

УДК 615.22

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ СУБСТАНЦИЙ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Булыгина И.В.<sup>1</sup>, Воробьева Н.В.<sup>1</sup>, Егорова С.Н.<sup>1</sup>, Губайдуллин А.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail:natvor2@inbox.ru

<sup>2</sup>ФГБУН Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия (420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8)

В результате сравнительного изучения кристаллических форм субстанций тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa Италия методом порошковой рентгеновской дифракции установлено, что для обоих образцов характерно образование пластинчатых кристаллов. Установлено, что образцы субстанций тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa Италия идентичны и представляют собой кристаллическую форму липоевой (тиоктовой) кислоты. Для итальянского образца характерна более мелкая и более однородная фракция. Для идентификации кристаллических фаз образцов тиоктовой кислоты были использованы База данных порошковой дифрактометрии (ICDD PDF-2, Release 2005) и Кембриджская база кристаллоструктурных данных (CCDC, Version 5.29)

Ключевые слова: тиоктовая кислота, рентгеновская дифракция

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CRYSTALLINE FORMS OF SUBSTANCES THIOCTIC ACID

Bulygina I.V.<sup>1</sup>, Vorobjeva N.V.<sup>1</sup>, Egorova S.N.<sup>1</sup>, Gubaidullin A.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Butlerov str. 49, Kazan, Russia), e-mail:natvor2@inbox.ru

<sup>2</sup>A.E. Arbuзов Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia (420088, Arbuзов str.8, Kazan, Russia)

Having performed a comparative analysis of the crystalline forms of thioctic acid substances produced by JSC Marbiopharm, Russia and Laboratorio Chimica Internazionale Spa, Italy using the method of powder X-ray diffraction, it was found that in both samples the formation of lamellar crystals occurs. It was established that the samples of thioctic acid substances of Marbiopharm, Russia and those of Laboratorio Chimica Internazionale Spa, Italy are identical and they are a crystalline form of lipoic (thioctic) acid. The Italian sample is characterized by finer and more homogeneous fraction. To identify the crystalline phases of the samples of lipoic (thioctic) acid, the powder diffractometry database (ICDD PDF-2, Release 2005) and Cambridge database of crystal data (CCDC, Version 5.29) were used.

Keywords: thioctic acid, pharmaceutical market, X-Ray diffraction

Тиоктовая кислота является средством, нормализующим углеводный, липидный, энергетический обмен, она уменьшает воздействие токсинов на печень. Лекарственные препараты тиоктовой кислоты используются при полинейропатиях (диабетической, алкогольной), коронарном атеросклерозе, заболеваниях печени (болезни Боткина легкой и средней тяжести, циррозе печени), отравлении солями тяжелых металлов [1].

Субстанция тиоктовой кислоты представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде, растворимый в 96%-ном спирте, метаноле, хлороформе, диметилформамиде. Температура плавления тиоктовой кислоты от 58,5<sup>0</sup>С до 62<sup>0</sup>С [4, 5]. Размер и форма кристаллов фармацевтических субстанций оказывают значительное

влияние на физико-химические, фармако-технологические свойства и биологическую доступность лекарственных средств [3].

**Цель исследования:** сравнительное изучение кристаллических форм субстанций тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa Италия.

#### **Объекты исследования**

Липоевая кислота ОАО «Марбиофарм» Россия, номер серии (партии) 120411 образец 1. Альфа-липоевая кислота Laboratorio chimica internazionale spa (Италия), номер серии (партии) 130123 – образец 2.

#### **Методы исследования**

Для сравнения кристаллической структуры субстанций тиоктовой кислоты различных производителей был использован метод порошковой рентгеновской дифракции, а внешний вид микрокристаллов был оценен с использованием сканирующей электронной микроскопии. Рентгендифракционные и электронно-микроскопические исследования образцов тиоктовой кислоты выполнены в Лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Микрофотографии получены на сканирующем электронном микроскопе ТМ-1000 компании Hitachi (Япония). Небольшое количество порошкообразного образца помещалось на столик-держатель и закреплялось на нем с помощью специального алюминиевого скотча. Столик с образцом помещался в камеру микроскопа и вакуумировался. Затем предметный столик перемещался таким образом, что электронный пучок фокусировался на определенном месте образца, и образец сканировался с различным увеличением. Изображение сканированного объекта сохранялось в виде стандартного JPG-файла, а также файла в формате ТХТ с параметрами проведенного эксперимента.

Порошковые дифрактограммы исследуемых веществ получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия), оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec, с использованием  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  излучения ( $\lambda$  1,54063 Å), монохроматизированного изогнутым монохроматором Йохансона. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом.

Для подтверждения структуры и однофазности субстанций тиоктовой кислоты были получены порошковые дифрактограммы на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано  $\text{Cu K}_{\alpha 1}$  излучение ( $\lambda$  1,54063 Å), монохроматизированное изогнутым

монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV, 40 mA. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом.

Образцы предварительно измельчались и наносились на кремниевую пластинку, уменьшающую фоновое рассеяние. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов рассеяния  $2\theta$  3–80°, шаг 0,008°, время набора спектра в точке 0,1–0,3 с. Для каждого из образцов было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных.

Обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ EVA [6] и TOPAS [7]. Для идентификации кристаллических фаз были использованы База данных порошковой дифрактометрии PDF-2 [8] и Кембриджская база кристаллоструктурных данных (CCDC) [9]. Фрагменты полученных дифрактограмм приведены на рисунках.

### Результаты исследования и их обсуждение

Микрофотографии образцов тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa (Италия) представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.

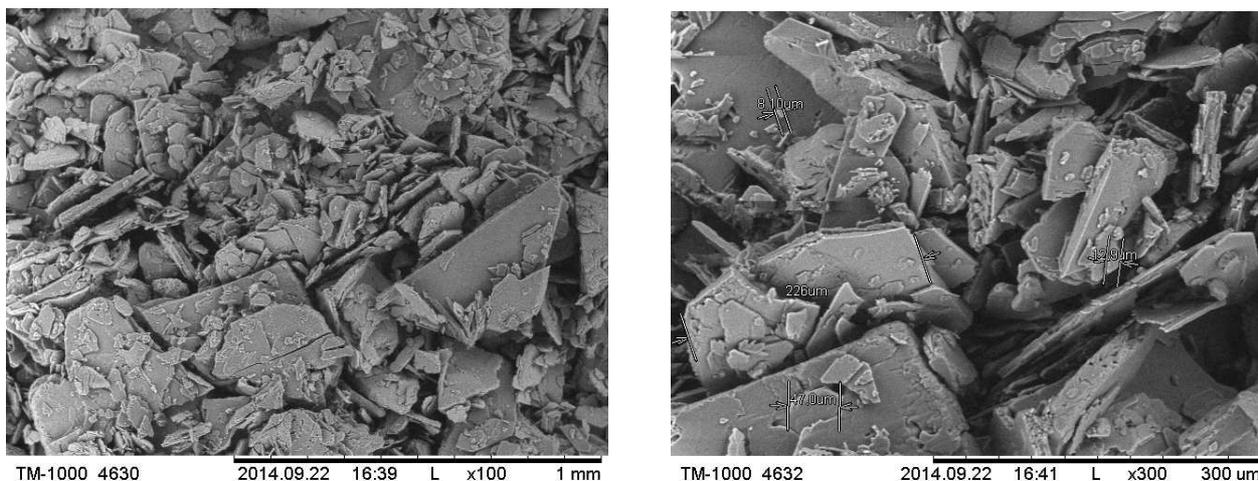


Рис. 1. Субстанция тиоктовой кислоты ОАО «Марбиофарм», увеличение в 100 и 300 раз

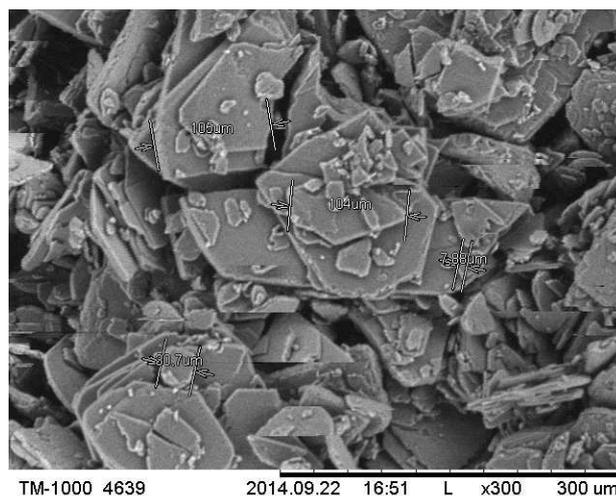
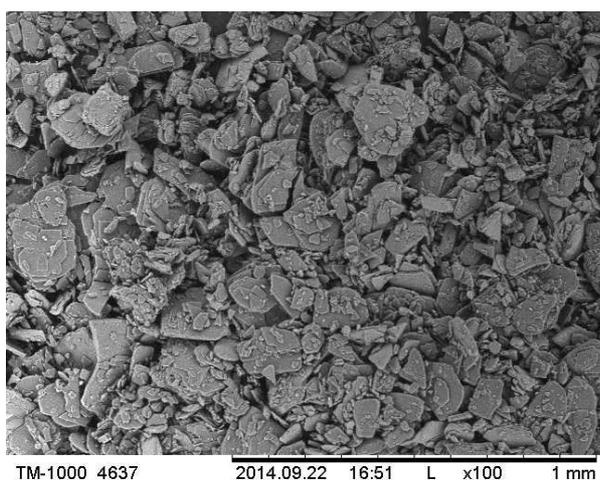


Рис. 2. Субстанция тиоктовой кислоты *Laboratorio chemica internazionale spa*, увеличение в 100 и 300 раз

Как следует из данных, представленных на рисунках 1, 2, для обоих образцов характерно образование в основном пластинчатых кристаллов, причем они в обоих случаях формируются в индивидуальном виде, а не сростками. Микроскопический анализ двух исследованных образцов субстанции не выявил существенных различий, за исключением степени дисперсности образцов: для итальянского образца характерна более мелкая и более однородная фракция. При этом кристаллиты данного образца выглядят более правильно сформированными, с характерной кристаллической огранкой частиц и близкой их толщиной. Согласно классификации субстанций по форме частиц доминирующей фракции [2] образцы тиоктовой кислоты относятся ко II группе (пластины плоские). К сожалению, подробная предыстория получения двух этих субстанций неизвестна, в связи с чем трудно приписать наблюдаемую однородность образца итальянского производителя какому-либо конкретному фактору.

Сравнение (рис. 3) дифрактограмм образцов тиоктовой кислоты друг с другом показывает совпадение дифракционных максимумов, что свидетельствует о структурной идентичности двух поликристаллических образцов. Небольшие различия в форме и интенсивности нескольких дифракционных пиков вероятнее всего связаны с некоторым различием степени дисперсности порошков и незначительным текстурированием образцов, возникающим при их выравнивании на поверхности держателя.

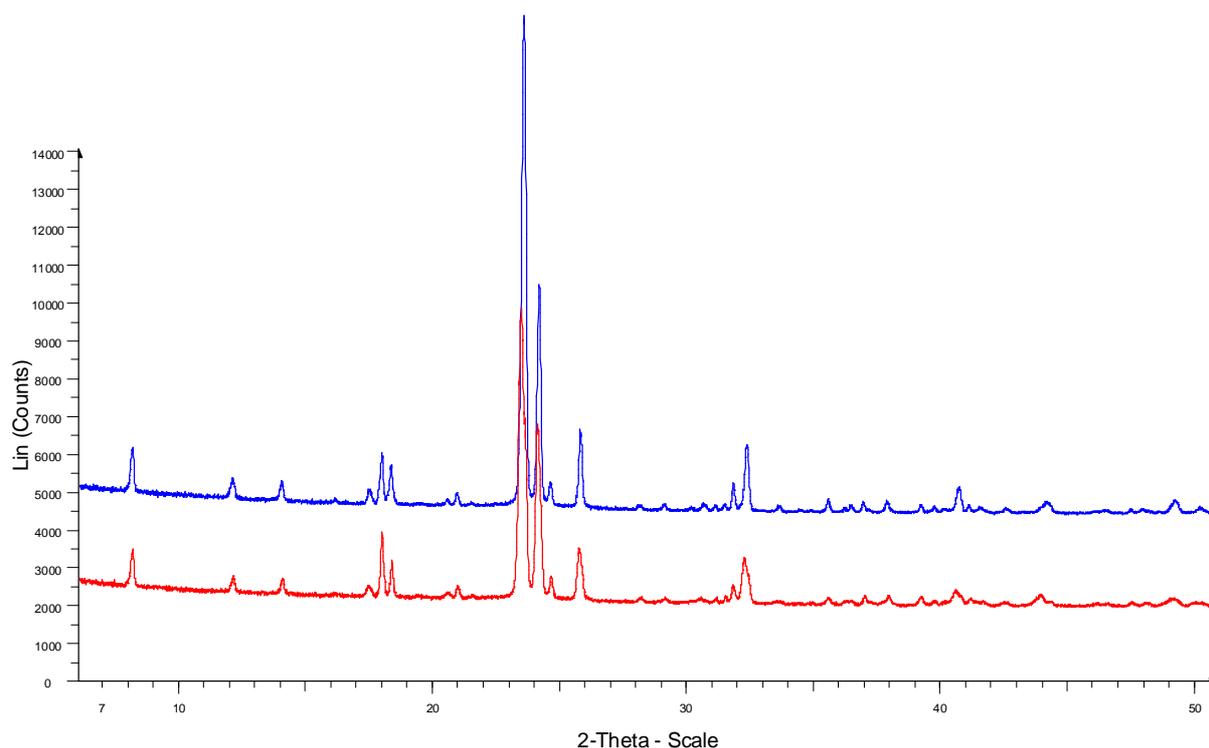


Рис. 3. Экспериментальные дифрактограммы для двух исследованных образцов тиоктовой кислоты: *синяя* кривая – итальянского производства; *красная* кривая – производства России. Для наглядности кривые сдвинуты друг относительно друга вдоль оси интенсивности

В дополнение к данным порошковой дифракции был выполнен структурный поиск в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC) [9], в которой аккумулированы кристаллографические сведения, полученные в результате выполнения рентгеноструктурных экспериментов с монокристаллами соединений. Для анализируемого соединения – тиоктовой кислоты — были обнаружены результаты монокристалльного эксперимента. Согласно данным CCDC моноклинные кристаллы соединения **DL-6-Thioctic acid,  $C_8H_{14}O_2S_2$** , полное название **5-(3-(1,2-Dithiolanyl)) pentanoic acid** (код соединения **THOCAR01**), имеют следующие параметры элементарной ячейки:  $a=11,744(8) \text{ \AA}$ ,  $b=9.895(8) \text{ \AA}$ ,  $c=9,246(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta=109,6(1)^\circ$ ,  $V = 1012,2 \text{ \AA}^3$ ,  $Z=4$ , пространственная группа  $P 2_1/c$ . С использованием имеющихся в CCDC координат атомов молекулы тиоктовой кислоты можно показать геометрию ее молекулы в кристалле (рис. 4).

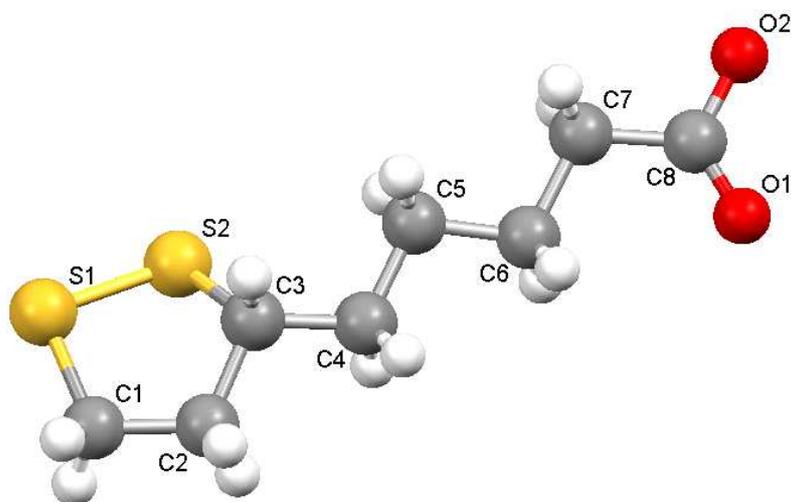


Рис. 4. Геометрия молекулы тиоктовой кислоты в кристалле

На основании имеющихся для данного соединения кристаллографических данных и координат атомов нами была рассчитана теоретическая порошковая дифрактограмма, имитирующая дифракционную картину от поликристаллического образца и показанная на рисунке 5 кривой зеленого цвета.

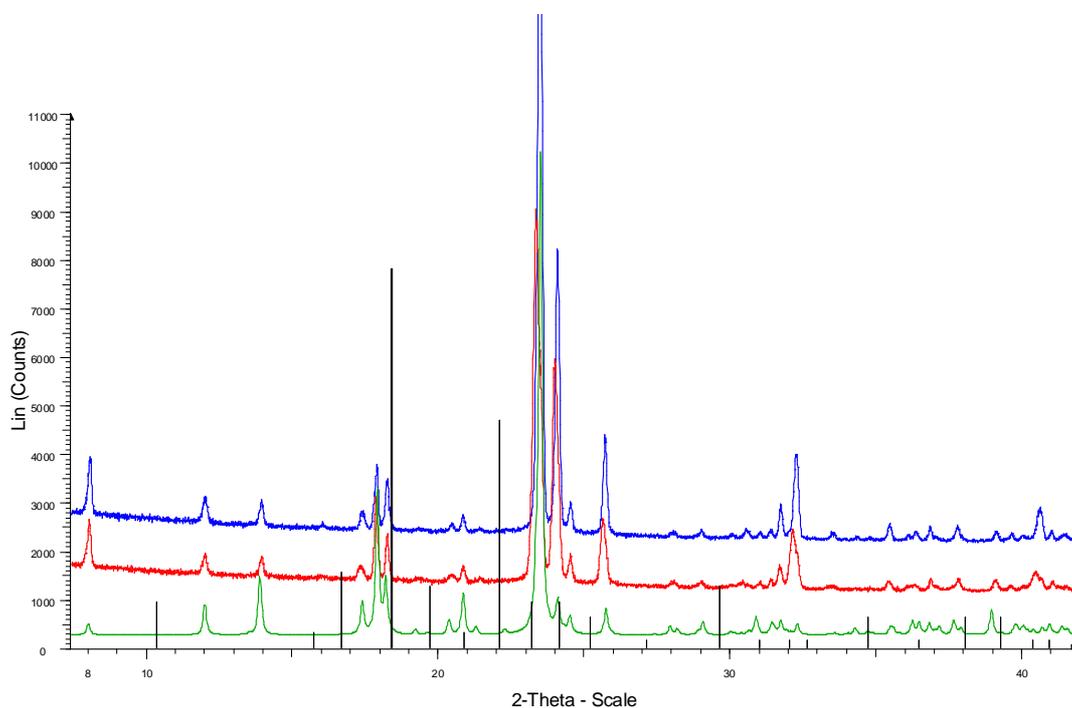


Рис. 5. Экспериментальные дифрактограммы исследованных образцов производства России (красная) и Италии (синяя). Черными вертикальными штрихами показаны положения интерференционных пиков, соответствующих кристаллической форме липоевой (тиоктовой) кислоты  $C_8H_{14}O_2S_2$  согласно данным порошковой базы данных (код соединения № 00-007-0553(Q)). Зеленым цветом показана дифрактограмма, рассчитанная на основе

*монокристалльных данных из Кембриджской базы данных (CCDC) для липоевой (тиоктовой) кислоты (реф. код. THOCAR01)*

Сравнение экспериментальных данных с теоретической дифрактограммой указывает на полное совпадение положения и формы дифракционных пиков и подтверждает тот факт, что оба исследуемых образца идентичны и представляют собой кристаллическую форму липоевой (тиоктовой) кислоты.

Анализ размеров кристаллитов по данным порошковой дифракции привел к примерно равным значениям – средний размер кристаллита (области когерентного рассеяния) для липоевой кислоты производства России равен 71,8 нм, в то время как для образца производства Италии характерен несколько больший эффективный размер – 90,7 нм.

### **Заключение**

1. В результате сравнительного изучения кристаллических форм субстанций тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa Италия методом порошковой рентгеновской дифракции установлено, что для обоих образцов характерно образование в основном пластинчатых кристаллов.
2. Установлено, что образцы субстанций тиоктовой кислоты производства ОАО «Марбиофарм» Россия и Laboratorio chimica internazionale spa Италия идентичны и представляют собой кристаллическую форму липоевой (тиоктовой) кислоты, для итальянского образца характерна более мелкая и более однородная фракция.

### **Список литературы**

1. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 29–34.
2. Емшанова С.В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций <http://www.medbusiness.ru/365.php>.
3. Смирнова И.Г. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ / И.Г. Смирнова, Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков // Вестник московского университета. Серия 2: Химия. — Т. 53. — № 4. — 2012. — С. 234–240.
4. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), London. Thioctic Acid – 2013. P. 1648.
5. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe, Strasbourg. Thioctic Acid – 2010.

6. DIFFRAC Plus Evaluation package EVA, Version 11 (2005). User's Manual, Bruker AXS, Karlsruhe. Germany.
7. TOPAS V3: General profile and structure analysis software for powder diffraction data. (2005). Technical Reference. Bruker AXS. Karlsruhe. Germany.
8. ICDD PDF-2, Release 2005.
9. Cambridge Structural Database. Version 5.26. University of Cambridge, UK.

**Рецензенты:**

Абдуллина С.Г., д.фарм.н. профессор кафедры фармацевтической химии с курсами токсикологической и аналитической химии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

Камаева С.С., д.фарм.н. доцент кафедры фармацевтической технологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань.