

УДК 54.172+615.453

КРИОМОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: МИКРОНИЗАЦИЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ 1-(АМИНОМЕТИЛ)-ЦИКЛОГЕКСАНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Ю.Н. Морозов, С.П. Михалев, В.П. Шабатин, П.Н. Колотилов, Г.Б. Сергеев

(кафедра химической кинетики; e-mail: gbs@kinet.chem.msu.ru)

Криомодификация – метод микронизации и изменения структуры органических веществ, что в применении к лекарственным препаратам может привести к улучшению их биофармакологических свойств. Осуществлена криохимическая модификация химически лабильного соединения – 1-(аминометил)-циклогексануксусной кислоты – габапентина. Согласно данным, полученным методами рентгеновской дифракции, ИК-спектроскопии и ДСК, зафиксировано образование двух кинетически стабильных полиморфных модификаций габапентина (форм с температурами плавления 157 и 163°C), отличных от исходной фармакопейной (температура плавления 153°C). Полученные полиморфные модификации известны, но в настоящей работе они получены без использования растворителей, что является существенным преимуществом.

Ключевые слова: 1-(аминометил)-циклогексануксусная кислота, криомодификация, полиморфные модификации, габапентин.

Высокая стоимость, длительное время получения и апробации новых лекарственных препаратов обусловили развитие компьютерных методов их поиска с последующим синтезом и широким скринингом на необходимую фармакологическую активность. Успешно развивается и другое направление, связанное с поиском у известных препаратов новых лекарственных свойств. Разрабатываются, в частности, способы и методы получения используемых в лечебной практике препаратов в неизвестных ранее полиморфных кристаллических и аморфных состояниях [1, 2].

В наших работах мы применяли способы криохимической модификации и микронизации твердых лекарственных соединений, обладающих широким спектром биофармакологических свойств [3]. Развиваемый подход основан на использовании неравновесных метастабильных состояний, получаемых конденсацией паров изучаемых соединений на холодные поверхности. Указанным способом была получена микронизированная аморфная форма карведилола [4].

В настоящей работе осуществлена криохимическая модификация 1-(аминометил)-циклогексануксусной кислоты – габапентина, относительно нового противосудорожного препарата, структурно близкого к γ -аминомасляной кислоте – нейротрансмиттеру, участвующему в передаче и модуляции боли (рис. 1).

Физико-химические свойства габапентина в качестве модельного соединения представляют интерес

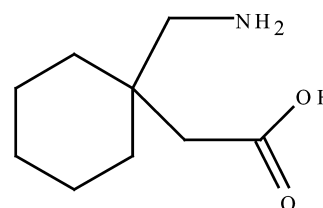


Рис. 1. Структурная формула габапентина

для криохимической модификации. Габапентин как аминокислота в процессе нагревания может претерпевать химические изменения. Для аминокислот наиболее характерны процессы, сопровождающиеся отщеплением воды и ведущие к образованию пептидов и циклических амидов – лактамов, образующих пятичленные циклы, которые обладают повышенной стабильностью. Образование лактама возможно и в твердой фазе, для чего может быть достаточно лишь вращения отдельных функциональных групп вокруг одинарных связей. В силу этого образование лактама при нагревании габапентина – фактор, осложняющий процесс его криомодификации, необходимым условием которой является перевод соединения в газовую фазу.

Методика эксперимента

В работе использовали 1-(аминометил)-циклогексануксусную кислоту (габапентин), соответствующую фармакопейной статье.

Вакуумная сублимация и конденсация габапентина. Перевод габапентина в газовую фазу не удалось осуществить с помощью традиционных испарителей. Образцы, осаждаемые из газовой фазы, содержали до 50% примесей – продуктов термического разложения исходного препарата.

Для сублимации труднолетучих и химически нестабильных при повышенных температурах органических соединений разработан новый, не имеющий аналогов способ [5], суть которого заключается в следующем. Для увеличения скорости испарения и предотвращения термического разложения тонкий слой габапентина нагревают путем контакта с нагретой металлической сеткой. Сублимацию интенсифицируют, механически прижимая субстанцию к сетке. Сетка нагревается за счет Джоулева тепла, генерируемого при пропускании через сетку электрического тока.

Описанный способ обеспечивает высокую скорость испарения, благодаря, во-первых, большой площади поверхности, с которой она происходит, во-вторых, высокой температуре поверхности и, в-третьих, хорошему механическому контакту между слоем субстанции и нагреваемой поверхностью сетки. При этом термического разложения труднолетучих веществ не происходит, поскольку нагревается только тонкий поверхностный слой вещества, с которого и происходит испарение. Повышение температуры сетки, вызывающее повышение скорости сублимации, приводит одновременно к уменьшению времени контакта с нагретой поверхностью, что снижает вероятность термического разложения молекул органической субстанции.

Нагревание за счет Джоулева тепла обеспечивает высокую равномерность температуры по поверхности сетки, поскольку генерируемый тепловой поток пропорционален удельному сопротивлению, которое постоянно по всей поверхности металлической сетки. Некоторая неравномерность температурного поля может возникать в связи с краевыми эффектами, вклад которых уменьшается при увеличении размеров сетки.

Разработанный способ позволил переводить габапентин в газовую фазу. Химические изменения при этом не превышали 1–3%, что соответствует фармакопейной статье на данную субстанцию.

Для криохимической модификации температуру поверхности, на которую конденсируются пары габапентина, варьировали в пределах 77–273 К. В системе поддерживали вакуум не хуже, чем $\cong 10^{-3}$ торр.

Регистрация ИК-спектров. ИК-спектры исходного и криохимически модифицированного габапентина записывали на ИК-Фурье-спектрометре марки “ИКАР” опытного производства ФИАН РАН. Регистрацию ИК-спектров порошкообразных образцов проводили по стандартной методике в прессованных таблетках бромистого калия. Содержание габапентина по весу в смеси с бромистым калием составляет 0,6%, толщина таблетки – 0,5 мм. Подобные условия регистрации ИК-спектров минимизировали помехи от атмосферных газов CO_2 и H_2O и позволяли получить качественные ИК-спектры образцов габапентина.

Регистрация спектров рентгеновской дифракции. Рентгеновскую дифракцию образцов исходного и криохимически модифицированного габапентина регистрировали на дифрактометре “RIGAKU D/MAX-2500” (Япония), использующем рентгеновское $\text{Cu-K}\alpha$ излучение с длиной волны 1,53994 Å. Регистрацию рентгеновской дифракции вели в диапазоне 2Θ от 5 до 45° с шагом $0,02^\circ$

Калориметрические измерения. Кривые разогрева и охлаждения образцов исходного и криохимически модифицированного габапентина проводили на приборе “ДСМ-2М” (ОКБ биологического приборостроения АН СССР, г. Пушкино). Температурный интервал записи термограмм составил от 20 до 200°C . Скорость изменения температуры 4 К/мин. Масса исследуемых образцов 5–10 мг.

Микроскопические исследования. Для микроскопического изучения порошков исходного и криохимически модифицированного габапентина использовали оптический микроскоп “ERGAVAL” (“Karl Zeiss Jena”) с 800-кратным увеличением и цифровой регистрацией.

Результаты и их обсуждение

Совокупность данных по исходному и криохимически модифицированному габапентину, полученных методами ИК-спектроскопии, рентгеновской дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрии, свидетельствует об образовании двух полиморфных модификаций, отличных от исходной фармакопейной. В литературе принято для обозначения разных полиморфных модификаций лекарственных веществ использовать римские (формы I, II, IV, V), арабские (формы 1, 2, 3, 4) цифры, а также буквы греческого алфавита (α -, χ -, δ -формы). Такие обозначения зачастую вносят путаницу, поскольку четких соглашений по этому поводу не существует и у

разных авторов одна и та же форма может быть обозначена разными индексами. В связи с этим в настоящей работе для обозначения исходной и получаемых в процессе криомодификации полиморфных форм габапентина использовали значения их температур плавления.

Одна из полиморфных модификаций, имеющая температуру плавления 157°C , образуется при температуре поверхности конденсации ниже 0°C . Другая полиморфная модификация, имеющая температуру плавления 163°C , образуется при температуре поверхности конденсации 20°C .

ИК-спектры исходной полиморфной модификации, имеющей температуру плавления 153°C , и криохимически модифицированных форм с температурами плавления 157 и 163°C приведены на рис. 2–4. Анализ ИК-спектров показывает, что полученные полиморфные модификации габапентина соответствуют известным по литературе формам. Это следует из сравнения литературных данных и данных, полученных в настоящей работе, о положении полос в ИК-спектрах (табл. 1).

На рис. 5 приведены зарегистрированные в работе спектры рентгеновской дифракции различных форм габапентина. Сопоставление данных рентгеновской

дифракции (табл. 2) также свидетельствует об идентичности полученных и известных из литературы полиморфных модификаций.

Необходимо отметить, что спектры рентгеновской дифракции исходного и модифицированных образцов существенно отличаются по виду. Для криохимически модифицированных образцов пиковая интенсивность линий меньше, а ширина их больше. Это может быть связано с малыми размерами и/или высокой дефектностью структуры кристаллитов.

Данные оптической микроскопии приведены на рис. 6. Видно, что криохимически модифицированные образцы характеризуются меньшим размером частиц. В зависимости от температуры поверхности конденсации размер частиц изменяется от $0,5$ до 3 – 4 мкм, а частицы исходного габапентина имеют размер 50 – 150 мкм.

Таким образом, при получении габапентина в термодинамически равновесных условиях кристаллизацией из органических растворителей образуется только форма с температурой плавления 153°C . Криохимическая модификация осуществляется в термодинамически неравновесных условиях и позволяет получать формы с температурами плавления 157 и 163°C , сохраняющие кинетическую стабильность до темпера-

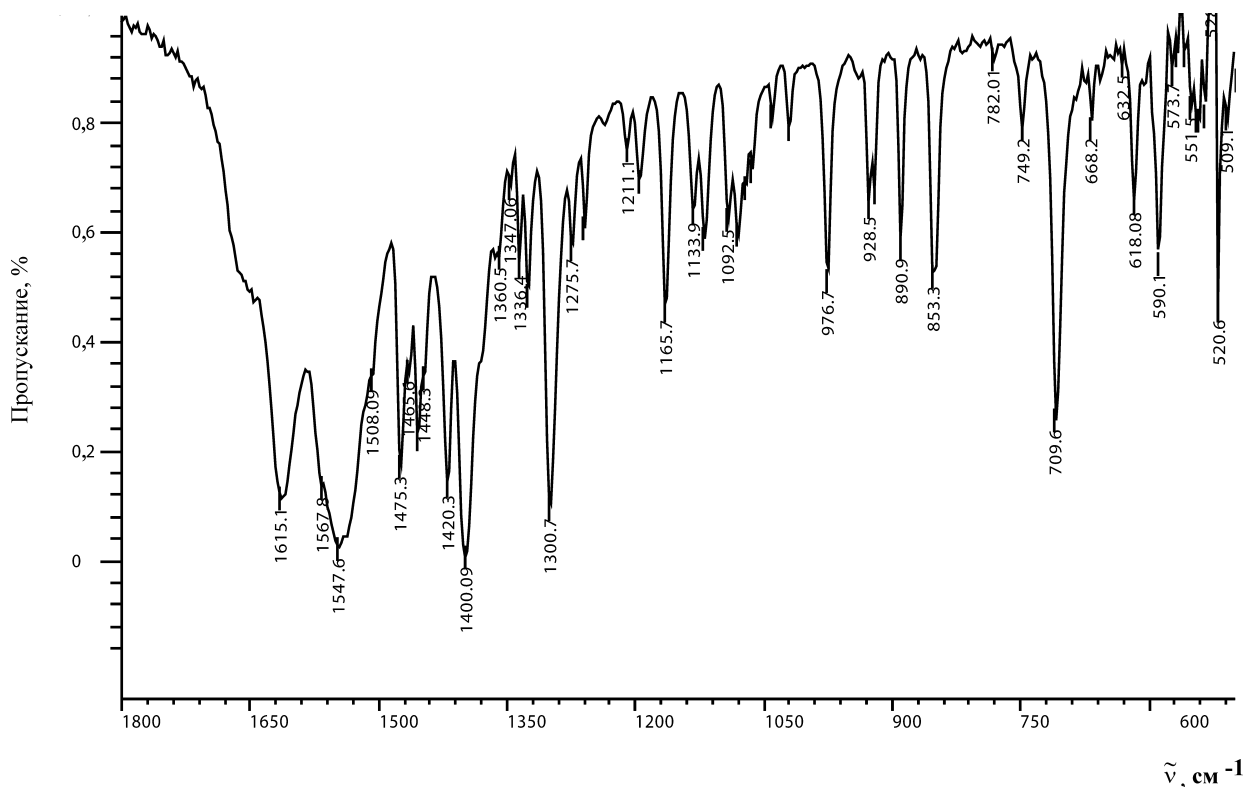


Рис. 2. ИК-Фурье-спектры исходного образца габапентина (форма с $T_m = 153^{\circ}\text{C}$)

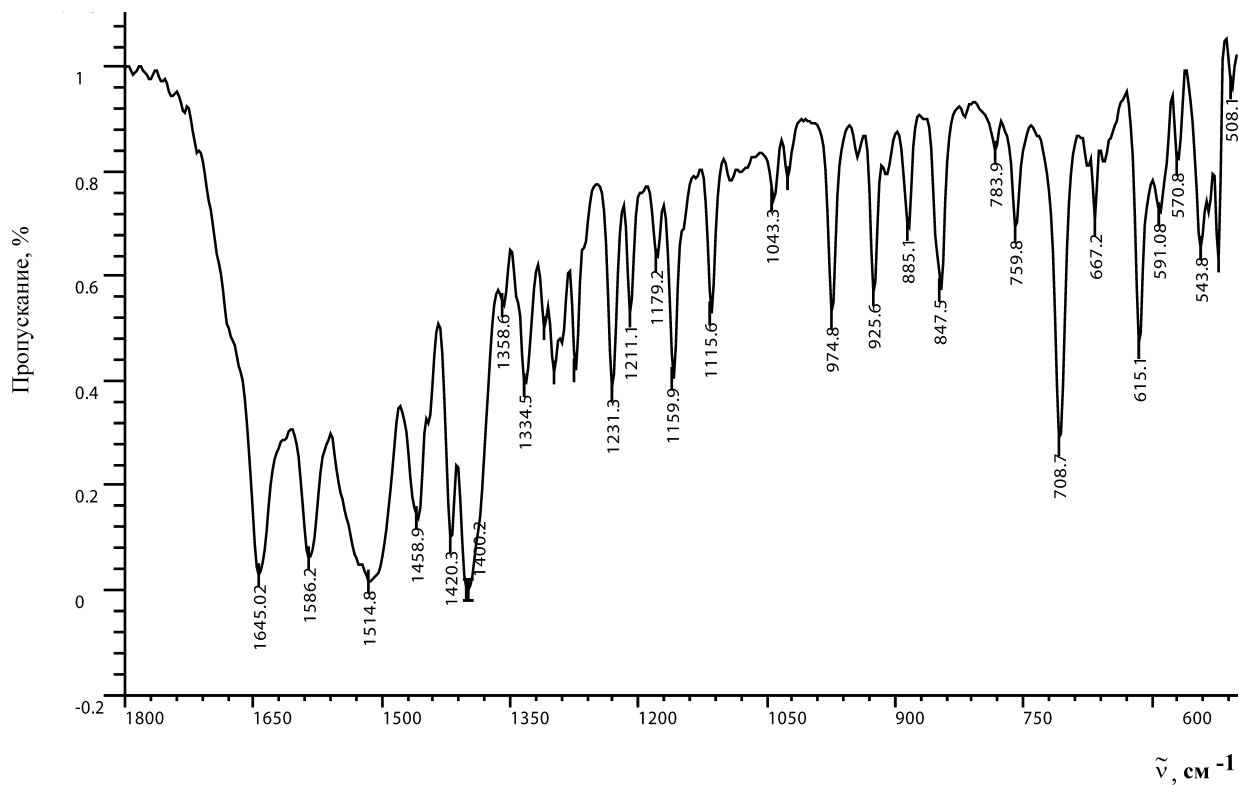


Рис. 3. ИК-Фурье-спектры криохимически модифицированного образца габапентина (форма с $T_{III} = 157^{\circ}\text{C}$)

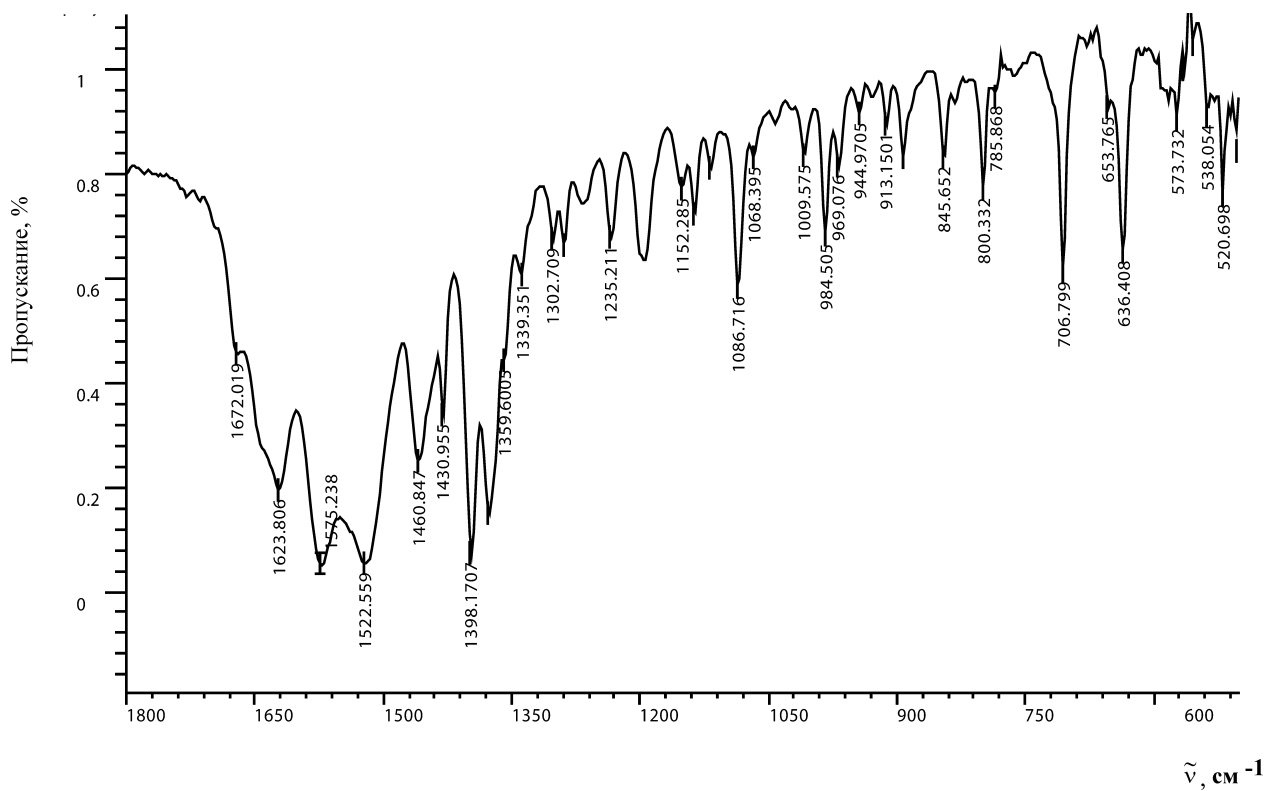


Рис. 4. ИК-Фурье-спектры криохимически модифицированного образца габапентина (форма с $T_{III} = 163^{\circ}\text{C}$)

Т а б л и ц а 1

**Положение полос известных из литературных данных и зарегистрированных экспериментально
ИК-спектров различных полимерных модификаций габапентина***

Номер пика	Положение полосы (см^{-1}) для форм габапентина с $T_{\text{пл}}$					
	153°C		157°C		163°C	
	литература [6, 7]	эксперимент	литература [6]	эксперимент	литература [7]	эксперимент
1	1615	1615,1 (S)	1644	1645,0(S)	(1620)	1623,8(S)
2	1546	1547,6 (S)	1586	1586,2(S)	1576	1575,2(S)
3	1476	1475,3 (M)	1511	1514,8(S)	1522	1522,6(S)
4	1456	1456,8 (M)	1460	1458,9(S)	(1460)	1460,8(M)
5	1420	1420,3 (M)	1420	1420,3(M)	(1430)	1431,0(M)
6	1400	1400,1 (S)	1401	1400,2(S)	(1400)	1398,2(S)
7	1337	1338,4(W)	1335	1334,5(M)	(1370)	1378,6(S0)
8	1327	1326,4(W)	1300	1301,4(W)	(1340)	1339,4(VW)
9	1300	1300,73(S)	1275	1,275,6(W)	(1300)	1302,7(W)
10	1275	1275,7(W)	1232	1231,3(M)	–	1290,8(W)
11	1260	1260,8(W)	1211	1211,1(W)	–	1267,6(W)
12	–	1211,1(W)	1180	1179,2(W)	(1240)	1235,2(W)
13	1196	1196,3(W)	1160	1159,9(M)	–	1197,5(M)
14	1166	1165,7(M)	1116	1115,6(M)	(1150)	1152,3(VW)
15	1133	1133,9(M)	1093	1092,8(VW)	–	1138,7(W)
16	1120	1120,8(M)	1042	1043,3(W)	–	119,4(VW)
17	1093	1092,5 (M)	1027	1027,4(W)	(1090)	1086,7(M)
18	1086	1085,5(M)	975	974,(M)8	(1070)	1068,4(VW)
19	1041	1040,8(W)	945	946,5(VW)	(1010)	1009,6(W)
20	1021	1022,3(W)	926	925,6(M)	985	984,5(M)
21	976	976,7(M)	885	885,1(W)	(970)	969,1(W)
22	928	928,5(M)	847	847,5(M)	(950)	945,0(VW)
23	922	923,0(M)	–	783,9(VW)	(910)	913,2(W)
24	890	890,9(M)	760	759,8(W)	–	893,7(W)
25	–	853,3(M)	709	708,7(S)	(850)	845,7(W)
26	749	749,2(W)	–	667,2(W)	(800)	800,3(W)
27	709	709,6(S)	615	615,1(M)	(710)	706,8(M)
28	617	618,1M)	(585)	591,1(VW)	(650)	653,8(VW)
29	589	590,1(M)	571	570,8(W)	637	636,4(M)
30	526	520,6(M)	–	543,8(W)	(570)	573,7(W)
31	490	–	–	525,5(W)	(540)	538,1(VW)
32	–	–	508	508,1(VW)	(520)	520,7(W)

* Для формы габапентина с температурой плавления 163°C ИК-спектры взяты из работы [7], где цифровые данные приведены только для нескольких полос. Положение остальных полос определяли по приведенному в настоящей работе рис. 1 (эти данные заключены в скобки)

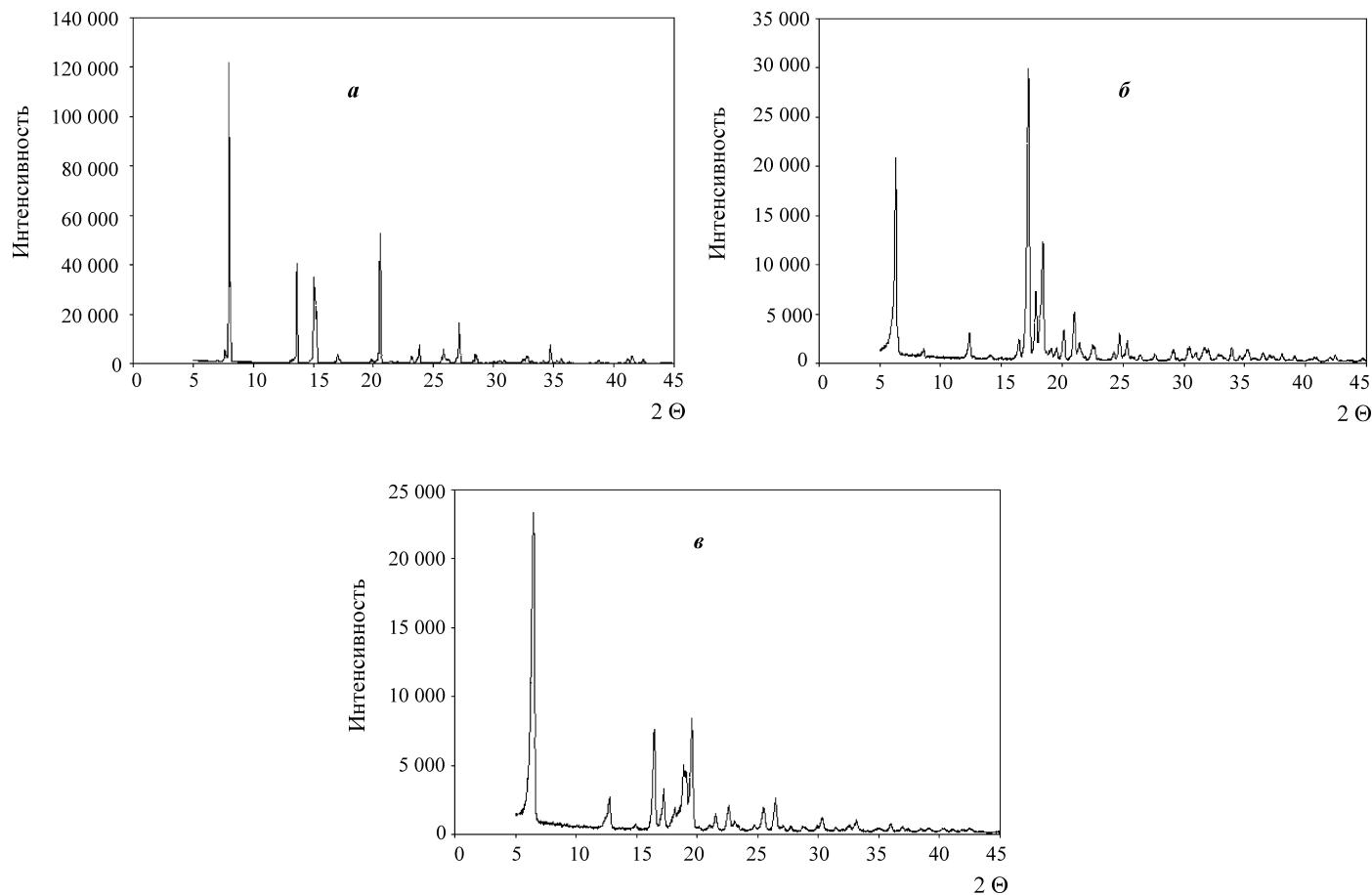


Рис. 5. Спектры рентгеновской дифракции: *a* – исходного образца габапентина (форма с $T_{пл} = 153^\circ\text{C}$); *b* – криохимически модифицированного габапентина (форма с $T_{пл} = 157^\circ\text{C}$); *v* – криохимически модифицированного габапентина (форма с $T_{пл} = 163^\circ\text{C}$)

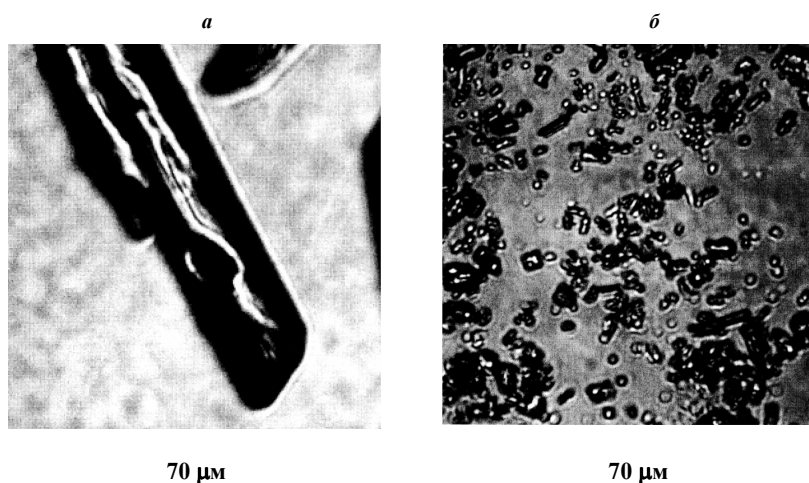


Рис. 6. Оптические микрофотографии образцов габапентина: *a* – исходный образец, *b* – криохимически модифицированный образец (осаждение на поверхность, охлажденную до 77 К)

Т а б л и ц а 2

Положение пиков известных из литературных данных и зарегистрированного экспериментально спектров рентгеновской дифракции различных кристаллических полиморфных модификаций габапентина

Номер пика	Положение пиков (d , Å) для форм габапентина с $T_{пл}$					
	153°C		157°C		163°C	
	литература [5, 6]	эксперимент	литература [5]	эксперимент	литература [6]	эксперимент
1	–	11,497	20,519	–	14,67	14,056
2	11,232	11,066	14,345	13,967	7,20	6,908
3	–	6,484	7,238	7,130	6,14	5,868
4	5,900	5,876	5,205	5,143	5,55	5,373
5	5,238	5,185	5,0183	4,966	5,02	4,868
6	4,359	4,315	4,870	4,811	4,90	4,685
7	4,173	4,106	4,449	4,400	4,76	4,631
8	4,068	4,007	4,261	4,221	4,65	4,529
9	3,858	3,823	4,187	4,136	4,22	4,194
10	3,772	3,728	3,982	3,923	4,02	3,919
11	3,473	3,443	3,623	3,597	3,93	3,822
12	3,312	3,279	3,539	3,505	3,56	3,479
13	3,163	3,116	3,249	3,214	3,43	3,360
14	2,977	–	3,082	3,051	3,27	–
15	2,895	–	2,951	2,922	3,16	–
16	2,743	–	2,899	2,876	3,00	2,937
17	2,607	2,579	2,839	2,810	2,79	2,734
18	2,541	–	2,654	–	2,74	2,692
19	2,489	–	2,559	–	–	–
20	2,340	–	2,472	–	–	–
21	2,186	2,166	2,418	–	–	–
22	2,047	–	2,377	–	–	–

туры 120°C. Модифицированные образцы сохраняли стабильность и не переходили в исходную фармакопейную форму с температурой плавления 153°C при хранении при комнатной температуре в течение нескольких месяцев. Подобная стабильность связана с высокой монодисперсностью образцов, затрудняющих

их структурную реорганизацию. Следует отметить, что, в отличие от описанного в литературе метода, мы получали новые формы габапентина из исходной фармакопейной формы без использования растворителей, что является существенным технологическим преимуществом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 08-03-99712 и № 09-03-13557).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Третьяков Ю.Д., Можяев А.П., Шабатин В.П. / Сб. "Химия низких температур и криохимическая технология". М., 1987. С. 19.
2. Леонидов Н.Б., Шабатин В.П., Першин В.И., Савинова С.И., Серегина О.Б. // РХЖ. 1997. 41. № 5. С. 37.
3. Патент РФ 2195264 от 05.07.2001.
4. Патент РФ 2366653 от 10.09.2009.
5. Патент РФ 2295511 от 30.12.2005.
6. Патент WO 2004/093780 от 04.11.2004.
7. Патент США 6521787 от 18.02.2003

Поступила в редакцию 01.12.09

CRYOMODIFICATION OF DRUGS: MICRONIZATION AND CRYSTALLINE STRUCTURES OF 1-(AMINOMETHYL)-CYCLOHEXANEACETIC ACID

Yu.N. Morozov, S.P. Mikhalev, V.P. Shabatin, P.N. Kolotilov, G.B. Sergeev

(Division of Kinetic Chemistry)

Cryochemical modification is a method of micronization and changing of crystalline structure of organic substances, that in application to drug substations may lead to the improvement of thiere biopharmacological properties. The method was successfully developed for chemically labile compound named gabapentine [1-(aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid]. According to the data obtained by X-ray diffraction, FTIR-spectroscopy, and differentially scanning calorimetry (DSC), the formation of two kinetically stable polymorphic modification of gabapentine (forms with melting points 157 °C and 163°C), which are differ from initial commercial one (with a melting point 153°C), was observed. These two forms are known but advantage of present work is in developing the new method of their production excluding the use of any solvents, that is very important for environmental safety.

Key words: *1-(aminomethyl)cyclohexylacetic acid, cryomodification, polimorphic modifications, gabapentin.*

Сведения об авторах: Морозов Юрий Николаевич – ст. науч.сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук (8(495)9394252); Михалев Сергей Павлович – аспирант химического факультета МГУ, Шабатин Владимир Петрович – ст. научн. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук; Колотилов Павел Николаевич – науч.сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, канд. хим. наук; Сергеев Глеб Борисович – профессор кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, докт. хим.наук (gbs@kinet.chem.msu.ru).