На правах рукописи

Мызь Светлана Анатольевна

МОДИФИЦИРОВАНИЕ СВОЙСТВ ПИРОКСИКАМА И МЕЛОКСИКАМА МЕХАНОХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

02.00.21 – химия твёрдого тела

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск и Научно-образовательном центре «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии» при Новосибирском государственном университете, г. Новосибирск

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Шахтшнейдер Татьяна Петровна

Официальные оппоненты: **Логвиненко Владимир Александрович**,
доктор химических наук, профессор,
Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
ведущий научный сотрудник

Матвиенко Александр Анатольевич,
кандидат химических наук,
Институт химии твёрдого тела и механохимии СО РАН,
старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Красноярск

Защита состоится 19 апреля 2013 г. в 10-00 на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 в Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии твёрдого тела и механохимии СО РАН.

Автореферат разослан «18» марта 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук _____ Шахтшнейдер Татьяна Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Изучение влияния условий синтеза, а также различных внешних воздействий, на физико-химические свойства твердофазных соединений и материалов является важной задачей химии твердого тела. Известно, что использование механохимических методов воздействия позволяет повысить реакционную способность твердых тел, получить твердые вещества в метастабильном, высокореакционном состоянии, осуществить полиморфные превращения и химические реакции, получить новые химические соединения и композитные материалы.

Разработка, синтез и внедрение новых лекарственных веществ (ЛВ) требует значительных финансовых затрат и времени, в связи с чем важной задачей становится поиск методов модифицирования свойств уже существующих и широко применяемых в лечебной практике препаратов. Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные показывают, что улучшение свойств ЛВ связано с повышением их биологической доступности, которая, в свою очередь, зависит от их скорости растворения и растворимости. Среди прочих методов повышения скорости растворения и растворимости ЛВ наиболее популярным в современной фармации является создание твёрдых дисперсных систем. В течение последнего десятилетия в фармации стали использовать также метод получения смешанных кристаллов на основе ЛВ, который позволяет изменять физико-химические свойства без ущерба для структурной целостности активных фармацевтических ингредиентов. Ещё один метод – это химическое модифицирование, которое заключается в создании производных лекарственных веществ, что также позволяет влиять на их терапевтическую активность. В последнее время популярна так называемая «зелёная химия», т.е. химия без использования растворителей, вредных для окружающей среды. В этой связи использование твердофазных, механохимических методов для модифицирования свойств лекарственных веществ является особенно актуальным.

В настоящей работе в качестве объектов исследования были использованы пироксикам – 4-гидрокси-2-метил-3-[*N*-(2-пиридинил)-карбоксамид]-2Н-1,2 бензотиазина-1,1-диоксид и мелоксикам – 4-гидрокси-2-метил-*N*-(5-метил-2-тиазолил)-2Н-1,2-бензотиазин-3 карбоксамид 1,1-диоксид (рис. 1), современные нестероидные противовоспалительные препараты, широко применяемые в медицине. Данные лекарственные вещества имеют низкую растворимость, и модифицирование их свойств может повысить биологическую доступность препаратов.

Работа проводилась в соответствии с планами НИР ИХТТМ СО РАН, а также в рамках интеграционных проектов СО РАН, программ Президиума

РАН «Фундаментальные науки – медицине» и «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов», ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы», по проектам, поддержанным РФФИ №№ 05-03-08029-офи, 06-03-90573-БНТС, 07-03-00160, 08-03-00826-офи, 09-03-92658-ИНД, 10-03-00252, 11-03-12114-офи-м, Минобрнауки РФ (РНП.2.1.1.4935, РНП.2.2.2.2/340), CRDF (RUX0-008-NO-06), а также при финансовой поддержке университета Инсбрука (Австрия).

Цель работы − модифицирование физико-химических свойств пироксикама и мелоксикама с помощью механохимических методов.

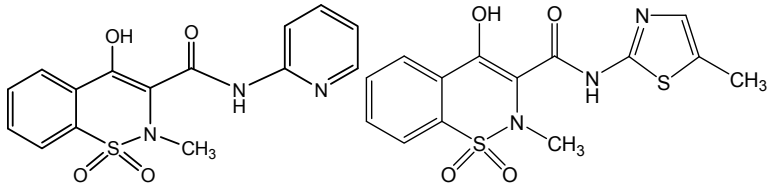
Для достижения данной цели решались следующие задачи:

1. Исследование влияния механической обработки на физико-химические свойства смесей пироксикама с органическими и неорганическими вспомогательными веществами (эксипиентами). Получение композитов пироксикама с органическими и неорганическими носителями.
2. Разработка механохимического метода синтеза ацилпроизводных пироксикама.
3. Разработка метода механохимического синтеза смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами и исследование их физико-химических свойств.

Научная новизна. Показано, что механическая активация пироксикама с органическими и неорганическими носителями (микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), поливинилпирролидоном (ПВП), полиэтиленгликолем (ПЭГ), оксидами кремния и магния) приводит к повышению растворимости и/или скорости растворения лекарственного вещества. Экспериментально обнаружена стабилизация цвиттерионной формы пироксикама за счёт образования нанокомпозитов с неорганическими оксидами в процессе механической обработки. Впервые механохимическим методом получен магнитный композит на основе оксида железа с замедленным высвобождением пироксикама. Впервые показана принципиальная возможность ацилирования пироксикама механохимическим методом. Впервые синтезированы смешанные кристаллы мелоксикама с карбоновыми кислотами механохимическим методом и методом кристаллизации из раствора и для некоторых из них определены кристаллические структуры.

Практическое значение работы. Полученные данные могут быть полезными при разработке новых лекарственных форм пироксикама и мелоксикама с улучшенными свойствами с использованием механохимических методов. Исследование биологической активности механокомпозитов пироксикама с хитозаном показало их повышенную анальгетическую активность по сравнению с исходной субстанцией пироксикама. Механохимический подход к синтезу ацилпроизводных

пироксикама может быть использован для получения производных пироксикама, а также других лекарственных веществ, с целью изменения их терапевтической активности. Синтез смешанных кристаллов мелоксикама и исследование их физико-химических свойств может способствовать обоснованному выбору ингредиентов для их получения. Разработан механохимический способ получения магнитного композита на основе оксида железа и молекулярных кристаллов (патент РФ № 2421243).



а) б)

Рис. 1. Структурные формулы: а) пироксикама; б) мелоксикама.

Защищаемые положения:

1. Образование механокомпозитов в результате взаимодействия пироксикама с полимерами при механической активации приводит к увеличению скорости растворения и растворимости ЛВ.
2. Механическая активация приводит к образованию нанокомпозитов пироксикама с оксидами, что позволяет стабилизировать пироксикам в цвиттерионном состоянии и получить композиты с контролируемым выделением ЛВ в раствор.
3. Механическая активация пироксикама в присутствии 3,5-динитробензоилхлорида и *п*-нитробензоилхлорида в качестве ацилирующих агентов приводит к образованию ацилпроизводных ЛВ.
4. Механическая обработка мелоксикама с карбоновыми кислотами в присутствии небольших количеств растворителя приводит к образованию смешанных кристаллов.

Личный вклад автора. Основная часть результатов, приведенных в диссертации, получена самим автором или при его непосредственном участии. Непосредственно автором получены механокомпозиты пироксикама с органическими и неорганическими носителями, изучена их растворимость; синтезированы ацилпроизводные пироксикама с помощью жидкофазных и механохимических методик; синтезированы смешанные кристаллы мелоксикама с карбоновыми кислотами с помощью различных методов, измерены скорости их растворения, выращены монокристаллы некоторых со-кристаллов, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Исследование физико-химических свойств полученных образцов проводилось совместно с соавторами опубликованных работ. Обсуждение полученных результатов и написание научных статей проведено автором совместно с научным руководителем и соавторами.

Апробация работы. Результаты, изложенные в работе, докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XLI, XLIII, XLIV, XLV, XLVI, XLVII Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009), International Conference “Mechanochemical Synthesis and Sintering” (Novosibirsk, 2004), I Всероссийская конференция молодых ученых «Физика и химия высокоэнергетических систем» (Томск, 2005), VIII Научная школа-конференция по органической химии (Казань, 2005), V International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying (INCOME) (Novosibirsk, 2006), VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2007), Научно-практическая конференция с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины» (Новосибирск, 2007), Третья Всероссийская конференция по наноматериалам НАНО 2009 (Екатеринбург, 2009), III International Conference “Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies” (Novosibirsk, 2009), Eleventh Annual Conference YUCOMAT 2009 (Herceg Novi, Montenegro, 2009), Всероссийская научная молодёжная школа-конференция “Химия под знаком «СИГМА»: исследования, инновации, технологии” (Омск, 2010), Twelfth Annual Conference YUCOMAT 2010 (Herceg Novi, Montenegro, 2010), XIII Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2010), II Международная научная конференция «Наноструктурные материалы - 2010: Беларусь, Россия – Украина» (Киев, Украина, 2010), VII International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying (INCOME) (Herceg Novi, Montenegro, 2011), 12th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry “PhandTA 12” (Graz, Austria, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 11 статей в рецензируемых журналах, 1 коллективная монография, 1 патент, 30 тезисов и материалов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов и списка цитируемой литературы. Материал работы изложен на 138 страницах, содержит 84 рисунка, 15 таблиц и список литературы из 212 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, показаны научная новизна и практическая ценность работы.

Первая глава представляет обзор литературных данных. Влияние механической активации на физико-химические свойства

низкомолекулярных органических веществ изучено для целого ряда лекарственных препаратов, относящихся к разным классам химических соединений и обладающих различным фармакологическим действием. При механической обработке происходит измельчение, аморфизация, переход в метастабильные состояния, полиморфные превращения. Всё это может приводить к увеличению скорости растворения и растворимости ЛВ. Чтобы стабилизировать эти эффекты, прибегают к созданию твёрдых дисперсных систем (ТДС) ЛВ - носитель. В качестве носителей используют органические и неорганические вещества. Для приготовления ТДС применяют методы совместного плавления, совместной кристаллизации, лиофильной сушки, а также механохимический метод.

Для пироксикама ТДС получены путём соосаждения из раствора или из расплава с такими носителями как SiO_2, ПЭГ, β-циклодекстрин, полоксамер, метакрилат и т.д. С хитозаном [1] и различными биологически активными добавками (аминокислоты, протеины, белки, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты) [2] ТДС были получены с помощью механической обработки. Однако на начало данной работы механохимические методы мало использовались для получения композитов пироксикама с эксипиентами, как органической, так и неорганической природы.

В последние 20 лет было показано, что свойства ЛВ можно изменять, синтезируя смешанные кристаллы с дополнительными компонентами (co-formers, или молекулы-партнёры). Молекулы-партнёры выбирают, исходя из возможности образования водородных связей между ЛВ и молекулой-партнёром, молекулярного сродства, нетоксичности. Исследования по смешанным кристаллам направлены, в основном, на получение смешанных кристаллов разными методами (кристаллизация из раствора, растирание твёрдых веществ, обработка ультразвуком, плавление и т.д.) и изучение их свойств [3]. Показано, что получение смешанных кристаллов путем совместного растирания компонентов не всегда приводит к положительному результату даже при больших нагрузках, но добавление малого количества растворителя ускоряет процесс [4], что объясняется увеличением молекулярной диффузии и возможностью образования зародышей продукта в растворителе в процессе истирания. Однако до конца выяснить роль растворителя пока не удалось. Во всём многообразии ЛВ, использованных для получения смешанных кристаллов, неисследованным оставался мелоксикам, в то время как для родственного ему соединения пироксикама проведена серия экспериментов по получению со-кристаллов с 23-мя карбоновыми кислотами различными методами [5, 6].

Ацилпроизводные пироксикама были получены традиционным жидкофазным синтезом [7] с использованием растворителей и множества ступеней выделения и очистки конечного продукта.

Обзор литературных данных показал, что, несмотря на большое количество работ в области механохимии лекарственных веществ, процессы, протекающие при механической обработке молекулярных кристаллов органических веществ и, в частности, пироксикама и мелоксикама, исследованы недостаточно.

Во второй главе охарактеризованы исходные вещества: субстанции лекарственных веществ; вещества, использованные в качестве носителей и молекул-партнёров; растворители, использованные в экспериментах. Описаны методики экспериментов и методы исследования, использованные в работе. Механическую активацию образцов проводили в планетарно-центробежной мельнице АГО-2 (ИХТТМ СО РАН) с водяным охлаждением барабанов, нагрузка на шар 20 g и в мельнице SPEX 8000 (CertiPrep Corp., USA), нагрузка на шар 8-10 g.

Смешанные кристаллы получали механохимически, растирая смесь компонентов в агатовой ступке с добавлением нескольких капель растворителя, и в мельнице SPEX 8000. Из раствора смешанные кристаллы получали путём растворения смеси компонентов при нагревании с последующим охлаждением и обработкой в ультразвуковой ванне.

В работе использовали методы электронной микроскопии (микроскоп JEM2000-FX, JEOL, Япония), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (DSC-204, Netzsch), монокристальной и порошковой дифрактометрии (D8 DISCOVER GADDS с двухкоординатным детектором Hi-Star фирмы Bruker, Германия), CuKα-излучение и STADI MP (STOE & Cie GmbH, Германия), $CuK\alpha_1$-излучение, $2\theta=5\div65$), высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф «МилиХром А-02» (ЗАО «Эконова», Россия), ИК-спектроскопиии поглощения (Фурье ИК-спектрометр Infralum FT-801, Россия) и нарушенного полного внутреннего отражения (Фурье ИК-спектрометр Digilab Excalibur 3100, США).

Скорость выделения ЛВ в раствор изучали на приборе Varian 705 DS, помещая навеску образца, содержащую избыток ЛВ, в термостатированный стеклянный сосуд, снабжённый механической мешалкой. Содержание вещества в воде через определённые интервалы времени определяли спектрофотометрически по интенсивности полосы поглощения 355 нм для пироксикама и 362 нм для мелоксикама.

В третьей главе описаны результаты исследования механокомпозитов пироксикама с органическими и неорганическими носителями.

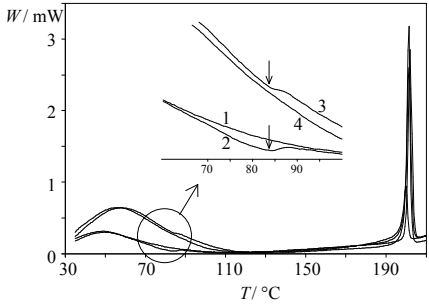


Рис. 2. Кривые ДСК исходной смеси пироксикам - МКЦ 1:3 (масс.) (1); смеси МА пироксикама с необработанной МКЦ (2); смеси компонентов, активированных по отдельности (3); МА смеси (4).

Механокомпозиты пироксикама с хитозаном и МКЦ. По результатам рентгенофазового анализа (РФА), в процессе механической активации происходит частичная аморфизация компонентов смеси. При анализе ИК-спектров механоактивированных (МА) смесей и смесей, составленных из компонентов, активированных в мельнице по отдельности, сделан вывод, что происходит взаимодействие пироксикама с хитозаном и МКЦ посредством образования водородных связей между функциональными группами компонентов. Доказательством взаимодействия могут быть также результаты ДСК (рис. 2). На кривой 4 не наблюдается экзопика кристаллизации пироксикама, т.к., по-видимому, при механической активации происходит взаимодействие аморфного пироксикама с носителем, и это препятствует кристаллизации пироксикама. Кроме того, совместная активация пироксикама с полимером приводит к значительному понижению температуры плавления (на 5-6 ºС), а энтальпия плавления уменьшается в два раза, что также показывает, что пироксикам взаимодействует с целлюлозой и хитозаном при активации в шаровой мельнице.

Механическое диспергирование пироксикама в присутствии хитозана приводит к повышению скорости растворения и растворимости ЛВ, по сравнению с механической активацией пироксикама без добавок (рис. 3). Образование молекулярного комплекса в результате совместной механической активации компонентов является возможной причиной изменения скорости растворения и растворимости лекарственного вещества.

Механическая обработка пироксикама с МКЦ приводит к повышению скорости растворения ЛВ и происходит пересыщение раствора в первые минуты растворения (рис. 4). Равновесная концентрация пироксикама в растворе практически не превышала концентрацию лекарственного вещества в случае растворения механически активированного пироксикама без добавок. Однако, благодаря образованию водородных связей между компонентами, образцы с МКЦ, в отличие от чистого ЛВ, более стабильны и сохраняют пироксикам в активной форме в течение длительного времени, что наглядно подтверждено кривой 4 на рис. 4.

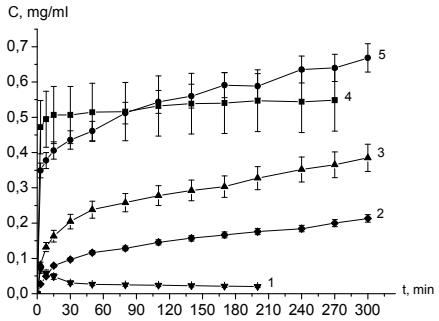


Рис. 3. Кривые растворения МА пироксикама (1); смеси пироксикам - хитозан (1:3, масс.) (2); смеси пироксикам - МА хитозан (3); МА смеси (4); смеси МА компонентов (5).

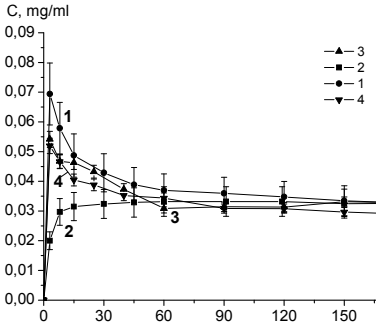


Рис. 4. Кривые растворения МА пироксикама (1); исходного пироксикама (2); МА смеси пироксикам - МКЦ 1:1 (масс.); МА смеси пироксикам - МКЦ 1:10 (масс.) после хранения 6 месяцев.

Механокомпозиты пироксикама с ПВП и ПЭГ. Рентгенодифракционные исследования смесей пироксикама с ПВП и ПЭГ показали, что с увеличением времени обработки, и содержания полимеров в смеси происходит почти полное исчезновение рентгеновских пиков ЛВ. Это говорит о том, что в результате механической активации происходит распределение лекарственного вещества в матрице полимера с образованием рентгеноаморфного продукта.

На рис. 5 изображены кривые растворения пироксикама с ПВП. В результате совместной механической активации возрастает скорость растворения и растворимость лекарственного вещества, по сравнению с физическими смесями компонентов.

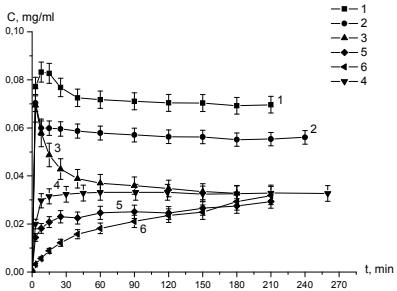


Рис. 5. Кривые растворения МА смесей пироксикам - ПВП с соотношением компонентов 1:1 (1) и 1:10 (масс.) (2); МА пироксикама.

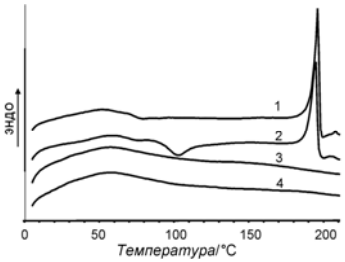


Рис. 6. Кривые ДСК полученных в мельнице SPEX 8000 образцов пироксикам – Al_2O_3 1:1 после обработки 15 (1) и 30 (2) мин и пироксикам – Al_2O_3 1:3 после обработки 15 (3) и 30 (4) мин.

Увеличение скорости растворения пироксикама связано с диспергированием лекарственного вещества в избытке растворимого носителя. Повышенная концентрация пироксикама в растворе объясняется образованием при совместной механической активации комплексов пироксикама с ПВП посредством водородных связей, о чем свидетельствуют изменения в ИК-спектрах механически активированных смесей

Нанокомпозиты пироксикама с оксидом алюминия. При механической активации пироксикама с оксидом алюминия получены рентгеноаморфные продукты. На кривых ДСК этих образцов эндо-эффекты плавления пироксикама отсутствуют (рис. 6). Это свидетельствует о том, что произошло распределение тонкодиспергированного лекарственного вещества по носителю с образованием устойчивого композита. Анализ изменений в ИК-спектрах (рис. 7) показал, что возможно взаимодействие компонентов за счет образования хелатной связи между С=О-группами пироксикама и азота пиридинового кольца с координационно-ненасыщенным алюминием, сильным льюисовским кислотным центром на поверхности оксида. Сохранение жёлтой окраски, обусловленной переходом молекул пироксикама в цвиттерионную форму, в процессе хранения или нагревания образцов также говорит об образовании стабильных механокомпозитов ЛВ с оксидом. Возможно, из-за образования прочных ассоциатов концентрация пироксикама в растворе для всех полученных образцов оказалась ниже растворимости исходного препарата (рис. 8).

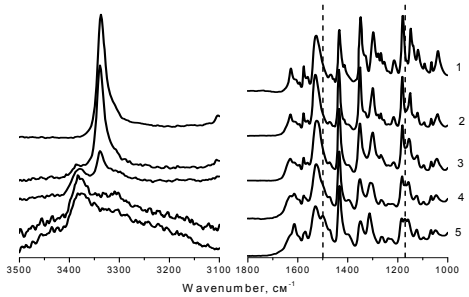


Рис. 7. Спектры НПВО исходного пироксикама (1), смесей пироксикам – Al_2O_3 1:1 после механической активации 15 (2) и 30 (3) мин и пироксикам – Al_2O_3 1:3 после механической активации 15 (4) и 30 (5) мин.

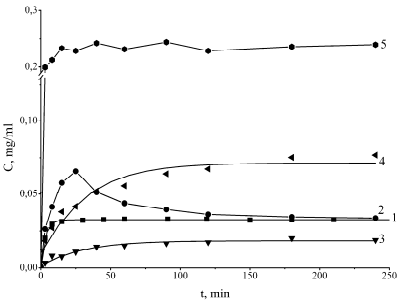


Рис. 8. Кривые растворения исходного пироксикама (1), МА пироксикама (2), полученных в мельнице SPEX 8000 (30 мин) образцов пироксикам – оксид 1:3 с Al_2O_3 (3), SiO_2 (4), MgO (5).

Нанокомпозиты пироксикама с оксидом кремния. При обработке в мельнице АГО-2 смеси компонентов пироксикам - SiO_2 1:3 (масс.) был получен рентгеноаморфный продукт. Результаты РФА и ДСК показывают, что при совместной механической обработке пироксикама с силикагелем происходит диспергирование лекарственного вещества, его частичная аморфизация, но при этом часть вещества остается в кристаллическом состоянии.

По результатам ИК-спектроскопических исследований образцов можно предположить, что молекулы пироксикама образуют гетеро-связи с силанольными группами и разорванными в результате механической обработки силоксановыми связями на поверхности частиц силикагеля. В результате механической обработки образцы, так же как и с оксидом алюминия, приобретали желтую окраску, однако при нагревании наблюдалась рекристаллизация пироксикама, и образцы становились бесцветными. Концентрация пироксикама в растворе при растворении полученных образцов пироксикам - SiO_2 превышала растворимость исходного лекарственного вещества (рис. 8).

Нанокомпозиты пироксикама с оксидом магния. Для образцов пироксикама с оксидом магния исчезновение рентгеновских рефлексов ЛВ на дифрактограммах наблюдалось после 30 мин обработки. Для этих образцов не наблюдалось тепловых эффектов на кривых ДСК в области плавления пироксикама. На основании изменений в ИК-спектрах можно предположить, что при механической активации происходит взаимодействие енольной гидроксильной группы пироксикама с гидроксильными группами на поверхности оксида магния с образованием солевой формы пироксикама. Увеличение содержания носителя в смеси и времени механоактивации приводит к увеличению степени превращения. Механическая активация пироксикама с оксидом магния стабилизирует цвиттерионное состояние, и при нагревании окраска образцов сохраняется. Образцы с соотношением компонентов 1:3, полученные обработкой в мельницах SPEX 8000 и АГО-2 в течение 30 мин, проявили максимальную растворимость, большую, чем у исходного пироксикама, в 8 и 6 раз, соответственно (рис. 8).

Нанокомпозиты пироксикама с гамма-оксидом железа. Электронно-микроскопические исследования показали, что механоактивированный образец представляет собой частицы оксида железа, покрытые наноразмерной пленкой лекарственного вещества (рис. 9).

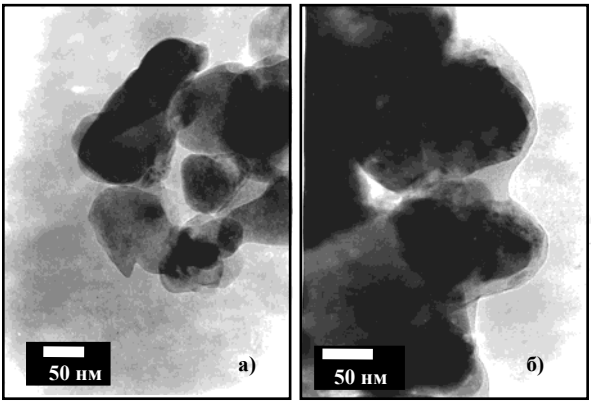


Рис. 9. Электронномикроскопические фотографии активированных в мельнице γ-Fe_2O_3 (а) и смеси пироксикам - Fe_2O_3 (б).

Вид рентгенограмм активированной смеси пироксикама с оксидом железа свидетельствует о частичной аморфизации ЛВ. Анализ ИК-спектров смесей показывает, что механическое воздействие в присутствии оксида железа при соотношении ЛВ-оксид 1:10 приводит к значительным изменениям в колебательном спектре пироксикама, что указывает на взаимодействие между компонентами механоактивированной смеси. Наличие такого взаимодействия приводит к тому, что скорость выделения пироксикама в жидкую фазу существенно снижается по сравнению со скоростью растворения исходного пироксикама (рис. 10).

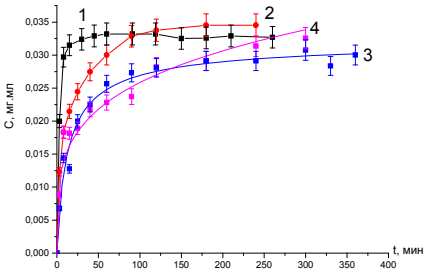


Рис. 10. Кривые растворения исходного пироксикама (1); смесей пироксикам – Fe_2O_3 1:3 после обработки 15 мин (Spex 8000) (2), пироксикам – Fe_2O_3 1:3 (3) и 1:10 (4) после обработки 30 и 10 мин (АГО-2), соответственно.

Снижение скорости растворения ЛВ, нанесённого на поверхность магнитного оксида железа, по сравнению с исходным веществом позволяет рассматривать данный метод перспективным для получения магнитного носителя лекарственного препарата.

В четвёртой главе обсуждается получение ацилпроиводных пироксикама механохимическим методом. Ацилпроизводные пироксикама получали по реакции, приведенной на рис. 11, где щелочной агент используется для связывания выделяющегося в процессе реакции

хлороводорода. Прежде чем добавлять реагенты, пироксикам предварительно активировали для получения цвиттерионной формы, более активной для химических взаимодействий.

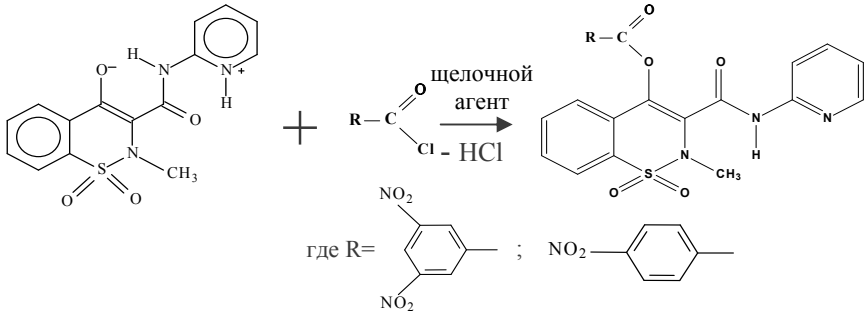


Рис. 11. Схема механохимической реакции.

В ИК-спектрах реакционных смесей обнаружены изменения в области валентных колебаний NH- и OH-групп и карбонильных групп, что позволяет предположить протекание химической реакции между пироксикамом и ацилирующим агентом в процессе механической активации.

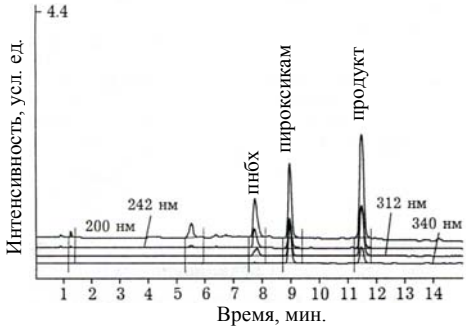


Рис. 12. Профиль хроматограммы реакционной смеси пироксикама после механической обработки с *п*-нитробензоилхлоридом при комнатной температуре с добавлением ТЭА.

В профилях хроматограмм наблюдается пик, который по времени удерживания совпадает с *п*-нитробензоатом пироксикама, специально синтезированным с помощью стандартного жидкофазного синтеза (рис. 12).

В случае механической активации в присутствии нанесенного на оксид алюминия триэтиламина (ТЭА) при комнатной температуре выход продукта составил 28%, что сравнимо с данными для жидкофазного синтеза [8].

В пятой главе представлены результаты по синтезу смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами.

Были получены 17 смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами с использованием различных методов: со-

кристаллизации из раствора, нагревания предварительно подвергнутых механической обработке смесей компонентов, механической обработки смесей мелоксикама с карбоновыми кислотами, в том числе, с добавлением небольших количеств жидкости (таб. 1). Образование смешанных кристаллов доказывали появлением новых пиков на дифрактограммах обработанных смесей, свидетельствующих о наличии новой кристаллической структуры, отличной от структуры исходных компонентов, и регистрацией изменений в ИК-спектрах.

Таблица 1. Перечень карбоновых кислот и результат получения смешанных кристаллов с мелоксикамом.

Кислота	Методы получения смешанных кристаллов		
	Растирание с ацетоном	Кристаллли-зация из раствора	Нагревание после предварительной механической активации
1. **Янтарная** [9]**	1А (2:1)	1А* (2:1)	-
2. Адипиновая [9]**	2А (2:1), 2В	2А* (2:1), 2В	-
3. **Терефталевая**	3А (2:1)	3А* (2:1)	-
4. **Щавелевая**	4А (1:1)	-	-
5. Малоновая [9]	5А (1:3)	-	-
6. **Малеиновая** [9]**	6А (1:2)	-	6А (1:2)
7. Фумаровая [9]	7А (1:1)	-	-
8. Глутаровая [9]	8А (1:2)	8А (1:2)	8А (1:2)
9. **Пимелиновая**	9А (1:4)	-	-
10. **Пробковая**	10А (1:1)	-	-
11. **Себациновая**	11А (1:1)	-	-
12. Бензойная [9]**	12А (1:1)	-	-
13. Салициловая [9]**	13А (1:1)	-	–
14. **Изофталевая**	14А (1:1)	-	14А (1:1)
15. **Тримезиновая**	15А (1:1)	-	-
16. **Фенилянтарная**	16А (1:4)	-	-
17. **Гидрат лимонной кислоты**	17А (1:2)	-	-
18. Лимонная кислота	-	-	-
19. Аскорбиновая	-	-	-
20. 3-(4-гидрокси-фенил)пропионовая	-	-	-
21. 3-(3,4-дигидрокси-фенил)пропионовая	-	-	-

Примечания:
[9] – смешанные кристаллы с данными кислотами были получены также Cheney с соавторами [9]. Жирным шрифтом выделены кислоты, со-кристаллы с которыми описаны впервые нами;
* – определена структура в нашей работе;

** – совпадение фаз смешанных кристаллов с полученными в работе [9];
“–“ – смешанные кристаллы не получены в нашей работе при использованных условиях синтеза.

Влияние предварительной механической активации, заключается, по-видимому, в том, что механическая обработка приводит к образованию зародышей продукта, которые затем, при добавлении растворителя, являются центрами его кристаллизации. Подтверждением этому служит, например, тот факт, что мелоксикам может реагировать с малеиновой кислотой при нагревании, если смесь предварительно растереть всухую. Нельзя недооценивать также роль перемешивания компонентов при предварительной механической обработке сухих смесей.

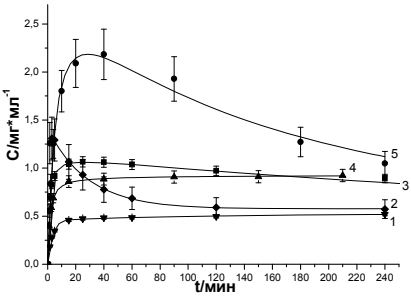


Рис. 13. Кривые растворения исходного мелоксикама (1), МА мелоксикама (3), смешанных кристаллов мелоксикама с янтарной (2), адипиновой (4), терефталевой кислотами (5) (pH=6.86).

На примере смешанных кристаллов мелоксикама с адипиновой кислотой при использовании разных растворителей (диоксана и толуола) были получены смешанные кристаллы с различной кристаллической структурой, как при медленной кристаллизации из раствора, так и при растирании с добавлением небольших количеств того же самого растворителя. При этом медленная кристаллизация из раствора и механическая обработка с добавлением того же растворителя давали один и тот же результат. Полученные смешанные кристаллы могут представлять собой разные полиморфные модификации.

Для смешанных кристаллов с тремя кислотами: янтарной, адипиновой и терефталевой Тумановым Н.А. были определены кристаллические структуры. В со-кристалле с янтарной кислотой молекулы мелоксикама связываются через O-H...O=C водородные связи в «молекулярные пары», тогда как в структурах с адипиновой и терефталевой кислотами молекулы мелоксикама формируют бесконечные цепи, в которых связаны через короткий контакт между атомом серы тиазольного кольца и атомом кислорода сульфонамидной группы.

Скорость перехода мелоксикама в раствор и растворимость для смешанных кристаллов были выше по сравнению с исходным и механоактивированным ЛВ (рис. 13).

Основные результаты и выводы

1. Показана возможность получения механокомпозитов пироксикама с хитозаном, поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем, обладающих повышенной скоростью растворения и растворимостью лекарственного вещества в результате взаимодействия компонентов при механической активации. Получены композиты пироксикама с микрокристаллической целлюлозой, обладающие повышенной скоростью растворения лекарственного вещества.

2. При механической обработке пироксикама с неорганическими оксидами (γ-Al_2O_3, SiO_2, MgO) с увеличением содержания носителя и продолжительности механической обработки получены рентгеноаморфные композиты. Показано, что механическая активация приводит к взаимодействию молекул пироксикама с поверхностью оксидов. Образование поверхностных комплексов пироксикама с оксидами алюминия и магния позволяет стабилизировать пироксикам в цвиттерионном состоянии, о чем свидетельствует сохранение окраски образцов после их хранения или при нагревании. Композиты пироксикама с SiO_2 и MgO проявили повышенную скорость растворения и растворимость лекарственного вещества.

3. Получены композиты пироксикама с магнитным гамма-оксидом железа, обладающие замедленным высвобождением лекарственного вещества, обусловленным взаимодействием между функциональными группами молекул пироксикама и активными центрами на поверхности Fe_2O_3.

4. Показана принципиальная возможность ацилирования пироксикама с помощью механохимических методов. При совместной механической активации пироксикама с *n*-нитробензоилхлоридом в присутствии ТЭА/Al_2O_3 получен *n*-нитробензоат пироксикама с удовлетворительным выходом.

5. Путем механической обработки впервые получены смешанные кристаллы мелоксикама с 17 карбоновыми кислотами. Показано, что варьирование жидкостей, которые добавляются к смеси порошков при их совместной механической обработке, позволяет получать разные полиморфные модификации смешанных кристаллов на основе мелоксикама. Показано, что скорость растворения и концентрация мелоксикама в растворе в случае смешанных кристаллов с исследованными карбоновыми кислотами превышает скорость растворения и растворимость исходного лекарственного вещества.

Цитированная литература:

1. Ivashchenko G.L., Shakhtshneider T.P., Boldyrev V.V., Bazarnova N.G., Medvedeva A.S., Safronova L.P. Effect of mechanical activation on the physicochemical properties of piroxicam with chitosan // Mend. Comm. 2003. № 1. P. 3-5.
2. Payne T., Meiser F., Postma A., Cammarano R., Caruso F., Williams J., McCormick P., Dodd A. Nanoparticle composition and methods for synthesis thereof // US Patent 2009/0028948, January 29, 2009.
3. Schultheiss N., Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties // Cryst. Growth Des. 2009. Vol. 9. No. 6. P. 2950-2967.
4. Shan N., Toda F., Jones W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics // Chem. Commun. 2002. P. 2372-2373.
5. Childs S.L., Hardcastle K.I. Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids // Cryst. Growth Des. 2007. Vol.7. P. 1291–1304.
6. Fucke K., Myz S., Shakhtshneider T., Boldyreva E., Griesser U. How good are the crystallization methods for co-crystals - A comparative study of piroxicam // New J. Chem. 2012. Vol. 36. p. 1969–1977.
7. Lombardino J.G. Benzothiazine dioxide derivatives // US Patent 4309427, January 5, 1982.
8. Boneschans B., Wessels A., Staden J., Zovko M., Zorc B., Bergh J. Piroxicam benzoate synthesis, HPLC determination and hydrolysis // Drug Dev. Ind. Pharm. 2003. Vol. 29. P. 155-160.
9. Cheney, M.L. Weyna D.R., Shan N., Hanna M., Wojtas L., Zaworotko M.J. Supramolecular architectures of meloxicam carboxylic acid cocrystals, a crystal engineering case study // Cryst. Growth Des. 2010. Vol. 10. P. 4401-4413.

Основные положения диссертации изложены в следующих работах:

1. Болдырев, В.В. Буянов Р.А., Юсупов Т.С. и др. Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий // Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. – 343 с. (Интеграционные проекты СО РАН; вып. 19).
2. Drebushchak V.A., Shakhtshneider T.P., Apenina S.A., Drebushchak T.N., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Thermoanalytical investigation of drug-excipient interaction. Part 1. Piroxicam, cellulose and chitosan as starting materials // J. Therm. Anal. Cal. 2006. Vol. 84. № 3. P. 643-649.
3. Drebushchak V.A., Shakhtshneider T.P., Apenina S.A., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Thermoanalytical investigation of drug-excipient interaction. Part II. Activated mixtures of piroxicam with

cellulose and chitosan // J. Therm. Anal. Cal. 2006. Vol. 86. №. 2. P. 303-309.
4. Drebushchak T.N., Pankrushina N.A., Shakhtshneider, T.P. Apenina S.A. 4-Benzoyloxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3 carboxa-mide 1,1-dioxide // Acta Cryst. C. 2006. Vol. C62. P. o429-o431.
5. Мызь С.А., Панкрушина Н.А., Шахтшнейдер Т.П., Медведева А.С., Сафронова Л.П., Болдырев В.В. Механохимическое ацилирование пироксикама // Химия в интересах устойчивого развития. 2007. Т. 15, № 2. Приложение. С. 135-141.
6. Мызь С.А., Шахтшнейдер Т.П., Медведева А.С., Болдырев В.В., Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Данилов В.Г., Яценкова О.В. Механохимическая солюбилизация пироксикама с использованием микрокристаллической целлюлозы, полученной способом каталитической делигнификации опилок древесины осины // Химия в интересах устойчивого развития. 2007. Т. 15, № 6. С. 677-682.
7. Pankrushina N., Nikitina I., Chernjak E., Myz S., Shakhtshneider T., Boldyrev V. Solvent-free mechanochemical synthesis of some physiologically active substances // Mater. Manufact. Processes. 2008. Vol. 23, №. 6. P. 561-565.
8. Шахтшнейдер Т.П., Мызь С.А., Михайленко М.А., Дребущак Т.Н., Дребущак В.А., Федотов А.П., Чесалов Ю.А., Медведева А.С., Болдырев В.В. Нанокомпозиты пироксикама с неорганическими оксидами // Химия в интересах устойчивого развития. 2008. Т. 16, № 4. С. 465-472.
9. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Mikhailenko M.A., Drebushchak T.N., Drebushchak V.A., Fedotov A.P., Bokhonov B.B., Medvedeva A.S., Boldyrev V.V. Mechanochemical synthesis of nanocomposites of drugs with inorganic oxides // Mater. Manufact. Processes. 2009. Vol. 24, №. 10. P. 1064-1071.
10. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Fucke K., Fedotov A.P., Boldyreva E.V., Boldyrev V.V., Kuleshova N.I. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding approach // Mend. Comm. 2009. Vol. 19. P. 272-274.
11. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Dyakonova M.A., Boldyrev V.V., Boldyreva E.V., Nizovskii A.I., Kalinkin A.V., Kumar R. Mechanochemical preparation of organic-inorganic hybrid materials of drugs with inorganic oxides // Acta Phys. Polonica A. 2011. Vol. 120. № 2. P. 272-278.
12. Tumanov N.A., Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Boldyreva E.V. Are meloxicam dimers really the structure-forming units in the 'meloxicam - carboxylic acid' co-crystals family? Relation between crystal structures and dissolution behavior // CrystEngComm. 2012. Vol. 14. № 1. P. 305-313.

13. Апенина С.А. Влияние механической активации на физико-химические свойства пироксикама в смесях с хитозаном // Материалы XLI Международной научной студенческой конференции, секция «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии», 15-17 апреля 2003, Новосибирск. С. 36.
14. Apenina S.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Composites of piroxicam with chitosan and cellulose obtained by mechanical activation // Abstracts of the 4th International Conference on Mechanochemestry and Alloying (INCOME-2003), Braunschweig, Germany, September 7-11, 2003. P. 132.
15. Apenina S.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Composites of piroxicam with chitosan and cellulose obtained by mechanical activation // Abstracts of International Conference "Mechanochemical Synthesis and Sintering". Novosibirsk, June 14-18, 2004. P. 37.
16. Апенина С.А. Механохимическое ацилирование пироксикама // Материалы XLIII Международной научной студенческой конференции, секция «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии», 12-14 апреля 2005, Новосибирск. С. 36.
17. Апенина С.А. Приготовление твёрдых дисперсных систем на основе пироксикама с помощью механической активации // Материалы I Всероссийской конференции молодых ученых «Физика и химия высокоэнергетических систем», 26-29 апреля 2005, Томск. С. 69.
18. Шахтшнейдер Т.П., Панкрушина Н.А., Апенина С.А. Реакционная способность пироксикама в реакциях ацилирования // Материалы VIII Научной школы-конференции по органической химии, 22-26 июня 2005, Казань. С. 128.
19. Апенина С.А. Получение твёрдых дисперсных систем на основе пироксикама методом механической активации и исследование их физико-химических свойств // Материалы XLIV Международной научной студенческой конференции, секция «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии», 11-13 апреля 2006, Новосибирск. С. 7-8.
20. Apenina S.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Safronova, L.P. Boldyrev V.V. Preparation of solid dispersion systems on the base of piroxicam by mechanical activation methods // Abstracts of the V International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, Novosibirsk, July 3-6, 2006. P. 227.
21. Apenina S.A., Pankrushina N.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Mechanochemical acylation of piroxicam // Abstracts of the V International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, Novosibirsk, July 3-6, 2006. P. 226.

22. Myz S.A., Pankrushina N.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V. Reactivity of piroxicam in reaction of mechanochemical acylation // Workbook. 9th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 9), Duesseldorf, Germany, September 10-14, 2006.
23. Мызь С.А., Панкрушина Н.А., Шахтшнейдер Т.П., Медведева А.С., Болдырев В.В. Механохимическое ацилирование пироксикама // Тезисы VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке», 14-15 мая 2007, Томск. С. 351.
24. Шахтшнейдер Т.П., Мызь С.А., Михайленко М.А., Медведева А.С., Болдырев В.В. Нанокомпозиты лекарственных веществ с полимерами и неорганическими оксидами // Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины», 11-12 октября 2007, Новосибирск. Ч. 1. С. 150-157.
25. Мызь С.А. Получение нанокомпозитов пироксикама с неорганическими оксидами методом механической активации и исследование их физико-химических свойств // Материалы XLVI Международной научной студенческой конференции: секция «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии», 26-30 апреля 2008, Новосибирск. С. 20.
26. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Mikhailenko M.A., Drebushchak T.N., Drebushchak V.A., Fedotov A.P., Bokhonov B.B., Medvedeva A.S., Boldyrev V.V. Mechanochemical synthesis of nanocomposites of drugs with inorganic oxides // Abstracts of the Tenth Annual Conference YUCOMAT 2008, Herceg Novi, Montenegro, September 8-12, 2008. P. 14.
27. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Fucke K., Tumanov N.A., Boldyreva E.V., Griesser U. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by co-grinding // Abstracts of the International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, India, December 1-4, 2008. P. 53.
28. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Boldyrev V.V. Mechanocomposites of drugs with excipients // Abstracts of the International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, India, December 1-4, 2008. P.50.
29. Мызь С.А. Смешанные кристаллы мелоксикама // Материалы XLVII Международной научной студенческой конференции: секция «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии», 11-15 апреля 2009, Новосибирск. С.8.
30. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Fucke K., Tumanov N.A., Boldyreva E.V., Griesser U. Preparing of co-crystals of meloxicam by mechanochemistry

method // Abstracts of the III International Conference «Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies» (FBMT-2009), Novosibirsk, May 27-30, 2009. P. 206.
31. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Fucke K., Tumanov N.A., Boldyreva E.V., Griesser U.J.Mechanochemical synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids // Abstracts of the Eleventh Annual Conference YUCOMAT 2009. Herceg Novi, Montenegro, August 31 – September 4, 2009. P. 17.
32. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Dyakonova M.A., Boldyreva E.V., Kumar R. The nanocomposites of drugs with inorganic oxides // Workbook. 11th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 11), Innsbruck, Austria, February 7-10, 2010. P. 95.
33. Мызь С.А., Шахтшнейдер Т.П., Туманов Н.А., Болдырева Е.В. Синтез и свойства смешанных кристаллов мелоксикама // Материалы Всероссийской научной молодёжной школы-конференции Химия под знаком «СИГМА» исследования, инновации, технологии, 16-24 мая 2010, Омск. С. 209.
34. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Tumanov N.A., Boldyreva E.V. Influence of solvent on the formation of meloxicam-carboxylic acid co-crystals // Abstracts of the Twelfth Annual Conference YUCOMAT 2010. Herceg Novi, Montenegro, September 6-10, 2010. P. 83.
35. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Dyakonova M.A., Boldyrev V.V., Boldyreva E.V., Kumar R. Mechanochemical preparation of organic-inorganic hybrid materials of drugs with inorganic oxides // Abstracts of Twelfth Annual Conference YUCOMAT 2010, Montenegro, September 6-10, 2010. P. 5.
36. Мызь С., Шахтшнейдер Т., Панкрушина Н., Медведева А., Болдырев В. Синтез ацилпроизводных пироксикама механохимическим методом // Материалы XIII Молодежной научной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии". 12-19 сентября 2010, Новосибирск. С. 58.
37. Myz S.A., Tumanov N.A., Shakhtshneider T.P., Boldyreva E.V.Cocrystals of meloxicam with carboxylic acids // Abstracts of International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XX), Bangalore, India, June 26-30, 2011. P.35.
38. Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Tumanov N.A., Boldyreva E.V. Solvent-drop grinding synthesis of meloxicam co-crystals // Abstracts of the International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, Herceg Novi, Montenegro, August 31 – September 3, 2011. P.68.
39. Tumanov N.A., Myz S.A., Shakhtshneider T.P., Boldyreva E.V. Crystal structures and dissolution behaviour of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids // Abstracts of 2nd World Conference on Physico-

Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Zadar, Croatia, September 18-22, 2011. P. 52.
40. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Mikhailenko M.A., Dyakonova M.A., Boldyrev V.V. Mechanochemistry and solubilization of drugs // Frontiers in Mechanochemistry and Mechanical Alloying (Proceed. International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, India, December 1-4, 2008). Kumar R., Srikanth S., S.P. Mehrotra (Eds.) CSIR-National Metallurgical Laboratory, Jamshedpur, India, 2011. P. 45-49.
41. Shakhtshneider T.P., Myz S.A., Boldyreva E.V., Nizovskii N.I., Kumar R. Mechanochemical preparation of hybrid materials of drugs with inorganic oxides and polymers // Workbook. 12th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 12), Graz, Austria, May 6-9, 2012. P. 40.
42. Myz S., Tumanov N., Shakhtshneider T., Boldyreva E. Co-crystals of meloxicam with carboxylic acids // Workbook. 12th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 12), Graz, Austria, May 6-9, 2012. P. 82.
43. Исупов В.П., Шахтшнейдер Т.П., Мызь С.А., Болдырев В.В. Способ получения магнитного композита на основе оксидов железа и молекулярных кристаллов // Патент РФ № 2421243. Бюл. № 17. 2011.

Мызь Светлана Анатольевна

Модифицирование свойств пироксикама и мелоксикама механохимическими методами.

Автореф. дисс. на соискание учёной степени кандидата химических наук.
Подписано в печать 13.03.2013. Заказ №9. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.
Отпечатано на полиграфическом участке издательского отдела Института катализа СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 5
http://www.catalysis.ru/