые сложные полиэфиры



*поли-3-гидроксибутират*



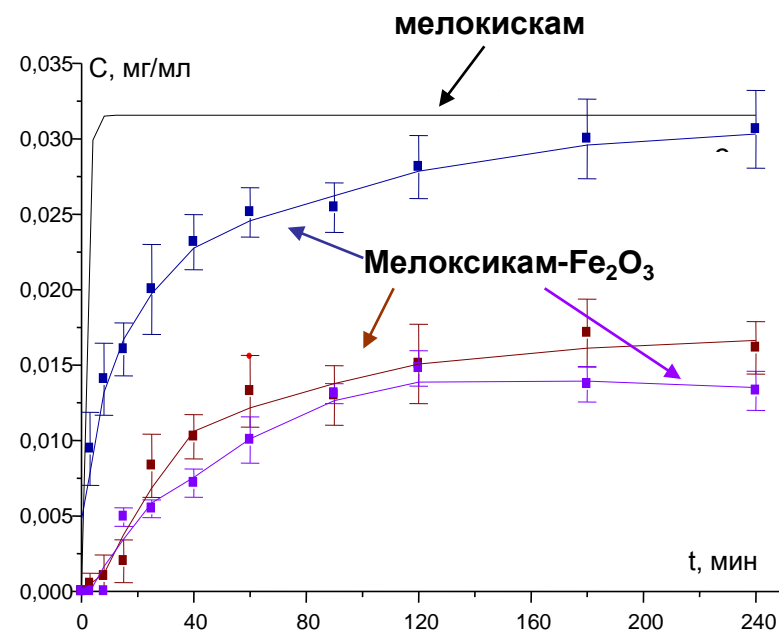
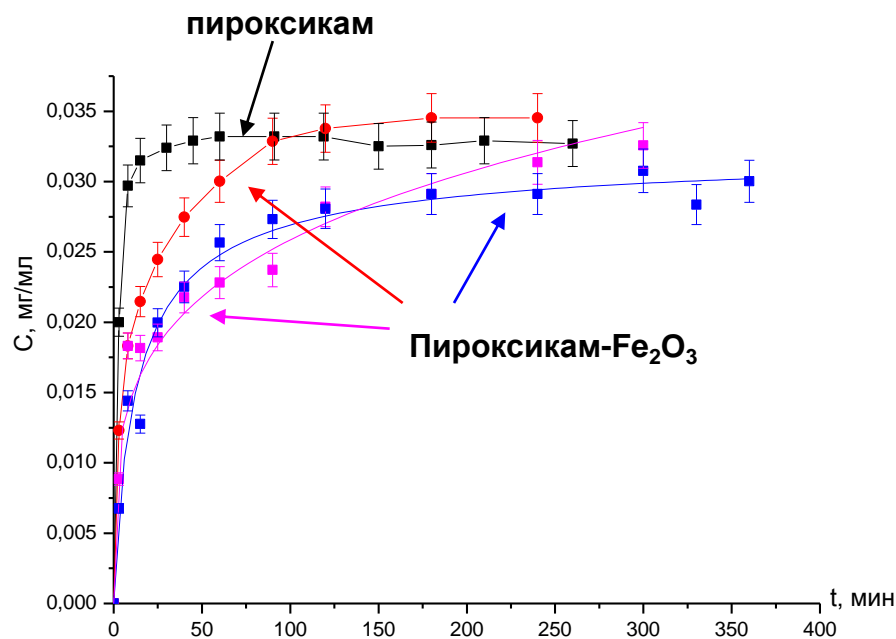
*поли-3-гидроксивалерат*

*Поли-3-гидроксибутират (PHB)* и его сополимеры с гидроксивалератом (*PHB-HV*) – сложные полиэфиры естественного (бактериального) происхождения с меньшей скоростью биодеструкции по сравнению с полимолочной кислотой и её сополимерами. В качестве примера таких полимеров можно привести сополимер гидроксибутирата и гидроксивалерата с  $M_w=630$  кДа и содержанием мономерных звеньев гидроксивалерата 21 мол. %, используемый для создания микрочастиц. Вследствие замедленной деструкции высвобождение активного вещества из этих сополимеров намного медленнее.

Другой пример это блок-сополимеры *со-поли-гидроксибутирата-гидроксивалерата* и *поли-N-изопропилакриламида*. Из такого сополимера вследствие самоорганизации макромолекул в водном растворе получают нано- и микроносители типа «ядро-оболочка», с гидрофильной оболочкой из блоков *поли-N-изопропилакриламида* и гидрофобным ядром из блоков сополимера гидроксибутирата с гидроксивалератом (средний размер микроносителей составляет 511 нм. В такие микроносители можно вводить лекарственные вещества: например, гидрофобный ацетат дексаметазона локализуется преимущественно в гидрофобном ядре.

# Модифицированный пироксикам и мелоксикам с замедленной скоростью высвобождения для адресной доставки с помощью внешнего магнитного поля

Для достижения контролируемого высвобождения во времени и пространстве, предотвращая быстрый выброс лекарственного вещества в начальный момент времени, создаются так называемые материалы «ядро-оболочка», где в качестве ядра выступает неорганический носитель, покрытый пленкой активного материала.



# Твердые формы для вдыхания

Для заболеваний с локализацией патологического процесса в дыхательных путях наиболее логичным представляется местное применение лекарственных веществ путем ингаляций. Известно, что существенным преимуществом ингаляционной терапии является высокая концентрация медикаментов в дыхательных путях при незначительном общем количестве препарата и низкой его концентрации во всем организме за счет разбавления после поглощения. Ингаляционные формы препаратов являются более предпочтительными, поскольку клинический эффект наступает значительно быстрее при минимальных побочных эффектах терапии, т.е. ингаляцию можно сравнить с наружным применением медикаментов.

**Порошковые ингаляторы** (ингаляторы сухого порошка; dry powder inhalers) в настоящее время получили широкое распространение как средства доставки ингаляционных лекарственных форм вследствие простоты и удобства в использовании, в особенности для комбинированной терапии; кроме того, при их использовании исключается раздражающее действие пропеллентов и вспомогательных растворителей на слизистую оболочку дыхательных путей.

## **Преимущества :**

- + портативность
- + отсутствие пропеллентов, раздражающих дыхательные пути;
- + ингаляция за счет вдоха пациента
- (\* также и **недостаток**)
- + возможность экстренного применения

## **Недостатки :**

- возможен ирритативный эффект
- потеря части дозы в ингаляторе (зависит от типа ингалятора)
- высокая цена препаратов для ингаляции
- довольно сложная конструкция

# Твердые формы для вдыхания

Порошки для ингаляции представлены в виде однодозовых или многодозовых порошков. Для облегчения их использования действующие вещества могут быть комбинированы с подходящим носителем. Их обычно применяют при помощи ингаляторов для сухих порошков. В случае предварительно дозированных систем ингалятор наполняют заранее дозированными порошками в капсулах или других подходящих лекарственных формах. Для устройств с использованием резервуара для порошков доза создается дозирующим механизмом самого ингалятора.

## Порошковые ингаляторы:

- Капсульные
- Блистерные
- Дозирующие

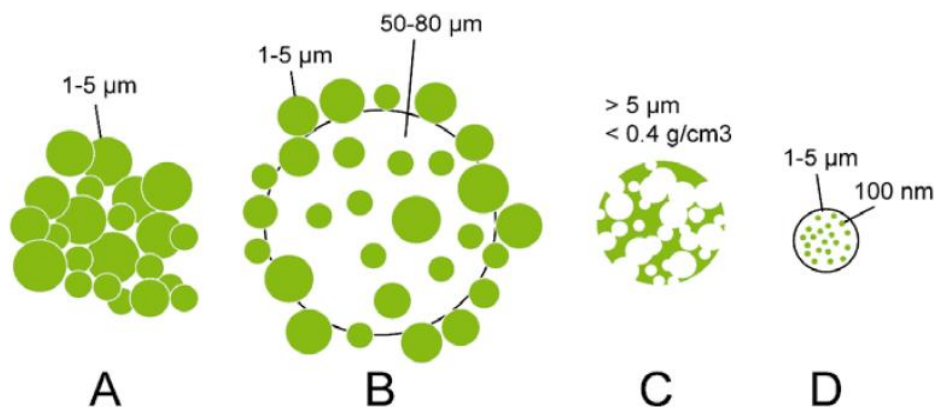


Наиболее распространенные порошковые ингаляторы: (A) Aerolizer™, (B) Easyhaler™, (C) Turbohaler™, (D) Diskhaler™, (E) Novolizer™, (F) Rotahaler™, (G) Clickhaler™, (H) MAGhaler™, (I) Spinhaler™, (J) Handihaler™.

# Стратегии создания твердых форм для вдыхания

$$d_{\text{аэрод.}} = d_{\text{геом.}} \cdot (\rho / \rho_{\text{ед.}})^{1/2}$$

## Размеры геометрические:



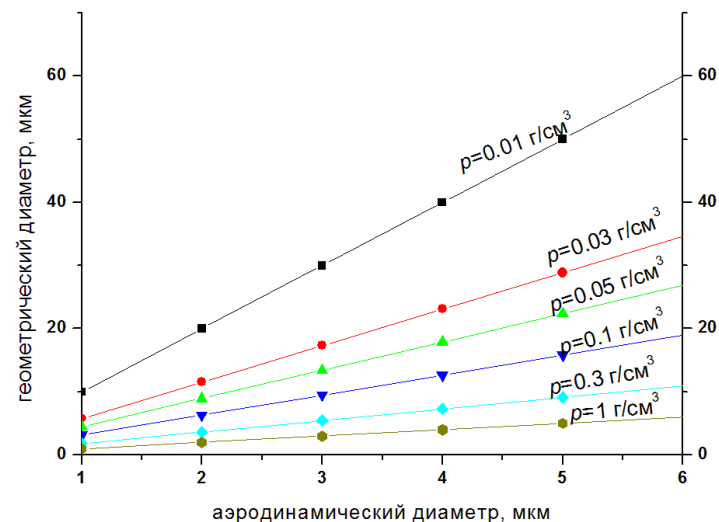
**Группа А:** Малые частицы ЛВ (1-5 мкм)

**Группа В:** Малые частица ЛВ (1-5 мкм) на крупных частицах носителя (50-80 мкм)

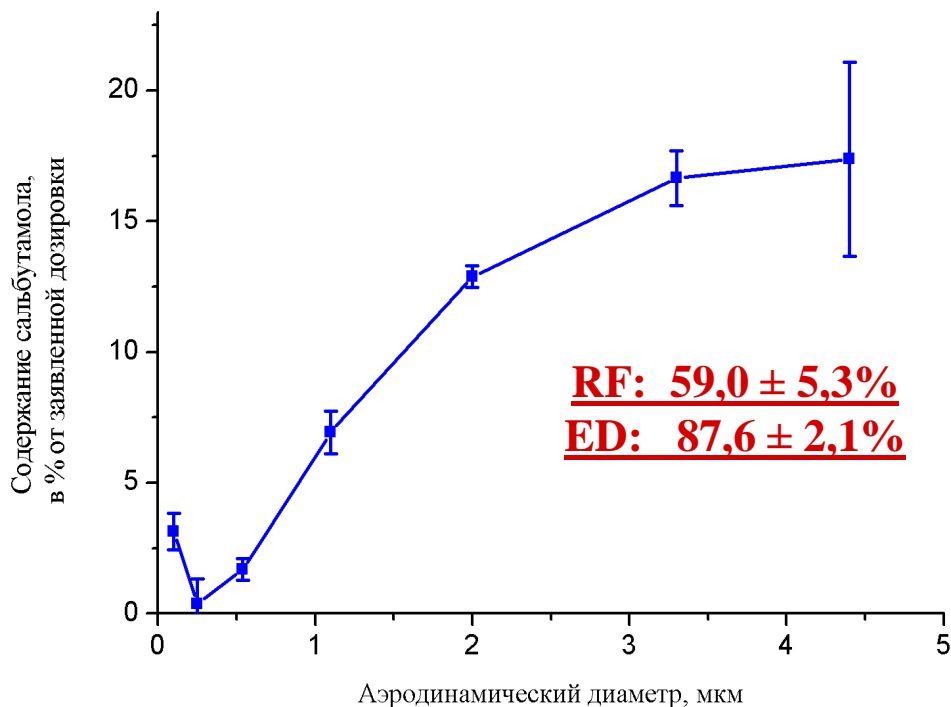
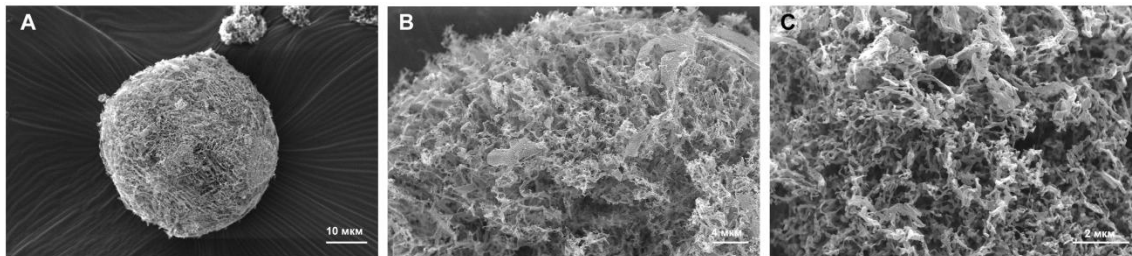
**Группа С:** Крупные (>5 мкм) пористые частицы ЛВ / ЛВ в носителе

**Группа D:** Наночастицы ЛВ в частице носителя (1-5 мкм)

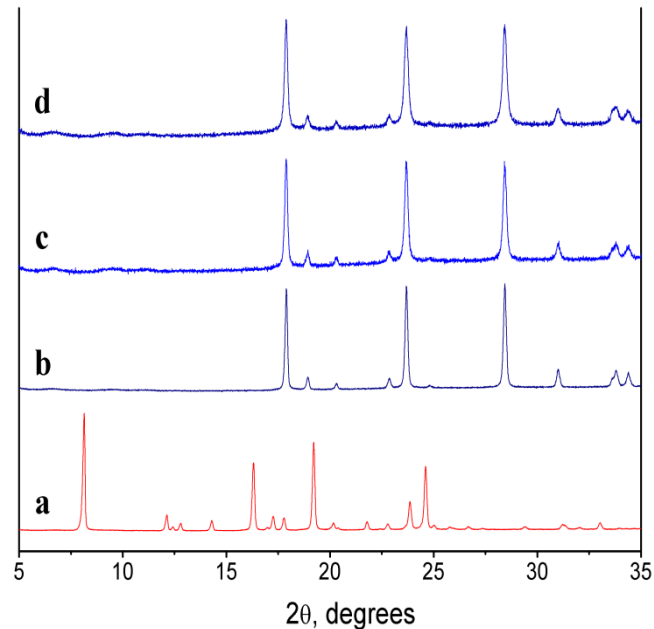
## Размеры аэродинамические:



# Твердые формы для вдыхания



Профиль аэродинамического распределения частиц композиции «сальбутамол-глицин» для использования в капсульных порошковых ингаляторах.



Сравнение порошковых дифрактограмм:  
а) поликристаллического образца сальбутамола, приготовленного перекристаллизацией из этанола;  
б) фармацевтической композиции «сальбутамол-глицин» («концентрат»);  
в) фармацевтической композиции «сальбутамол-глицин» в форме порошка для непосредственного использования в капсульных порошковых ингаляторах;  
г) образца β-глицина, полученного в тех же условиях, что и вышеуказанные фармацевтические композиции.

# Твердые формы для вдыхания

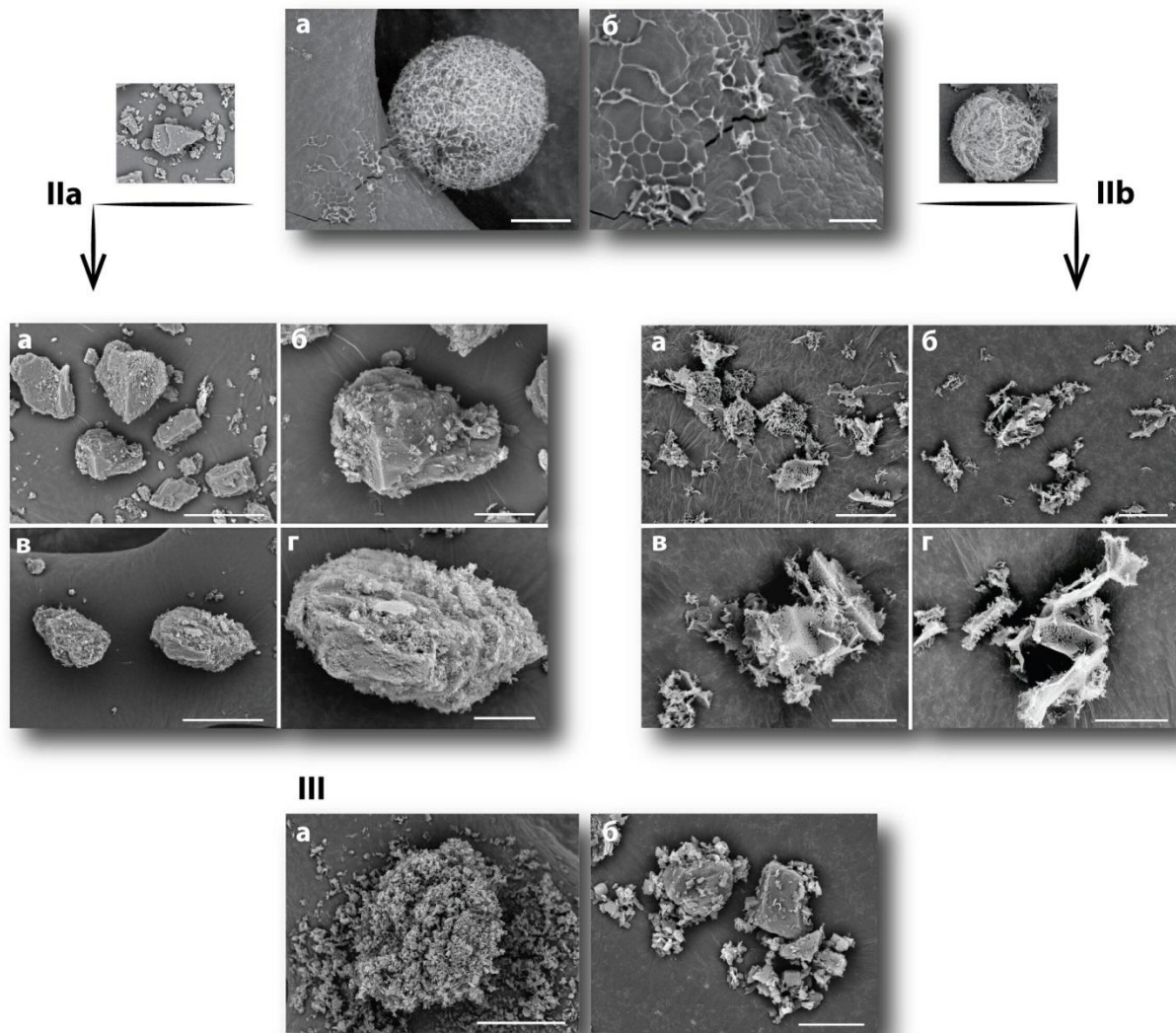
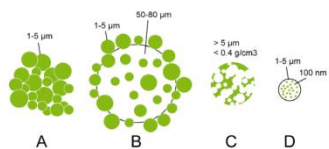


Иллюстрация возможных вариантов использования полученных в НОЦ НГУ композиции сальбутамола «концентрат»:

I - использование композиции «концентрат» *as is* в порошковых ингаляторах с высокой точностью дозирования. Масштабный отрезок: а – 15 мкм; б – 5 мкм.

IIa - разбавление грубодисперсным носителем (моногидрат лактозы). Масштабный отрезок: а, в – 50 мкм; б, г – 15 мкм.

IIb - разбавление высокодисперсным носителем (высокдисперсный  $\beta$ -глицин, полученный в тех же условиях, что и композиции сальбутамола-глицин). Масштабный отрезок: а, б, г – 15 мкм; в – 10 мкм.

Для сравнения: III - склонная к агрегации микронизованная субстанция сальбутамола (а), и физическая смесь данной субстанции с грубодисперсным носителем (моногидрат лактозы) (б). Масштабный отрезок: а – 50 мкм; б – 15 мкм.



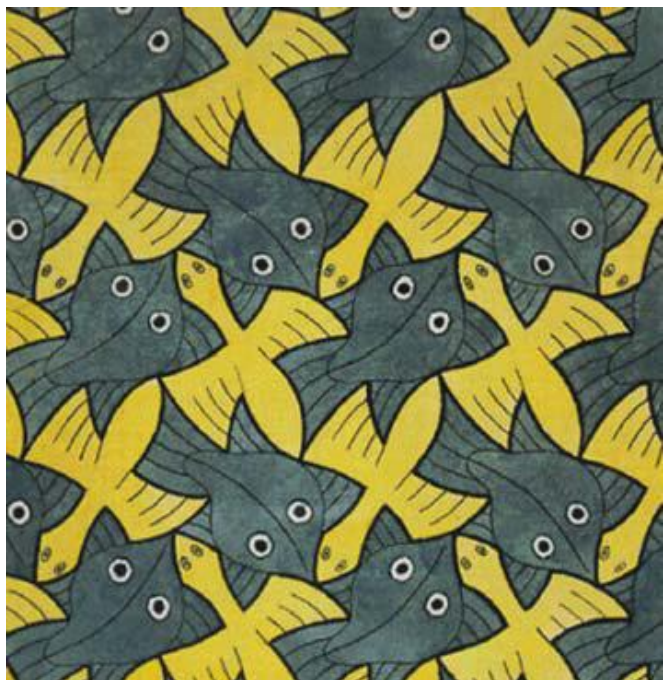
# Смешанные кристаллы

- Определение
- Сравнение достоинств и ограничений
- Обзор существующих и перспективных способов получения

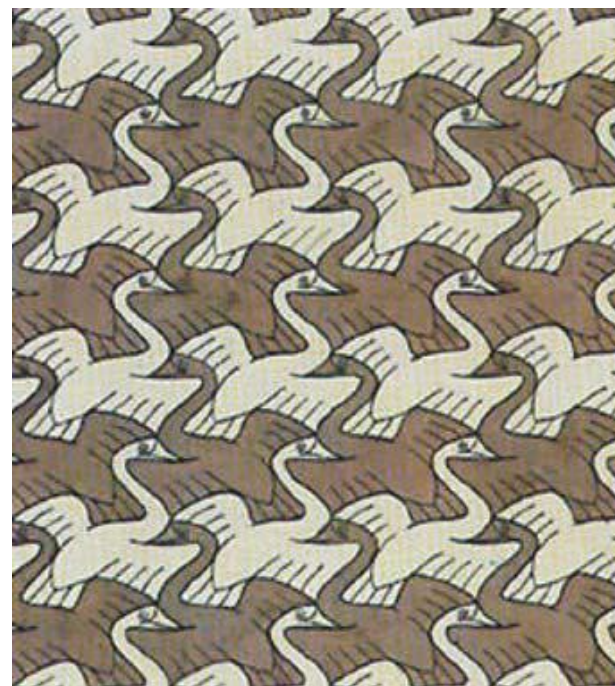
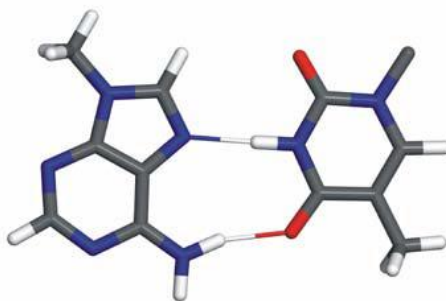
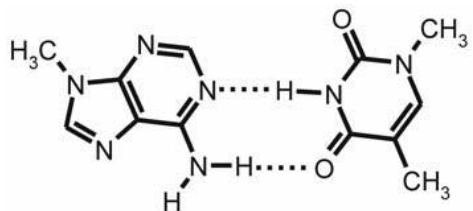
# Смешанные кристаллы или со-кристаллы (в англоязычной литературе «co-crystals»)

Stahly, G. P.	«Молекулярный комплекс, который состоит из двух или более различных молекул в одной и той же кристаллической решетке»
Nangia, A.	«Многокомпонентные твердофазные объединения из двух или более соединений, удерживающиеся вместе одним или комбинацией нескольких типов межмолекулярных взаимодействий»
Childs, S. L.	«Кристаллический материал, изготовленный из двух или более компонентов, как правило, в стехиометрическом соотношении, каждый компонент является атомом, ионным соединением или молекулой»
Aakeroy, C. B.	«Соединения, построенные из отдельных нейтральных молекулярных твердых веществ всех видов, содержащих ионы, в том числе комплексные ионы переходных металлов»; «из реагентов, которые являются твердыми веществами в условиях окружающей среды»; «структурно однородный кристаллический материал, который содержит два или более нейтральных строительных блоков, которые находятся в определенных стехиометрических количествах»
Bond, A.	«Синоним многокомпонентных молекулярных кристаллов»
Jones, W.	«Кристаллический комплекс из двух или более нейтральных молекул, связанных друг с другом в кристаллической решетке путем нековалентных взаимодействий, часто, в том числе водородной связью»
Zaworotko, M. J.	«Смешанные кристаллы образуются между молекулярным или ионным API и дополнительным компонентом, который является твердым в условиях окружающей среды»
Dunitz J. D.	Вышеперечисленное плюс гидраты, сольваты, а также твердые растворы молекулярных соединений
Friscic T.	все кристаллические молекулярные твердые тела состоящие из химически различных видов

# Примеры смешанных кристаллов, образованных посредством водородных связей



Птицы и рыбы дополняют друг друга:  
четко определено соотношение 1:1

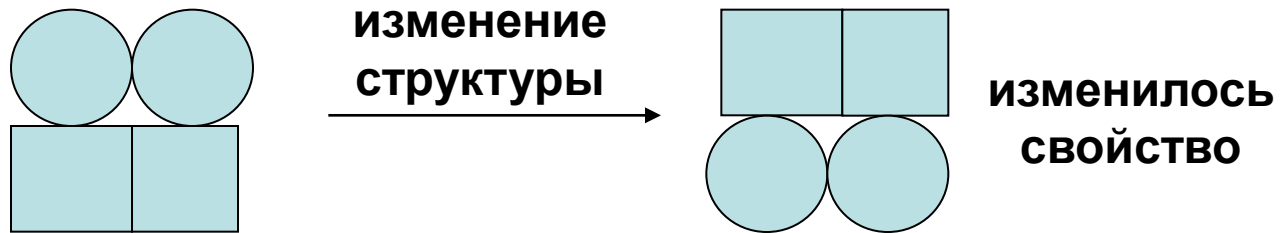


Красные и белые лебеди имеют  
одинаковую форму: могут заполнить  
пространство в любых соотношениях

Резюмируя вышеперечисленные определения из литературных данных, можно сказать, что смешанные кристаллы это кристаллические материалы, составленные, по крайней мере, из двух различных компонентов (обычно называемые многокомпонентными кристаллами), как правило в стехиометрическом соотношении. Смешанный кристалл можно рассматривать как новое соединение, которое стабильно в твёрдой фазе.

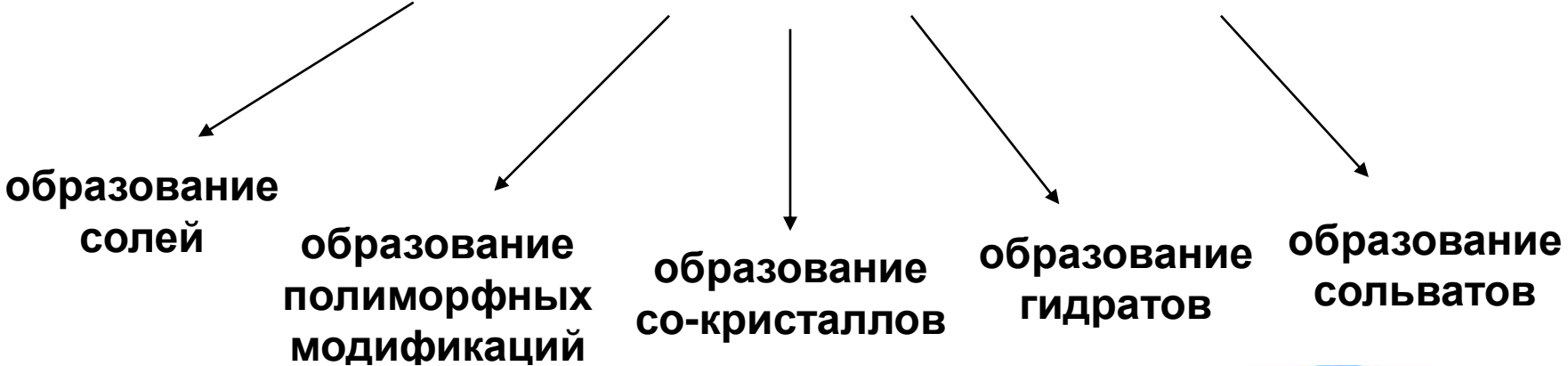
## Фармацевтический со-кристалл – возможность улучшения свойств АФИ

В последние 20 лет число публикаций с изложением достижений в области разработки стратегий, методов выращивания, и характеристики со-кристаллов по-прежнему значительно возрастет в области инженерии кристалла. Однако только в течение последнего десятилетия со-кристаллы нашли свое место в фармацевтике, в первую очередь из-за их способности к изменению физико-химическими свойств, без ущерба для структурной целостности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и, таким образом, возможно, биологической активности.



Хорошо известно, что кристаллические материалы получают свои основные физические свойства от молекулярной структуры в твердом состоянии и изменение размещения молекул и / или взаимодействия между этими молекулами может, и обычно, оказывает непосредственное влияние на свойства конкретного твердого тела.

# Некоторые общие методы фармацевтики для изменения свойств АФИ



соль



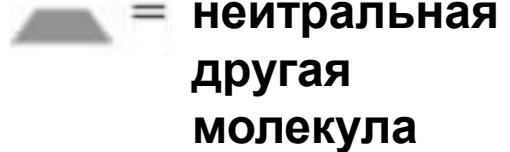
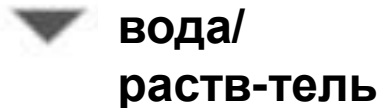
сольват или гидрат



со-кристалл



полиморф



Schultheiss N., Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties // Crystal Growth & Design. 2009. Vol. 9, No. 6. P. 2950-2967.

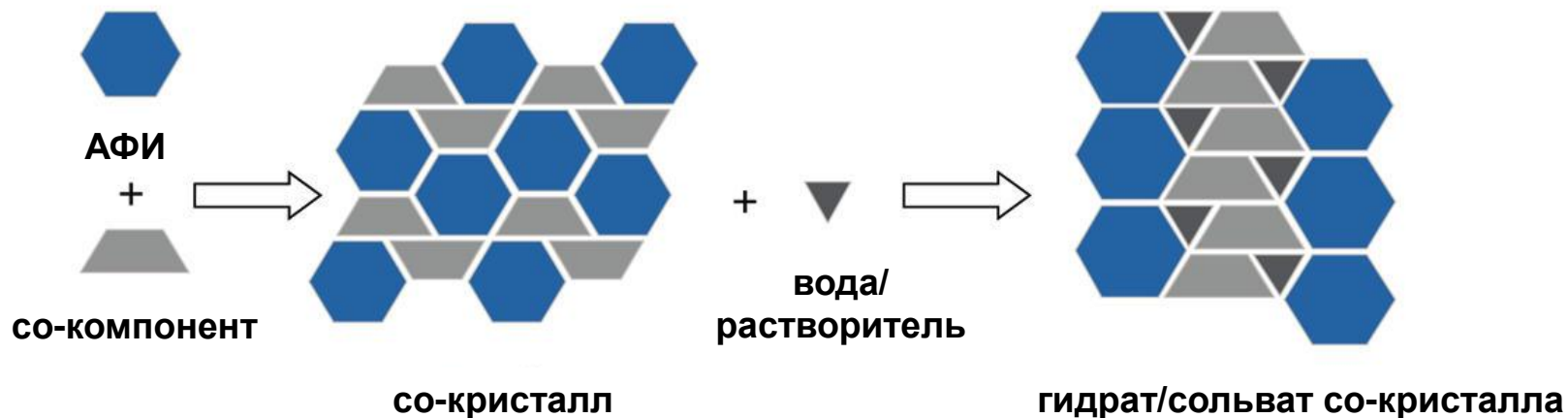
## Преимущество со-кристаллов перед другими формами

В настоящее время образование соли является одним из основных подходов, используемых для изменения физических свойств API, и, по оценкам, более половины медикаментов на рынке используются при введении как соли.

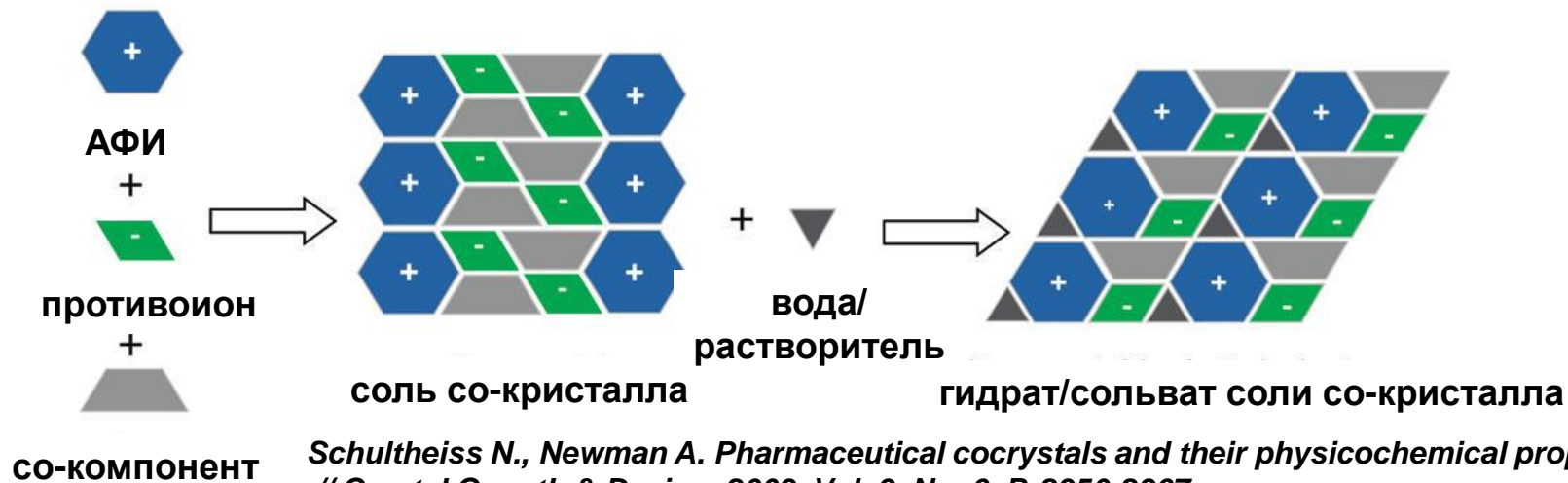
Есть несколько причин, почему сокристаллизация может быть привлекательней, чем солеобразование, для фармации. Первая, и наиболее очевидная, - это универсальность подхода. Образование со-кристалла зависит только от того, подходят ли друг другу АФИ и со-компонент, тогда как образование соли ограничивается кислотно-щелочным взаимодействием, определяемым разницей  $pK_a$  АФИ и потенциального солеобразователя. Количество фармацевтически приемлемых соединений, которые могут быть использованы для сокристаллизации, следовательно, значительно больше, чем для образования солей, и молекулы без видимых фрагментов протонирования или депротонирования можно рассматривать в качестве кандидатов для сокристаллизации с АФИ. Кроме того, смешанные кристаллы менее уязвимы для юридических “ловушек” при патентовании, по сравнению с полиморфными формами и гидратами АФИ.

# Возможные многокомпонентные системы: со-кристаллы, соль со-кристаллов вместе с их соответствующими сольватными / гидратными формами

## Пример 1



## Пример 2



## **Возможные ограничения**

**С другой стороны могут возникнуть и ограничения при выборе со-компонентов**

**и получении смешанных кристаллов АФИ.**

**Можно выделить несколько критериев оценки АФИ и со-компонента как потенциальных составляющих со-кристалла:**

- 1. Количество и расположение доноров и акцепторов водородных связей.**
- 2. Конформационная гибкость.**
- 3. Условия растворимости.**

**Что касается со-компонентов, чаще всего подходящие выбираются на основе правил водородных связей, возможного молекулярного сродства, и токсикологического профиля**

**На сегодняшний день, предсказать будет ли реакция сокристаллизации успешной или нет, пока не представляется возможным, и, следовательно, реакция должна быть проведена экспериментально в различных условиях различными методами, чтобы получились смешанные кристаллы.**



# Методы получения смешанных кристаллов

Смешанные кристаллы могут быть получены используя растворные и твёрдофазные технологии

Растворные технологии включают:

- Суспендирование.
- Кристаллизация из раствора: испарение (быстрое, медленное), охлаждение (быстрое, медленное), добавление осадителя.
- Обработка ультразвуком.

Твёрдофазные технологии включают:

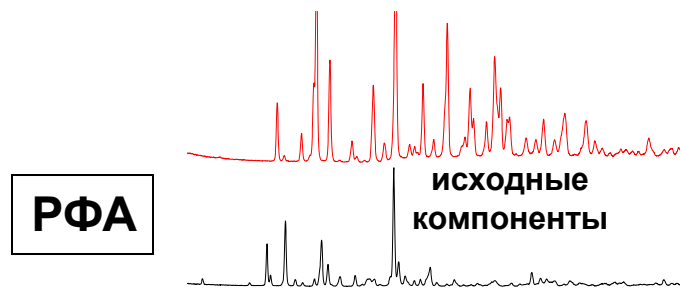
- Растирание твёрдых веществ (механохимический синтез без добавления небольшого количества растворителя и в присутствии небольшого количества растворителя).
- Синтез при нагревании предварительно растёртых компонентов.

Другие методы:

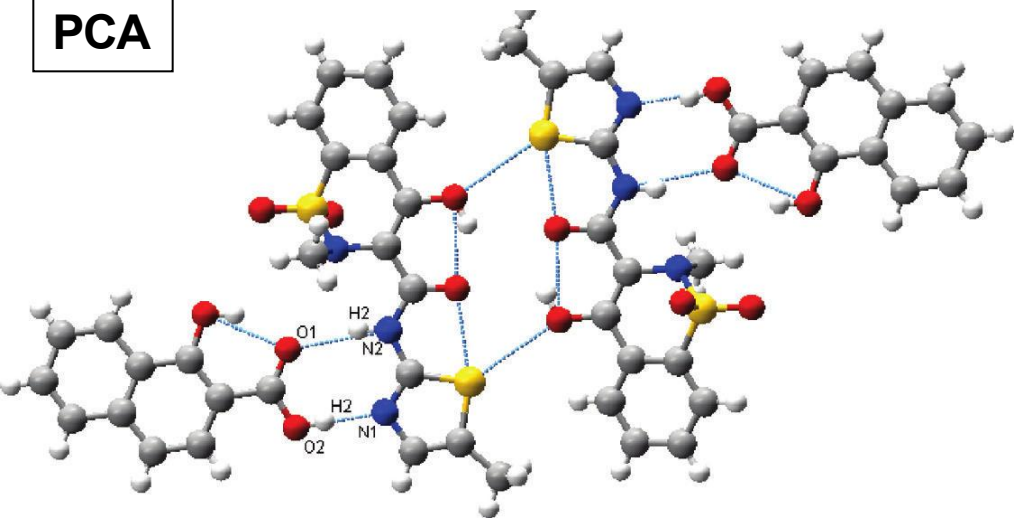
- Совместное плавление.
- Синтез сублимационной сушкой замороженных растворов.

# Характеристика смешанных кристаллов

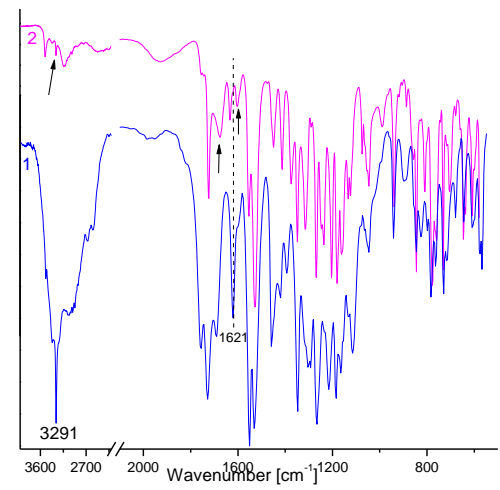
1. Монокристалльная рентгеноструктурная дифракция (сложно вырастить кристаллы подходящего качества)
2. Рентгенофазовый анализ на порошке.
3. Раман-спектроскопия
4. ИК-спектроскопия
5. Твёрдофазный ЯМР



**РСА**



**ИК**



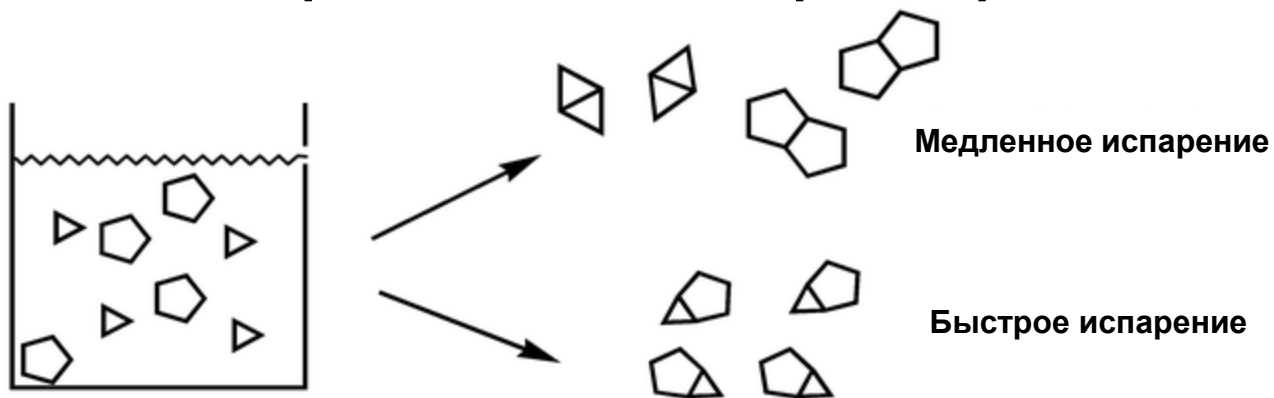
# Кристаллизация из раствора

При равновесной кристаллизации необходимым условием образования смешанных кристаллов является более низкая растворимость получаемого смешанного кристалла по сравнению с растворимостью отдельных компонентов в используемом растворителе. А также, конечно, следует учесть, чтобы растворимость хотя бы одного компонента была достаточной для образования необходимой концентрации для начала сокристаллизации.

**пример для  
мелоксикама с  
янтарной  
кислотой**

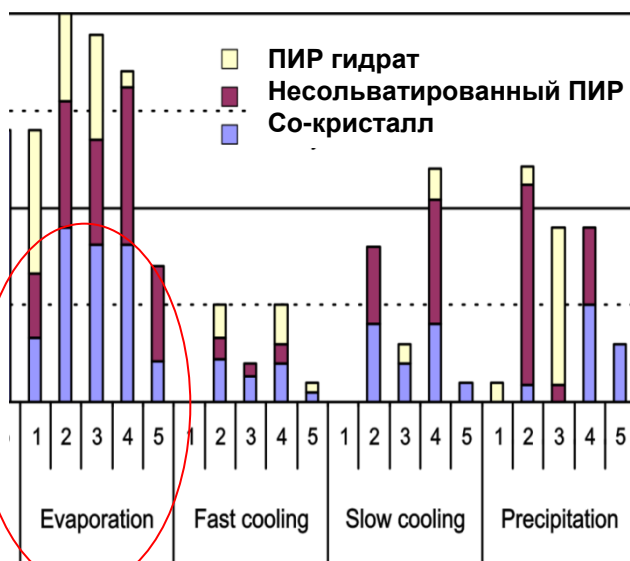
Растворитель	Растворимость янтарной кислоты	Молярная растворимость мелоксикама	Результат синтеза из раствора
Хлороформ	–	0,001814	1А (2:1)
Диоксан	–	0,001796	–
Ацетон	+	0,0006055	1А (2:1)
Толуол	–	0,0001698	1А (2:1)
Бензол	–	0,0001612	1А (2:1)
Углерод четырёххлористый	–	$6,166 \cdot 10^{-5}$	–
н-Пропанол	–	$5,562 \cdot 10^{-5}$	–
Этанол	+	$4,582 \cdot 10^{-5}$	–
Изо-пропанол	+	$3,93 \cdot 10^{-5}$	1А (2:1)
Этилацетат	–	$3,476 \cdot 10^{-5}$	1А (2:1)
Вода	+	$1,023 \cdot 10^{-5}$	–
Гексан	–	$7,701 \cdot 10^{-6}$	–
Циклогексан	–	$4,474 \cdot 10^{-6}$	–

## Кристаллизация из раствора



**В системе "мелоксикам - янтарная кислота" образование смешанных кристаллов при кристаллизации из раствора ацетона, изо-пропанола, этилацетата наблюдалось лишь в том случае, когда раствор подвергали быстрому испарению, как при растирании, в то время как при медленном испарении кристаллизовались исходные компоненты.**

**В системе пироксикам-карбоновые кислоты наибольшее количество смешанных кристаллов также наблюдалось при быстром испарении.**



- 1 = этанол
- 2 = ацетон
- 3 = ацетонитрил
- 4 = ТГФ
- 5 = хлороформ

## Условия механической обработки:

✦ Растирание в ступке

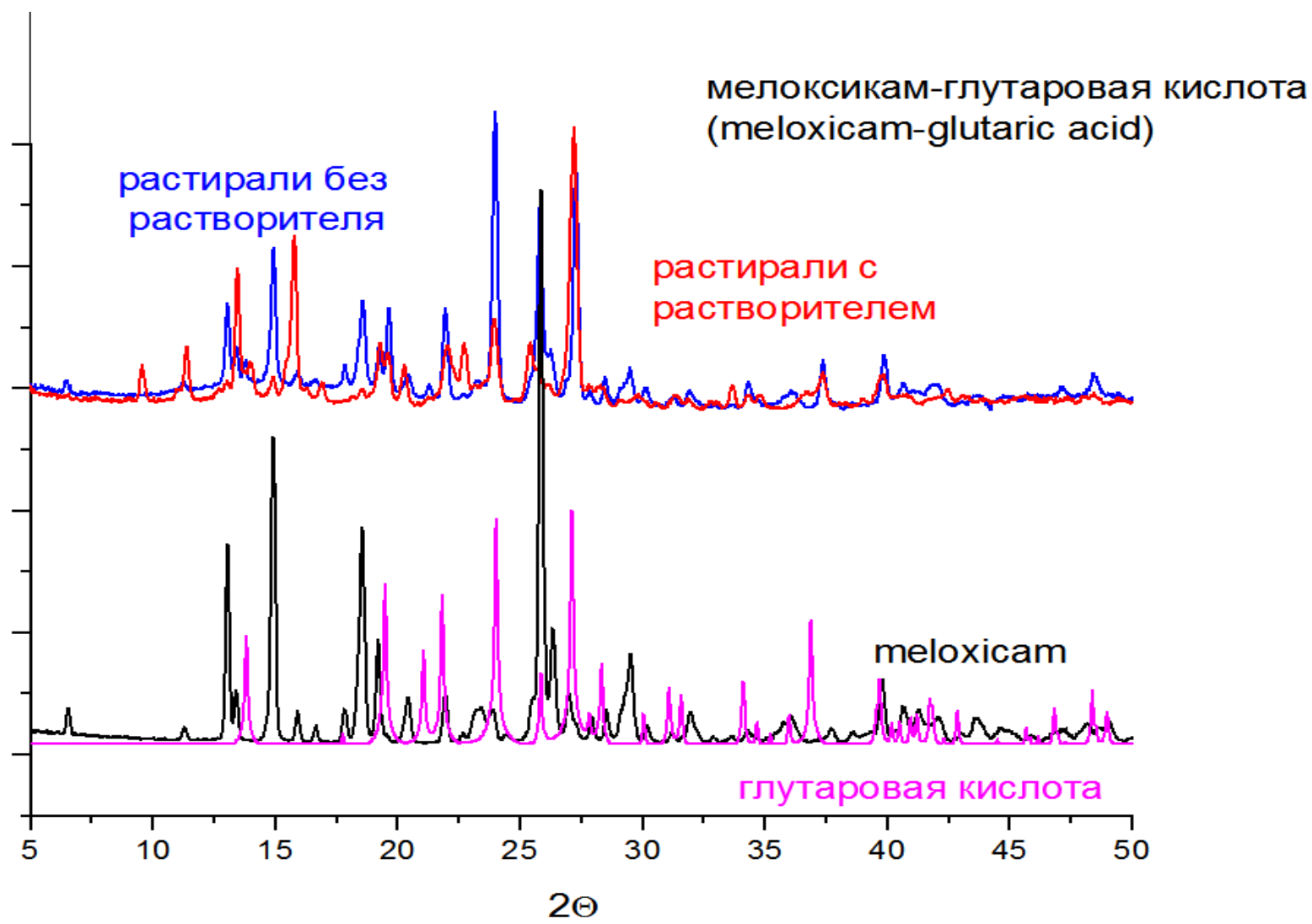


- без добавления растворителя
- с добавлением растворителя

✦ Механическая обработка в  
вибрационной мельнице  
**SPEX**



# Результаты механической обработки с добавлением растворителя на примере со-кристаллов мелоксикама с глутаровой кислотой



0,1 г смеси – 0,2 мл р-ля

# Возможные механизмы образования смешанных кристаллов при механической обработке

Реализуемый механизм	Промежуточная фаза	Влияние механической активации
поверхностная диффузия молекул	газ	образование новой поверхности, перемешивание реагентов, разупорядочение поверхностного слоя
образование эвтектики	жидкость	образование новой поверхности, зародышеобразование в жидкой фазе
сокристаллизация из аморфного состояния (в отсутствии массопереноса через жидкость или газ)	аморфная фаза	образование аморфной фазы
поэтапный механизм образования синтонов		Разрыв слабых водородных связей

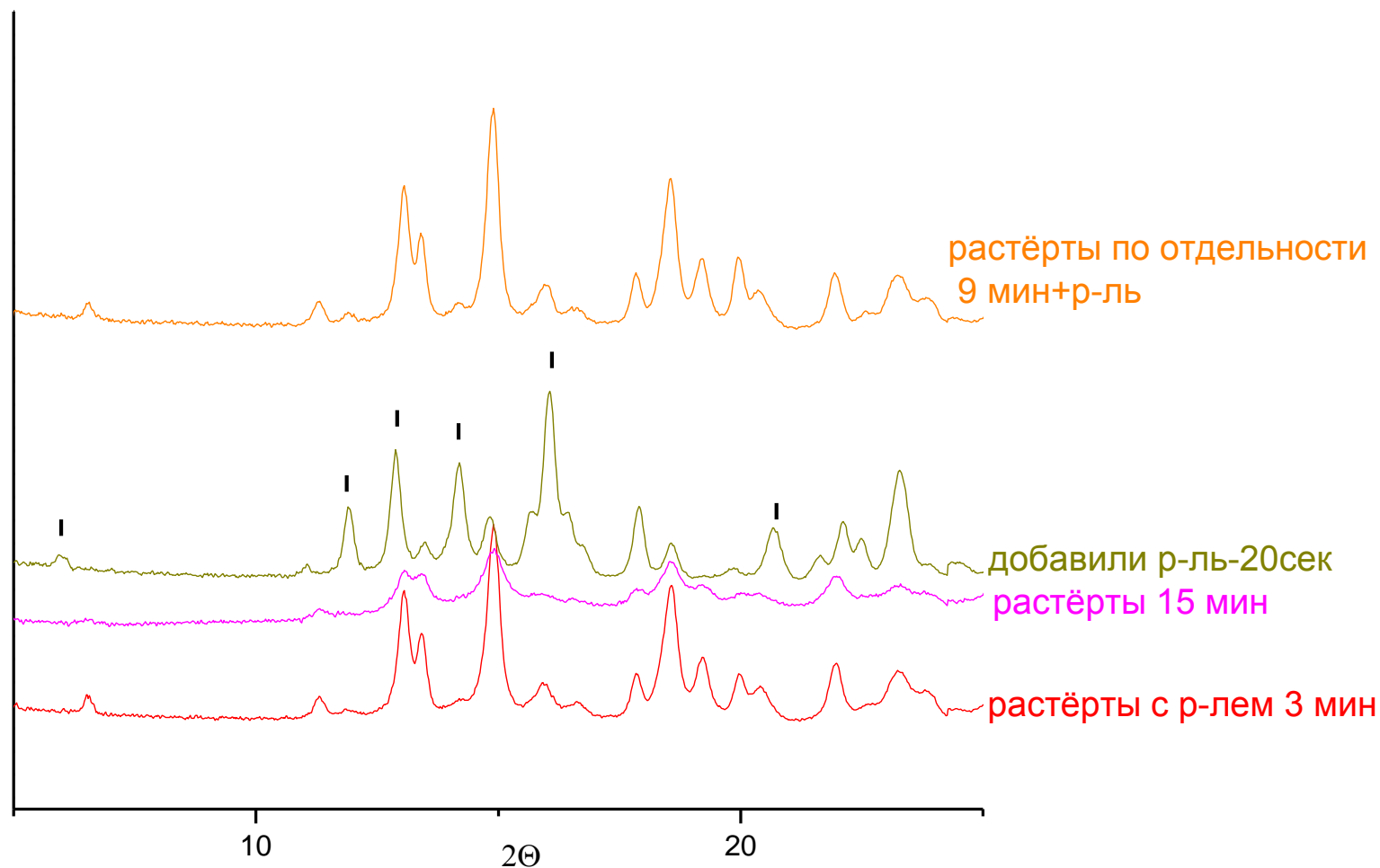
**Влияние растворителя:**

**Способствует молекулярной диффузии**

*Frisic, T., Jones, W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding  
Crystal Growth and Design, 2009, v. 9, № 3, p. 1621-1637.*

# Механохимический синтез смешанных кристаллов

## Рентгенограммы смесей мелоксикама с янтарной кислотой (2:1)

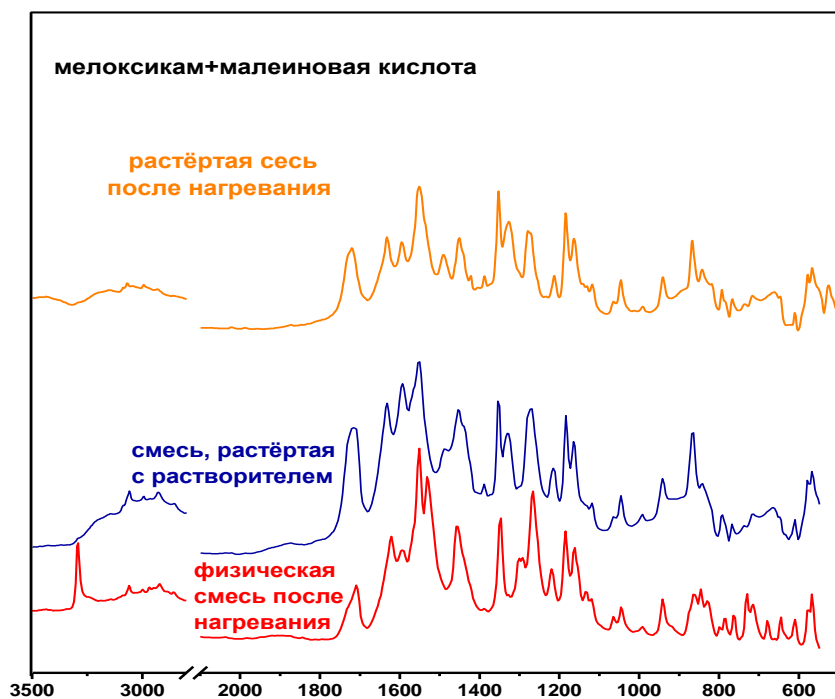


Влияние предварительной механической активации заключается в том, что механическая обработка приводит к образованию зародышей продукта, которые затем, при добавлении растворителя, являются центрами его кристаллизации.



# Синтез при нагревании

## ИК-спектры

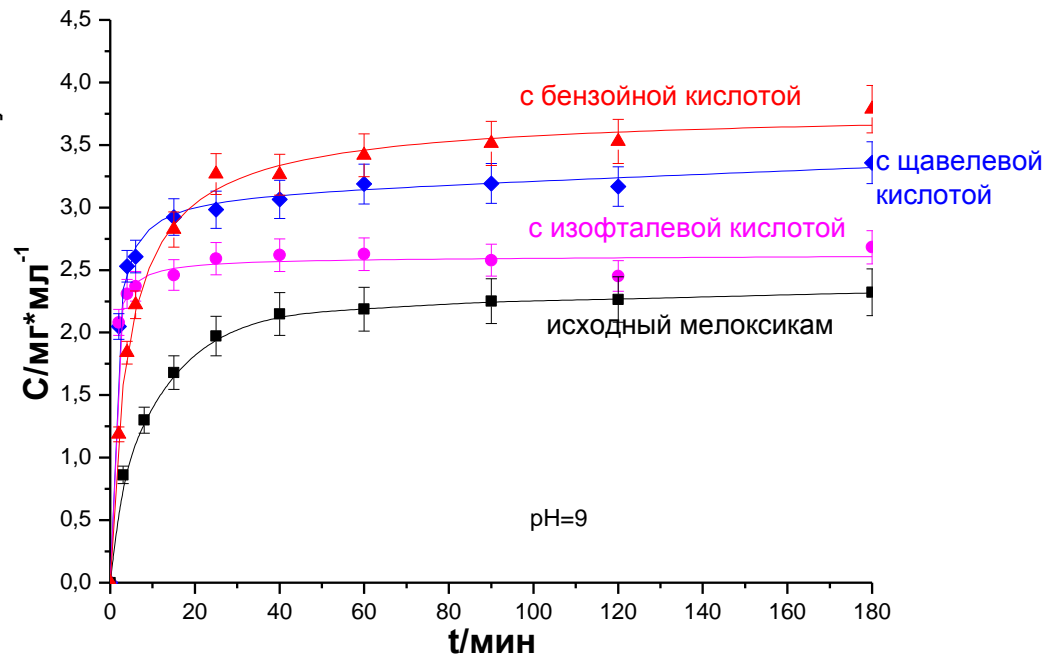
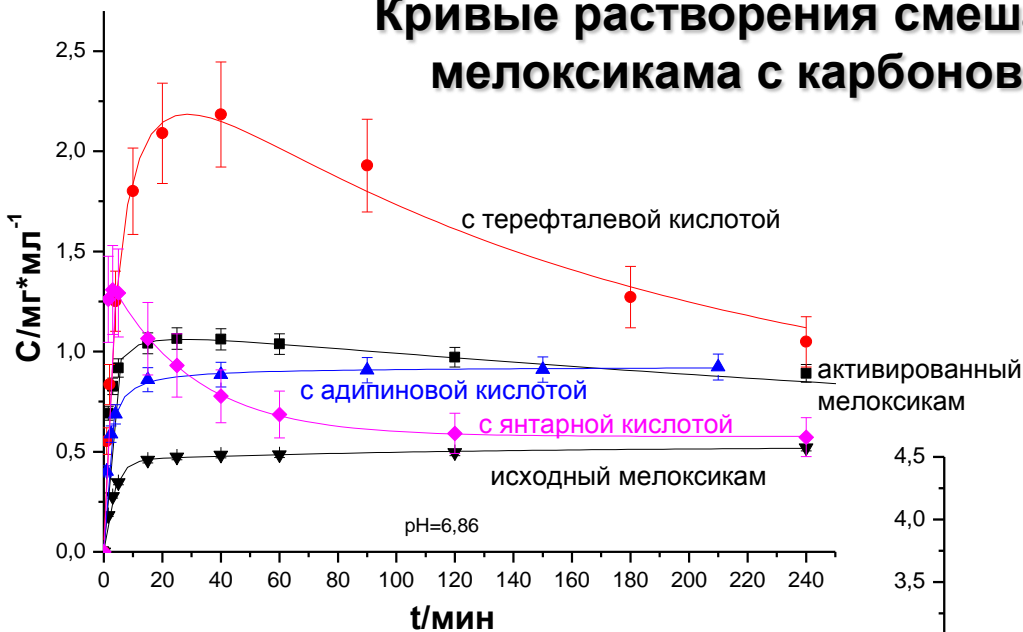


**Показано влияние предварительной механической активации на синтез смешанных кристаллов при нагревании.**

Кислота	Тпл ./ сусл., °С	Температура нагревания, °С
Щавелевая	166 / 125	130, 160
Малоновая	135.6 / -	90
Янтарная	185 / 130-140	130, 180
<b>Малеиновая</b>	139 / -	120
Фумаровая	296 / 165	170
<b>Глутаровая</b>	98 / -	90
Адипиновая	153 / 130	140
Пимелиновая	105.5 / -	90
Бензойная	122.4 / -	130
<b>Изофталевая</b>	348 / 160	130
Терефталевая	300 / 165	130
Тримезиновая	380 / 300	130

# Улучшение растворения мелоксикама из смешанных кристаллов

## Кривые растворения смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами

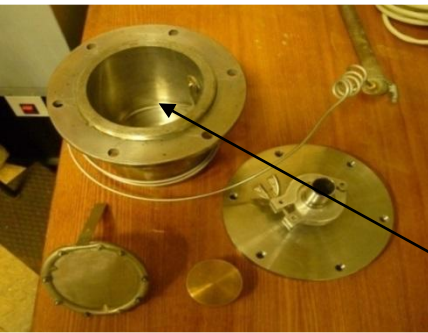


# Новый метод: сублимационная сушка замороженных растворов

## The process of freeze drying

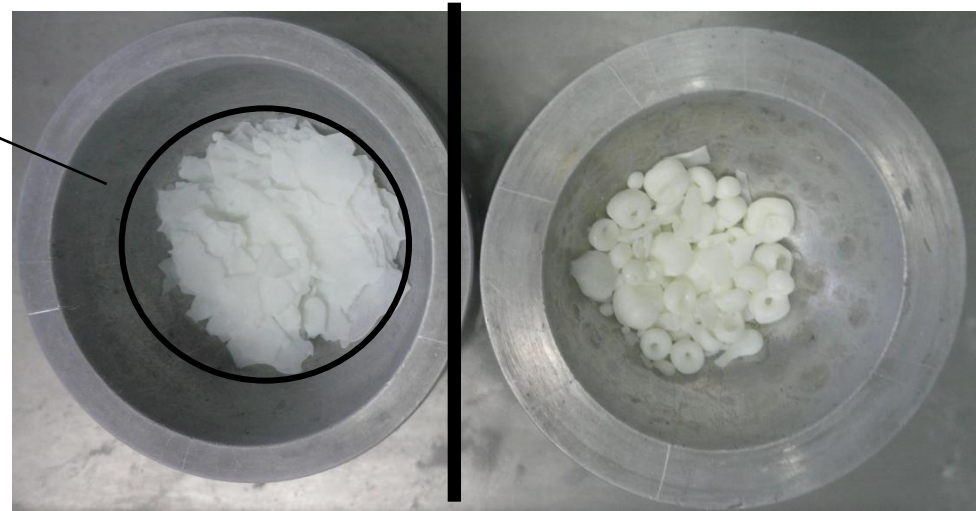
700 мг смеси  
мелоксикама с  
янтарной кислоты  
растворяют при  
перемешивании и  
нагревании  
раствора (до 70°C)  
в 40 мл 1,4-  
диоксана

**Способ 1**  
Раствор распыли  
в контейнер с  
жидком азотом.

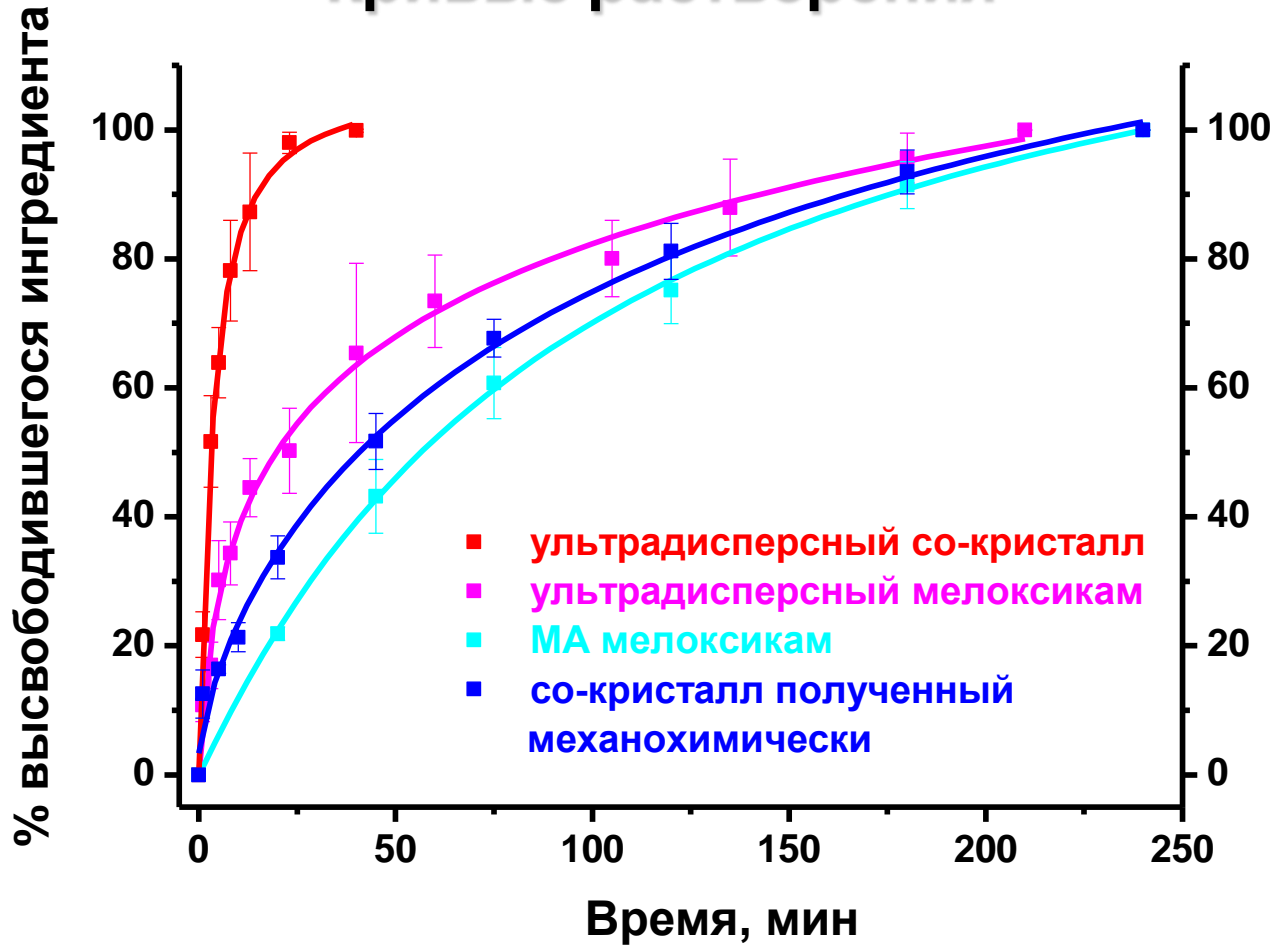


**Способ 2**  
Горячий раствор распыляется  
из предварительно нагретого  
шприца на медную пластинку,  
лежащую в жидком азоте с  
постоянным вспениванием  
твёрдой фазы, образованной в  
контейнере с жидким азотом.

**Высушивание**  
в вакуумной камере  
 $P < 5 \cdot 10^{-2}$  torr  
 $T = +3^\circ\text{C}$ ;  $t = 5$  ч  
 $T = +30^\circ\text{C}$ ;  $t = 2$  ч



# Кривые растворения



# **Микронизированные порошки**

- **Определение**
- **Сравнение достоинств и ограничений**
- **Обзор существующих и перспективных способов получения**

# Микронизация

процесс уменьшения размера частиц продукта с целью повышения его стабильности и клинической эффективности.

## Решаемые проблемы:

1. Острые грани частиц пигментов, используемых в декоративной косметике, способны вызывать микро-повреждения чувствительной женской кожи. Кроме того, финансовый аспект: снижение производственных затрат за счет достижения более насыщенного цвета косметического изделия при меньшем количестве добавленных пигментов.
2. Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта также очень чувствительны к микро-повреждениям, особенно при длительном воздействии травмирующего фактора, которыми являются изначально острые кристаллы лекарственных субстанций (кислоты ацетилсалициловой, салициловой и пр.).
3. Стенки альвеол еще более чувствительны к воздействию данного травмирующего фактора. Кроме того, для возможности использования в ингаляционной терапии, размер частиц должен быть  $< 5$  мкм.

# Микронизация

процесс уменьшения размера частиц продукта с целью повышения его стабильности и клинической эффективности.

## НЕ решаемые проблемы:

- Повышенная способность к агрегации
- Производственные потери вследствие сорбции ЛВ на стенках аппаратуры
- Сложность формирования лекарственной формы, при достижении размера частиц  $< 1$  мкм (сложность достижения равномерного распределения низкодозного ЛВ при разбавлении грубодисперсным носителем; заклинивание деталей пресс-машины и т.д.)
- Повышенные требования ТБ
- Снижение фармакологической активности вследствие:

Адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги

Химической деструкции веществ под действием кислорода, углерода диоксида и др.

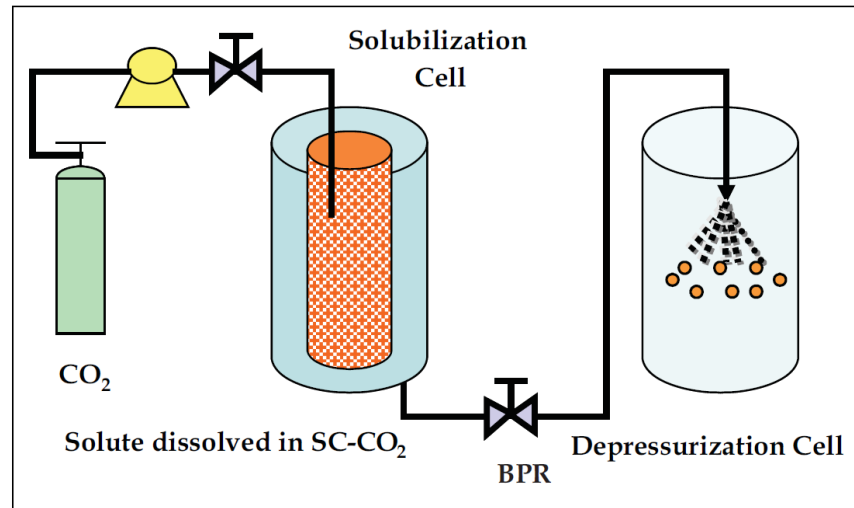
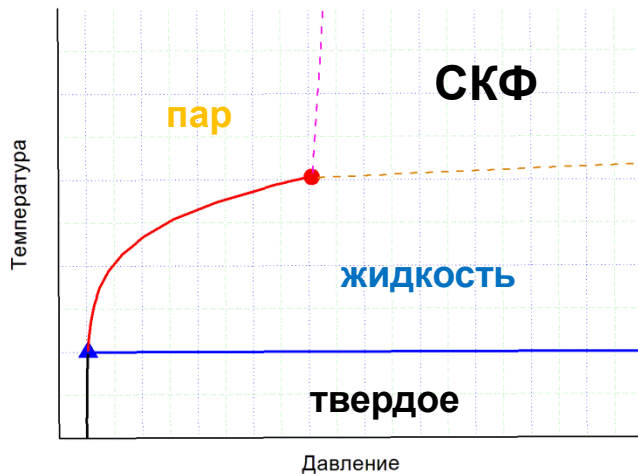
Гидролитической деструкции, снижения стабильности в присутствии пищеварительных ферментов из-за значительной поверхности контакта вещества с биологической жидкостью

Увеличения побочного действия, токсичности (из-за быстрого всасывания, создания высоких концентраций в крови)

Слишком быстрого выведения лекарственного вещества из организма

# Микронизация: методы

## 1. Процессы с использованием сверхкритических флюидов



### Преимущества сверхкритических флюидов как растворителей:

1. сочетание свойств газов при высоких давлениях (низкая вязкость, высокий коэффициент диффузии) и жидкостей (высокая растворяющая способность);
2. быстрый массоперенос, осуществляемый благодаря низкой вязкости и высокому коэффициенту диффузии;
3. сочетание пренебрежимо малого межфазного натяжения с низкой вязкостью и высоким коэффициентом диффузии, позволяющее сверхкритическим флюидам проникать в пористые среды более легко по сравнению с жидкостями;
4. высокая чувствительность растворяющей способности СКФ к изменению давления или температуры;
5. простота разделения сверхкритических флюидов и растворённых в них веществ при сбросе давления.



# Микронизация: методы

## 1. Процессы с использованием сверхкритических флюидов: разновидности метода

### RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)

Применяется в том случае, если субстанция достаточно хорошо растворима в сверхкритическом растворителе. Раствор вещества в СКФ распыляется через форсунку. При сбросе давления СК растворитель переходит в газообразное состояние, а ЛВ осаждается в виде высокодисперсного порошка .

### GAS (Gas Anti-Solvent)

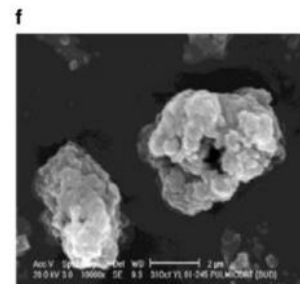
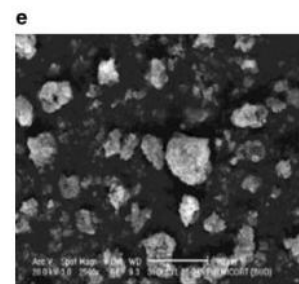
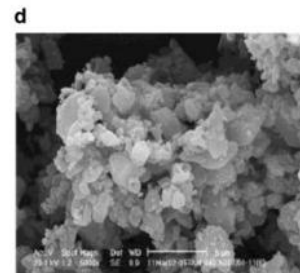
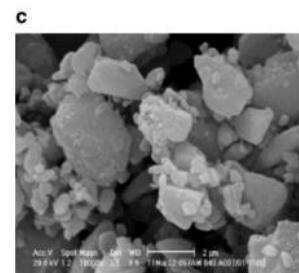
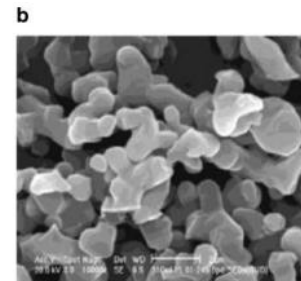
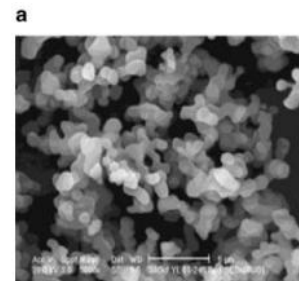
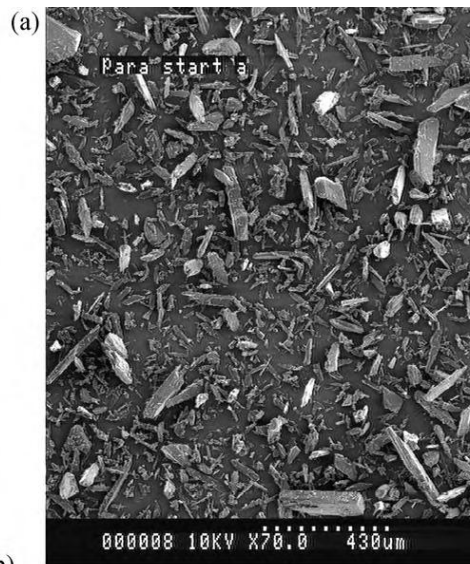
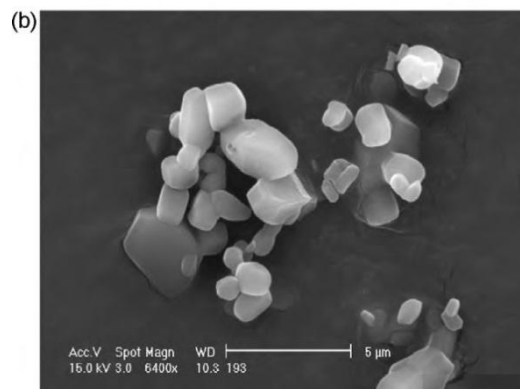
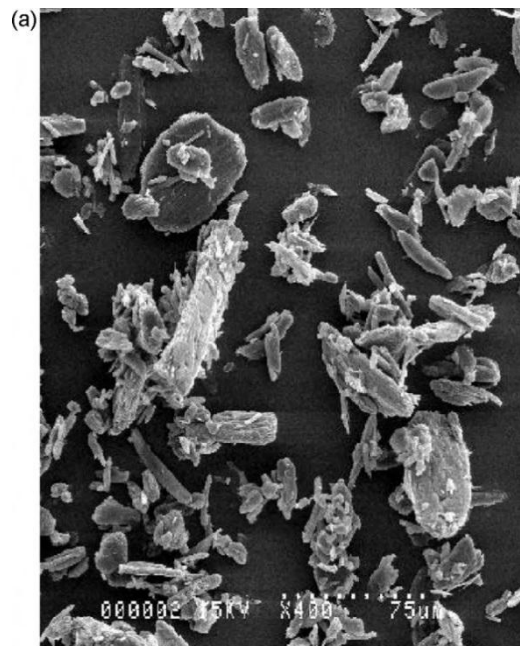
Применяются для нерастворимых или малорастворимых в СКФ субстанций ЛВ. В этом случае насыщенный раствор ЛВ в органическом растворителе, который хорошо растворяется во флюиде, смешивается со сверхкритическим растворителем. При этом уменьшается растворимость ЛВ в полученной смеси, что приводит к выпадению из раствора и кристаллизации ЛВ в виде нано- и микрочастиц.

### SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids)

Один из наиболее широко используемых вариантов микронизации, позволяющий в контролируемых условиях получать микро- и нано-частицы определенных размеров и формы. Этот метод, применимый к различным субстанциям, в том числе водорастворимым, заключается в смешивании сверхкритического растворителя и раствора субстанции в смесительном блоке с последующим распылением.

# Микронизация: методы

## 1. Процессы с использованием сверхкритических флюидов



\* J. Baldyga et al.//Chem.Eng.Res.Des.,2010,

88,1131

\* J. M. Lobo et al.//J.Pharm.Sci.,2005, 10,2276

**Образцы никотиновой кислоты (слева), парацетамола (центр) и будесонида (справа), полученные с использованием СКФ, по сравнению с исходными реактивами.**

# Микронизация: методы

## 1. Процессы с использованием сверхкритических флюидов

### Преимущества:

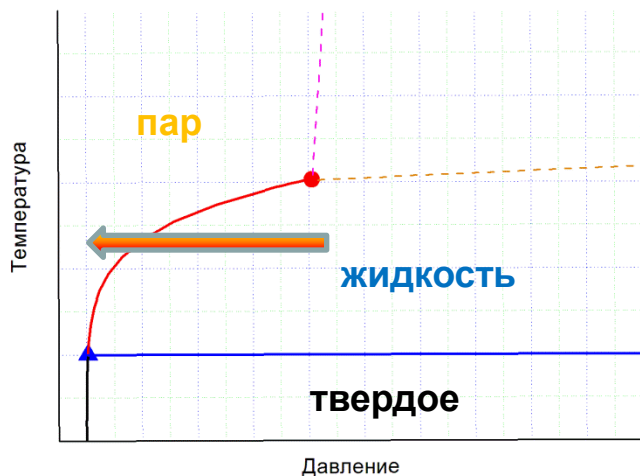
1. Экологическая чистота производства, дешевизна и возобновляемость источников ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )
2. Нетоксичность, химическая инертность ( $\text{CO}_2$ )
3. Полное удаление растворителя ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ,  $\text{C}_3\text{H}_8$ ,  $\text{CO}_2$ )
4. Возможность использования для утилизации БОВ и токсичных отходов ( $\text{H}_2\text{O}/ \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ )
5. Использование в катализе
6. Продукт полностью готов к использованию, так как нет необходимости проводить его измельчение, и обладает отличной растворимостью
7. Стерильность конечного продукта (при приготовлении экстрактов из растительного сырья)

### Недостатки:

1. Высокая стоимость промышленных аппаратов, работающих при высоких давлениях (большая металлоемкость)
2. Сверхкритическая вода – очень агрессивная среда, высокие требования к ТТХ используемых материалов/сплавов
3. Периодический процесс

# Микронизация: методы

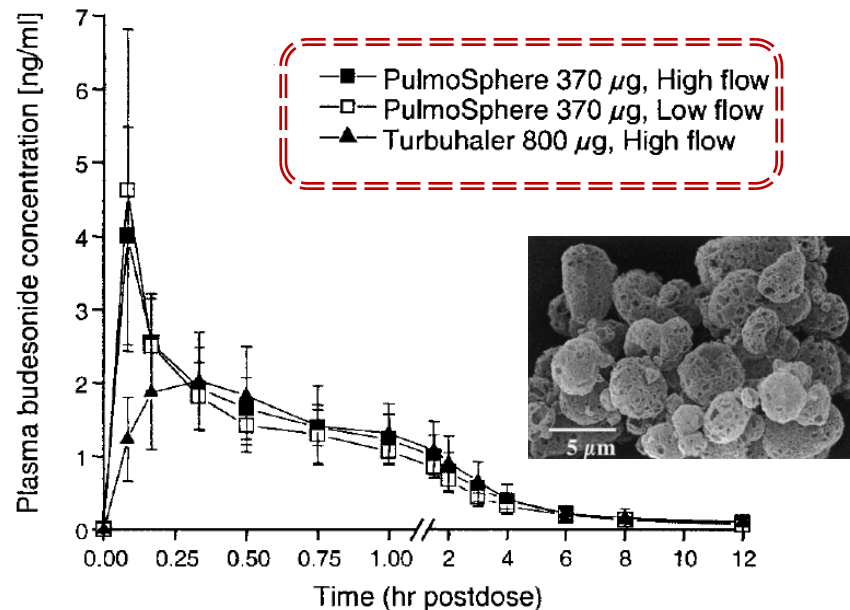
## 2. Распылительная сушка



При распылительной сушке достигается высокая интенсивность испарения влаги за счет тонкого распыления высушиваемого материала в сушильной камере, через которую движется сушильный агент (горячий воздух; перегретый пар; газы, образующиеся при сгорании топлива). Вследствие чрезвычайно высокой площади контакта высушиваемого вещества с сушильным агентом, процесс сушки завершается чрезвычайно быстро (10-ки секунд). С точки зрения возможности управления размером частиц, распылительная сушка — самый эффективный метод производства сухих порошков из любого жидкого раствора, суспензии, эмульсии.

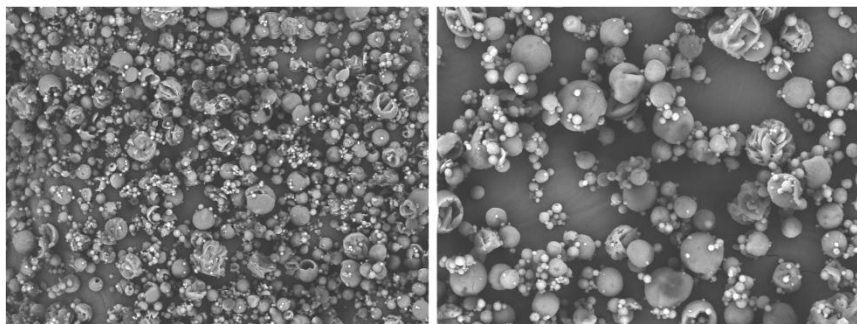
Технология PulmoSphere™ - создание многокомпонентных ТДС для ингаляционного введения ЛВ методом распылительной сушки. Важное значение имеет способ приготовления исходной эмульсии.

Суспензии полученных по технологии PulmoSphere™ порошков в фреонах, используемых в pMDI, характеризуются чрезвычайно высокой стабильностью. Для этих ТДС характерны не только высокие значения респираторной фракции и выпущенной дозы, а также существенное увеличение биодоступности ЛВ.

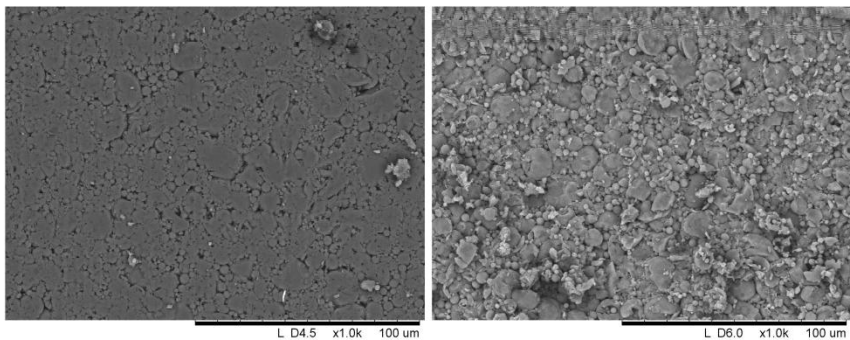


# Микронизация: методы

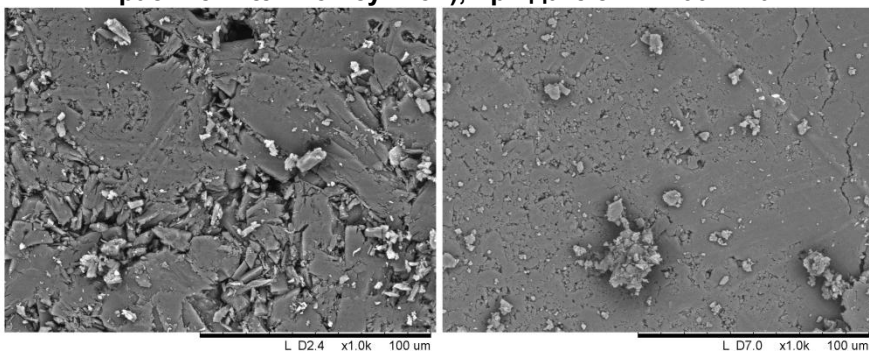
## 2. Распылительная сушка



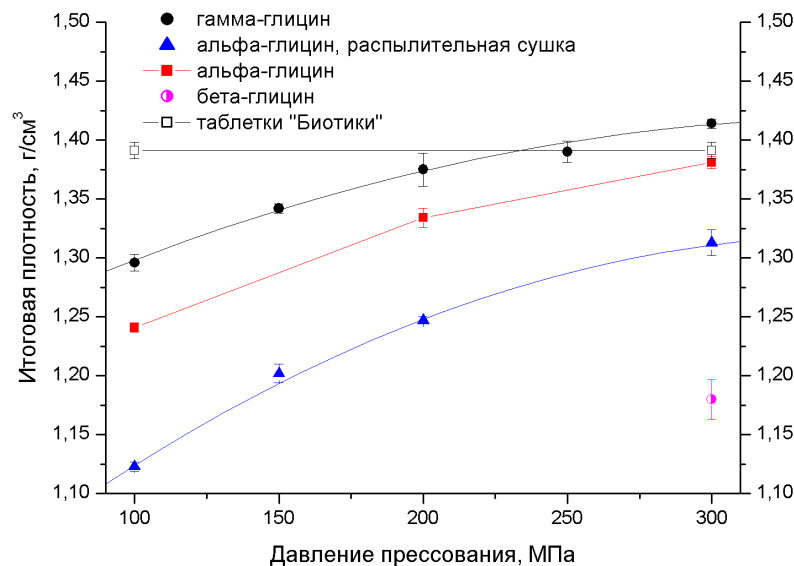
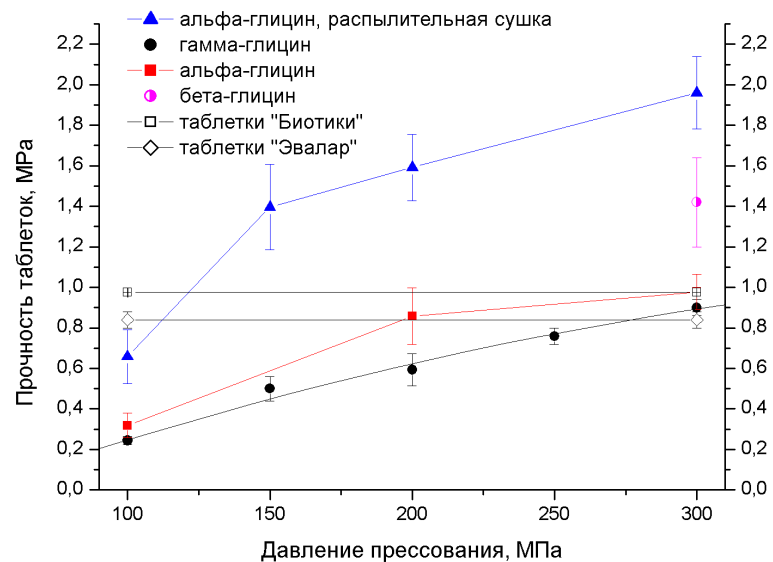
Образцы  $\alpha$ -глицина, полученные распылительной сушкой



Снимки поверхности (слева) и скола, параллельного основанию (справа) таблетки, полученной прессованием  $\alpha$ -глицина (получен распылительной сушкой), при давлении 200 МПа.



Снимки поверхности таблеток, полученных прессованием  $\alpha$ -глицина (реактив), при давлении 200 (слева) и 300 (справа) МПа.



# Микронизация: методы

## 2. Распылительная сушка

### Преимущества:

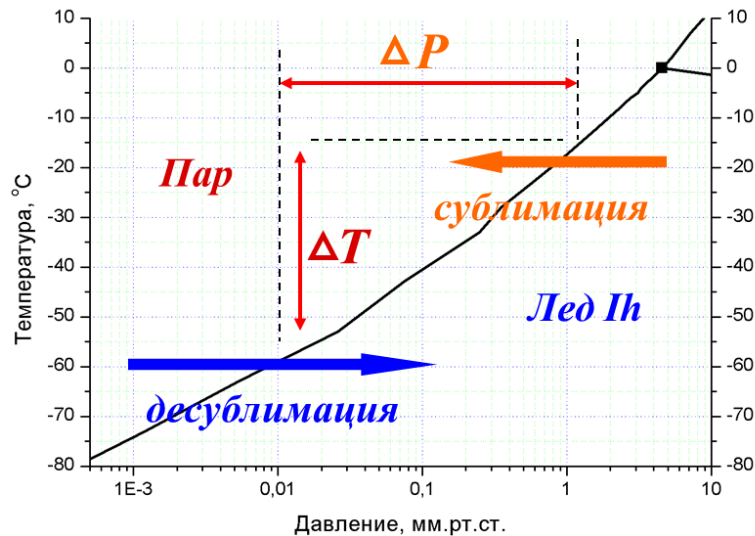
1. Возможность масштабирования
2. Легкость регулировки различных показателей качества высушенного продукта путём изменения параметров режима сушки. К ним относятся объёмный вес сухого порошка, размер частиц, остаточная влажность, температура.
3. Высушенный продукт полностью готов к использованию, так как нет необходимости проводить его измельчение, и обладает отличной растворимостью.
4. Применение метода распылительной сушки в большинстве случаев позволяет упростить технологию получения сухого порошка и полностью её механизировать. Становятся не нужными следующие операции: размол, центрифугирование, фильтрация.
5. Высокая производительность установок распылительной сушки по высушиваемому материалу сочетается с небольшим количеством обслуживающего персонала.
6. Распылительная сушка позволяет легко получить сухой продукт, состоящий из нескольких компонентов. Для этого их смешивают в жидком состоянии перед распылением в сушильной камере или производят их одновременное распыление.

### Недостатки:

1. Возможность частичного окисления или разложения
2. Пожаро- и взрыво-опасность при использовании смесей с орг. растворителями
3. Малая производительность по целевому продукту, обусловленная малой растворимостью в воде

# Микронизация: методы

## 3. Сублимационная сушка



**Сублимационная сушка** – популярный и стремительно развивающийся технологический процесс. Причинами являются высокое качество получаемых продуктов а также незаменимость метода СС для высушивания термолабильных, окисляющихся и при этом дорогостоящих ЛВ, в особенности растительного и животного происхождения (гормональные препараты, антибиотики, витамины, ферменты и т.д.). Метод сублимационной сушки позволяет сохранять свойства биологически активных веществ, высокие вкусовые качества и питательную ценность пищевых продуктов в течение длительного времени (до 5-7 лет) при изменяющихся температурах окружающей среды (от -50 до +50 °С).

Движущей силой сублимационной сушки является разность давлений паров растворителя над объектом и в окружающей его газовой атмосфере.

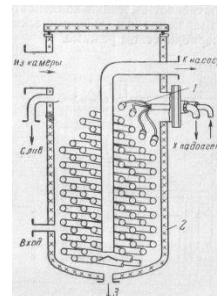
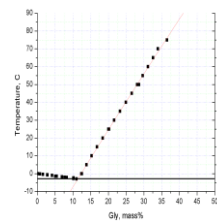
Эндотермический процесс

$$Q_{\text{субл.}} = Q_{\text{пл.}} + Q_{\text{исп.}}$$

Для воды:  $Q_{\text{субл.}} \sim 3 \text{ МДж/кг}$ ;  
 $Q_{\text{пл.}} \sim 0,34 \text{ МДж/кг}$

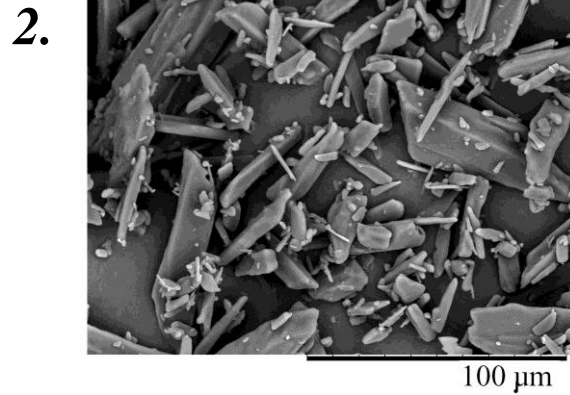
### Способы повышения интенсивности процесса

1. Повышение температуры (строго контролируемо).
2. Понижение давления насыщенных паров растворителя в окружающей атмосфере (использование охлаждаемых ловушек – конденсоров)



# Различные способы охлаждения раствора

1. *Охлаждение раствора в поддонах непосредственно в камере сушки*



*Поликристаллический образец (исходная субстанция)*



*Распыление раствора в емкость с жидким азотом ( $P_{изб.} \sim 1$  атм.,  $d_{капилляр} \sim 0.4$  мм.)*



*Держатель с образцом перед помещением в вакуумную камеру после испарения азота*



$N_2$  (жидк.)  
→  
разделение фаз



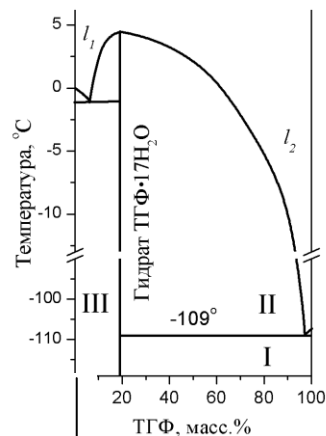
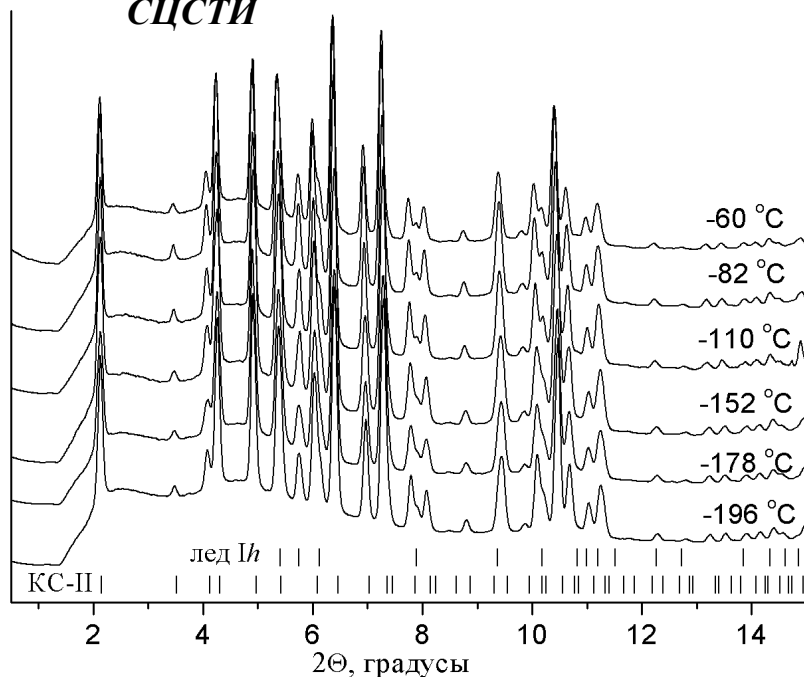


# Микронизация: методы

## 3. Сублимационная сушка

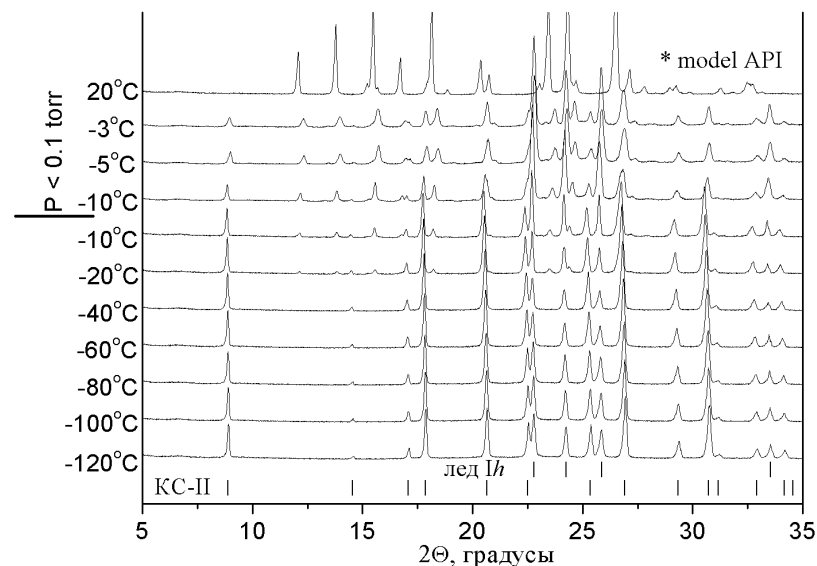
$T$ : от  $-196^{\circ}\text{C}$ ,  $P$ : 1 атм.

4-ая станция ВЭПП-3 КЦП  
СЦСТИ



$T$ : от  $-120^{\circ}\text{C}$ ,  $P$ : моделирование  
процесса сушки

Bruker D8 Advance с  
низкотемпературной приставкой  
ТТК 450 Anton Paar



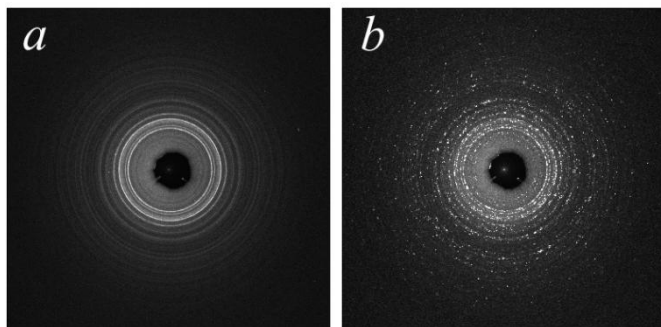
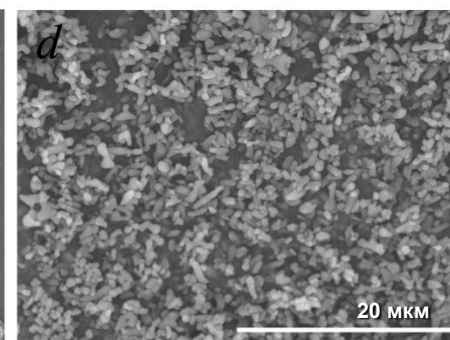
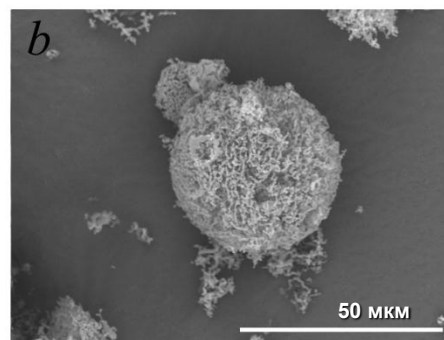
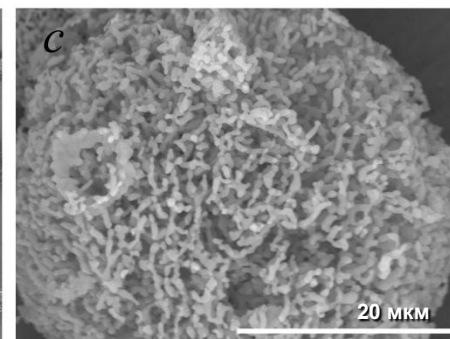
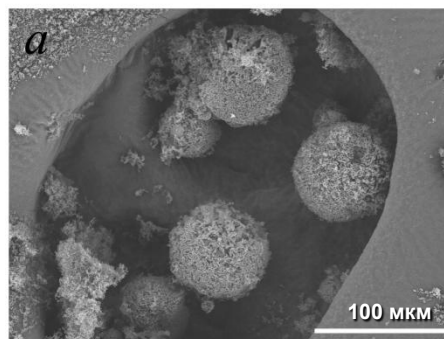
Порошковые дифрактограммы замороженного раствора «модельное ЛВ (парацетамол)-тетрагидрофуран-вода» при различных температурах (атмосферное давление). Рассчитанные положения рефлексов клатратного гидрата тетрагидрофурана КС-II и гексагонального льда приведены внизу рисунка

# Микронизация: методы

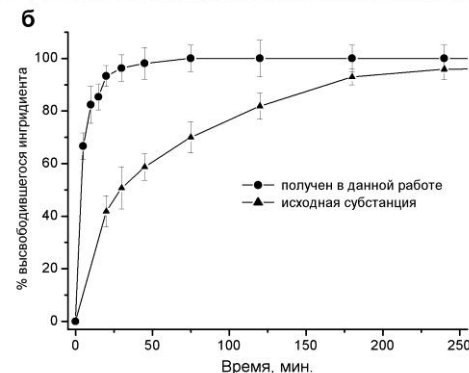
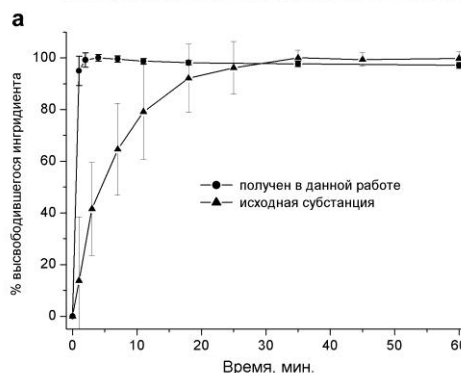
## 3. Сублимационная сушка



Сравнение насыпных объемов полученного в данной работе высокодисперсного парацетамола и исходной субстанции. Навески по 1.0 г.



Дифракционный эксперимент, подтверждающий отсутствие преимущественной ориентации кристаллитов в частицах ибупрофена, полученных в данной работе (a, b – дифракционные картины образцов порошка высокодисперсного ибупрофена и исходной субстанции)



Сравнение динамики растворения полученных в данной работе высокодисперсных образцов парацетамола (a) и ибупрофена (б), и исходных субстанций (1 - получен в данной работе, 2 - исходная субстанция).

# Микронизация: методы

## 3. Сублимационная сушка

### Преимущества:

1. Отсутствие воздействия высоких температур
2. Малая усадка исходного продукта, что позволяет избежать его разрушения и быстро восстанавливать первоначальную форму сублимированных продуктов, имеющих пористую структуру, при замачивании в воде
3. Позволяет практически полностью сохранить в них питательные вещества, витамины, микроэлементы, первоначальную форму, естественный запах, вкус и цвет
4. Высушенный продукт полностью готов к использованию, так как нет необходимости проводить его измельчение, и обладает отличной растворимостью
5. Производство стабильных продуктов с длительным сроком хранения, так как сублимированные продукты нормально хранятся в широком диапазоне температур, исчезает необходимость в сложной системе непрерывного охлаждения во всей цепочке распределения продукта (в случае лиофилизатов БАВ животного происхождения все же требуется хранение при низких температурах (+ защита от света))
6. Позволяет легко получить сухой продукт, состоящий из нескольких компонентов

### Недостатки:

1. Низкая интенсивность процесса
2. Высокие (по сравнению с распылительной сушкой) удельные энергозатраты
3. Периодический процесс
4. Специфические требования к упаковке

# Твёрдые дисперсные системы (ТДС), история, определение, механизм

Твёрдые дисперсии были введены в начале 70-х как эффективный метод для повышения скорости растворения малорастворимых ЛВ, и как следствие улучшения их биодоступности.

Чиоу и Риегелман определили термин ТДС как распределение одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе или матрице в твёрдом состоянии, приготовленные из расплава или раствора или совмещённым методом.

Твёрдые дисперсии – это системы, в которых очень мелкие частицы (в пределе – отдельные молекулы) ЛВ распределены в матрице вспомогательного вещества, чаще всего полимера (Дубинская, 1988).

Когда ТДС попадает в водную среду, носитель растворяется и ЛВ высвобождается как тонкие коллоидные частицы. В результате увеличения площади поверхности получается более высокая скорость растворения и биодоступность плохо растворимого в воде ЛВ.

# Твёрдые дисперсные системы

Для повышения скорости растворения и растворимости лекарственных веществ и биодоступности препаратов в фармации получают твёрдые дисперсные системы (ТДС) лекарственных веществ.

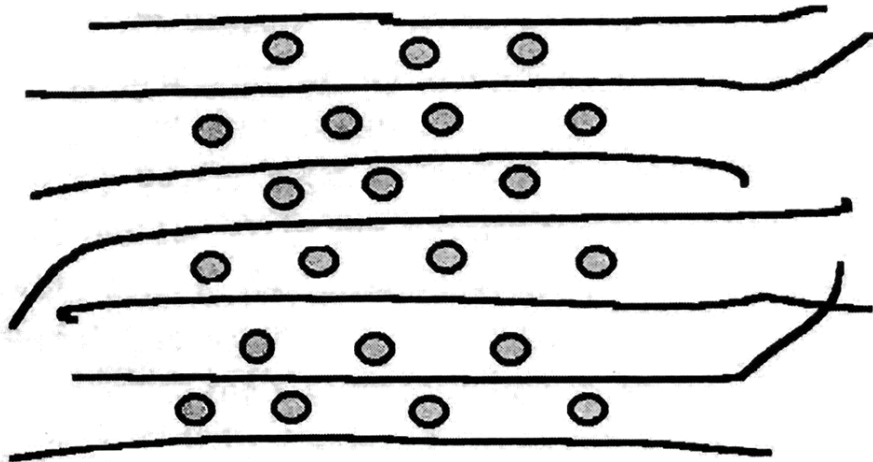
Применение твердых дисперсий для уменьшения размера частиц и увеличения скорости растворения и поглощения было впервые продемонстрировано в 1961 году Секигучи и Оби.

Твёрдые дисперсные системы представляют собой композиты «лекарственное вещество-носитель».

В качестве носителей могут выступать вещества, используемые в качестве вспомогательных при получении лекарственных форм в фармации.

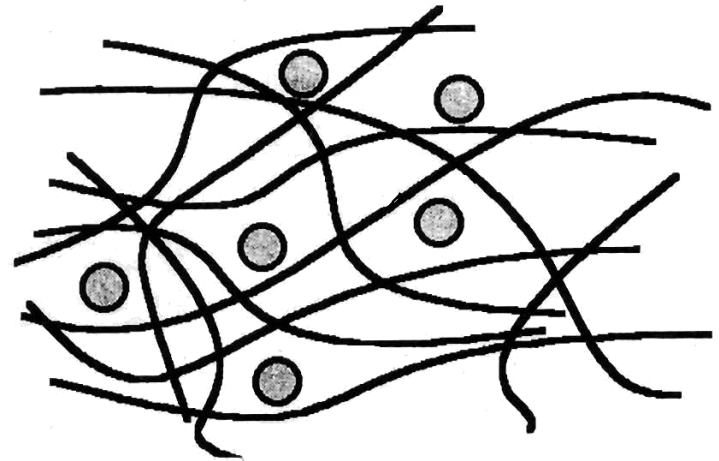
Чаще всего это водорастворимые полимеры, но могут использоваться и нерастворимые органические и неорганические вещества, такие как МКЦ, хитозан, тальк и т.п.

# Твердые дисперсные системы (композиты) лекарственных веществ с полимерами



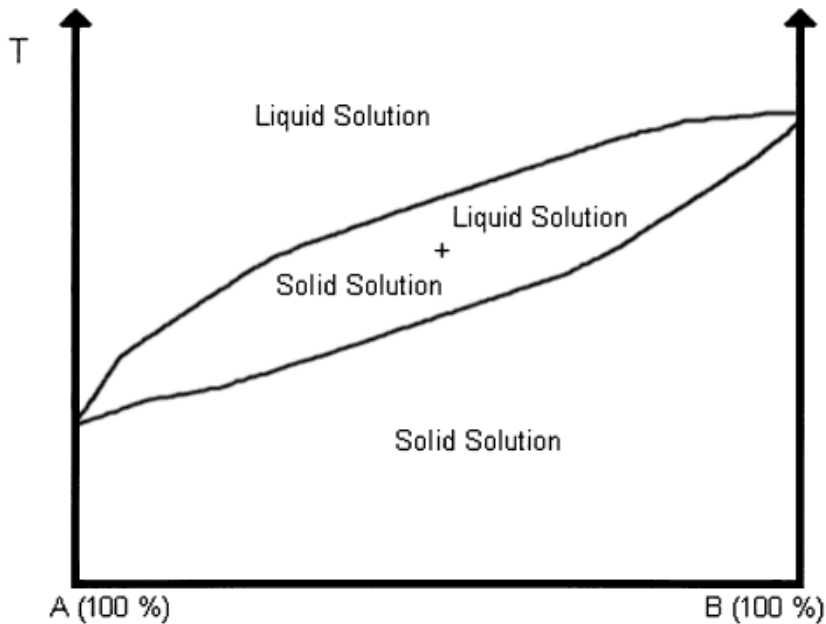
Распределение  
молекул ЛВ в  
кристаллическом  
полимере

Аморфный  
твердый раствор

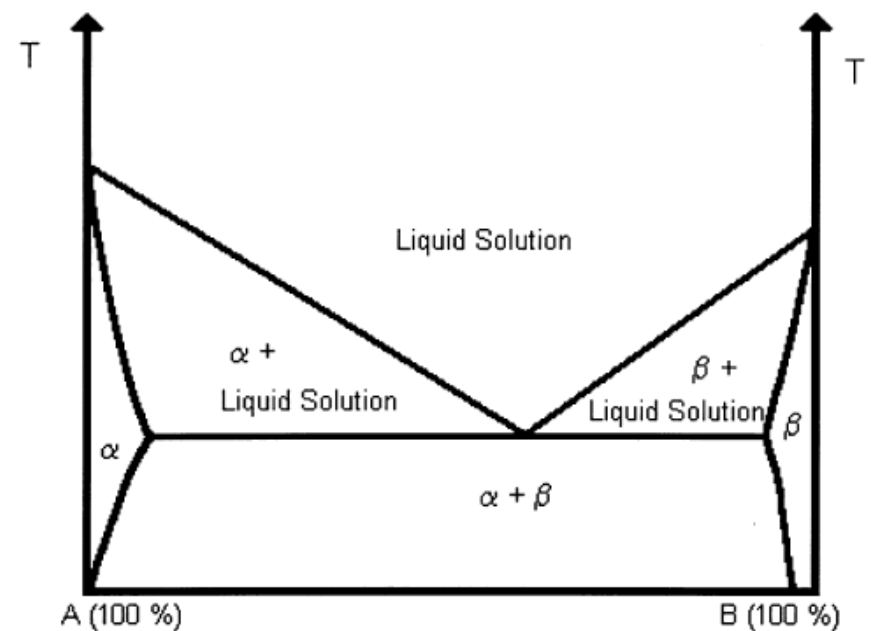


# Диаграммы состояния ДТС

**Твердые дисперсии** (solid dispersions) представляют собой двух- или многокомпонентные системы, включающие ЛВ и носитель, содержащие высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы ЛВ в матрице носителя с возможным частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя.



Упрощенное представление:  
твердые растворы с  
неограниченной растворимостью



Упрощенное представление:  
твердые растворы с ограниченной  
растворимостью

# Твердые дисперсные системы

## Классификация по типу системы «ЛВ – носитель»:

- Физическая смесь «ЛВ-носитель». Содержат высокодиспергированную твердую или жидкую фазу ЛВ, равномерно распределенную в матрице носителя.
- Простые эвтектические системы.
- Твердые растворы — твердые дисперсии или твердые дисперсные системы. Представляют собой растворы ЛВ в матрице полимера.
- Соединения включения.
- Комбинированные системы, содержащие ЛВ в различных состояниях: кристаллическом, аморфном и в виде раствора.



# Твердые растворы

В пределах этой группы можно выделить следующие подгруппы:

- Твердые молекулярные растворы - молекулярные соединения построенные из структурных единиц, связанных слабыми межмолекулярными связями Ван-дер-Ваальса, включая в определенных случаях водородные.
- Стеклообразные растворы. Многие соединения легко образуют стеклообразные растворы при охлаждении из жидкого состояния. Стеклообразование присуще веществам, состоящим из полигидроксильных молекул (например, сахара: фруктоза, манноза, глюкоза и т.д.), что объясняется влиянием сильного водородного связывания, которое может мешать процессу кристаллизации. Размер частиц распределенного в носителе ЛВ в стеклообразных растворах намного меньше, чем в твердых кристаллических растворах, вследствие трудности роста кристаллов в вязкой среде
- Аморфные суспензии ЛВ в кристаллическом носителе.

# Твердые дисперсные системы

## Классификация по степени взаимодействия в системе «ЛВ – носитель»:

- Системы без выраженного взаимодействия ЛВ и полимера в жидком или твердом состояниях.
- Системы со- слабым межмолекулярным взаимодействием ЛВ и носителя, за счет физической сорбции, возникновения Ван-дер-Ваальсовых сил, гидрофобного взаимодействия, образования водородных связей и т.д. Возможно протекание твердофазных физико-химических процессов между ЛВ и носителем; полиморфные переходы.
- Системы, в которых ЛВ химически связано с носителем. Взаимодействие противоположно заряженных ЛВ и полимера, образование солей, ковалентных сшивок , координационных связей и т.д.

# Твердые дисперсные системы

## Классификация по цели применения:

1. Корректировка фармакокинетического профиля ЛВ:

а) усиление фармакологической активности за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ЛВ

б) создание препаратов пролонгированного действия за счет замедление скорости высвобождения ЛВ

в) создание препаратов с контролируемым (напр., рН-зависимым) высвобождением ЛВ

г) адресная доставка ЛВ в орган-мишень

2. Влияние на биотрансформацию ЛВ в организме

# Твердые дисперсные системы

## 3. Корректировка свойств ЛВ:

а) устранение нежелательных побочных реакций на организм: токсичности, раздражающего действия на слизистые оболочки и т.д., в том числе и за счет снижения дозировки ЛВ

б) маскировка органолептических свойств ЛВ: устранение неприятного запаха, вкуса и т.д.

в) повышение устойчивости ЛВ к воздействию факторов окружающей среды: температуры, влажности, света, кислорода воздуха и т.д.

## 4. Совершенствование технологии производства

а) создание новых лекарственных форм для данного ЛВ

б) совмещение в одном препарате двух химически несовместимых компонентов, когда один из них включен в ТД

в) оптимизация свойств ЛВ, изменение его агрегатного состояния

# Методы получения ТДС



В случае малорастворимых носителей и/или ЛВ, а также носителей и ЛВ, плавление которых сопровождается разложением, когда прочие методы не могут быть применены, особое значение приобретает метод механической активации.

# ТДС. Способы получения

## 1. Твердофазные методы

1. Совместное диспергирование ЛВ и носителя.
2. Смешивание ЛВ и носителя.
3. Прессование смеси ЛВ и носителя.

## 2. Совместное плавление ЛВ с носителем или диспергирование высокодисперсного ЛВ в расплавленном носителе

## 3. Соосаждение (совместная кристаллизация) ЛВ и носителя из пересыщенных растворов

## 4. Направленный химический синтез («пришивание» ЛВ к полимерному носителю)

## 5. Образование ТДС непосредственно при изготовлении лекарственной формы. Отдельные технологические стадии получения системы «ЛВ-носитель» отсутствуют

## 6. Методы с участием жидких фаз.

**6а. Растворение ЛВ в растворе носителя (система «ЛВ-носитель» существует только в растворе)**

**6б. Методы, основанные на удалении растворителя.**

1. Смесь ЛВ и носителя растирают в присутствии растворителя до его полного испарения (solvent drop-cogrinding)
2. Смешивание растворов ЛВ и носителя с последующим удалением растворителей.
3. Растворение ЛВ и носителя в общем растворителе с последующим его удалением.

## 4. Методы удаления растворителей:

**распылительная сушка, использование СКФ (сверхкритический флюид), сублимационная сушка (и их варианты)**

# ТДС. Способы получения



???



Твердофазный процесс (Механический помол, измельчение в псевдосжиженном слое )

## Преимущества:

1. Относительно низкая стоимость
2. Возможность масштабирования
3. Возможность использования аппаратов непрерывного действия
4. «Зеленая химия»

## Недостатки:

1. Агломерация частиц
2. Возможно химическое взаимодействие между ЛВ и ПАВ
3. Возможность частичного окисления
4. Загрязнение материалом мелющих тел
5. При уменьшении размеров частиц удельные энергозатраты растут экспоненциально

## В каждом случае требуются:

1. Подбор экспериментальных условий.
2. Продолжительные исследования устойчивости получающихся форм

# ТДС. Способы получения

## 1. Процессы с участием флюидных фаз

(СКФ → твердое + газ)

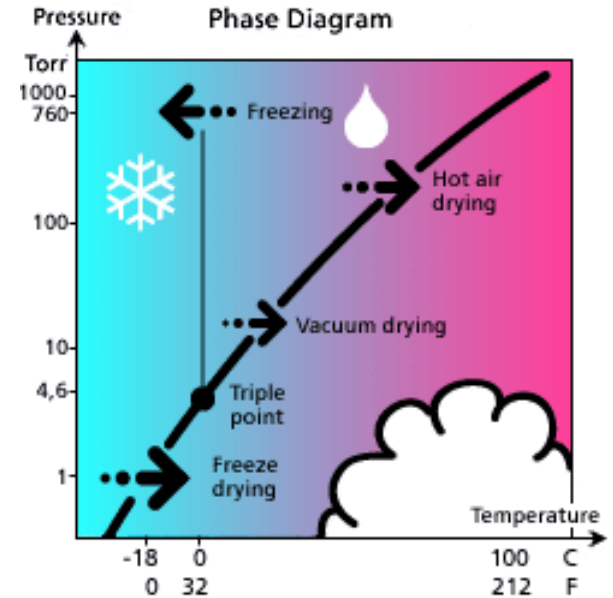
## Процессы с участием жидких фаз

### 2. Высокотемпературная распылительная сушка

(жидкость → твердое + пар)

### 3. Сублимационная сушка

(жидкость → твердое → твердое + пар)



## Применение:

### 1. Фармацевтическая промышленность

- лекарственные субстанции и готовые лекарственные формы

### 2. Биотехнологии

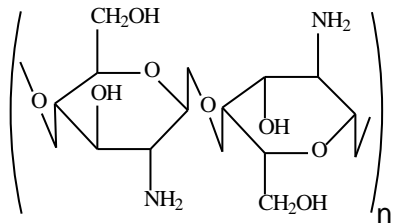
- биологически активные соединения растительного или животного происхождения

### 3. Косметическая и пищевая промышленность

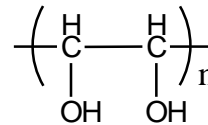
- пигменты и ароматизаторы



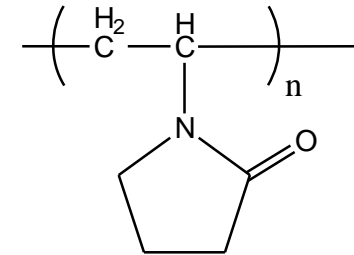
# Структуры полимеров



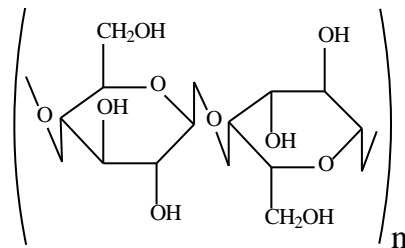
ХИТОЗАН



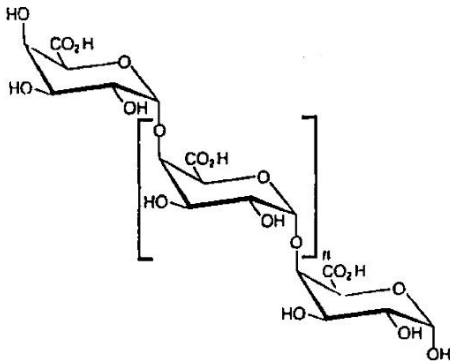
ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ



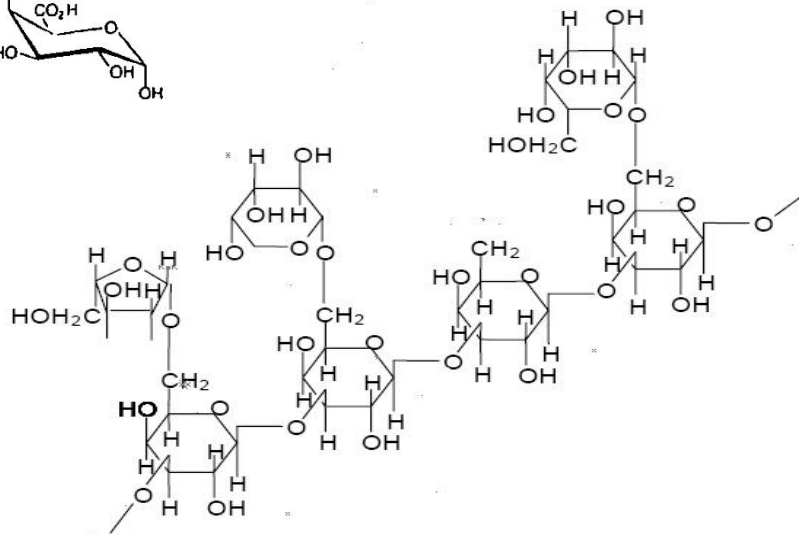
ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОН



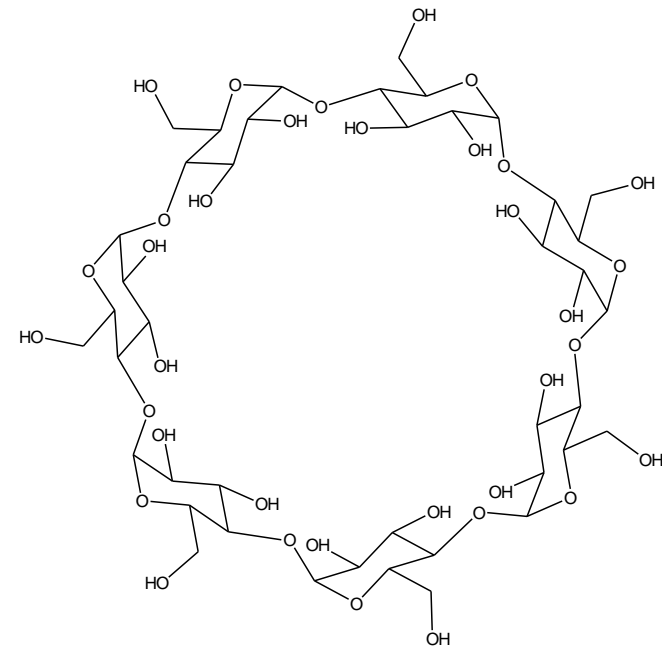
ЦЕЛЛЮЛОЗА



ПЕКТИН

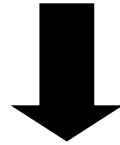


АРАБИНОГАЛАКТАН

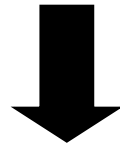


БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИН

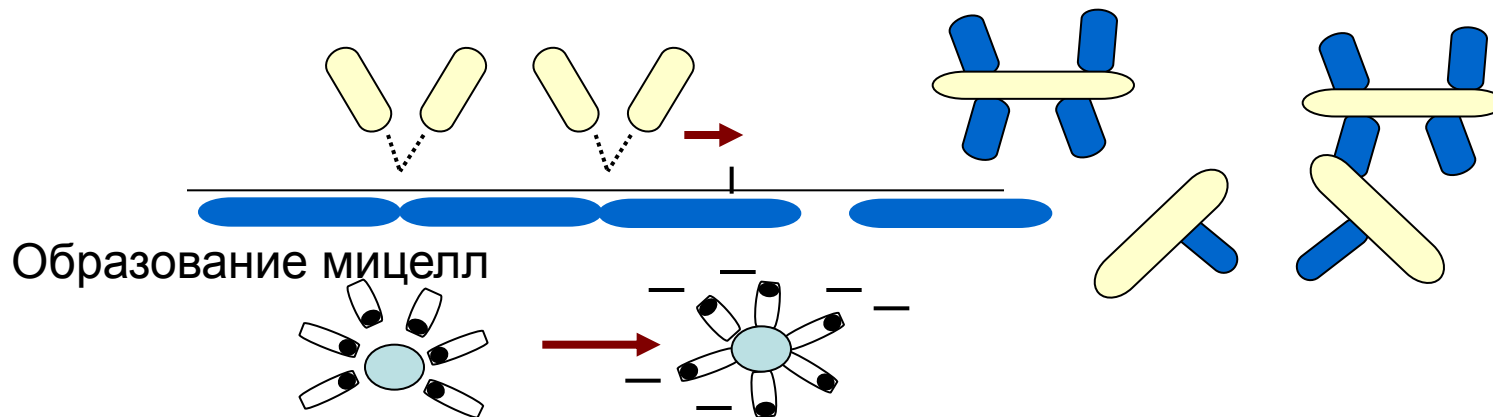
# ТДС с водорастворимыми полимерами



Образование молекулярных комплексов на поверхности раздела

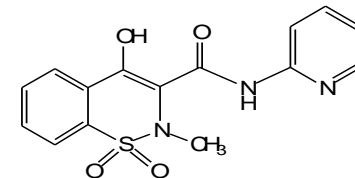
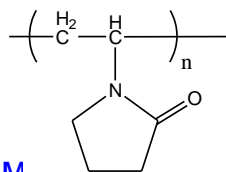
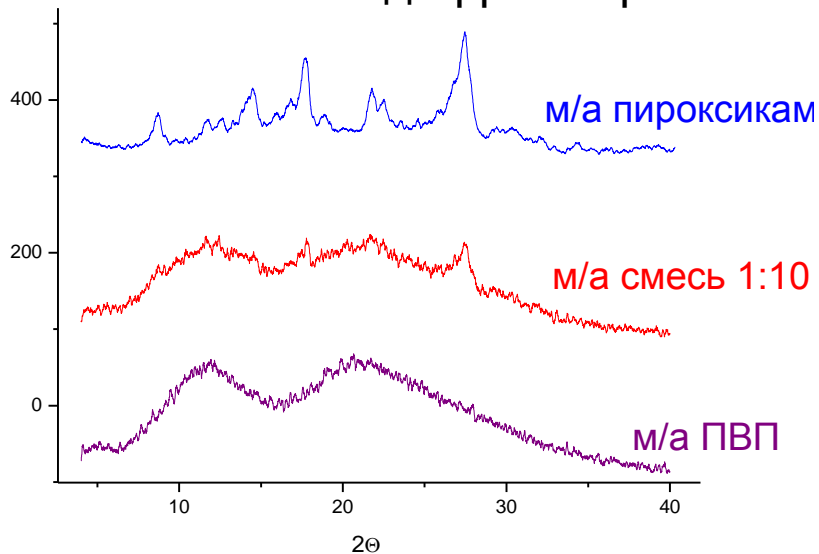


Переход молекулярных комплексов в раствор

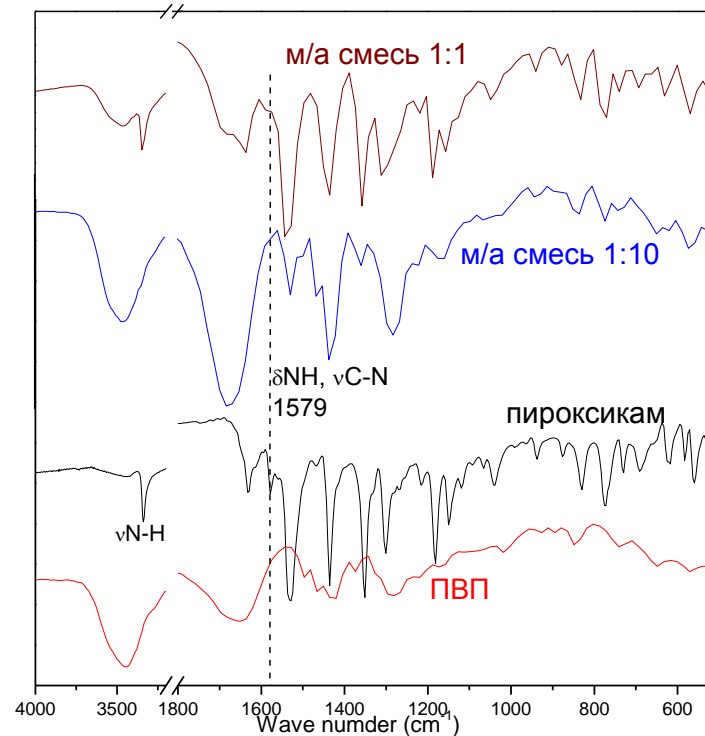


# ТДС пироксикама с ПВП

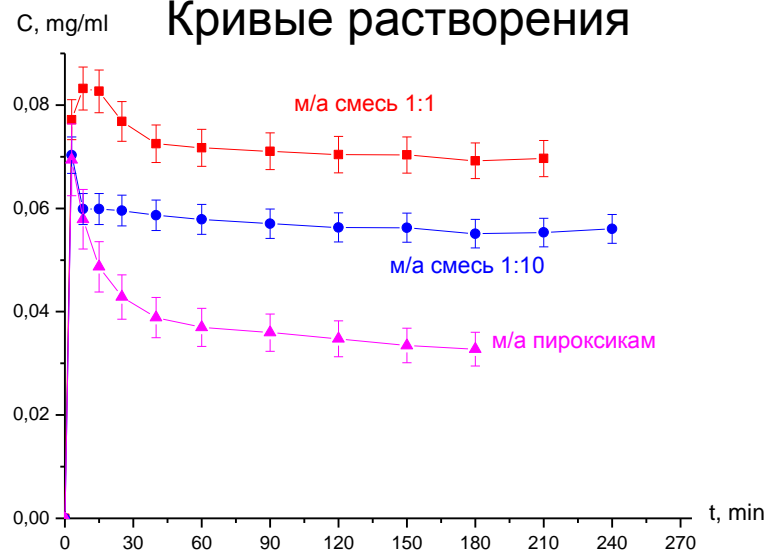
## Рентгеновские дифрактограммы



## ИК-спектры

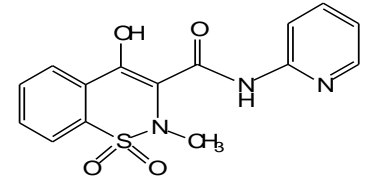
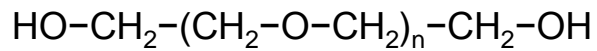


## Кривые растворения

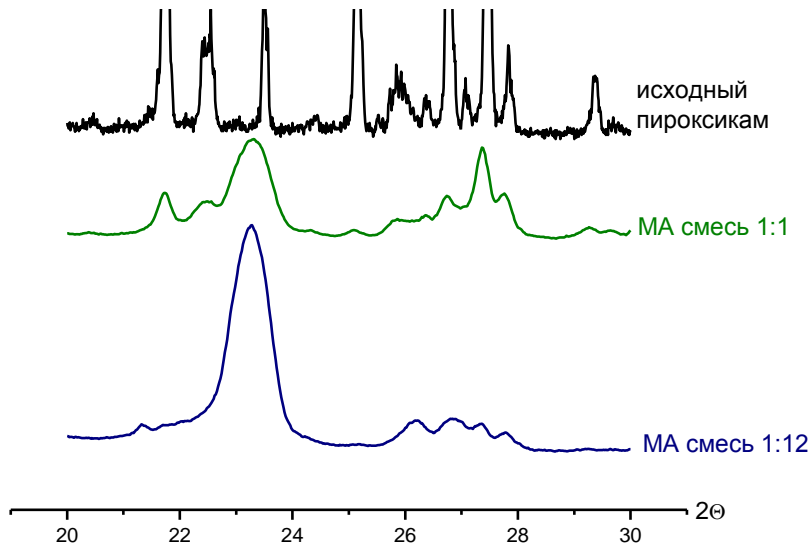


Повышается скорость растворения и концентрация ЛВ в растворе за счёт его распределения в матрице полимера и их взаимодействия

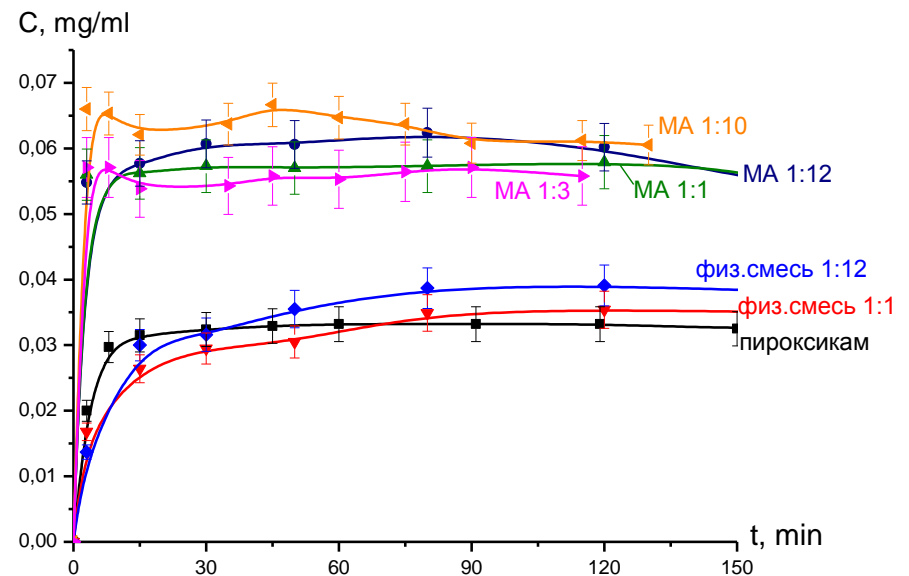
# ТДС пироксикама с ПЭГ



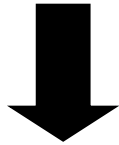
## Рентгеновские дифрактограммы



## Кривые растворения



# ТДС с нерастворимыми в воде носителями



**Образование молекулярных комплексов на поверхности раздела**

**Повышение скорости растворения**

**Увеличение растворимости вследствие молекулярного комплекса в растворе**

**Увеличение растворимости вследствие стабилизации аморфного состояния ЛВ**



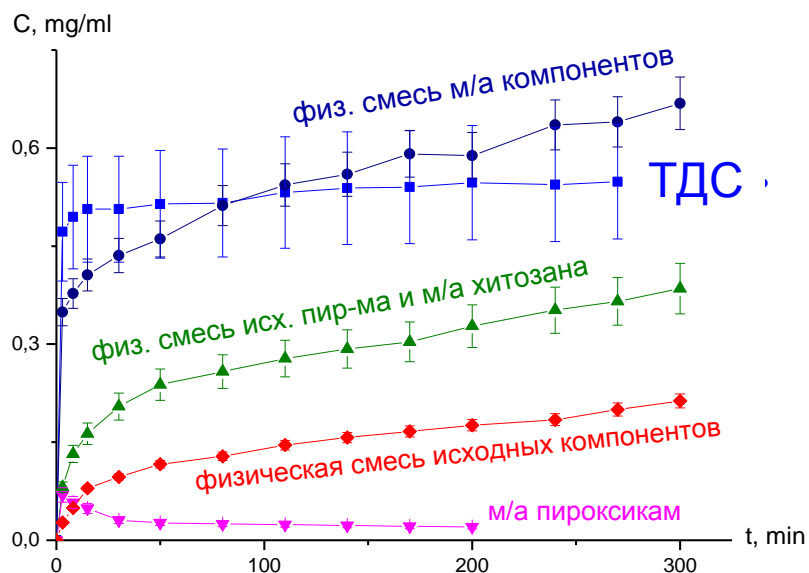
**Образование нерастворимых комплексов на поверхности**



**Уменьшение скорости растворения и растворимости**

# ТДС пироксикама с хитозаном

Кривые растворения пироксикама и его смесей с хитозаном



Исследование биологической активности полученных ТДС пироксикама с хитозаном

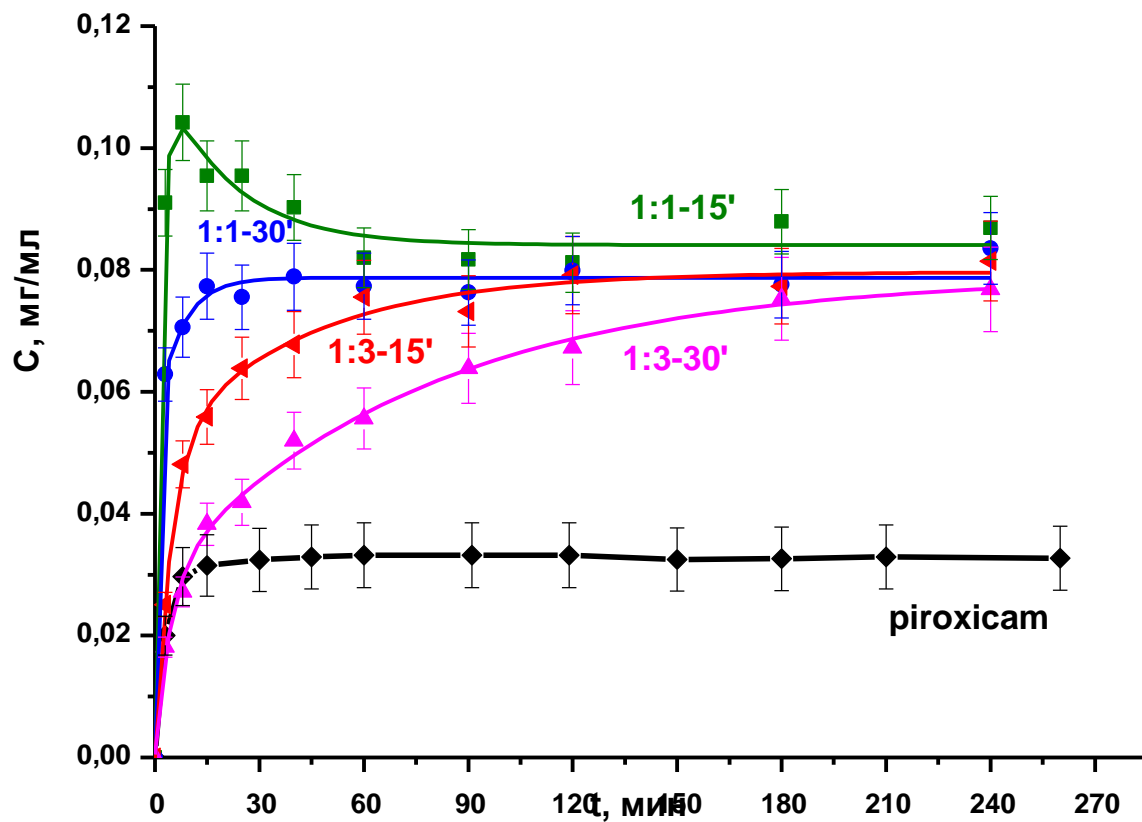
№	Характеристика соединения	Анальгетическая активность, % уменьшения корчей у мышей
1	Пироксикам (ИрИХ)	39,8
2	Пироксикам + хитозан (1:3) МА	57,6

Полученные ТДС пироксикама с хитозаном исследовались на анальгетическую активность и показали хорошие результаты.

(Пермская государственная медицинская академия)

# ТДС пироксикама с SiO<sub>2</sub>

Кривые растворения



# ПОЛИМОРФИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Одно и то же вещество кристаллизуется в разных структурах

- Жесткие молекулы – разные упаковки,  
(глицин)
- Гибкие молекулы – конформационный полиморфизм,  
(сульфатиазол, хлорпропамид,  
серин)
- Полиморфизм, сопровождающийся  
перераспределением электронной плотности,  
цвиттер-ионной или валентной изомерией  
(пироксикам)

Полиморфные модификации при  $P$ ,  $T$ : равновесная +  
неравновесные (нестабильные и метастабильные)



# ПОЛИМОРФИЗМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

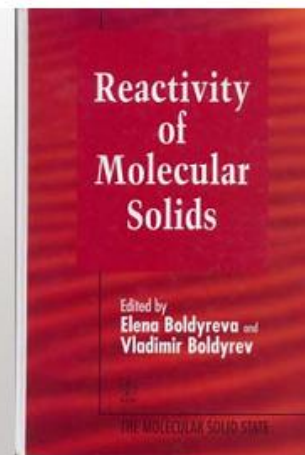
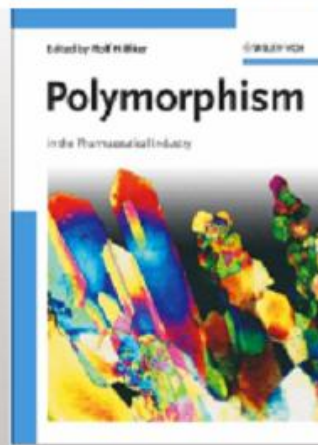
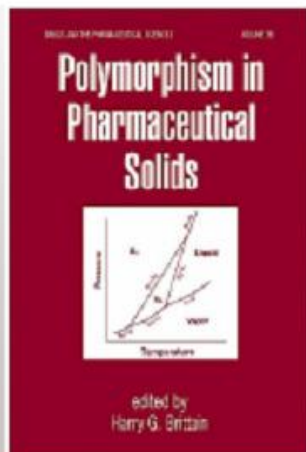
Почему полиморфизм важен для фармацевтической промышленности?

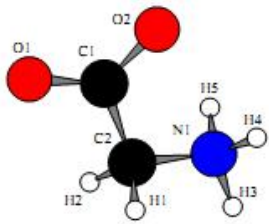


Различные полиморфы → разные свойства → влияние на производство, биологическое действие, хранение  
Используется для улучшения лекарственных форм



Различные полиморфы могут образовываться неподконтрольно в ходе производства или при хранении  
Создает проблемы качества и патентной защиты





# Полиморфизм глицина

На рынке имеется множество фирм, торгующих глицином, но ВСЕ препараты готовятся из одной и той же полиморфной модификации -  $\alpha$ -формы

Нами получено несколько патентов на способы надежного и воспроизводимого получения другой полиморфной модификации –  $\gamma$ -формы – и исследована ее биологическая активность *in vivo* и *in vitro*

Активность гамма- модификации глицина в несколько раз выше!



В несколько раз снижается время каталептического застывания, повышается активность и исследовательская мотивация;

На изолированных *in vitro* срезах гипокампа показано, что влияние  $\gamma$ -глицина на электрическую активность нейронов выше

*E. Boldyreva, Crystal Growth & Design, 2007;*

*A. Markel, E. Boldyreva, V. Boldyrev et al., Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2011;*  
*A. Ратушняк, А. Маркель, Е. Болдырева, В. Болдырев и др., Доклады РАН, 2011, принята*

# Не хочешь платить дорого?

Проблемы неконтролируемого появления полиморфных модификаций обходятся убытками в миллионы долларов из-за вынужденного снятия препарата с производства

Пример:

препарат для лечения ВИЧ-заболевания, Ритонавир (Abbott)

Через несколько лет успешного производства вместо растворимой метастабильной формы при тех же технологических условиях начала образовываться стабильная и неактивная кристаллическая модификация

Вынужденная остановка производства и замена препарата на другую форму заняла длительное время и принесла компании убытки в размере **500 млн \$**

# ПОЛИМОРФИЗМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

В соответствии с новыми правилами, регулируемыми требованиями к производству и использованию пищевых и лекарственных веществ США (Food and Drug Administration Standards, FDA standards), для каждого лекарственного вещества должна быть в обязательном порядке указана информация обо всех имеющихся полиморфных модификациях и сольватах

Federal Register / Vol. 65, No. 251 / Friday, December 29, 2000 / Notices

83041

evaluating the quality and reliability of information and data for use in developing the VADS system; contents; (3) apply the principles of pharmacology in constructing therapeutic regimens for use when approved antimicrobial products are not effective as labeled; (4) design a relational database allowing a user to efficiently search the VADS system for label and extralabel regimens based on therapeutic applications, and to then review regulatory and food safety information applicable to these regimens; and (5) subject the VADS system content to review prior to release and then constantly upgrade the content on the basis of new information and revise by users.

## II. Eligible Applicants

Assistance may only be provided to Iowa State University because of the following:

1. Iowa State University is the only organization that submitted an unsolicited application for the purpose stated above.
2. The project proposed by the applicant is unique and innovative in that pharmacokinetic,

project period of up to 5 years. Funding estimates may change. Continuation awards within an approved project period will be made on the basis of satisfactory progress as evidenced by required reports and the availability of funds.

Dated: December 22, 2000.

Margaret M. Datzel,

Associate Commissioner for Policy,

IPK Doc. 00-3372 Filed 12-29-01; 8:45 am

BILLING CODE: 440-04-5

## DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

### Food and Drug Administration

[Docket No. 97D-0448]

**International Conference on Harmonization; Guidance on Q8A Specifications; Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances**

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Notice.

Sheinin, Center for Drug Evaluation and Research (HFD-003), Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, 301-594-2617, or Neil D. Goldman, Center for Biologics Evaluation and Research (HBM-20), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852, 301-827-0277.

Regarding the ICH: Janet J. Showalter, Office of Health Affairs (HFY-20), Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, 301-827-0064.

**SUPPLEMENTARY INFORMATION:** In recent years, many important initiatives have been undertaken by regulatory authorities and industry associations to promote international harmonization of regulatory requirements. FDA has participated in many meetings designed to enhance harmonization and is committed to seeking scientifically based harmonized technical procedures for pharmaceutical development. One of the goals of harmonization is to identify and then reduce differences in technical requirements for drug development among regulatory agencies. ICH work arrived at to reconcile an

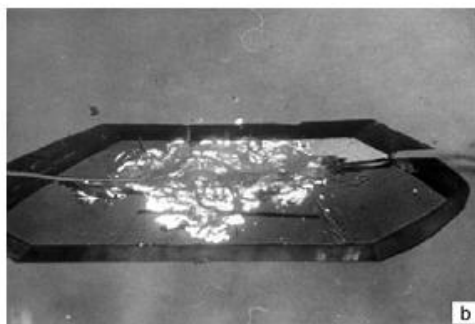
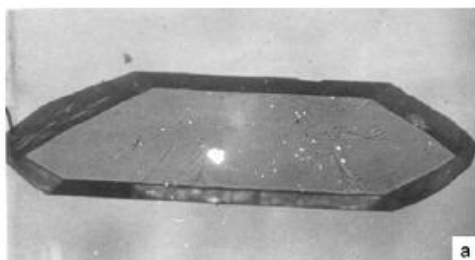
pp. 83041-83063

# Способы получения новых модификаций

- Варьирование условий кристаллизации / хранения
- Варьирование  $T$ ,  $P$
- Твердофазные превращения, в том числе - реакции
- Механическое воздействие

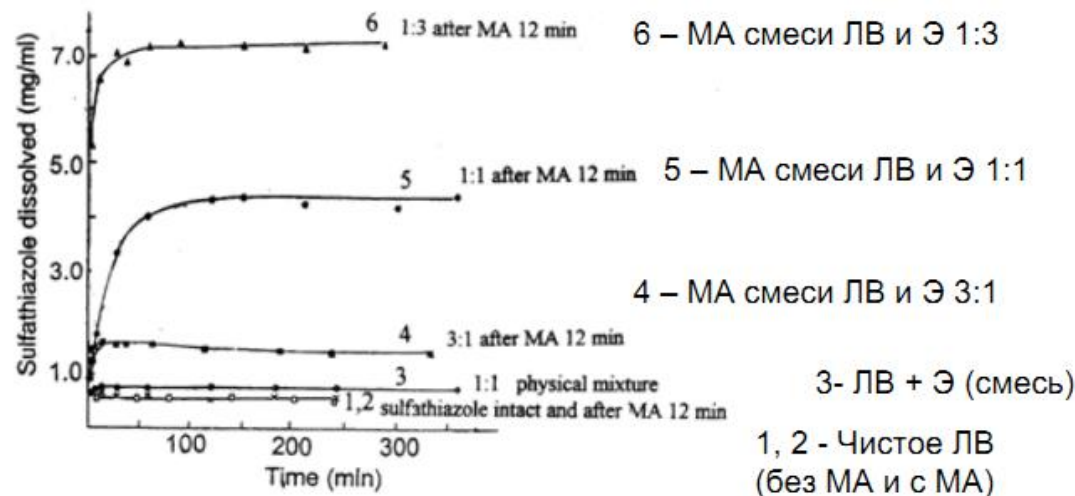
# Полиморфные переходы при механической активации

Полиморфный переход инициируется уколом



Полиморфный переход вызывается механической обработкой в мельнице. Метастабильная фаза лучше растворима. Она лучше образуется и дольше «живет» при обработке в присутствии эксипиентов

## Стабилизация на эксипиенте



Кривые растворения

*T. P. Shakhtshneider. Solid State Ionics, 101 (1997) 851-856*

*T. P. Shakhtshneider, V.V. Boldyrev, Drug. Develop. Ind. Pharm., 19 (1993) 2055-2067*

**'Hedvall effect' in cryogrinding of molecular crystals. A case study of a polymorphic transition in chlorpropamide.**

Tatyana N. Drebuschak<sup>a,b</sup>, Anna A. Ogienko<sup>c</sup> and Elena V. Boldyreva<sup>a,b</sup>

This paper is published as part of a *CrystEngComm* themed issue entitled:

## **Dynamic behaviour and reactivity in crystalline solids**

Guest Editors: Tomislav Friščić and Graeme Day  
University of Cambridge, UK

Published in [issue 13, 2011](#) of *CrystEngComm*

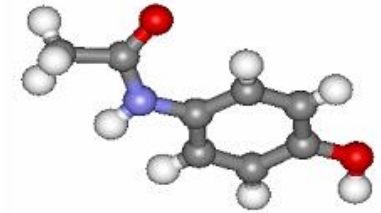
*Механическая обработка при комнатной T:  $\varepsilon \rightarrow \varepsilon$*

*Механическая обработка при низкой T:  $\varepsilon \rightarrow \alpha$*

*Охлаждение:  $\varepsilon \rightarrow \varepsilon'$*

Охлаждение: обратимое изменение формы молекул, которое позволяет изменить их упаковку в условиях механического воздействия

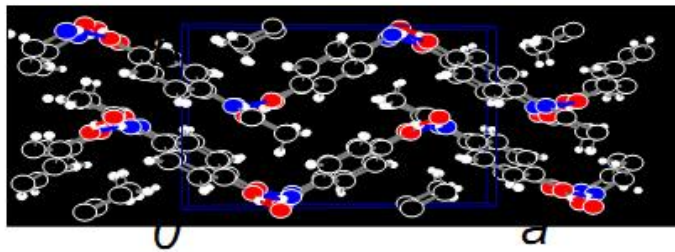
# Использование высокого давления



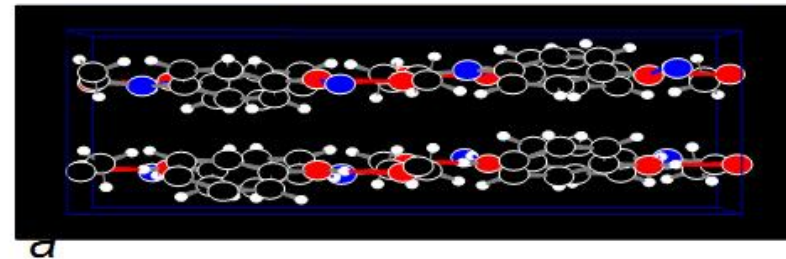
Высокое давление P



Полиморфное превращение формы I ( $P2_1/n$ ) в форму II ( $Pbca$ )



давление  
→  
←  
мельница



Обработка в мельнице (P,  $\sigma$ )



Полиморфное превращение формы II ( $Pbca$ ) в форму I ( $P2_1/n$ )



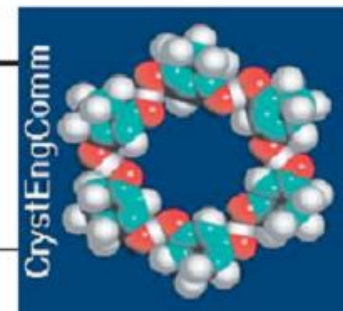


---

## High-pressure recrystallisation—a route to new polymorphs and solvates†

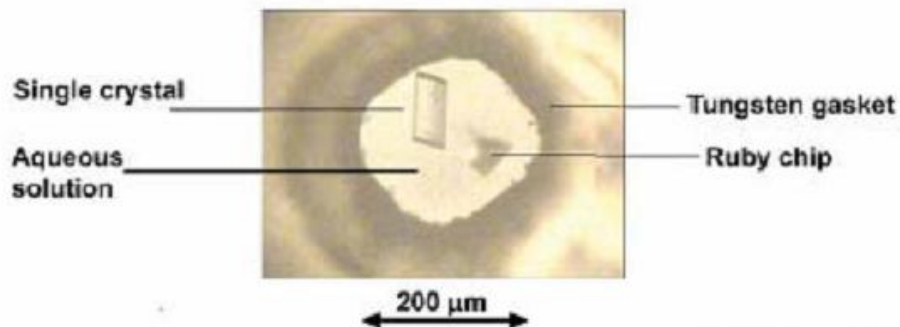
---

Francesca P. A. Fabbiani,<sup>a</sup> David R. Allan,<sup>a</sup> William I. F. David,<sup>b</sup>  
Stephen A. Moggach,<sup>a</sup> Simon Parsons<sup>a</sup> and Colin R. Pulham<sup>\*a</sup>



Paper

Получение формы II парацетамола кристаллизацией из раствора под давлением. Метод распространен на другие ЛВ, в т.ч. антибиотики



2005-2006

# Масштабирование кристаллизации

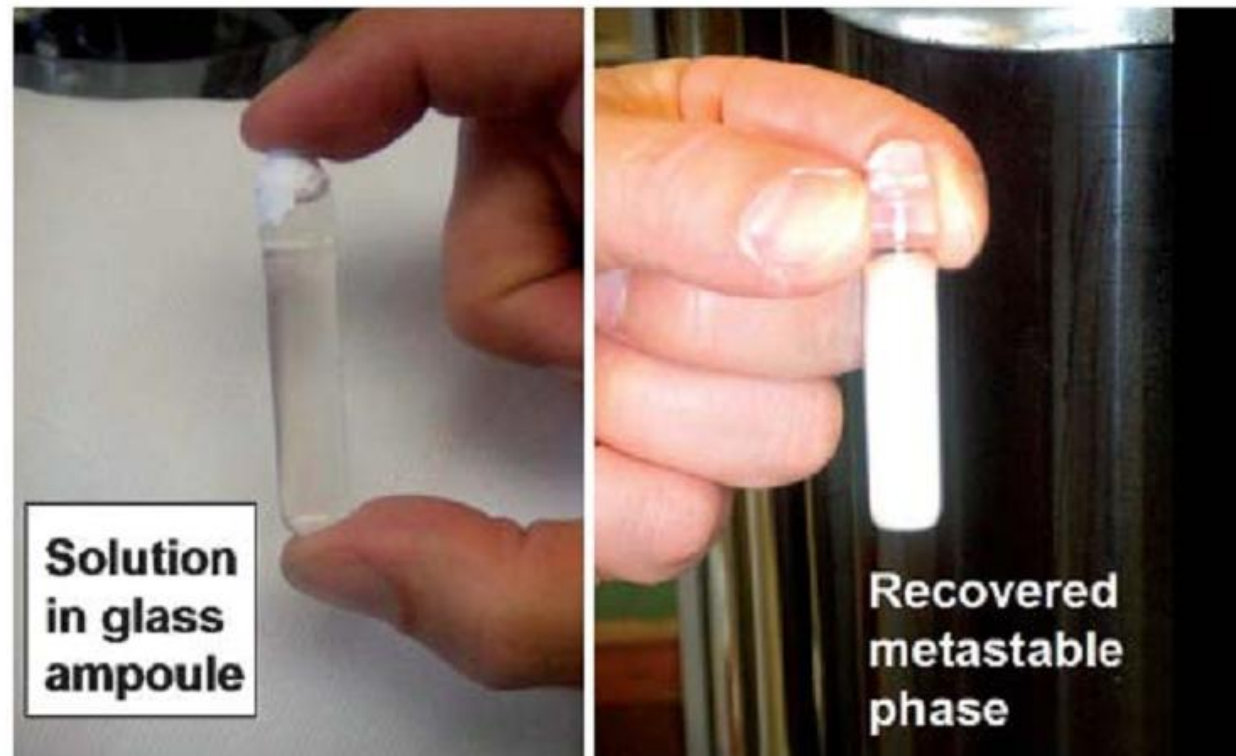


Fig. 9 (a) Aqueous solution of paracetamol prior to loading in pressure vessel, (b) precipitate of metastable phase recovered after pressurisation.

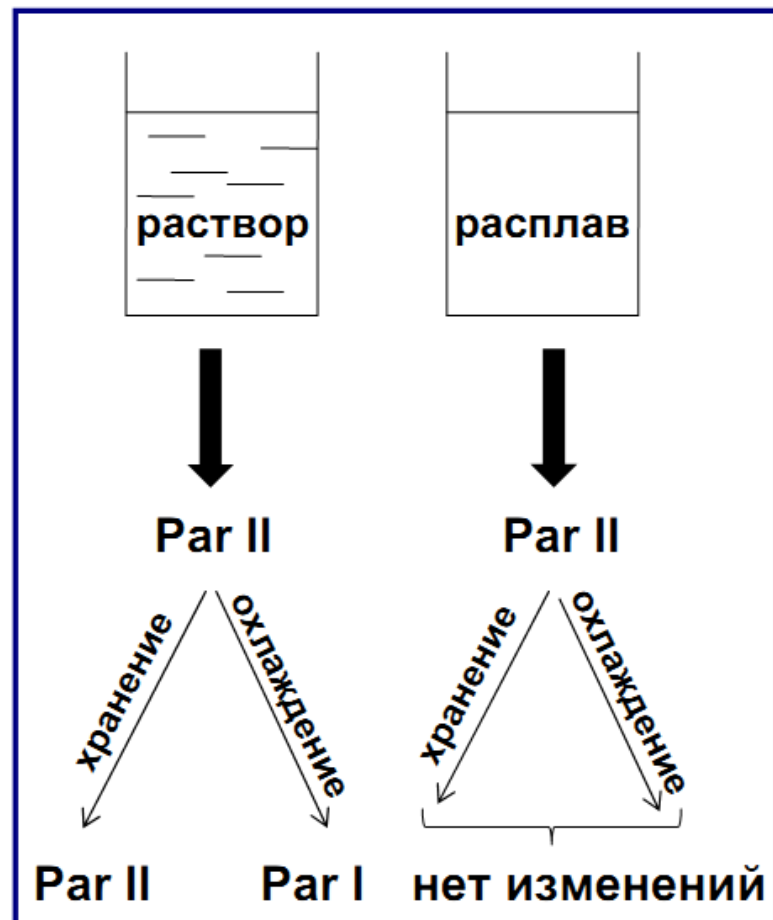
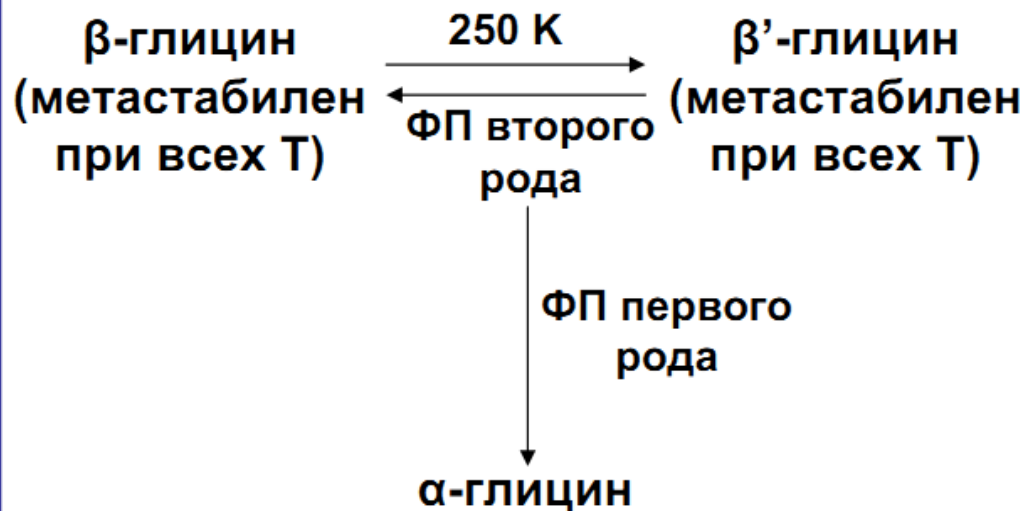
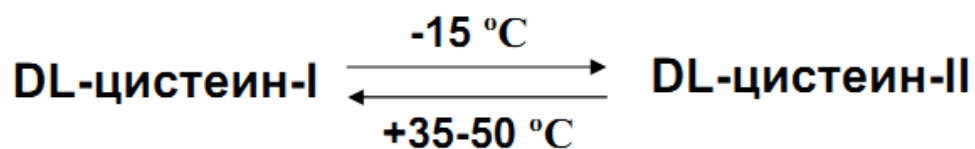
---

## Putting pressure on elusive polymorphs and solvates†

Iain D. H. Oswald,<sup>a</sup> Isabelle Chataigner,<sup>b</sup> Stephen Elphick,<sup>a</sup> Francesca P. A. Fabbiani,<sup>a</sup> Alistair R. Lennie,<sup>c</sup> Jacques Maddaluno,<sup>b</sup> William G. Marshall,<sup>d</sup> Timothy J. Prior,<sup>c</sup> Colin R. Pulham<sup>\*a</sup> and Ronald I. Smith<sup>d</sup>

# “Неожиданный полиморфизм”

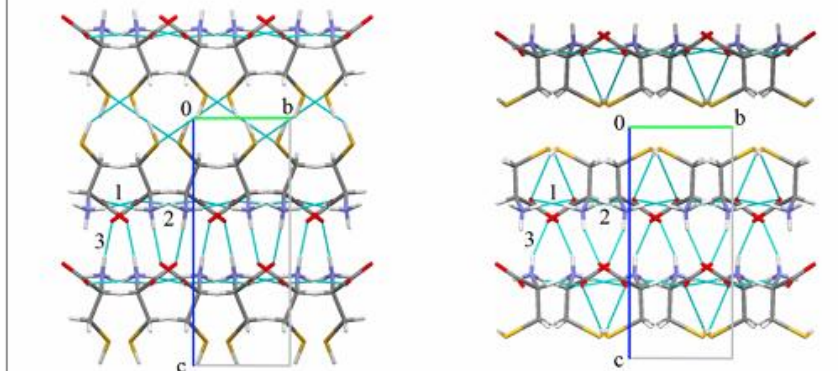
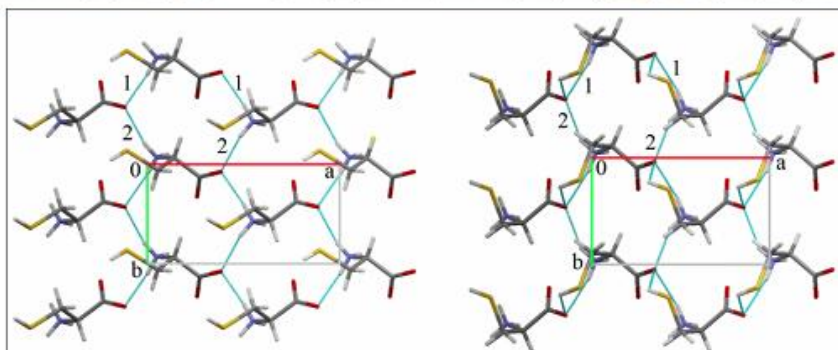
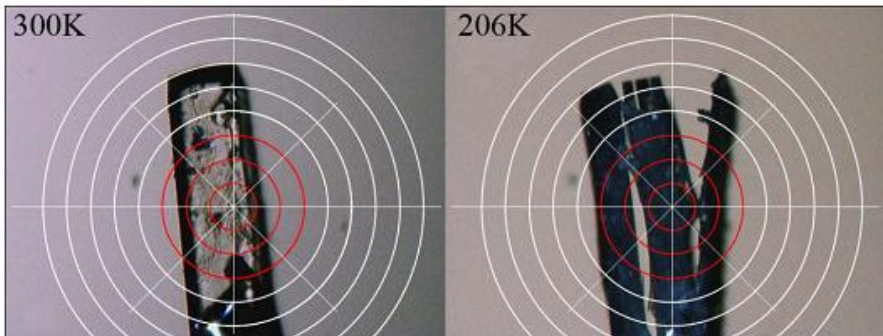
Образец может превращаться необратимо или с очень большим гистерезисом в другую форму при переносе из одного здания в другое (зимой), пересылке авиа-почтой, или при хранении в холодильнике или морозильнике:



# Фазовый переход при охлаждении (-30 C или ниже)

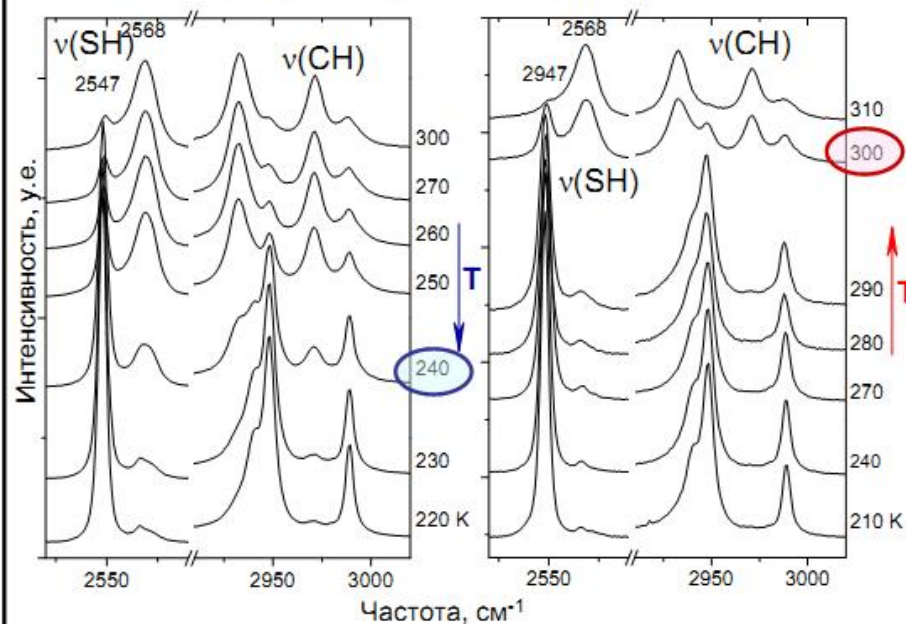
## Рентгеновская дифракция

Разрушение кристаллов

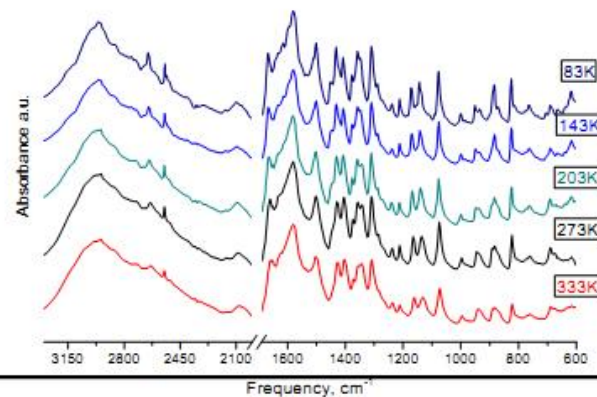


## КР-спектроскопия

Большой гистерезис в циклах «охлаждение – нагревание»

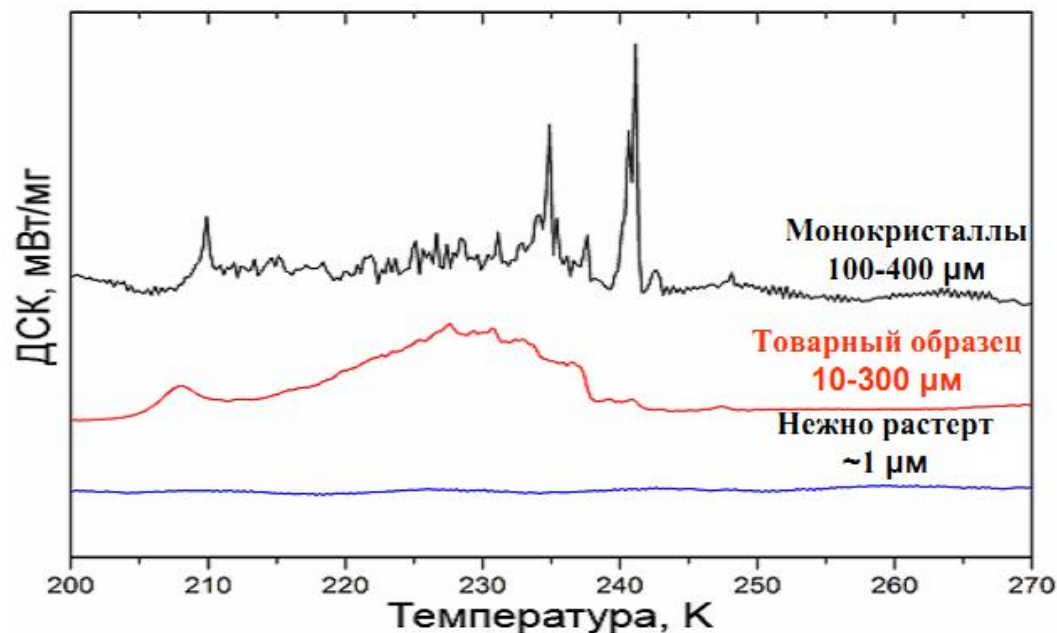


## ИК-спектры порошка

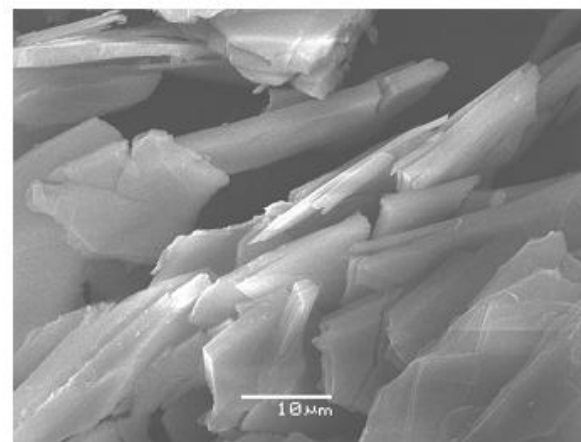


# Влияние микронизации на фазовый переход

Дифференциальная сканирующая калориметрия

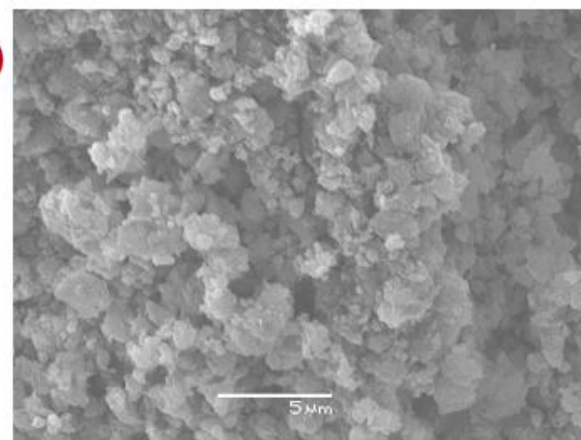
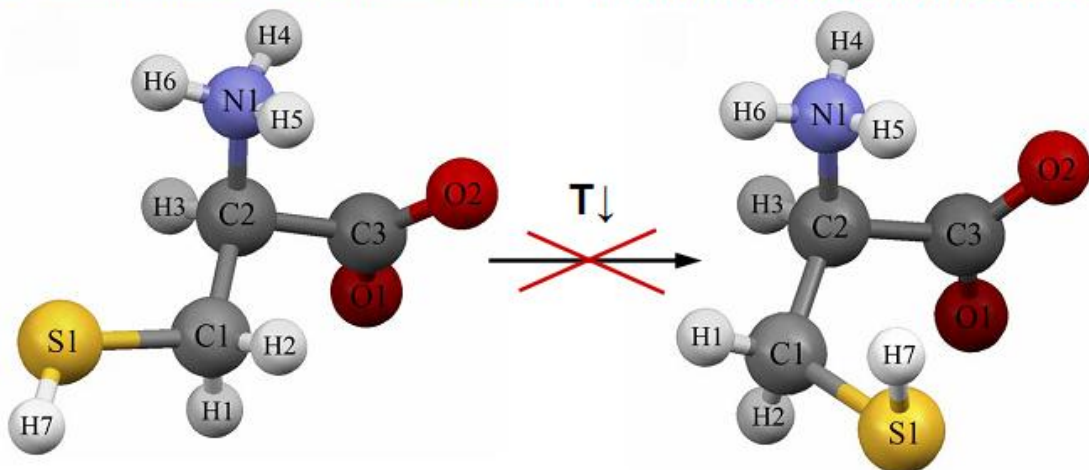


Сканирующая электронная микроскопия



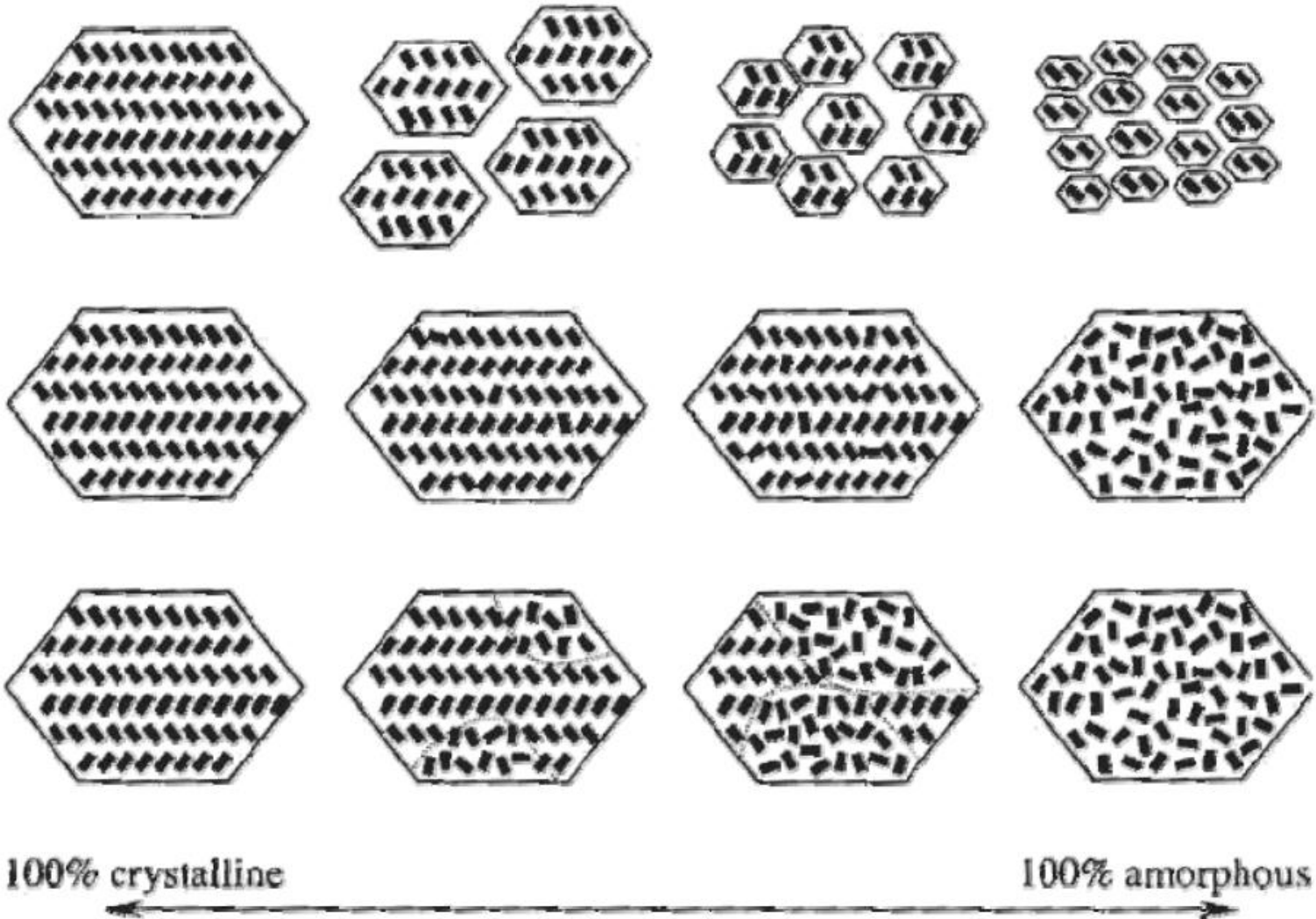
Разрушившиеся монокристаллы после 20 циклов охлаждения / нагрева

Полиморфная модификация (I) Полиморфная модификация (II)



Нежно растертый образец

# Аморфные состояния



## Повышение растворимости за счет получения аморфных форм в ходе механической активации

Лекарственное вещество	Класс препаратов	Растворимость без активации / после активации	Ссылка
Глибенкламид	Атидиабетик	0.3 мг / см <sup>3</sup> 12.4 мг / см <sup>3</sup>	<i>Fukami et al, 2006</i>
Гликвидон	Корректировка гипогликемии	0.14 мг / см <sup>3</sup> 9 мг / см <sup>3</sup>	<i>Miro et al, 2004</i>
Медротестрона пропионат	Противо-опухолевый	1.2 мг / см <sup>3</sup> 340 мг / см <sup>3</sup>	<i>Grassi et al, 2000</i>
Нифедипин	Вазодилатор, блокатор Са каналов	5 мг / см <sup>3</sup> 89 мг / см <sup>3</sup>	<i>Sugimoto et al, 1998; Yang et al, 2004</i>

Образованию и сохранению аморфных состояний способствует обработка со вспомогательными веществами

*T. Shakhtshneider, M. Descamps, E. Boldyreva, V. Boldyrev, et al. 2007  
(совместно с Institute of Pharmacy, University of Lille, France)*

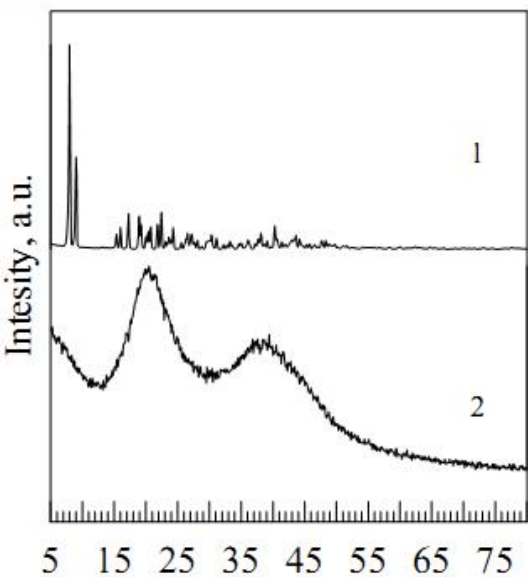
# Глюконат кальция



26.11.2001



13.05.2003



24.11.2003



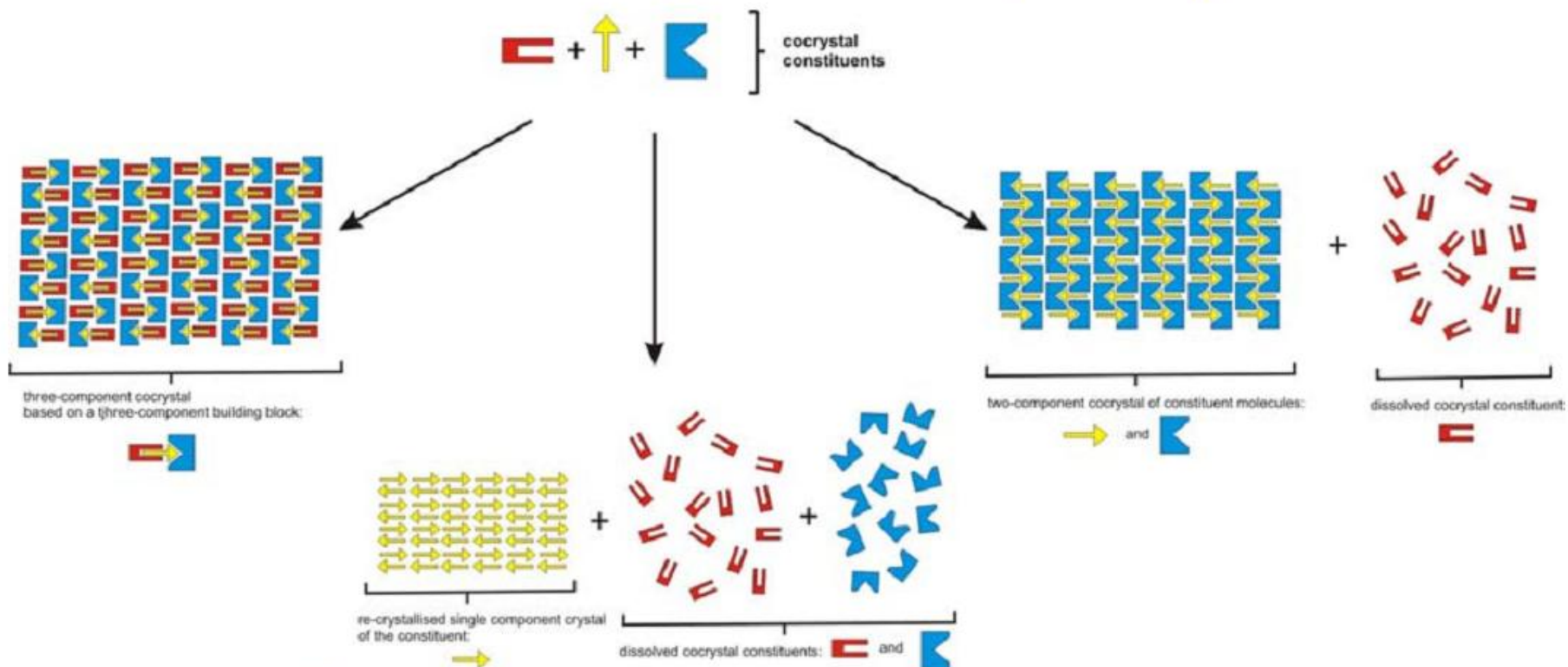
25.08.2005

Дифрактограммы глюконата кальция,  $\text{CuK}_\alpha$  :  
1 – Кристаллический  $\text{CaGlu}$   
2 – Механически активированный  $\text{CaGlu}$

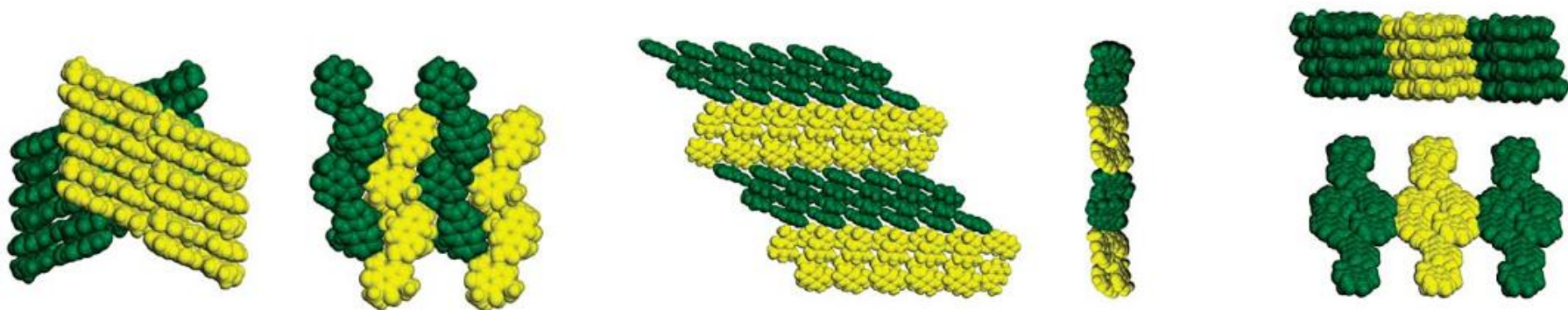
*Г.Н. Каныгин, Е.П. Елсуков, М.С. Стрелков,  
Ижевская медицинская академия, ФТИ УРО РАН, 2008*



# Смешанные кристаллы, co-crystals



Смешанные кристаллы – нанокomпозиты, нанометровые слои и цепи компонентов в общей структуре



**Смешанные кристаллы** - кристаллы, в которых присутствуют молекулы нескольких (двух и более) сортов, и расположение молекул разного сорта строго определено периодической структурой (в отличие от растворов замещения)

**Особенный интерес смешанные кристаллы представляют для фармацевтической промышленности**

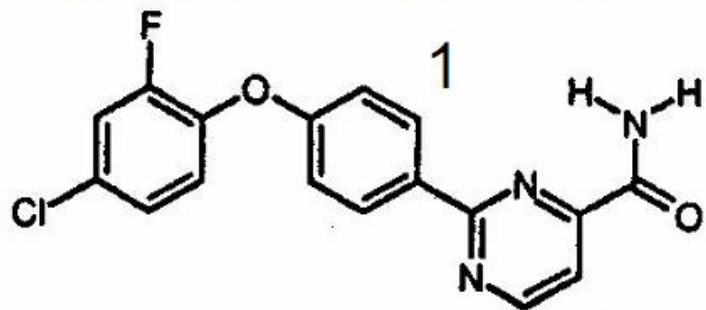
**Практически важные свойства:**

- ✓ Растворимость, скорость растворения
- ✓ Гигроскопичность
- ✓ Устойчивость при хранении

**Существующие направления исследований смешанных кристаллов:**

- Синтез – в основном совместное растирание (co-grinding) сухих компонентов или в присутствии растворителя
- Анализ структуры – комплементарность функциональных групп, упаковка молекул

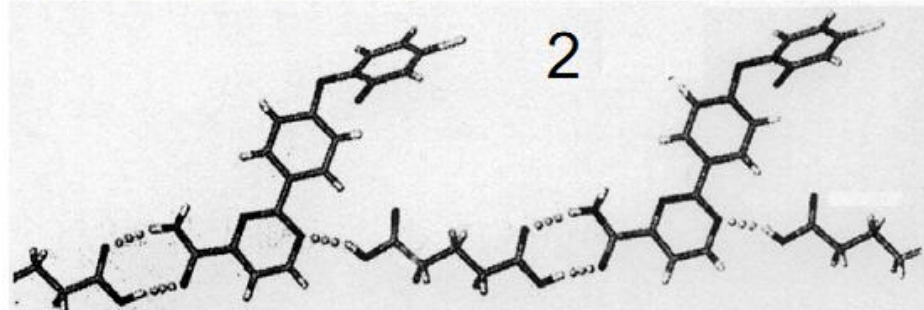
# Улучшение свойств АР1 с помощью образования со-кристаллов



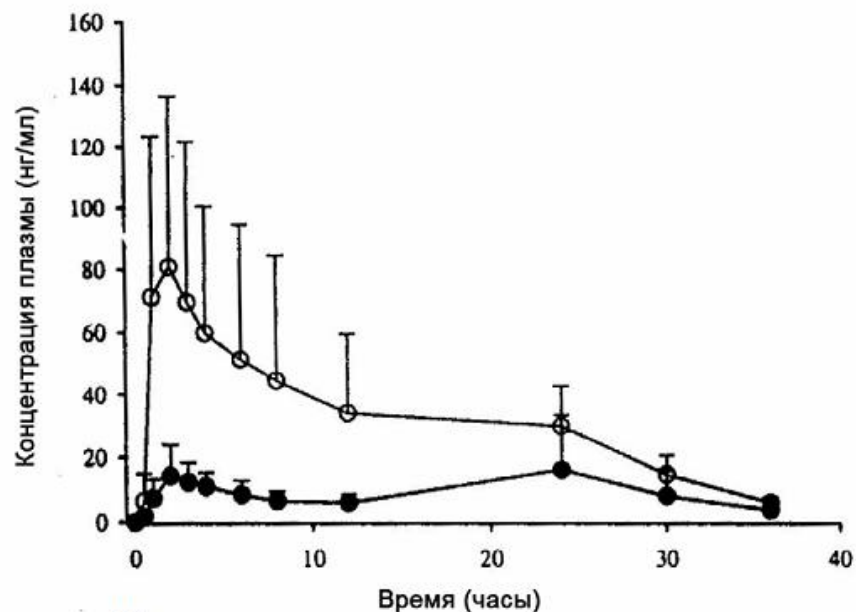
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide  
блокатор Na каналов, обезболивающее средство. Р-р 0.1мкг/мл, класс II



Скорость растворения 1 и 2 в чистой воде при 37°C



Со-кристалл на основе 1 и глутаровой кислоты



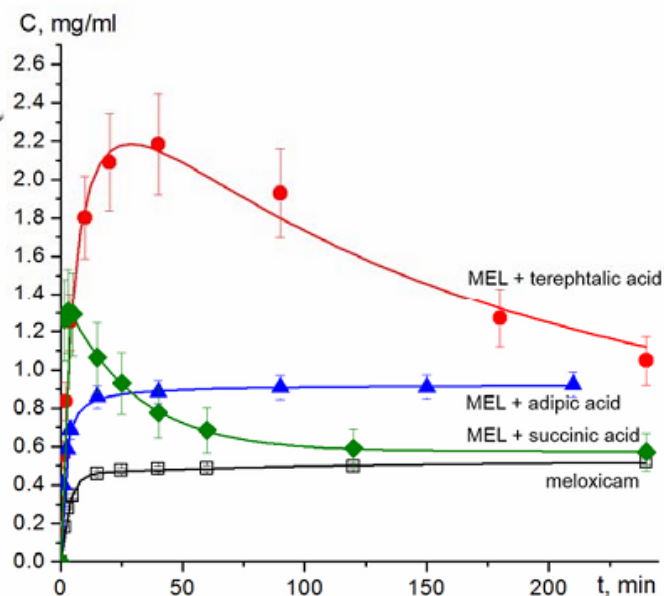
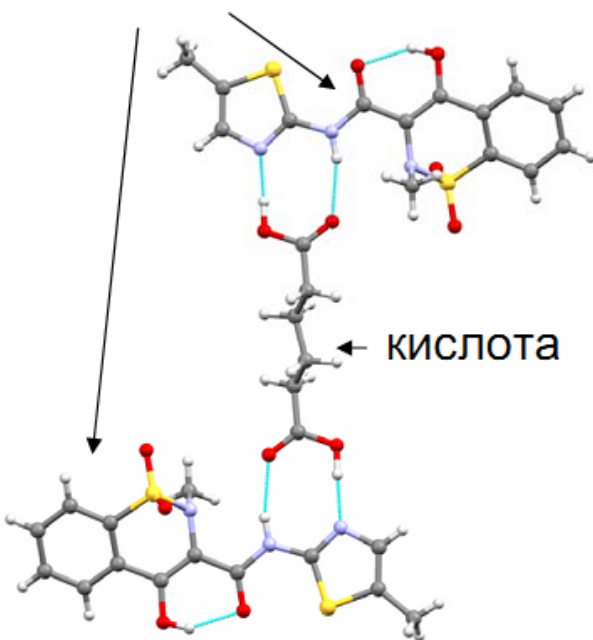
Концентрация в плазме морских свинок с дозировкой 5 мг/кг веса, 1 и 2

18 кратное увеличение растворимости, со-кристалл негигроскопичен и стабилен: при 40-60°C и 75% влажности нет изменений

*D. Mahamara, et. al, Pharm. Res. 2006, 23(8), 1888-1892.*

# Солубилизация плохо растворимых ЛВ с помощью образования со-кристаллов

мелоксикам



Проблему солубилизации мелоксикама удалось успешно решить за счет разработки методов получения его со-кристаллов с дикарбоновыми кислотами и анализа корреляций их структуры со свойствами

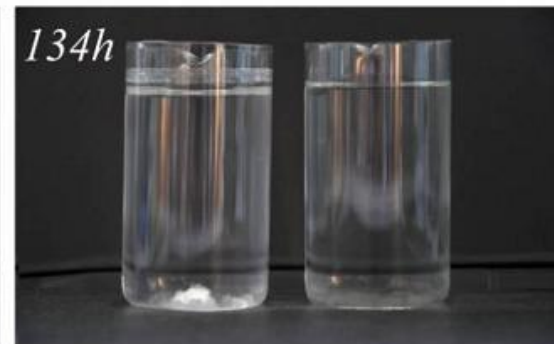
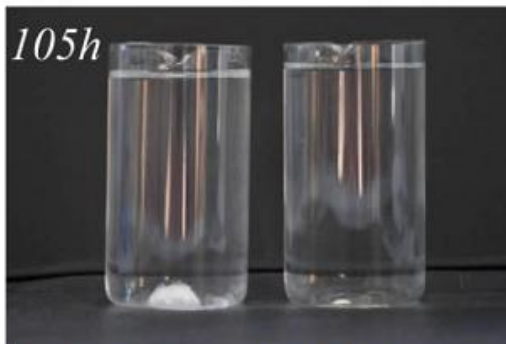
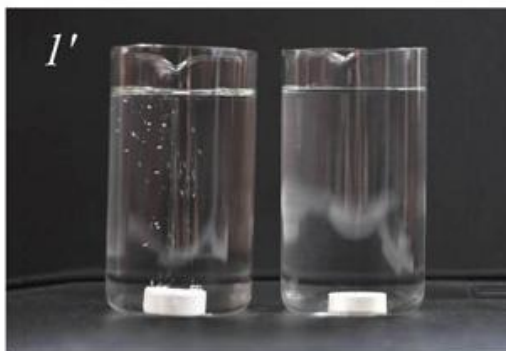
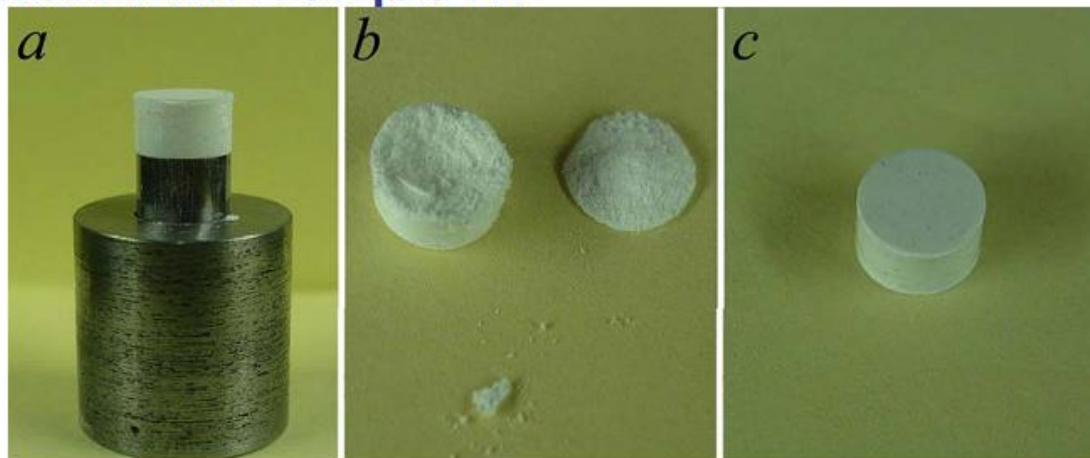
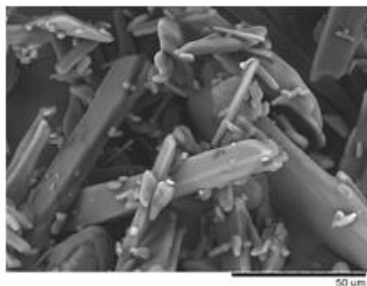
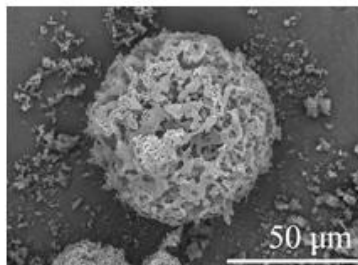
# Способы влияния на свойства лекарственных форм (без изменения химического состава лекарственного вещества)

- Варьирование размера частиц (масштаб – микрометры или нанометры)
- Варьирование формы частиц
- Изменение способа организации частиц в ансамбль
- Варьирование структуры (полиморфизм, полиаморфизм)
- Приготовление солей, сольватов, молекулярных комплексов, *со-кристаллов*
- Приготовление полифазных систем
- Варьирование пространственного распределения фаз в полифазной системе

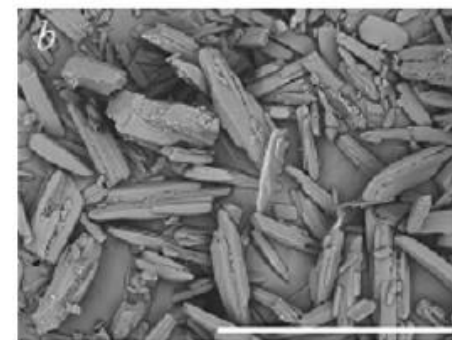
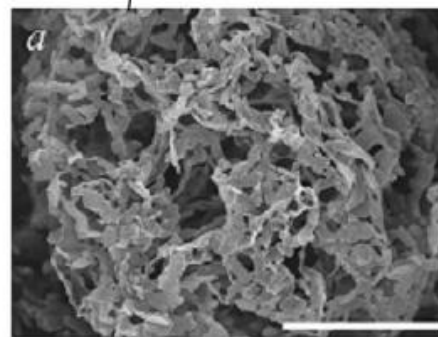
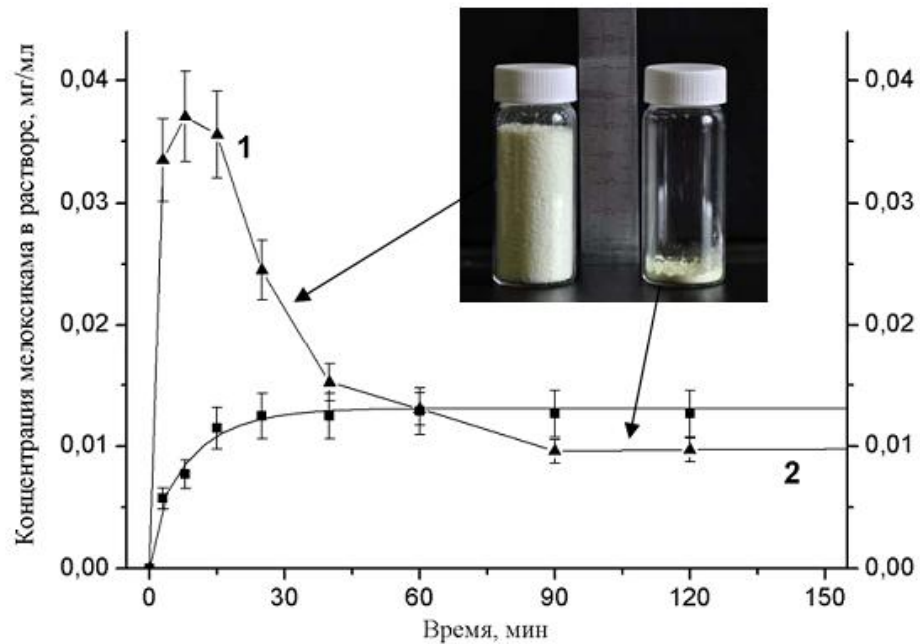
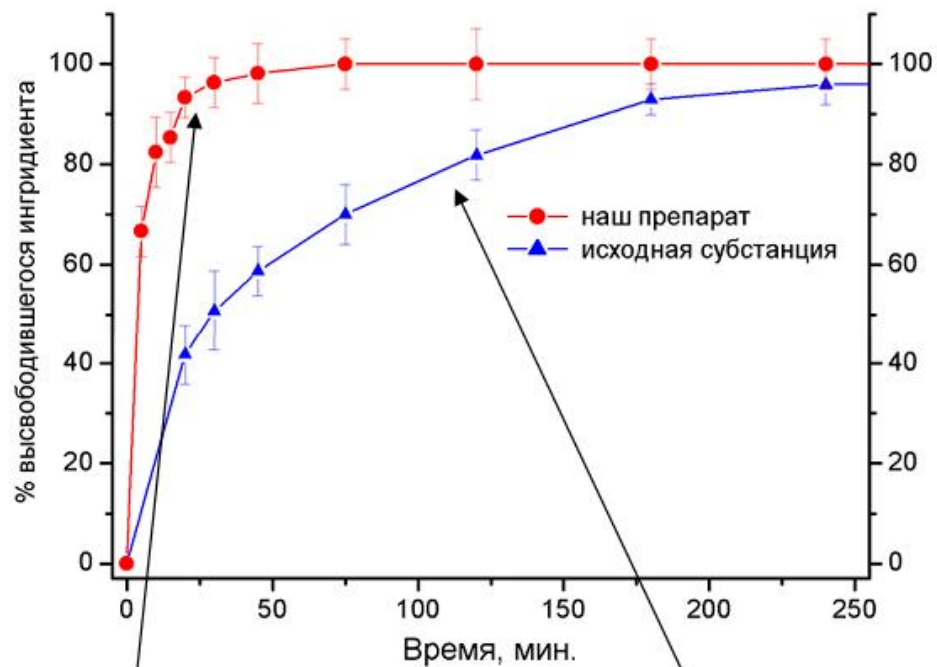
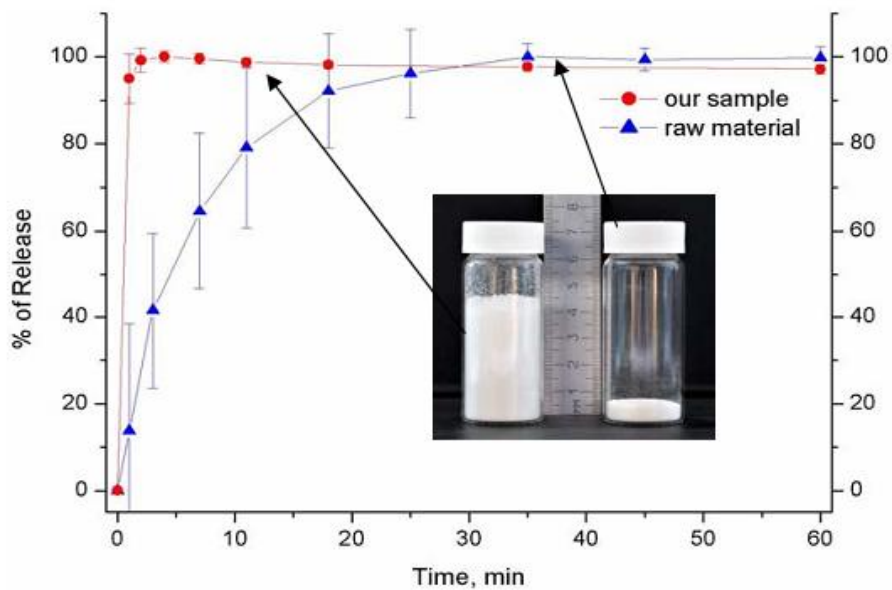
## Примеры влияния размера частиц на кажущуюся растворимость

Лекарственное вещество	Растворимость при 37°C		Ссылка
	Размер: > 0.1 мм	< 20 нм	
Гризеофульвин	11.9 мг / см <sup>3</sup>	60.2 мг / см <sup>3</sup> (форте)	<i>Crassi et al, 2007</i>
Метилгидрокси прогестерон ацетат	1.2 мг / см <sup>3</sup>	3.5 мг / см <sup>3</sup>	<i>Crassi et al, 2000</i>
Нимесулид	11 мг / см <sup>3</sup>	25 мг / см <sup>3</sup>	<i>Crassi et al, 2003</i>
Бетулин	4 мг / см <sup>3</sup>	30 мг / см <sup>3</sup>	<i>Шахтшнейдер, Михайленко, 2007</i>

# Улучшение технологических свойств лекарственных веществ



# Примеры солюбилизации





# Заключение

- «Рецептурные способы» получения лекарственных форм себя изжили;
- Получить качественную лекарственную форму можно лишь опираясь на достижения фундаментальных исследований;
- Дизайн, скрининг, оптимизация лекарственных форм не менее важны, чем скрининг и синтез лекарственных субстанций;
- В СО РАН ведутся исследования в этом направлении на мировом уровне и есть все предпосылки для создания специального Centre of Excellence

# Методы изучения и контроля свойств молекулярных кристаллов используемых как лекарственные препараты

Метод	Изменяемые характеристики	Свойства	
Дифракция рентгеновская	Дифрактограммы	Структура кристалла	✓
Инфракрасная спектроскопия (IR)	Инфракрасный спектр	Информация о связях в молекуле и между ними	✓
КР-спектроскопия	КР- спектр	Информация о связях в молекулах и между ними (дополнительно к IR)	✓
Терагерцовая импульсная спектроскопия	Терагерцовый спектр	Информация о связях, фононный спектр решетки	✓
Ближняя инфракрасная спектроскопия	ИК спектр	Информация об обертонах их комбинациях, либрации	✓
Твердофазный ЯМР	Спектр ЯМР	Информация о конформационных переходах и другие данные.	○
Дифференциальная сканирующая калориметрия	Тепловые эффекты при разных температурах	Термические эффекты (эндо и экзо).	✓
Термогравиметрия	Изменение веса при нагревании	Десольватация и дегидратация и другие процессы, связанные с потерей веса.	✓
Микроскопия, включая электронную, силовую и т.д.	Размеры, форма частиц	Морфология, поверхностные эффекты и т. д.	✓
Измерение влагоемкости	Сорбционная - десорбционная изотерма	Гигроскопичность	✓
Измерение скорости растворения и растворимости	Кривые скорости растворения, кажущаяся и истинная растворимость	Солубилизация препарата	✓
Микрокалориметрия	Тепловой поток во времени при изменении T	Оценка степени аморфизации	✓
Калориметрия растворов	Тепловой поток при растворении	Оценка полиморфных форм.	○

Метод модификации молекулярных кристаллов	Параметры, которые можно менять	
Кристаллизация охлаждением из раствора	Растворитель, профиль кривой охлаждения, концентрация, смешивание	✓
Испарение раствора	Вид растворителя, начальная концентрация, скорость испарения, температура, давление, влажность окружающей атмосферы	✓
Осаждение	Вид растворителя, высаживающее средство, скорость его добавления, температура, перемешивание	✓
Диффузия паров растворителя	Вид растворителя, температура, концентрация	✓
Кристаллизация из расплава	Температурный режим (макс. температура, мин. температура, температурный градиент)	✓
Закалка расплава	Скорость охлаждения	✓
Превращения индуцируемые теплом	Температура изменения	✓
Сублимация	Градиент температуры, давление	✓
Десольвация	Температура, давление	✓
Изменение рН	Температура, скорости изменения, соотношение кислотных и основных групп	✓
Механическая обработка, включая криоизмельчение	Соотношение $\rho$ и $\sigma$ , а также кинетические параметры мельницы-активатора	✓
Криосушка	Концентрация растворителя, вид растворителя, температура, скорость истечения	✓
Распылительная высокотемпературная сушка	Вид растворителя, концентрация, температурный режим сушки, давление	✓
Взрывное диспергирование		✓
Кристаллизация из закритических состояний	Скорость кристаллизации, степень пресыщения	○

# CUSTOMISED CRYSTALS



UNDERSTAND CRYSTAL TRANSFORMATION & OPTIMISE PROCESSING AND IP STRATEGIES

PRECONFERENCE WORKSHOPS  
TWO DAY CONFERENCE  
Meliá Berlin, Germany

28TH JANUARY 2008  
29TH AND 30TH JANUARY 2008

## Invited Companies and Authorities:

- FDA
- European Patent Office
- AstraZeneca
- Boehringer Ingelheim
- Jones Day
- Wallinger Ricker Schlotter Foerstl
- Novartis
- Organon
- Pfizer
- Roswell Park Cancer Institute

## Invited Universities:

- Free University of Berlin
- Novosibirsk State University
- University of Bologna
- University of Edinburgh
- University of Sheffield
- Waseda University

Join peers and our expert speaker faculty and benchmark your practices against industry case studies on:

- Understanding factors that affect **polymorphic transitions**, and **predicting** when these transitions occur
- **Designing** and **selectively manipulating crystals** and **co-crystals** to meet specific needs
- Implementing regulation for **abbreviated new drug applications (ANDAs)** of polymorphic forms
- Effectively reassessing, developing and exploiting **patent protection** on **polymorphs** and **co-crystals**
- Learning of the importance of **nanocrystals**, and how they have been put to **industrial use**
- Understanding the effects of the **crystallisation process** and **formulation** on the further development process



**Bertrand Gellie**  
European Patent Office



**Prof. Elena Boldyreva**  
Novosibirsk State University



**Danielle Giron**  
Novartis



**Prof. Dario Braga**  
University of Bologna



**Dr. André Raw**  
FDA



**Prof. Rainer Müller**  
Free University of Berlin

HIGHLIGHTS

Choose from 4 interactive workshops:

- A High Pressure – An Additional Dimension for the Screening of Polymorphs and Solvates
- B Customised Crystal Design
- C Green Crystallisation Technologies for Pharmaceutical Use
- D Avoid Patent Litigation & Secure Patent Protection for Polymorphs and Co-crystals

# **Механохимические методы в разработке и получении лекарственных форм:**

**Совместная механическая активация  
лекарственных веществ с  
эксипиентами; механохимический  
синтез производных лекарственных  
веществ.**

# Влияние механической активации (МА) на физико-химические свойства лекарственных веществ

Механическое воздействие на вещество обычно представляет собой некоторую комбинацию давления и сдвига.

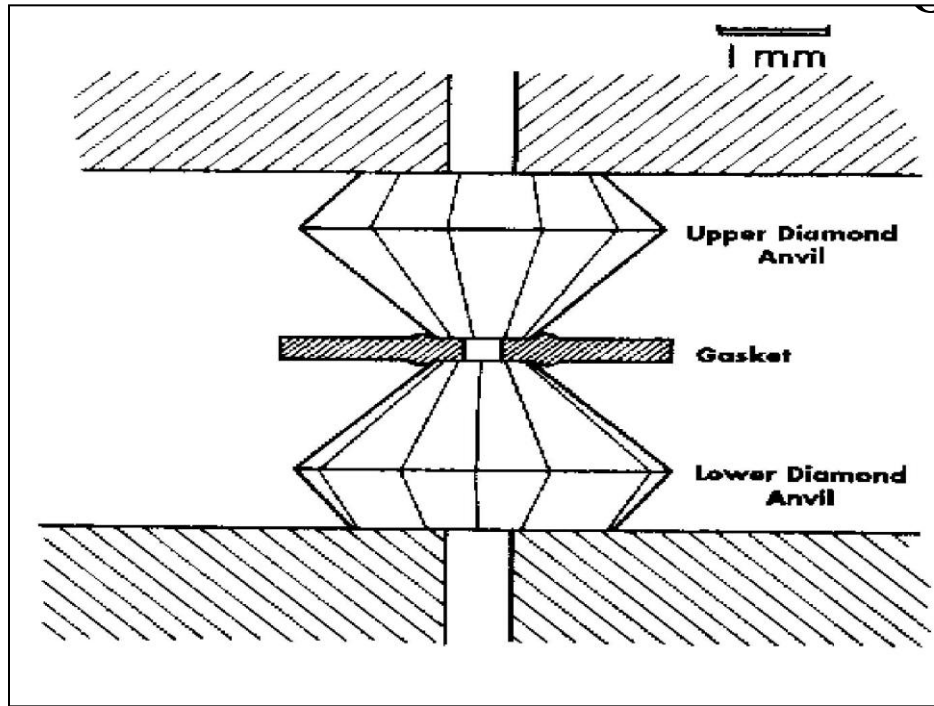
Впервые к использованию этих эффектов подошли исследователи, изучавшие влияние высоких давлений со сдвиговыми деформациями на мономеры и полимеры органических соединений.

Сдвиговая деформация под высоким давлением имеет место и в условиях, которые создаются в механохимических активаторах.

Для механической обработки твёрдых веществ применяют следующие виды мельниц:

- молотковые,
- шаровые,
- вибрационные,
- струйные,
- планетарные и др.

# Механохимическое оборудование



Алмазные наковальни (L. Merrill & W.A. Basset, 1974)



Шаровая мельница SPEX 8000 (США), 10 г.

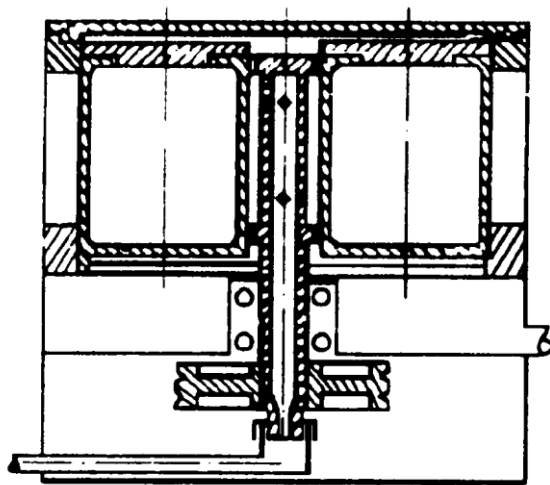
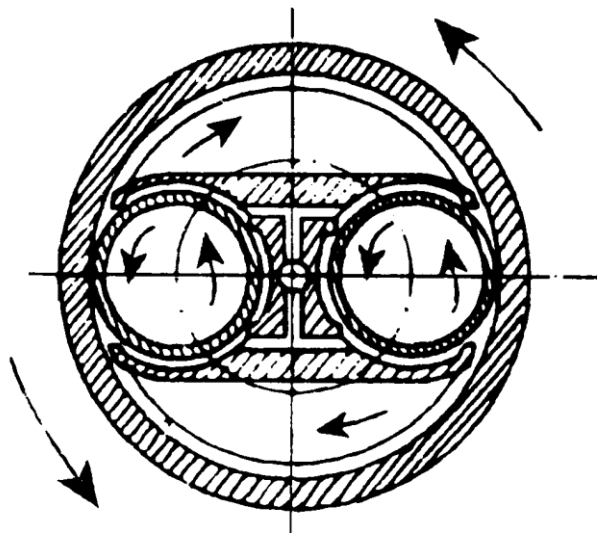


Криогенная мельница (6750 Freezer/Mill, SPEX CertiPrep, Inc., США).

# Механохимическое оборудование

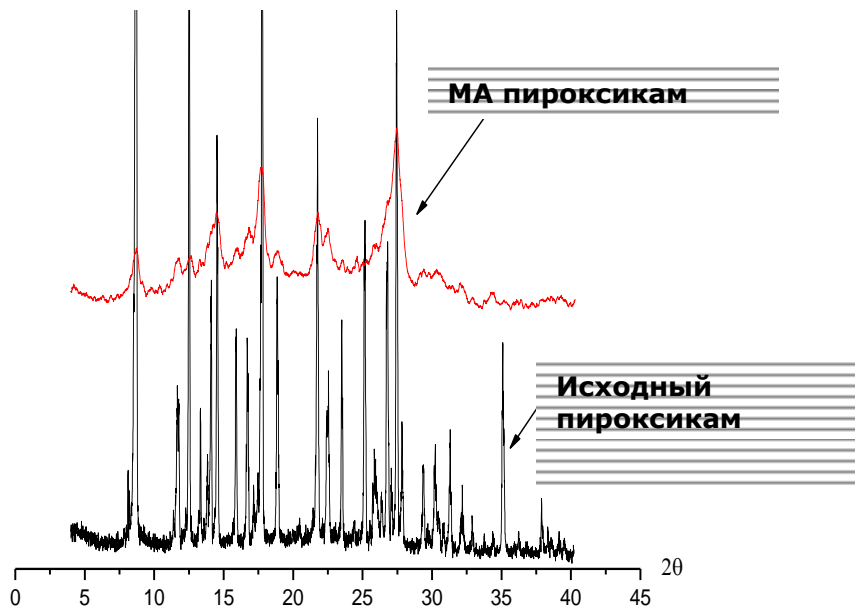
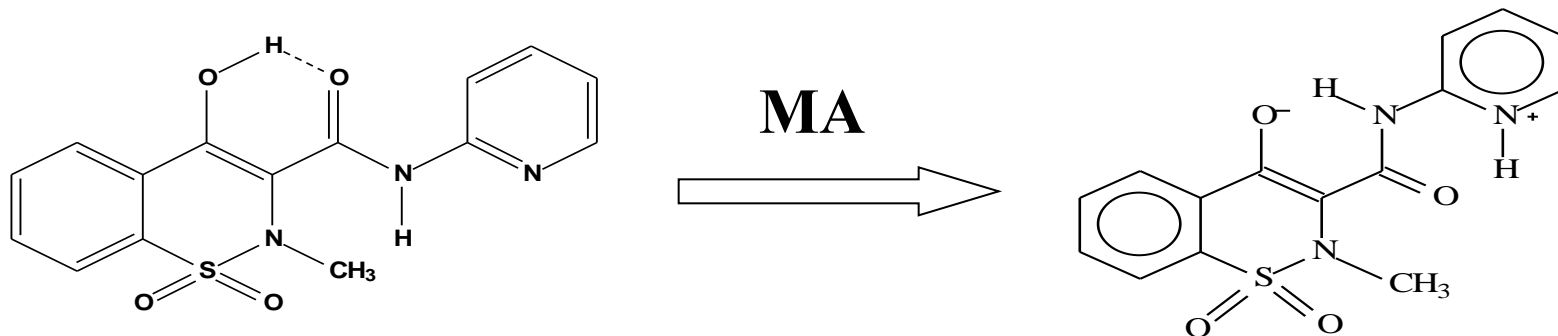
Планетарно-центробежная мельница АГО-2 с  
охлаждаемыми водой барабанами (ИХТТМ СО РАН).

Ускорение шаров - 20-60 g

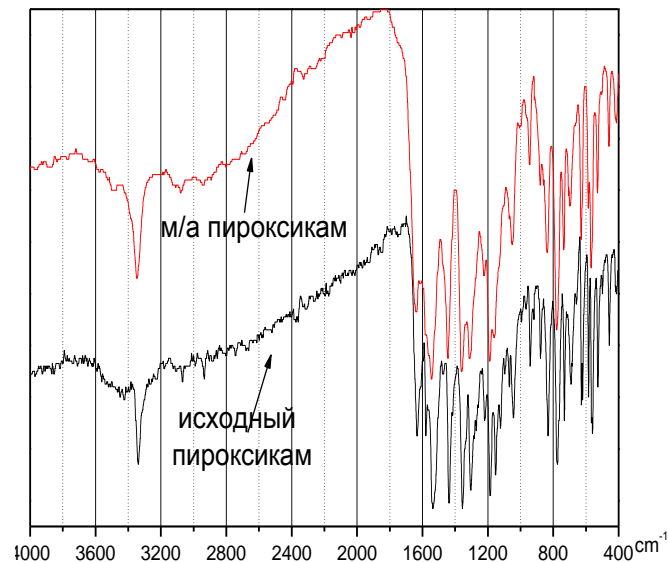




# Влияние механической активации на физико-химические свойства пироксикама



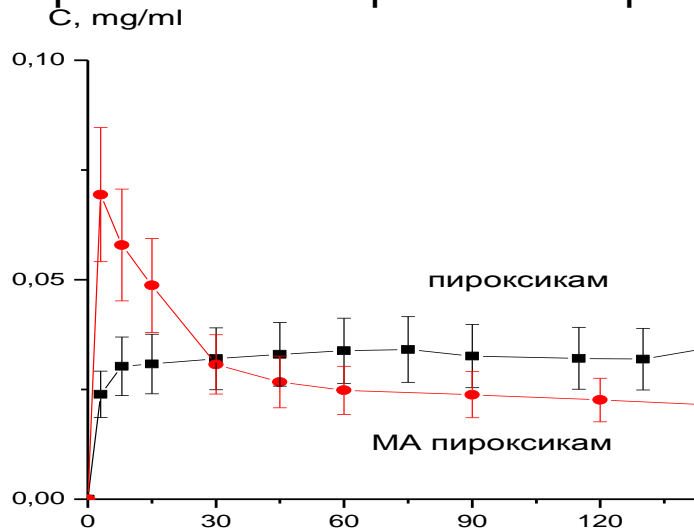
Рентгеновские дифрактограммы



ИК-спектры

# Влияние механической активации на физико-химические свойства пироксикама

Влияние механической обработки на физико-химические свойства пироксикама было изучено в работах Shakhtshneider, Reck, Janik M, Kojić-Prodić, Bordner J, Sheth A.R. В результате механической обработки  $\beta$ -модификации пироксикама на рентгенограммах наблюдалось уширение дифракционных пиков и уменьшение их интенсивности, что свидетельствует о появлении дефектов в кристаллической решётке и разупорядочивании структуры ЛВ. Вещество в процессе механической активации приобретало жёлтую окраску. Впервые предположено, что в результате механической обработки молекулы пироксикама переходят в цвиттерионную форму. Эта конфигурация является нестабильной в механически активированных образцах и возвращается в исходную при нагревании или хранении образцов.



После механической активации скорость растворения возрастает вследствие увеличения поверхности и дефектности образца, приводя к образованию пересыщенного раствора.

# Механохимическая обработка смесей твердых веществ



# Влияние механической активации на одно- и многокомпонентные системы

Химические	Физические
<p>Изменение скорости реакции Изменение реакционной зоны Создание контакта на границе фаз между реагирующими частицами Удаление продукта реакции с зоны поверхности</p>	<p>Получение метастабильных полиморфных модификаций Накопление и перераспределение дефектов Изменение свойств поверхности Формирование нанокompозитов Устойчивость метастабильных состояний Аморфизация</p>

Многокомпонентные системы

Однокомпонентные системы

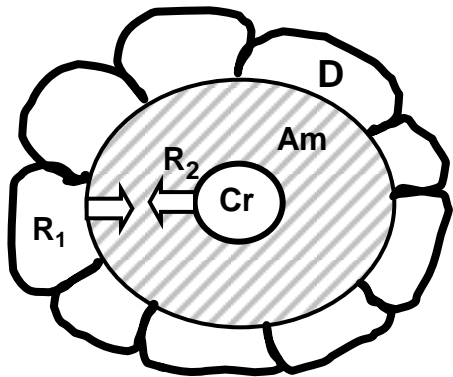
Механохимия и механическая активация отличается временем релаксации напряжённых состояний.

# Механическая обработка лекарственных веществ с вспомогательными веществами (эксципиентами)

Образование  
механокомпозитов

Образование аморфных твердых  
растворов  
(смешение на молекулярном уровне)

нанокристаллических

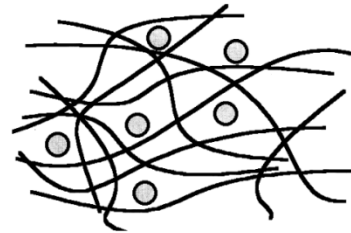
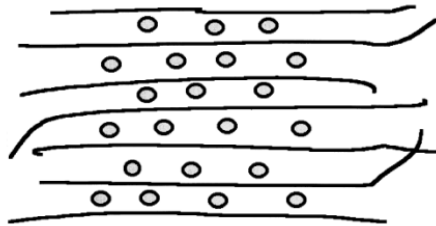
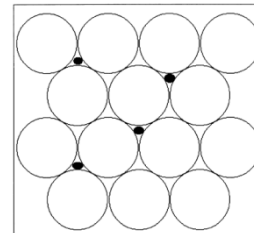
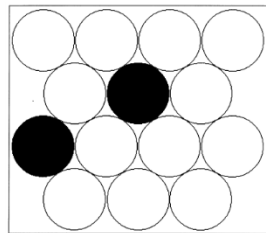


- Отсутствие рефлексов на рентгеновских дифрактограммах
- Переход из стеклообразного состояния на кривых ДСК

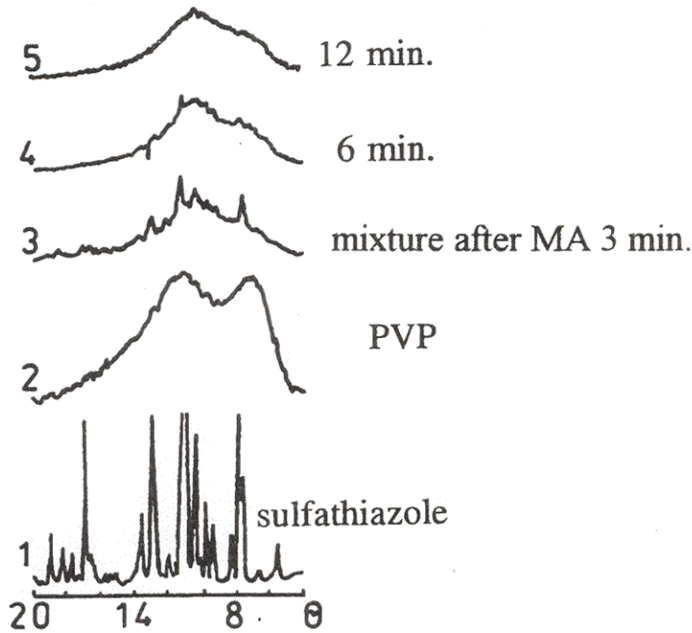
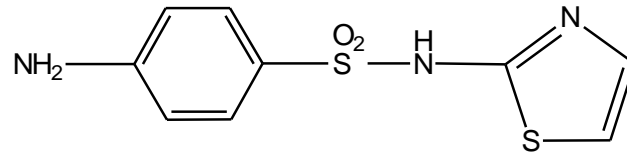
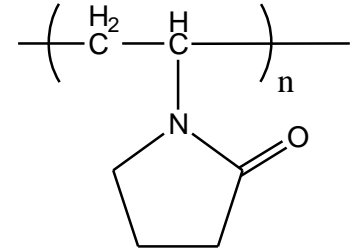
аморфных  
(смесь аморфных веществ)

# Механическая обработка лекарственных веществ с вспомогательными веществами (эксипиентами)

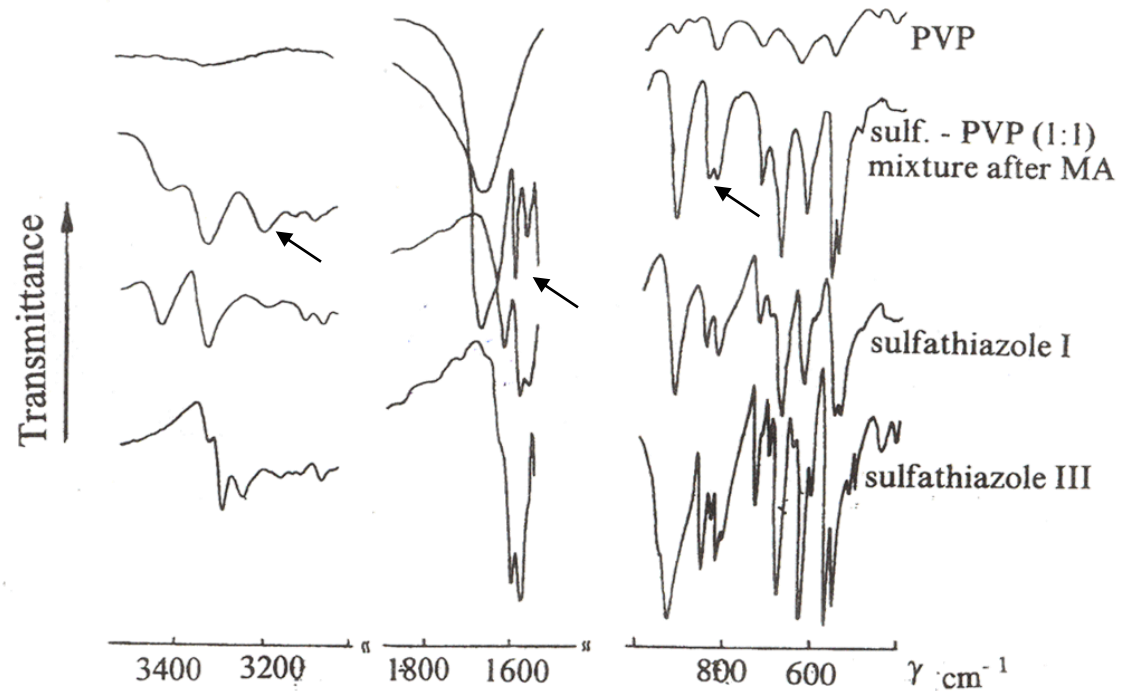
Механохимический метод позволяет получать твёрдые дисперсии – энтропийно-замороженные системы, в которых очень мелкие частицы (в пределе - отдельные молекулы) лекарственного вещества распределены в матрице вспомогательного вещества.



# Влияние механической обработки на сульфатиазол в смесях с поливинилпирролидоном



Дифрактограммы смеси сульфатиазол - ПВП 1:3.



ИК-спектры сульфатиазола и его смеси с ПВП.

# Механическая обработка лекарственных веществ с вспомогательными веществами (эксипиентами)

Исчезновение пиков на рентгенограммах может быть связано с уменьшением размеров частиц менее 100 нм, или с образованием на поверхности частиц большего диаметра разупорядоченного слоя, или с распределением лекарственного вещества по носителю с образованием пленки на его поверхности толщиной менее 100 нм .

При механических воздействиях на двухкомпонентные системы образуются молекулярные комплексы разного типа:

- комплексы с переносом заряда,
- соединения включения,
- комплексы,

удерживаемые кислотно-основными взаимодействиями, водородными связями и просто Ван-дер-Ваальсовыми силами.



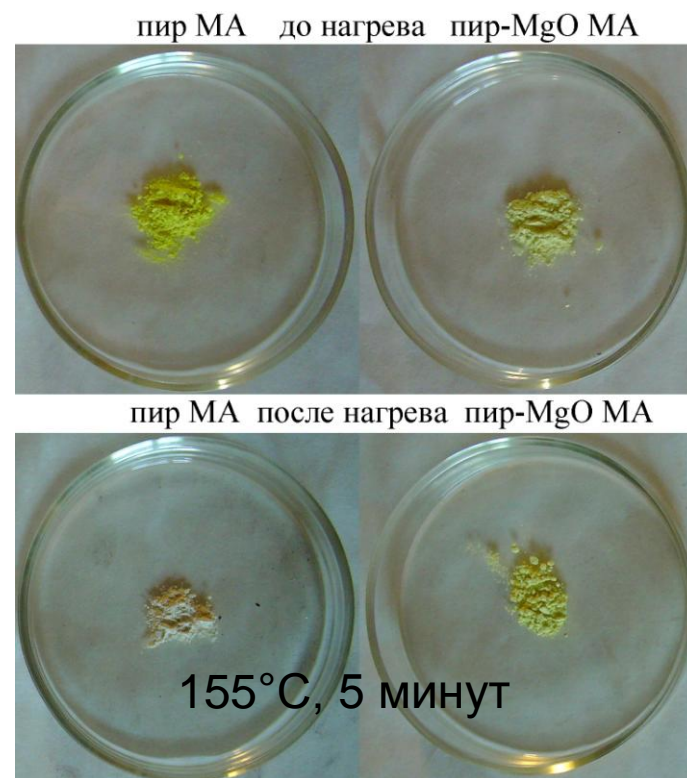
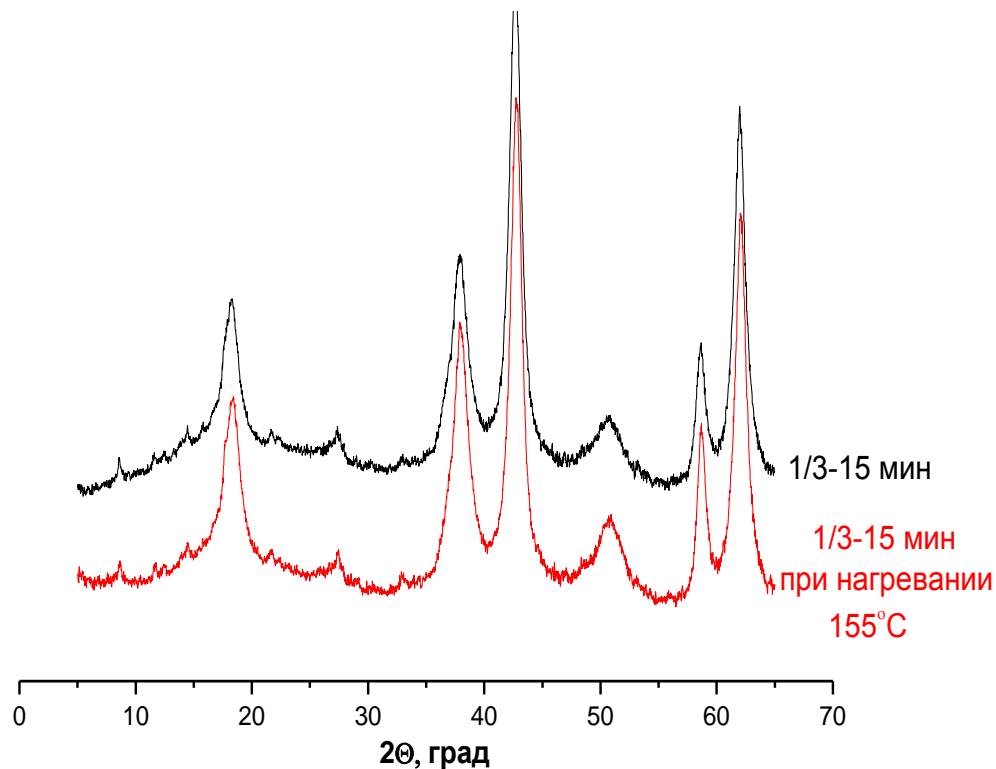
# Эффекты совместной механической активации ЛВ с эксипиентом

Присутствие носителей обеспечивает дисперсное состояние ЛВ, предотвращая рекристаллизацию и увеличение размеров, т.е. стабилизирует эффекты, достигнутые механической обработкой, и способствует смачиванию и растворению труднорастворимых лекарственных веществ. За счёт закрепления лекарственного препарата на поверхности носителя водородными и Ван-дер-Ваальсовыми связями удаётся продлить время жизни метастабильных состояний и, следовательно, увеличить сроки хранения лекарственных препаратов. Начальная скорость выделения лекарственных веществ из твёрдых дисперсий, полученных совместным механическим диспергированием, повышается в десятки раз; это способствует образованию пересыщенных растворов, благодаря чему существенно увеличивается концентрация вещества в растворе.

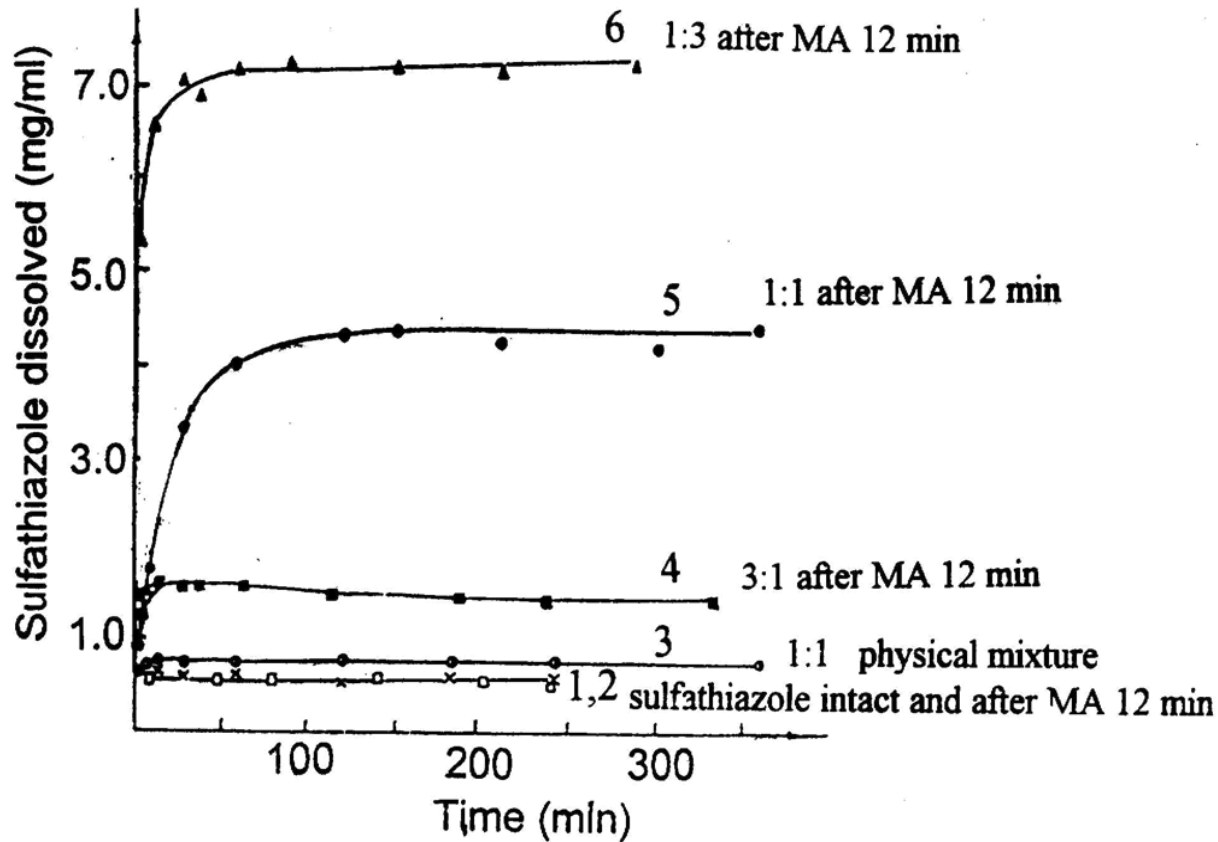
# Стабилизация метастабильного состояния

При перемешивании в мельнице–активаторе возможно образование плотного контакта между частицами и протекание в тонком слое на границе раздела фаз различных процессов, таких как перенос заряда, взаимодействие между компонентами. Благодаря этому получается механокомпозит, характеризующийся особыми свойствами, отличными от физической смеси компонентов.

## Нанокompозиты пироксикама с MgO



# Растворение сульфатиазола из смесей с ПВП



Кривые растворения смесей сульфатиазол – ПВП.

# Производные лекарственных веществ

**Производное лекарственного вещества** – это соединение, которое имеет молекулярную структуру лекарственного вещества с изменением одной или нескольких функциональных групп молекулы. В английской литературе для таких соединений применяют термин «**prodrug**».

Такой термин обычно применяется для соединений, которые бездействуют в их начальной форме, но которые после введения в организм химически преобразуются в активное ЛВ.

Впервые такая концепция была предложена в 1958 году Альбертом, хотя лекарства, которые отвечают этим требованиям, используются в клинической практике с начала прошлого века.

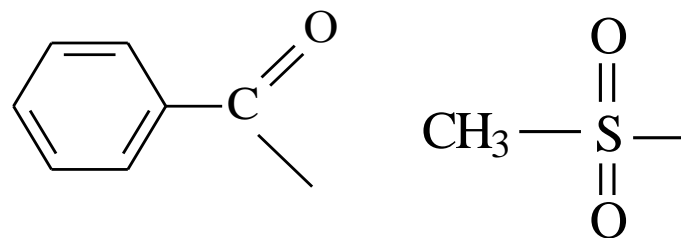
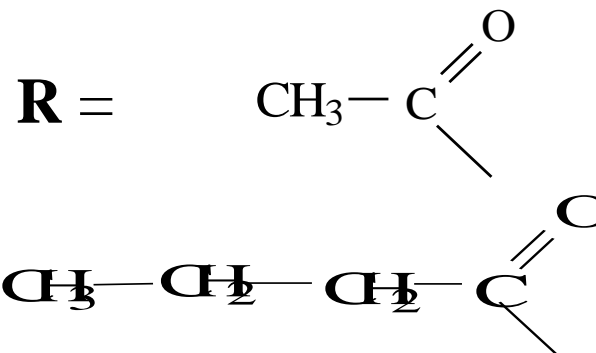
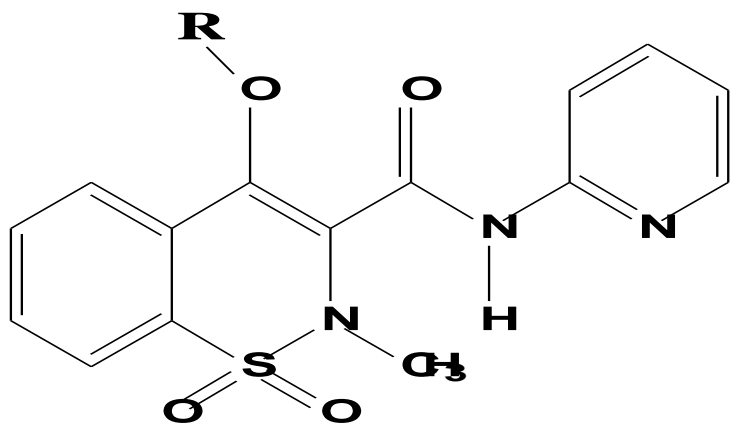
Производные лекарственных веществ синтезируют в основном по двум причинам: первое – это фармацевтический аспект, а именно: предотвращение желудочно-кишечного раздражения или боли при введении, а также достижение большей растворимости и стабильности; второе – это фармакокинетические проблемы, заключающиеся в обеспечении более полного и предсказуемого поглощения препарата, улучшении доступа к месту действия, оптимизировании либо скорости начала, либо продолжительности действия препарата и т.д.

*Albert A. Chemical aspects of selective toxicity // Nature. 1958. Vol. 182. P. 421-422.*

*Waller D. G., George C. F. Prodrugs // Br. J. Clin. Pharmac., 1989. Vol. 28. P. 497-507.*

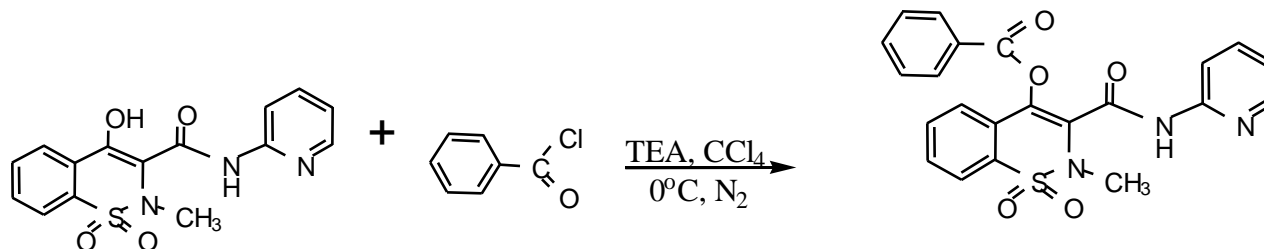
# Ацилирование пироксикама *p*-нитробензоилхлоридом

Ацилпроизводные пироксикама.

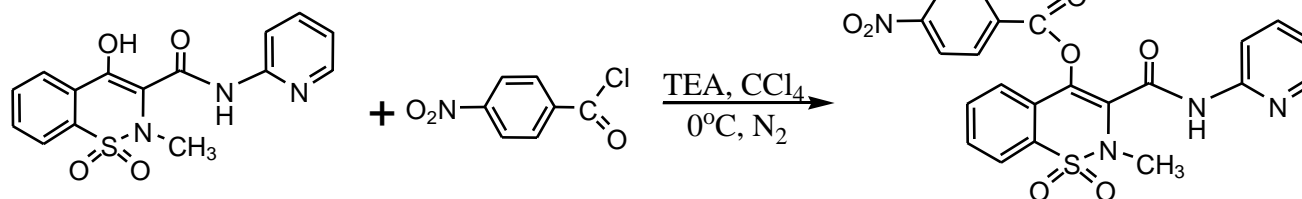


(Патент США, 4,309,427, 1982)  
жидкофазный синтез

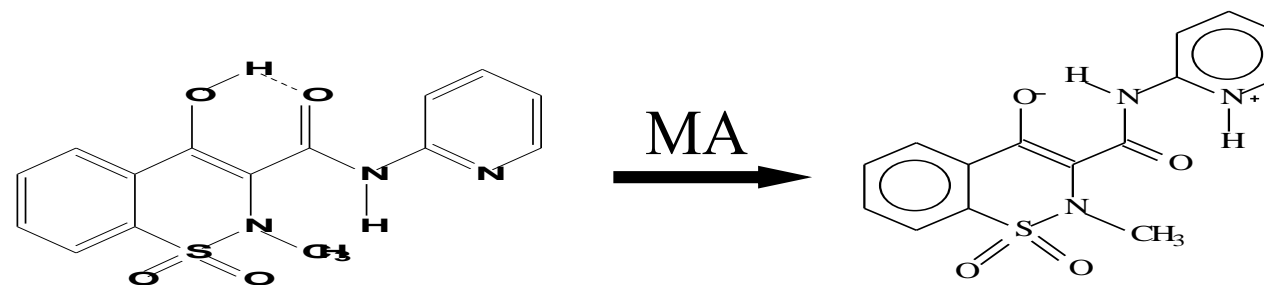
# Механохимический синтез *l*-нитробензоата пироксикама



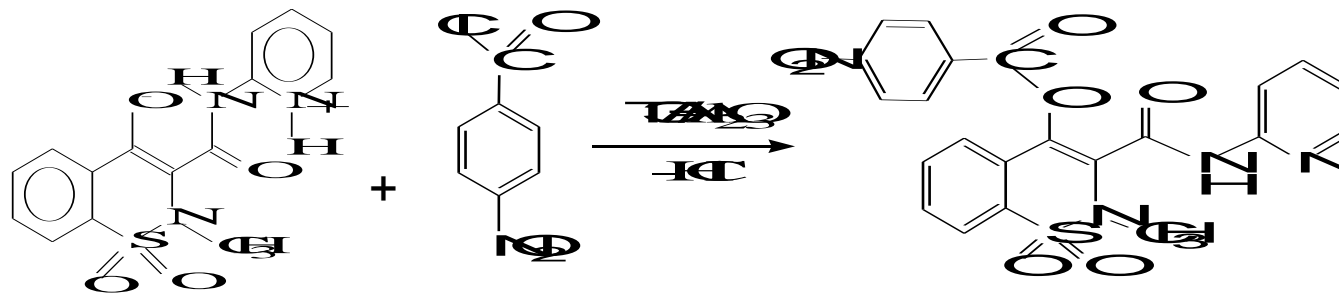
Lombardino, *Benzothiazine dioxide derivatives*. US Patent, US 4,309,427; Boneschans et al., Piroxicam benzoate – synthesis, HPLC determination, and hydrolysis. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29, 155-160. 2003



Панкрушина Н.А., 2006



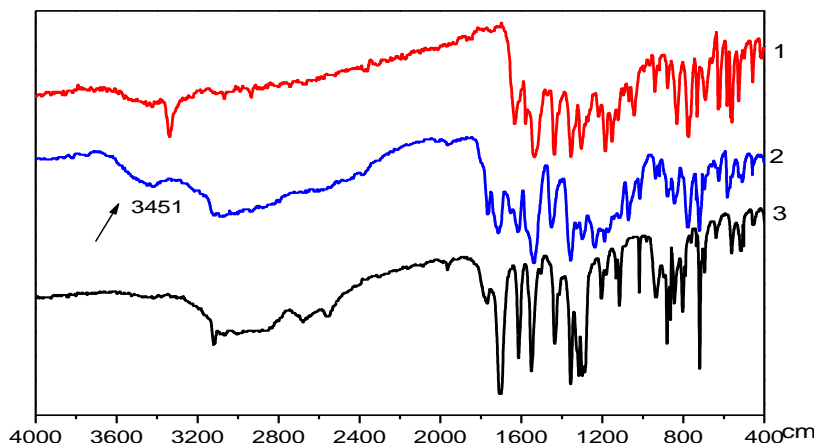
T. P. Shakhtshneider, *Solid State Ionics*, 101-103 (1997) 851-856. A.R. Sheth, J.W. Lubach, E.J. Munson, F.X. Muller, D.J.W. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 6641-6651.



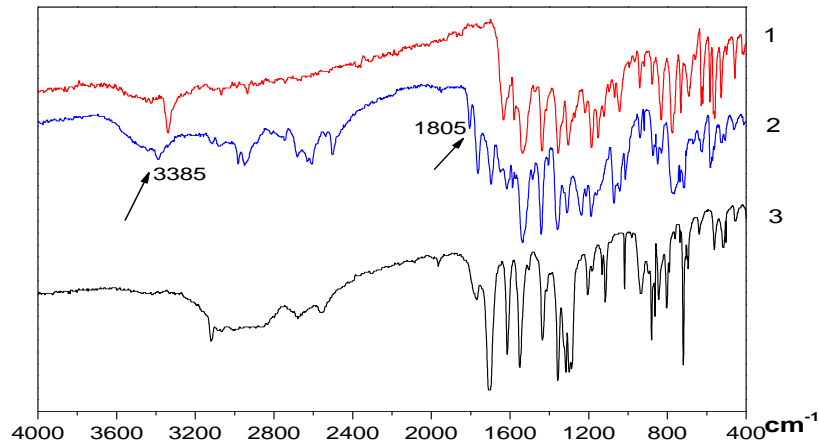
ТЭА=триэтиламин

# ИК-спектры реакционных смесей пироксикама с *p*-нитробензоилхлоридом

1-пироксикам; 2-реакционная смесь; 3-*p*-нитробензоилхлорид



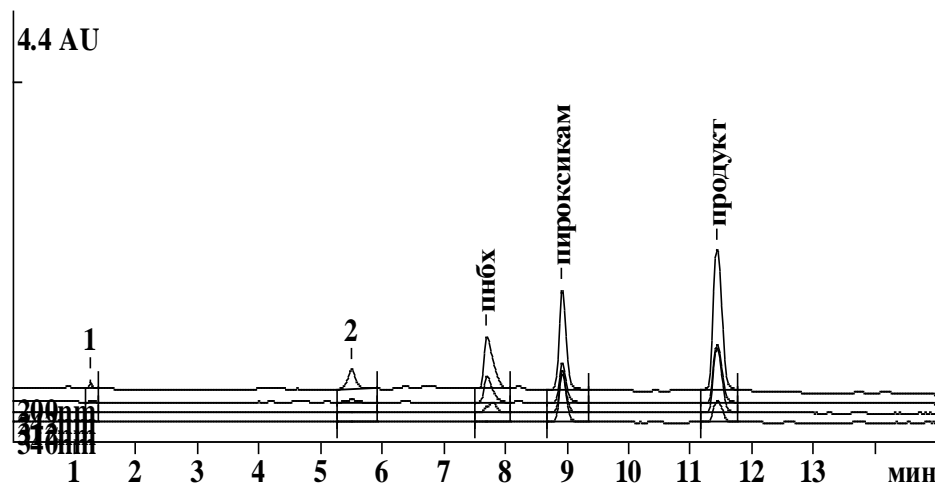
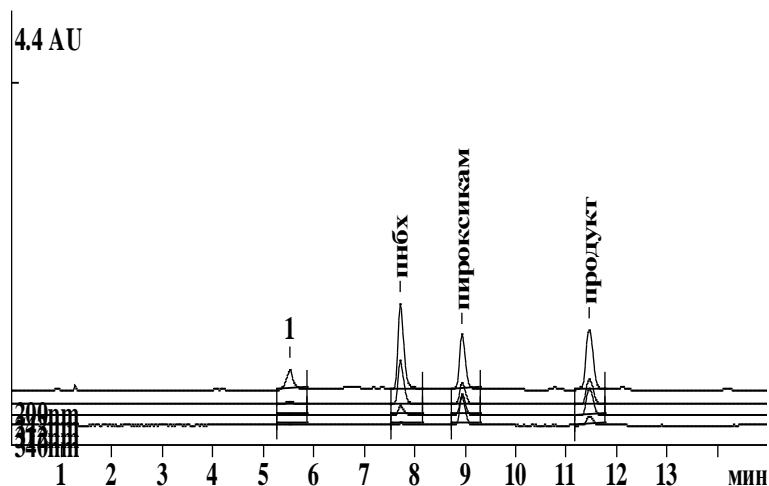
МА без добавления щелочного агента



МА с добавлением ТЭА при комн. темп.

Реакционные смеси исследовали ИК-спектроскопией. В области валентных колебаний NH- и OH-групп при 3450-3250 см<sup>-1</sup> полоса на спектре полученного продукта, характеризуется более размытым максимумом по сравнению с полосой на спектре исходного пироксикама. Кроме того, на спектре реакционной смеси активированной с добавлением ТЭА при комнатной температуре появляется полоса в области 1796 см<sup>-1</sup>, которая, по-видимому, отвечает полосе карбонильной группы сложного эфира, что может говорить о том, что произошло образование ацилпроизводного пироксикама. На ИК-спектре реакционных смесей, полученных без добавления щелочного агента или при низких температурах, изменения не столь характерны.

# Анализ реакционных смесей методом ВЭЖХ



МА без добавления щелочного (ТЭА) агента    МА с добавлением ТЭА при комн. темп.

Анализ реакционных смесей проводился методом ВЭЖХ. На хроматограммах всех реакционных смесей присутствуют пики, отличные по временам удерживания от исходных реагентов. В этих двух случаях пики по временам удерживания совпадают с синтезированным по стандартной методике образцом *п*-нитробензоата пироксикама. Выход продукта при механической активации с добавлением щелочного агента ТЭА составил 28% от теоретического.