

СТРУКТУРА МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 544.228

Посвящается памяти Б.К. Вайнштейна

СТРУКТУРНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ И РАСТВОРИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ПЕРИНДОПРИЛА

© 2011 г. Н. Ю. Богданов, К. А. Горчаков, В. С. Пучнин, В. А. Степанов, В. С. Хмелевская

*Обнинский институт атомной энергетики
Национального исследовательского ядерного университета "МИФИ"*

E-mail: stepanov@iate.obninsk.ru

Поступила в редакцию 02.08.2010 г.

Исследована связь структурного полиморфизма соли периндоприла $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ и его биодоступности. При кристаллизации соли периндоприла из органического растворителя низкосимметричная полиморфная модификация периндоприла образуется при использовании наиболее полярного растворителя. Показано, что скорость растворения в воде, являющаяся мерой биодоступности фармацевтической субстанции, выше для соли периндоприла, выращенной из наименее полярного растворителя, а симметрия структуры моноклинная.

ВВЕДЕНИЕ

Многоатомным молекулярным органическим кристаллическим соединениям присущ структурный полиморфизм, который, согласно классификации [1], может быть 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, атомы которых формируют координационные полиэдры в кристалле, не изменяют свой состав и пространственную внутримолекулярную структуру. Структурный полиморфизм выявлен у большинства лекарственных веществ [2], и считается, что он в значительной степени влияет на лечебный эффект фармацевтических субстанций. Распространенным методом получения твердых фармацевтических субстанций является метод кристаллизации из раствора, условия реализации которого (температура, скорость, тип растворителя) кардинально влияют на кристаллическую структуру органического соединения. Могут получаться различные полиморфные модификации лекарственных веществ. Степень влияния полиморфизма лекарственных препаратов на их биологическую активность в настоящее время не установлена. Поскольку влияние кристаллической структуры субстанции на ее биоактивность может проявляться только на стадии растворения в водной среде, связь полиморфизма и биологической активности естественно рассматривать как связь полиморфизма и скорости растворения в водной среде. В данной работе прослежена такая связь на примере различных структурных модификаций соли периндоприла. Дан-

ное лекарственное средство представляет собой ингибитор АПФ (Ангиотензин-превращающий фермент). Благодаря сосудорасширяющему действию используется для гипотензивной терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образцы соли периндоприла $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ в виде белого кристаллического порошка получали методом кристаллизации из трех растворителей — хлористого метилена, этилацетата и диоксана, степень полярности (диэлектрическая проницаемость) которых убывает как 4:3:1 соответственно [3]. В результате были получены субстанции с существенно различающимися рентгеновскими дифрактограммами и соответственно с различающимися кристаллическими структурами. Рентгеновские спектры образцов, полученные на дифрактометре ДРОН-2.0 (CrK_{α} -излучение), показаны на рис. 1. Здесь же приведены ИК-спектры пропускания образцов в таблетках с порошком KBr, полученные на однолучевом спектрометре FTIR-8400S. Видно, что структурный полиморфизм образцов не влияет на колебательные спектры. Это свидетельствует об одинаковом внутримолекулярном строении субстанций в разных кристаллических структурах.

Расшифровка рентгеновских дифрактограмм образцов в предположении монокристаллического строения оказалась невозможной. Каждая из субстанций содержала несколько полиморфных структурных модификаций триклинной и моноклинной сингоний. Расчет дифрактограмм образцов по программе Crystal diffract [4] был выполнен для наиболее интенсивных линий и соответство-

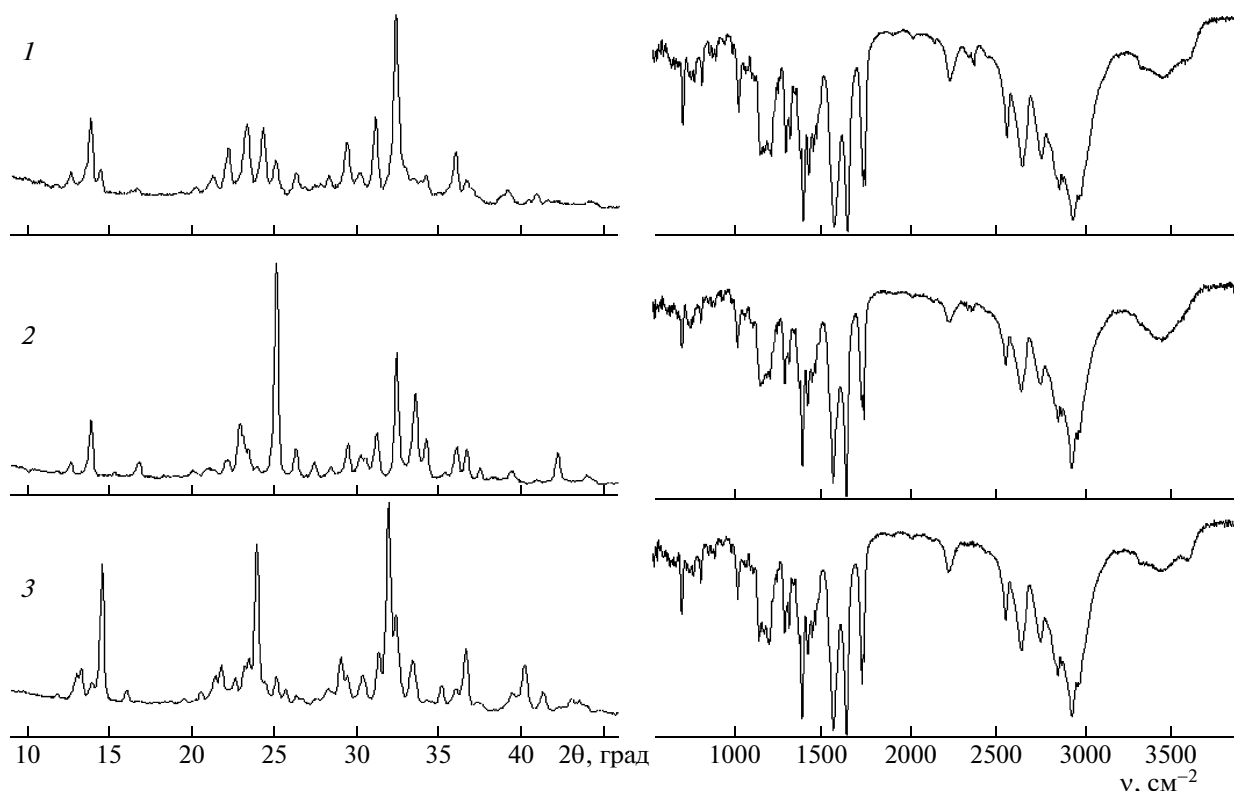


Рис. 1. Рентгеновские дифрактограммы (слева) и ИК-спектры пропускания (справа) образцов соли периндоприла, полученных кристаллизацией из диоксана (1), этилацетата (2), хлористого метилена (3).

вал доминирующим в субстанциях полиморфным модификациям. При этом полагалось, что структурные изменения связаны в основном с вариациями базисных углов при линейных параметрах элементарной ячейки, близких к значениям, определенным для одной из триклинной модификаций (параметры : $a = 16.513$, $b = 10.871$, $c = 6.198$ Å, $\alpha = 99.1^\circ$, $\beta = 90.6^\circ$, $\gamma = 110.4^\circ$) соли периндоприла в [5]. Результаты расчета показаны на рис. 2, а также в таблице. Оказалось, что доминирующими структурами субстанций, полученных при кристаллизации из этилацетата и диоксана, являются моноклинные с одинаковыми линейными параметрами элементарной ячейки и несколько различающимися углами. Соль перин-

доприла, полученная при использовании наиболее полярного растворителя (хлористого метилена), имеет доминирующую фазу с низкосимметричной триклинной кристаллической решеткой с отличными размерами элементарной ячейки.

В таблице также приведены результаты измерений скорости растворения субстанций в дистиллированной воде, которая является мерой их биологической доступности. Для определения времени растворения измеряли интенсивность проходящего через кювету с водой излучения He–Ne-лазера. В процессе растворения порошков образцов в воде происходило перемешивание с помощью магнитной мешалки. Время растворения соответствовало исчезновению оптических

Результаты расчета структуры и растворимость образцов периндоприла

Образец	Параметры элементарной ячейки	Сингония	Время растворения в воде, с
Периндоприл (диоксан)	$\alpha = 90^\circ$, $\beta = 116^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ $a = 16.513$, $b = 10.871$, $c = 6.198$ Å	Моноклинная	32.5
Периндоприл (этилацетат)	$\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94.2^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ $a = 16.513$, $b = 10.871$, $c = 6.198$ Å	Моноклинная	42
Периндоприл (хлористый метилен)	$\alpha = 98.6^\circ$, $\beta = 90.4^\circ$, $\gamma = 110.5^\circ$ $a = 16.831$, $b = 12.291$, $c = 6.251$ Å	Триклинная	45

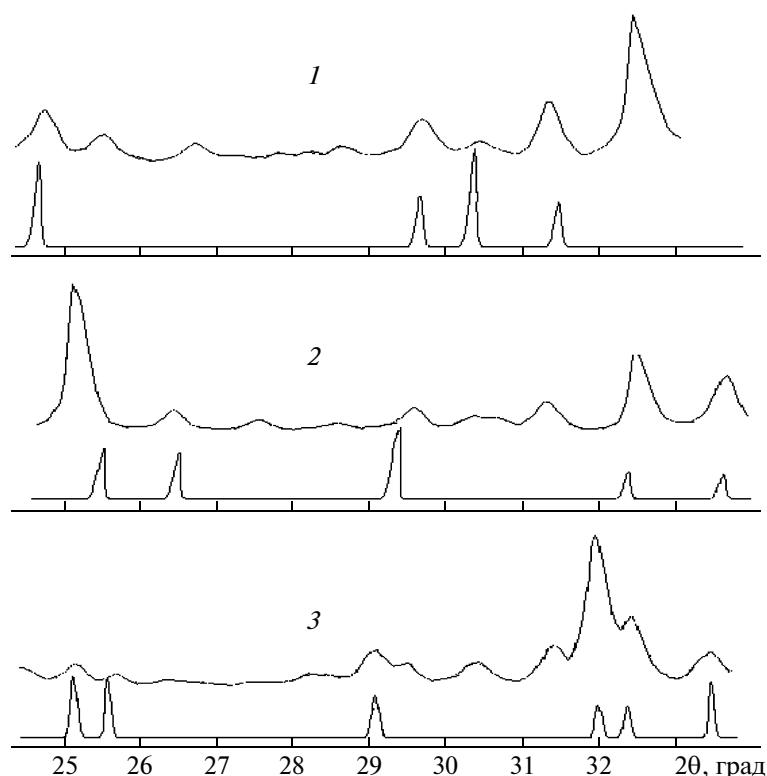


Рис. 2. Фрагменты экспериментальных (сверху) и расчетных (снизу) рентгеновских дифрактограмм образцов соли периндоприла, полученных кристаллизацией из диоксана (1), этилацетата (2), хлористого метилена (3).

потерь на рассеяние лазерного излучения. Из таблицы видно, что различия времен растворения образцов соли периндоприла в воде достигают 30%. Время растворения меньше для субстанции, полученной из диоксана.

ВЫВОДЫ

Рентгеноструктурный анализ показывает, что структурный полиморфизм имеет место не только для субстанций, полученных в различных условиях, но и в пределах одной субстанции. Каждая из субстанций периндоприла содержит структуры триклинной и моноклинной сингоний. При этом доминирующая низкосимметричная триклинная полиморфная модификация образуется при кристаллизации из наиболее полярного растворителя — хлористого метилена. Одновременно с этим низкосимметричная триклинная структура имеет меньшую скорость растворения в воде (биодоступность). Сравнивая структуру и свойства образцов, полученных также

из этилацетата и диоксана, можно видеть, что время растворения в воде не следует жестко связывать с типом симметрии кристаллической структуры, но оно хорошо коррелирует с полярностью растворителя, из которого получена субстанция.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Урусов В.С., Еремин Н.Н. Кристаллохимия. Краткий курс. М.: МГУ, 2004. 106 с.
2. Polymorphism in pharmaceutical solids / Ed. Harry G. Brittain. 2-nd ed. (Drugs and the pharmaceutical sciences. V. 192). New York: Informa Healthcare USA, 2009. 640 p.
3. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Л.: Химия, 1977. 392 с.
4. CrystalMaker Software Ltd. Crystaldiffract 1.3.1 for Windows (demonstration mode). — URL: <http://www.crystallmaker.com/crystaldiffract/download.html> Дата обращения: 20.03.2009.
5. Valle G., Crisma M., Toniolo C. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1988. P. 393.