

## ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ И КРИСТАЛЛИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ ЛЕТРОЗОЛА

Михальчук А.Л., Курман П.В., Шабуня П.С., Фатыхова С.А., Адамчик С.В., Кисель М.А.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси  
ул. академика В.Ф. Купревича, 5/2, Минск, 220141, Беларусь  
E-mail: [lipmal@iboch.bas-net.by](mailto:lipmal@iboch.bas-net.by)

**Введение.** Летрозол (4-[1-(4-цианофенил)-1-(1,2,4-триазолил-1)метил]бензонитрил) широко применяется в адъювантной и неoadъювантной терапии местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы (РМЖ), одного из наиболее прогрессирующих онкологических заболеваний женской части населения планеты [1]. Применение летрозолола показано в случаях эстроген-зависимых опухолей. Терапевтический эффект летрозолола обусловлен ингибированием фермента ароматазы CYP19 семейства цитохромов P450 в периферических тканях и опухолевых клетках, превращающей андрогены в эстрогены и, как следствие, снижением уровня эстрогенов, индуцирующих пролиферацию опухолевых клеток [2]. Летрозол также применяется в терапии других эстроген-зависимых патологий (эндометриоза, рака тела матки, синдрома поликистозных яичников), в программах вспомогательных репродуктивных технологий для стимуляции овуляции, в педиатрии при возрастных нарушениях гормонального статуса подростков [3].

В настоящее время синтез летрозолола основан на двух технологических решениях, базирующихся на реакции аралкилирования 1,2,4-триазолола галогенометилбензонитрилами [4] или производными *бис*-бензонитрилметана [5] и реализованных в различных аппаратных и методических исполнениях. По первой технологии получаемый в результате аралкилирования триазолилбензонитрилметан арилируют 4-фторбензонитрилом, получая целевой продукт, по второй — в результате аралкилирования 1,2,4-триазолола производными *бис*-бензонитрилметана получают непосредственно субстанцию летрозолола.

**Постановка задачи.** Важными этапами в производстве фармацевтической субстанции (ФС) летрозолола являются выделение, очистка и получение требуемой кристаллической модификации препарата. В известных технологиях [4, 5] на завершающих этапах производства применяются такие приемы как упаривание используемых в синтезе высококипящих растворителей при пониженном давлении, дробная кристаллизация кубового остатка из легковоспламеняющихся пожароопасных органических растворителей. Очевидно, что применение методических подходов, исключающих использование пониженных давлений, замена пожароопасных органических растворителей менее горючими могут существенно упростить, обезопасить и снизить трудоёмкость и себестоимость получения ФС. Однако для их разработки требуется знание растворимости химической субстанции летрозолола в различных растворителях. В доступной научной и научно-технической литературе такая информация отсутствует, что требует проведения соответствующих исследований по определению указанных характеристик. Следует также отметить, что растворимость твёрдых веществ в жидкостях не поддаётся методам математического моделирования и может быть определена исключительно экспериментально.

**Методы исследования.** Определение растворимости летрозолола осуществлено объёмно-весовым методом. Качественный и количественный контроль степени очистки препарата кристаллизацией осуществлён с использованием методов ГХ-МС (хроматомасс-спектрометр Agilent 6890N/5975 Inert, кварцевая капиллярная колонка HP-5MS 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм, газ-носитель гелий 0,8 мл/мин, температура испарителя 250 °С, температурная программа 50 — 325 °С, 10 °С/мин) и ВЭЖХ-МС (хроматограф Agilent 1200, колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, подвижная фаза — 0,1% водный раствор трифторуксусной кислоты/ацетонитрил в соотношении 3:2) с масс-спектрометром Agilent 6410 Triple Quad и диодно-матричным детектором Agilent G1315C.

**Результаты.** Установлено, что летрозол хорошо растворим в полярных апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО, N-метилпирролидоне) — более 1,3 моль/л ( $>360$  г/дм<sup>3</sup>) при 20 °С, умеренно растворим в ацетоне, ацетонитриле, пропиленгликоле — 0,4–0,6 моль/л (120–170 г/дм<sup>3</sup>) при температуре кипения растворителя и 0,03–0,15 моль/л (10–45 г/дм<sup>3</sup>) при 20 °С и слабо растворим в низших спиртах (метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол), этилацетате — 0,1–0,2 моль/л (25–65 г/дм<sup>3</sup>) при температуре кипения растворителя и 0,003–0,08 моль/л (1–20 г/дм<sup>3</sup>) при 20 °С. Летрозол слабо растворим в ароматических углеводородах (толуол, ксилолы). Так, в толуоле при температуре кипения растворяется до 0,07 моль/л (до 20 г/дм<sup>3</sup>) летрозола, а при 20 °С растворимость снижается до 0,018–0,026 моль/л (5,2–7,4 г/дм<sup>3</sup>). Летрозол растворяется в водных растворах минеральных и органических кислот (HCl, уксусная, лимонная). В 10–15% водных растворах HCl при нагревании растворяется до 0,35–0,4 моль/л (100–120 г/дм<sup>3</sup>) летрозола, а при охлаждении (5–20 °С) растворимость снижается до 0,01–0,035 моль/л (3–10 г/дм<sup>3</sup>). Летрозол практически не растворим в воде, гексане, петролейном эфире, простых эфирах. Очевидно, что для кристаллизации летрозола нельзя использовать полярные апротонные растворители, простые эфиры, низшие углеводороды, воду, так как в первых растворимость слишком высока, а в последних — низка. Занимающие промежуточное место по растворяющей способности ацетон, ацетонитрил, пропиленгликоль, этилацетат и низшие спирты также малопригодны для очистки летрозола кристаллизацией, так как соотношение растворимости летрозола при комнатной температуре (~20 °С) и при температуре кипения растворителей составляет от 1:3 до 1:5, что ведёт к значительным его потерям (~20–35%). При кристаллизации летрозола из ацетона, пропиленгликоля, этилацетата и низших спиртов образуются труднорастворимые кристаллические формы, что может привести к снижению биодоступности препарата. Образование различных кристаллических форм летрозола согласно экспериментальным и литературным данным [6] в большей степени обусловлено условиями кристаллизации, нежели используемыми растворителями. Медленная кристаллизация, как правило, ведёт к образованию более крупных кристаллов и их конгломератов, в то время как при быстрой кристаллизации, обусловленной быстрым пересыщением раствора при быстром его охлаждении либо разбавлением растворителем с низкой растворяющей способностью, образуются мелкие кристаллы с более высокой растворимостью.

Наиболее оптимальными условиями для очистки летрозола методом кристаллизации, как установлено проведенными исследованиями, являются его высаживание неполярными растворителями (гексан, петролейный эфир, простые эфиры) или водой из растворов в полярных апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО, ацетоне, ацетонитриле). В этих случаях предоставляются возможности управления процессом кристаллообразования и очистки препарата от сопутствующих примесей с малыми потерями.

**Заключение.** Проведенным исследованием определена растворимость летрозола в различных органических растворителях, установлены оптимальные условия его выделения и очистки, разработаны условия управляемой кристаллизации, что позволяет качественно и количественно оптимизировать технологию получения ФС.

#### Литература

1. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence? Mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, 2004.
2. Адамчик С.В., Арсенов Д.В., Гилеп А.А., Кисель М.А., Михальчук А.Л., Сушко Т.А., Усанов С.А. Структура и функции ароматазы и ее нестероидные ингибиторы. Весці НАН Беларусі, сер. хим. навук. 2014, №1, С. 76–84.
3. Alicia Diaz-Thomas and Dorothy Shulman Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new? Current Opinion in Pediatrics. 2010, Vol. 22, P. 501–507.
4. US20070100149 A1; Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01); U.S. Cl 548/262.2; Palle V.R.A., Kalaria A.J., Shelke S.A. Process for preparing letrozole. Pub. Date: 03.05.2007 (CA2608904A1, CN101253160A, EP1871750A1, US7705159, WO2007100346A1).

5. US20070066831 A1; Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01); U.S. Cl 548/262.2; MacDonald P.L., Bigatti E., Rossetto P., Harel Z. Process for the preparation of letrozole. Pub. Date: 22.03.2007.
6. WO2007128561 A1; Int. Cl. C07D 249/08, A61P 35/00, A61K 31/4196 (2006.01); Westheim R. J. H. Crystalline Forms Of Letrozole And Processes For Making Them. Pub. Date 03.05.2007 (EP2032544A1, US20070259935).

## **SOLUBILITY AND CRYSTALLIZATION STUDIES OF LETROZOLE**

Mikhal'chuk A.L., Kurman P.V., Shabunya P.S., Fatykhava S.A., Adamchik S.V., Kisel M.A.

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus National Academy of Sciences  
Kuprevich str., 5/2, Minsk, 220141, Belarus

Letrozole solubility in aprotic dipolar solvents (DMF, DMSO, N-methyl pyrrolidone), lower C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcohols (methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol), propylene glycol, acetonitrile, acetone, ethyl acetate was determined. Letrozole crystallization of these solvents, and their mixtures with lower hydrocarbons, ethers and water was studied. The conditions of letrozole crystallization revealing the control of the crystal shape and size were developed.

Определена растворимость летрозола в органических растворителях: апротонные дипольные растворители (ДМФ, ДМСО, N-метилпирролидон), низшие C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> спирты (метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол), пропиленгликоль, ацетонитрил, ацетон, этилацетат. Изучена кристаллизация летрозола из указанных растворителей и их смесей, включая низшие углеводороды, простые эфиры, воду. Разработаны условия кристаллизации летрозола позволяющие управлять размером и формой кристаллов.