

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА

И. А. Бусыгина, А. И. Сливкин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 11.07.2008 г.

**Аннотация.** В статье приведены результаты исследования полиморфизма этинилэстрадиола методами инфракрасной спектроскопии и рентгенофазового анализа. Установлено изменение фазового состава после перекристаллизации субстанции. Определены параметры элементарных ячеек полученных полиморфных модификаций.

**Ключевые слова:** этинилэстрадиол, полиморфизм.

**Abstract.** This article presents the result of research of polymorphism ethinylestradiol by infra-red spectroscopy and X-ray diffraction. Change of phase structure after substance recrystallization is established. Parametres of elementary cells of the received polymorphs are defined.

**Key words:** ethinyl estradiol, polymorphism.

Во многих лекарственных формах действующее вещество находится в твердом состоянии. Разнообразные условия выделения и кристаллизации вещества обуславливают различие структур твердой фазы. В настоящее время большое внимание привлекает к себе полиморфизм — способность лекарственного вещества одного и того же химического состава кристаллизоваться в различные кристаллические формы или изменять свою сингонию при изменении термодинамических условий. Особую значимость это принимает для лекарственных веществ, полиморфы которых могут, в том числе, различаться и по такому важнейшему для них показателю, как биодоступность.

Мало изученными в этой области остаются стероидные гормоны, лекарственные препараты которых широко применяются в настоящее время.

Целью данного исследования являлось изучение полиморфизма этинилэстрадиола (рис. 1) с использованием методов инфракрасной спектроскопии и рентгенофазового анализа.

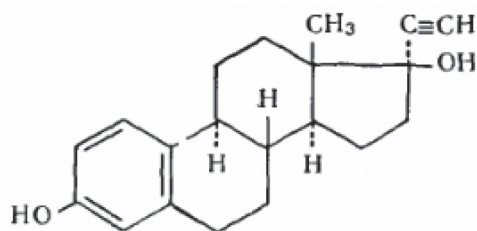


Рис. 1. Структурная формула этинилэстрадиола

© Бусыгина И. А., Сливкин А. И., 2008

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве исходного материала в работе использовали субстанцию этинилэстрадиола, производства фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия. Исследуемые кристаллы получали из исходной субстанции перекристаллизацией из насыщенного раствора ацетона при температуре 60 °С.

На первом этапе проводилось исследование образцов на приборе «ИК-Фурье спектрометр Vertex-70» (пр-во Bruker).

Рентгенофазовый анализ образцов осуществлялся на дифрактометре ДРОН 4-07 в автоматическом режиме с шаговым перемещением 0,1° со временем экспозиции в каждой точке 3 с на Cu-K-излучении ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ). Во время съемки дифрактограмм образцы вращали вокруг нормали к отражающей поверхности для увеличения числа зерен, попадающих в отражающее положение. Межплоскостные расстояния  $d_{hkl}$  рассчитывали по формуле Вульфа-Брэгга. Интенсивности  $I$  (по максимуму и интегральные) дифракционных линий оценивали с помощью специальной программы «New profile 34». Рентгенофазовый анализ проводили, сравнивая полученные значения  $d_{hkl}$  с данными из JCPDS [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 и рис. 3 представлены ИК-спектры исходной субстанции и перекристаллизованного этинилэстрадиола. ИК-спектры позволяют убедиться в подлинности исследуемой субстанции и в отсутствии в структуре образовавшихся кристал-

лов молекул растворителя и дать предварительную оценку имевших место структурных изменений. Имеют место значительные изменения в области 1180—1010 и 890—670 см<sup>-1</sup>, соответствующей деформационным колебаниям СН-групп насыщенного скелета циклопентанпергидрофенантрена.

Сравнение кристаллических решеток проведено с использованием данных JCPDS. Результаты рентгенофазового анализа образцов этинилэстрадиола представлены в таблице 1 и на дифрактограммах (рис. 4, рис. 5).

Субстанция этинилэстрадиола является однофазной системой, представленной полиморфной модификацией этинилэстрадиола 10-552 JCPDS с моноклинной сингонией. Рентгенологическими методами определены параметры элементарной ячейки:  $a = 12,06 \text{ \AA}$ ,  $b = 20,96 \text{ \AA}$ ,  $c = 6,62 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90,18^\circ$ . Пространственная группа симметрии:  $P2_1$ .

Перекристаллизованный этинилэстрадиол — двухфазная система, состоящая из полиморфной модификации этинилэстрадиола 16-964 JCPDS и 10-552 JCPDS (параметры элементарной ячейки:  $a$

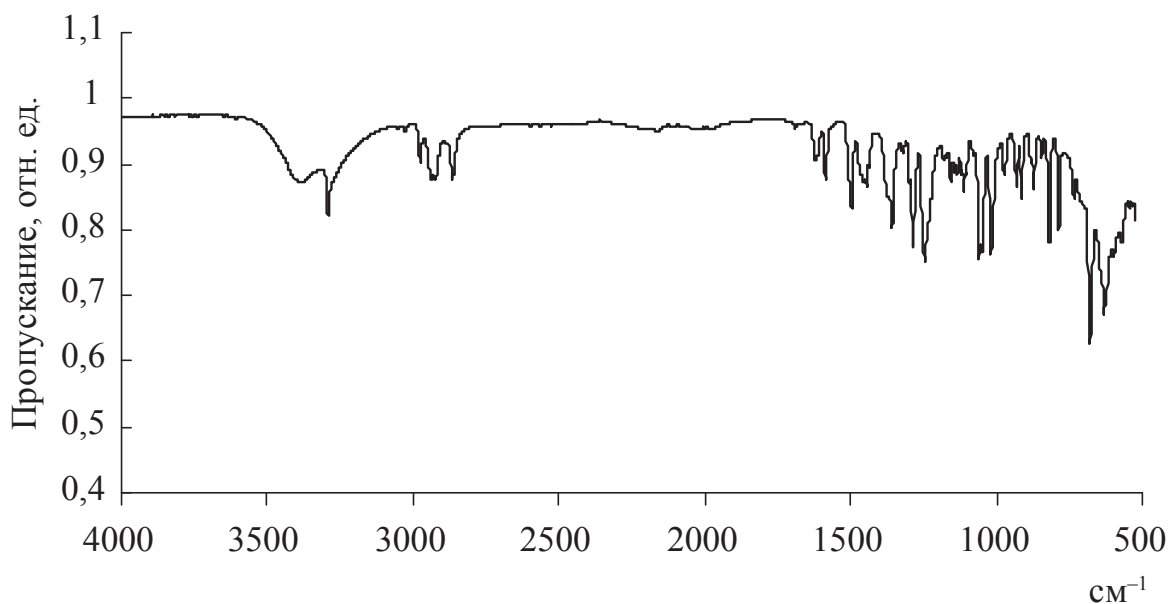


Рис. 2. ИК-спектр исходной субстанции этинилэстрадиола

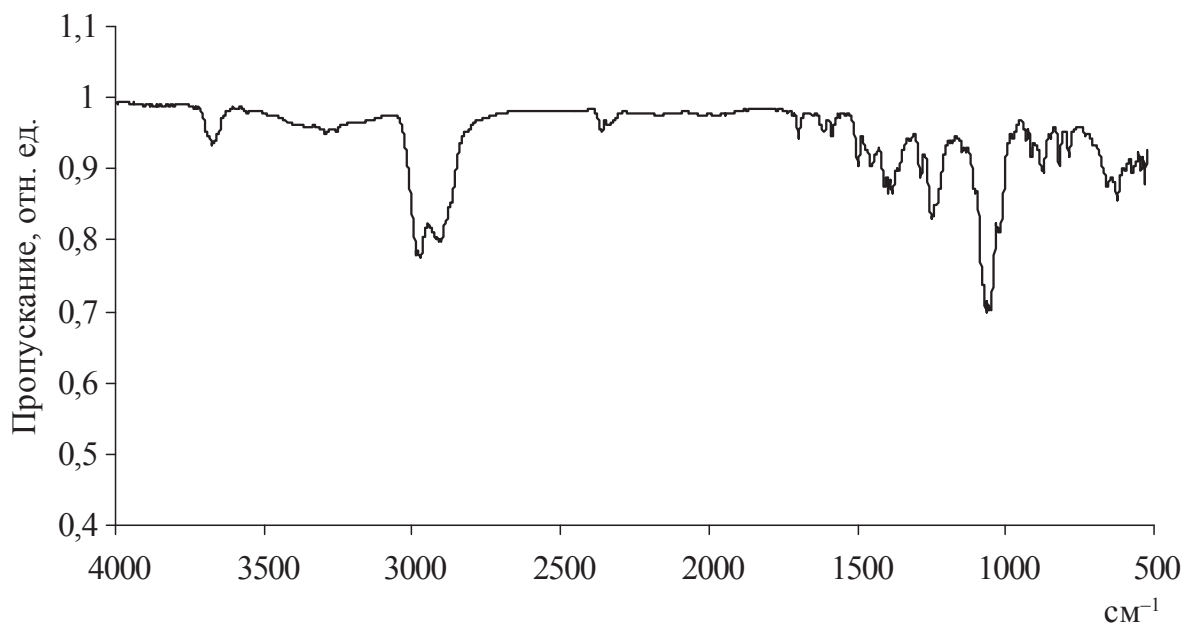


Рис. 3. ИК-спектр этинилэстрадиола, полученного перекристаллизацией из ацетона

= 12,06 Å,  $b = 21,40$  Å,  $c = 6,55$  Å,  $\beta = 90,68^\circ$ , пространственная группа симметрии: P2<sub>1</sub>).

### ВЫВОДЫ

В ходе выполнения данной работы были получены кристаллы этинилэстрадиола свободные от растворителя. В результате перекристаллизации субстанции происходит изменение фазового состава и получение другой полиморфной модификации. Описаны параметры полученных элементарных ячеек.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Powder Diffraction File (organic phases). Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS). 1995.
2. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов / Дж. Бернштейн. — М.: Наука, 2007. — 511 с.
3. Леонидов Н.Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) // Российский Химический Журнал. — 1997. — Том XLI, № 5. — с. 10—21.

Таблица 1

Сравнительная характеристика данных рентгенофазового анализа образцов этинилэстрадиола с данными JCPDS

Субстанция этинилэстрадиола		Кристаллы, выращенные из ацетона		JCPDS 16-964		JCPDS 10-552	
$d$	$I/I_0$	$d$	$I/I_0$	$d$	$I/I_0$	$d$	$I/I_0$
8,12	20	—	—	—	—	7,96	25
—	—	6,61	29	6,7	100	—	—
6,42	68	—	—	—	—	6,34	75
—	—	6,19	99	6,22	50	—	—
—	—	5,95	84	—	—	—	—
5,72	39	—	—	5,80	35	—	—
—	—	5,64	64	—	—	5,62	40
5,31	88	5,31	100	—	—	5,24	100
—	—	5,01	65	—	—	—	—
4,87	100	—	—	4,80	50	4,82	95
4,53	56,5	4,46	59	4,50	50	4,49	45
—	—	4,37	51	—	—	4,38	10
—	—	4,27	62	4,28	35	—	—
3,99	19	3,95	84	3,91	75	3,95	16
3,82	22	—	—	—	—	3,78	18
3,59	46	—	—	3,61	75	3,55	40
3,44	29	—	—	3,42	10	3,40	18
3,12	8	3,04	8	3,11	35	3,12	4
2,76	17	2,81	7	2,75	20	2,73	10
2,69	10	—	—	2,64	20	2,67	6
2,57	8	—	—	2,57	20	2,58	4
2,38	8	—	—	2,39	20	2,37	8

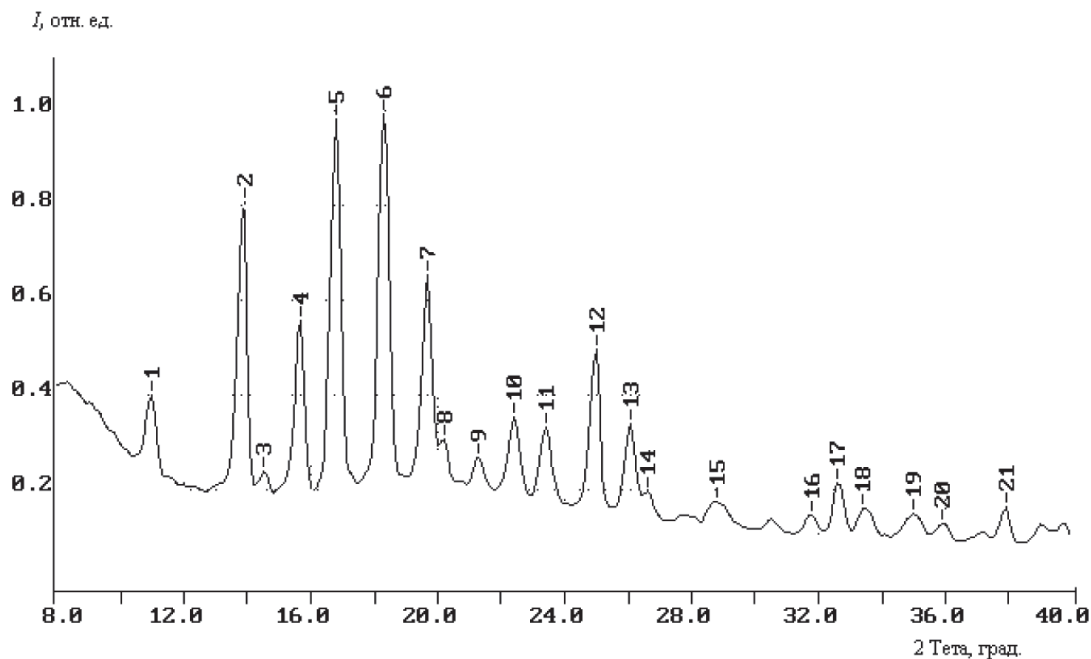


Рис. 4. Дифрактограмма субстанции этинилэстрадиола

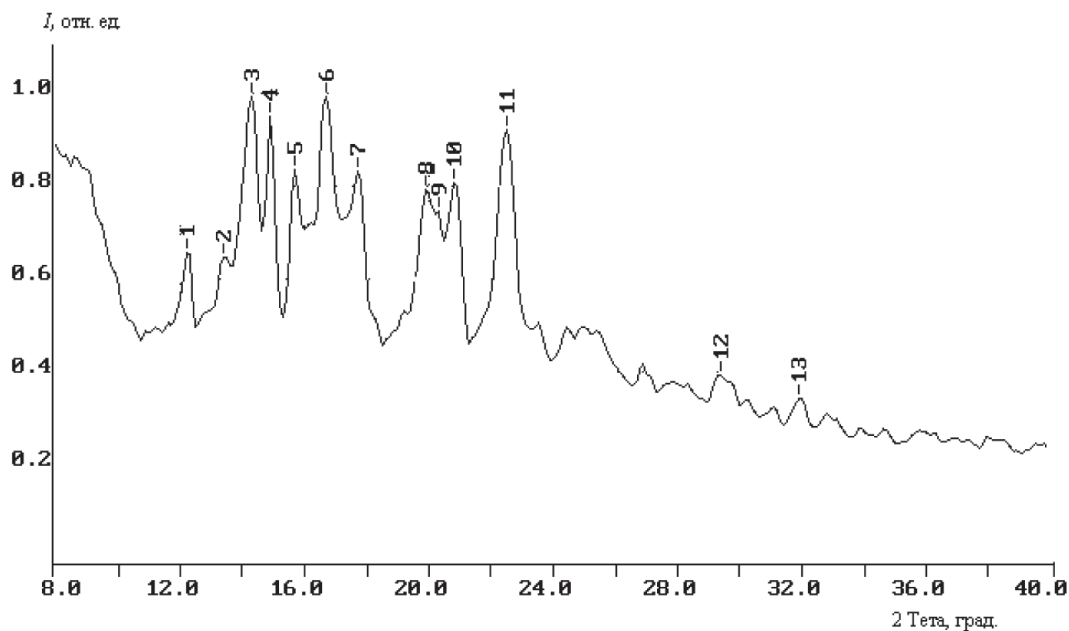


Рис. 5. Дифрактограмма кристаллов этинилэстрадиола, выращенных из насыщенного раствора ацетона при температуре 60° С

Бусыгина Ирина Алексеевна — аспирант фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, e-mail: irina.busygina@mail.ru

Busygina Irina A. — postgraduate student pharmaceutical faculty, Voronezh State University, e-mail: irina.busygina@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович — заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета, профессор, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin Aleksei I. — professor, head of the department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru