



**Институт химии твердого тела и механохимии  
Сибирского отделения РАН**



**Научно-образовательный центр «Молекулярный  
дизайн и экологически безопасные технологии» при  
Новосибирском государственном университете**

---

**В.В. Болдырев**

**Синтез и модифицирование  
лекарственных веществ с  
помощью нанотехнологий,  
в том числе, механохимических**



# Применение достижений химии твердого тела



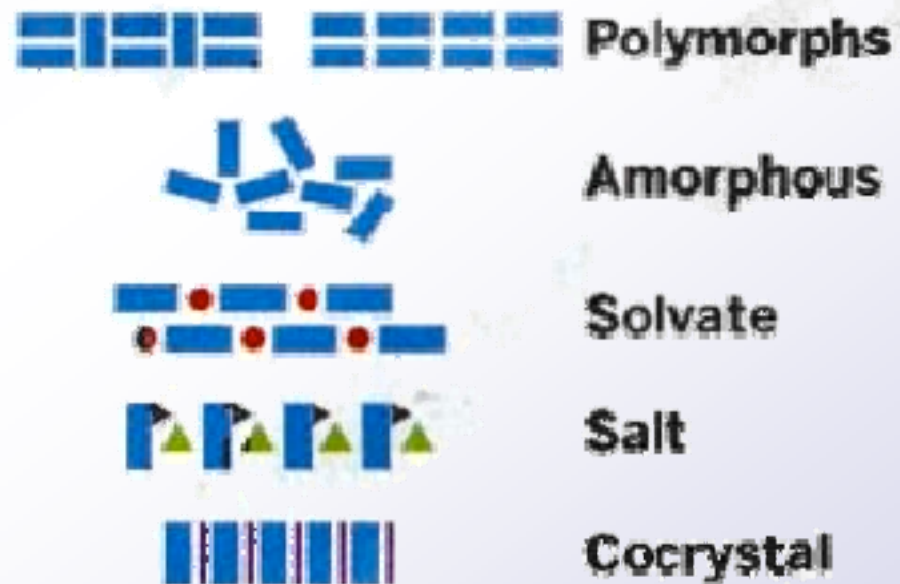
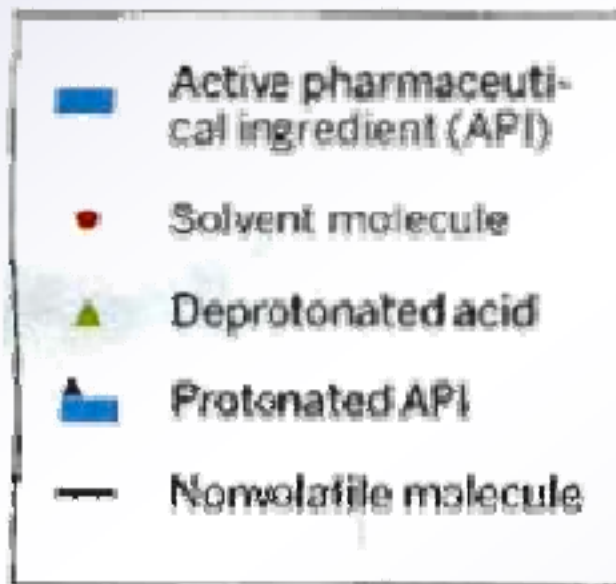
*Для:*

1. Модификации свойств лекарственных препаратов с целью солюбилизации;
2. Улучшения условий синтеза лекарственных препаратов;
3. Извлечения лекарственных препаратов из природного сырья.

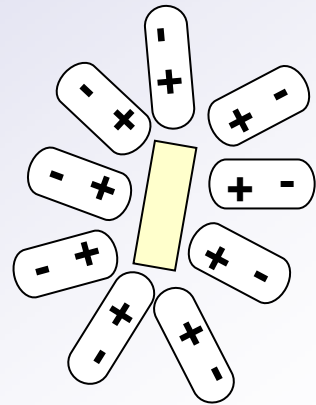
# Различные формы кристаллизации лекарственных веществ



**CONSTRUCTION** Drug molecules can be crystallized in different solid forms.



# Солубилизация АРІ

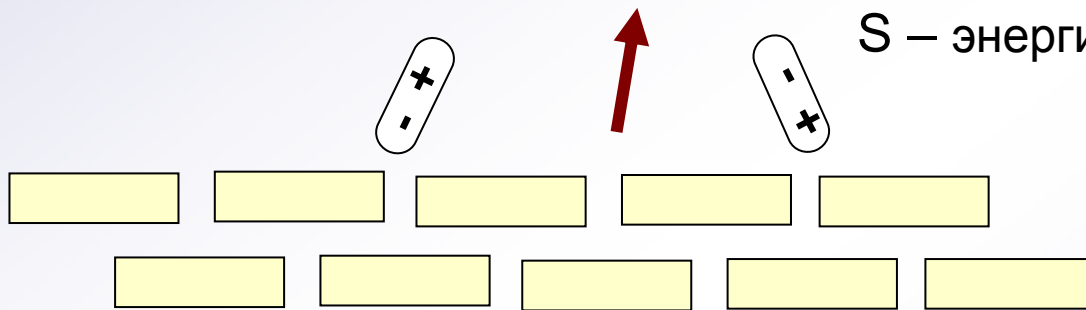


$$A = - (U_1 + U_2) + S$$

$U_1$  – энергия решетки

$U_2$  – энергия образования пустот в жидкости

$S$  – энергия сольватации

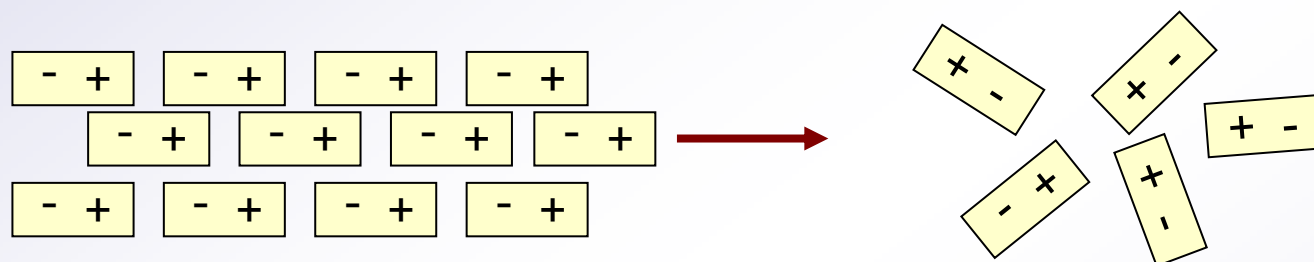


← энергия решетки  
 $U_1^0, U_1^I, U_1^{II}, U_1^{III},$   
→ разупорядочение

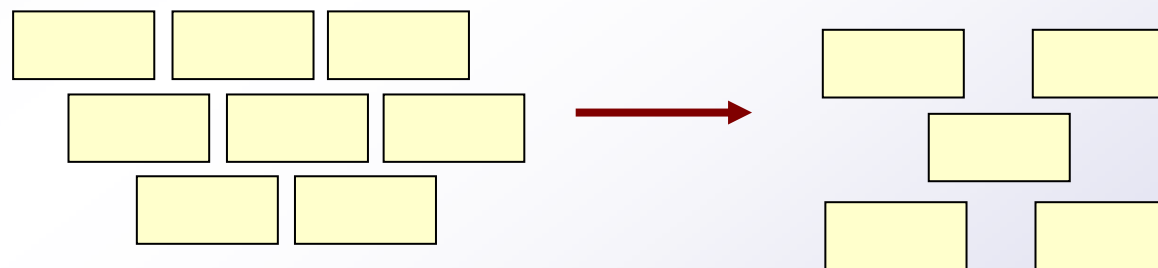
# Перевод АРІ в водорастворимое состояние с помощью механохимических методов



## 1. Аморфизация



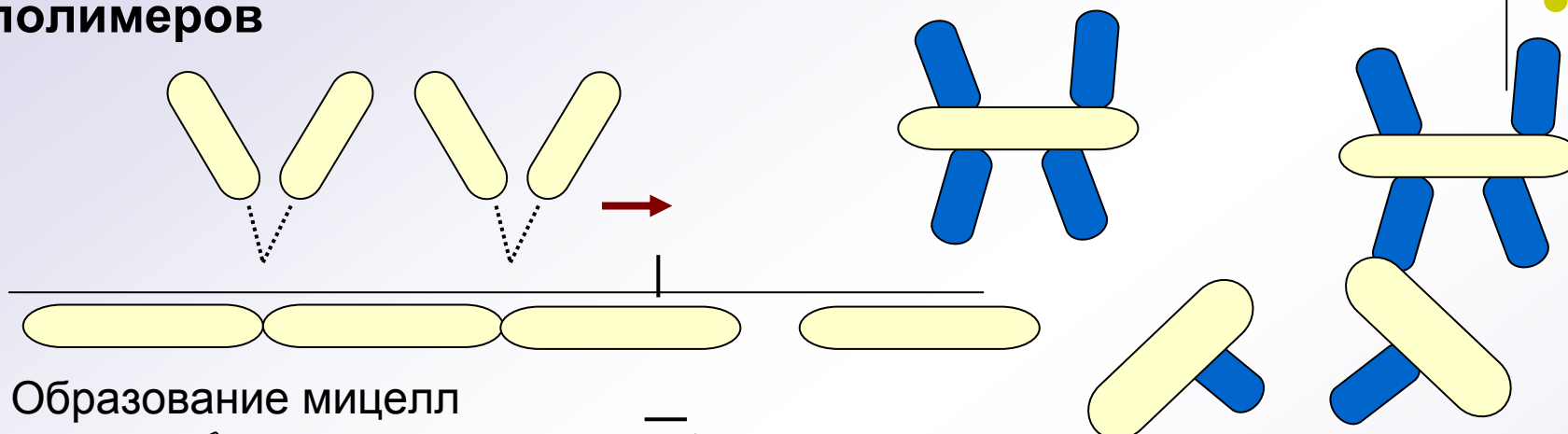
## 2. Получение метастабильных полиморфных модификаций



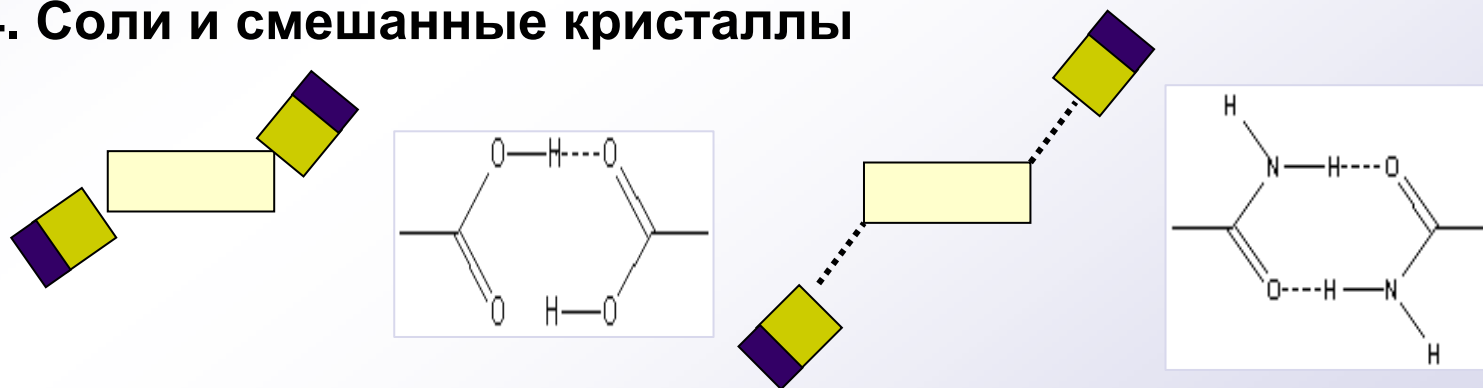
# Перевод АРІ в водорастворимое состояние (Продолжение)



## 3. Образование соединений с поверхностью растворимых полимеров



## 4. Соли и смешанные кристаллы



# Методы получения аморфных состояний в фармации



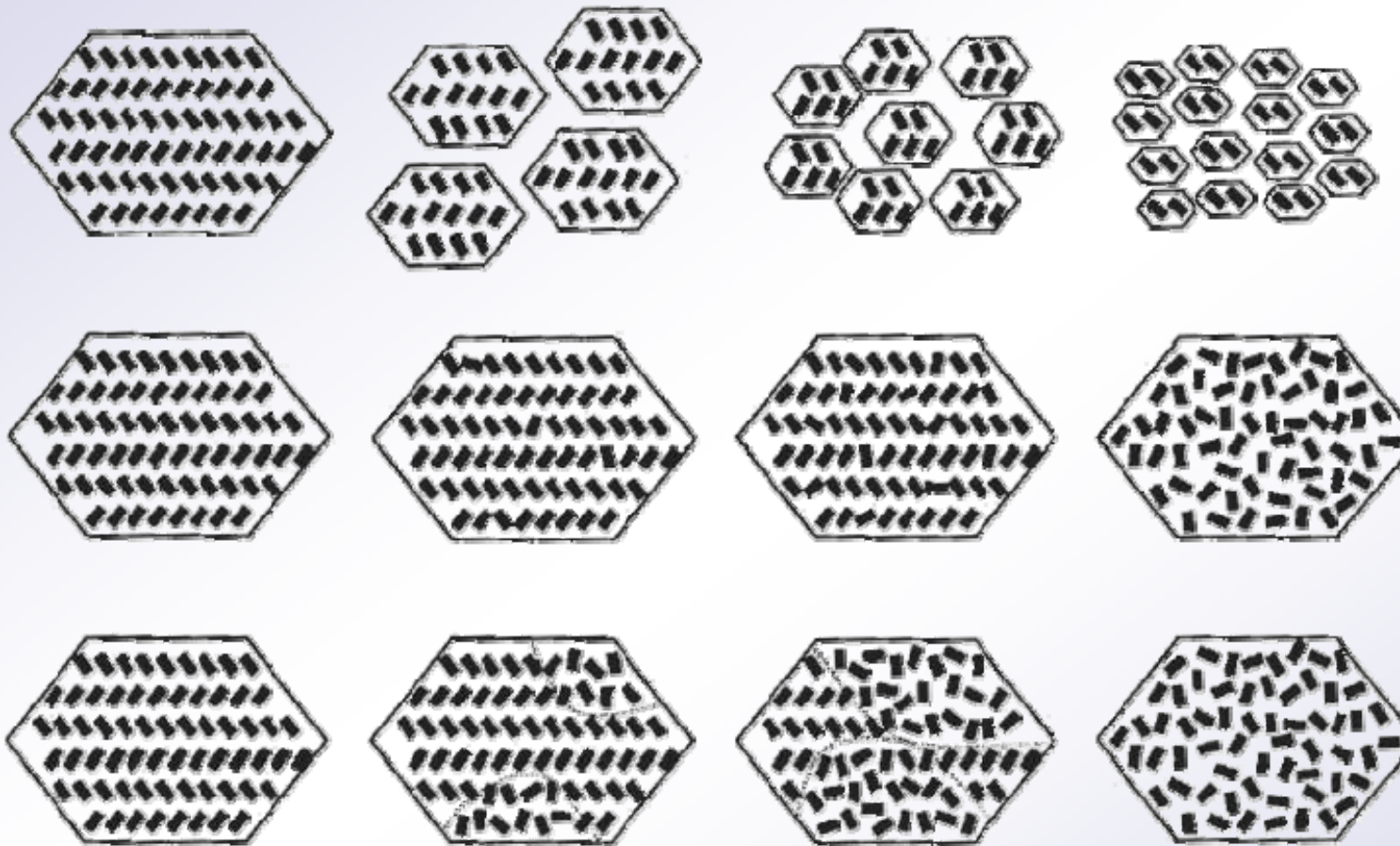
**Расплав**

**Раствор**



**Механическая активация**

# Переход в аморфное состояние



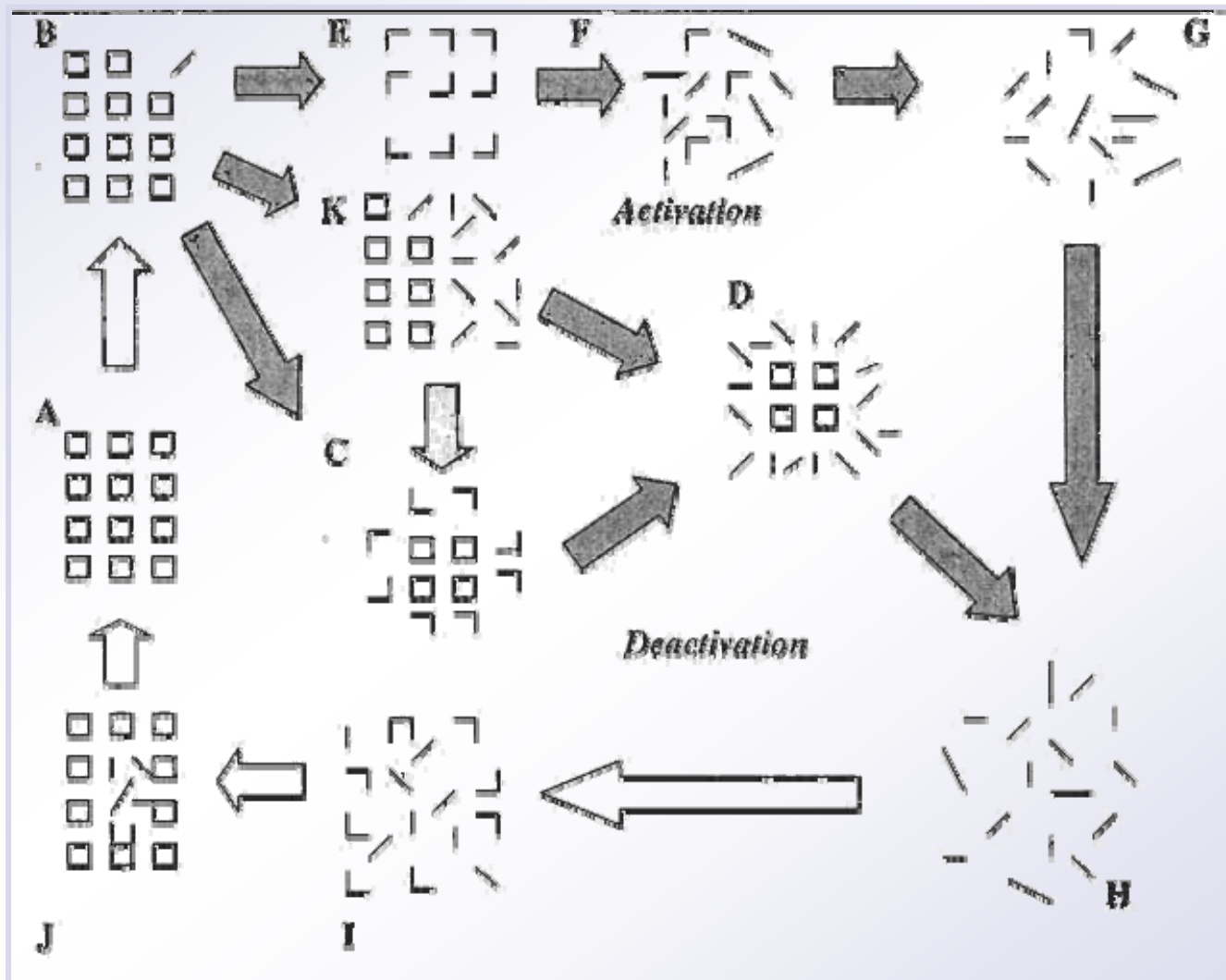
100% crystalline

100% amorphous

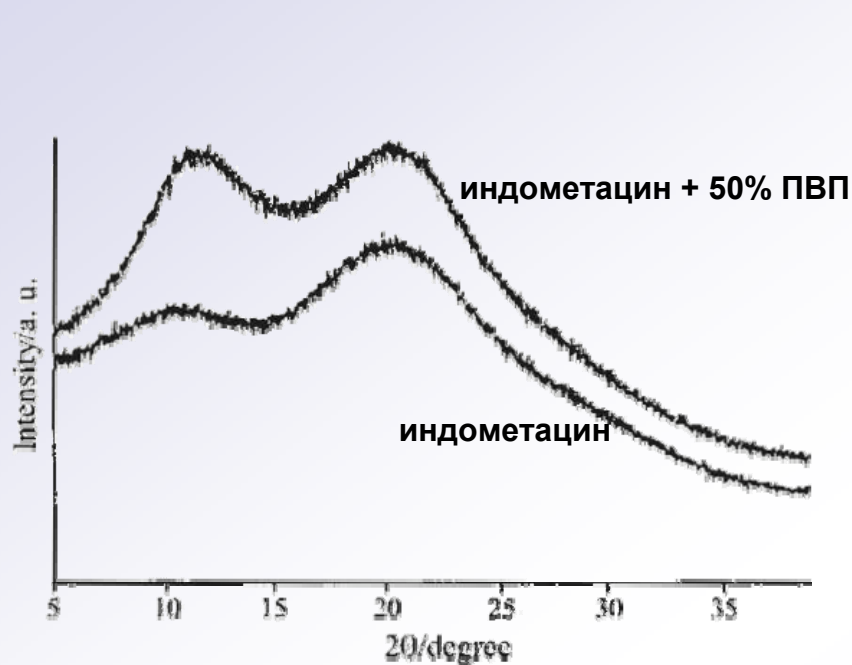




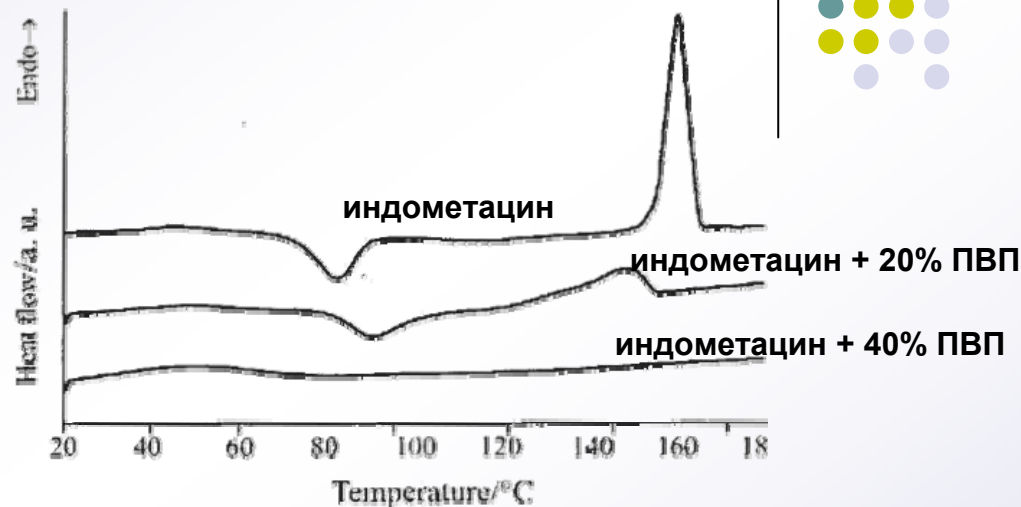
# Различные варианты разупорядочения кристаллов



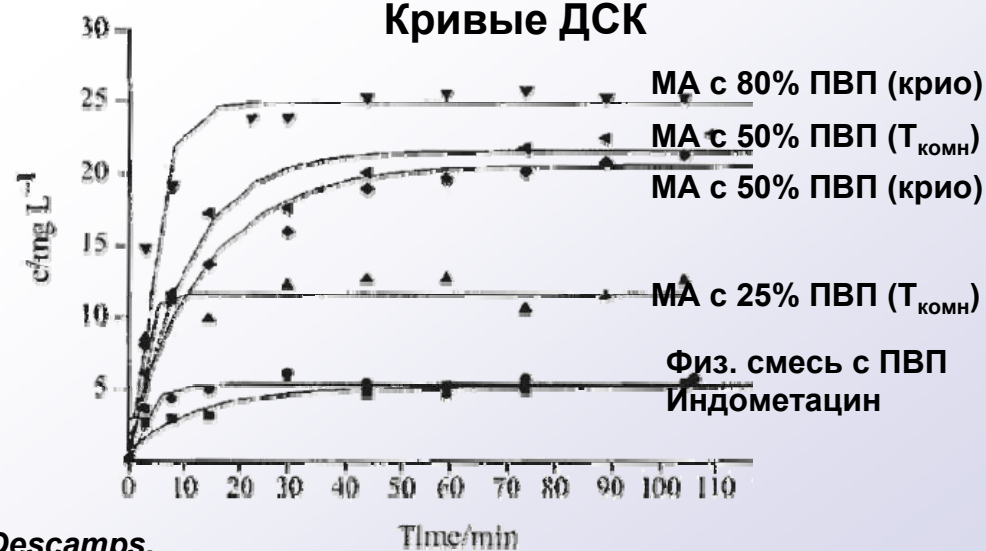
# Аморфизация индометацина при криогенном измельчении



Рентгеновские дифрактограммы



Кривые ДСК

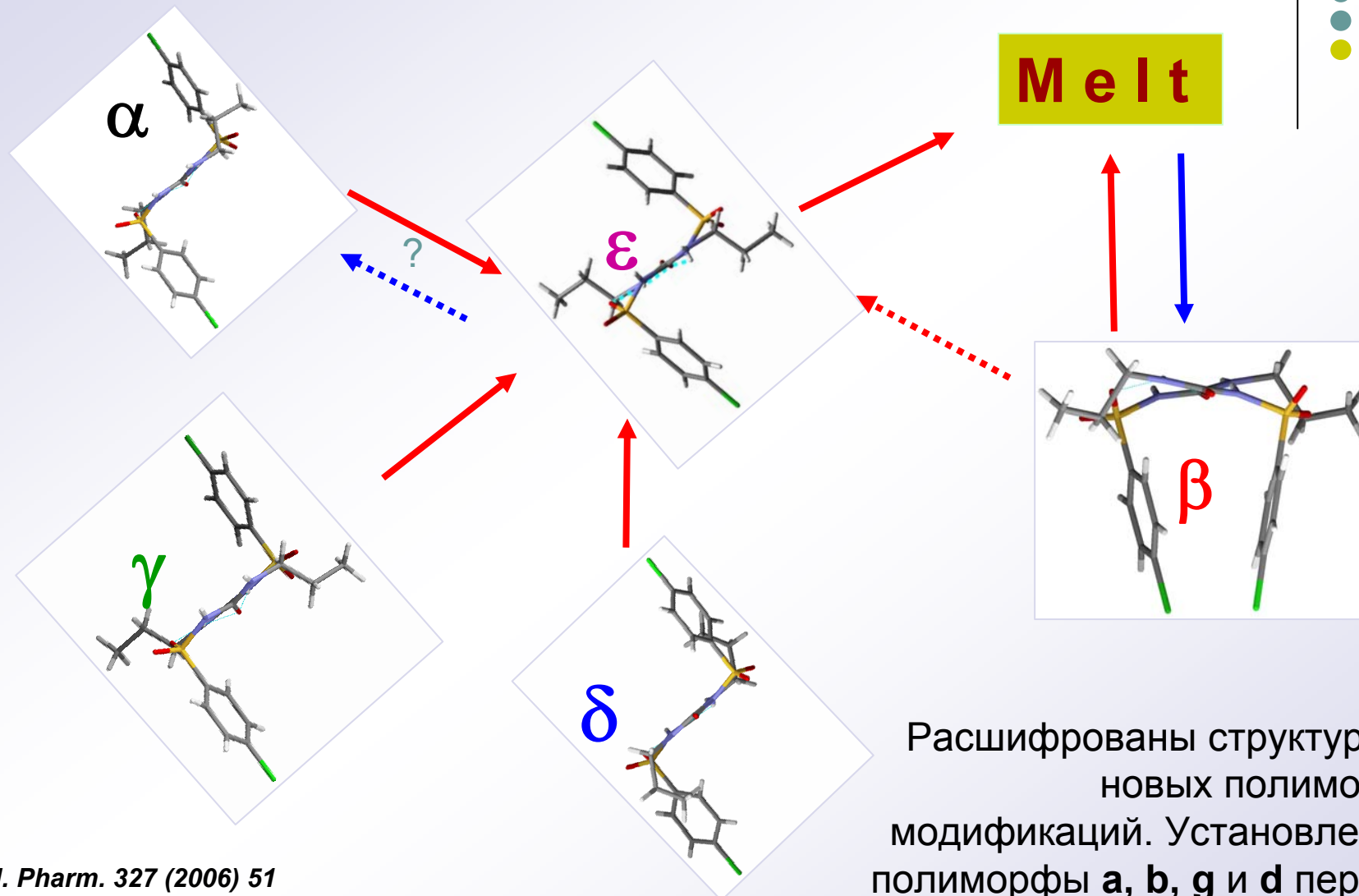


Кривые растворения

*J. Therm. Anal. Cal.*, 89 (2007) 709.

*T.P. Shakhtshneider, F.Danede, F.Capet, J.F.Willart, M. Descamps, L.Paccou, E.V. Surov, E.V. Boldyreva, V.V. Boldyrev*

# Полиморфизм хлорпроамида: структура и переходы



Расшифрованы структуры трех новых полиморфных модификаций. Установлено, что полиморфы **a**, **b**, **g** и **d** переходят в **e**-форму при нагревании.

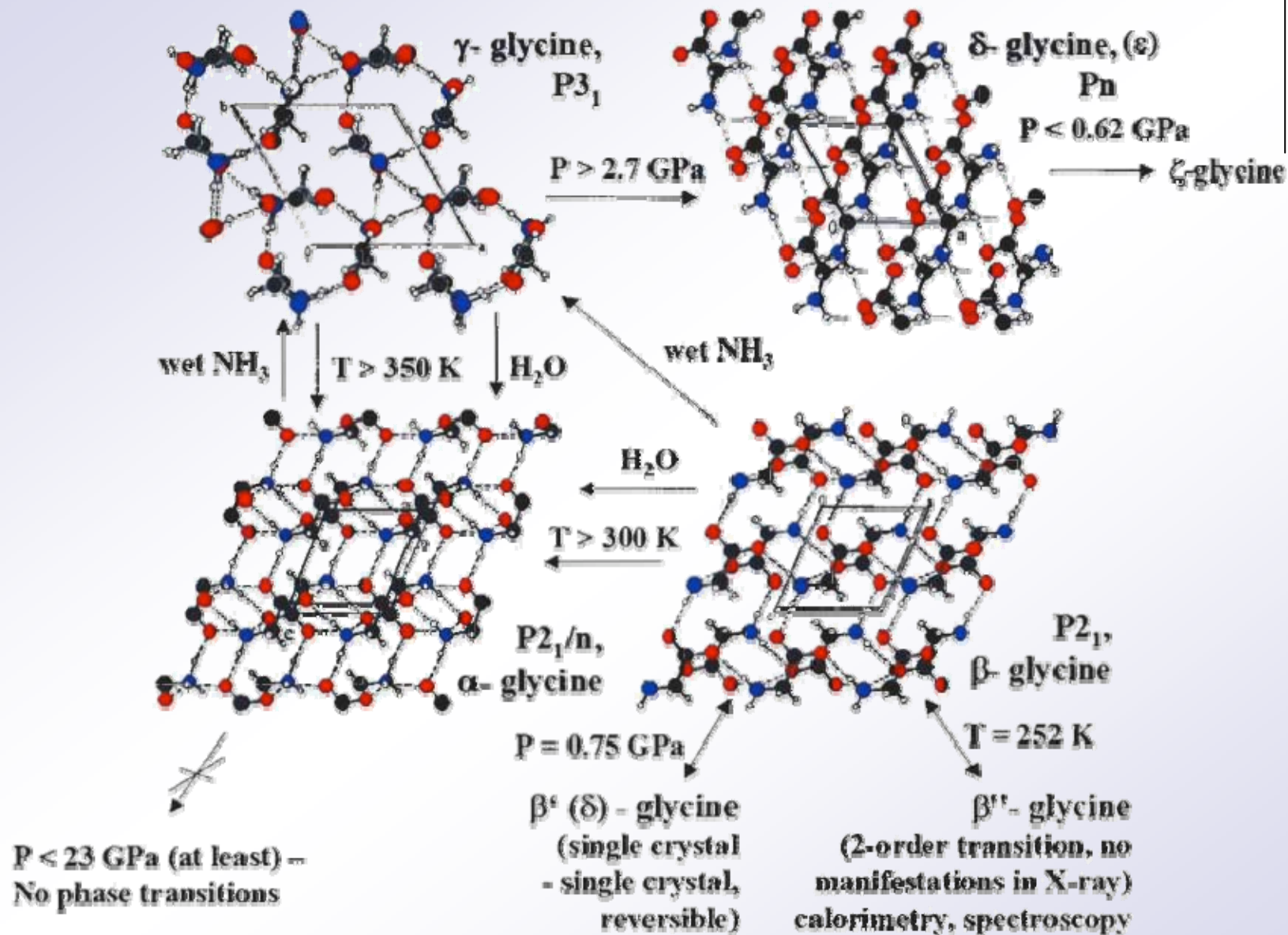
*Int. J. Pharm.* 327 (2006) 51

*E. Boldyreva, V. Dmitriev, B.C. Hahcock.*

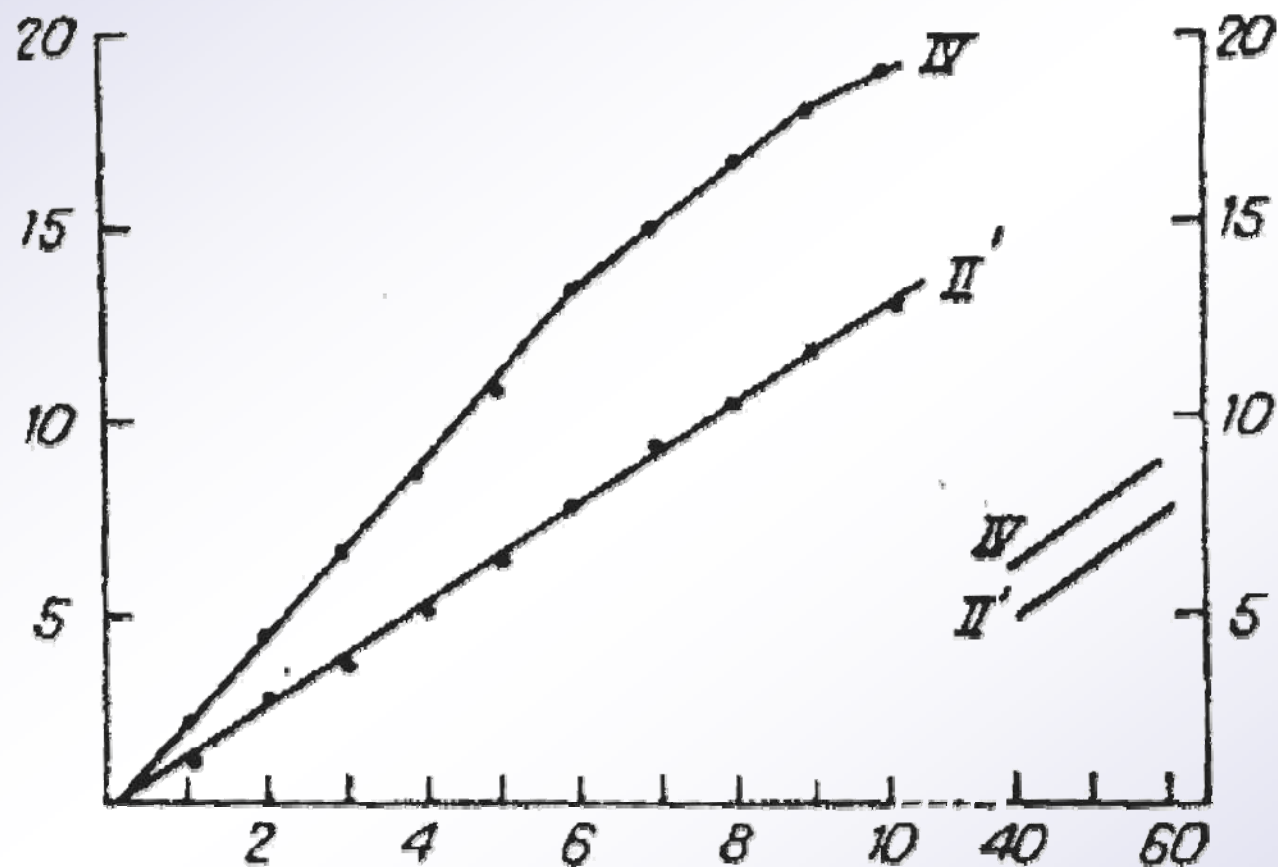
*Acta Cryst.*, C63 (2007) №355

*T.N. Drebushchak, N.V. Chukanov, E.V. Boldyreva*

# Полиморфизм глицина

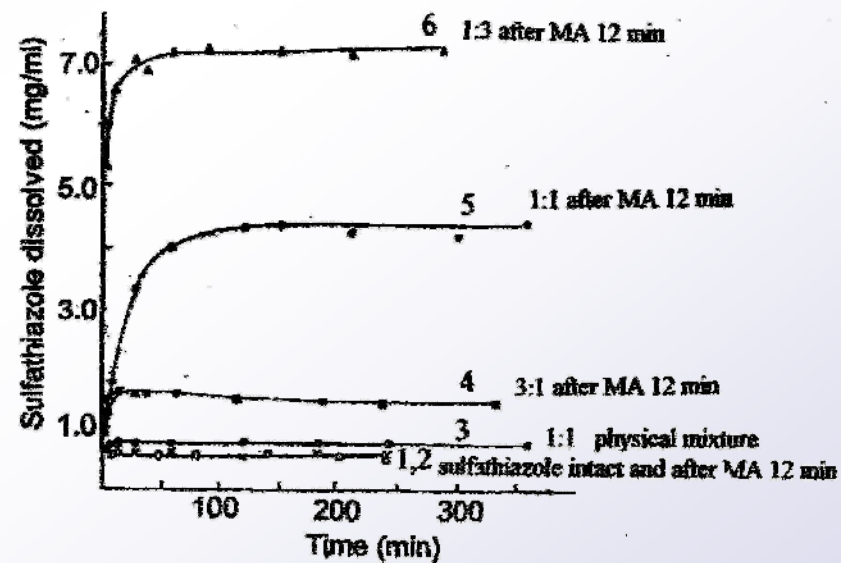
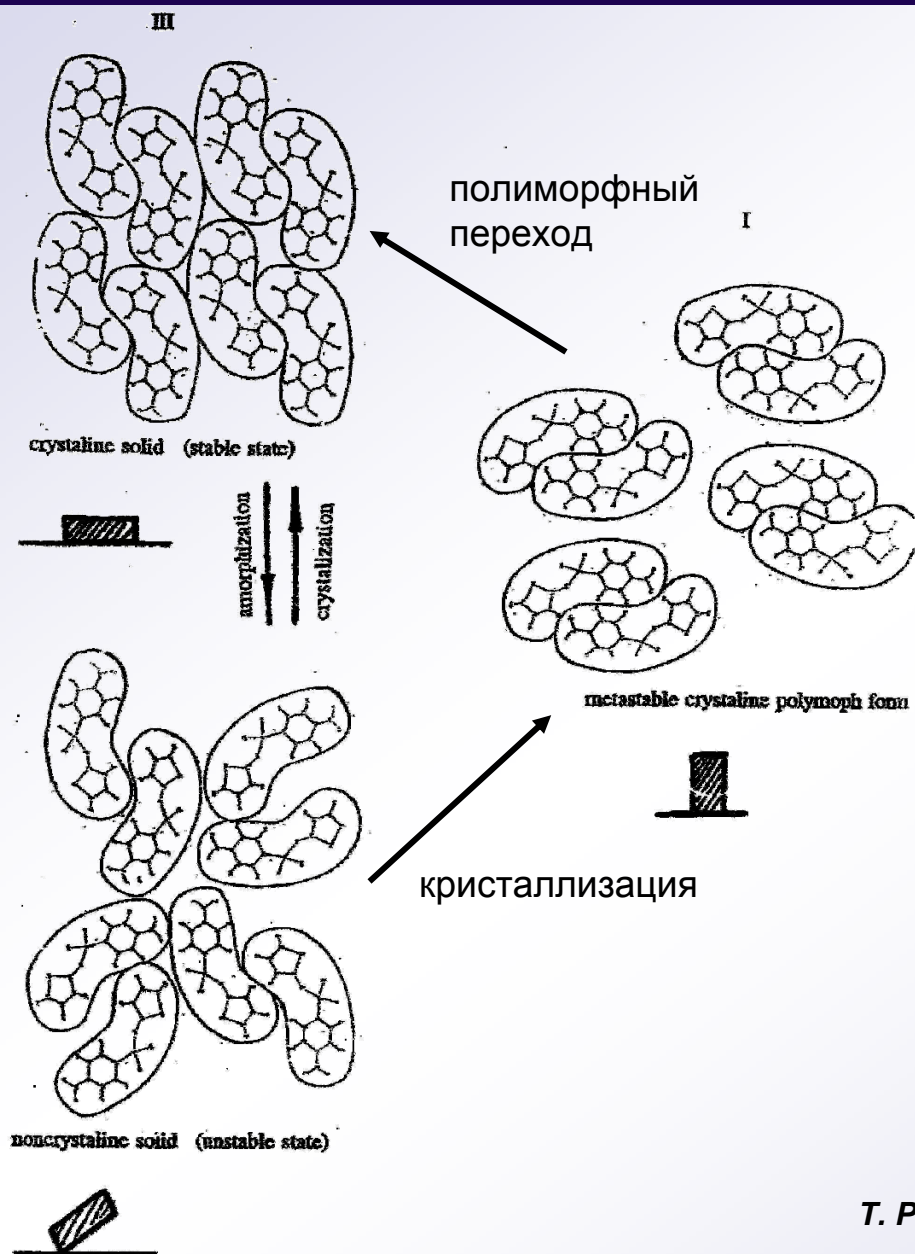


# Растворимость полиморфных модификаций сульфатазолола



Скорости растворения модификаций II' и IV сульфатазолола  
в воде при 35 °С.

# Полиморфные переходы в сульфатиазоле при механической активации

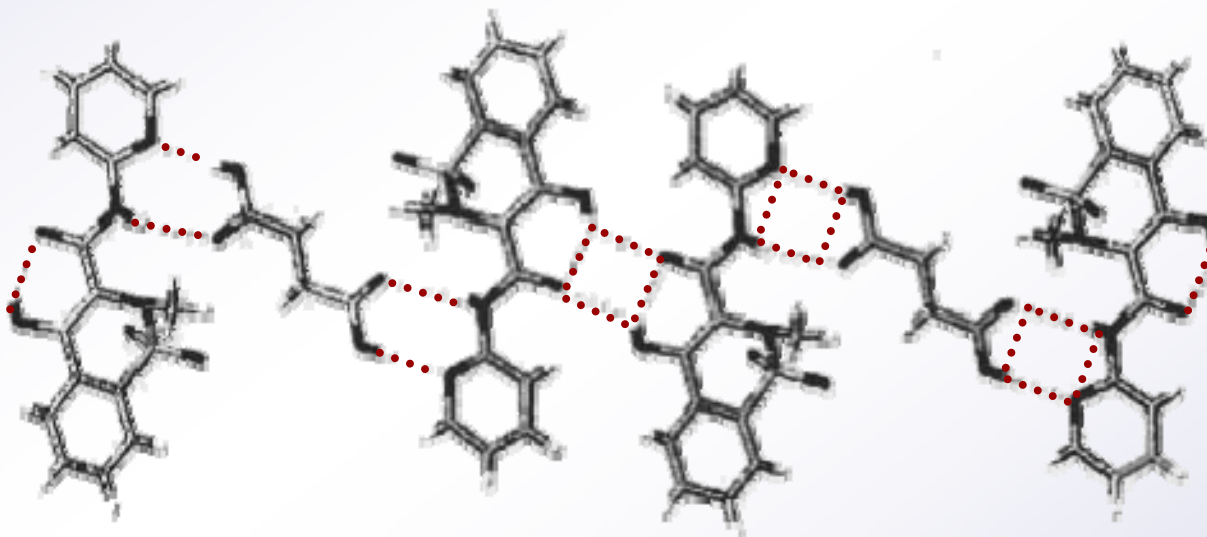


Кривые растворения

# Смешанные кристаллы пироксикама



Таутомерные формы пироксикама

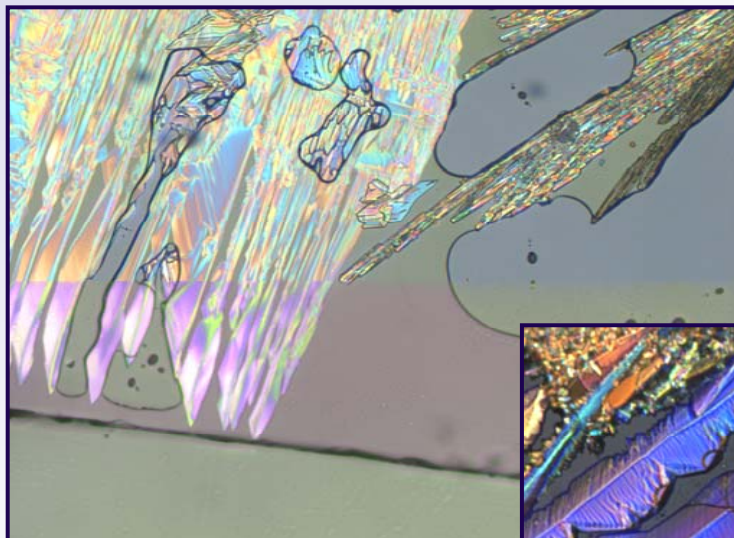


Структура смешанных кристаллов пироксикам – янтарная кислота (2:1)

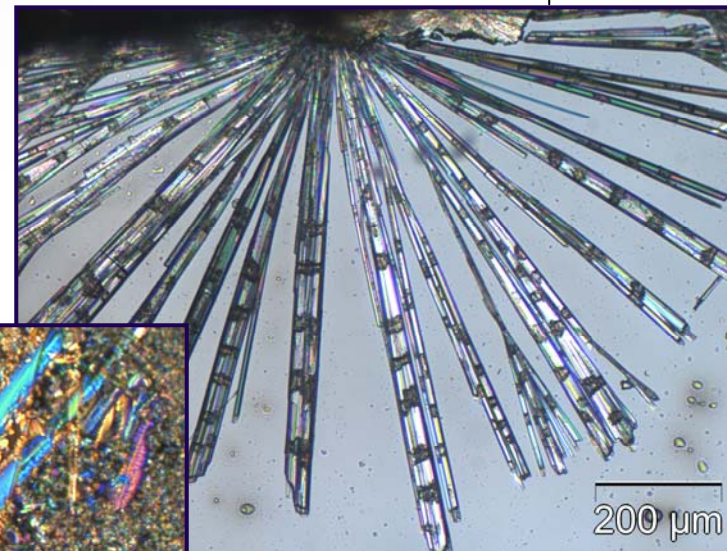
# Синтез смешанных кристаллов пироксикама с карбоновыми кислотами



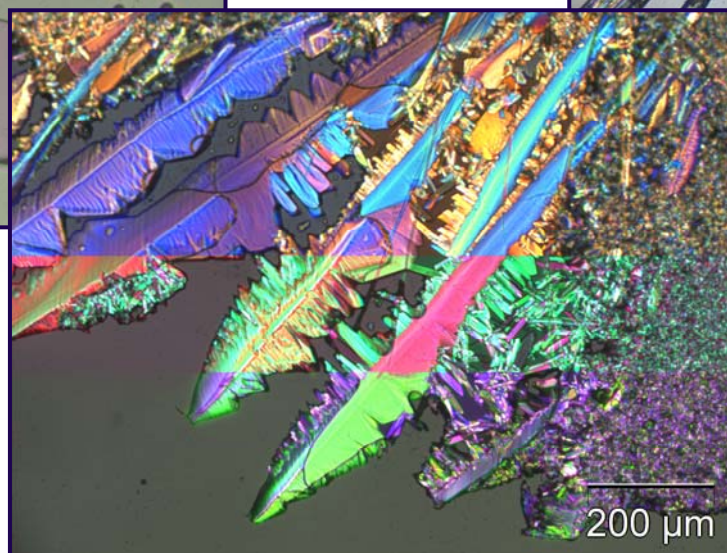
Смешанные кристаллы получены методом совместного плавления



Пироксикам – янтарная кислота



Пироксикам – малоновая кислота

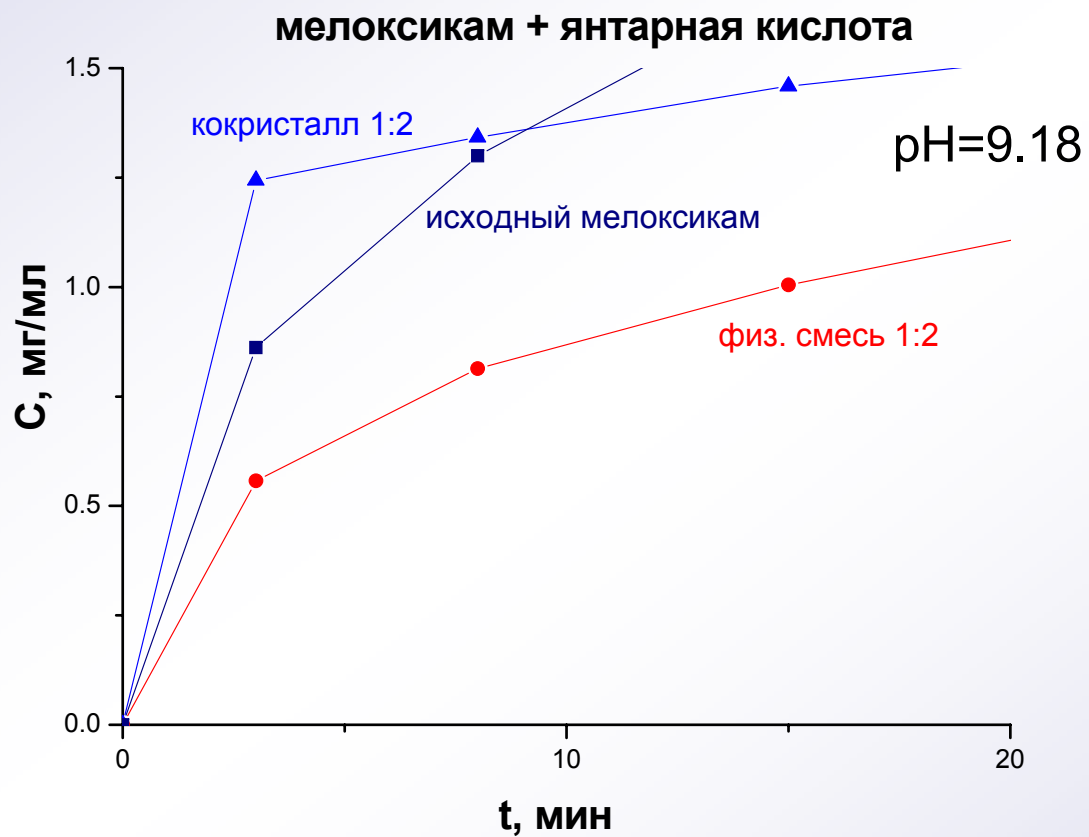


Пироксикам – щавелевая кислота

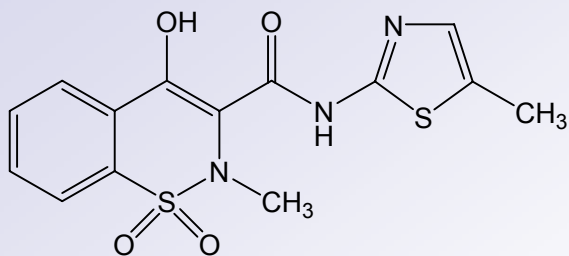
*T.P. Shakhtshneider, K. Fucke, E.V. Boldyreva, U. Griesser  
ИХТТМ, НГУ, Университет Инсбрука (Австрия)*



# Кинетические кривые растворения смешанных кристаллов мелоксикама

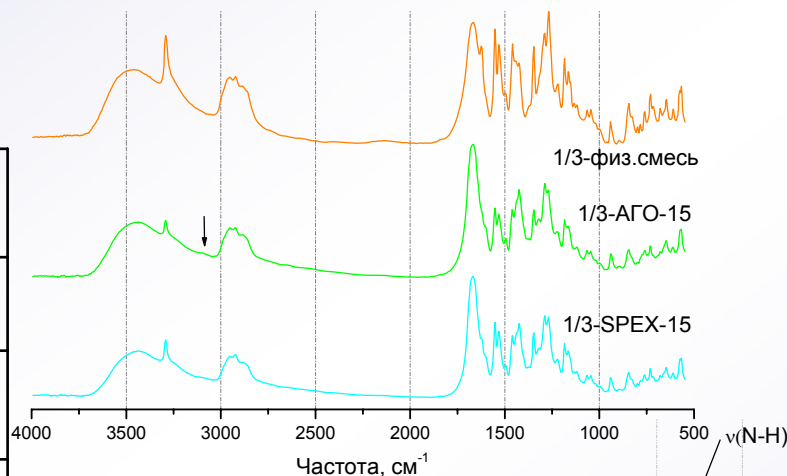


# Композиты мелоксикама с вспомогательными веществами



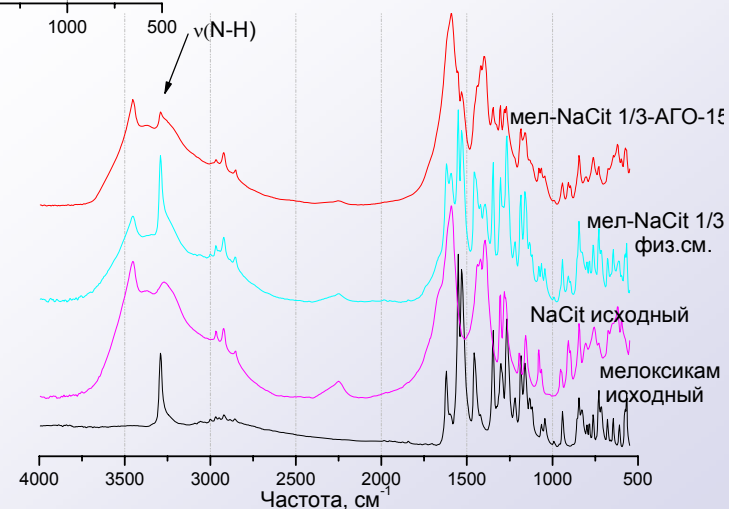
Растворимость исходного ЛВ – 0,03 мг/мл

Носитель	Растворимость, мг/мл
хитозан	0,08
ГПМЦ	0,06
ПЭГ	0,08
ПВП	0,1
лактоза	0,05
крахмал	0,04
NaCit	0,38



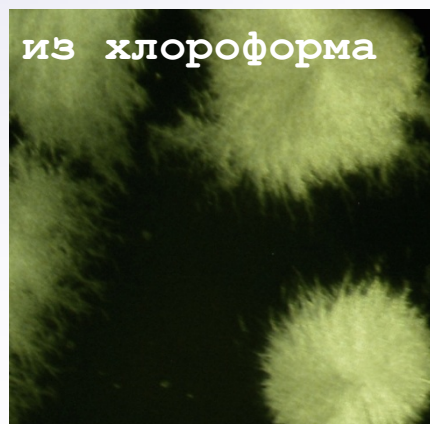
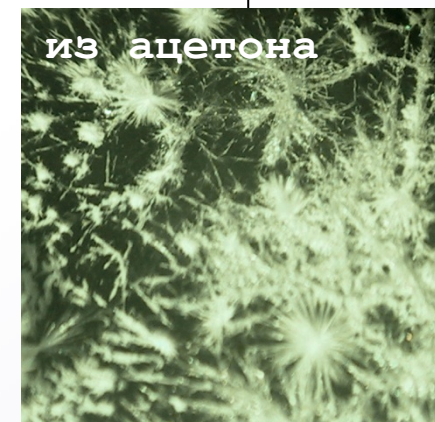
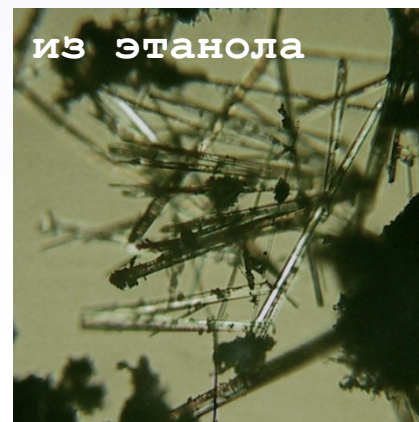
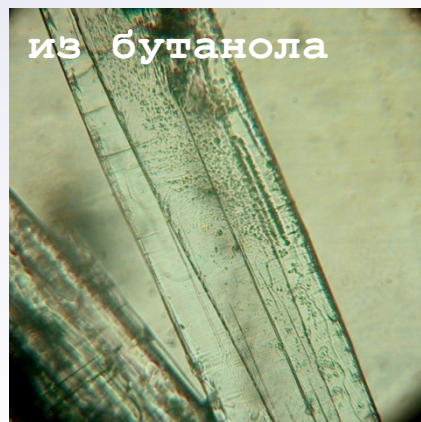
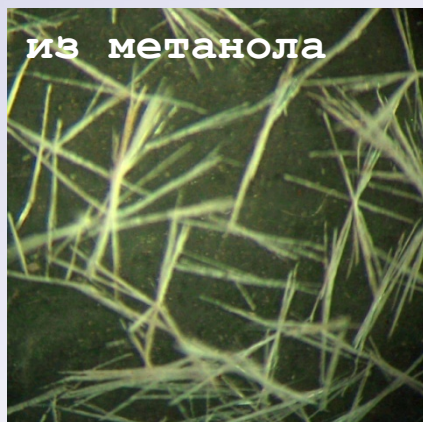
ИК-спектры мелоксикама - ПВП

ИК-спектры мелоксикама – цитрат натрия



Механическая активация мелоксикама с вспомогательными веществами приводит к увеличению скорости растворения ЛВ и его концентрации в растворе в результате взаимодействия компонентов.

# Синтез сольватов бетулина



На основании дифрактометрических и термоаналитических данных для продуктов перекристаллизации бетулина из восьми растворителей установлено существование четырех полиморфных и четырех псевдополиморфных модификаций бетулина.

# 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

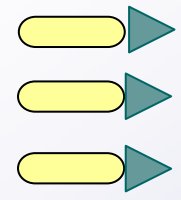
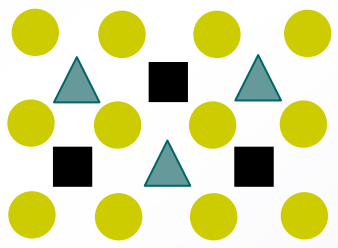
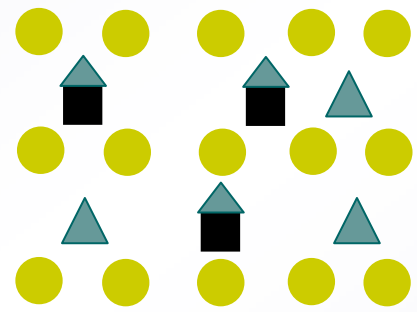
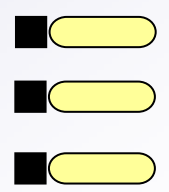
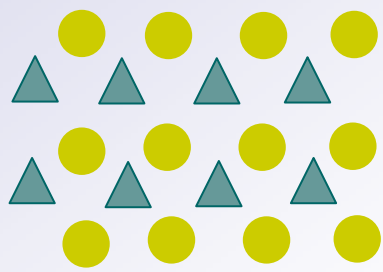
## Choose from 4 interactive workshops:

- 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

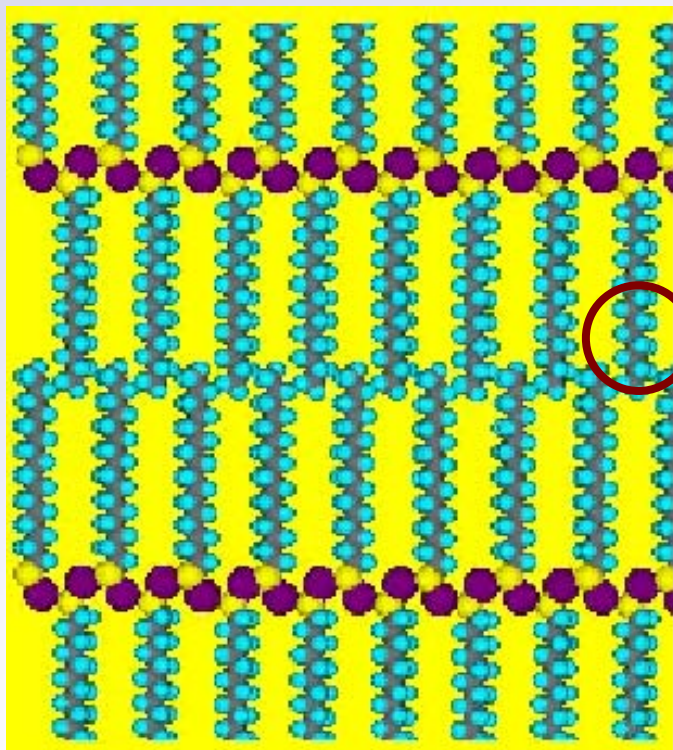


# Применение химии твердого тела в синтезе API

Топотаксия ТВ + ж<sub>1</sub> → ТВ + ж<sub>2</sub>

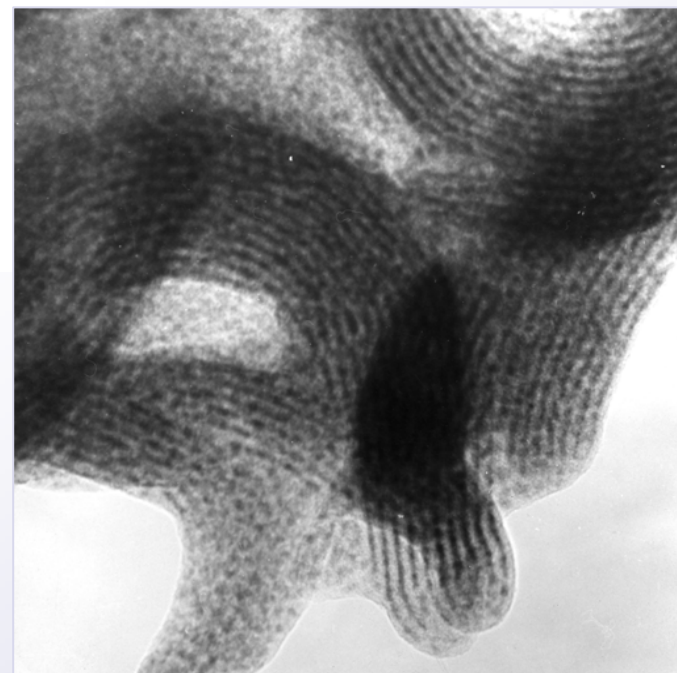
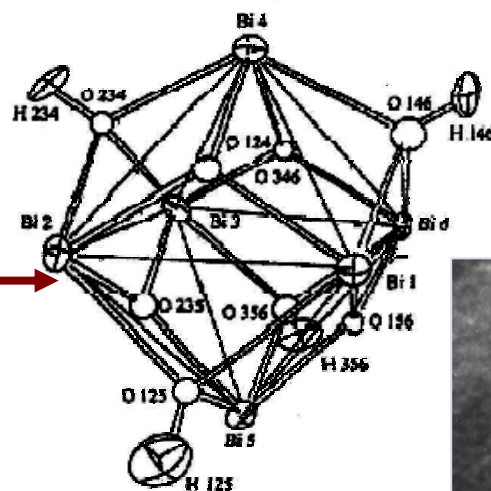


# Синтез наноразмерных частиц металлического висмута



Структура карбоксилатов  
висмута

Полиядерный комплекс  $\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4^{6+}$



Нанокристаллические частицы висмута, образующиеся при  
термическом разложении, упорядочены в слои

# Сравнительная антимикробная активность наночастиц серебра и висмута



№ п/п	Препарат	Тест - штаммы			
		Кишечная палочка	Золотистый стафилококк	Синегнойная бактерия	Картофельная палочка
1	Цеолит чистый	–	–	–	–
2	Цеолит + Ag (0.5 %)	+	++	+	++
3	Цеолит + Bi (0.5 %)	–	+	+	++

– отсутствие активности, + слабая активность, ++ средняя активность, +++ сильная активность.



# Сравнительная анимикробная активность препаратов серебра и висмута

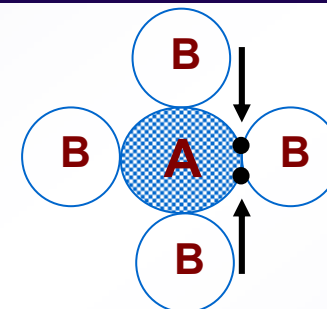


№ п/п	Препарат	Тест - штаммы			
		<i>Кишечная палочка</i>	<i>Золотистый стафилококк</i>	<i>Синегнойная бактерия</i>	<i>Картофельная палочка</i>
1.	Цеолит + Вi цитрат	+	+	+++	+++
2.	Цеолит + Вi галлат	-	+	+++	+++
3.	Цеолит + Вi оксогидроксолаурат	-	++	++	+++

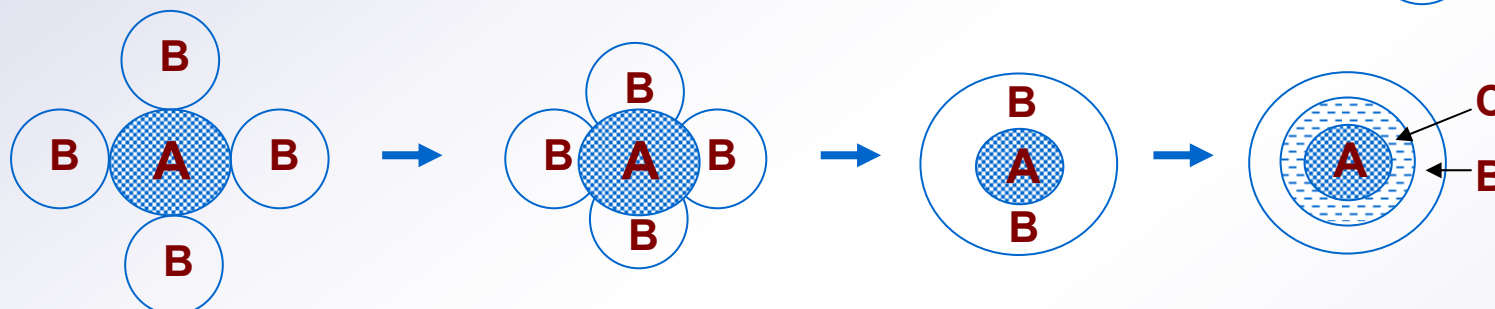
– отсутствие активности, + слабая активность,  
++ средняя активность, +++ сильная активность.

# Синтез АРІ путем реакции твердое + твердое = твердое

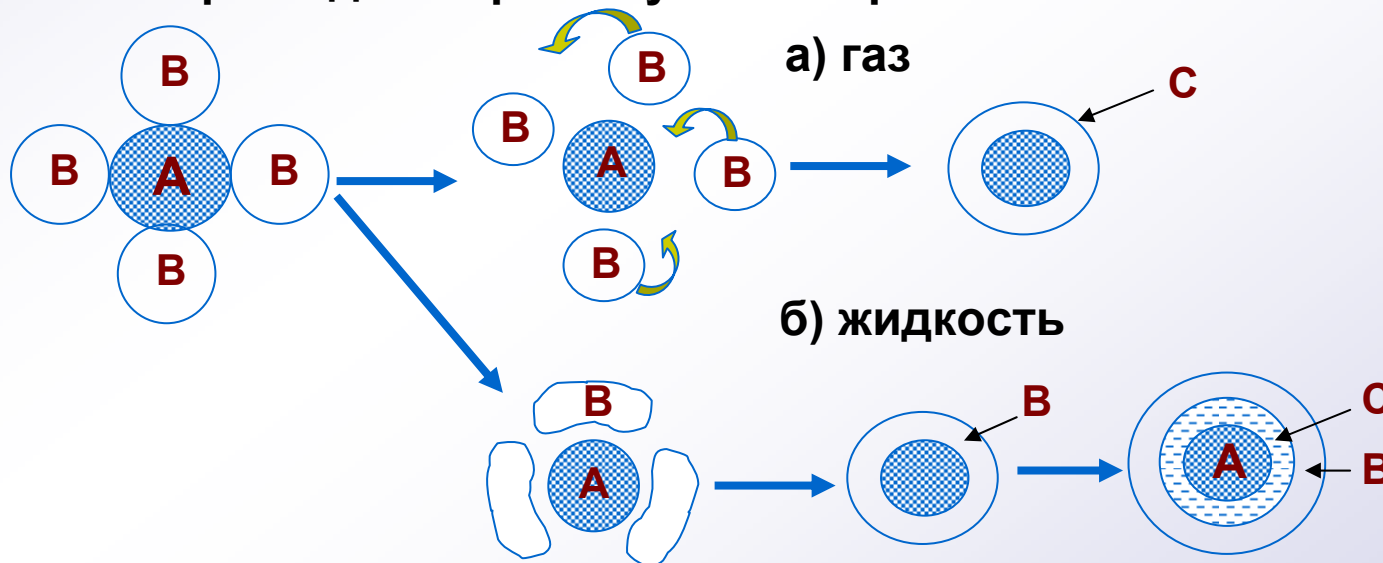
(W. Komatsn, C. Wagner)



Роль числа контактов и их площади



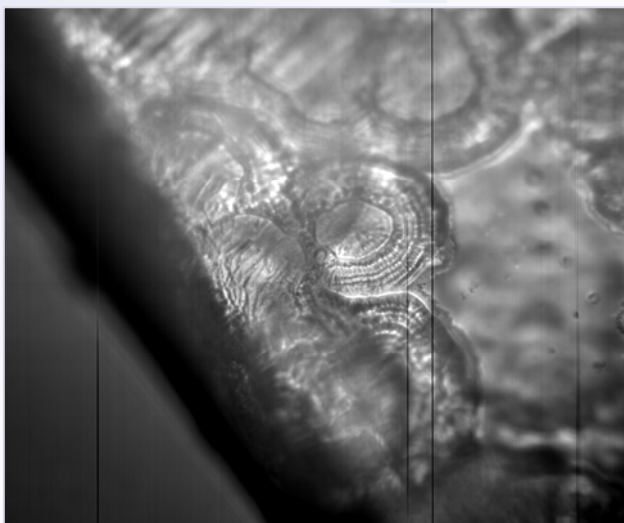
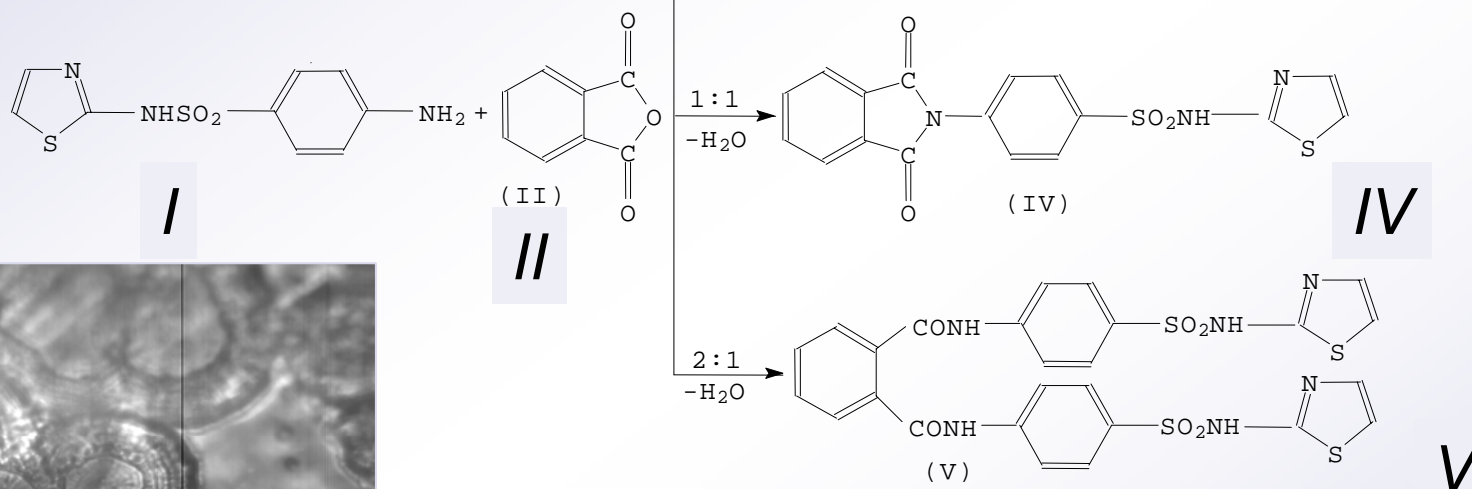
Роль флюидной промежуточной фазы



# «Сухой синтез» фталазола



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



Поверхность сульфатазиола после взаимодействия с парами фталевого ангидрида (105 С).

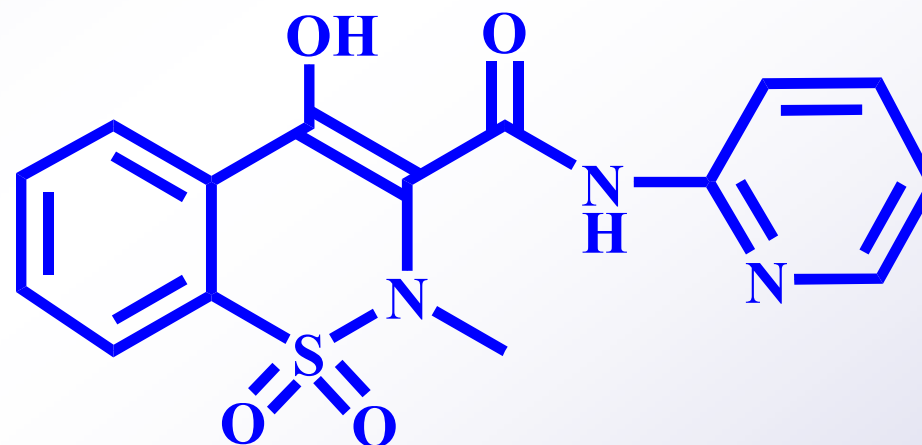
Реакция (I)<sub>ТВ</sub> + (II)<sub>Газ</sub> останавливается из-за образования корки твердого продукта (III).

Твердофазный синтез фталазола:

- сокращение времени синтеза до 15 минут,
- не требуется растворителей
- **более чистый продукт (III), выход 97%**

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

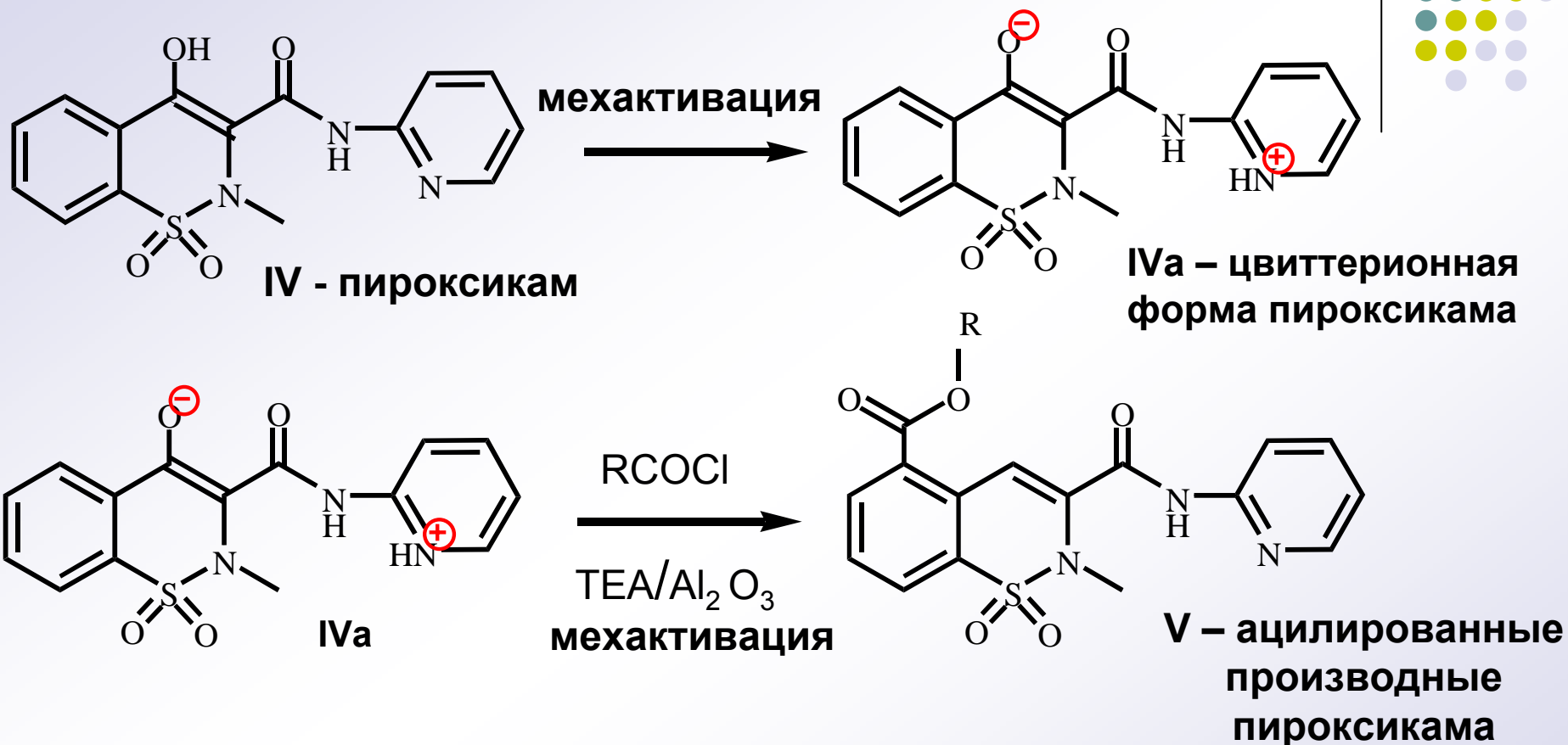
# ПИРОКСИКАМ – нестероидное противовоспалительное средство



**Побочный эффект** при длительном приеме пироксикама – изъязвление слизистой желудка

**Для ацилированных производных пироксикама побочный эффект снижен**

# Схема механохимического ацилирования пироксикама



## Преимущества

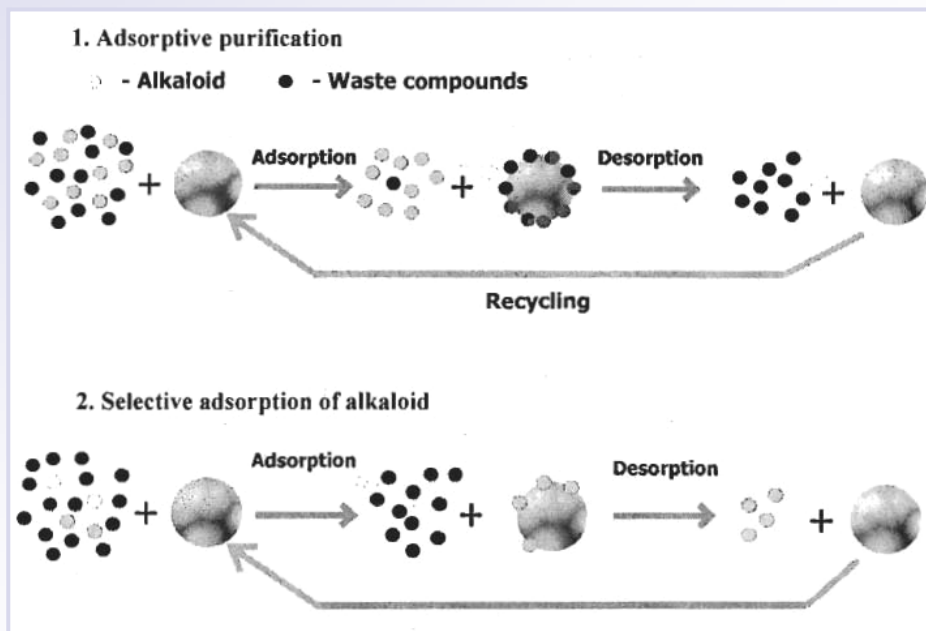
*перед синтезом с использованием растворителя:*

- **Отсутствие токсичного хлорсодержащего растворителя ( $\text{CCl}_4$ )**
- **Короткое время реакции (40 минут вместо 8 часов)**

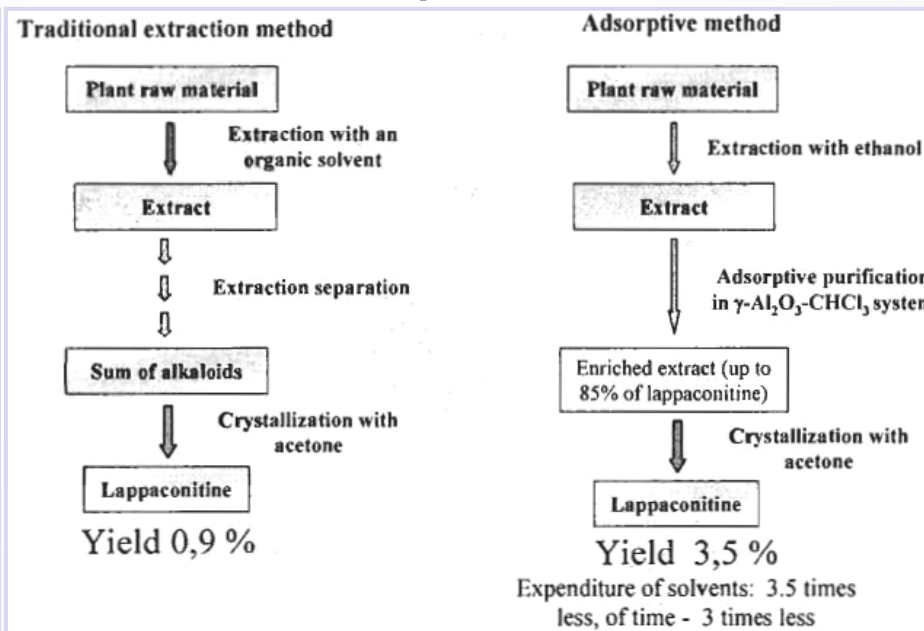
# Выделение алкалоидов из растительного сырья



## Адсорбционные методы выделения алкалоидов



## Выделение лапаконитина из корней *Aconitum septentrionale* Koelle



# Выделение алкалоидов из растительного сырья

(Продолжение)



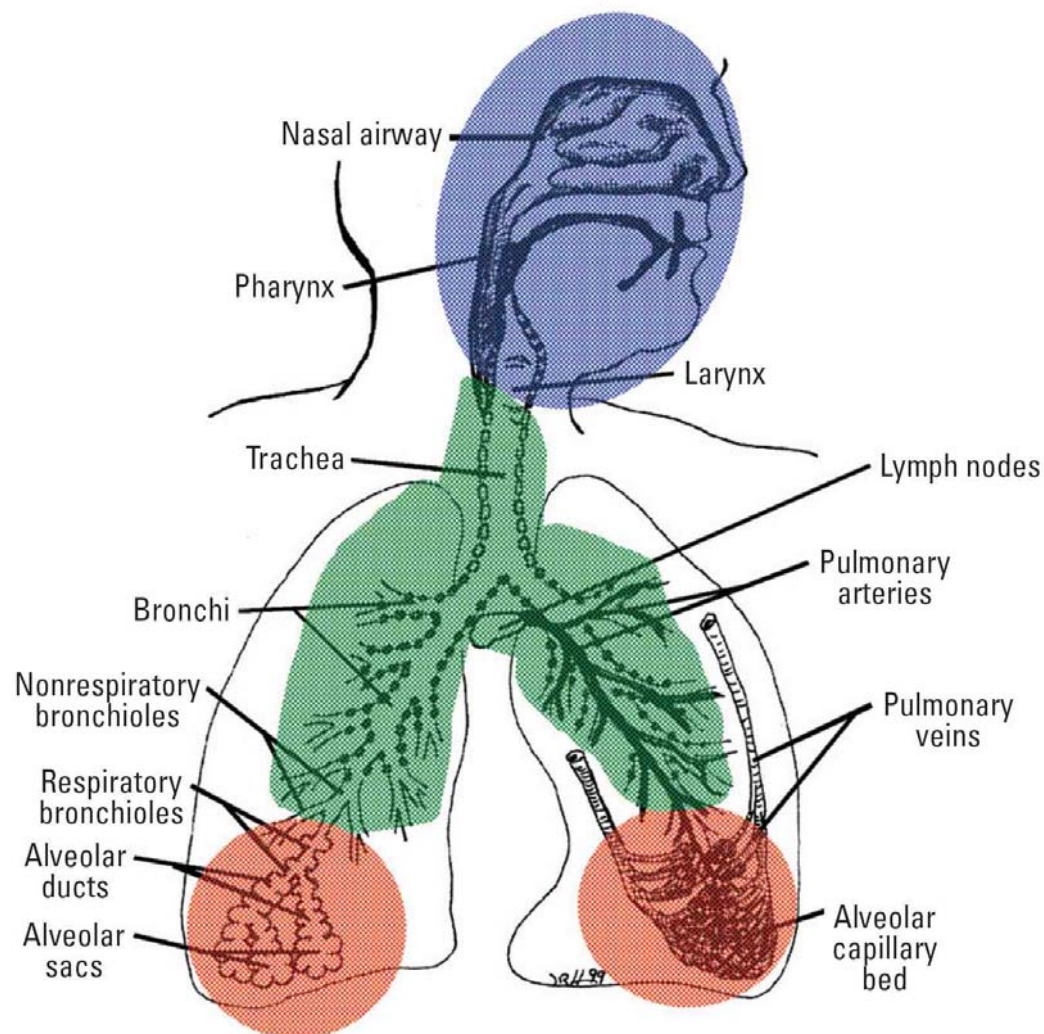
Natural product	Traditional method, yield %	Mechanochemical approach, yield %
Lappaconitine	0.30	1.30
Berberine	0.77	2.00
Theobromine	0.49	1.27
Sesquiterpene lactones	2.00	5.00



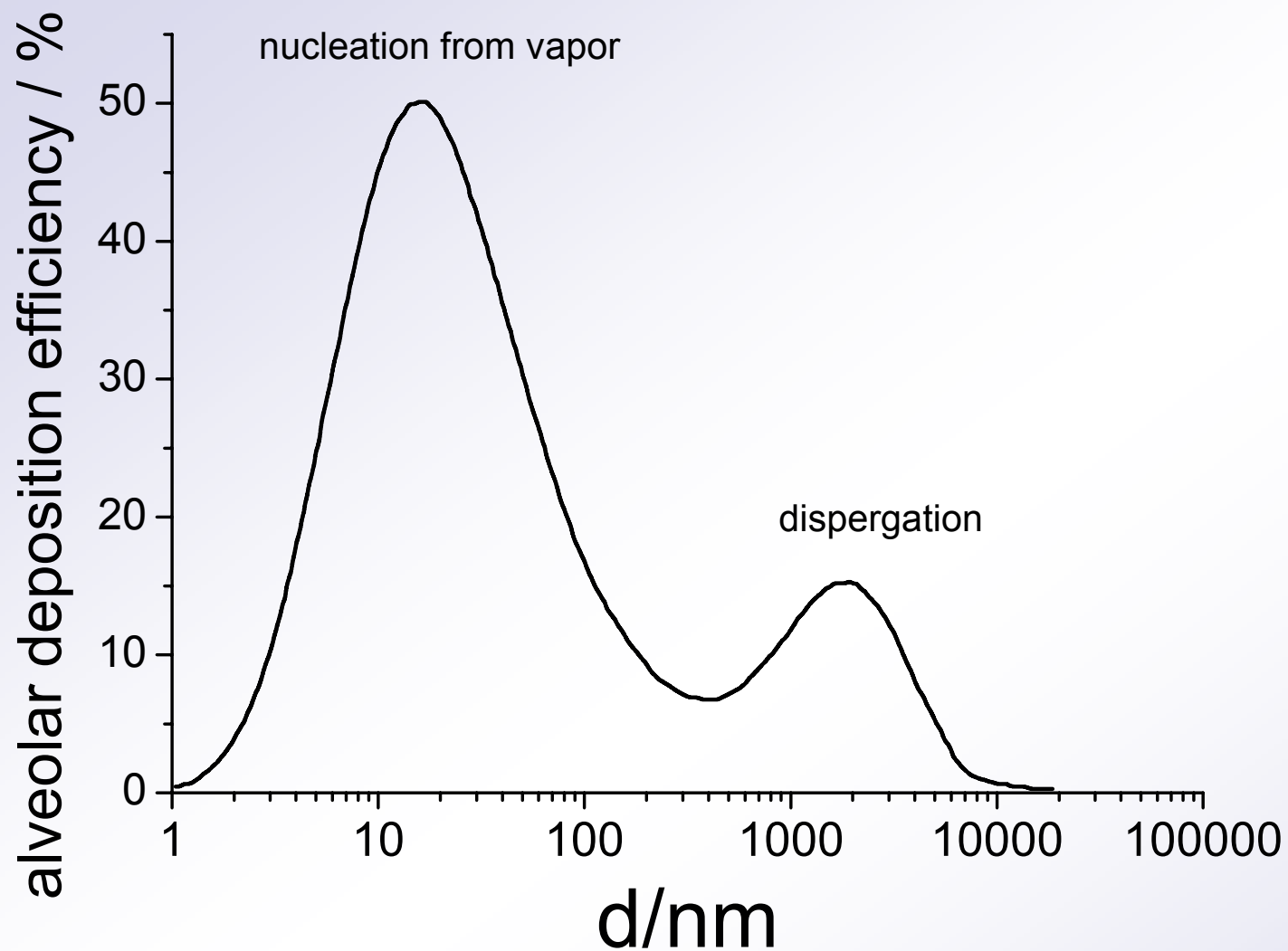
The administration of systemic drugs directly into the respiratory tract is a good alternative to the oral and injection therapy

Target: Alveolar region

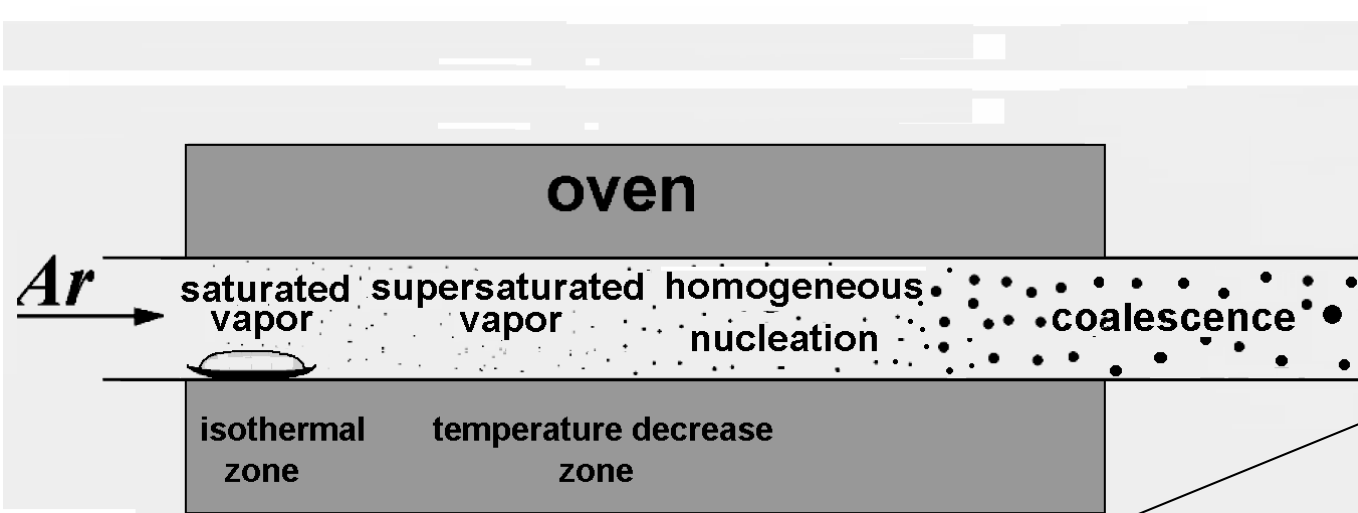
Advantages: high surface area of alveolar saccules, easy pass to the systemic circulation; Eliminates the losses in gastroingestial tract and/or the high metabolism in liver. In contrast to the injection therapy inhalation is not associated with pain.



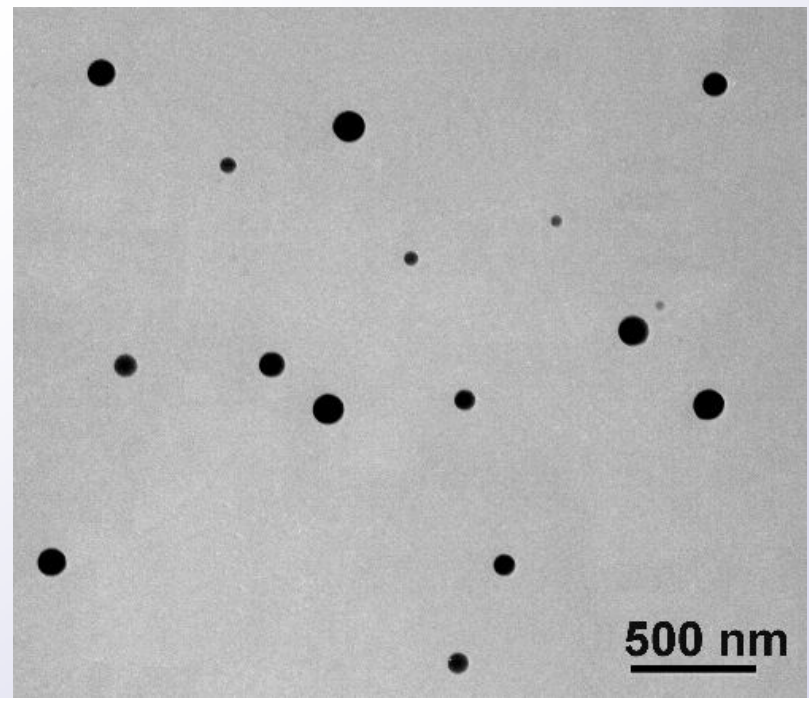
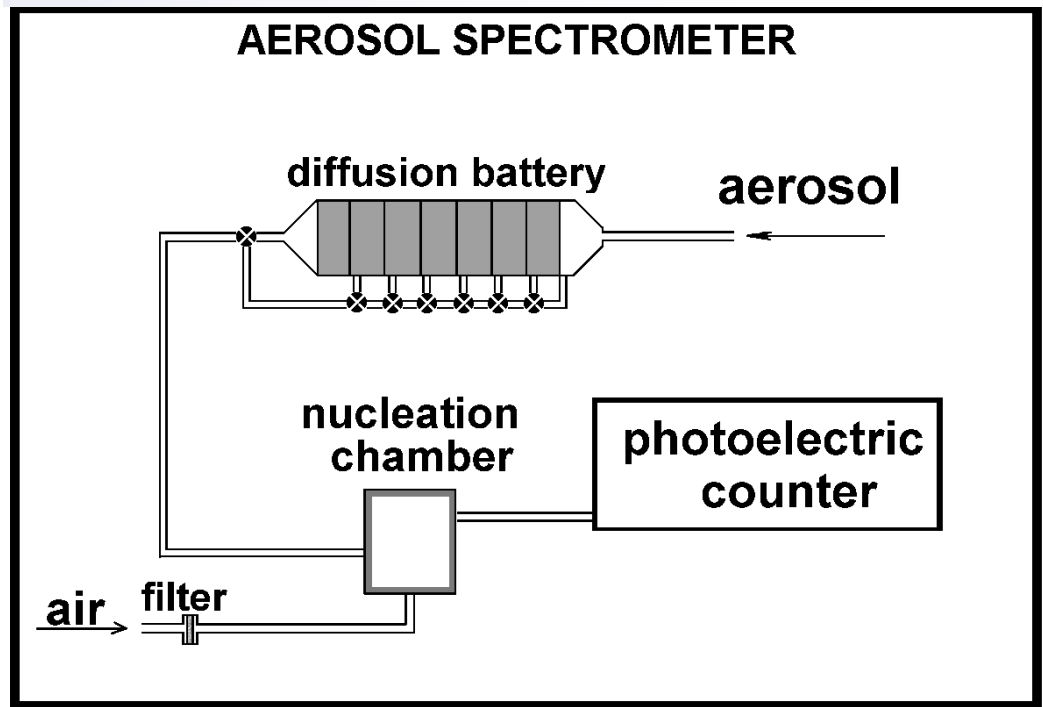


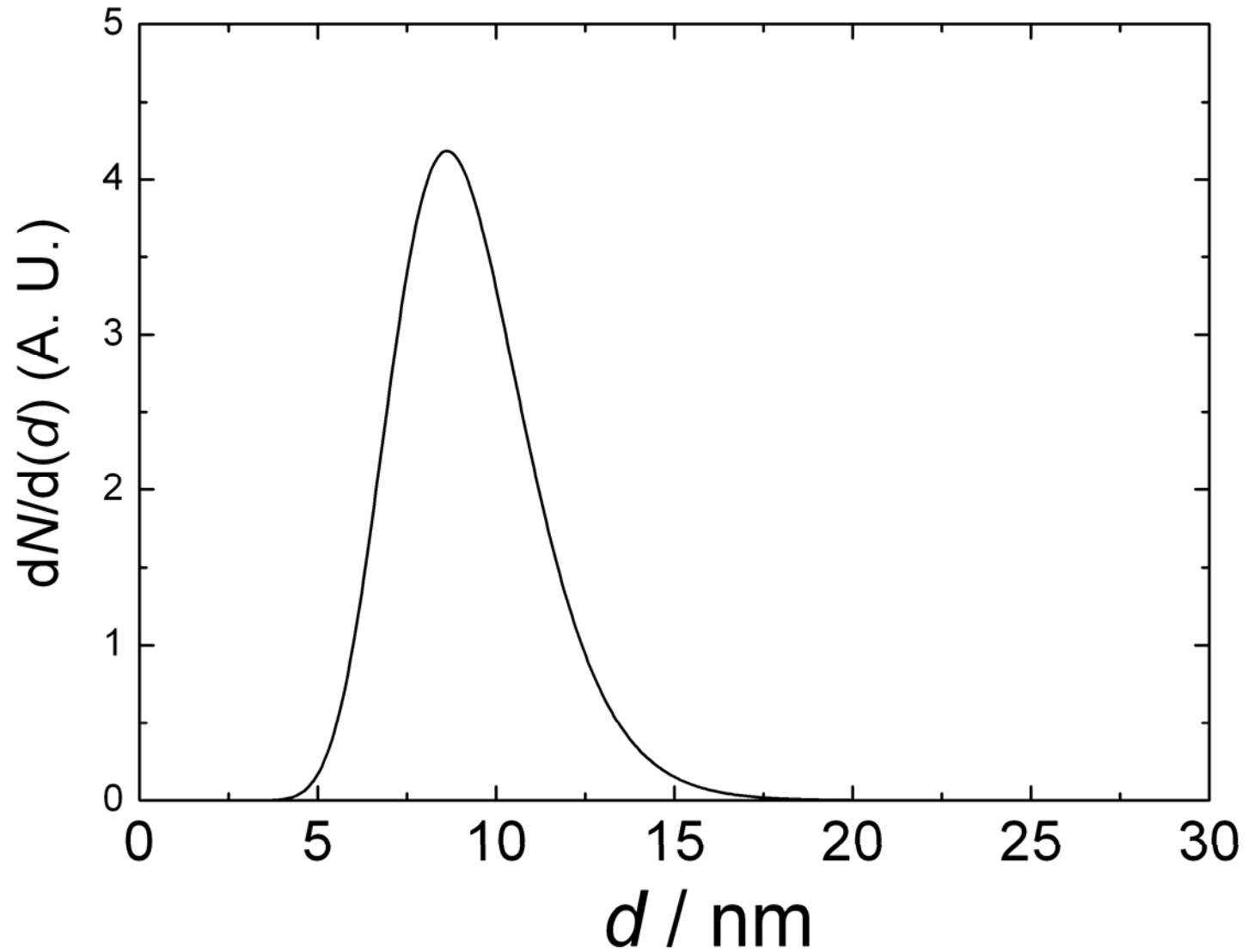


Aerosol deposition efficiency to the alveolar region as a function of particle diameter (Report from the Advisory Group on Non-ionising Radiation and its Ad Hoc Group on Corona Ions: "Particle deposition in the vicinity of power lines and possible effects on health." NRPB Vol. 15, No. 1, 2004)

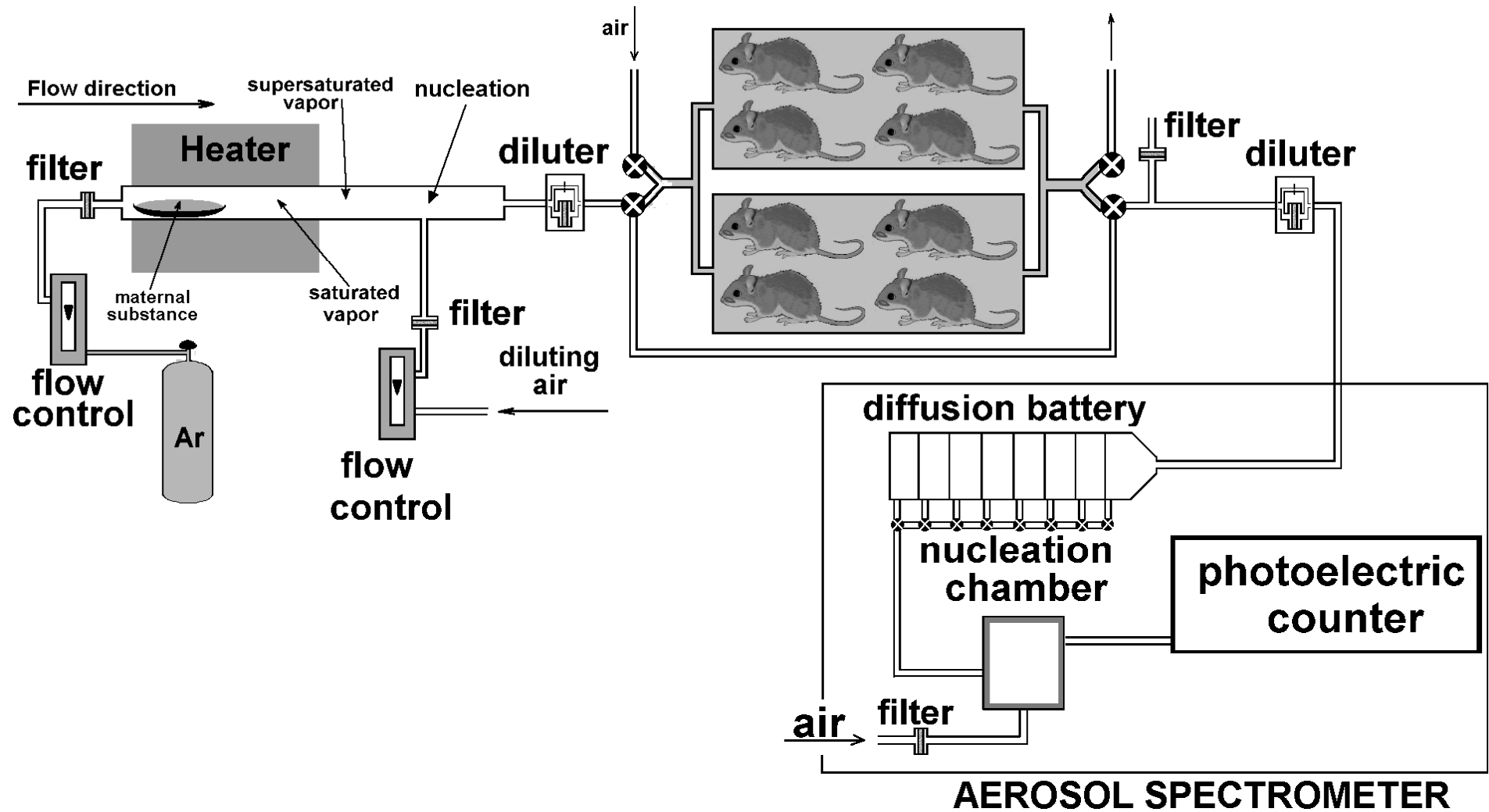


**TEM**

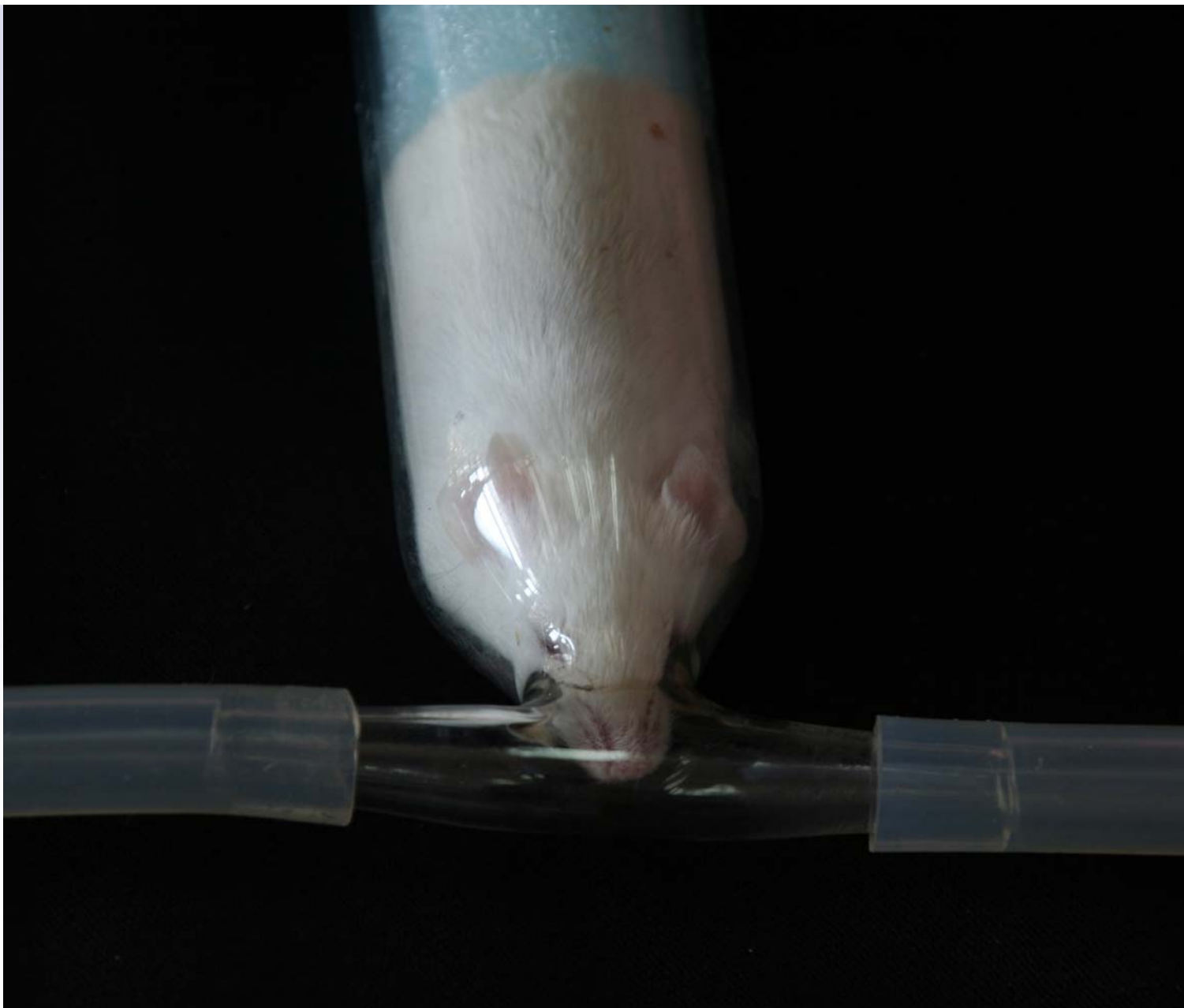
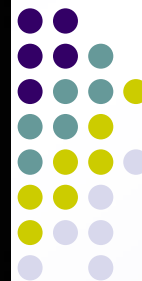




Typical size spectrum of Indomethacin as measured by the Aerosol Spectrometer



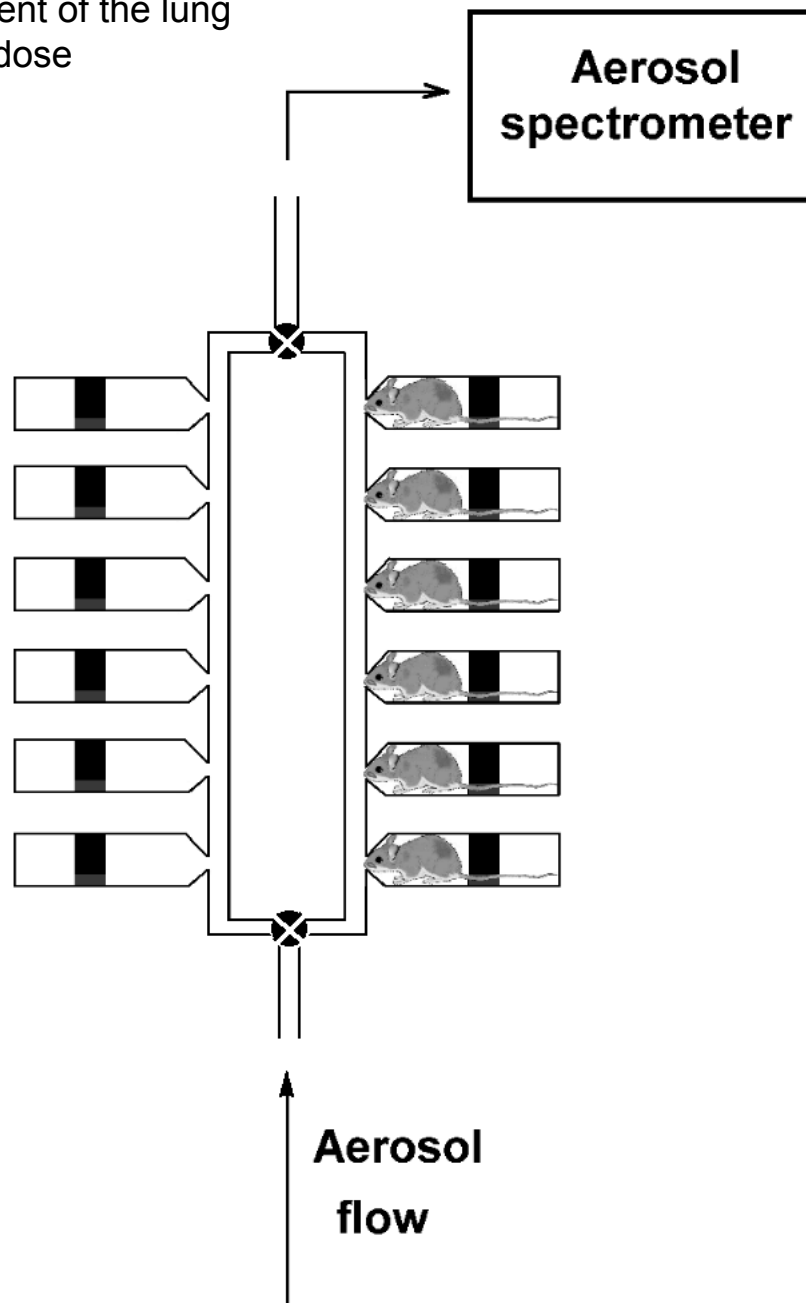
Scheme of the inhalation experiment



Nose-only exposure chamber



Measurement of the lung deposited dose



The fraction  $\alpha$  of particles which were consumed per chamber due to the mouse breathing:

$$\alpha = 1 - \left( \frac{n_{out}}{n_{out}^{(0)}} \right)^{1/N}$$

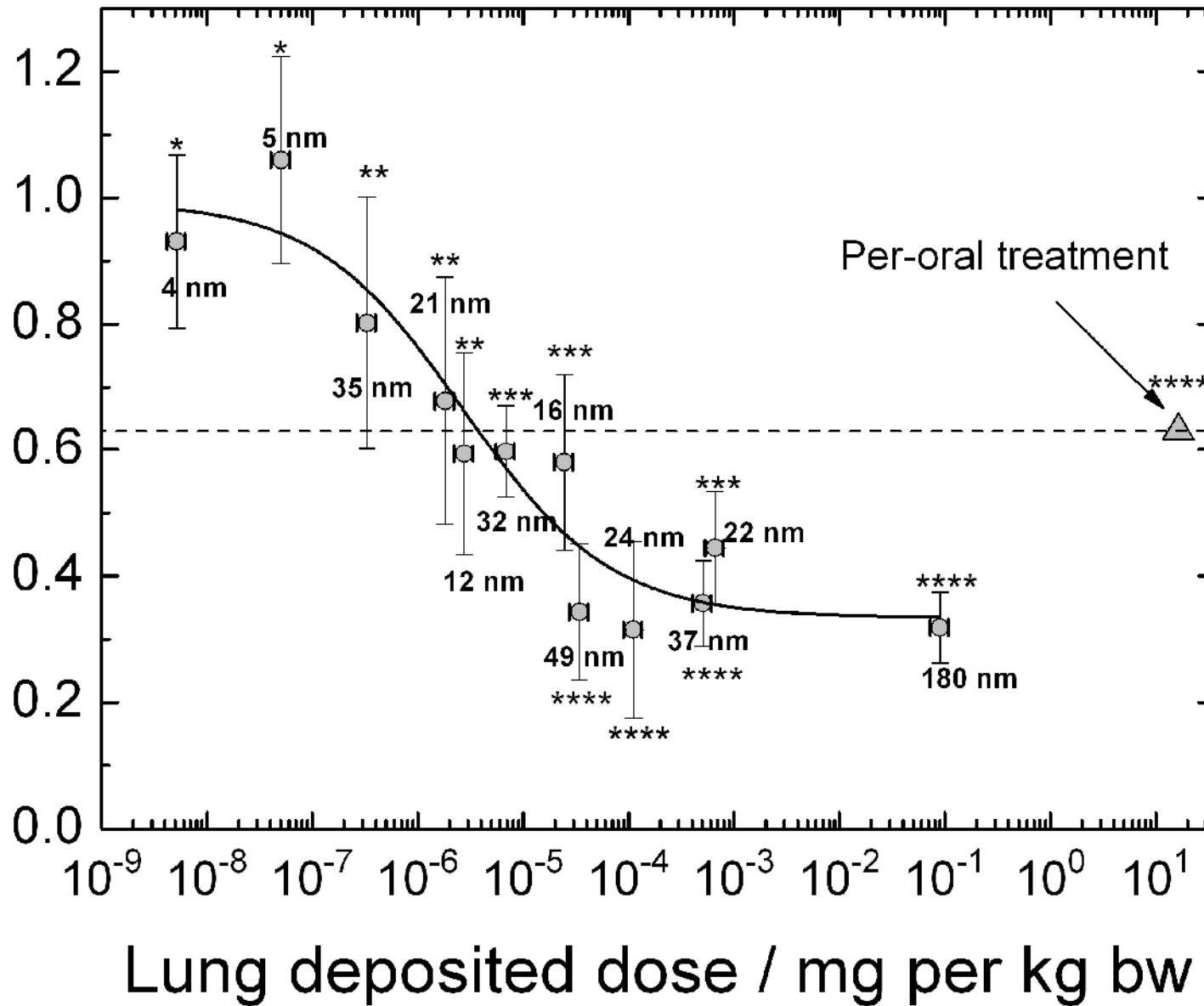


The respiratory deposition efficiency (the number of exhaled to the number of inhaled particles ratio) :

$$\varepsilon \approx \frac{F}{fV_T} \left[ 1 - \left( \frac{n_{out}}{n_{out}^{(0)}} \right)^{1/N} \right]$$

$f$ ,  $V_T$ , and  $F$  are average mouse breathing frequency, tidal volume, and aerosol flow rate

# Relative edema index







**Спасибо за внимание!**