

На правах рукописи

Горчаков Кирилл Андреевич

Структурный полиморфизм и гидрофильные свойства сложных органических соединений (на примере лекарственных субстанций)

Специальность 01.04.07 – физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук



Москва – 2011

Научный руководитель: доктор физико-математических наук,
Степанов Владимир Александрович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
Плаксин Олег Анатольевич

кандидат физико-математических наук.
Забейайлов Максим Олегович

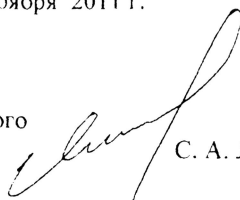
Ведущая организация: Филиал ГНЦ ФГУП НИФХИ
(Научно-исследовательский
физико-химический институт
им. Л.Я.Карпова)

Защита состоится «21» декабря 2011 г. В 14 ч. 30 мин. на заседании
диссертационного совета Д 212.141.17 при Московском государственном
техническом университете им. Н.Э. Баумана по адресу: 248600, Калуга, ул.
Баженова, 2, МГТУ им Н.Э. Баумана, Калужский филиал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им Н.Э.
Баумана, Калужский филиал г. Калуга, ул. Баженова, 2.

Автореферат разослан « » ноября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета канд. техн. наук, доцент



С. А. Лоскутов

НТБ МГТУ им. Н.Э. Баумана



1988113

Горчаков К. А. Структурный п



Актуальность работы. Несмотря на то, что процессы растворения кристаллических соединений издавна привлекали внимание ученых, поскольку они используются и во многих технологических процессах, и в повседневной жизни, несмотря на то, что имеется большое количество экспериментальных исследований и математических моделей, проблема взаимодействия твердого тела с растворителем все еще актуальна. С одной стороны, это связано с тем, что процесс растворения гетерофазен и для его детального описания требуется микроскопический подход фазовых переходов первого рода, в настоящее время отсутствующий. С другой стороны, несмотря на долгую историю изучения, все еще недостаточно экспериментальных данных, выявляющих взаимосвязи различных физических и химических факторов в процессе растворения. Одной из нерешенных важных задач является установление связи между типом кристаллической структуры материала и взаимодействием с растворителем.

В настоящее время имеются богатые возможности для постановки экспериментов по влиянию полиморфизма на процессы растворения. Синтезировано большое количество различных органических кристаллических веществ, полиморфизм которых легко реализуется в технологиях синтеза. Важным классом таких веществ являются лекарственные субстанции, растворимость которых (в водных растворах) в значительной степени определяет их биодоступность. При этом полиморфизм лекарственных субстанций также является важной проблемой, поскольку он влияет не только на биодоступность, но и на их физические, химические и даже механические свойства. Одно и то же лекарственное вещество в различных структурных состояниях может иметь разное терапевтическое воздействие.

Исследование полиморфизма лекарственных веществ начато совсем недавно и еще находится в стадии становления. Состояние этого научного направления характеризуется недостаточными систематизацией и обобщением, кроме того, результаты экспериментальных исследований часто бывают противоречивыми. В то же время, сведения о полиморфизме ряда лекарственных веществ позволяют при изготовлении лекарственных форм выбирать те полиморфные модификации, которые обладают наибольшей устойчивостью, лучшей растворимостью, а, следовательно, лучшей биологической доступностью.

Начальная стадия растворения в воде зависит от характера взаимодействия воды с поверхностью органических кристаллических веществ, от состояния адсорбированной воды на поверхности. В свою очередь, состояние адсорбированной воды зависит от кристаллической структуры материала. Адсорбированная вода играет большую роль в различных лекарственных субстанциях, и является важным предметом исследования в современной фармакологии. В настоящее время вопрос о состоянии ад-

сорбированной воды в лекарственных субстанциях, о ее влиянии на них, о формах и видах связей остается тематическим. Структуры лекарственных форм при взаимодействии с водой сильно меняются. Поэтому исследования в данной области актуальны при создании современных методов приготовления лекарственных препаратов, получении новых эксплуатационных свойств действующих веществ, изучении их биологической доступности, стабильности и эффективности.

Цель работы заключается в установление влияния полиморфизма сложных органических соединений на процессы взаимодействия поверхности с молекулами воды и начальных стадий растворения в воде.

Такое влияние необходимо установить на примере лекарственных субстанций, которым полиморфизм присущ в силу сложного молекулярного строения и особенностей технологий синтеза, и взаимодействие которых с водой определяет их биодоступность.

Объекты исследования. В качестве объектов исследований выбраны высокомолекулярные органические соединения – лекарственные субстанции фамотидина $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, периндоприла $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ и этилметилгидроксипиридина сукцината $C_{12}H_{17}NO_5$.

Научная новизна полученных в работе результатов заключена в следующем:

- экспериментально доказан структурный полиморфизм типа реконструктивного и/или дисторсионного переходов при идентичном внутримолекулярном строении органических соединений фамотидина, периндоприла и этилметилгидроксипиридина сукцината;
- показано, что структурный полиморфизм имеет место в пределах одной и той же субстанции и характеризуется наличием доминирующей фазы;
- показано влияние полярности растворителя на кристаллическую структуру, гидрофильность и биодоступность (скорость растворения в воде) получаемых методом кристаллизации из раствора лекарственных субстанций;
- установлена связь положения полосы валентных колебаний адсорбированной воды в ИК-спектрах поглощения со степенью гидрофильности веществ;
- экспериментально показано, что адсорбированная вода может вступать в химическое взаимодействие с поверхностью органических веществ с образованием аморфных гидратов.

Практическая ценность работы определяется тем, что

- технологии получения и хранения лекарственных субстанций (фамотидин, периндоприл и этилметилгидроксипиридин сукцинат) должны осуществляться с учетом структурного полиморфизма, существенно влияющего на биодоступность лекарственных веществ;

- развиты методы обработки и расчета рентгеновских спектров и спектров ИК-поглощения для анализа полиморфизма и физико-химического взаимодействия сложных органических веществ с водой;
- разработана методика определения скорости растворения субстанций с помощью измерения рассеяния лазерного излучения.

Достоверность положений и выводов диссертационной работы определяется использованием представительного набора экспериментальных методов исследования материалов, таких, как рентгеновская дифрактометрия, ИК-спектроскопия, лазерное рассеяние.

Положения и выводы диссертации находятся в соответствии с современными представлениями физики конденсированного состояния.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в планировании и проведении экспериментов, обработке экспериментальных данных, формулировании выводов.

Положения, выносимые на защиту:

1. наличие структурного полиморфизма, определяемого рентгеноструктурным анализом, при идентичном внутримолекулярном строении сложных органических соединений, определяемого методом ИК-спектроскопии;
2. наличие доминирующей полиморфной модификации в пределах 80-85% в рамках одного и того же органического соединения;
3. влияние полярности растворителя на кристаллическую структуру получаемых методом кристаллизации из раствора лекарственных субстанций;
4. метод расчета ИК-спектров и связь положения полосы валентных колебаний адсорбированной воды со степенью гидрофильности веществ;
5. факт обратимого химического взаимодействия адсорбированной воды и поверхности органических веществ;
6. чувствительность оптического метода, определения скорости растворения порошкообразных веществ.

Апробация работы:

Полученные результаты были представлены на следующих конференциях и семинарах:

I Всероссийская конференция «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции», Москва.

Международный научно-практический семинар «Структурные основы модификации материалов методами нетрадиционных технологий (МНТ - X)», Обнинск.

Вторая и третья Всероссийские школы-семинары студентов, аспирантов и молодых ученых по направлению «Нанотехнологии», Калуга - Москва.

Публикации. Основные результаты работы отражены в 3 статьях журналов, рекомендованных ВАК и 4 тезисах Международных и Всероссийских конференций.

Структура и объём диссертации. Работа состоит из введения, 3 глав и заключения. Общий объём работы составляет: 112 страниц, в том числе 13 таблиц, 39 рисунков и список использованных источников из 115 наименований.

Содержание работы

Во **введении** приведена краткая характеристика современного состояния изучаемой проблемы, её актуальность в связи с развитием представлений о процессах взаимодействия твердого тела с растворителем. Обоснованы новизна, научная и практическая значимость работы, изложены основные полученные результаты, обоснована их достоверность, сформулирована цель исследования и научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлены история открытия и развитие исследований полиморфизма применительно к широкому диапазону материалов. Показано, что многие неорганические и органические субстанции могут существовать в виде различных полиморфных модификаций, исследованы переходы одних полиморфных модификаций в другие, продемонстрирован богатый полиморфизм высокомолекулярных органических соединений, к которым относятся значительное количество лекарственных препаратов. Рассмотрены типы полиморфизма и его структурная классификация, различия между полиморфизмом и псевдополиморфизмом. На примере лекарственных субстанций показано, что полиморфизм и полиморфные переходы значительно влияют на их физико-химические свойства. Для биофармацевтической оценки современной лекарственной формы необходимо изучение полиморфизма, который является одним из факторов, обуславливающих терапевтическую неэквивалентность лекарственных препаратов.

К настоящему времени полиморфизм высокомолекулярный соединений изучался только в связи с различием молекулярного строения (изомерия). Однако существует структурный полиморфизм органических соединений, связанный, с вариациями кристаллической структуры при идентичном внутримолекулярном строении. В данной работе показано, что такой полиморфизм существует, приводит к широкому спектру кристаллических структур и весьма распространен в лекарственных субстанциях.

В работе исследовались лекарственные субстанции фамотидина, периндоприла и этилметилгидроксипиридина сукцината. Образцы представляли собой белые или белые с кремовым оттенком порошки. Рентгеновские исследования образцов проводились на аппарате ДРОН-2.0 с

компьютерной регистрацией. В качестве источника рентгеновского излучения применялась трубка с Cr-K_α -излучением. Порошок для съемки запрессовывался в специальную форму из воска. Расшифровка рентгеновских дифрактограмм проводилась по программе «Crystaldiffract» путем варьирования шести различных параметров элементарной ячейки (трансляций и углов) для триклинной сингонии и четырех параметров для моноклинной сингонии. В ходе моделирования параметры изменяли так, чтобы достичь наилучшего соответствия теоретической и экспериментальной дифрактограмм, отвечающего максимальному совпадению большинства рентгеновских линий в выбранном диапазоне углов. При этом набор линий соответствовал доминирующей фазе. После того, как была идентифицирована доминирующая фаза, проводился подбор второй фазы для других, оставшихся в том же диапазоне линий. Подбор осуществлялся как путем полного совпадения с оставшимися линиями, так и при выполнении условия максимального совпадения с линиями, относящимися к основной фазе, как показано на рис. 1.

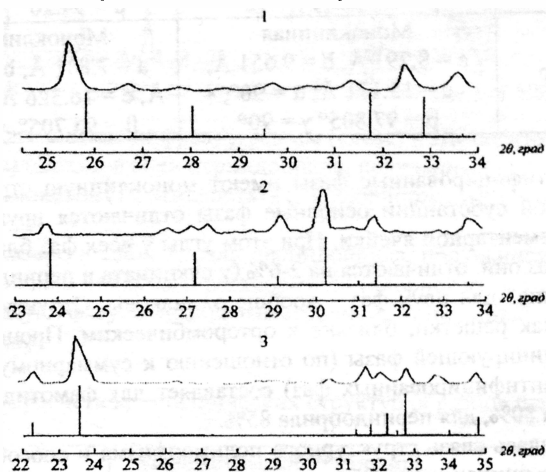


Рис. 1. Фрагменты экспериментальных (сверху) и расчетных (снизу) рентгеновских дифрактограмм образцов соли периндоприла (1), фамотидина (2) и мексикора (3)

Был установлен тип полиморфизма, и показано, что структурный полиморфизм имеет место в пределах одной субстанции и зависит от метода ее получения табл. 1.

Таблица 1.

Результаты расчета кристаллических структур субстанций

Субстанция	Параметры элементарной ячейки	
	Доминирующая 1-я фаза	2-я фаза
Фамотидин	Моноклинная $a = 16.011 \text{ \AA}$, $b = 10.645 \text{ \AA}$, $c = 6.619 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.901^\circ$, $\gamma = 90^\circ$	Моноклинная $a = 16.301 \text{ \AA}$, $b = 11.131 \text{ \AA}$, $c = 6.511 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 103.901^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
Периндоприл	Моноклинная $a = 16.671 \text{ \AA}$, $b = 9.951 \text{ \AA}$, $c = 6.319 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.831^\circ$, $\gamma = 90^\circ$	Моноклинная $a = 16.513 \text{ \AA}$, $b = 10.871 \text{ \AA}$, $c = 6.198 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.20^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
Мексикор	Моноклинная $a = 8.291 \text{ \AA}$, $b = 9.651 \text{ \AA}$, $c = 15.171 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.805^\circ$, $\gamma = 90^\circ$	Моноклинная $a = 7.831 \text{ \AA}$, $b = 9.661 \text{ \AA}$, $c = 16.326 \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 95.705^\circ$, $\gamma = 90^\circ$

Все идентифицированные фазы имеют моноклинную структуру. В пределах одной субстанции основные фазы отличаются друг от друга размерами элементарной ячейки. При этом углы у всех фаз близки к 90° . Для разных фаз они отличаются на 2-6% (у сукцината и периндоприла), а для фамотицина для двух фаз – вообще одинаковы. Структуры можно представить как решетки, близкие к орторомбическим. Процентное содержание доминирующей фазы (по отношению к суммарному содержанию двух идентифицированных фаз) составляет для фамотицина 85 %, для мексикора 80%, для периндоприла 85%.

Исследовалась связь структурного полиморфизма и способа синтеза на примере периндоприла. Образцы периндоприла получали методом кристаллизации из трех различных растворителей - хлористого метилена, этилацетата и диоксана, степень полярности (диэлектрическая проницаемость) которых убывает как 4:3:1, соответственно. В результате, были получены субстанции с существенно отличающимися рентгеновскими дифрактограммами рис. 2.

Различным рентгеновским дифрактограммам соответствуют идентичные колебательные спектры. Это свидетельствует об одинаковом внутримолекулярном строении субстанций с различными кристаллическими структурами. Данный тип полиморфизма связан либо с изменением типа укладки координационных полиэдров (реконструктивные переходы), либо с поворотом отдельных атомно-молекулярных групп друг

относительно друга (дисторсионные переходы). При этом молекулы, составляющие координационные полиэдры в кристалле, не изменяют свой состав и пространственную внутримолекулярную структуру.

Установлено, что доминирующими структурами субстанций, полученных при кристаллизации из этилацетата и диоксана, являются моноклинные с одинаковыми размерами элементарной ячейки и несколько отличающимися углами.

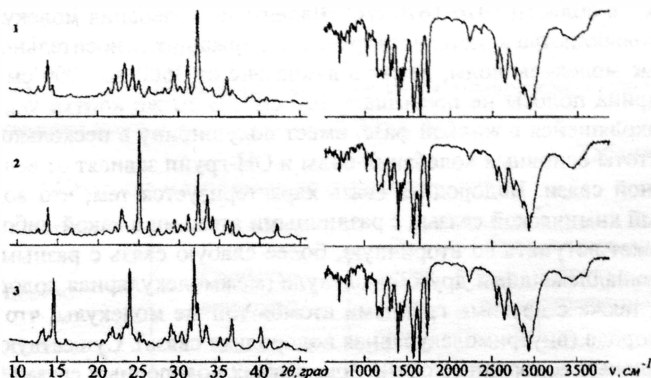


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы (слева) и ИК спектры пропускания (справа) образцов соли периндоприла, полученных кристаллизацией из диоксана (1), этилацетата (2), хлористого метилена (3)

Как показано в табл. 2, соль периндоприла, полученная при использовании наиболее полярного растворителя (хлористого метилена), имеет доминирующую фазу с низкосимметричной, триклинной кристаллической решеткой.

Таблица 2.

Результаты расчета кристаллических структур образцов периндоприла

Образец	Параметры элементарной ячейки	Сингония
Периндоприл (диоксан)	$a = 16.513 \text{ \AA}$, $b = 10.871 \text{ \AA}$, $c = 6.198 \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$, $\beta=116^\circ$, $\gamma=90^\circ$	Моноклинная
Периндоприл (этилацетат)	$a = 16.513 \text{ \AA}$, $b = 10.871 \text{ \AA}$, $c = 6.198 \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$, $\beta=94.2^\circ$, $\gamma=90^\circ$	Моноклинная
Периндоприл (хлористый мети- лен)	$a = 16.831 \text{ \AA}$, $b = 12.291 \text{ \AA}$, $c = 6.251 \text{ \AA}$; $\alpha=98.6^\circ$, $\beta=90.4^\circ$, $\gamma=110.5^\circ$	Триклинная

Во второй главе для развития метода ИК – спектроскопии и исследования процессов взаимодействия воды с поверхностью материалов рассмотрены ИК-спектры воды в различных агрегатных состояниях, в том числе в контакте с различными веществами, спектры гидроксилсодержащих групп и кристаллизационной воды. Частоты валентных колебаний молекул воды ν_{OH} находятся в области $2700-3650\text{ см}^{-1}$, а деформационных - в области $1070-1670\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания молекулы воды для большинства кристаллогидратов, содержащих относительно слабо связанные молекулы воды, лежат в диапазоне от 3600 до 3000 см^{-1} . При этом ширина полосы не превышает 100 см^{-1} . В то же контур ν_{OH} -полос воды, находящейся в жидкой фазе, имеет полуширину в несколько сотен см^{-1} . Частоты основных колебаний воды и ОН-групп зависят от величины водородной связи. Водородная связь характеризуется тем, что водород, связанный химической связью с различными атомами в какой-либо молекуле, может вступать во вторичную, более слабую связь с разными атомами, принадлежащими другой молекуле (межмолекулярная водородная связь), а также с другими группами атомов той же молекулы, что и сам атом водорода (внутримолекулярная водородная связь). Существуют слабые и сильные водородные связи. Для слабых водородных связей характерны равновесные длины связей $O\cdots H$ от $2.7\text{ \AA}$ и больше, малые энергии от 8.4 до 21 Дж , а также небольшое смещение частот колебаний $O-H$ на $100-400\text{ см}^{-1}$. Для сильных связей расстояние $O\cdots H$ составляет от 2.41 до $2.6\text{ \AA}$, а смещение частот меняется в пределах от 1000 до 2000 см^{-1} .

Спектры ассоциированных молекул, а также и гидроксилсодержащих соединений зависят от температуры. Понижение температуры приводит к сужению ν_{OH} -полосы и/или к смещению ее в сторону меньших частот вследствие увеличения силы водородных связей. Независимо от положения в диапазоне $3640-3350\text{ см}^{-1}$, скорость температурного смещения для полос поглощения составляет $0.2-0.3\text{ см}^{-1}/\text{град}$.

В результате анализа известных экспериментальных данных установлена связь степени гидрофильности поверхности и структурного состояния адсорбированной воды. На характер такого взаимодействия влияют структура вещества, непосредственно тип связей (полярные или неполярные), состояния его поверхности (гидрофильная или гидрофобная), угол смачивания, поверхностная энергия и т.д. Эти факторы влияют на силу водородной связи $O-H\cdots O$ между молекулами. С увеличением силы водородной связи происходит смещение полосы поглощения валентных колебаний ОН-связей в сторону меньших частот. Гидрофильность поверхности растворимого материала определяет как его растворимость в воде, так и структурное состояние воды на его поверхности. Чем больше высокочастотный сдвиг валентных колебаний в ИК-спектрах адсорбированной воды, тем слабее водородная связь в промежуточном слое воды, тем эффективнее взаимодействие монослоя воды с поверхностью, тем гидрофильнее материал.

Был проведен сравнительный анализ известных результатов по инфракрасной спектроскопии адсорбированной воды материалов, обладающих разными гидрофобными/гидрофильными свойствами поверхности рис. 3. В табл. 3 приведены результаты такого анализа. Средневзвешенная частота валентных колебаний адсорбированной воды ν_{OH} , рассчитана из спектров поглощения по формуле:

$$\langle \nu \rangle = \frac{\sum I(\nu) \cdot \nu}{\sum I(\nu)}, \quad (1)$$

где $I(\nu)$ - ИК-спектр, а суммирование проводится в диапазоне 3150-3750 см^{-1} , включающем полосу валентных колебаний OH.

Таблица 3.

Свойства материалов по отношению к воде

Вещество	Свойства вещества	Ди-электр. про-ниц.	Средневзвешенная частота ν_{OH} адсорбированной воды, см^{-1}
BeO	гигроскопичен	6.3	3581
KBr	гидрофилен, гигроскопичен	4.9	3530
Глина(каолинит)	гидрофилен	4.7	3489
SiO ₂	гидрофилен	4.5	3473
La ₂ O ₃	гигроскопичен		3450
Порошковая целлюлоза[C ₆ H ₇ O ₂ (OH) ₃] _n	гидрофильные свойства		3368
Гуминовая кислота	гидрофильные свойства		3354
Метакрилат гаунидина	гидрофобен	3	3340
Миелобромол(1,6Дибром-1,6-дидезокси-D-маннит)	гидрофобен		3310
Липиды человеческой кожи	гидрофобные свойства	2	3294
Масло индустриал.	гидрофобные свойства	2.2	3281

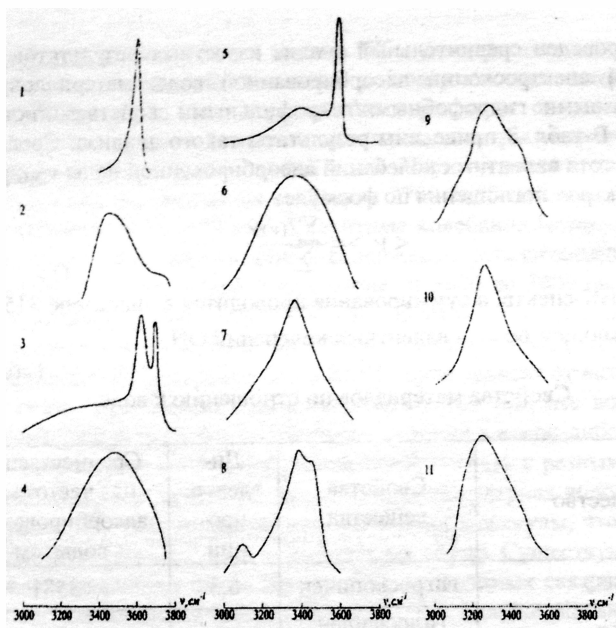


Рис. 3. Спектры поглощения валентных колебаний адсорбированной воды на материалах: 1) оксид берилля, 2) бромид калия, 3) каолинит, 4) оксид кремния, 5) оксид лантана, 6) порошковая целлюлоза, 7) гуминовая кислота, 8) метакрилат гаунидина, 9) миелобромол, 10) липиды человеческой кожи, 11) масло индустриальное

С увеличением полярности материала (диэлектрической проницаемости) растет гидрофильности поверхности. Одновременно с этим увеличивается средневзвешенная частота ν_{OH} адсорбированной воды.

Предложен метод ИК-спектроскопии для определения гидрофильности материала. Значения средневзвешенных частот валентных колебаний адсорбированной воды в спектрах поглощения веществ коррелируют с их поверхностными свойствами (гидрофильность, гигроскопичность и гидрофобность). Чем гидрофильнее материал, тем больше сдвиг полосы в сторону больших частот, тем сильнее взаимодействие поверхности с водой и слабее водородная связь между молекулами в адсорбированных слоях воды.

В третьей главе методами ИК-спектроскопии и рентгеновской дифрактометрии исследована связь между структурным состоянием адсорбированной воды, кристаллической структурой субстанции и скоростью растворения в воде соли периндоприла $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$.

Для исследований органических порошкообразных веществ методом ИК-спектроскопии образцы готовились способом нанесения на монокристаллы ИК-прозрачных материалов (KBr, KCl и др.). Это связано с тем, что, как показано в данной работе, другие способы, например, таблетирования смесей порошков, могут значительно искажать колебательные спектры исследуемого вещества. Все дополнительно вводимые порошки, имея развитую поверхность, интенсивно адсорбируют из воздуха различные молекулы, в том числе и воду.

Было установлено, что ИК-спектры в области основных молекулярных колебаний соли периндоприла совпадают для образцов, полученных кристаллизацией из разных растворителей рис. 4. Для всех образцов обнаруживаются пики при 3310, 3335, 3352 см^{-1} , связанные с колебаниями групп OH, входящих в молекулу соли периндоприла. Наличие трех частот свидетельствует о трех ориентациях молекул в кристаллической структуре.

Различие между спектрами обнаруживается в положении широкой полосы валентных колебаний адсорбированной воды. Был проведен анализ таких различий в спектрах образцов субстанций, полученных из различных растворителей, с помощью расчета средне-взвешенной частоты валентных колебаний адсорбированных молекул H_2O по (1). Оказалось, что средневзвешенная частота валентных колебаний адсорбированной на периндоприле воды больше для образцов, полученных из раствора диоксана - 3400-3450 см^{-1} . Частоты воды образцов, полученных из растворов этилацетата и хлористого метилена находились в диапазонах 3380-3410 см^{-1} и 3390-3410 см^{-1} , соответственно. После помола во всех образцах, кроме диоксана, наблюдается смещение частот в область более высоких значений 3425-3445 см^{-1} .

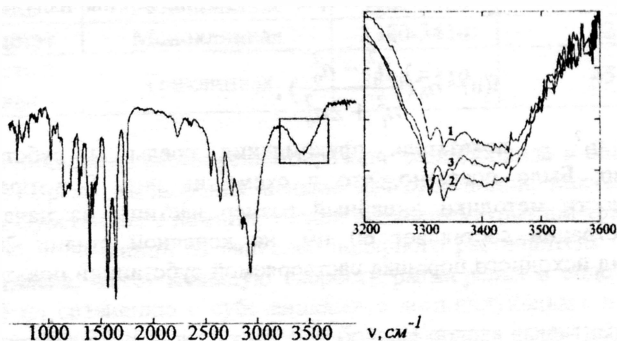


Рис. 4. ИК спектр пропускания периндоприла. Вставка: область валентных колебаний OH для образцов, полученных кристаллизацией из диоксана (1), этилацетата (2), хлористого метилена (3)

Для определения скорости растворения порошков разработана методика с использованием Релеевского рассеяния лазерного излучения. Измерение скорости растворимости субстанций было проведено по схеме на рис. 5.

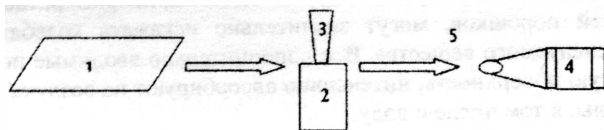


Рис. 5. Схема установки для измерения скорости растворимости:
1 - лазер (He-Ne), ЛГ-78 длина волны излучения 0.63 мкм, мощность излучения 2 мВт; 2 - магнитная мешалка; 3 - сосуд с водой;
4 - милливольтметр; 5 - фотодиод.

Метод заключается в измерении оптических потерь лазерного излучения при его прохождении через сосуд с суспензией лекарственной субстанции. Чувствительность этого метода оценена из предположения применимости теории рассеяния Рэлея, - растворяемые частицы имеют сферическую форму, находятся на большом расстоянии друг от друга, не проводят электрического тока и являются оптически прозрачными. Линейный размер рассеивающей частицы рассчитывается из формулы:

$$r_i = \left(\frac{\lambda^4 V \ln(I/I_0)}{32\pi^4 f(n) m \rho d} \right)^{\frac{1}{3}}, \quad (2)$$

где I - интенсивность падающего света, I_0 - интенсивность рассеянного света, α - коэффициент поглощения, d - толщина слоя, через который проходит свет, m - масса растворенного вещества, ρ - плотность растворенного вещества, V - объем раствора, λ - длина волны излучаемого света,

$$f(n) = n_0^4 \left(\frac{n_1^2 - n_0^2}{n_1^2 + 2n_0^2} \right), \quad (3)$$

где n_0^2 и n_1^2 - показатель преломления среды и субстанции соответственно. Было показано, что в схеме на рис. 5 в пределах чувствительности методики линейный размер частицы на начальной стадии регистрации составляет 60 нм, на конечной стадии 20 нм. Типичный вид исходного порошка растворяемой субстанции показан на рис. 6.

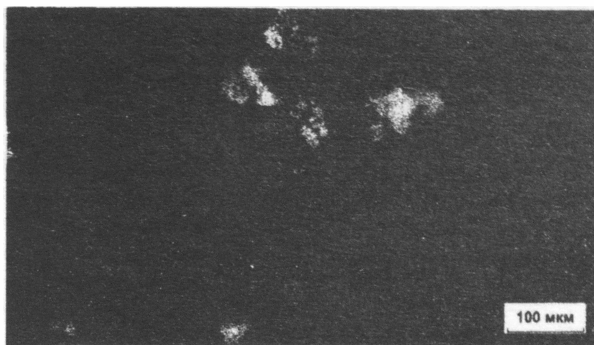


Рис. 6. Частицы порошка соли периндоприла (оптическая микроскопия)

В табл. 4 представлены результаты измерений времени растворения субстанций периндоприла, полученных кристаллизацией из различных растворителей. Для сравнения приведены положения полос поглощения валентных колебаний адсорбированной воды и тип кристаллической структуры, определенной в гл. 1. Из таблицы видна связь положения частот валентных колебаний адсорбированной воды, времени растворения в воде и типа полиморфной модификации кристаллической структуры лекарственной субстанции.

Таблица 4.

Свойства субстанций периндоприла

Растворитель в технологии получения	Преимущественная кристаллическая структура	Полоса поглощения $\nu_{OH}, \text{см}^{-1}$	Время растворения в воде, с
Диоксан	Моноклинная	3400-3450	32.5
Этилацетат	Моноклинная	3380-3410	42
Хлористый метилен	Триклинная	3390-3410	45

Различия времен растворения образцов периндоприла в воде достигают 30%. Время растворения меньше для субстанции, полученной из диоксана. Субстанция с доминирующей низкосимметричной триклинной структурой, полученной из наиболее полярного растворителя - хлористого метилена, имеет меньшую скорость растворения в воде (биодоступность) по сравнению с субстанциями с доминирующими моноклинными структурами. В тоже время, чем больше полоса валентных колебаний воды смещена в область высоких частот, тем выше скорость растворения. Это соответствует сделанному предположению о связи частот валентных колебаний адсорбированной воды, гидрофильности поверхности и растворимости.

Также было установлено, что размол порошка субстанции увеличивает скорость растворения не только за счет увеличения поверхности, но и за счет увеличения ее гидрофильности. В соответствии с этим, после размола порошка поглощения адсорбированной воды для всех субстанций сдвигается в область высоких частот.

В процессе исследований обнаружена возможность обратимой химической реакции между адсорбированной водой и солью периндоприла. На рис. 7 и 8 показаны рентгеновские дифрактограммы периндоприла полученного из диоксана и хлористого метилена - исходных и после длительного нахождения во влажной атмосфере.

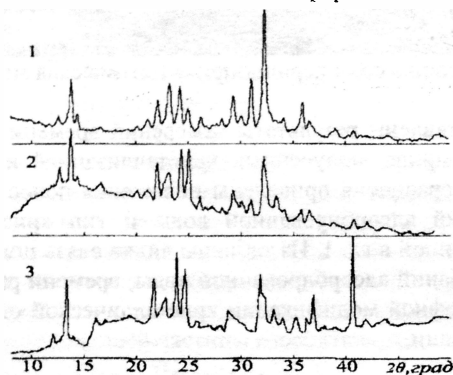


Рис. 7. Рентгеновские дифрактограммы (Cr-K α излучение) периндоприла (полученного из диоксана) исходного сухого (1), с адсорбированной атмосферной водой (2) и после перемешивания с порошком KBr (3)

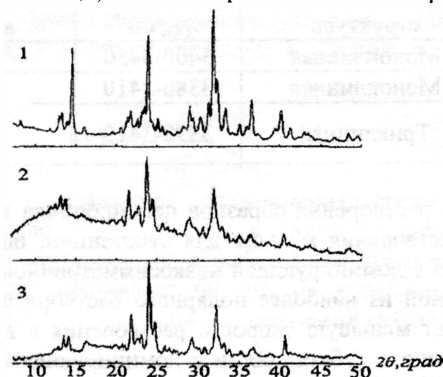


Рис. 8. Рентгеновские дифрактограммы (Cr-K α излучение) периндоприла (полученного из хлористого метилена) исходного сухого (1), с адсорбированной атмосферной водой (2) и после перемешивания с порошком KBr (3)

Видно появление характерного «гало» в диапазоне углов 10-20°, которое связано с аморфными фазами гидратов - результата химического взаимодействия поверхности с молекулами адсорбированной воды. Отнесение «гало» к аморфным структурам гидратов, было подтверждено путем сравнений с рентгенограммами гидратов органических соединений.

После перемешивания с порошком КВг, который более гигроскопичен, чем соль периндоприла, и легко поглощает воду, происходит обратный процесс, - гидраты разрушаются, образующаяся вода адсорбируется на поверхности КВг, а на дифрактограммах исчезает «гало».

Основные выводы

В результате выполнения работы было экспериментально показано, что начальные стадии взаимодействия лекарственных субстанций с растворителем (водой) зависят от кристаллической структуры вещества. Это важный результат как применительно к физике взаимодействия растворителя с кристаллической поверхностью, так и к фармации. Была выявлена связь между скоростью растворения и структурой адсорбированных слоев растворителя, которая зависит от полиморфной модификации вещества. Для биологической доступности лекарственных субстанций экспериментально установлено важное значение структурного полиморфизма, наряду с известным молекулярным.

1. На примере, лекарственных субстанций фамотидина, периндоприла и этилметилгидроксипиридина сукцината показано, что структурный полиморфизм типа реконструктивного и/или дисторсионного переходов при идентичном внутримолекулярном строении имеет место в пределах одной и той же субстанции и проявляется в наличии нескольких фаз, как с различающимися сингониями (моноклинная, триклинная), так и со структурами одной и той же симметрии, но с различными кристаллографическими параметрами. Состав субстанций характеризуется наличием доминирующей фазы, содержание которой 80-85 %.

2. На примере, соли периндоприла показано, что кристаллизация из наиболее полярного растворителя (хлористого метилена) приводит к возникновению низкосимметричных, триклинных кристаллических решеток, в то время как кристаллизация из неполярных этилацетата и диоксана приводит к появлению более симметричных моноклинных структур.

3. Показано, что значение средневзвешенной частоты валентных колебаний адсорбированной воды в спектрах поглощения различных веществ коррелирует со свойствами их поверхности (гидрофильность, гигроскопичность и гидрофобность). Чем больше степень гидрофильности материала, тем больше сдвиг полосы в сторону больших частот: от 3280 см⁻¹ для гидрофобного масла до 3580 см⁻¹ для гидрофильного BeO.

4. Скорость растворения зависит от кристаллической структуры лекарственной субстанции и состояния адсорбированной на ее поверхности воды. Наименьшей скоростью растворения (скорости различаются до 30%) характеризуется низкосимметричная триклинная полиморфная модификация соли периндоприла. Чем больше высокочастотный сдвиг валентных колебаний адсорбированной воды в ИК-спектре, тем выше скорость растворения субстанции в воде.
5. На примере, соли периндоприла показано, что адсорбированная вода может вступать в химическое взаимодействие с поверхностью. После нахождения во влажной атмосфере возникают аморфные гидраты, которые обнаруживаются на рентгенограммах и разрушаются после перемешивания с порошком гигроскопичного КВг.
6. Разработана методика определения скорости растворения субстанций с помощью измерения Релеевского рассеяния лазерного излучения (He-Ne лазер). Методика позволяет фиксировать уменьшение размера растворяемых частиц до 20 нм.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исследование полиморфизма лекарственных веществ / К.А.Горчаков [и др.] // Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции: Тезисы I Всероссийской конференции. Москва. 2009. С. 179-180.
2. Горчаков К.А. Фазовые переходы в лекарственных препаратах // Наноинженерия-2009: Тез. докл. Второй Всерос. Школы-семинара. Калуга. 2009. С. 77-79.
3. Горчаков К.А. Структурный полиморфизм и растворимость лекарственных препаратов // Наноинженерия-2010: Тез. докл. Третьей Всерос. Школы-семинара. Калуга. 2010. С. 45-49.
4. Богданов Н.Ю., Горчаков К.А. Изучение зависимости биологической доступности лекарственного препарата от структуры лекарственного вещества // Структурные основы модификации материалов методами нетрадиционных технологий (МНТ-Х): тезисы докладов X Международной конференции. Обнинск. 2009. С. 37-38.
5. Структурный полиморфизм лекарственных субстанций / В.А. Степанов [и др.] // Материаловедение. 2011. № 4. С. 19-24.
6. Состояния воды, адсорбированной на кристаллах периндоприла / В.А. Степанов [и др.] // Журнал физической химии. 2011. Т 85, № 10. С. 1876-1880.
7. Структурный полиморфизм и растворимость лекарственных препаратов (на примере периндоприла) / Н.Ю. Богданов [и др.] // Кристаллография. 2011. Т. 56, № 4. С. 653-655.