

УДК 542.496:548.734.032

## КРИОМОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: МИКРОНИЗИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА КАРВЕДИЛОЛА

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

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

Методом криохимической модификации, включающей испарение вещества в потоке нагретого газа-носителя с последующей конденсацией паров на поверхность, охлаждаемую до температуры кипения жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ), получена рентгеноаморфная форма лекарственного вещества карведилола – ( $\pm$ )-1-(9Н-карбазол-4-илокси)-3-[2-(2-метоксифенокси)этиламино]пропан-2-ола. Показано, что наряду с аморфизацией криомодификация приводит к микронизации препарата – размеры его частиц уменьшаются с исходных 5–10 до 1–2 мкм.

**Ключевые слова:** сублимация, криомодификация, лекарственные препараты, карведилол, кристаллическая структура.

### Введение

Биофармакологические свойства твердых лекарственных веществ зависят от их дисперсности, растворимости, кристаллической структуры, в частности, присутствия тех или иных полиморфных форм или аморфного состояния [1]. По этой причине модификация структуры рассматривается в качестве одного из способов повышения эффективности терапевтического воздействия твердых лекарственных препаратов. Среди методов модификации наибольшее распространение получила кристаллизация из разных растворителей.

Мы используем новые способы модификации твердых лекарственных веществ, основанные на возможности формирования неравновесных метастабильных состояний при конденсации паров исследуемых соединений на холодные поверхности. Исследования показали, что комбинация методов криохимии и нанохимии дает возможность управлять размером частиц лекарственных субстанций и их структурой [2–4].

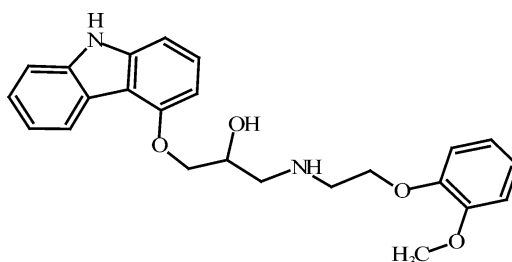
В настоящей работе криохимическим методом осуществлена модификация кристаллической структуры кардиологического препарата карведилола – ( $\pm$ )-1-

(9Н-карбазол-4-илокси)-3-[2-(2-метоксифенокси)этиламино]пропан-2-ола (схема). Карведилол – многофункциональный блокатор адренорецепторов, обладающий  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -адреноблокирующими свойствами. Он оказывает органопротективный эффект, является эффективным антиоксидантом и проявляет антипролиферативное действие в отношении гладко-мышечных клеток стенок сосудов. В зависимости от условий кристаллизации из растворов может быть получено пять кристаллических модификаций карведилола [4], а быстрым охлаждением расплава – аморфная форма препарата [6, 7].

### Экспериментальная часть

В работе использован новый низкотемпературный метод структурной модификации и микронизации – криомодификация. Он основан на испарении исходного кристаллического препарата в потоке нагретого газа-носителя с последующей конденсацией паров на поверхность, охлаждаемую до температуры кипения жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

Схема



Кристаллический карведилол в количестве нескольких десятков миллиграммов помещали в специальный испарительный блок, снабженный нихромовым нагревателем, термопарой и теплообменником для предварительного нагрева газа-носителя (азота). Поток азота, прошедший через испаритель и насыщенный парами исследуемого вещества, направлялся на поверхность конденсатора, охлаждаемого жидким азотом. Испарительный блок и конденсатор монтировали в стеклянном сосуде, непрерывно откачиваемом форвакуумным насосом. Температуру испарителя варьировали в диапазоне 100–200°C; давление в системе и скорость потока азота регулировали игольчатым вентилем. Выход продукта конденсации составлял 60–80% от количества испаренного вещества.

Сопоставление свойств исходного и криомодифицированного карведилола проводили по результатам, полученным методами ЯМР-<sup>1</sup>H и ИК-спектроскопии, тонкослойной (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной (ВЭЖХ) хроматографии, рентгенофазового анализа (РФА), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и оптической микроскопии. Поскольку в ходе эксперимента исходный препарат подвергался термическому воздействию, продукт криомодификации тщательно анализировали на наличие примесей, которые могли бы указывать на деструкцию вещества при нагревании и испарении. Исследование методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР-<sup>1</sup>H) проводили на спектрометре VXR-400 (“Varian”, США). Для определения химических сдвигов готовили насыщенный раствор препарата в дейтерированном хлороформе. По данным ЯМР криомодифицированный препарат идентичен исходному карведилолу.

Чистоту криомодифицированного карведилола определяли методом ТСХ на пластинках силикагель 60F<sub>254</sub>. (“Merk”) в системе этилацетат–вода–бутанол (40:10:50), а также методом ВЭЖХ на микроколоночном хроматографе “Миллихром А-02” (ЗАО “ЭкоНова”, Россия) с колонкой 2×75 мм и сорбентом Pronto SIL-120-5-C18 с одновременным детектированием на длинах волн 220, 246, 254 и 280 нм. Оптимальные условия определения примесей были найдены при градиентном хроматографировании проб в следующих условиях: элюент А – 1%-я уксусная кислота, элюент Б – ацетонитрил. Элюирование проводили с возрастанием доли элюента Б от 10 до 90% за 20 мин при скорости расхода 100 мкл/мин. По данным ТСХ и ВЭЖХ по чистоте криомодифицированный препарат практически не отличается от исходного – содержание примесей в обоих случаях не превышает 1%.

Таким образом, данные ЯМР и хроматографии свидетельствуют о том, что в условиях эксперимента термической деструкции карведилола не происходит. Рентгеновскую дифракцию образцов регистрировали в диапазоне 2θ от 5 до 45° с шагом 0,02° на дифрактометре “RIGAKU D/MAX-2500” (Япония), использующем CuKα-излучение (λ = 1,53994). Измерения методом ДСК проводили на приборе “ДСМ-2М” (ОКБ биологического приборостроения АН СССР, г. Пущино). Термограммы регистрировали в диапазоне 20–130°C при скорости изменения температуры 4 град/мин. Масса исследуемых образцов составляла 3–7 мг. Микрофотографирование порошков исходного и криохимически модифицированного карведилола с 800-кратным увеличением проводили с помощью оптического микроскопа “ERGAVAL” (“Karl Zeiss Jena”), снабженного цифровым фотоаппаратом.

### Результаты и их обсуждение

На рис. 1, а, б приведены рентгенограммы исходного и криомодифицированного карведилола. Как видно на рис. 1, а, рентгенограмма исходного препарата содержит набор дифракционных максимумов, указывающий на его кристаллическую структуру. В то же время на рентгенограмме криомодифицированного карведилола (рис. 1, б) присутствует гало в малоугловой области, что свидетельствует о его рентгеноаморфности. Этот результат согласуется с данными рентгенофазового анализа карведилола, полученного быстрым охлаждением расплава [7].

Модификацию структуры препарата подтверждают результаты его исследования методом ДСК. На рис. 2 приведены кривые нагревания исходного (кривая 1) и криомодифицированного (кривая 2) карведилола. На рисунке (кривая 1) видно, что плавление исходного кристаллического карведилола характеризуется одним эндотермическим пиком при температуре 114°C. В то же время криомодифицированный препарат (кривая 2) не имеет фиксированной температуры плавления, что свидетельствует о его аморфности.

На рис. 3, а показана микрофотография кристаллов исходного карведилола. На рисунке видно, что препарат по гранулометрическому составу чрезвычайно неоднороден и наряду с относительно малыми кристаллами содержит кристаллы, размер которых достигает 40–50 мкм.

На рис. 3, б приведена микрофотография частиц криомодифицированного карведилола, а на рис. 4 – гистограмма, характеризующая их распределение по

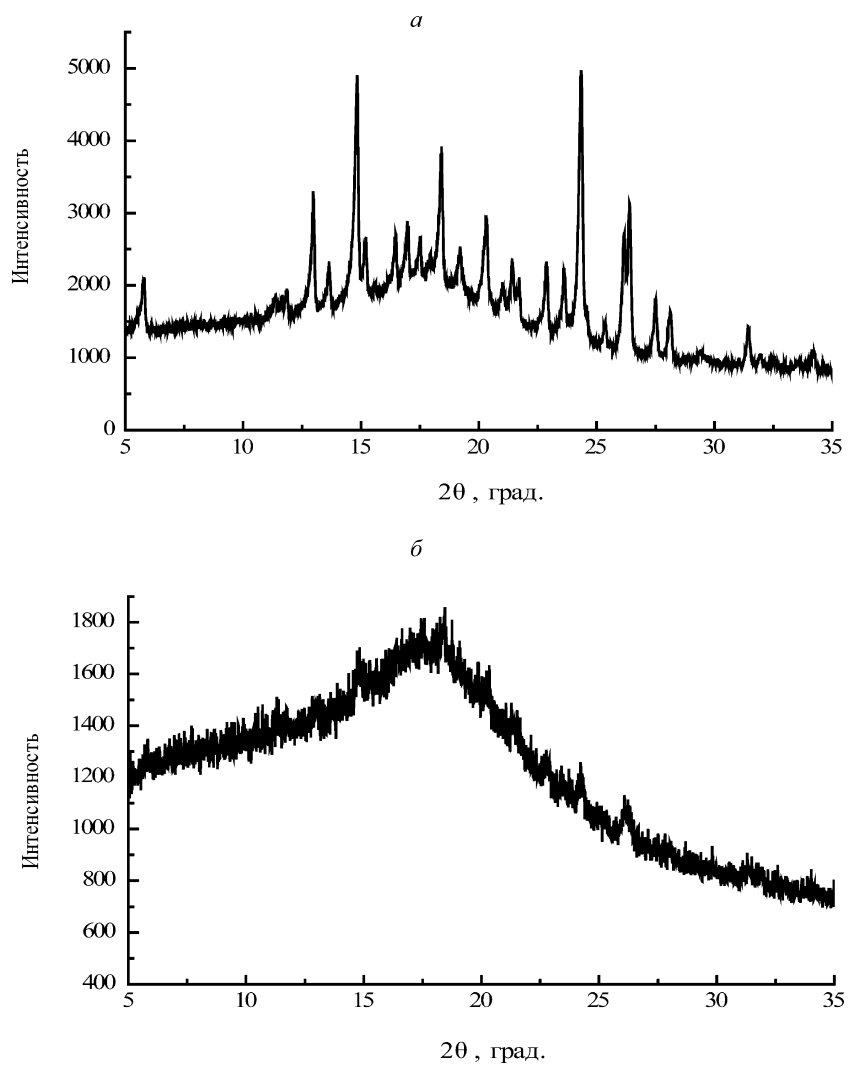


Рис. 1. Рентгенограмма исходного (*a*) и криохимически модифицированного (*б*) карведилола

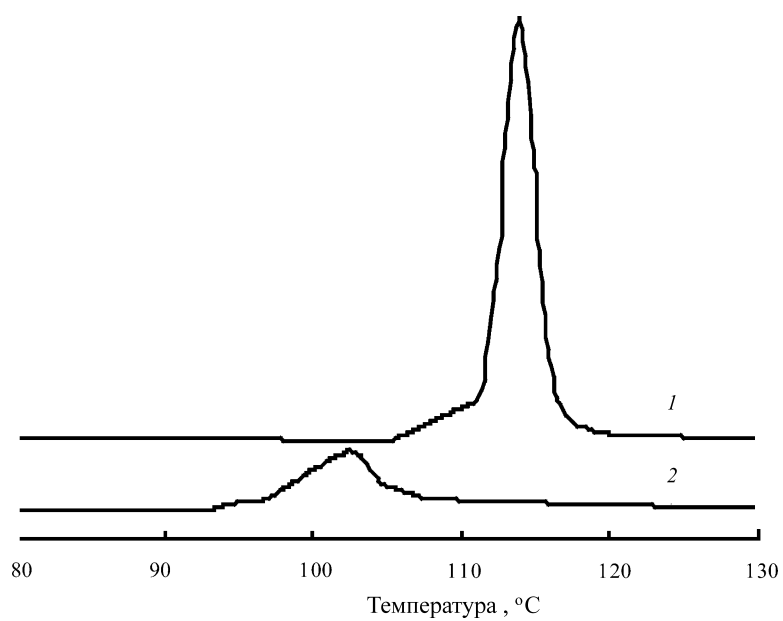


Рис. 2. Кривые нагревания исходного (1) и криохимически модифицированного (2) карведилола

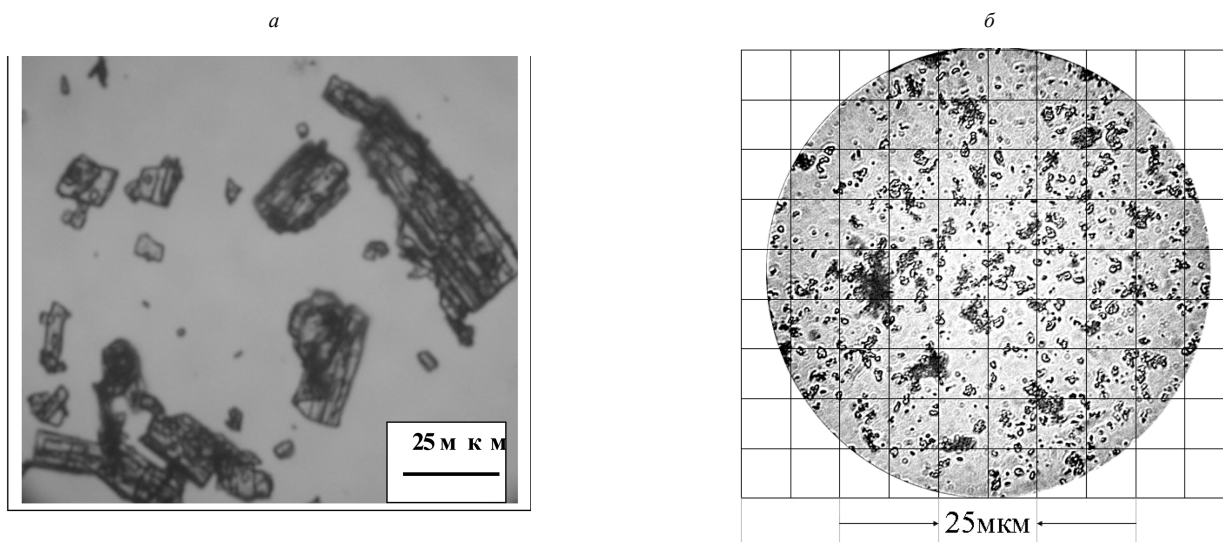


Рис. 3. Микрофотография частиц исходного (а) и криохимически модифицированного (б) карведилола

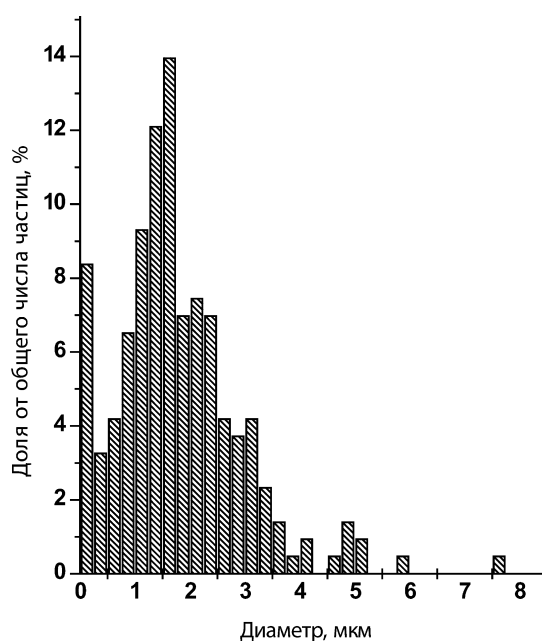


Рис. 4. Распределение частиц криохимически модифицированного карведилола по размерам

размерам. Как видно из рисунков, криомодификация привела к микронизации препарата. Средний размер его частиц составляет 1,8 мкм. По нашему мнению, аморфизация карведилола происходит благодаря тому, что при высокой скорости конденсации паров на поверхность, охлажденную до  $-196^{\circ}\text{C}$ , вещество быстро переходит в твердое состояние и не успевает закристаллизоваться. Аморфизации может способствовать также понижение температуры паро-газовой смеси в заполненном холодным газообразным азотом пространстве между испарительным блоком и конденсатором. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что, в отличие от криохимических методов,

основанных на испарении (конденсации в вакууме), методы, использующие конденсацию паров из потока паро-газовой смеси при умеренно низких давлениях, более перспективны для перевода веществ в аморфное состояние. Перенос паров испаряемого вещества из горячей зоны в зону конденсации потоком газа-носителя относится к динамическим методам изучения термодинамики равновесия конденсированная фаза – пар [8].

В настоящей работе реализован один из вариантов этого метода, отличающийся рядом особенностей. Одна из них состоит в том, что пары конденсируются на поверхность, охлаждаемую до температуры кипения

ния жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). Это позволяет осуществлять “закалку” конденсата и получать образцы, находящиеся в неравновесном состоянии. Низкая температура обеспечивает стабилизацию на поверхности конденсатора агрегатов молекул исходного вещества, формирующихся в потоке или при его соприкосновении с холодной стенкой. Физико-химические свойства и размер частиц получаемых агрегатов зависят от режима конденсации. Мы полагаем, что при определенных соотношениях газа-носителя и паров вещества, скоростях потока, скорости и интенсивности конденсации при низких и сверхнизких температурах возможно получение конденсатов, содержащих

наноразмерные частицы исследуемого соединения [2]. Результаты биологических испытаний полученного в работе аморфного карведилола на животных свидетельствуют об увеличении его биоактивности по сравнению с исходным препаратом [9].

Таким образом, в работе показано, что криомодификация карведилола приводит к его аморфизации с одновременным уменьшением размера частиц и увеличением биоактивности.

Авторы выражают благодарность сотрудникам МГУ имени М.В. Ломоносова: профессору Н.А. Медведевой и профессору О.С. Медведеву за проведение биофармакологических испытаний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов / Перев. с англ. под ред. М.Ю. Антипина и Т.В. Тимофеевой. М., 2007.
2. Сергеев Г.Б. Нанохимия. М., 2007.
3. Sergeev G.B., Komarov V.S. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2006. **456**. P. 107.
4. Патент РФ № 2195264 от 05.07.2001 г.
5. Патент США № 6699997 В2 от 02.03.2004.
6. Venkatesh G.M., Barnett M.E., Owusu-Fordjour C., Galop M. // Pharm. Res. 2001. **18**. N 1. P. 98.
7. Polharkar V.B., Mandpe L.P., Padamwar M.N., Ambike A.A., Mahadik K.R., Paradkar A. // Powder Technol. 2006. **167**. N 1. P. 20.
8. Суворов А.В. Термодинамическая химия парообразного состояния. Л., 1970. С. 87.
9. Патент РФ № 2366653 от 03.07.2006 г.

Поступила в редакцию 20.01.10

#### CRYOCHEMICAL MODIFICATION OF DRUG SUBSTANCES: MICRONIZED AMORPHOUS FORM OF CARVEDILOL

**B.M. Sergeev, S.P. Mikhalev, Yu.N. Morosov, V.P. Shabatin, P.N. Kolotilov, G.B.Sergeev**  
(Division of Kinetic Chemistry)

**X-ray amorphous form of drug substance carvedilol – ( $\pm$ ) 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]propan-2-ol has been obtained by cryochemical modification method including vaporization of substance in of hot carrier gas flow and followed vapor condensation on surface cooled down to the temperature of liquid nitrogen boiling ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). Cryomodification along with amorphous phase formation lead to micronization – substance particles size decrease from the initial 5–10 down to 1–2  $\mu\text{m}$ .**

**Key words:** *sublimation, cryomodification, drugs, carvedilol, crystal structure.*

**Сведения об авторах:** Сергеев Борис Михайлович – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ; Михалев Сергей Петрович – аспирант химического факультета МГУ; Морозов Юрий Николаевич – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ; Шабатин Владимир Петрович – ст. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ; Колотилов Павел Николаевич – мл. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ; Сергеев Глеб Борисович – профессор кафедры химической кинетики химического факультета МГУ ((495) 939-54-42; gbs@kinet.chem.msu.ru).