

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КОНФОРМАЦИОННЫХ РАВНОВЕСИЙ МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ 2D NOESY в СКСО₂ И ДМСО

Модификация лекарственных веществ с точки зрения размера частиц и морфологии улучшают их растворимость и биодоступность. В фармацевтической промышленности существует ряд методов микронизации с применением сверхкритических флюидов: SAS, RESS, GAS, PGSS и др. В последнее время наиболее перспективными соединениями, используемыми в качестве растворителя или антирастворителя в данных процессах, являются сверхкритическому диоксиду углерода (скСО₂). Из-за ряда свойств, таких как: низкая вязкость, умеренные критические параметры состояния, нетоксичность и др. скСО₂ является привлекательным для исследователей [1]. Определение конформации молекулы в растворе СКФ является актуальной задачей при проведении процессов микронизации с контролем конформационно-определяемого полиморфизма.

В данной работе в качестве объекта исследования был использован представитель фармакологической группы фенаматов – мефенамовая кислота (МК) (см. рис. 1).

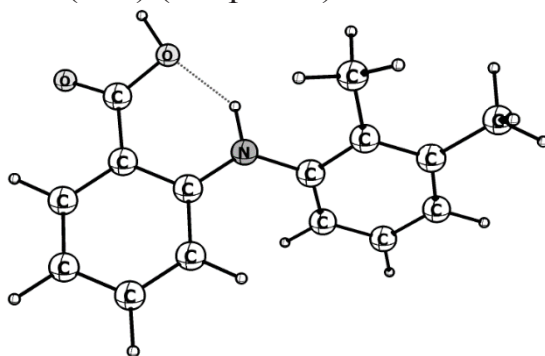


Рис 1. Структурная формула молекулы мефенамовой кислоты (МК)

Объект исследования является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) и обладает обезболивающим и жаропонижающим действием. До недавнего времени МК активно применялась для купирования легкой и умеренной боли [2].

В качестве основного метода, для получения спектральной информации об объекте исследования была выбрана спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), а именно подход на основе ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). В сочетании с квантово-химическими расчетами, которые были применены для получения вероятных конформеров МК, спектроскопия ЯМР позволила с высокой точностью определить значения межпротонных расстояний в структуре молекулы связанных с изменением конформационного состояния. Полученные данные позволили рассчитать соотношения долей групп конформеров МК в ДМСО-д6 (при 25 °С и 0.1 МПа) и в смешанном растворителе $\text{scCO}_2 + \text{ДМСО}$. Использование ДМСО в системе в качестве соразтворителя целесообразно и имитирует начальный этап процесса микронизации GAS [3].

На рисунке 2 приведены результаты расчета долей групп конформеров молекулы МК.

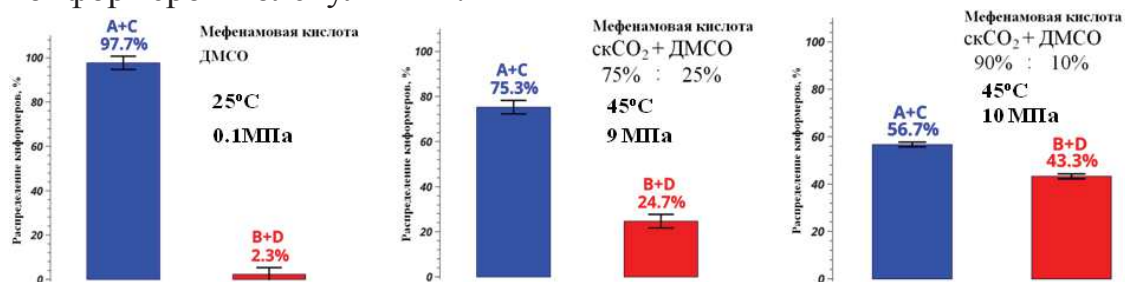


Рис 2. Диаграммы распределения конформеров для раствора ТФА в ДМСО-д6 (слева), в $\text{scCO}_2 + \text{ДМСО}$ в соотношении 75% : 25% (в центре) и в $\text{scCO}_2 + \text{ДМСО}$ в соотношении 90% : 10% (справа) на основе экспериментальных данных 2D NOESY.

Работа выполнена с целью проверки возможности использования данного подхода для мониторинга и контроля конформационного полиморфизма при проведении процессов микронизации с использованием сверхкритических флюидных технологий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ № 22-23-00793).

ЛИТЕРАТУРА

1. Saadati Ardestani N., Amani M., Moharrery L. Chem. Eng. Res. Des. 2020. Vol. 159. P. 529.
2. Abdul Mudalip S. K., Abu Bakar M. R., Jamal P., Adam F. J. Chem. Eng. Data 2013. Vol. 58. No. 12. P. 3447.
3. Dehghani F., Foster N. R. Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. 2003. Vol. 7. No. 4-5. P. 363.