

Національний технічний університет України
Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського
Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет України
Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Рудюк Віталій Володимирович

УДК 542.06+544.22+548.33+548.73+615.31+615.011+615.012.1+661.12+66.0

ДИСЕРТАЦІЯ

**Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів
та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості**

16 Хімічна та біоінженерія

161 хімічні технології та інженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

В.В. Рудюк

підпис

Науковий керівник Левандовський Ігор Анатолійович, кандидат хімічних
наук, доцент

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Рудюк В.В. Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія». – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», МОН України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню явища поліморфізму активних фармацевтичних інгредієнтів на прикладі субстанцій 6-Метилурацилу, Енісаміум та Дезлоратадину, одержанню нових поліморфних форм цих субстанцій та дослідженню фізико-хімічних та фармакологічних властивостей.

В роботі досліджено препаративні підходи до синтезу активного фармацевтичного інгредієнта – 6-Метилурацилу та проміжних сполук. Зроблена оцінка відомих методів синтезу на предмет можливості використання в промислових умовах. Перевірені найбільш перспективні умови отримання цільових речовин та можливість масштабування хімічних стадій та процесів. Відпрацьовані умови двостадійного синтезу 6-Метилурацилу виходячи з комерційно доступної вихідної сировини – ацетооцтового етилового естеру та сечовини. На першій стадії проведено азеотропну відгонку води з гексаном в якості розчинника при каталізі пара-толуенсульфоною кислотою та отримано відповідний етилуреїдокротонат. Нагріванням етилуреїдокротонату з водним лугом з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти отримано 6-Метилурацил. Розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнта 6-Метилурацил.

Ретельне вивчено кристалічні форми 6-Метилурацилу (6MU) та найдено дві нові не описані раніше поліморфні форми. Для двох відомих та двох нових поліморфних модифікацій досліджено умови їх отримання. Будова всіх поліморфних модифікацій 6MU однозначно встановлена монокристалічним

рентгеноструктурним дослідженням. Отримані кристалічні форми також охарактеризовані методом порошкової рентгенівської дифракції, методом диференціальної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії.

У фармацевтичній промисловості використовується метастабільна поліморфна форма 6MU_I, а в технологічному процесі можуть утворюватися дві нові метастабільні форми 6MU_III і 6MU_IV. Внаслідок цього, можливість деформації цих структур під зовнішнім впливом, таким як механічний тиск під час таблетування, була оцінена за допомогою квантово-хімічного моделювання. Показано, що будь-яка деформація структури призводить до значного зменшення відстаней між найближчими атомами, що належать до сусідніх шарів сильно взаємодіючих молекул. Цей факт дозволяє зробити висновок, що метастабільні поліморфні форми 6MU не можуть зазнавати поліморфного переходу під зовнішнім впливом і можуть використовуватися в технологічному процесі без будь-яких обмежень.

В результаті дослідження розчинності Енісаміум (4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній) йодиду у 46 органічних розчинниках 21 з них виявився перспективним для дослідження кристалізаційної поведінки. У інших розчинниках Енісаміум йодид або не розчиняється, або розчиняється з деструкцією. Для 11 розчинників вдалось отримати кристалічні зразки.

За результатами ІЧ спектроскопії 11 зразків Енісаміум йодиду встановлено, що всі зразки подібні між собою, що свідчить про відсутність сольватних форм. Показано, що ІЧ спектроскопія не є прийнятним методом для визначення відмінностей у кристалічних формах Енісаміум йодиду.

РФА аналіз цих зразків також підтвердив їх ідентичність. Проте було помічено дуже незначні відмінності у поведінці зразка, одержаного у бензонітрилі. Проведено додаткові експерименти, а саме, перекристалізація зразка та моментальна зйомка спектру. Контрольна частина цього зразка витримувалась протягом 50 днів при температурі 60 °C і також була досліджена методом РФА. Встановлено, що еталонний зразок та зразок який витримувався 50 днів при температурі 60 °C,

ідентичні. Зразок, який знімався одразу після перекристалізації, від них відрізняється. Таким чином, вірогідніше за все, він є іншою кристалічною формою 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній йодиду.

Встановлено, що розчинність Енісаміум йодиду у пропіленгліколі становить близько 35 мас. %, а з гліцерину при температурі 5 °С він не кристалізується протягом не менше 6 місяців при концентрації більше 1000 мг/мл. Ці властивості можуть бути використані для створення розчинних форм препарату.

Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). Енісаміум хлорид кристалізується в центросиметричній просторовій групі $P2_1/n$, тоді як Енісаміум бромід і Енісаміум йодид утворюють кристали з хіральною просторовою групою Сонке $P2_12_12_1$. Кристали Енісаміум броміду і Енісаміум йодиду є ізоструктурними. Катіон і аніон зв'язані водневим зв'язком $N-H\cdots Hal$. Аналіз поверхні Гіршфельда використовувався для порівняння різних типів міжмолекулярних взаємодій у трьох досліджуваних структурах.

За структурою кристали Енісаміум броміду і Енісаміум йодиду дуже подібні між собою, а Енісаміум хлорид відрізняється. Що проявляється в різних фізичних властивостях – Енісаміум хлорид є гігроскопічною, світлочутливою та дуже розчиною у воді (1 г в < 1 мл води) субстанцією, Енісаміум бромід і Енісаміум йодид – не гігроскопічні, не світлочутливі та малорозчинні у воді (1 г в 100 – 1000 мл) речовини. Ця різниця у властивостях є дуже суттєвою та важливою при формуляції твердих готових лікарських форм.

Було синтезовано та досліджено монокристалічним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$). В асиметричній одиниці елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі водневі зв'язки $N-H\cdots Br$ з'єднують катіони та аніони. Утворення набору міжмолекулярних

взаємодій $C-H \cdots Br$ і $C-H \cdots \pi$ призводить до утворення подвійних ланцюжків, що простягаються паралельно площині (011).

Було синтезовано та досліджено не описані раніше дві йодисті солі, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, I та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній трийодид, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, II, з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 в асиметричній одиниці елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трийодид-аніон (I_3^-) і дві половини трийодид-аніони (співвідношення катіон:йод 1:3). Група NH утворює водневі зв'язки $N-H \cdots I$ з аніоном I^- у кристалі форми I та водневі зв'язки $N-H \cdots O$ в формі II, де присутні лише трийодид-аніони.

Технологія синтезу субстанції Дезлоратадин, яка складається з хімічної стадії (зняття групи етилкарбоксилат з азоту піперидину в АФІ Лоратадин) та стадії перекристалізації з етилацетата, була розроблена та впроваджена в серійне виробництво на АТ «Фармак».

Субстанція Дезлоратадин, виробництва АТ «Фармак», не містить домішки Лоратадину і є трифазною, в ній знайдено три поліморфні модифікації. Поліморф 1 відповідає описаній в літературі модифікації Дезлоратадину. Поліморф 2 має подібну структуру першій, але містить молекули Дезлоратадину в іншій конформації. Поліморф 3 є метастабільною фазою і побудований з молекул, знайдених у поліморфах 1 і 2. Він утворюється тільки при промисловому синтезі Дезлоратадину, і будь-яка подальша обробка свіжоотриманого Дезлоратадину призводить до його аморфізації або переходу в поліморфи 1 та 2.

Будова поліморфів 1 та 2 визначена методом монокристалльної рентгенівської дифракції за кімнатною температурою. Приблизна структура поліморфу 3, необхідна для проведення кількісних розрахунків, знайдена за лініями домішок порошкової рентгенограми зразка Дезлоратадину.

Перекристалізація субстанції Дезлоратадину з різних розчинників у лабораторних умовах, а також з розплаву, призводить до повного зникнення

поліморфу 3, а співвідношення поліморфів 1 і 2 в перекристалізованому продукті залежить від того, який розчинник був використаний. Максимальний вміст поліморфу 1 отримано при перекристалізації з хлороформу (77 мас. %), поліморфу 2 - при перекристалізації з води (86 мас. %) та з розплаву (91 мас. %). Сторонніх домішок у продуктах перекристалізації не виявлено.

Пресування Дезлоратадину призводить до помітних змін співвідношення поліморфів у таблетках. Супутнім процесом при цьому є аморфізація Дезлоратадину, що супроводжується помітною зміною вмісту кристалічних фаз: вміст поліморфу 3 істотно зменшується, а вміст поліморфу 1 в кристалічних фазах помітно збільшується. Можна припустити, що поліморф 1 є найбільш стійким під тиском.

Ключові слова: поліморфізм, кристалічна структура, активний фармацевтичний інгредієнт, ліки, органічний синтез, гетероциклізація, технологія

Список публікацій здобувача:

Статті:

1. **Рудюк В.В.**, Філатов А.А., Бабаджанова Л.А., Ягупольський Ю.Л., Левандовський І.А. Розробка промислової технології синтезу активного фармацевтичного інгредієнта «6-метилурацил» Питання хімії та хімічної технології, 2023. В. 4(149). С. 77-82. doi:10.32434/0321-4095-2023-149-4-77-82 Фахове видання за спеціальностями Хімія (102) та Хімічні технології та інженерія (161) – категорія “А” (наказ МОН України від 16.07.2018 №775), Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. Q3.

2. Shishkina S.V., Shaposhnik A.M., Dyakonenko V.V., Baumer V.M., **Rudiuk V.V.**, Yanchuk I.B., Levandovskiy I.A. New Polymorphic Modifications of 6-Methyluracil: An Experimental and Quantum Chemical Study. *ACS Omega*, 2023. Vol. 8. P. 20661-20674. doi:10.1021/acsomega.3c01231 Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та Scopus. Q1.

3. **Rudiuk V.V.**, Shaposhnik A.M., Baumer V.M., Levandovskiy I.A., Shishkina S.V. 4-[(Benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium bromide hemihydrate: X-ray

diffraction study and Hirshfeld surface analysis. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2022. Vol. 78. P. 496–499. doi:10.1107/S2056989022003784. Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q3.

4. Shishkina S.V., Shaposhnik A.M., Baumer V.M., **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A. 4-[(Benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium halogenide salts: X-ray diffraction study and Hirshfeld surface analysis. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2022. Vol. 78. P. 114–119. doi:10.1107/S2056989021013505. Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q3.

5. **Rudiuk V.V.**, Shaposhnik A.M., Baumer V.M., Levandovskiy I.A., Shishkina S.V. Salts of 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium and iodide anions with different cation:iodine stoichiometric ratios. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2021. Vol. 77. P. 1219–1223. doi:10.1107/S2056989021011300. Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q3.

Тези доповідей:

6. Shishkina S.V., Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A. New polymorphic modifications of 6-methyluracil: experimental and quantum chemical study for the practical use // 64 *Konwersatorium Krystalograficzne Polish Crystallographic meeting*, Wroclaw, Poland, 5-6 Jule, 2023. P. 56-57.

7. Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A., Baumer V.M., Margitich V.M. Crystal structures of Enisamium halogenides // 62 *Konwersatorium Krystalograficzne Polish Crystallographic meeting*, Edycja on-line, 24-25 June, 2021. P. 170-171.

8. Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A., Baumer V.M., Shishkina S.V. Polymorphism of 6-methyluracil // MDPI "*The 2nd International Online Conference on Crystals*", 10-20 November, 2020. ID: sciforum-035747

9. **Рудюк В. В.**, Шапошник А. М., Левандовський І. А., Шишкіна С. В. Дослідження поліморфних модифікацій 6-метилурацилу. *VIII Міжнародна*

конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології,
Київ, Україна, 22-23 квітня, 2020. С. 40.

ANNOTATION

Rudiuk V.V. Synthesis of new polymorphic forms of active pharmaceutical ingredients and their effect on physico-chemical and pharmacological properties. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in speciality 161 «Chemical technologies and engineering». – National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation work is devoted to the study of the phenomenon of polymorphism of active pharmaceutical ingredients using the examples of the substances 6-Methyluracil, Enisamium, and Desloratadine, the preparation of new polymorphic forms of these substances, and the study of their physicochemical and pharmacological properties.

The work examines preparative approaches to the synthesis of the active pharmaceutical ingredient - 6-Methyluracil and intermediate compounds. An evaluation of known synthesis methods was made for the possibility of use in industrial conditions and scaling. The most promising conditions for obtaining target substances and the possibility of scaling chemical stages and processes have been verified. The conditions for the two-stage synthesis of 6-Methyluracil based on commercially available raw materials - acetoacetic ethyl ester and urea - have been worked out. At the first stage, water was azeotropically distilled with hexane as a solvent under the catalysis of p-toluenesulfonic acid, and the corresponding ethyl ureidocrotonate was obtained. 6-Methyluracil was obtained by heating ethyl ureidocrotonate with aqueous alkali followed by the addition of hydrochloric acid to the reaction mixture. An industrial technology for the synthesis of the active pharmaceutical ingredient 6-Methyluracil was developed and implemented.

Crystal forms of 6-Methyluracil (6MU) have been carefully studied. Two new undescribed earlier polymorphic forms of 6MU were found. For two previously known and two new polymorphic modifications, the conditions for obtaining them were investigated. The structure of all polymorphic modifications of 6MU was unequivocally established by the single-crystal X-ray diffraction method. The resulting crystalline forms

were also characterized by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, and IR spectroscopy.

In the pharmaceutical industry, the metastable polymorphic form 6MU_I is used, and two new metastable forms 6MU_III and 6MU_IV can be formed in the technological process. Thus, the possibility of deformation of these structures under external influence, such as mechanical pressure during tableting, was evaluated using quantum chemical simulations. It is shown that any deformation of the structure leads to a significant decrease in the distance between the nearest atoms belonging to the adjacent layers of strongly interacted molecules. This fact allows us to conclude that metastable polymorphic forms of 6MU cannot undergo a polymorphic transition under external influence and can be used in the technological process without any restrictions.

As a result of the study of the solubility of Enisamium (4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium) iodide in 46 organic solvents, 21 of them turned out to be promising for the study of crystallization behavior. Enisamium iodide either does not dissolve or dissolves with destruction in other solvents. Crystal samples were obtained for 11 solvents.

According to the results of IR spectroscopy of 11 samples of Enisamium iodide, it was established that all samples are similar to each other, which indicates the absence of solvate forms. Perhaps, IR spectroscopy is not an acceptable method for determining differences in the crystalline forms of Enisamium iodide.

X-ray analysis of these samples also confirmed their identity. However, very small differences in the behavior of the sample obtained in benzonitrile were observed. Additional experiments, namely, recrystallization of the sample and instantaneous recording of the spectrum were carried out. The control part of this sample was kept for 50 days at a temperature of 60 °C and was also examined by X-ray diffraction. It was established that the reference sample and the sample that was kept for 50 days at a temperature of 60 °C are identical. The sample, which was taken immediately after recrystallization, differs from them. Thus, it is most likely another crystalline form of 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium iodide.

It was established that the solubility of Enisamium iodide in propylene glycol is about 35 %, and it does not crystallize from glycerol at a temperature of 5 °C for at least 6

months at a concentration of more than 1000 mg/ml. These properties can be used to create soluble finished dosage forms of the drug.

Three salts of 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium with different halogen anions (chloride, bromide, iodide) were synthesized and studied. Enisamium chloride crystallizes in the centrosymmetric space group $P2_1/n$, while Enisamium bromide and Enisamium iodide form crystals with the Sohncke space group $P2_12_12_1$. Enisamium bromide and Enisamium iodide crystals are isostructural. Cation and anion are bound by the hydrogen bond $N-H\cdots Hal$. The Hirschfeld surface analysis was used to compare different types of intermolecular interactions in the three studied structures.

In terms of crystal structure, Enisamium bromide and Enisamium iodide are very similar to each other, but Enisamium chloride is different. This manifests itself in different physical properties – Enisamium chloride is a hygroscopic, light-sensitive and very soluble in water (1 g in < 1 ml of water) substance, Enisamium bromide and Enisamium iodide are non-hygroscopic, not light-sensitive and slightly soluble in water (1 g in 100 – 1000 ml) of substance. This difference in properties is very significant and important in the formulation of solid finished dosage forms.

An undescribed hemihydrate of 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium bromide ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$) was synthesized and studied by the single crystal and powder X-ray structural methods. The asymmetric part of the unit cell contains two organic cations of similar conformation, two bromide anions and one water molecule. In the crystal, hydrogen bonds $N-H\cdots Br$ link cations and anions. The formation of a set of $C-H\cdots Br$ and $C-H\cdots \pi$ intermolecular interactions leads to formation of double chains extending parallel to the (011) plane.

Two undescribed earlier iodide salts, 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium iodide–iodine (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, I and 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium triiodide, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, II, with different cation:iodine ratio were synthesized. Salt I contains one cation, one iodide anion and half of the neutral I_2 molecule in the asymmetric part of the unit cell (cation:iodine ratio is 1:2). Salt II contains two cations, one triiodide anion (I_3^-) and two halves of triiodide anions (cation:iodine ratio is 1:3). The NH group forms $N-H\cdots I$ hydrogen bonds with the I^-

anion in the crystal form I and N–H...O hydrogen bonds in form II, where only triiodide anions are present.

The Desloratadine synthesis technology, which consists of a chemical stage (removal of the ethyl carboxylate group from the piperidine nitrogen in Loratadine API) and a recrystallization stage from ethyl acetate, was developed and put into serial production at JSC "Farmak".

The Desloratadine substance, produced by JSC "Farmak", does not contain Loratadine impurities and is three-phases, three polymorphic modifications of Desloratadine are found in it. Polymorph 1 corresponds to the modification of Desloratadine described in the literature. Polymorph 2 has the structure similar to form 1, but contains Desloratadine molecules in a different conformation. Polymorph 3 is a metastable phase and is built from the molecules found in polymorphs 1 and 2. It is formed only during the industrial synthesis of Desloratadine, and any further processing of freshly obtained Desloratadine results in its amorphization or transition to polymorphs 1 and 2.

The structure of polymorphs 1 (at room temperature) and 2 was determined by the single crystal X-ray method. The approximate structure of polymorph 3, necessary for quantitative calculations, was found by the impurity lines on the powder X-ray pattern of a sample of Desloratadine.

Recrystallization of the Desloratadine substance in the laboratory from various solvents, as well as from the melt, leads to the complete disappearance of polymorph 3, and the ratio of polymorphs 1 and 2 in the recrystallized product depends on which solvent was used. The maximum content of polymorph 1 was obtained during recrystallization from chloroform (77 wt. %), polymorph 2 - during recrystallization from water (86 wt. %) and from melt (91 wt. %). No foreign impurities were detected in the recrystallization products.

Pressing Desloratadine leads to noticeable changes in the ratio of polymorphs in tablets. The main process in this case is the amorphization of desloratadine, which is accompanied by a noticeable change in the content of crystalline phases: the content of polymorph 3 significantly decreases, and the content of polymorph 1 in the crystalline

phases noticeably increases. It can be assumed that polymorph 1 is the most stable under pressure.

Key words: polymorphism, crystal structure, active pharmaceutical ingredient, drug, organic synthesis, heterocyclization, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ПОЛІМОРФІЗМ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ	26
1.1 Проблема поліморфізму біологічно активних органічних сполук	26
1.2 Класифікація твердих форм	32
1.3 Утворення та перетворення кристалічних форм	40
1.4 Методи синтезу твердих форм	45
1.5 Механічно індуковані поліморфні перетворення	48
1.6 Методи ідентифікації поліморфних форм	53
1.7 Квантово-хімічне моделювання властивостей у твердому стані	55
Висновки до розділу 1	65
РОЗДІЛ 2. АФІ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ	67
2.1 Загальна інформація про субстанцію 6-Метилурацил	67
2.2 Розробка промислової технології синтезу 6-Метилурацилу	67
2.3 Експериментальна частина	71
2.4 Вивчення поліморфізму 6-Метилурацилу	76
2.5 Пошук поліморфних форм 6-Метилурацилу (6MU)	77
2.6 Характеризація поліморфних форм 6MU	80
2.7 Кристалізація та засоби вимірювання поліморфних форм 6MU	99
Висновки до розділу 2	103
РОЗДІЛ 3. АФІ ЕНІСАМІУМ	107
3.1 Загальна інформація про субстанцію Енісаміум	107
3.2 Етапи розробки технології отримання субстанції Енісаміум йодиду	108
3.3 Пошук та дослідження нових кристалічних форм Енісаміум	115
3.3.1 Кристалізація α -кристалічної форми Енісаміум йодиду	115
3.3.1.1 Поліморфний скринінг	115

	15
3.3.1.2 ІЧ-спектроскопія отриманих зразків Енісаміум йодиду	121
3.3.1.3 Рентгенівські дифракційні методи дослідження зразків Енісаміум йодиду	126
3.3.2 Заміна аніонну в Енісаміум йодиду на інші галогени	154
3.3.2.1 Синтез Енісаміум хлориду та Енісаміум броміду	154
3.3.2.2 Порівняння кристалічних структур Енісаміум хлориду, Енісаміум броміду та Енісаміум йодиду	156
3.3.2.3 4-[(Бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід гемігідрат	165
3.3.2.4 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид з різними стехіометричними співвідношеннями катіон:йод	169
Висновки до розділу 3	173
РОЗДІЛ 4. АФІ ДЕЗЛОРАТАДИН	177
4.1 Загальна інформація про субстанцію Дезлоратадин	177
4.2 Синтез субстанцію Дезлоратадин	178
4.3 Перекристалізація субстанції Дезлоратадин	181
4.4 Вивчення поліморфізму субстанції Дезлоратадин	183
4.4.1 Поліморфи 1 та 2	183
4.4.2 Вихідна субстанція та третій поліморф Дезлоратадину	188
4.4.3 Пресування та вихідна субстанція Дезлоратадину	190
Висновки до розділу 4	192
ВИСНОВКИ	194
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197
ДОДАТОК А	241
Акти апробації	242
Технологічна схема. Отримання технічного 6-Метилурацилу.	245
Технологічна схема. Отримання фармацевтичного 6-Метилурацилу.	246

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАІНК – бензиламід ізонікотинової кислоти
БО – будівельна одиниця
БСМ – базовий структурний мотив
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ГЛФ – готова лікарська форма
ДБО – димерна будівельна одиниця
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФ – диметилформамід
ДПА – дослідно-промислова апробація
ДСК – диференційна скануюча калориметрія
ДТА – диференціальний термічний аналіз
ІЧ – інфрачервоний
КБСД – Кембриджська база структурних даних
КХФЗ – Київський хіміко-фармацевтичний завод
МБО – мономерна будівельна одиниця
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ПЕГ-400 – поліетиленгліколь-400
РФА – рентгенофазовий аналіз
СНІД – синдром набутого імунodefіциту
ТГА – термогравіметричний аналіз
ЦНС – центральна нервова система
УФ – ультрафіолетовий
ЯМР – ядерний магнітний резонанс
АІМ – атоми в молекулах
AIST – Спектральна база даних для органічних сполук
AmCl – 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній хлорид
AmBr – 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід

AmI – 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній йодид

ATC – Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація

CCDC – Кембриджський центр кристалографічних даних

CRS – Еталонний хімічний стандарт

DAC – комірка з алмазним ковадлом

DMF – диметилформахід

EVD – енергетично-векторна діаграма

FAV00A – Енісаміум йодиду

ИTRI – Іллінойський науково-дослідницький інститут

LMOEDA – аналіз локалізованого розкладання молекулярної орбітальної енергії

MP2 -наближення Мюллера-Плессета 2-го порядку

6MU – 6-Метилурацил

NMR – ядерний магнітний резонанс

NC – некристалічна або аморфна форма

RT – кімнатна температура

PAW – метод псевдопотенціалу у розрахунках в періодичному наближенні

PBE – обмінно-корельований функціонал

PES – поверхня потенційної енергії

PTSA – *n*-толуенсульфонова кислота

PXRD – порошкова рентгенівська дифракція

SCF – надкритична рідина

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Одним з основних факторів, що затримують створення нових та обмежують застосування старих ліків, є дослідження властивостей та їх відтворюваність (механізму дії на організм, біодоступності, стабільності та ін.) АФІ та лікарської форми в цілому.

Тривалий час увагу в цьому питанні приділяли лише молекулярній будові АФІ, наявності та структурі домішок, технологічним аспектам. Питання, пов'язані з поліморфізмом субстанцій, тобто можливістю існування декількох кристалічних форм однієї й тієї ж сполуки, практично не враховувалися в процесі фармвиробництва. Однак після багатьох інцидентів, що викликали мільйонні збитки великих фармацевтичних підприємств внаслідок незапланованої появи нової поліморфної форми лікарського компонента, з відмінними від необхідних фізико-хімічними властивостями, дослідження світових виробників були спрямовані на вивчення всіх можливих поліморфних модифікацій кожної активної речовини. Додатковим фактором, який спонукав інтерес до проведення цих досліджень, є питання патентного захисту вироблених АФІ. Український фармацевтичний ринок більш ніж на 70 % представлений дженериками. Але проведений науковий пошук по найбільш популярним з них в Кембріджському банку структурних даних показав, що поліморфізм АФІ багатьох дженериків залишається не дослідженим протягом десятиліть (дротаверин, метамізол натрію, пітофенон та ін.).

Сучасне промислове і лабораторне обладнання дозволяє варіювати технологічні режими в широкому діапазоні фізичних характеристик процесу отримання АФІ. В той же час відомо, що кристалічна форма твердої речовини залежить саме від параметрів процесу її формування. Різні кристалічні форми однієї і тієї ж АФІ можуть мати відмінну швидкість розчинення, проникнення в організм і, як наслідок, різну біодоступність медикаментозного препарату. Це явище пов'язано з різницею в значенні енергій міжмолекулярних взаємодій, які відповідають за упаковку молекул в кристалі. Отже визначення впливу ключових факторів та

параметрів технологічного процесу, на процес формування кристалів декількох поліморфних форм речовини є дуже актуальною задачею як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної хімії та технології органічних речовин хіміко-технологічного факультету Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» та в рамках планів розробки лабораторії синтезу АФІ департаменту дослідження та розробки АТ «Фармак». Рентгеноструктурне дослідження монокристалів та порошкову рентгенівську дифракцію здійснювалось на замовлення АТ «Фармак» в Науково-технологічному комплексі «Інститут монокристалів» НАНУ та Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського НАНУ.

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи було отримання нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та визначення їх впливу на фізико-хімічні та фармакологічні властивості.

Завдання дослідження:

- провести аналіз та узагальнити сучасні літературні дані з питань поліморфізму, умов утворення різних поліморфних форм, вплив кристалічної структури на фізико-хімічні властивості субстанції;
- синтезувати максимально можливе число індивідуальних поліморфних форм обраних АФІ;
- вивчити особливості молекулярної і кристалічної будови отриманих форм спектральними і рентгеноструктурними методами
- створити фізико-хімічні паспорти кристалічних форм
- вивчити рушійні сили формування кристалічної структури методами квантової хімії
- розробити, масштабувати та впровадити промислову технологію синтезу АФІ з певною кристалічною формою

Об'єкт дослідження – АФІ 6-Метилурацил, АФІ Енісаміум, АФІ Дезлоратодин, технології синтезу цих АФІ

Предмет дослідження – умови синтезу, фармацевтична якість, поліморфізм, структурні характеристики, властивості 6-Метилурацилу, Дезлоратодину, Енісаміуму

Методи дослідження

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів проводили на дифрактометрі “Xcalibur-3” (графітове монохромоване випромінювання MoK_α ($\lambda = 0,71073$), CCD детектор, ω -сканування). Структури були розшифровані прямим методом і уточнені відносно F^2 в анізотропному наближенні для всіх неводневих атомів за допомогою пакета програм OLEX2 з модулями SHELXT і SHELXL. Матрицю двійникування у структурі 6MU_IV ідентифіковано за допомогою процедури TwinRotMat у програмі PLATON. Порошкову рентгенівську дифракцію (PXRD) проводили на порошковому дифрактометрі Siemens D500 при кімнатній температурі (випромінювання CuK_α , геометрія Брегга-Брентано, вигнутий графітовий монохроматор на протилежному плечі, $5 < 2\theta < 60^\circ$, $\Delta 2\theta = 0.02^\circ$) та дифрактометрі ДРОН-4-07, сцинтиляційний детектор, мідний анод, $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 30 мА, діапазон вимірювань $2\theta = 5\text{--}60^\circ$. Початкову обробку отриманих рентгенограм PXRD проводили за допомогою програми PowderX. Для уточнення за методом Рітвельда використовували програму FullProf&WinPLOTR. Пластину Al_2O_3 (NIST SRM1976) використовували як зовнішній стандарт і для визначення функції інструментального профілю. Уточнення за методом Рітвельда PXRD-моделі для отримання температурних співвідношень розмірів елементарної комірки було виконано з використанням моделі твердого тіла (реалізовано в програмі FullProf) молекули 6MU, взятої з результатів монокристального дослідження. Аналіз ДСК проводили за допомогою TA Instrument Q2000. Середні інфрачервоні спектри поглинання були отримані за допомогою спектрометра Nicolet IS 50 (FT-IR) з ATR. Спектрофотометр має алмазний кристал ATR, KBr світлорозділювач та KBr DTGS детектор. ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian-Mercury-300. Аналіз ТГА проводили

за допомогою термогравіметричного аналізатору TGA Q500. ІЧ-спектри поглинання були зареєстровані на спектрометрі Specord M-80 (в діапазоні $4000 - 200 \text{ см}^{-1}$) в таблетках з KBr. Температуру плавлення вимірювали за допомогою прилада MP 90 виробництва компанії Mettler Toledo. Оптимізацію всіх можливих таутомерних форм 6MU проводили з використанням теорії функціоналу щільності (DFT) з функціоналом m06-2x і стандартним базовим набором cc-pVTZ (m06-2x/cc-pVTZ). Характер стаціонарних точок на поверхні потенційної енергії (PES) було перевірено розрахунками коливальних частот у гармонійному наближенні з використанням аналітичних похідних другого порядку на тому ж рівні теорії. Усі мінімуми на PES не мають негативних уявних частот коливань. Усі розрахунки проводили за допомогою програми Gaussian09. Енергії взаємодії в двох центросиметричних димерах, пов'язаних водневими зв'язками N3–H...O2 або N1–H...O1 у поліморфі 6MU_II, розраховували методом m06-2x/TZVp. Компоненти енергії взаємодії аналізували за допомогою методу LMOEDA. Для цих розрахунків використовувалося програмне забезпечення GAMESS-US. Розрахунок енергій кристалічних ґраток проводили в наближенні періодичних граничних умов за допомогою програми Quantum ESPRESSO. Застосовували метод псевдопотенціалу PAW з обмінно-корельованим функціоналом PBE. Енергії відсікання плоскої хвилі та щільність електронної зміни відсікання використовувалися як 45 і 225 Ry для всіх розрахунків. Атомні координати чотирьох структур були оптимізовані за допомогою процедури «vc-relax», вбудованої в програмне забезпечення.

Наукова новизна отриманих результатів

Знайдено дві нові не описані раніше поліморфні форми АФІ 6-Метилурацилу. Для двох відомих та двох нових поліморфних модифікацій досліджено умови їх отримання. Будова всіх поліморфних модифікацій 6MU однозначно встановлена монокристалічним рентгеноструктурним дослідженням. Отримані кристалічні форми також охарактеризовані методом порошкової рентгенівської дифракції, методом диференціальної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії.

Вивчено розчинність АФІ Енісаміум йодиду у 46 органічних розчинниках, 21 з них виявився перспективним для дослідження кристалізаційної поведінки. У інших

розчинниках Енісаміум йодиду або не розчиняється, або розчиняється з деструкцією. Для 11 розчинників вдалось отримати кристалічні зразки.

Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). Енісаміум бромід не описано в літературі. Енісаміум хлорид кристалізується в центросиметричній просторовій групі $P2_1/n$, тоді як Енісаміум бромід і Енісаміум йодид утворюють кристали з просторовою групою Сонке $P2_12_12_1$. Кристали Енісаміум бромід і Енісаміум йодид є ізоструктурними. Катіон і аніон зв'язані водневим зв'язком $N-H...Hal$. Аналіз поверхні Гіршфельда використовувався для порівняння різних типів міжмолекулярних взаємодій у трьох досліджуваних структурах.

Було синтезовано та досліджено монокристалічним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній броміду ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$). В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі водневі зв'язки $N-H...Br$ з'єднують катіони та аніони. Утворення набору міжмолекулярних взаємодій $C-H...Br$ і $C-H...H_2O$ призводить до формування подвійних ланцюгів, що простягаються паралельно площині (011).

Було синтезовано та досліджено не описані раніше дві йодисті солі, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трийодид, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 в асиметричній частині елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трийодид-аніон (I_3^-) і дві половини трийодид-аніону (співвідношення катіон:йод 1:3). Група NH утворює водневі зв'язки $N-H...I$ з аніоном I^- у кристалічній формі I та водневі зв'язки $N-H...O$ в формі II, де присутні лише трийодид-аніони.

В субстанції Дезлоратадин, яка отримана при масштабуванні на 100 кг кінцевого продукту, знайдено три поліморфні модифікації Дезлоратадину.

Поліморф 1 відповідає описаній в літературі модифікації Дезлоратадину. Поліморф 2 має структуру, подібну першій формі, але містить молекули Дезлоратадину в іншій конформації. Поліморф 3 є метастабільною фазою і побудований з молекул, знайдених у поліморфах 1 і 2. Він утворюється тільки при промисловому синтезі Дезлоратадину, і будь-яка подальша обробка свіжоотриманого Дезлоратадину призводить до його аморфізації або переходу в поліморфні форми 1 та 2.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнта 6-Метилурацил. Вивчено кристалічні форми 6-Метилурацилу. У фармацевтичній промисловості використовується метастабільна поліморфна форма 6MU_I, а в технологічному процесі можуть утворюватися дві нові метастабільні форми 6MU_III і 6MU_IV. Внаслідок цього, можливість деформації цих структур під зовнішнім впливом, таким як механічний тиск під час таблетування, була оцінена за допомогою квантово-хімічного моделювання. Показано, що будь-яка деформація структури призводить до значного зменшення відстаней між найближчими атомами, що належать до сусідніх шарів сильно зв'язаних молекул. Цей факт дозволяє зробити висновок, що метастабільні поліморфні форми 6MU не можуть зазнавати поліморфного переходу під зовнішнім впливом і можуть використовуватися в технологічному процесі без будь-яких обмежень.

В процесі вивчення розчинності Енісаміум йодиду встановлено, що розчинність Енісаміум йодиду у пропіленгліколі становить близько 35 %, а з гліцерину при температурі 5 °C він не кристалізується протягом не менше 6 місяців при концентрації більше 1000 мг/мл. Ці властивості можуть бути використані для створення розчинних форм препарату.

Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). За структурою кристалу Енісаміум бромід і Енісаміум йодид дуже подібні між собою, а Енісаміум хлорид відрізняється. Це проявляється в різних фізичних властивостях – Енісаміум хлорид є гігроскопічною, світлочутливою та дуже розчиною у воді (1 г в

< 1 мл води) субстанцією, Енісаміум бромід і Енісаміум йодид – не гігроскопічні, не світлочутливі та малорозчинні у воді (1 г в 100 – 1000 мл) речовини. Ця різниця у властивостях є дуже суттєвою та важливою при формуляції твердих готових лікарських форм.

Технологія синтезу субстанції Дезлоратадин, яка складається з хімічної стадії (зняття групи етилкарбоксилат з азоту піперидину в АФІ Лоратадин) та стадії перекристалізації з етилацетату, була розроблена та впроваджена в серійне виробництво на АТ «Фармак». Вивчено поліморфізм Дезлоратадину.

Встановлено, що перекристалізація субстанції Дезлоратадину з різних розчинників, а також з розплаву, у лабораторних умовах призводить до повного зникнення поліморфу 3, а співвідношення поліморфів 1 і 2 в перекристалізованому продукті залежить від того, який розчинник був використаний. Максимальний вміст поліморфу 1 отримано при перекристалізації з хлороформу (77 мас. %), поліморфу 2 - при перекристалізації з води (86 мас. %) та з розплаву (91 мас. %). Сторонніх домішок у продуктах перекристалізації не виявлено.

Наявні відповідні акти апробації (Додаток А).

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено: 1) літературний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації; 2) розробка та впровадження промислової технології синтезу АФІ 6-Метилурацил; 3) вивчення чотирьох кристалічних форм 6-Метилурацилу, дві з них були вперше описані; 4) вивчення розчинності АФІ Енісаміум йодиду у 46 органічних розчинниках та вивчення поліморфізму субстанції; 5) синтез та дослідження трьох солей 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид); 6) синтез та дослідження не описаного раніше напівгідрату 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній броміду ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$) монокристалічним та порошковим рентгеноструктурними методами; 7) синтез та дослідження монокристалічним та порошковим рентгеноструктурними методами не описаних раніше двох йодистих солей, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трийодид ,

$C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, з різним співвідношенням катіон:йод; 8) розробка та впровадження в серійне виробництво на АТ «Фармак» технології синтезу субстанції Дезлоратадин; 9) вивчення поліморфізму АФІ Дезлоратадин. Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Левандовським І.А., Шишкіною С.В., Баумером В.М., Шапошник А.М., Філатовим А.А., Ягупольським Ю.Л. та ін. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Постановка мети і завдань та обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації

Результати досліджень дисертації представлялись та обговорювались на чотирьох міжнародних науково-практичних конференціях.

Наявні акти апробації (ДОДАТОК А).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, у тому числі: 5 статей у періодичних міжнародних наукових виданнях проіндексованих у базах SCOPUS та Web of Science, 4 тези доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 246 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та одного додатку. Обсяг основного тексту дисертації складає 139 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями та 63 рисунками. Список використаних джерел містить 475 найменування, з них 468 латиницею.

РОЗДІЛ 1. ПОЛІМОРФІЗМ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

1.1 Проблема поліморфізму біологічно активних органічних сполук

Біологічно активні молекули – це хімічні речовини, які впливають на організм людини, зміцнюючи здоров'я. Зазвичай в невеликій кількості їх можна знайти в рослинах, грибах або інших живих організмах, їх можна вилучити із природніх об'єктів або синтезувати для отримання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Такими інгредієнтами є речовини, що використовуються в ліках і призначені для надання фармакологічної допомоги або для іншого прямого впливу на діагностику, пом'якшення, лікування чи профілактику захворювання, або для прямого впливу на відновлення, коригування чи модифікацію фізіологічних функцій людини. Препарати, виготовлені з АФІ з іншими допоміжними речовинами, можуть поставлятися в аптеки в кількох формах: розчинах, аерозолях або навіть газоподібних сумішах. Але переважна більшість препаратів використовується у твердій формі [1]. Останні оцінки [2, 3] показали, що понад 70 % усіх АФІ використовуються у твердому стані.

Здається логічним, що тверді речовини є найбільш використовуваними серед усіх можливих форм. Зазвичай вони є найбільш стійкими і простими в обробці, але однакові на перший погляд тверді тіла можуть не збігатися за своєю внутрішньою структурою і, відповідно, за властивостями. І навпаки, відмінності у внутрішній будові також можуть спричинити відмінності у зовнішньому вигляді твердих тіл. Цей ефект не є надійним і не може бути використаний для виявлення відмінностей [4-6], але в 1832 році це явище спостерігалось на практиці Ф. Велером і Й. фон Лібіхом для бензаміду [7], що привело до виникнення питання «чудового перетворення кристалів». Причини проблеми залишалися неясними, поки в 1916 р. Л. Вегард експериментально не показав існування різних модифікацій TiO_2 : рутилу, анатазу та брукіту [8]. Здатність речовин утворювати більше ніж одну кристалічну

форму з різним розташуванням атомів або молекул була доведена і пізніше названа поліморфізмом (або алотропією, якщо говорити про прості речовини). Довгий час поліморфізм АФІ не був предметом дослідження. Відмінності у властивостях твердих лікарських засобів не розглядалися як наслідок відмінностей у кристалічному стані основних АФІ.

Першим об'єктом досліджень [9] став протизапальний препарат аспірин. Було показано, що для аспірину можливі поліморфні модифікації (форми) АФІ, як і для інших речовин (TiO_2 , бензамід та ін.), але їх аналіз є більш складний. Ці дослідження привернули увагу до явища поліморфізму і підтвердили думку У.К. МакКрона, що «...кількість відомих поліморфних форм будь-якої сполуки пропорційна часу та коштам, витраченим на дослідження цієї сполуки» [10]. Обговорення можливості поліморфного переходу між двома кристалічними формами для аспірину тривало до випадку, який викликав інтерес виробників. Карбамазепін, протиепілептичний препарат, став першим об'єктом, на прикладі якого було показано, що випущений на ринок препарат може мати нестабільну кристалічну структуру АФІ та мати особливості, викликані розташуванням молекул у твердій фазі. Низька швидкість розчинення нової кристалічної форми призвела до неповного перетравлення та серйозно знизила дозу АФІ, що усвоюється. Причиною цього була заявлена гідратація безводного карбамазепіну [11, 12]. В результаті проведених ретельних досліджень, Європейська фармакопея видала нові правила щодо заборони використання будь-яких твердих фаз карбамазепіну, крім поліморфної модифікації III (CRS) [13].

Нарешті, значне зростання інтересу до питання поліморфізму АФІ у фармацевтичній промисловості почалося в 1995 році. Це пов'язано з кількома судовими процесами та першою великою проблемою, що виникла навколо ранітидину гідрохлориду (Zantac®). Найпопулярніший препарат на ринку (\$3,45 млрд/рік) [14], ранітидину гідрохлорид мав 2 поліморфні модифікації, запатентовані компанією Glaxo у 1978 р. [15] та в 1985/1987 р. [16, 17] відповідно. У 1995 році патентний захист форми I мав закінчитися. Компанія «Новофарм» намагалася відтворити поліморфну модифікацію I, але не змогла позбутися поліморфу II і

зазнала перших фінансових втрат, пов'язаних з поліморфізмом [18]. Трохи пізніше стався найвідоміший випадок фінансових втрат, зумовлений поліморфізмом. Ритонавір (Норвір®) — препарат для лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), який продавався у твердій формі з 1996 року до вилучення з ринку в 1998 році [19]. Поява нової небажаної поліморфної модифікації II цього АФІ призвела до раптового падіння розчинності готового лікарського продукту майже на 400 % від розчинності, притаманної метастабільній формі I [20]. Було відкликано велику кількість готового препарату [21]. Цей випадок був першим, який сильно пов'язувався зі змінами розчинності, викликаними поліморфізмом, і стимулював інтерес до поліморфів як інструменту для варіювання властивостей ліків. Деякі інші випадки, включаючи кілька серйозних інцидентів, трапилися в наступні роки (рис. 1.1), але вони були лише наслідками недостатніх попередніх досліджень або не зовсім ретельного контролю виробництва.

Рік	Препарат	Проблема
1988	Карбамазепин	провалено клінічні випробування для Tegretol
1998	Ритонавір	виявлено раптове зниження розчинності, викликане поліморфною конверсією Норвіру
1998	Мебендазол	виявлено невідповідність поліморфної модифікації сировини для Вермоксу
2008	Ротиготин	відкликано через нову поліморфну форму Neupro
2010	Ірберсартан	виявлено неконтрольовану добавку поліморфної форми з меншою розчинністю для Аваліду
2010	Варфарин натрію	перетворюється на некристалічну тверду форму при втраті розчинника для Кумадину
ЯКА ПРОБЛЕМА НАСТУПНА???		

Рисунок 1.1 Хронологія найвідоміших проблем, пов'язаних із поліморфізмом АФІ, які призвели до фінансових втрат (адаптовано з [22])

В останні роки проблеми виникнення та відмінностей у властивостях різних твердих фаз одного компонента, а також питання одержання, очищення та характеристики окремих поліморфних модифікацій стали фундаментальними у будь-яких фармацевтичних дослідженнях [22]. Поліморфізм є показником, який суворо контролюється перед випуском АФІ на ринок Європейською фармакопеєю, починаючи з її п'ятого видання (2004). Кількість публікацій і патентів у цій галузі зростає дуже швидко [14], а кількість індексованих статей зросла майже вдвічі протягом останнього десятиліття (з 2010 по 2020 рік) згідно з базою даних Scopus (рис. 1.2). Аналогічним чином кількість патентів у галузі поліморфізму ліків зросла з приблизно 11100 випусків до 24800 у всьому світі згідно з даними Espacenet [23].

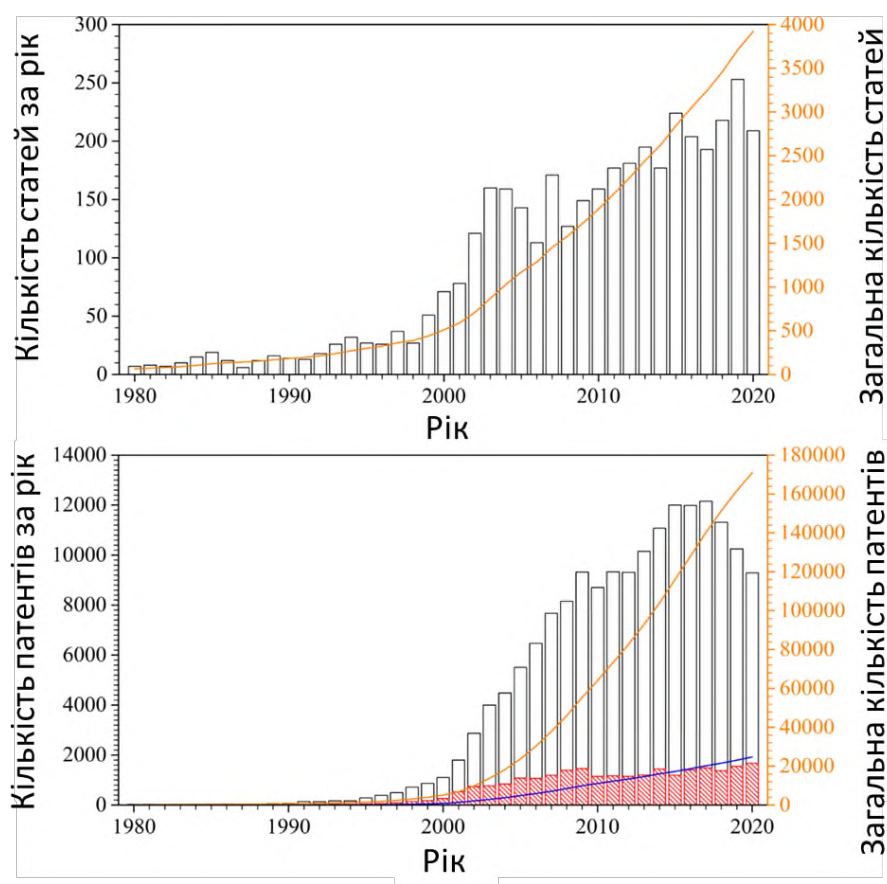


Рисунок 1.2 Відносна кількість публікацій (вгорі) і патентів (внизу) щодо поліморфізму за даними Scopus і Espacenet

Цікаво, що, незважаючи на всі нормативні акти та спроби контролювати поліморфізм, у 2018 році серед небілкової частини топ-200 фармпрепаратів світу за роздрібними продажами все ще було щонайменше 30% АФІ з невизначеною кристалічною структурою [24]. Така сама ситуація є і в українській промисловості. Серед топ-20 торгових марок (табл. 1.1) за аптечними продажами в грошовому виразі 13 препаратів, що використовуються у твердому стані [25]. У їх складі виявлено 20 індивідуальних АФІ і лише для 11 з них за наявними даними досліджено питання поліморфізму. Згідно з даними Кембриджського центру кристалографічних даних (CCDC) і опублікованими документами, лише для 6 із 20 окремих АФІ було отримано декілька структур. Оскільки сучасні оцінки показують, що більше 50% усіх біологічно активних сполук можуть мати більше ніж одну тверду форму [26], можна говорити про серйозну неповноту даних щодо широко поширених ліків. Властивості поліморфних форм вивчені для ще меншої кількості АФІ.

Таблиця 1.1 Проблема поліморфізму твердих АФІ серед топ-20 найбільш затребуваних фармацевтичних препаратів в Україні за обсягом аптечних продажів у грошовому вираженні

Рейтинг	Назва препарату	АФІ	Активність	DrugBank IDs	RefCodes CCDC	Кількість поліморфних модифікацій	
						CCDC	Література
1	Nurofen®	Ібупрофен	НПЗП	DB01050	IBPRAC	2 [27, 28]	2+NC [29]
2	Xarelto®	Ривароксабан	Антикоагулянт	DB06228	LEMSOO	1 [30]	4+NC [31-34]
3	Nimesil®	Німесулід	НПЗП	DB04743	WINWUL	2 [35, 36]	2+NC [37]
6	Spazmalgon®	Метамізол	НПЗП-подібне	DBSALT	METMIZ	1	1

		натрію		000332		[38]	
		Фенпіверину бромід	Антихолінергічна, спазмолітична	DB13759	-	0	0
		Пітофенон	спазмолітична	-	-	0	1 [39]
8	Tivortin®	L-аргінін L-аспаратат	Антигіпоксична, цитопротекторна, антиоксидантна	DB00125, DB00128	NAGLYB	1 [40]	1
10	No-spa®	Дротаверину гідрохлорид	Спазмолітична	DB06751	-	0	4 [41, 42]
11	ACC®	Ацетилцистеї н	Муколітичний	DB06151	NALCYS	2 [43, 44]	2
13	Valsacor®	Валсартан	Блокатор ангіотензину II	DB00177	KIPLIG	1 [45]	13+NC [46]
15	Novirin®	Інозин	Нейропротектор, кардіопротектор, протизапальний, імуномодулю- ючий	DB04335	INOSIN	2 [47, 48]	2
		Ацедобен	Допоміжна речовина	DB04500	DIXFAR	1 [49]	1
		Димепранол	Допоміжна речовина	-	-	0	0
16	Citramon®	Кофеїн	Стимулятор ЦНС	DB00201	NIWFEE	3 [50- 52]	4+NC [53-55]
		Парацетамол	жарознижуючий, знеболююче	DB00316	COTZAN, HXACAN	6 [56- 61]	9+NC [61, 62]
		Ацетилсаліци лова кислота	НПЗП	DB00945	ACSALA	3 [63- 65]	4+NC [66, 67]
18	Fervex®	Парацетамол	жарознижуючий, знеболююче	DB00316	COTZAN, HXACAN	5	9+NC
		Аскорбінова кислота	Вітамін С	DB00126	LASCAC, COFKOA	1 [68]	1
		Фенірамін	Антигістамінний,	DB01620	-	0	0

			антихолінергічний				
20	Pulmicort®	Будесонід	Кортикостероїдний, спазмолітичний, протизапальний, антигістамінний засіб	DB01222	RHBUXP	1 [69]	1+NC [70]

1.2 Класифікація твердих форм

Властивості твердих форм можуть відрізнятися залежно від конформації та розташування молекул в кристалічній формі, але що насправді лежить в основі явища поліморфізму? Щоб відповісти на це питання, необхідно розглянути класифікацію всіх твердих тіл. Тривалий час це було об'єктом суперечок і плутанини [21, 71-80]. Переслідувалися різні цілі: від створення універсальних процедур обробки та опису сполук, що використовуються у фармацевтичній промисловості, до прогнозування деяких властивостей (наприклад, біодоступності, стабільності, таблетування тощо) речовин за принципом подібності [81-83]. В останні роки було досягнуто певного консенсусу щодо класифікації фармацевтичних сполук, але ця класифікація все ще залишається об'єктом суперечок. Найбільш повні системні класифікації були запропоновані Гроте та ін. [84] та Круз-Кабеза та ін. [14].

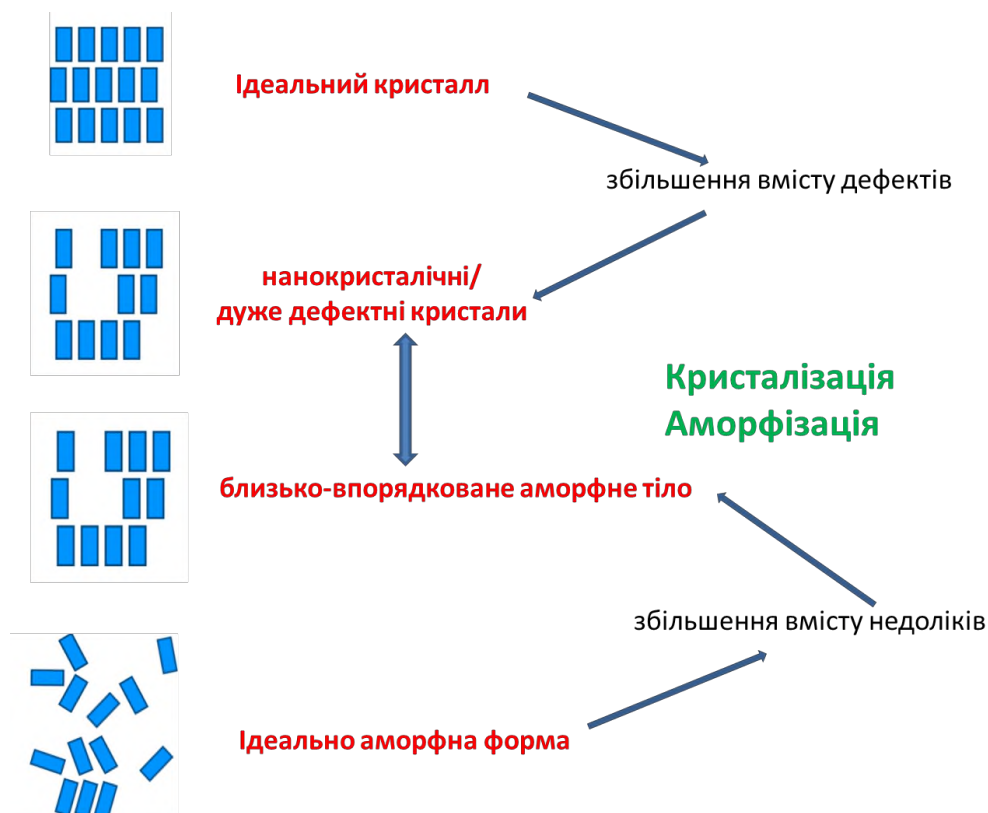


Рисунок 1.3 Схематичний малюнок, що представляє зв'язок між ступенем неупорядкованості фармацевтичних речовин і їх класифікацією. Адаптовано з [85, 86]

По-перше, дві великі групи твердих форм можна виділити за ступенем упорядкованості, точніше, за наявністю строгої періодичності. Кожне тверде тіло складається з атомів або молекул. Якщо їх положення відомі в одній точці, положення іншого ядра можна передбачити з високою точністю, якщо має місце періодичність. Очікувано, що кількість можливих механізмів нескінченна [87, 88], але лише деякі з них здатні існувати достатньо довго, щоб бути виявленими, вивченими та використаними. Таким чином, класичні кристали визначаються як перша група. Вони мають такі характерні системи кристалічних ґраток, де атоми, що утворюють тверду форму, розташовані регулярно. Ці системи є поліморфними модифікаціями, тому формально вони є моделями розподілу атомів у ідеальних кристалах. Однак дефекти завжди присутні. Зі збільшенням їх кількості все більше порушується періодичність і відбувається втрата дальнього порядку. Цей ефект працює на основі ймовірностей розташування кількох найближчих сусідів у

структурі, але відстань передбачення обмежена [87, 88]. Друга група — аморфні тверді тіла та поліаморфні модифікації відповідно (рис. 1.3). Оскільки реальна межа між кристалічним і аморфним станами є розмитою, раніше поліаморфізм розглядався як поліморфізм сильно неупорядкованих дефектних кристалів [85], а в даний час аморфні тверді фази виділені в окремий клас [86].

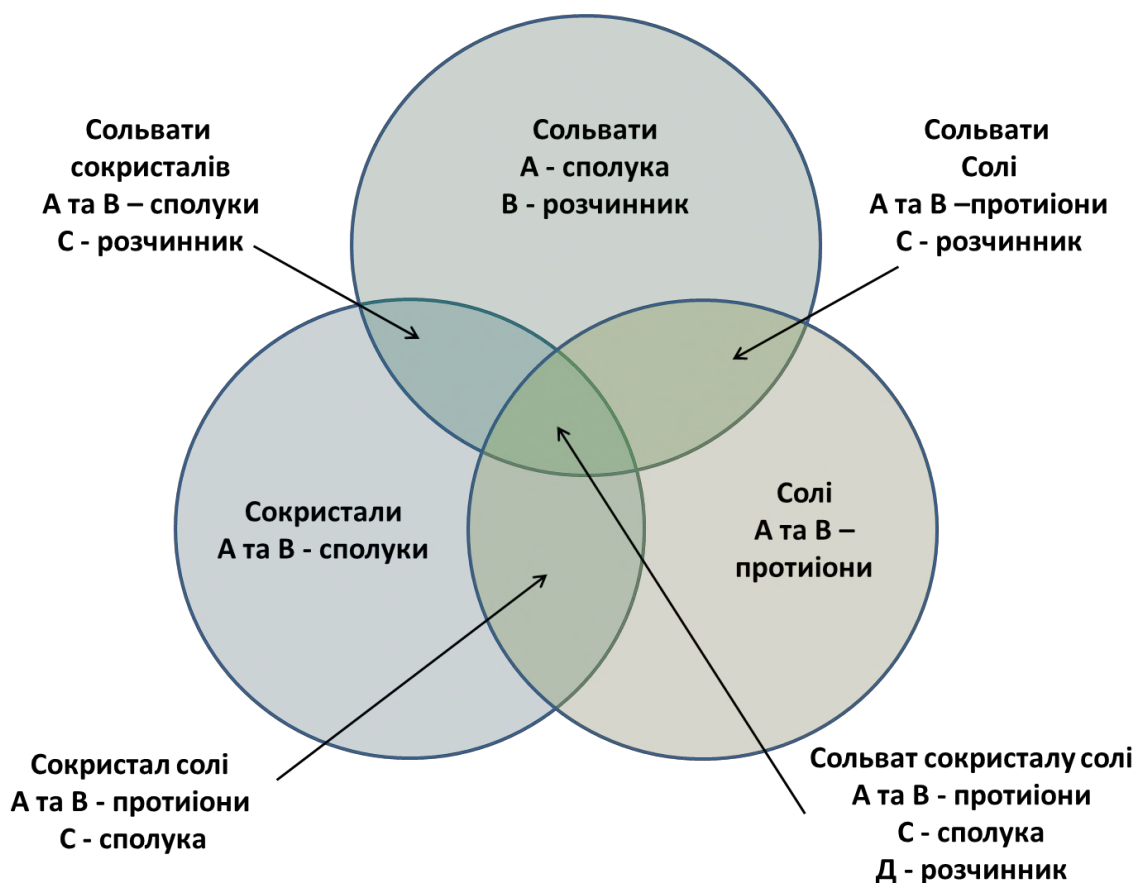


Рисунок 1.4 Візуалізація схеми класифікації багатокомпонентних кристалічних органічних фармацевтичних твердих форм, що поєднують молекули з різних початкових фаз. Адаптовано з [84]

Крім того, для фармацевтичних сполук прийнято розділяти вищезазначені групи на підкласи за кількістю та типом структурних одиниць, які їх утворюють. Перш за все можна виділити одно- і багатокомпонентні системи. Кожна з них може мати поліморфні форми. Проте для багатокомпонентних систем у фармацевтичній промисловості розглядається додаткове виділення найбільш значущих класів

сполук. До цих класів належать солі, сольвати та сокрystalи (рис. 1.4) [79, 84]. Вони не виключають один одного, і будь-який із вищезазначених істинних або змішаних підкласів може утворювати більш ніж одну форму при кристалізації (рис. 1.5) [77]. Така класифікація є проблематичною для аморфних тіл через їх неупорядкованість [89]. Можна спостерігати певну подібність між підкласами кристалічних твердих речовин, представленими нижче, і поліморфами [90], але їхня класифікація знаходиться на стадії розробки та ще не визначена.

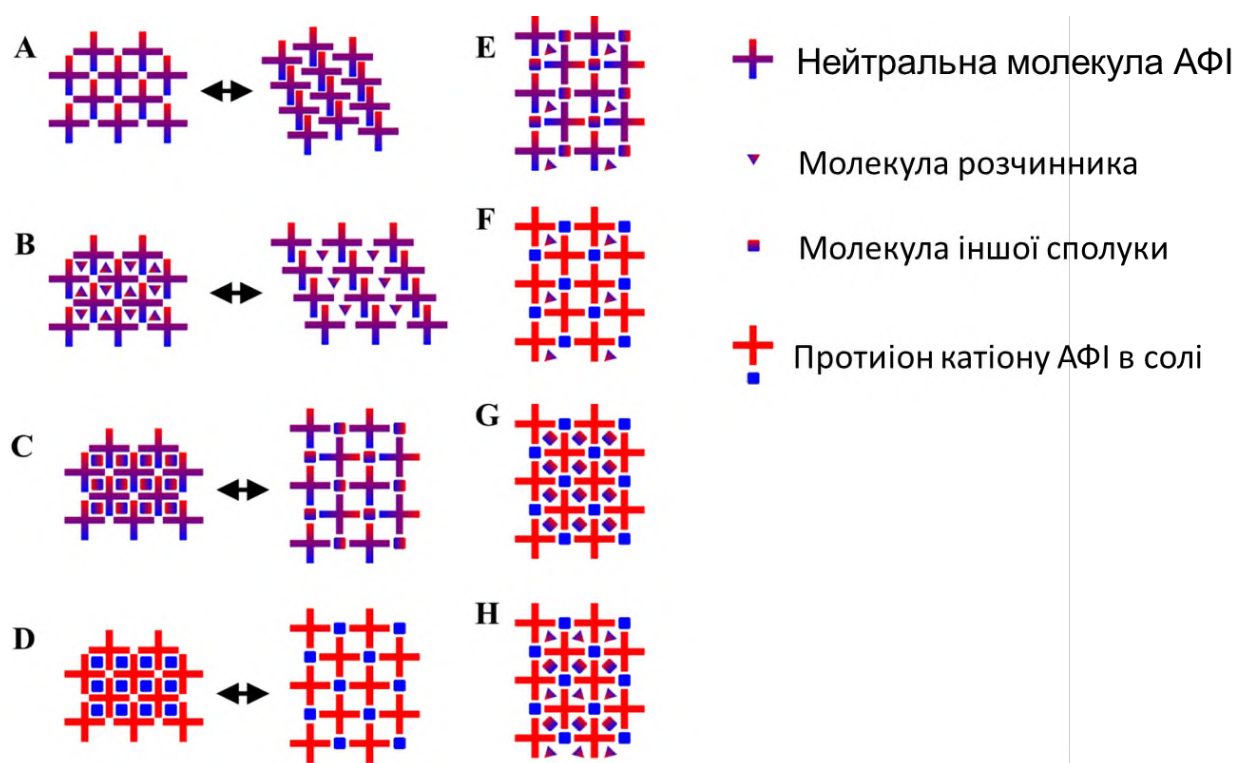


Рисунок 1.5 Загальні варіанти кристалізації діючих фармацевтичних речовин. А-Д наведено приклади прояву поліморфізму для чистих підкласів фармацевтичних твердих форм: однокомпонентних кристалів на основі нейтральних молекул (А), сольватів (В), сокрystalів (С) і солей (D). Пропонуються приклади кристалічних структур для змішаних підкласів (Е-Н), щоб ознайомити з широтою можливостей утворення молекулярних кристалів.

Два типи відмінностей у кристалічній структурі можуть бути очікувані. Вони можуть бути орієнтаційними (індукують поліморфізм упаковки) або конформаційними та орієнтаційними одночасно (індукують конформаційний

поліморфізм) [18]. Як видно, причини типів поліморфізму не є взаємовиключними, тому може бути важко зробити ідеальне розрізнення на основі кристалографічного визначення. Крім того, явище поліморфізму слід сформулювати в термінах енергії та стабільності різних кристалічних форм. Повна енергія кристалічної форми складається з двох основних компонентів: внутрішньої енергії молекул як структурних одиниць кристалу та енергії їх взаємодії. Орієнтаційні поліморфні модифікації відрізняються взаємним розташуванням молекул, але не їх конформацією, основний вплив на різноманітність поліморфних форм мають взаємодії між структурними одиницями. З одного боку, вільна енергія Гіббса двох орієнтаційних поліморфних модифікацій може відрізнятися, з іншого боку, це не є обов'язковим [91-93]. Для другого типу відмінностей між поліморфними формами слід дати визначення конформації, оскільки саме конформація може викликати значні відмінності в загальній енергії кристалічної ґратки. Згідно з А. К. Круз-Кабеза та Д. Бернштайн [94], нова конформація виникає, якщо молекула змінює форму насиченого цикла або відбувається поворот замісника. Конформаційна зміна відбувається шляхом подолання бар'єру потенційної енергії, при цьому будова молекули відповідає іншому мінімуму на поверхні потенційної енергії. Це означає, що конформаційні поліморфи повинні містити в кристалі енергетично вигідні конформації молекули. Визначення можна розширити тим фактом, що бар'єри можуть бути близькими або мати один і той же порядок при кімнатній температурі [95-99]. При цьому треба враховувати ефекти кристалічної упаковки, внаслідок яких конформація молекули в кристалі може не відповідати найбільш енергетично вигідній конформації, якщо при цьому досягається «виграш» у щільності кристалу або в енергії кристалічної системи. Таким чином, остаточне формулювання причин поліморфізму може бути дано як змішані конформаційно-енергетичні.

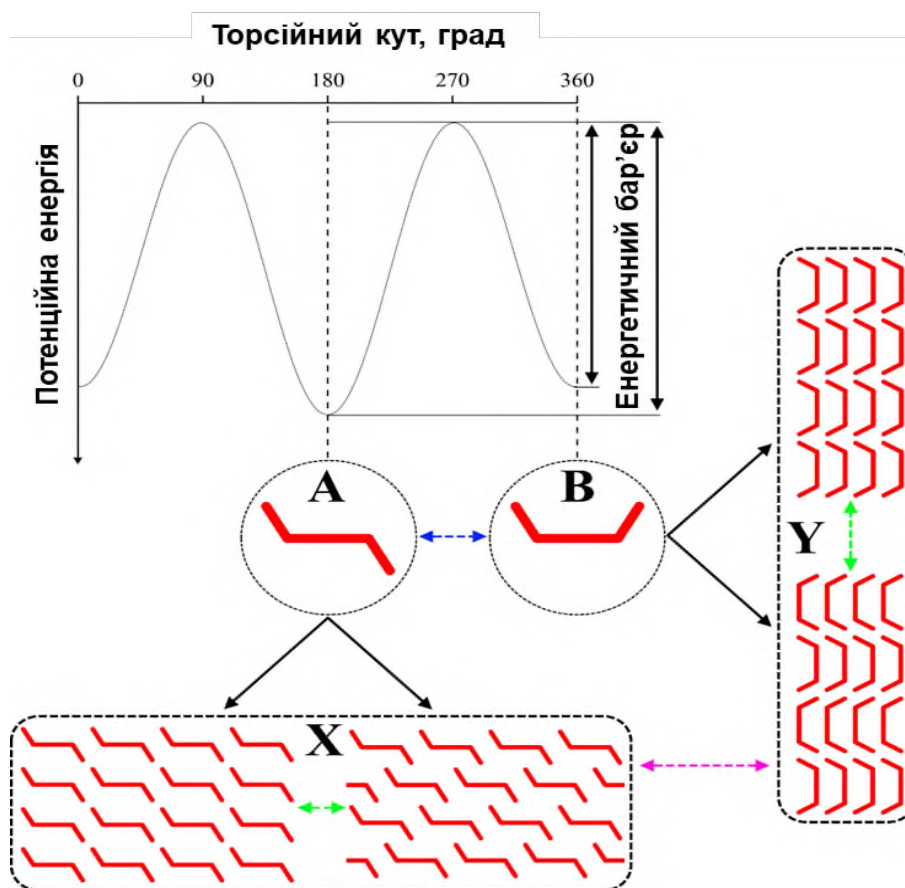


Рисунок 1.6 Візуалізація класифікації поліморфізму, де конформери A і B можуть існувати у твердому стані як пари орієнтаційних поліморфів (X і Y), які є конформаційними по відношенню один до одного (будь-який з X до будь-якого з Y). Конформери можуть взаємно трансформуватися після подолання відповідних енергетичних бар'єрів (блакитна стрілка), а також конформаційних та орієнтаційних поліморфів між собою (зелена та пурпурова стрілки для змін упаковки та конформації відповідно).

Таким чином, поліморфізм — це здатність сполуки утворювати більше однієї кристалічної системи з різними взаємними орієнтаціями молекул, включаючи можливість для молекул змінювати свою конформацію з енергетично вигідної через подолання енергетичного бар'єру (рис. 1.6). Різні поліморфні конформації можуть утворитися завдяки різній конформації молекули та її різному оточенню в кристалі.

Різниця в енергії для поліморфних модифікацій зазвичай невелика і часто може бути виявлена лише за допомогою сучасних обчислювальних методів. Зазвичай оцінка енергії обмежується розрахунком ентальпії (або енергією решітки)

без урахування впливу температури та тиску. Це може призвести до деяких протиріч [100]. Незважаючи на це, було показано, що різниця в енергіях між поліморфними модифікаціями становить менше 10 кДж/моль для більшості молекулярних кристалів [101-103]. За словами Дж. Наймана та Г. М. Дея, це число можна навіть знизити до 2 кДж/моль для майже 50% досліджуваних молекулярних кристалів або 7,2 кДж/моль для 95% відповідно [100]. Тоді як С.Л. Прайс постулює [104], що «різниця в енергії між поліморфними формами становить близько 1 кДж/моль», що є досить малою величиною. Серед усіх численних мінімумів на поверхні потенційної енергії для даної речовини відома лише обмежена кількість поліморфних форм [104-107]. Наприклад, із 64 зареєстрованих в Україні АФІ в Кембриджській базі структурних даних зареєстровано лише 13 сполук із великою кількістю вивчених поліморфних форм (рис. 1.7 та табл. 1.2).

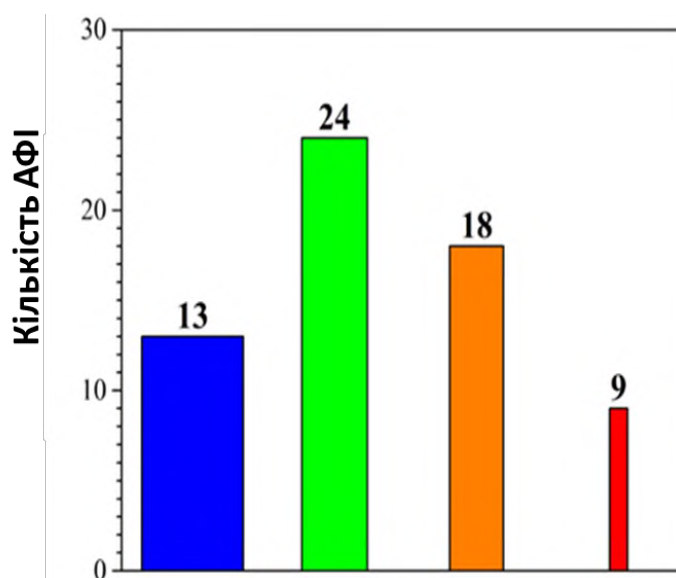


Рисунок 1.7 Зареєстровані в Україні АФІ. Кількість АФІ з кількома (синім кольором) та єдиною (зеленим кольором) поліморфною модифікацією, структуру яких вивчають лише для похідних вихідних сполук (помаранчевим кольором), та невивчених (червоним кольором)

Таблиця 1.2 АФІ з кількома поліморфними модифікаціями, структура яких ідентифікується за їхніми Refcodes в CCDC

Назва АФІ	Refcode в CCDC	Кількість форм
Ацикловір	MECWIC	2 [108, 109]
Арипіпразол	MELFIT	10 [110-116]
Ефавіренц	AJEYAQ	5 [117-120]
Глімепірид	TOHBUN	2 [121, 122]
Лінезолід	TIYQAU	2 [123, 124]
Норфлоксацин	VETVOG	2 [125, 126]
Оксокарбазепін	CANDUR	2 [127, 128]
Фенобарбітал	PHBARB	5 [129-131]
Рисперидон	WASTER	2 [132, 133]
Рофлуміласт	PEDWOM	2 [134]
Силденафіл	QEGTUT	2 [135, 136]
Симвастин	EJEQAL	3 [137, 138]
Торасемід	TORSEM	3 [139-141]

При цьому виникають такі питання:

1. Чому кількість виявлених поліморфних модифікацій така мала при таких величезних можливостях?
2. Як під час дослідження можна вибрати найбільш ефективні поліморфні форми для фармацевтичної промисловості?

1.3 Утворення та перетворення кристалічних форм

Щоб відповісти на обидва питання про поліморфізм, слід враховувати багато факторів, зокрема, метастабільність кристалічних форм. У 1899 р. В. Оствальд писав: «Майже кожна речовина може існувати у двох або більше твердих фазах за умови відповідних умов експерименту» [142]. Пізніше Кунерт-Брандштаттер заявив, що «...ймовірно, кожна речовина є потенційно поліморфною. Питання лише в тому, чи можна налаштувати зовнішні умови таким чином, щоб поліморфізм реалізувався, чи ні...» [88]. Ці твердження призводять до очевидного висновку, що умови експерименту та зберігання повинні бути оптимізовані для отримання конкретної поліморфної форми та збереження її протягом достатньо тривалого часу для її аналізу та застосування. Таким чином, кількість спостережуваних поліморфних модифікацій пов'язана з їх стабільністю в конкретних умовах.

У 1897 році на основі термодинамічних принципів було сформульовано загальне правило відносної стабільності поліморфних модифікацій. Воно відоме як правило стадій Оствальда: «Якщо реакція може призвести до кількох продуктів, спочатку буде отримано не найстабільніший стан із найменшою кількістю вільної енергії, а найменш стабільний, найближчий до вихідного...» [143]. У нинішньому розумінні це зумовлює те, що система, виходячи з будь-якого стану, прагне досягти рівноваги, тим самим переходячи в мінімум вільної енергії. Однак стрибкоподібне перетворення зазвичай неможливе, тому система переходить у фазу з найменшою вільною енергією, доступною в даний момент часу, і проходить серію перетворень, щоб досягти найбільш термодинамічно сприятливого стану (рис. 1.8). Імовірність цього перетворення визначається величиною енергетичного бар'єру, тобто енергією, необхідною системі для подолання несприятливих конфігурацій, що лежать між структурами з локальних мінімумів вільної енергії. Якщо цей бар'єр занадто високий, то перетворення неможливе без порушення періодичності, і нове розташування молекул відбувається як формування нової твердої форми. Час, необхідний для таких перетворень, залежить від речовини та умов її утворення та

зберігання. Перетворення можуть тривати від дуже коротких періодів часу до місяців або навіть років [144-147].

Останній пункт у питанні щодо відносно невеликої кількості поліморфних модифікацій стосується утворення та реорганізації кристалів на стадії зародження. Для розуміння цього факту можна використовувати класичну теорію зародження з розчину або розплаву. Відповідно до нього, швидкості зародження стабільних і метастабільних форм на одиницю об'єму можна отримати з рівняння Арреніуса [148-151]:

$$J = K_v(T) * \exp \left[-\frac{W + E_a}{k_B T} \right] = K_v(T) * \exp \left(-\frac{W}{k_B T} \right) * \exp \left(-\frac{E_a}{k_B T} \right) \quad (1.1)$$

$$K_v(T) = n N_0 v \left(\frac{r_a^2 \gamma}{W k_B T} \right)^{1/2} \quad (1.2)$$

$$r_a = \frac{-2\gamma}{\Delta G_v} \quad (1.3)$$

$$\Delta G_v = (G_s - G_l) \Delta T = \left(\frac{S_s - S_l}{V_M} \right) \Delta T = \left(\frac{S_s - S_l}{V_M} \right) (T - T_M) \quad (1.4)$$

де J є швидкістю зародження; k_B - стала Больцмана; T - абсолютна температура; W - енергетичний бар'єр дифузії, викликаний повторним розчиненням зародків; E_a - енергетичний бар'єр активації для нуклеації; $K_v(T)$ - передекспонентний кінетичний фактор, що показує емпіричну залежність між температурою та частотою приєднання молекул до твердих ядер; n - кількість молекул на поверхні зародків, що перетворюються; N_0 - кількість молекул в одиниці об'єму; v - частота приєднання молекул; r_a - критичний розмір твердого зародку, при якому відбувається зародження; γ - міжфазовий натяг; ΔG_v - енергія, необхідна для утворення нової фази, і різниця між енергіями Гіббса твердої фази, G_s , і розчин, що

містить ті кристали, що утворюються, G_l , на молярний об'єм, V_M ; S_s та S_l - ентропії твердої та рідкої фаз відповідно; T_M - температура плавлення нової твердої фази.

Відповідно до рівняння 1.1 в кристалізації беруть участь два протилежні процеси: утворення і повторне розчинення зародків [148]. Значення повторного розчинення зазвичай невеликі (рис. 1.8), але це значно впливає на початкове утворення зародку, даючи достатньо часу для переорієнтації та конформаційних змін [104]. Отже, нестійкі в умовах кристалізаційного процесу структури переходять у більш стійкі.

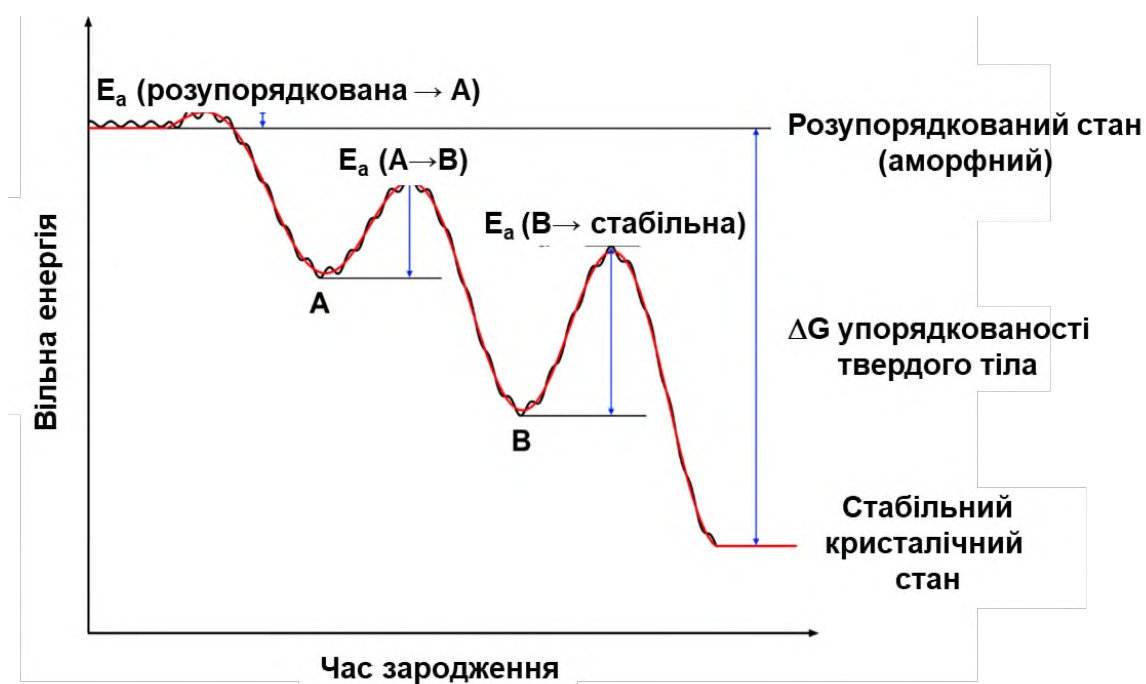


Рисунок 1.8 Схема поетапного правила Оствальда з (чорним) і без (червоним) впровадженням корекції повторного розчинення ядер із класичної теорії нуклеації, що показує процес утворення найбільш термодинамічно стабільної форми з невпорядкованого стану через проміжні (A і B). Адаптовано з [152, 153].

Принаймні два популярних методи, які дозволяють зменшити кількість спостережуваних поліморфних модифікацій, засновані на уникненні повторного розчинення. Це введення затравок для обходу процесу повторного розчинення [154] або повільного утворення термодинамічно сприятливих кристалів [155-157]. Однак поліморфні форми все ще можуть зникати [146, 158] і періодично з'являтися [159] у

процесах фармацевтичного виробництва. Усі вищевикладені факти свідчать про те, що найкращим шляхом до застосування конкретних кристалічних форм у фармацевтиці є вибір і підтримка правильних умов їх синтезу та зберігання [5, 144, 160, 161].



Рисунок 1.9 Властивості, здатні змінюватися для різних поліморфних модифікацій одного АФІ. Адаптовано з [22].

Численні метастабільні поліморфні модифікації лікарських засобів мають інші властивості (рис. 1.9), ніж їх стабільні аналоги. Оскільки вільна енергія Гіббса їх утворення менша, ніж у стабільних форм, проміжні тверді форми можуть розчинятися набагато швидше [20, 164, 165], демонструючи вищу біодоступність [164, 166] для активних фармацевтичних інгредієнтів груп II та IV за класифікацією біофармацевтичних препаратів [167]. Таким чином, краща розчинність ліків може бути досягнута шляхом маніпуляцій з поліморфними модифікаціями для принаймні 25% перорально введених препаратів відповідно аналізу, зробленого для основних

лікарських засобів Всесвітньою організацією охорони здоров'я [168]. Потік порошку, таблетування та твердість також можуть бути змінені [169-173]. Приготування метастабільної форми парацетамолу [174] і β -лактози [175] допомогло подолати їх крихкість у процесі таблетування. Зміна поліморфної форми може покращити гігроскопічність [176, 177], а також змінити площу поверхні та морфологію препарату [178, 179]. Однак часто використовуються лише найбільш стабільні форми лікарських засобів, а іноді вони навіть виключно дозволені Фармакопеею або іншими нормативними актами, як у випадках карбамазепіну [180], індометацину [181], хлорамфеніколу пальмітату [182] і доксазозину мезилату [183]. Зміни властивостей є особливо проблематичними для речовин, що діють на центральну нервову систему (ЦНС), таких як нейролептики, болезаспокійливі та анестетики тощо [22, 184-186], чия вища біодоступність або швидше розчинення потенційно може спричинити перехід від терапевтичної до токсичної або навіть смертельної дози. Це не тільки знижує ефективність препаратів, але використання метастабільних форм без суворого контролю їх синтезу, формування готових лікарських форм і зберігання небезпечно. Таким чином, питання контролю умов синтезу та стабілізації для подальшого зберігання таких поліморфних форм і рецептур з них є першочерговими.

Повертаючись до класичної теорії зародження, інший корисний висновок, зроблений з рівнянь 1.1-1.4, полягає в тому, що перехід до структури з меншою ентропією є більш вигідним. Він дотримується правила етапів, але також виникає багато запитань, серед яких найбільш цікавим є «Як зміниться рівняння і чи буде воно працювати для інших випадків, ніж кристалізація з розчину чи розплаву?» Це питання можна частково вирішити додаванням емпіричних коефіцієнтів, аналогічних коефіцієнтам деформації для перетворень твердого тіла. Однак наведені вище рівняння і, зокрема, розрахунок критичного розміру зародка, стають залежними від форми контакту твердих фаз під час переходу та конкретних положень молекул у кристалах обох фаз [187], що важко вирішити:

$$\left| \frac{d\Delta G(r)}{dr} \right|_r = 0 = 4\pi r^2(\Delta G_v + \Delta G_{strain}) + 8\pi r\gamma \quad (1.5)$$

де r – радіус частинки нової фази та ΔG_{strain} - енергія деформації на одиницю об'єму.

Слід також зазначити, що міжфазовий натяг, коефіцієнт деформації та радіуси частинок не є однаковими параметрами для всіх частин кристала. Вони істотно змінюються навіть для різних граней молекулярних кристалів і повинні бути фактично представлені як тензори, навіть якщо ми виключимо конформаційну різноманітність більшості біоактивних молекул. Слід також враховувати вплив тиску та навколишнього розчинника з огляду на те, що вони розподілені в кристалі нерівномірно. Таким чином, багат шарові кореляції між перемінними ускладнюють аналіз і прогноз стабільності та механізмів трансформації поліморфних модифікацій лікарських засобів. Таким чином, важко оцінити можливості утворення поліморфів з розчинів і практично неможливо це зробити для фазових переходів тверде тіло – тверде тіло, тобто поліморфних перетворень у класичному розумінні.

Підсумовуючи, для фармацевтичної промисловості потрібні нові методи, які дадуть можливість виробляти та зберігати протягом відносно тривалого часу ефективну поліморфну модифікацію, яка не обов'язково має бути більш стабільною. Таким чином, необхідні нові методи для контролю та аналізу цих процесів, а також для пошуку нових поліморфних форм.

1.4 Методи синтезу твердих форм

Стабілізація поліморфних модифікацій починається вже на стадії синтезу. Способів її реалізації багато, і їх кількість продовжує зростати. Вони включають як класичні, так і нові методи, створені для покращення контролю над процесом кристалізації і, як наслідок, складом кінцевого продукту. У першій групі це методи перекристалізації з розчину або розплаву, методи на основі сублімації та

випарювання, заморожування, методи антирозчинників, різні види подрібнення, гранулювання та пресування [188-192]. В останній групі часто обговорюються 3 методи. Перший – це вирощування кристалів у замкнутому просторі, який набирає популярності та довів свою ефективність для таких популярних об'єктів, як аспірин [66] і парацетамол [61], другий – заснований на лазерній обробці (нуклеації) розчинів [193, 194] і третій базується на темплатуванні з додаванням твердих матриць для кристалізації [179, 195] або добавок, подібних до розчиненої речовини [189]. Всі ці методи можна розділити на кілька груп за 3 ознаками:

- Тривалість кристалізації;
- початкові фази компонентів, що використовуються при утворенні нової твердої фази;
- тип процесу, який є причиною утворення нової твердої фази.

Відзначено, що методи синтезу з найбільшою тривалістю кристалізації краще підходять для утворення найбільш стабільних фаз. Цей же принцип працює і в зворотньому напрямку. Загальновизнано, що одержання метастабільних поліморфних модифікацій АФІ є більш успішним у разі швидких методів отримання кристалічних форм [179, 190, 196]. Відповідно до [190, 191] найбільш продуктивними для отримання метастабільних форм можна назвати сублімаційні, методи без застосування розчинника та різноманітні методики на основі переохолоджених фаз, що містять АФІ (рис. 1.10). Далі за ефективністю йдуть перекристалізація і розплав, хоча популярність їх набагато вище. Це можна пояснити двома факторами. По-перше, термічні методи, пов'язані з плавленням або випаровуванням АФІ, часто супроводжуються термічним руйнуванням біоактивних молекул [197-200]. Це неприйнятно для фармацевтичної промисловості [201-203], оскільки продукти розпаду АФІ можуть самі проявляти біологічну активність [204, 205]. По-друге, ймовірність виявлення нової поліморфної модифікації є високою, коли можна варіювати великий діапазон умов синтезу, тобто чим більша варіабельність умов, доступна для методу, і чим ширша зона термодинамічної стабільності бажаної модифікації [192]. Ці два обмеження, поряд з вимогою

суворого контролю за умовами отримання твердих форм, обмежують використання найшвидших методів як з боку низької, так і високої температури.

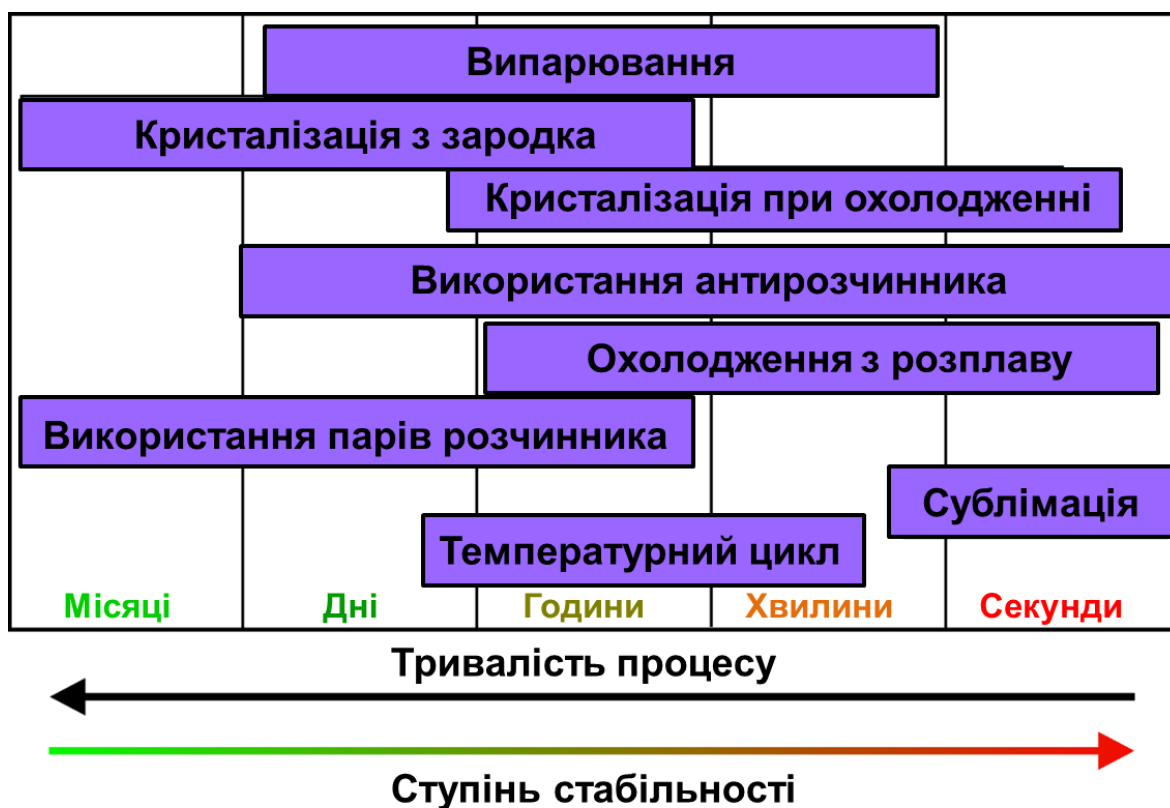


Рисунок 1.10 Терміни кристалізаційних експериментів та залежність часу обробки від ймовірності набуття метастабільної форми. Адаптовано з [190].

Перекристалізація, один з найбільш поширених і доступних методів у фармацевтичній промисловості, дозволяє також легко варіювати умови синтезу. Таким чином, цей метод був обраний для отримання твердих форм АФІ, але деякі труднощі потребують вирішення. Молекули не залишаються у твердому стані під час перекристалізації, це складний процес, що складається щонайменше з 2 фаз: розчинення початкової поліморфної модифікації та її кристалізація в нову кристалічну структуру. Таким чином, контроль складу повинен здійснюватися на кожній фазі (початкові та кінцеві тверді речовини, проміжний розчин) і стадії (розчинення та кристалізації).

Під час перекристалізації зазвичай контролюють лише склад і температуру розчину [189]. Проте контроль лише цих параметрів не забезпечує відтворюваності

поліморфних форм, як це показано в літературних даних [146, 158, 166]. Поліморфні модифікації можуть повторно розчинятися під час зберігання [5, 206] і навіть невеликі домішки в порожнинах кристалів можуть бути причиною зміни поліморфної форми, а також десольватації, що призводить до порушення кристалічності [207]. Тому, якщо необхідно отримати бажану поліморфну модифікацію, слід враховувати взаємодію АФІ з навколишнім середовищем, а також можливість «висихання» сольватних форм у приміщеннях з низьким рівнем вологості, як це було виявлено для L-тироксину [208]. Метастабільну поліморфну модифікацію слід очищати від розчинника під час синтезу [192]. Таким чином, потрібні нові методи, які дали б можливість контролювати велику кількість умов без складності, пов'язаної з подальшим зберіганням. Таким методом може бути синтез твердих форм у надкритичних рідинах (SCF). Закрита реакційна камера разом із можливістю підтримувати постійний тиск і тимчасово перетворювати гази на рідини дає цьому методу суттєву перевагу, при цьому принцип дії залишається практично незмінним. Надкритична флюїдна технологія виявилася найбільш придатним кандидатом як метод синтезу метастабільних поліморфних модифікацій із збільшенням часу їх життя, а також дослідження конформаційних змін, притаманних молекулам у флюїдній фазі [209].

1.5 Механічно індуковані поліморфні перетворення

Слід також контролювати стабільність поліморфної модифікації АФІ під час і після виробництва. Постобробка кристалічних форм до готових рецептур може легко викликати поліморфні перетворення [5, 164, 196, 210-215]. Наприклад, таблетування відбувається при підвищеному тиску (зазвичай 40–200 МПа) протягом короткого періоду часу (≤ 1 с) [216]. Однак цього часто достатньо, щоб викликати фазові перетворення, що суттєво впливає на кінцеві характеристики продукту [5, 22, 210, 217, 218].

Тиск також має вплив на процес перекристалізації біоактивних молекул, але його внесок не є точно визначеним і впливає як на розчин, так і на тверду речовину. В даний час неможливо визначити вплив тиску на тверду і рідку фази і, як наслідок,

на механізм утворення кристалічних фаз. Таким чином, орієнтаційні зміни молекул відбуваються наряду з конформаційними змінами, що залежать від фази розчину, особливо при підвищеній температурі. Їх спільний аналіз надто складний для початкового етапу характеристики поліморфних перетворень. З іншого боку, тиск стає ключовим процесом у багатоступінчастій механічній деформації кристалів АФІ та перетворень типу кристал-кристал, які набагато легші для моделювання.

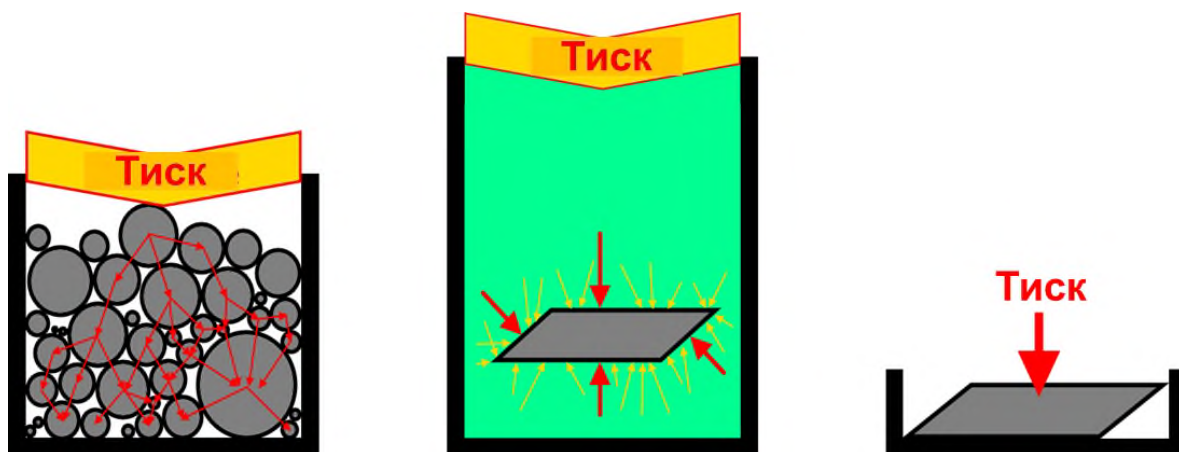


Рисунок 1.11 Передача тиску при різних видах механічної обробки. Зліва направо: розмелювання, комірця алмазного ковадла, наноіндентування. Червоним кольором показані приклади миттєвих векторів імпульсу, що виникають внаслідок тиску, жовтим – миттєві вектори окремих частинок перед зіткненнями.

Існує багато способів передачі механічної енергії твердій фазі [219-221], але лише деякі з них придатні для вивчення молекулярних взаємодій і є достатньо поширеними, щоб використовувати отримані експериментальні дані для побудови теоретичних моделей поліморфних перетворень. Для оцінки ймовірності поліморфних перетворень зазвичай використовують три експериментальних метода: класичне сухе шліфування, стиснення в комірці алмазного ковадла (DAC) [222, 223] і наноіндентування [224, 225]. Усі вони можуть призвести до поліморфних переходів через застосування тиску до твердої фази. Основними відмінностями цих методів є власне ефективність передачі енергії та орієнтація вектору імпульсу на поверхню (рис. 1.11), що радикально впливає на анізотропію взаємодій і, як наслідок, на механічний відгук матеріалів [6]. Для спрощення побудови фізичної

моделі для опису перетворень в твердому тілі можна розташувати вищезазначені методи в ряд відповідно до цих факторів наступним чином:

- Тиск передається на полікристалічні зразки в напрямку, що змінюється з часом, впливаючи на різні частинки та кристалічні грані під час сухого подрібнення. Це чимось схоже на рух молекул або великих структурних одиниць у кристалі в різних напрямках [226]. Тиск при цьому впливає на тверду фазу, кристали якої дезорієнтовані відносно стінок посудини, що їх містить, і елемента стиснення, а також сусідніх граней [227]. Формально дуже дрібні порошки можна вважати ідеально дезорієнтованими, тому тиск буде прикладатися одночасно до всіх граней [228] так само, як і у випадку переважної орієнтації в порошковій рентгенівській дифракції [229]. Однак таке наближення викликає сумніви. Порошки зазвичай аналізують до та після обробки, і лише нещодавно почали з'являтися швидкі методи контролю на місці [230-233].

- Спрямований тиск одночасно на всі грані кристала або порошку [223, 234] виникає при стисненні в DAC. У ньому використовується інертний рідкий носій для передачі імпульсу від рухомих частин DAC до зразка, властивості якого вимірюються. Перехід, по суті, відбувається хаотично, залежно від зіткнень молекул носія з молекулами зразка на поверхні граней кристалів. Його вірогідність залежить від великої кількості факторів (величини тиску, молекулярної та кристалічної структури аналіту та носія, можливості та інтенсивності їх взаємодії, габітусу кристалів тощо). Тим не менше, ймовірності зіткнень на одиницю площі поверхні можуть бути доведені майже до тих самих значень, якщо працювати в діапазоні гідростатичного тиску [235]. Тому внесок тиску на кожну грань монокристалу стає пропорційним їх площам. Метод стиснення в DAC дозволяє створювати постійний тиск протягом необмеженого періоду часу, тому його часто поєднують з рентгенівською дифракцією для кращого контролю кристалічної

структури. Таким чином, структуру та зв'язок між структурою та тиском можна описати детально.

- Спрямований тиск на одну з граней монокристалу створюється спеціальним зондом (зонд Берковича, Віккерса або Кнупа [219]) під час наноіндентування, що є найпростішим для опису методом. Стиснення виконується для заданих комбінацій напрямків грані, і тиск часто вимірюється на місці безпосередньо з самого зонда за допомогою атомно-силового мікроскопа (АСМ). Супутні методи спектрального аналізу також доступні, і структурну деформацію, спричинену локальною напругою, можна оцінити до та після експерименту. Таким чином, дані, отримані за допомогою цього методу, досить детальні, але він не підходить саме для синтезу нових поліморфних форм у його сучасному вигляді, що підтверджується майже повною відсутністю статей на цю тему. Ця методика часто використовується для аналізу механічних властивостей монокристалів [236-238], які можна назвати етапом перед деякими поліморфними перетвореннями [5, 239, 240]. Таким чином, він лежить на стику методів дослідження поліморфних переходів і механічних властивостей.

За роки досліджень проведено численні експерименти з вивчення механічного відгуку кристалів [219, 225, 237, 238, 241], їх гнучкості [240, 242-247], як перехідного етапу між механічною деформацією та поліморфним перетворенням, а також були здійснені поліморфні перетворення. За даними КБСД та опублікованими статтями зібрано значну кількість інформації щодо перетворень внаслідок подрібнення та під тиском, а також щодо речовин, які не зазнають перетворень під впливом вищезгаданих методів (рис. 1.12). Найбільшу кількість опублікованих структур та індивідуальних сполук, зареєстрованих у базі даних DrugBank, виявлено для методу DAC із спостережуваними поліморфними перетвореннями (844 та 48 відповідно). Особливу увагу приділено класам природних амінокислот (всього 275 структур), сахаридів (65 структур) та АФІ, не пов'язаних із цими 2 групами (220 структур). Можна виділити сполуки, які впливають на ЦНС і схильні до поліморфізму під тиском. Це аспірин [66, 248], саліциламід [249] і фенілбутазон

[250] як НПЗП, парацетамол [251-253] як НПЗП-подібний АФІ, кофеїн [254, 255] як психоактивний препарат і групу ноотропів і підсилювачів когнітивної функції: пірацетам [256], гліцин [257-260] і саркозин [261]. Кількість даних значно менша для перетворень сполук, зареєстрованих у базі даних DrugBank під час подрібнення (234 та 23) та для оброблених АФІ без перетворень під дією тиску (172 та 11). З першої групи можна виділити карбамазепін [262-264] як протисудомний засіб, аспірин [265], дифлунізал [266], ібупрофен [267], індометацин [268], німесулід [37] і суліндак [269] як НПЗП. Ібупрофен також відзначається в літературі як препарат, який не здатний до перетворень під час обробки в DAC [270], подібний до галотана [271], який є анестетиком.

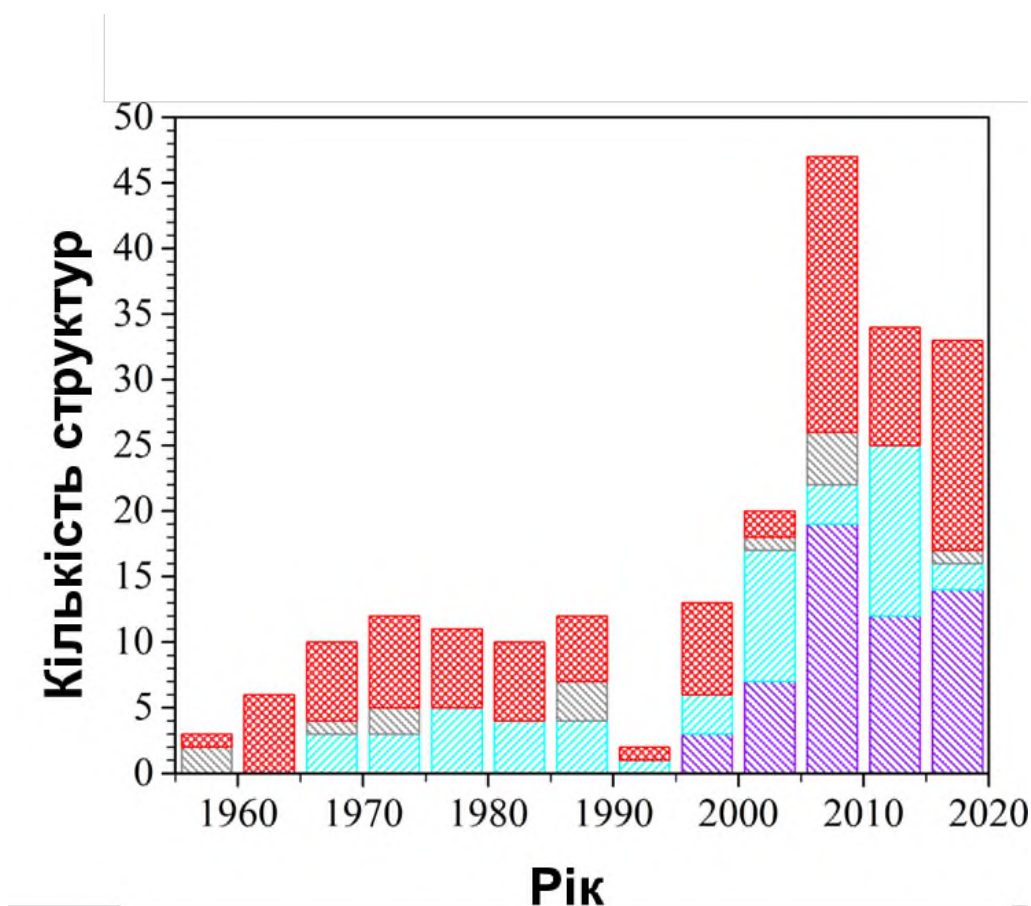


Рисунок 1.12 Кількість поліморфних модифікацій за роками для сполук, у яких відбувся фазовий перехід під підвищеним тиском, як у DAC (фіолетовий), під час розплавлення (блакитний) або перехід яких заблоковано під час механічної обробки (сірий), разом із кількістю їх поліморфних форм, не вивчених зазначеними вище методами (червоний).

1.6 Методи ідентифікації поліморфних форм

Окремі поліморфні форми АФІ, отримані на стадії синтезу або після зберігання та переробки, слід ідентифікувати та порівнювати з документованою та дозволеною в технологічних процесах модифікацією. Багато методів придатні для лабораторних потреб, але лише невелика частина з них дозволена для використання в промисловості. Європейська фармакопея 10-го видання за 2019 рік дозволяє використання наступних методів [272]:

- рентгенівська дифракція порошків;
- рентгенівська дифракція монокристалів;
- термічний аналіз (диференціальна скануюча калориметрія, термогравіметрія, термомікроскопія);
- мікрокалориметрія;
- аналіз вологопоглинання;
- твердотільний ядерний магнітний резонанс;
- інфрачервона (ІЧ) абсорбційна спектrophотометрія;
- Раманівська спектроскопія;
- вимірювання розчинності та власної швидкості розчинення;
- вимірювання щільності.

Також зазначається, що ці методи часто доповнюють один одного, і для вивчення поліморфізму необхідно використовувати комплексно декілька з них. Багатоетапний аналіз зазвичай необхідний на етапі затвердження аналітичної методики при визначенні структури та властивостей лікарських форм або при виявленні проблем, що виникають на різних етапах фармацевтичного виробництва. Він абсолютно непридатний для експрес-контролю продукту та супутніх процесів. Термічний аналіз і вібраційна спектроскопія (зокрема, спектроскопія ІЧ-поглинання та Раманівська спектроскопія) є найбільш популярними для контролю поліморфізму в партіях або на лінії. Проте всі вони мають низку недоліків, що обмежують їх використання. Наприклад, використання цих методів можливо тільки для поліморфних модифікацій речовин, присутніх у бібліотеках довідкових даних. Вони

мають встановлену межу точності в 2 молярних відсотки зразка для диференціальної скануючої калориметрії [273] або навіть нижче для спектральних методів [274, 275], що залежить від умов експерименту. Крім того, самі методи термічного аналізу здатні викликати поліморфні переходи, і їх недостатньо для забезпечення початкового утворення найбільш стабільної поліморфної форми [276]. Тому вони непридатні для неруйнівного контролю. Раманівські вимірювання здатні на це, але вони чутливі до змін у спектрах, спричинених флуоресценцією, відмінностями в геометрії зразка, розмірі, формі та щільності упаковки частинок АФІ (наприклад, у таблетках) [277].

Бібліотеки спектральних даних, такі як AIST [278], часто містять підтверджені пари спектр-речовина, але не дані для окремих поліморфних модифікацій. Таким чином, загальною практикою є вимірювання еталонних спектрів, які вимагають перевірки методами, здатними виявити кристалічну структуру аналізованих твердих фаз або принаймні однозначно розрізнити структури зразка. Серед перерахованих поширених методів на це здатні лише методи, засновані на рентгенівській дифракції. Таким чином, спектри або профілі нагріву окремих поліморфних модифікацій можна використовувати для контролю *in situ* лише в тому випадку, якщо на тих самих зразках хоча б один раз проводили рентгеноструктурний або порошковий рентгеноструктурний аналіз і порівнювали з відповідними даними.

Застосування швидких методів, що належать до аналітичної технології процесу *in situ*, широко відоме [276, 277, 279-306]. Спектроскопія комбінаційного розсіювання є найзручнішою технікою для фармацевтичної промисловості, оскільки вимірювання можна проводити безпосередньо на виробничій лінії через упаковку або навіть через зовнішню оболонку пігулок [295] за допомогою спектроскопії раманівського розсіювання з просторовим зсувом [292]. Тоді можна контролювати зміни продукту від партії до партії [280]. Це також корисно на стадії формування кристалів, коли форма і морфологія твердих частинок контролюються за допомогою низькочастотного датчика Рамана [301-303, 305]. Популярною технікою є поєднання синтезу та оперативного аналізу в замкнутому управлінні процесом [279, 288, 290]. Зв'язок контролю за інтенсивністю окремих еталонних піків у спектрах твердих

частинок із програмованим логічним контролером дозволяє створити самокалібрувальну процедуру вибору умов синтезу для заданої поліморфної модифікації [299]. Ще одна перевага спектроскопії комбінаційного розсіювання — це можливість вимірювати лише симетричні коливання при різній поляризованості. Це дозволяє використовувати аналіз для ширшого діапазону розчинників, ніж для ІЧ-поглинання. Наприклад, комбінаційне розсіювання легко виміряти у воді, як найпопулярнішому промисловому розчиннику [282, 289]. У свою чергу, ІЧ-спектроскопія [280, 283, 293] і термічний аналіз [281, 297] набули більшого поширення, ніж рентгеноструктурні методи. Незважаючи на це, ІЧ-спектроскопія поглинання все ще широко використовується для маточних розчинів, тобто розчинів АФІ [307, 308], що робить її другим методом після вимірювань комбінаційного розсіювання, здатним оперативно контролювати партії у виробництві ліків (реакції та конформації інгредієнтів, але не безпосередньо їх поліморфізм). Таким чином, Раманівська та, певною мірою, ІЧ-спектроскопія може бути використана в режимі реального часу для масового контролю поліморфізму в процесу виробництва АФІ та лікарських форм.

1.7 Квантово-хімічне моделювання властивостей у твердому стані

Значний інтерес представляють поліморфні перетворення та обумовлені ними зміни в будові кристалів, а також їх взаємний вплив на властивості твердих АФІ. Їх аналіз і передбачення не є новими і можуть виконуватися різноманітними методами, починаючи від молекулярної динаміки [309, 310] і статистичних методів Монте-Карло [311-313] до нейронних мереж [314] і квантово-хімічних розрахунків *ab initio*. На даний момент остання група здатна забезпечити сучасний рівень точності результатів з мінімальною розбіжністю між прогнозованими та експериментальними даними та похибкою самих методів на рівні кДж/моль у випадку енергії [101, 315, 316, 317]. Таким чином, стає можливим точно розрахувати дані відносної стабільності при 0 К і вільної енергії Гіббса [315, 318], а також багато інших варіантів [318-320]. Однак така висока точність доступна лише при використанні великої обчислювальної потужності, тому квантово-хімічні розрахунки навіть

більше, ніж інші типи теоретичних методів дослідження, вимагають збалансування витрачених ресурсів і необхідної точності.

Це особливо вірно для розрахунків, які виконуються в нескінченних з квантово-хімічної точки зору системах, таких як кристали. Твердотільні обчислювальні методи, засновані на теоремі плоскої хвилі Блоха [321], приймають до уваги періодичність кристалів і, отже, періодичність зміни хвильових функцій, які його описують (Рівняння 1.6-1.7). Вони дозволяють скоротити час, необхідний для розрахунку властивостей квазіперіодичних структур, і принципово роблять можливими розрахунки для нескінченної кількості електронів на сучасному рівні обчислювальної техніки [322]. Плоскохвильові розрахунки є найпоширенішим методом пошуку поліморфних перетворень АФІ.

Однак вони засновані на тих самих принципах, що і класичні квантово-хімічні методи, але спосіб їх застосування інший (рис. 1.13). Теорема Блоха заснована на тому, що електрони, як і атоми в кристалічній структурі, періодично розподілені. У цьому випадку хвильова функція дорівнює собі в початковій точці в будь-якій іншій точці, віддаленій від початкової на відстань, кратну параметру a (рівняння 1.6), який є зворотньою постійною ґратки кристала [321, 323]. Молекули або атоми, розташовані у вузлах кристалічної решітки, у десятки тисяч разів масивніші за електрони (такими є параметри решітки) [324-326], і їхні рухи значно повільніші згідно з наближенням Борна-Опенгеймера [327]. Це робить можливим безпомилкову заміну реальних електронних потенціалів їх псевдопотенціальними аналогами через крайові ефекти або рух ядер [317]. Таким чином, електрон або, точніше, сукупність електронів, що лежать у площині поширення плоскої хвилі, описується добутком множення періодичної функції ($\psi_k(x)$) на окремий випадок рівняння стоячої хвилі у періодичних системах (рівняння 1.7).

$$V(x + n * a) = V(x) \quad (1.6)$$

$$\varphi(x) = e^{ikx} u_k(x) \quad (1.7)$$

де x є координатою (для одновимірного випадку); n - будь-яке ціле число; a - параметр оборотної ґратки; φ - хвильова функція розподілу електронної густини в кристалічній системі.

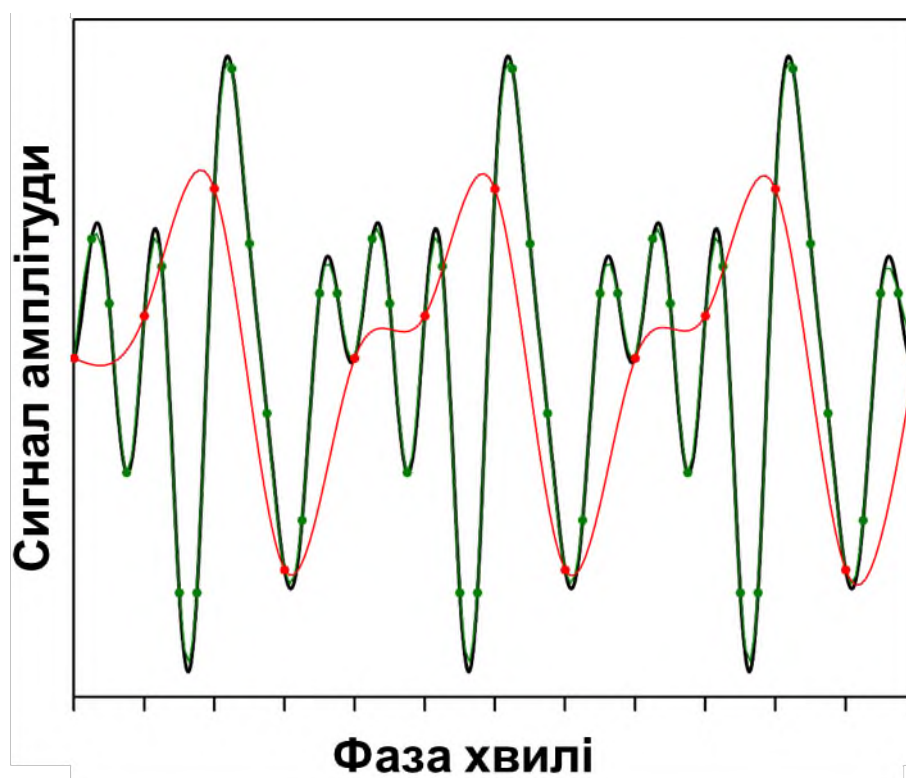


Рисунок 1.13 Проблема дискретизації хвильової функції в обчисленнях на основі плоских хвиль: реальний сигнал (чорним) і сигнали, що відтворюють його з хорошою (зеленою) і поганою (червоною) дискретизацією

Квазівекторний параметр \vec{k} використовується для опису фаз наборів хвильових функцій, властивих певним площинам (плоскі хвилі / набори електронів). Цей підхід еквівалентний твердженню, що квазіімпульс кожного електрона пропорційний його квазівектору, а тому імпульс кристала ($\vec{p}_{crystal}$) пропорційний йому (рівняння 1.8). Це принципово неправильно, тому що імпульс кристала є

періодичним відносно параметра a на відміну від регулярного моменту в його класичному розумінні [323] і не може бути оцінений з більшою точністю, щоб не суперечити 2-й теоремі Нетер (закон збереження імпульсу).

$$\vec{p}_{crystal} = \hbar \vec{k} \quad (1.8)$$

де \hbar є приведеною сталою Планка.

Це призвело б до значної похибки в обчисленні будь-яких параметрів кристала, але був винайдений метод, щоб частково обійти цю проблему. Згідно з теоремою Найквіста-Шеннона, будь-яка функція, що складається з хвиль із частотами від 0 до f , може бути недостатньо вивченою, з кроком у часі менше $1/(2f)$ секунди [328]. Таким чином, неперервний розподіл електронів можна описати з точністю, вищою за параметр ґратки, дискретним вимірюванням фази в кількох точках зворотньої ґратки кристала за допомогою k -векторів [329]. Щоб уникнути їх згладжування, необхідна частота вимірювань, тобто частота Найквіста повинна бути більшою, ніж флуктуації хвильових функцій у кристалічній комірці. Дійсно, збільшення частоти дискретизації викликає пропорційне зростання необхідної обчислювальної потужності і часу, необхідного для дослідження властивостей молекулярних кристалів. Розмір і зниження симетрії молекул у кристалах також впливають на вимоги до обчислювальних ресурсів [330]. Необхідна дискретизація в плоскохвильових розрахунках нарівні з їх високою вимогливістю до обчислювальних ресурсів дає можливість застосовувати і до молекулярних кристалів методи, засновані на класичних аперіодичних квантово-хімічних розрахунках.

Існує лише кілька методів, які можна застосувати до широкого діапазону кристалів АФІ для оцінки їх стабільності та можливості поліморфних перетворень. Їх можна умовно розділити на ті, що використовуються для розрахунку

властивостей безпосередньо за хвильовою функцією системи, і ті, що базуються на розподілі енергії в кристалах.

До першої групи можна віднести скринінг поліморфних модифікацій і розрахунок тензора напружень Коші. Незважаючи на очевидний успіх скринінгу [14, 23, 97, 105, 106, 196, 331-336], він працює без урахування реальних експериментальних структур поліморфних форм АФІ і часто базується на передбаченні як конформацій, так і орієнтації молекул в кристалах, або на їх псевдовипадковій зміні з метою отримання енергетично вигідних твердих форм [331, 332]. Таким чином, він має значну ймовірність невідповідності [331, 337]. У свою чергу, поєднання оптимізації реальної структури, отриманої в рентгенівському дифракційному експерименті, з розрахунком тензора напружень Коші може дати результати, близькі до істинних, або принаймні показує подібні тенденції [332, 338]. Однак чим нижча конформаційна гнучкість молекул, тим вище подібність. Це пов'язано з самим методом розрахунку. Він приймає до уваги кінцеві деформації решітки в різних напрямках і згодом обчислює напругу та деформацію з подальшим розкладанням відповідних змін параметрів решітки на компоненти вздовж основних кристалографічних напрямків [339]. Метод був розроблений для роботи з іонами у вузлах кристалічної решітки, тобто неорганічних кристалів, тому не враховує можливість зміни конформації вмісту вузлів кристалічної комірки з викривленням [340]. Тому часто перевагу надають іншій групі обчислювальних методів, заснованих на розрахунках енергій парних взаємодій у кристалах.

Структуру кристалів з енергетичної точки зору можна описати двома підходами: статичним і динамічним. Перший підхід передбачає операції над вихідною експериментальною структурою кристалів API, другий – вимірювання в динаміці. Основи статичного підходу були закладені Китайгородським [341] розрахунками попарних атом-атомних потенціалів. По суті, ця методика є дешевшим варіантом, ніж обчислення на цілих молекулах, і безумовно потребує вдосконалення. Ця методика не могла враховувати ковалентний зв'язок. Також не враховувалась періодичність кристалів, тобто вплив поляризаційного середовища на

молекулу в твердій фазі. Однак можна було передбачити стабільність для таких молекул, як бензол, його анелюваних аналогів, адамантану тощо [342].

Паралельно, Хартманом і Пердоком була розроблена модель енергії приєднання [343]. Ця механістична модель ґрунтувалася на тому факті, що прикріплення нового шару заданої товщини до будь-якої з граней кристала з індексами Міллера (hkl), подібно до приєднання молекули і потребуватиме певної енергії E_{hkl}^{att} . Однак прикріплення шарів, на відміну від молекул, не буде залежати від відносного положення приєднаної частини та кристала або кількості молекул, які вже з'єднані з поверхнею. Енергія кристалічної решітки (E_{latt}) в цьому випадку дорівнює сумі енергії приєднання (між шарами) і енергії зсуву (у шарах) – E_{hkl}^{slice} :

$$E_{latt} = E_{hkl}^{att} + E_{hkl}^{slice} \quad 1.9)$$

Цей метод дозволив аналізувати анізотропію розподілу енергії в молекулярних кристалах, оцінювати відносну стійкість форм [18] і шукати площини, потенційно здатні до деформації при механічній дії [344]. Неприємним моментом є те, що визначення площин, для яких проводитиметься розрахунок, базується на візуальному аналізі або топології, або теорії супрамолекулярних синтонів [345, 346]. Тому неочевидні варіанти розташування площин можуть бути пропущені [347].

Потрібна була нова методика, здатна виявити анізотропію розподілу енергії взаємодії в кристалі з даними виключно про його структуру без додаткових припущень. Професор Гавезотті вирішив цю проблему, запропонувавши метод PIXEL [348, 349]. Його ідея полягає в можливості розбити електронну щільність будь-якої структури, наприклад, групи молекул у кристалі, на нескінченно малі частини відносно розміру взаємодіючих об'єктів, тобто пікселі. Ці пікселі можна розглядати як точкові диполі. Отже, обчислення енергії притягіння, відштовхування, поляризації, перенесення заряду та навіть емпіричної дисперсії

Лондонівського типу можна зробити явно. Модель PIXEL здатна працювати з будь-якою густиною електронів, у тому числі отриманою в результаті експериментів рентгенівської дифракції з високою роздільною здатністю [349] або, теоретично, з розрахунків плоскої хвилі, що дає уявлення про просторовий розподіл різних компонентів енергії в трьохвимірному просторі [350]. Легкість адаптації алгоритму до доступної обчислювальної потужності також є перевагою цього методу, оскільки пікселі можуть бути агломеровані в збільшені суперпікселі. Хорошу точність в оцінці стійкості твердих форм, а в деяких випадках і передумов для поліморфних перетворень дає метод Гавезотті [351-354]. Ця модель є надзвичайно швидкою завдяки параметризації взаємодій піксель-піксель, піксель-ядро та ядро-ядро, але її точність значно падає з появою важких атомів (з 3-го періоду) і великою кількістю остовних електронів. Це не є абсолютною проблемою для більшості АФІ, оскільки їхні молекули зазвичай містять лише легкі атоми. Однак цьому методу притаманна систематична недооцінка енергії кристалів, що містять водневі зв'язки і помилки симетрії в полярних точкових групах [355].

Квантово-хімічні методи не мають таких проблем. На це звернула увагу група проф. Шишкіна, яка запропонувала новітній із поширених методів оцінки енергетичної структури кристалів [356]. Загальна ідея цього підходу є логічним розвитком методу атом-атомних потенціалів Китайгородського. Він заснований на розрахунку енергій попарних взаємодій між молекулами в кристалі. Це досягається шляхом визначення перших координаційних сфер кожної з молекул в асиметричній одиниці з урахуванням невалентного зв'язку кожної з них з кожним значущим з точки зору енергії взаємодії сусідом. Спочатку першу координаційну сферу формували за допомогою алгоритму тріангуляції Вороного-Діріхле [357, 358], але пізніше цей алгоритм було замінено швидшим емпіричним критерієм, подібним до того, що використовується в пакеті програм «Меркурі» [359]. Молекула належить до «молекулярної оболонки» іншої молекули, лише якщо відстань між хоча б однією парою їхніх атомів менша за суму відповідних ван-дер-ваальсових радіусів плюс 1 Å [360]. Таким чином, неблизькі пари молекул не враховуються, і завдяки зіставленню

кристалічної симетрії кількість необхідних обчислень може бути додатково зменшена [361], що робить його максимально дешевим з точки зору обчислень.

Висока варіативність рівнів теорії разом з відносною дешевизною обчислень (залежно від функціоналів) робить цей метод надзвичайно популярним [364-366]. На даний момент він використовується для вивчення різних типів взаємодій та анізотропії їх розподілу, а також для обґрунтування стабільності поліморфних форм [160, 362, 367-369], механічних [369-371] і біологічних властивостей [372, 373] кристалів. Метод розрахунку енергій попарних взаємодій в кристалах також може бути поєднаний з супрамолекулярною теорією синтонів. Ця теорія стверджує, що «супрамолекулярні синтони є структурними одиницями всередині супермолекул, які можуть бути утворені та/або зібрані за допомогою відомих або можливих синтетичних операцій, що включають міжмолекулярні взаємодії» [374]. Були досліджені всі спрямовані взаємодії в кристалах, що дозволяє скласти уявлення про найбільш міцно зв'язані фрагменти в них (будівельні одиниці) і про те, як фрагменти з'єднані між собою (структурні мотиви). Однак це стосується лише специфічних взаємодій, і кількісна оцінка міцності зв'язування не може бути дана лише на основі геометричних характеристик. Квантово-хімічні розрахунки виправляють ці недоліки і дозволяють сформулювати чисельні критерії для визначення будівельних одиниць (БО) і основних базових структурних мотивів (БСМ) [360]. На основі численних розрахунків було ідентифіковано чотири типи молекулярних кристалів (рис. 1.14):

- Ізотропні, де взаємодії розподілені приблизно рівномірно в усіх напрямках.
- Стовпчасті, що містять ланцюги БО.
- Шаруваті, для яких енергія взаємодії БО в шарах БСМ приблизно однорідна.
- Стовпчасто-шаруваті кристали, де стовпчики як первинні БСМ утворюють шари як вторинні БСМ.

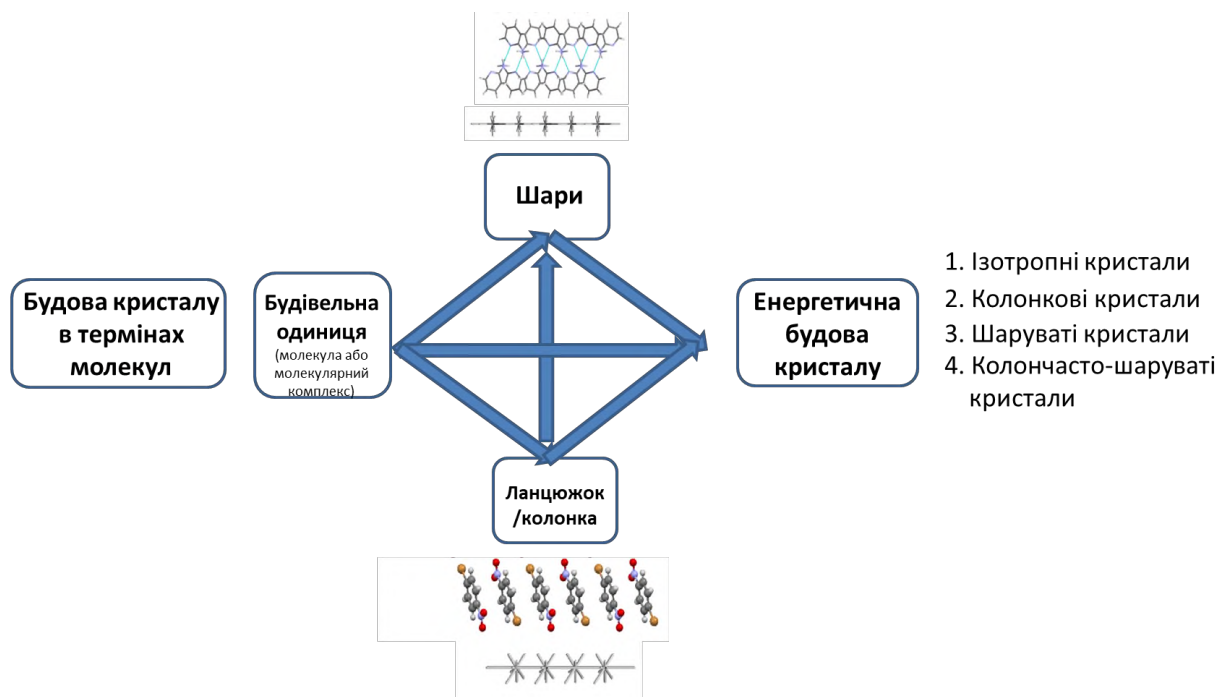


Рисунок 1.14 Схема ідентифікації основних структурних мотивів від молекулярної до енергетичної структури

Така класифікація, а точніше можливість однозначного вибору фрагментів кристалів, в яких молекули сильно зв'язані, дає можливість виконувати дослідження відносної стабільності кристалів та можливості їх перетворення за різних умов.

Звичайно, механічні перетворення кристалічної решітки під час зберігання або обробки не можуть бути повністю змодельовані з використанням статичної моделі. Динаміку переміщення можна також оцінити на основі деформацій, подібних до тих, які обговорювалися для розрахунків плоскої хвилі тензора напружень Коші. Було знайдено лише два таких підходи: вектори Бюргерса [375] з бар'єрами ковзання Пайерлса-Набарро [376, 377] згідно теорії неорганічних дислокацій, а також розрахунок контурів для міжфазного зсуву-ковзання [378].

Вектори Бюргерса базуються на припущенні, що рух молекул у кристалів подібних до руху лінійних дефектів. З'єднанням вузлів кристалічної решітки можна побудувати особливий замкнутий контур довільної форми, що обмежує дефект в кристалі. Якщо потім спроектувати його на ідеальний кристал, то буде видно, що кінці контуру, що межує з дислокацією, не будуть сполучені. Вектор трансляції, що сполучає кінці такого контуру, називається вектором Бюргерса. Його значення в

молекулярних кристалах збігаються з відстанями між середніми площинами, що проходять через центри інерції молекул із сусідніх шарів, орієнтованих уздовж напрямку зсуву [379-381]. Чим він менший, тим ближче шари і менша ймовірність такого переміщення. Вектори Бюргерса досі використовуються окремо [381-383], оскільки шари з високим міжшаровим розділенням, очевидно, показали себе пластичними та здатними до поліморфних перетворень [370, 371, 379, 380]. Проте більш інформативним є розрахунок бар'єрів ковзання Пайерлза-Набарро на основі цих векторів [384-387]. Формально бар'єри не є динамічними, тому що для їх розрахунку все ще не враховується рух молекул, а стійкість матеріалів до механічних навантажень оцінюється за допомогою термодинамічного підходу. Цей метод постулює, що кількісною характеристикою деформації/перетворення буде різниця енергій між кінцевим і початковим станами. Ця різниця енергії пропорційна максимально можливій силі $\sigma_{pn}b$, що діє на тіло під час нормального відхилення від площини руху на максимальну відстань, тобто вектору Бюргерса b , і виражається таким гармонійним потенціалом [388]:

$$U(y) = \frac{\sigma_{pn}ba}{2\pi} \left[1 - \cos\left(\frac{2\pi y}{a}\right) \right] - \sigma by \quad (1.10)$$

де $U(y)$ - різниця енергії між кінцевим та початковим станом кристалу, b – вектор Бюргерса, σ_{pn} це напруга закріплення (напруга Пайерлса); a - параметр решітки в напрямку зсуву; y - зміщення дислокації в площині зсуву; σby це додаткова зовнішня напруга, що діє на кристал у напрямку руху молекул при стисненні.

Видно, що цей потенціал не можна застосувати до кристалів, вузли яких зайняті неточковими зарядами. Суперпозиція множинних гармонійних потенціалів може допомогти певною мірою, але формою молекул нехтують у бар'єрах зміщення Пайерлса-Набарро [387, 388].

Відносно новий метод, який робить не тільки зрозумілими причини та механізми поліморфних переходів, але й дає можливість передбачити їх виникнення, запропонував професор Чаоян Чжан [377]. Однак його застосування на даний момент обмежене відкликом енергетичних матеріалів на механічну дію [378, 389-394]. Логіка методу полягає в наступному:

1. Шари молекул у площині (hkl) можна виділити на основі візуальних спостережень і теорії синтонів у кристалі.
2. Сусідні кристалічні шари здатні зміщуватися один відносно одного.
3. Після кожного кроку зміщення оптимізується кристалічна структура та розраховується енергія взаємодії, аналогічна енергії приєднання.
4. Оцінювали максимальну енергію, необхідну для переходу молекули в нове положення через усі проміжні точки, та порівняно з енергією активації розпаду поліморфної модифікації.

Очевидно, що метод потребує деяких удосконалень, зокрема, його необхідно поєднати з методом енергій попарних взаємодій в кристалах, щоб зменшити надмірно високі витрати обчислювального часу на багаторазові розрахунки енергії приєднання. Оптимізація в кожній точці теж викликає питання. З одного боку, це дозволяє позбутися проблеми жорстких конформацій і врахувати здатність самих молекул деформуватися під час зсуву. З іншого боку, це також робить розрахунок у багато разів дорожчим, якщо взагалі можливим (залежно від збіжності хвильової функції), і викликає зміни в будові кристалічної структури.

Висновки до розділу 1

Поєднуючи все вищезгадане, кристалічний поліморфізм справді є проблемою для фармацевтичної промисловості. Це може створити проблеми на будь-яких етапах виробництва АФІ і вже призвело до численних проблем за останні 40 років (розділ 1.1). Серед багатьох показників зміни кристалічної структури лікарського засобу найважче контролювати та аналізувати, оскільки вона може статися з будь-яким класом фармацевтичних твердих форм без зміни хімічного складу субстанції.

При розробці технології виробництва будь-якого фармацевтичного препарату необхідно проводити дослідження його можливості утворювати різні кристалічні форми: поліморфні модифікації, солі, сольвати, сокристали (розділ 1.2).

Як показано в розділі 1.3, сучасна теорія нуклеації є не зовсім ефективною для прогнозування утворення поліморфів із рідин і їх перетворень у твердих фазах. Таким чином, застосування методів квантової хімії наряду з експериментальними дослідженнями можуть стати ефективним поєднанням зусиль для контролю можливих поліморфних перетворень.

На основі проведеного аналізу наукової літератури визначено основні напрямки дослідницької роботи та сформульовано наукові завдання для досягнення поставленої мети.

РОЗДІЛ 2. АФІ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ

2.1 Загальна інформація про субстанцію 6-Метилурацил

Активний фармацевтичний інгредієнт 6-Метилурацил – 2,4-дигідрокси-6-метилпіримідин (Схема 2.1) відноситься до ряду похідних піримідину та є нестероїдним анаболічним засобом. Має відповідно анаболічні та антикатаболічні властивості. Проявляє ранозагоючу активність, пришвидшує регенерацію, стимулює клітинні та гуморальні фактори імунітету, виявляє протизапальну дію. Характерною специфічною властивістю 6-Метилурацилу є стимулюючий вплив на еритропоез і особливо лейкопоез [395].

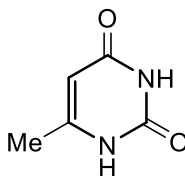


Схема 2.1 Формула 6-Метилурацилу

Речовина є кристалічним порошком білого або майже білого кольору, без запаху. Мало розчиняється у воді та спирті. Майже не розчиняється в етері та хлороформі. Форма випуску готових лікарських форм: мазь, таблетки, ректальні супозиторії.

2.2 Розробка промислової технології синтезу 6-Метилурацилу

Серед методів отримання 6-Метилурацилу, що описані в літературі, ми зупинили увагу на схемах синтезу, які базуються на доступних вихідних сполуках та мають мінімальну кількість стадій.

В якості вихідних сполук ми використовували ацетооцтовий етиловий естер та сечовину. Були перевірені найбільш перспективні схеми синтезу.

В патенті [396] описаний одностадійний метод синтезу з використанням ДМФ в якості розчинника. Цей метод приваблював тим, що не потребував використання додаткових реагентів, кислот та лужних каталізаторів.

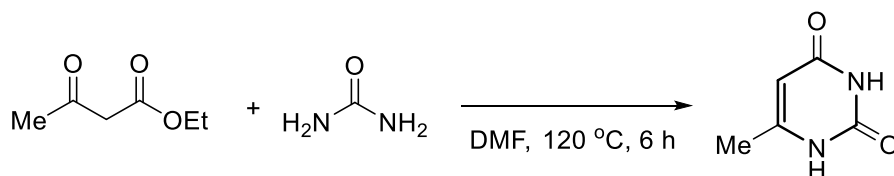


Схема 2.2 Одностадійний метод синтезу 6-Метилурацилу [395]

Умови проведення експерименту з патенту [396] були повністю повторені (Схема 2.2). Так суміш вихідних сполук нагрівали в ДМФ до 120 °С. Потім розчинник відганяли в вакуумі, але в результаті цільовий продукт 6-Метилурацил отриманий не був. Спектри ^1H ЯМР кубового залишку показали відсутність 6-Метилурацилу в реакційній суміші після відгонки розчинника (див. Експеримент 2.1). Заміна розчинника на споріднений – диметилацетамід теж не дав позитивного результату (див. Експеримент 2.2).

В патенті [397] описаний синтез 6-Метилурацилу за двостадійною методикою в одному реакторі з використанням оцтового ангідриду для зв'язування води на першій стадії. В цьому випадку не використовуються додаткові розчинники або суттєві надлишки реагентів.

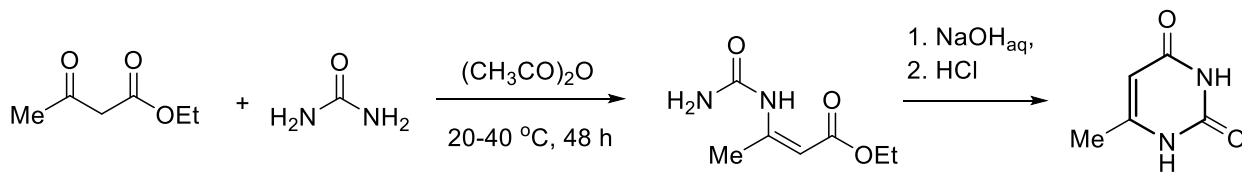


Схема 2.3 Двостадійний синтез 6-Метилурацилу без виділення проміжного продукту [397]

Ми перевірили методику з патенту [397] – двостадійний метод отримання 6-Метилурацилу без виділення проміжного етилуреїдокротонату (Схема 2.3). Аналіз

реакційної суміші через 48 годин методом ^1H ЯМР показав відсутність етилуреїдокротонату. Замість нього в реакційній суміші спостерігались лише вихідні етилацетоацетат і сечовина, а також оцтовий ангідрид та оцтова кислота (див. Експеримент 2.3). Завантаження в патенті становить 10 кмол. Ми проводили реакцію на завантаженнях 200 ммол. Причиною може бути те, що автори не згадали якісь використані допоміжні реагенти або матеріали, які можуть каталізувати відщеплення води.

Описана також двостадійна схема синтезу з використанням в якості каталізатора *n*-толуенсульфонової кислоти на першій стадії. Для азеотропної відгонки води використовують гексан [398] при каталізі толуенсульфоновою кислотою або циклогексан [399] при каталізі толуенсульфоновою кислотою та ПЕГ-400 (Схема 2.4). Реакція протікає 6-7 годин.

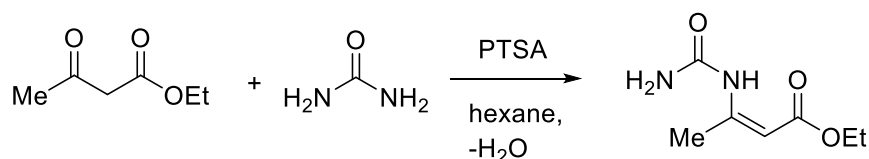


Схема 2.4 Перша стадія двостадійного процесу отримання 6-Метилурацилу [398]

На другій стадії спочатку проводиться нагрівання етилуреїдокротонату з водним лугом з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти, що дає 6-Метилурацил [400, 401].

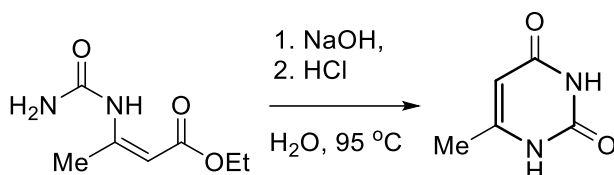


Схема 2.5. Друга стадія двостадійного процесу отримання 6-Метилурацилу [400, 401]

Була опробована двостадійна схема синтезу з використанням в якості каталізатора *n*-толуенсульфонової кислоти. На першій стадії реакційну суміш нагрівали та відганяли азеотропно воду протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури, проміжний продукт відфільтровували. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса (див. Експеримент 2.4). На відкритому повітрі сушити не варто – етилуреїдокротонат під дією вологи повітря та *p*-толуенсульфонової кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Отримували етилуреїдокротонат (17.2 г, чистота ~ 75 % за даними ^1H ЯМР, 75 % вихід). Проведення реакції в циклогексані дало аналогічний результат, за винятком того, що реакційна суміш краще перемішується (краща розчинність продукту, вища температура кипіння реакційної суміші).

На другій стадії отриманий сирий етилуреїдокротонат нагрівали у водному NaOH при 95 °C протягом 30 хвилин. Після підкислення реакційної маси соляною кислотою випадає осад, який відфільтровують після охолодження суміші. Отримували 6-Метилурацил з виходом 37.3 % на дві стадії чистий за ^1H ЯМР (див. Експеримент 2.5).

В подальшому було показано, що виходи проміжного етилуреїдокротонату при масштабуванні першої стадії відтворюються (див. Експеримент 2.6). Так, за одне завантаження було отримано 163 г речовини (чистота ~ 70 % за даними ^1H ЯМР, ~75 % вихід з розрахунку на етилацетоацетат). При цьому час проведення реакції збільшився до 16 годин.

Для підвищення виходу кінцевого продукту на другій стадії було проведено оптимізацію умов, а саме – додавання етилуреїдокротонату до розчину лугу, що вже попередньо нагрітий до 95 °C (див. Експеримент 2.7). Це дозволило отримати 64 г 6-Метилурацилу за одне завантаження з сумарним виходом на дві стадії 48.5 % (чистий за ^1H ЯМР) з розрахунку на етилацетоацетат. Таким чином додавання етилуреїдокротонату до вже нагрітого водного розчину лугу дозволило збільшити вихід з 37 % до 48 %.

Використання додаткової кількості сирової проміжної речовини, що залишилася після упарювання гексанового фільтрату, дозволило збільшити вихід кінцевого

продукту до 56.4 % на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат (див. Експерименти 2.8 та 2.9).

Продукт 6-Метилурацил на кінцевій стадії перекристалізовується з води з виходом 91.8 % (див. Експеримент 2.10).

При масштабуванні на промислову технологічну схему (об'єм реактора 1 м³) першої стадії використовували умови Експерименту 2.6 та вихідну сировину - гексан, етилацетоацетат, сечовину, ПЕГ-400 і гідрат п-толуенсульфонової кислоти. Азеотропна відгонка води відбувалася впродовж 4 діб. В результаті отримали нерозчинну в воді та органічних розчинниках речовину продукту полімеризації ПЕГ-400. Тому було вирішено проводити масштабування без використання ПЕГ-400 (див. Експеримент 2.11). Відгонка води відбулася за 2 доби, проміжний продукт виділили з дуже непоганим виходом – 86 % з розрахунку на етилацетоацетат.

Далі процес провели згідно умов умови Експерименту 2.7. В промислових умовах відкривати люк реактора для подачі етилуреїдокротонат при температурі 95 °С неможливо (так як вода при такій температурі вже сильно парить) та не припустимо згідно норм охорони праці, тому загрузка була проведена при більш низькій температурі 65 °С із збільшенням виходу до 63 % на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат (див. Експеримент 2.12).

Фінально продукт кристалізували з очищеної води та отримали 27.8 кг 6-Метилурацилу. Вихід при перекристалізації 80 % (див. Експеримент 2.13).

2.3 Експериментальна частина

Вихідні речовини

Використовувались комерційно доступні вихідні речовини та розчинники без додаткової очистки, якщо не вказано інше.

Методи контролю

¹H NMR (CDCl₃ або Me₂SO-D₆, 300 MHz) спектри були записані на спектрометрі Varian-Mercury-300 з використанням TMS в якості внутрішнього стандарту.

Експеримент 2.1: До тригорлої колби 250 мл з термометром, магнітною мішалкою і зворотним холодильником, додавали етилацетоацетат (19.5 г, 0.15 моль), сечовину (9.0 г, 0.15 моль), диметилформахід (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і витримували протягом 6 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску (водоструменевий насос) при температурі реакційної суміші 70-80 °С, реакцію охолоджували та додавали воду (200 мл), але при цьому отримували розчин з невеликою кількістю маслянистих крапель на дні.

Експеримент 2.2: Аналогічно Експерименту 2.1 був проведений з використанням диметилацетаміду замість диметилформахіду в якості розчинника. Воду в кінці не додавали. Спектри ^1H NMR куба показали відсутність 6-Метилурацилу в реакційній суміші після відгонки розчинника.

Експеримент 2.3: До тригорлої колби 100 мл з термометром і магнітною мішалкою, додавали етилацетоацетат (26 г, 200 ммоль), розтерту на фарфоровій ступці сечовину (13.2 г, 220 ммол) та оцтовий ангідрид (22 мл, 220 ммол). Суміш (у вигляді дисперсії) перемішували при 24 години температурі 25 °С та ще 24 години при 40 °С, охолоджували до 25 °С. Вигляд реакційної маси в ході реакції не змінився.

Експеримент 2.4: До одnogорлої колби об'ємом 250 мл з магнітною мішалкою і насадкою Діна-Старка, додавали гексан (150 мл), етилацетоацетат (13 г, 100 ммоль), сечовину (6.6 г, 110 ммоль), ПЕГ-400 (1.2 г) і п-толуенсульфонову кислоту гідрат (1.2 г, 6.3 ммол). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані та відганяли азеотропно воду протягом 6 годин. Суміш стає досить густою по мірі проходження реакції. Після охолодження до кімнатної температури, осадок відфільтровували, промивали гексаном. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса. На відкритому повітрі сушити не варто – етилуреїдокротонат під дією вологи повітря та п-толуенсульфонової кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Отримували етилуреїдокротонат (17.2 г, чистота ~ 75 % за ^1H NMR, 75 % вихід). ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ = 1.20 (t, 3H, J_3 = 7 Гц), 2.24 (s, 3H), 4.06 (q, 2H, J_3 = 7 Hz), 4.76 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 10.15 (s, 1H). Проведення реакції в циклогексані дало

аналогічний результат, за винятком того, що реакційна суміш краще перемішується (краща розчинність продукту, вище температура).

Експеримент 2.5: До тригорлої колби об'ємом 250 мл змагнітною мішалкою і термометром, додавали воду (120 мл), етилуреїдокротонат з Експерименту 2.4 (17.2 г) і гідроксид натрію (8 г, 200 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 30 хвилин на масляній бані при 95 °С. Прозорий розчин охолоджували до 65 °С і обережно підкислювали повільним додаванням концентрованої соляної кислоти (~ 20 мл) до слабо-кислого середовища. При цьому випадає осад, який відфільтровували після охолодження суміші, промивали холодною водою і сушили на повітрі. Отримували 6-Метилурацил (4.7 г, чистий за ^1H NMR, 37.3 % вихід на дві стадії). ^1H NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz): δ = 1.99 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

Експеримент 2.6: До чотиригорлої колби об'ємом 4 л з механічною мішалкою і насадкою Діна-Старка, додавали гексан (1.5 л), етилацетоацетат (117 г, 0.9 моль), сечовину (65 г, 1.08 моль), ПЕГ-400 (10.8 г) і п-толуенсульфонову кислоту гідрат (10.8 г, 57 ммол). Реакційну суміш нагрівали на водяній бані та відганяли азеотропно воду (~ 15 мл, 87 % від теорії) протягом 16 годин. На початку нагрівання суміш мала вигляд емульсії. По мірі проходження реакції суміш ставала густою суспензією. Після охолодження до кімнатної температури, осадок відфільтровували, промивали гексаном. Сушили в вакуумі водоструменевого насоса. На відкритому повітрі сушити не варто – етилуреїдокротонат під дією вологи повітря та п-толуенсульфонові кислоти розкладається на вихідні етилацетоацетат і сечовину. Отримували етилуреїдокротонат (163 г, чистота ~ 70 % за ^1H NMR, ~ 75 % вихід з розрахунку на етилацетоацетат).

Експеримент 2.7: До тригорлої колби об'ємом 2 л з магнітною мішалкою і термометром, додавали дистильовану воду (1 л) та гідроксид натрію (70 г, 1.75 моль). Суміш нагрівали на масляній бані до 95 °С. До нагрітої суміші присипали порціями етилуреїдокротонат з Експерименту 2.6 (163 г) протягом приблизно 10 хв. Невелику кількість осаду, що не перейшла у розчин, відфільтровували на скляному пористому фільтрі. Прозорий розчин охолоджували до 65 °С і обережно підкисляли

повільним додаванням концентрованої соляної кислоти (~ 180 мл) до слабо-кислого середовища ($\text{pH} = 4 - 6$). Спостерігалось помірне виділення газу (скоріш за все через залишки етилацетоацетату в проміжному етилуреїдокротонаті). При цьому починав випадати осад, який відфільтровували після охолодження суміші, промивали холодною водою і сушили на повітрі. Отримували 6-Метилурацил (55 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 48.5 % вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат).

Таким чином, додавання етилуреїдокротонату до вже нагрітого водного розчину луку дозволило збільшити вихід з 37 % до 48 %.

Експеримент 2.8: Проводили так само, як і Експеримент 2.6. Додатково гексановий фільтрат упарювали на роторному випаровувачі та отримували кашоподібну суміш (~ 40 г) етилуреїдокротонату, етилацетоацетату та ПЕГ-400.

Експеримент 2.9: Проводили так само, як і Експеримент 2.7. Додатково в нагрітий лужний розчин після додавання етилуреїдокротонату додавали 40 г субстанції, що залишилася після упарювання гексанового фільтрату (Див. Експеримент 2.8). Отримували 6-Метилурацил (64 г, чистий за $^1\text{H NMR}$, 56.4 % вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат).

Таким чином, використання додаткової кількості сирової речовини, що була виділена з фільтрату, також дозволило збільшити вихід кінцевої речовини.

Експеримент 2.10: Суміш зразків 6-Метилурацилу з Експерименту 2.7 (54 г) та Експерименту 2.9 (63 г) кристалізували з води очищеної (1.6 л). Отримували 6-Метилурацил (107.4 г, 91.8 % вихід).

Експеримент 2.11: В реактор (P-40.8)* об'ємом 1 м³ з мішалкою, теплообмінником (T-40.13)*, насадкою Діна-Старка та з обігрівом, завантажили: гексан (600 л), сечовину (28 кг, 0.47 кмоль), етилацетоацетат (50 кг, 0.39 кмоль), гідрат п-толуенсульфонової кислоти (5 кг, 26.39 моль). Масу в реакторі (P-40.8)* при перемішуванні нагрівали до кипіння (70 – 72 °C). В процесі реакції відбувалася відгонка води (близько запланованих 7 л). Реакційну масу охолодили до 20 °C та подали на центрифугу (Ф-40.11)*, попередньо заправивши її фільтруючими матеріалами, провели фугування впродовж 20 – 30 хв. Кристали промили на центрифугі (Ф-40.11)* гексаном (100 л). Віджали осад до відсутності маточного

розчину на виході впродовж 60 хв. Отримували сирий напівпродукт етилуреїдокротонат вагою ~ 80 кг (білий кристалічний порошок, ~ 86 % вихід з розрахунку на етилацетоацетат). * Див. Технологічна схема. Отримання технічного 6-Метилурацилу (Додаток А).

Експеримент 2.12: В реактор (Р-29.65)* об'ємом 0.6 м^3 з мішалкою та сорочкою з обігрівом, при перемішуванні завантажили: воду очищену (300 кг), натрію гідроксид (30 кг, 0.75 кмоль). Масу в реакторі (Р-29.65)* при перемішуванні підігріли до 65°C та провели дозування (порційно) напівпродукту, отриманого з попередньої стадії (Експеримент 2.11), та вугілля активованого (1 кг), підтримуючи температуру в масі не нижче $60 - 65^\circ\text{C}$. Нагріли масу до температури $95 - 100^\circ\text{C}$ та дали витримку при перемішуванні та даній температурі впродовж 30 хв. По закінченню витримки провели фільтрацію маси від вугілля на друк-фільтрі (Ф-29.4)* (попередньо прогріти його до температури $85 - 90^\circ\text{C}$) в інший реактор (Р-29.5)*, оснащений мішалкою та системою охолодження. Фільтрат примусово охолодили до 25°C , довели до $\text{pH} = 2 - 4$, додавши приблизно 90 кг кислоти соляної. Масу охолодили до 10°C та витримали при $0 - 10^\circ\text{C}$ не менше 2 годин. Реакційну масу подали на центрифугу (Ф-58.1)*, попередньо заправивши її фільтруючими матеріалами, провели фугування впродовж $20 - 30$ хв. Двічі промили кристали водою очищеною по 40 кг. Віджали осад до відсутності маточного розчину на виході впродовж 60 хв. Отримали сирий напівпродукт 6-Метилурацил, 35 кг (білий кристалічний порошок, 63 % вихід на дві стадії з розрахунку на етилацетоацетат). * Див. Технологічна схема. Отримання технічного 6-Метилурацилу (Додаток А).

Експеримент 2.13: В реактор (Р-29.1)* завантажили 6-Метилурацил з Експерименту 2.12 (35 кг) та воду очищену (450 л). Нагріли масу до температури $95 - 100^\circ\text{C}$ та дали витримку при перемішуванні та даній температурі впродовж 30 хв. Масу охолодили до 10°C та витримали при $5 - 10^\circ\text{C}$ не менше 2 годин. Реакційну масу подали на центрифугу (Ф-58.1)*, попередньо заправивши її фільтруючими матеріалами, провели фугування впродовж $20 - 30$ хв. Двічі промили кристали водою очищеною по 40 кг. Віджали осад до відсутності маточного розчину на

виході впродовж 60 хв. Продукт сушили на полочній сушарці (СП-55.1) при температурі 40 – 50 °С не менше 12 годин. Отримували 6-Метилурацил (27.8 кг, 80 % вихід перекристалізації). * Див. Технологічна схема. Отримання фармацевтичного 6-Метилурацилу (Додаток А).

2.4 Вивчення поліморфізму 6-Метилурацилу

Будучи однією з чотирьох нуклеїнових основ у нуклеїновій кислоті, урацил був знайдений у РНК, а його похідну 5-Метилурацил або тимін було знайдено в ДНК. Ці сполуки добре відомі більше століття, але їх поліморфізм мало вивчений. Поліморфні модифікації урацилу відсутні в Кембріджській базі кристалічних даних [402], тоді як поліморфні модифікації 5-Метилурацилу були знайдені та ретельно вивчені лише нещодавно [403, 404]. 6-Метилурацил є найближчим аналогом урацилу та 5-Метилурацилу, але його можна отримати лише синтетично [405, 406]. Ця сполука широко використовується у фармацевтиці як препарат, що впливає на регуляцію перекисного окислення ліпідів і загоєння ран [407, 408]. 6-Метилурацил також використовується як компонент комплексних композицій. Наприклад, комплекс з N-метил-D-глюкаміном був запропонований для лікування різноманітних захворювань, що характеризуються надмірним або невідповідним апоптозом, таких як ішемія, діабет I типу, інсульт, хвороби Альцгеймера та Паркінсона [409, 410].

Вперше, молекулярну та кристалічну структуру 6-Метилурацилу було визначено методом порошкової дифракції [411]. Точність цього методу не дозволила визначити положення атомів водню. Більш вірогідна дикетотаутомерна форма цієї дуже простої конформаційно жорсткої молекули була запропонована на основі довжин зв'язків, які також були визначені з високою похибкою. Кетенольну таутомерію 6-Метилурацилу досліджено методами газофазної електронної дифракції та квантово-хімічними методами [412, 413]. Дикетоформа 6-Метилурацилу була підтверджена подальшими рентгеноструктурними дослідженнями, які виявили другу поліморфну форму цієї сполуки [414, 415]. Слід зазначити, що поліморф II був кристалізований з води [414] або з DMF [415], тоді як

поліморф I був названий фармацевтичним і будь-яка достовірна інформація про спосіб його кристалізації відсутня. Крім того, Леонідов і його співробітники обговорювали можливу різницю в біологічній активності двох поліморфних форм 6-Метилурацилу на основі різниці в їх кристалічній упаковці [416]. Однак ця дискусія не була підтверджена експериментальними даними.

Таким чином, можна зробити висновок, що поліморфізм 6-Метилурацилу систематично не досліджувався. У цьому дослідженні ми повторно визначили поліморфну форму I 6-Метилурацилу та виявили нові поліморфні форми цієї фармацевтично важливої сполуки.

2.5 Пошук поліморфних форм 6-Метилурацилу (6MU)

Як дуже ефективний препарат, 6MU випускається фармацевтичною промисловістю у формі таблеток або у вигляді мазі. Тому контроль його поліморфної форми має велике значення для якості кінцевого продукту. Аналіз нашої фармацевтичної субстанції показав, що 6MU існує в поліморфній формі I (6MU_I), яка була визначена лише за даними порошкової дифракції, які мають досить низьку якість [411]. Таким чином, ці дані виявилися не придатними для аналізу фазової чистоти АФІ за методом Рітвельда і потребують вдосконалення.

Наші спроби кристалізувати 6MU з різних розчинників завжди приводили до утворення голчастих кристалів поліморфної форми II. Навіть кристалізація з води, яка використовується в розробленому нами промисловому процесі, не дала поліморфу 6MU_I в лабораторії. Основною відмінністю кристалізації в промисловому процесі від такої в лабораторних умовах є не використовуваний розчинник чи сам синтез, а градієнт зниження температури та інтенсивність перемішування реакційної суміші. Тому саме ці фактори можуть відігравати ключову роль у формуванні кристалічного поліморфу 6MU_I під час технологічного процесу.

Для виключення ефектів сольватації була зроблена спроба кристалізації 6MU з розплаву. Зразок поліморфу 6MU_I розчиняли у воді, кип'ятили і сушили. Потім отриманий порошок нагрівали до температури спікання (нагрівання до температури

плавлення не проводили, щоб уникнути розкладання сполуки). Аналіз отриманого зразка методом порошкової дифракції показав, що основною кристалічною фазою є поліморф 6MU_II, але вдалося знайти домішку нової фази. Більш ретельний аналіз виявив у зразку перед плавленням голчасті кристали нової поліморфної форми 6MU_III і призмоподібні кристали нової поліморфної форми 6MU_IV. Обидва нові поліморфи 6MU були ідентифіковані головним чином за допомогою рентгенівського аналізу монокристалів (табл. 2.1). Слід зазначити, що параметри елементарної комірки форми 6MU_III дуже близькі до визначених для поліморфу 6MU_I. Тому були необхідні додаткові аргументи, щоб довести існування форми 6MU_III як нового поліморфу.

Таблиця 2.1 Кристалографічні дані для поліморфних форм 6MU*

Поліморф	6MU_I	6MU_II	6MU_III	6MU_IV
Емпірична формула	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂			
Молекулярна маса	126.12			
Кристалічна система	Monoclinic			
Просторова група	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	4.5194(14)	20.537(3)	4.6081(7)	9.3874(15)
<i>b</i> (Å)	10.9811(18)	3.9108(4)	10.767(3)	11.6695(13)
<i>c</i> (Å)	11.7294(14)	14.801(3)	11.881(4)	11.3883(17)
β, град	97.750(16)	110.972(19)	99.76(2)	112.516(18)
<i>V</i> (Å ³)	576.8(2)	1110.0(3)	580.9(3)	1152.4(3)
<i>Z</i>	4	8	4	8
ρ (g·cm ⁻³)	1.452	1.509	1.442	1.454
μ (mm ⁻¹)	0.115	0.119	0.114	0.115
<i>F</i> (000)	264	528	264	528
Рефлексії зібрані / симетрично незалежні	3320 / 1016	4163 / 979	3513 / 1023	4252 / 2019
<i>R</i> _{int}	0.0974	0.1314	0.1403	0.0518
Уточнювані параметри	92	92	92	185
Фактор збіжності <i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0711	0.0871	0.0816	0.0782
Фактор збіжності <i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²)	0.1771	0.2031	0.1945	0.2355
Відповідність по <i>F</i> ²	0.998	1.027	0.961	1.076
CCDC	2243617	2243620	2243618	2243619

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Щоб виділити нові поліморфні форми 6MU_III і 6MU_IV як чисті кристалічні фази, були ретельно вивчені термограми ДСК поліморфів 6MU_I і 6MU_II (рис. 2.1). Поліморфні кристали 6MU_I нагрівали в подвійній чашці Петрі до температури нижче ендотермічного ефекту, виявленого на термограмі ДСК (рис. 2.1, угорі). Було виявлено, що часткова сублімація зразка (можна побачити біле помутніння) відбувається при ~ 200 °C, і продукт кристалізується на накривній чашці у вигляді дуже тонких голок поліморфу 6MU_III. Нагрівання до температури 250 °C призвело до перекристалізації порошкової маси в нижній чашці з утворенням подовжених призматичних кристалів поліморфу 6MU_IV. Слід зазначити, що отримані при цій температурі кристали 6MU_IV містили в якості домішки кристали 6MU_III і були очищені шляхом подальшого нагрівання до ~ 270 °C.

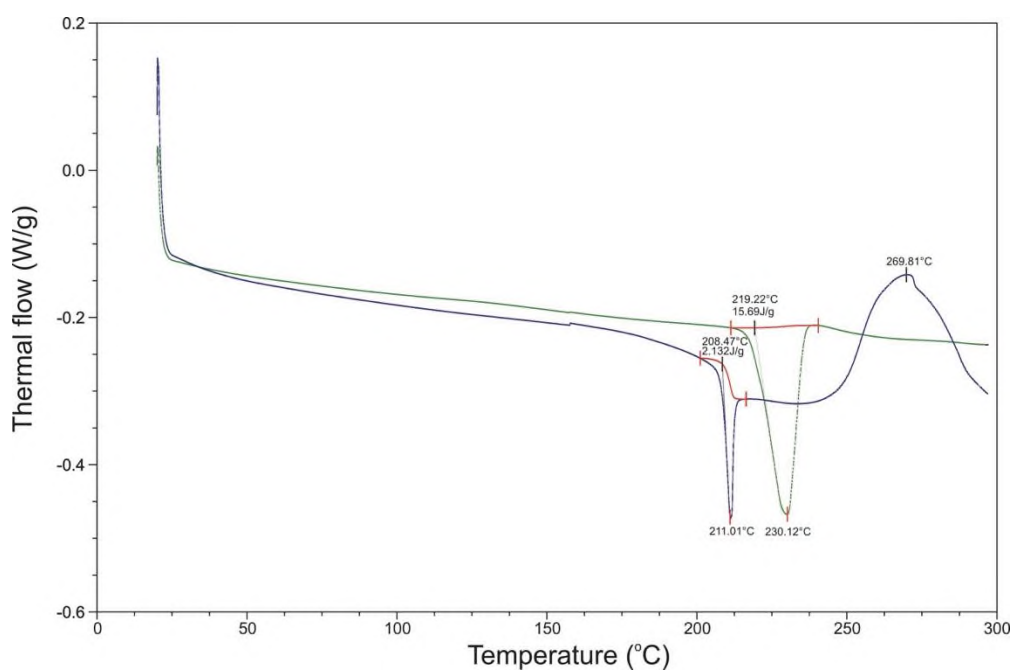


Рисунок 2.1 ДСК термограми поліморфу 6MU_I (синя лінія) та 6MU_II (зелена лінія)

Таблиця 2.2 Дані порошкової дифракції зразка 6MU при різних температурах згідно з уточненням Рітвельда (* відношення фаз розраховано в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»)

T, °C	Phase	a, Å	b, Å	c, Å	β , град	V, Å ³
RT	6MU_I	4.4983(1)	11.0352(5)	11.7277(4)	97.283(4)	577.46(4)
100	6MU_I	4.4948(1)	11.0374(6)	11.7197(4)	97.215(4)	576.81(4)
140	6MU_I	4.4967(1)	11.0360(6)	11.7212(4)	97.246(4)	577.02(4)
180	6MU_I	4.5120(1)	11.0059(5)	11.7331(4)	97.503(4)	577.66(4)
200	6MU_III	4.5406(1)	10.9419(6)	11.7647(4)	98.094(4)	578.67(4)
210	6MU_III	4.5610(1)	10.9025(6)	11.7851(4)	98.500(4)	579.58(4)
	6MU_II 3%*	20.5131(1)	3.9147(5)	14.8193(2)	111.022(3)	1110.82(3)
245	6MU_III	4.5866(2)	10.8437(8)	11.8212(5)	99.086(6)	580.57(6)
	6MU_IV 11%*	9.416(5)	11.731(9)	11.325(2)	112.14(2)	1158.6(1)
	6MU_II 12%*	20.732(1)	3.9227(8)	14.831(2)	111.22(2)	1124.4(7)
275	6MU_IV	9.3925(4)	11.6622(5)	11.3664(5)	112.392(2)	1151.17(8)
290	6MU_IV	9.3944(3)	11.6577(4)	11.3654(4)	112.420(1)	1150.61(6)

Додаткове дослідження процесу нагрівання 6MU_I проведено з залученням метода порошкової дифракції. Зразок поліморфу 6MU_I нагрівали до різних температур і аналізували методом Рітвельда (табл. 2.2). Отримані дані підтвердили утворення поліморфу 6MU_III при 200 °C та поліморфу 6MU_IV при 245 °C і вище. Крім того, наявність поліморфної форми 6MU_II як домішки в діапазоні температур 210-245 °C може пояснити деякі проблеми з маззю, що містить 6MU, пов'язані з появою зерен.

Таке ж дослідження було проведено для поліморфної форми 6MU_II. Будучи більш стабільними, ніж поліморф 6MU_I, ці кристали сублімувалися при 230 °C. В результаті утворилися досить великі кристали 6MU_IV без домішок поліморфу 6MU_III. На відміну від сублімації поліморфної форми 6MU_I, нагрівання 6MU_II не супроводжувалося появою білого помутніння.

2.6 Характеризація поліморфних форм 6MU

Порошкова рентгенівська дифракція

Усі виділені окремі поліморфні форми 6MU охарактеризовано методом порошкової дифракції (рис. 2.2). Уточнення Рітвельда довело хорошу узгодженість

між експериментальними дифрактограмами та еталонними, розрахованими за результатами дослідження монокристальним рентгенівським методом. Порошкові рентгенівські дифрактограми поліморфів 6MU_I та 6MU_III з близькими параметрами елементарної комірки (табл. 2.1) виявилися дуже подібними (рис. 2.2). Але ретельний аналіз цих моделей виявив деякі відмінності в області 2θ від 20° до 30° (рис. 2.3). Цей факт дозволяє розглядати структуру 6MU_III як нову поліморфну форму.

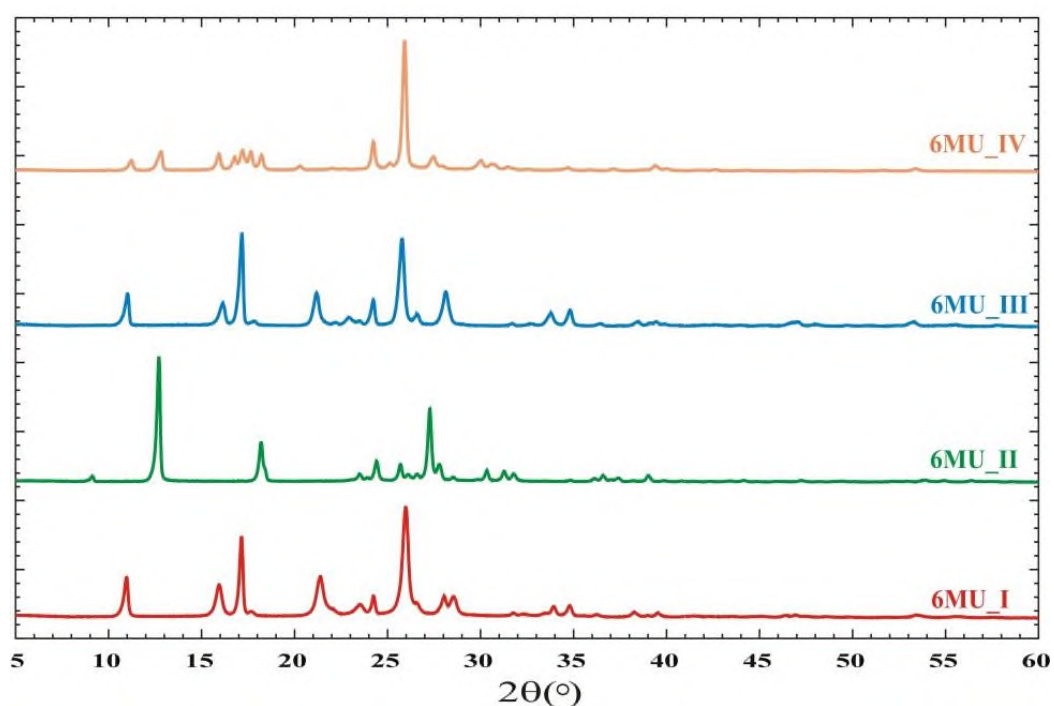


Рисунок 2.2 Порошкові рентгенівські дифрактограми поліморфних форм 6MU

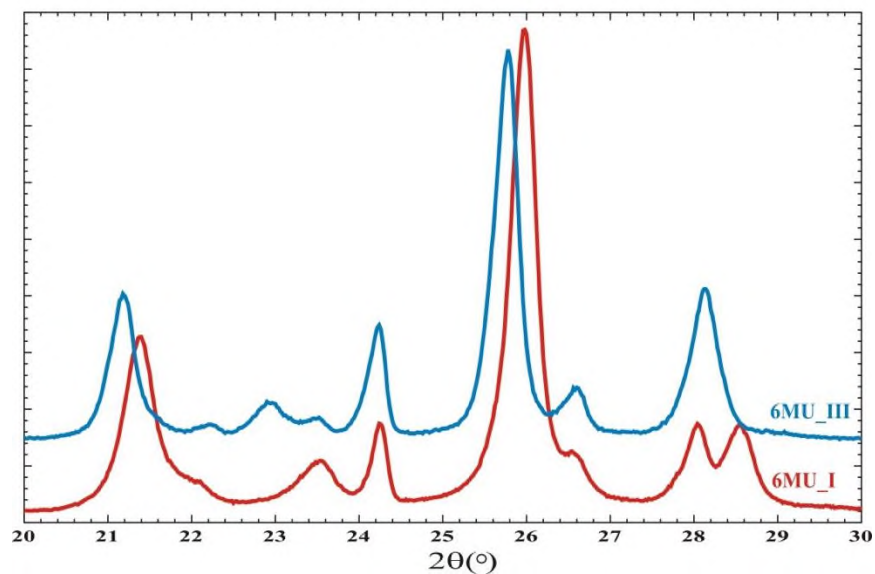


Рисунок 2.3 Порошкова рентгенівська дифрактограма 6MU_I та 6MU_III в області 2θ від 20° до 30°

Диференціальна скануюча калориметрія

Чисті поліморфні форми 6MU були охарактеризовані методом ДСК (рис. 2.4). Зразки 6MU_I та 6MU_III демонструють однаковий процес плавлення. Синя крива відповідає поліморфу 6MU_II, який має більш широкий профіль плавлення. Крива, виміряна для поліморфної форми 6MU_IV, дуже схожа на криву, знайдену для зразків 6MU_I та 6MU_III. Подібність форм 6MU_I та 6MU_III у ДСК може бути зумовлена подібністю взаємного розташування молекул та близькими енергіями міжмолекулярних взаємодій у їхніх кристалічних структурах.

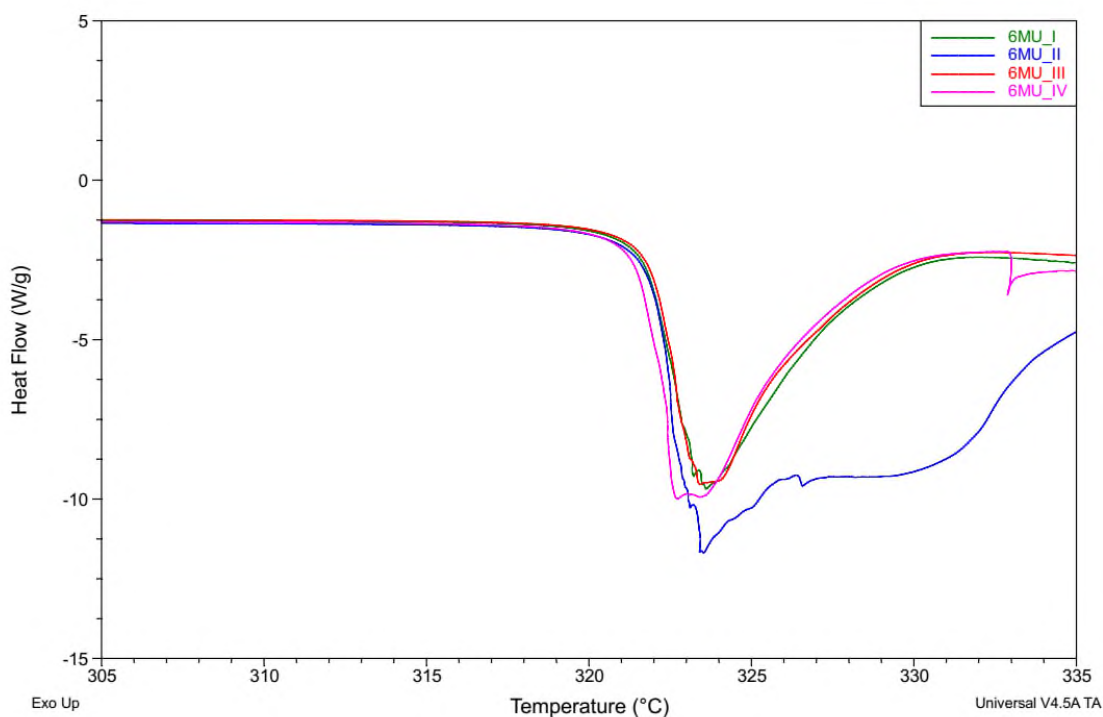


Рисунок 2.4 Криві ДСК, виміряні для зразків 6MU_I, 6MU_II, 6MU_III, 6MU_IV

Інфрачервона спектроскопія

Чисті поліморфні форми 6MU були охарактеризовані за допомогою інфрачервоної спектроскопії в діапазоні хвильових чисел $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ при кімнатній температурі. Усі ці спектри вимірювали з роздільною здатністю 1 cm^{-1} . Аналіз ІЧ-спектрів виявив характеристичні коливання зв'язку N–H в областях $3090\text{--}3040\text{ cm}^{-1}$ та $2990\text{--}2938\text{ cm}^{-1}$, коливання групи CH_3 в області $2850\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$. Карбонільні групи дають коливальні лінії в областях $1747\text{--}1704\text{ cm}^{-1}$ і $1651\text{--}1644\text{ cm}^{-1}$, тоді як зв'язок C=C характеризується коливаннями в області $1615\text{--}1614\text{ cm}^{-1}$. Будь-які коливання, що відповідають енольним таутомерам 6MU, не були виявлені. Найбільш значні розбіжності спостерігаються в частотах коливань зв'язку N–H (область $2850\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$) і карбонільних груп, що вказує на різну участь NH та обох карбонільних груп у водневому зв'язку. Полоси коливання, які відповідають метильній групі та ендоциклічному подвійному зв'язку дуже близькі у всіх досліджуваних поліморфних формах.

Аналіз молекулярної структури

Молекула 6MU теоретично може існувати в шести таутомерних формах (схема 2.6). За даними квантово-хімічних розрахунків електронно-корельованим методом MP2 найбільш стабільною виявилася дикетотаутомерна форма А [413]. Розрахунки за методом m06-2x/cc-PVTZ [417, 418] в цілому збігаються з попередніми даними (схема 2.6), що вказує на таутомер А, як найбільш енергетично вигідний, а таутомер F як найменш вірогідний. Проте очікується, що всі можливі таутомерні форми знаходяться в рівновазі в рідкій або газовій фазі, і переходи між ними можуть відбуватися внаслідок перенесення атома гідрогена. Яку з цих таутомерних форм можна знайти в кристалічній фазі, залежить від умов кристалізації. Можна припустити, що кінетично контрольована кристалізація (швидке охолодження перенасиченого розчину, швидке випаровування, сублімація тощо) може призвести до утворення метастабільних поліморфних кристалів, що містять менш енергетично вигідну таутомерну форму або суміш кількох таутомерів. Термодинамічно контрольована кристалізація повинна приводити до утворення стабільних поліморфних кристалів, що містять молекули в таутомерній формі з найменшою енергією.

При рентгеноструктурному дослідженні положення атомів гідрогена зазвичай визначають не надто надійно. Отже, таутомерну форму молекули в кристалічній фазі можна обговорювати головним чином на основі аналізу довжин зв'язків. Такий аналіз проводили для молекул 6MU в поліморфних кристалах 6MU_I – 6MU_III. Асиметрична частина елементарної комірки містить дві молекули (А і В) у структурі 6MU_IV, де молекула В розупорядкована з однаковими заселеностями за двома позиціями через обертання навколо віртуальної осі, що проходить через атоми N3В...С6В (рис. 2.5). Щоб уточнити розупорядкування, для довжин зв'язків були застосовані обмеження. У результаті в поліморфних кристалах 6MU_IV можна аналізувати лише довжини зв'язків молекули А.

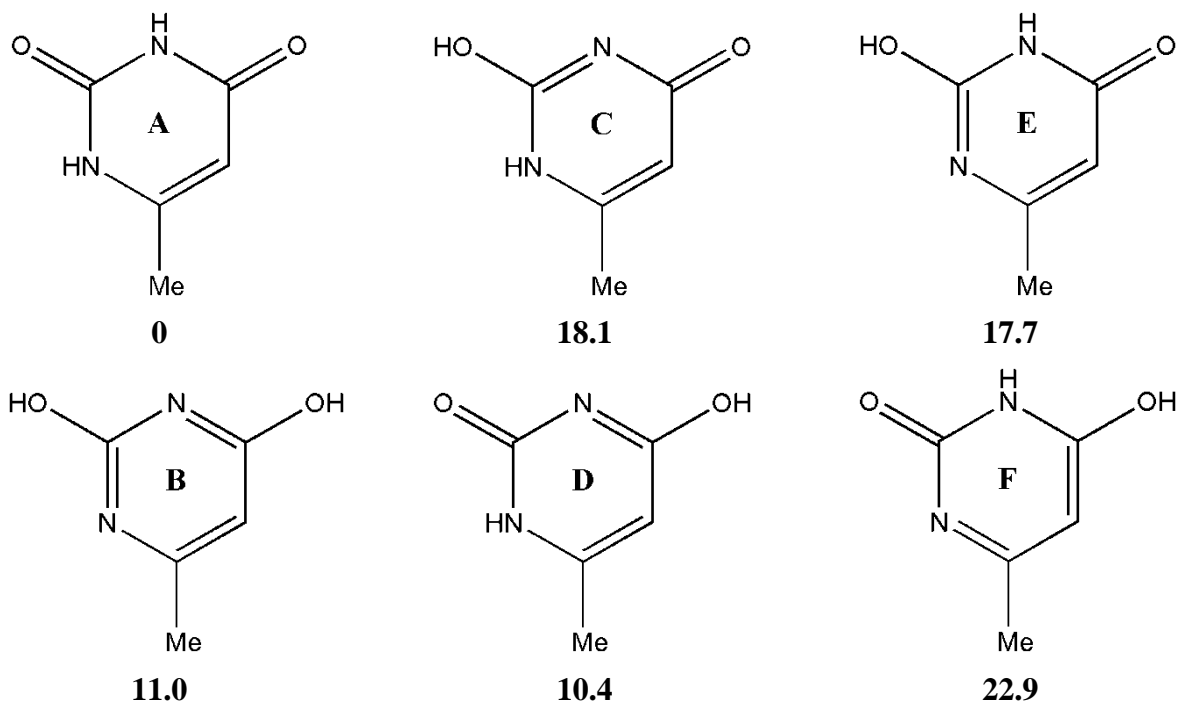


Схема 2.6 Можливі таутомерні форми 6MU та їх відносні енергії (ккал/моль, жирним шрифтом), розраховані методом m06-2x/cc-PVTZ

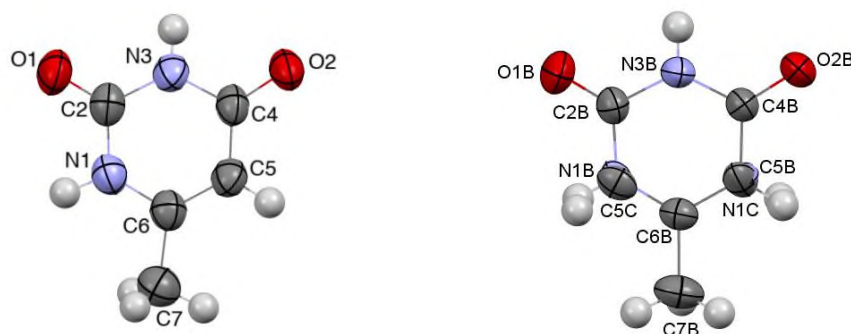


Рисунок 2.5 Молекулярна структура 6MU за даними рентгенівської дифракції (зліва). Невпорядкована молекула В, знайдена в структурі 6MU_IV (праворуч).

Аналіз довжини зв'язку виявив дикетоформу 6MU. Зв'язки C2–O1 та C4–O2 мають однакову довжину (табл. 2.3) у поліморфних кристалах 6MU_II. Цей поліморф був отриманий з різних розчинників в результаті повільного випаровування. Зв'язки C=O не є однаковими в молекулах 6-Метилурацил, які

зустрічаються в усіх інших структурах (табл. 2.3). Таку різницю можна пояснити двома основними причинами:

- а) внесок цвіттер-іонних форм у структуру молекули 6МУ (схема 2.7);
- б) різна участь двох карбонільних груп у міжмолекулярних водневих зв'язках.

Внесок двох цвіттер-іонних структур у молекулярну геометрію має трохи подовжити зв'язок C5–C6 і вкоротити зв'язки N3–C4, C4–C5 і N1–C6 у молекулах 6МУ, знайдених у структурах 6МУ_I, 6МУ_III та 6МУ_IV. Тенденція до такої зміни довжин зв'язків виявлена у структурах 6МУ_I та 6МУ_III і відсутня у структурі 6МУ_IV (табл. 2.3). Отже, різниця в довжині зв'язків зумовлена в основному різною участю карбонільних груп у міжмолекулярних взаємодіях. Більша здатність карбонільного зв'язку C4–O2 подовжуватися також може бути зумовлена сильнішим спряженням між ендоеиклічними подвійними зв'язками C=C та екзоциклічними C=O порівняно зі спряженням між неподіленою електронною парою атома нітрогена та C=O зв'язком [419].

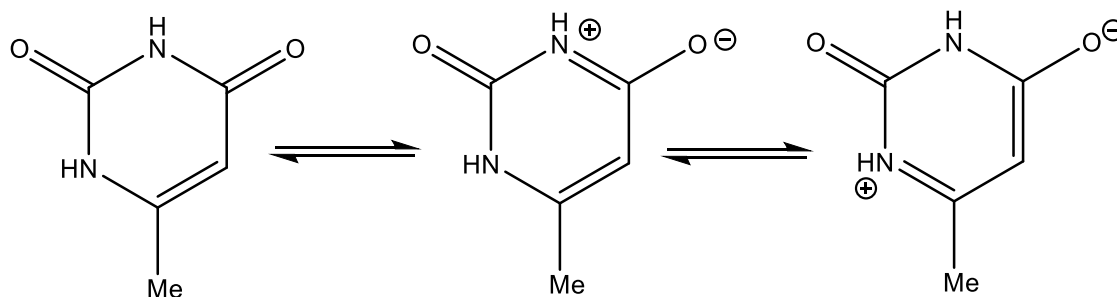


Схема 2.7 Суперпозиція резонансних структур, що описують молекулярну структуру 6-Метилурацилу

Таблиця 2.3 Довжини зв'язків (Å) у молекулі 6MU в поліморфних кристалах 6MU_I – 6MU_IV

Зв'язок	6MU_I	6MU_II	6MU_III	6MU_IV*
N1–C2	1.372(4)	1.368(6)	1.353(5)	1.385(4)
C2–N3	1.370(4)	1.368(6)	1.381(6)	1.360(4)
N3–C4	1.370(4)	1.396(6)	1.378(5)	1.369(4)
C4–C5	1.417(5)	1.425(7)	1.400(6)	1.423(4)
C5–C6	1.337(5)	1.331(6)	1.353(6)	1.329(4)
C6–N1	1.362(4)	1.388(6)	1.384(5)	1.365(4)
C2–O1	1.215(4)	1.226(6)	1.230(5)	1.213(4)
C4–O2	1.253(4)	1.222(6)	1.253(6)	1.243(4)
C6–C7	1.497(5)	1.485(7)	1.469(6)	1.493(4)

* Довжини зв'язків представлені для нерозупорядкованої молекули А

Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Аналіз кристалічної структури

Аналіз міжмолекулярних взаємодій у досліджуваних поліморфних кристалах виявив закономірності утворення водневих зв'язків N–H...O у структурах 6MU_I, 6MU_III, 6MU_IV та 6MU_II (рис. 2.6). Відповідно до правил Еттер [420, 421] всі сильні донори та акцептори протонів повинні брати участь в утворенні водневих зв'язків. Молекула 6MU містить дві групи NH і дві карбонільні групи, які можуть утворювати два сильні центросиметричні водневі зв'язки N–H...O. Однак це правило реалізується лише в структурі 6MU_II, тоді як тільки донор N3H і акцептор C=O2 утворюють центросиметричний димер того ж типу в усіх інших досліджених кристалах (рис. 2.6, табл. 2.4).

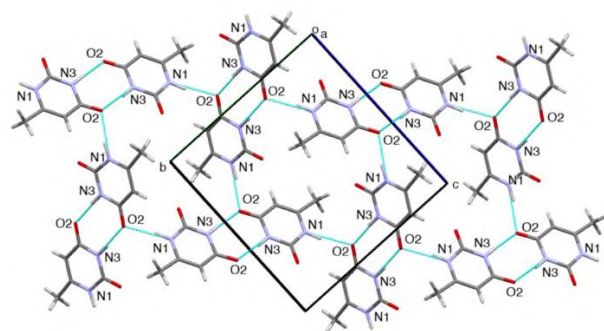
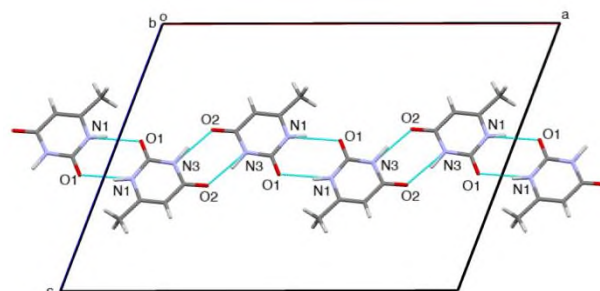
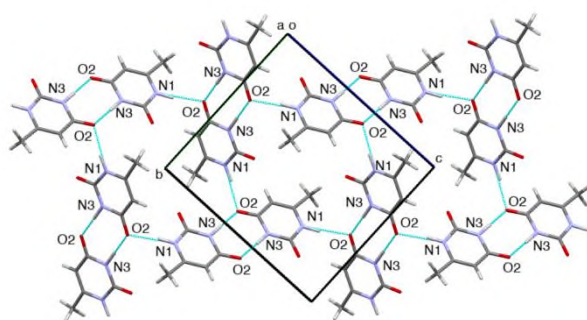
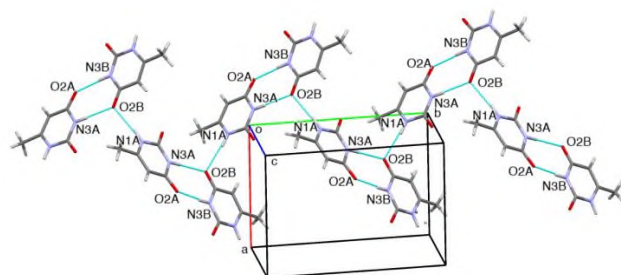
**6MU_I****6MU_II****6MU_III****6MU_IV**

Рисунок 2.6 Фрагменти упаковки, утворені міжмолекулярними водневими зв'язками N–H...O в поліморфних структурах 6MU

Інша група NH також бере участь у міжмолекулярних водневих зв'язках, але з іншими акцепторами в різних поліморфних структурах. Центросиметричний димер, утворений групами N1H і C=O1, зустрічається лише в структурі 6MU_II. Центросиметричні димери двох типів (утворені водневими зв'язками N3–H...O2 або N1–H...O1) утворюють ланцюжок як основний структурний мотив (рис. 2.6). Сусідні ланцюжки зв'язані між собою слабкими водневими зв'язками (табл. 2.4).

У структурах 6MU_I, 6MU_III і 6MU_IV група N1H утворює лінійний міжмолекулярний водневий зв'язок з карбонільною групою C=O2, яка виконує роль біфуркаційного акцептора протона. При цьому чотири центросиметричні димери, зв'язані водневими зв'язками N1–H...O2, створюють циклічний фрагмент, який можна розпізнати як повторювану частину гофрованого шару, паралельного кристалографічній площині (100) у структурах 6MU_I та 6MU_III (рис. 2.6). Сусідні шари зв'язані слабшими міжмолекулярними водневими зв'язками C5–H...O1.

У поліморфній формі 6MU_IV центросиметричні димери, утворені за рахунок водневих зв'язків $N3A-H...O2B$ і $N3B-H...O2A$ між молекулами А і В, зв'язані водневими зв'язками $N1A-H...O2B$. Отже, зигзагоподібний ланцюжок у кристалографічному напрямку [010] можна розпізнати як структурний мотив у поліморфі 6MU_IV (рис. 2.6). Розупорядкованість молекули В у структурі 6MU_IV означає утворення водневих зв'язків двох типів в одному напрямку ($N1C-H...O1A/C5B-H...O1A$ або $N1B-H...O2A/C5C-H...O2A$), що зв'язують сусідні ланцюжки.

Енергії водневих зв'язків, виявлених у чотирьох поліморфних кристалах, були оцінені в рамках теорії Бейдера «Атоми в молекулах» (AIM) [422]. Хвильова функція розподілу електронної густини була записана за допомогою функціоналу m06-2x [417] та стандартного базисного набору cc-pVTZ (m06-2x/cc-pVTZ) [418] і була проаналізована за допомогою програми AIM2000 [423]. Енергія водневого зв'язку можна розрахувати використовуючи кореляційне рівняння Еспінози та характеристики критичної точки зв'язку (3, -1) між атомом гідрогену та гетероатомом [424]. Міжмолекулярний водневий зв'язок $N3-H...O2$ виявився найсильнішим у всіх досліджених структурах порівняно з водневими зв'язками $N1-H...O1/O2$. Це співвідношення зберігається навіть у поліморфі 6MU_II (табл. 2.4), де водневі зв'язки $N1-H...O1'$ утворюють центросиметричний димер. Вважається, що більша енергія водневого зв'язку $N3-H...O2$ є результатом більшою енолізації карбонільної групи. Слід зазначити, що меншу енергію водневого зв'язку $N3-H...O2'$ у 6MU_I порівняно з 6MU_II можна пояснити участю O2 у двох водневих зв'язках одночасно. Біфуркаційний характер водневих зв'язків $N1-H...O2'$ і $N3-H...O2'$ у 6MU_I послаблює обидві взаємодії.

Таблиця 2.4 Міжмолекулярні взаємодії, їх геометричні характеристики та енергія водневого зв'язку, оцінені за характеристиками критичної точки зв'язку (3,-1) в рамках аналізу АІМ у поліморфних кристалах 6MU*

Взаємодія	Симетрія	Геометричні характеристики		E _{взаєм} , ккал/моль (3,-1)
		H...A, Å	D–H...A, град	
6MU_I				
N1–H...O2’	x,0.5-γ,-0.5+z	1.94	168	-6.8
N3–H...O2’(2)	-x,-γ,1-z	1.99	171	-11.4
C5–H...O1’	1+x,0.5-γ,0.5+z	2.40	174	-1.7
π...π	x-1,γ,z	Відстань між площинами 3.49 Å, зсув 2.875 Å		
6MU_II				
N1–H...O1’(2)	1-x,-γ,1-z	1.97	168	-12.4
N3–H...O2’(2)	1.5-x,0.5-γ,1-z	1.77	165	-22.6
C5–H...C4’	1.5-x,0.5+γ,1.5-z	2.82	170	-1.0
C5–H...C5’	1.5-x,0.5+γ,1.5-z	2.76	154	-1.0
π...π	x,γ-1,z	Відстань між площинами 3.33 Å, зсув 2.049 Å		
6MU_III				
N1–H...O2’	x,0.5-γ,-0.5+z	1.91	171	-8.5
N3–H...O2’(2)	-x,-γ,1-z	1.77	176	-21.5
C5–H...O1’	1+x,0.5-γ,0.5+z	2.36	173	-1.9
π...π	x-1,γ,z	Відстань між площинами 3.49 Å, зсув 3.009 Å		
6MU_IV				
N1A–H...O2B’	-x,-0.5+γ,0.5-z	2.08	173	-4.4
N3A–H...O2B’	x,γ,z	2.05	173	-12.6
C5A–H...O1B’	1-x,-0.5+γ,1.5-z	2.45	159	-1.6
N1B–H...O2A’	x,1.5-γ,-0.5+z	2.21	169	-2.7
C5B–H...O1A’	1+x,1.5-γ,0.5+z	2.14	157	-3.8
N1C–H...O1A	1+x,1.5-γ,0.5+z	2.26	159	-2.3
C5C–H...O2A’	x,1.5-γ,-0.5+z	2.19	155	-3.3
π...π (AB)	1-x,1-γ,1-z	Відстань між площинами 3.25 Å, зсув 2.675 Å		

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Молекула 6MU містить подвійні зв'язки, що створює передумови для утворення стекінг взаємодій. Аналіз коротких контактів у поліморфних структурах 6MU_I – 6MU_IV виявив характерні для стекінгу відстані та ступінь перекриття між сусідніми молекулами 6MU. Однак міжмолекулярні взаємодії такого типу дуже складно охарактеризувати [425, 426].

Таблиця 2.5 Кількість молекул, що належать до першої координаційної сфери базової молекули 6MU, повна енергія взаємодії молекули з усіма сусідами (ккал/моль) і водневий зв'язок у димері з найбільшою енергією взаємодії*

Поліморф	Кількість сусідніх атомів	Загальна $E_{\text{взаєм}}$, ккал/моль	Димер з найбільшою енергією взаємодії	
			Водневий зв'язок	E_{int} , ккал/моль
6MU_I	16	-66.6	N3–H...O2(2)	-13.3
6MU_II	13	-67.1	N1–H...O1(2)	-19.3
6MU_III	14	-64.0	N3–H...O2(2)	-13.0
6MU_IV (A)	15	-65.6	N3–H...O2(2)	-13.2
6MU_IV (B)	14	-64.9		

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Аналіз енергій попарних взаємодій між сусідніми молекулами враховує внесок не лише водневих зв'язків, а й стекінгу та неспецифічних взаємодій. Такий аналіз є більш аналітичним та об'єктивним та дозволяє зрозуміти роль міжмолекулярних взаємодій різних типів у формуванні кристалічної упаковки [427]. Перша координаційна сфера молекули 6MU містить різну кількість сусідніх молекул у чотирьох поліморфних структурах (табл. 2.5). При цьому найбільшу енергію взаємодії між базовою молекулою та її першою координаційною сферою має поліморфна структура 6MU_II, де кількість сусідів найменша. Це можна пояснити наявністю більш міцних водневих зв'язків між молекулами, що утворюють центросиметричні димери у поліморфній формі 6MU_II (табл. 2.5).

На основі даних [428, 429] такі взаємодії основної молекули з її оточенням дозволяють припустити, що поліморфна форма 6MU_II є найбільш стабільною порівняно з іншими дослідженими формами. Розрахунки енергій ґратки в періодичному наближенні для всіх досліджуваних поліморфних форм показали, що поліморф 6MU_II має найнижчу енергію ґратки. Поліморфні структури 6MU_I, 6MU_III та 6MU_IV мають енергію ґратки вищу на 1,55 ккал/моль, 1,53 ккал/моль та 1,67 ккал/моль, відповідно. Ці дані дозволяють вважати форму 6MU_II стабільною, а форми 6MU_I, 6MU_III і 6MU_IV слід визнати метастабільними.

Базова молекула 6MU утворює лише один центросиметричний димер із найсильнішою енергією взаємодії, але цей димер відрізняється у поліморфних структурах 6MU_I, 6MU_III, 6MU_IV та 6MU_II (табл. 2.5). Він пов'язаний водневим зв'язком N3–H...O2 у структурах 6MU_I, 6MU_III, 6MU_IV або водневим зв'язком N1–H...O1 у структурі 6MU_II. Спірним виявилось питання про те, який центросиметричний димер є найсильнішим у структурі 6MU_II (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 Порівняння водневих зв'язків N3–H...O2 і N1–H...O1, знайдених у структурі 6MU_II: Геометричні характеристики, енергії взаємодії та їх компонентів, розраховані за допомогою методу LMOEDA, і енергія водневого зв'язку, оцінена за характеристиками критичної точки зв'язку (3,- 1) в рамках теорії AIM*

Водневий зв'язок	Геометричні характеристики		Енергія взаємодії між двома молекулами та її компоненти, ккал/моль						E _{взаєм.} (AIM), ккал/моль
	N...A,	D–H...A,	E _{es} ,	E _{ex} ,	E _{rep} ,	E _{pol} ,	E _{disp} ,	total E _{int} ,	
	Å	град							
N1-H...O1	1.97	168	-21.8	-9.3	29.1	-7.3	-8.5	-17.8	-12.4
N3-H...O2	1.77	165	-24.4	-18.3	53.1	-13.6	-10.9	-14.2	-22.6

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Геометричні характеристики вказують на те, що водневий зв'язок N3–H...O2' є міцнішим за зв'язок N1–H...O1'. Це підтверджується оцінкою енергії водневого

зв'язку з використанням характеристик критичної точки зв'язку (3,-1) в рамках аналізу AIM (табл. 2.6). Однак енергія взаємодії між двома молекулами в центросиметричному димері, пов'язаному зв'язками N3–H...O2, виявилася нижчою порівняно з аналогічним димером, пов'язаним слабшими зв'язками N1–H...O1. Щоб вирішити це протиріччя, енергії взаємодії для двох димерів, пов'язаних цими водневими зв'язками, були розраховані за допомогою функціоналу m06-2x [417] з базисним набором TZVp [430], а їхні компоненти були проаналізовані за допомогою методу LMOEDA [431], реалізованого в програмному пакеті GAMESS-US [432]. Цей аналіз показав, що сильніший водневий зв'язок призводить до збільшення енергії електростатичної, обмінної, поляризаційної та дисперсійної складових повної енергії взаємодії (табл. 2.6). При цьому енергія просторового відштовхування зростає більшою мірою за рахунок наближення молекул, пов'язаних більш міцними водневими зв'язками N3–H...O2. Це призводить до зменшення сумарної енергії взаємодії між двома молекулами. Цей факт є аргументом у давній суперечці щодо природи енергії, оціненої за характеристиками критичної точки зв'язку (3,-1) між атомом гідрогена та гетероатомом [433, 434]. Чи це є енергія взаємодії між контактуючими атомами чи між молекулами пов'язаними водневим зв'язком? Порівняння енергій водневих зв'язків N3–H...O2 і N1–H...O1, оцінених за критичними точками зв'язків (3,-1), та енергій взаємодії між молекулами в димерах, зв'язаних цими водневими зв'язками (табл. 2.6) дозволяє стверджувати, що в рамках теорії AIM розраховується енергія взаємодії між двома контактуючими атомами, а не між двома молекулами.

Центросиметричний димер з найбільшою енергією взаємодії слід розглядати як складну димерну будівельну одиницю (ДБО₀) у всіх поліморфних структурах 6MU. Перша координаційна сфера ДБО₀ містить найменшу кількість сусідніх ДБО_i (i = 1, 2, 3, ..., n) у структурі 6MU_II (Таблиця 2.7). При цьому повна енергія взаємодії з усім оточенням також є найменшою в структурі 6MU_II.

Структури 6MU_I та 6MU_III дуже схожі (рис. 2.7). Основний ДБО₀ у кожній з них утворює чотири рівноцінні взаємодії (водневі зв'язки N1–H...O2) (табл. 2.8). У результаті шар, паралельний кристалографічній площині (100), може бути

розпізнаний як первинний базовий структурний мотив БСМ₁. Енергія взаємодії ДБО₀ з усіма сусідніми ДБО_i в межах шару становить -50,4 ккал у структурі 6MU_I та -51,2 ккал/моль у структурі 6MU_III. Сусідні шари пов'язані в основному стекінг-взаємодіями та водневими зв'язками С–Н...О, а енергія взаємодії між молекулами, що належать до сусідніх шарів, майже два рази менша за енергію взаємодії всередині шару (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 Енергії взаємодії (в ккал/моль) ДБО₀ з його першою координаційною сферою в межах виявлених базових структурних фрагментів та між ними в поліморфних структурах 6MU*

Поліморфна форма	Кількість сусідніх ДБО	Е _{взаєм} (загальна), ккал/моль	БСМ ₁	Е _{взаєм} (БСМ ₁), ккал/моль	Е _{взаєм} (БСМ ₁ /БСМ ₁), ккал/моль
6MU_I	17	-105.9	layer	-50.3	-27.5
6MU_II	16	-92.2	layer	-54.7	-14.7
6MU_III	18	-109.1	layer	-51.2	-30.0
6MU_IV	17	-104.8	corrugated layer	-47.8	-38.4

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Таблиця 2.8 Операції симетрії, тип зв'язку, енергії взаємодії ДБО₀ із сусідами (Е_{взаєм}, ккал/моль) із найвищими значеннями (понад 5 % від загальної енергії взаємодії) та внесок цих енергій у загальну енергію взаємодії (%) у поліморфних структурах 6MU*

Димер ДБО ₀ -ДБО _i	Операція симетрії	Е _{взаєм} , ккал/моль	Внесок у загальну енергію взаємодії, %	Тип взаємодії
6MU_I				
dd1	1-x,1/2+y,-1/2-z	-12.6	11.9	N–H...O
dd2	1-x,-1/2+y,1/2-z	-12.6	11.9	N–H...O
dd3	1-x,1/2+y,1/2-z	-12.6	11.9	N–H...O

dd4	$1-x, -1/2+y, -1/2-z$	-12.6	11.9	N–H...O
dd5	$1+x, y, z$	-10.2	9.6	стекінг
dd6	$-1+x, y, z$	-10.2	9.6	стекінг
6MU_II				
dd1	$1/2+x, -1/2+y, z$	-13.7	14.9	N–H...O
dd2	$-1/2+x, 1/2+y, z$	-13.7	14.9	N–H...O
dd3	$x, 1+y, z$	-13.7	14.8	стекінг
dd4	$x, -1+y, z$	-13.7	14.8	стекінг
dd5	$-1/2-x, 1/2+y, -1/2-z$	-6.1	6.6	C–H... π
dd6	$1/2-x, -1/2+y, 1/2-z$	-6.1	6.6	C–H... π
dd7	$-1/2-x, -1/2+y, -1/2-z$	-6.1	6.6	C–H... π
dd8	$1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$	-6.1	6.6	C–H... π
6MU_III				
dd1	$1-x, 1/2+y, -1/2-z$	-12.8	11.7	N–H...O
dd2	$1-x, -1/2+y, 1/2-z$	-12.8	11.7	N–H...O
dd3	$1-x, 1/2+y, 1/2-z$	-12.8	11.7	N–H...O
dd4	$1-x, -1/2+y, -1/2-z$	-12.8	11.7	N–H...O
dd5	$1+x, y, z$	-10.8	9.9	стекінг
dd6	$-1+x, y, z$	-10.8	9.9	стекінг
6MU_IV				
dd1	$-x, 1-y, 1-z$	-14.2	13.6	стекінг
dd2	$-x, -1/2+y, 1/2-z$	-12.8	12.2	N–H...O
dd3	$-x, 1/2+y, 1/2-z$	-12.8	12.2	N–H...O
dd4	$1-x, -y, 1-z$	-9.2	8.7	невалентні
dd5	$-1+x, 1/2-y, -1/2+z$	-8.0	7.6	N–H...O
dd6	$1+x, 1/2-y, 1/2+z$	-8.0	7.6	N–H...O
dd7	$1-x, 1-y, 1-z$	-7.5	7.1	невалентні

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

У структурі 6MU_II ДБО₀ також утворює чотири димери з сусідніми ДБО_i з дуже близькими енергіями (Таблиця 2.8). Але ці димери не є еквівалентними: два з них зв'язані водневими зв'язками N–H...O, а ще два зв'язані стекінг взаємодіями.

Таким чином, шар, паралельний кристалографічній площині (001) і утворений взаємодіями двох типів, водневим зв'язком і стекінгом, можна розпізнати як БСМ₁. Енергія взаємодії ДБО₀ всередині шару становить -54,7 ккал/моль, тоді як енергія взаємодії між сусідніми шарами становить лише -14,7 ккал/моль. Слід зробити висновок, що структура 6MU_II також є шаруватою, подібно до структур 6MU_I та 6MU_III, але цей поліморф має набагато більш анізотропну структуру з точки зору енергій взаємодії між молекулами (рис. 2.7, табл. 2.7).

У структурі 6MU_IV найсильнішою взаємодією між ДБО є стекінг, який виявився трохи сильнішим, ніж водневі зв'язки N–H...O (табл. 2.8). Утворення трьох взаємодій з близькими енергіями призводить до упаковки, яка є набагато більш ізотропною порівняно з поліморфними формами 6MU_I – 6MU_III. Дуже гофрований шар, паралельний кристалографічній площині (100), можна розпізнати як БСМ₁ у структурі 6MU_IV (рис. 2.7), але енергії взаємодії ДБО₀ з його сусідами в цьому шарі та з ДБО_i, що належать до сусідніх шарів, дуже близькі. (Таблиця 2.7).

Порівняння структур і умов кристалізації всіх поліморфів 6MU показало деякі закономірності, які спостерігалися раніше для кристалів, отриманих в результаті кінетично або термодинамічно контрольованого процесу кристалізації [429, 435]. Кристалізація в нерівноважних умовах (перемішування розчину або сублімація з твердої речовини) призводить до кристалів з меншою щільністю та більш ізотропною енергією взаємодій між молекулами (структури 6MU_I, 6MU_III та 6MU_IV). Повільна кристалізація з розчину в умовах навколишнього середовища призводить до кристалічної структури з більш високою щільністю та більш анізотропними енергіями взаємодій (структура 6MU_II).

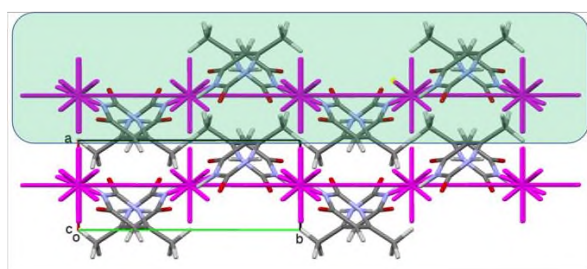
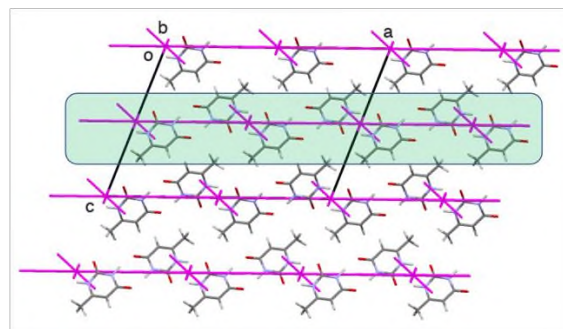
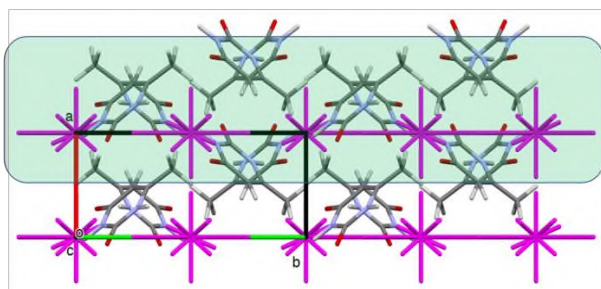
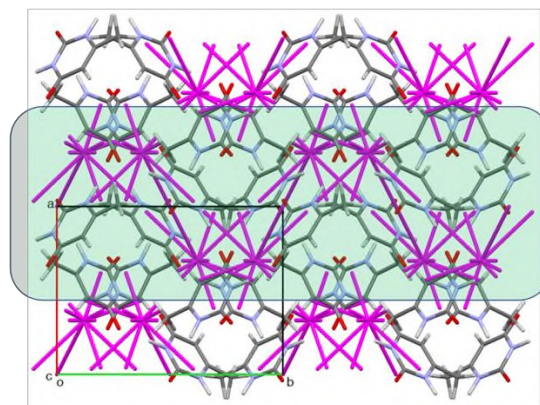
**6MU_I****6MU_II****6MU_III****6MU_IV**

Рисунок 2.7 Упаковка 6MU у вигляді молекул та енергетично-векторних діаграм ДБО (фіолетовим) у досліджуваних поліморфних формах. Шари виділені зеленим кольором.

Слід зазначити, що метастабільний поліморф 6MU_I використовується у фармацевтичній промисловості, а дві нові метастабільні форми 6MU_III та 6MU_IV можуть утворюватися в технологічному процесі за рахунок температурних відхилень. Тому питання про їх поведінку при механічному впливі або тиску має велике практичне значення. Для оцінки можливості поліморфного переходу цих метастабільних поліморфних форм під зовнішнім впливом застосовано метод, запропонований раніше [436 - 438]. Результати дослідження енергій попарних взаємодій в метастабільних поліморфних формах можуть бути використані для визначення можливого шляху деформації кристалічної структури. Усі ці структури є шаруватими, де енергії взаємодії між ДБО в межах шару високі, а взаємодії між шарами слабкі. Тому можна припустити, що один шар може бути зміщений по відношенню до сусіднього в результаті механічного впливу або тиску на кристал.

Зміщення сусідніх шарів можна моделювати за допомогою системи, де фрагмент шару відіграє роль нерухомої частини, а один ДБО, що належить сусідньому шару, виступає як рухома частина. Молекула 6MU є конформаційно жорсткою, що дозволяє використовувати модель жорсткого тіла. Зміщення рухомої частини по відношенню до нерухомої частини з заданим кроком моделює можливу деформацію структури. Для оцінки ймовірності цього процесу достатньо на першому етапі виміряти в кожній точці найближчі відстані між атомами, що належать до нерухомої та рухомої частин модельної системи. Ці відстані слід порівнювати з сумами ван-дер-ваальсових радіусів відповідних атомів, щоб врахувати природу найближчих атомів. Параметр δ , розрахований як різниця між найкоротшою відстанню та відповідною сумою радіусів Ван-дер-Ваальса під час переміщення рухомої частини відносно нерухомої, можна використовувати для побудови 2D карт (рис. 2.8).

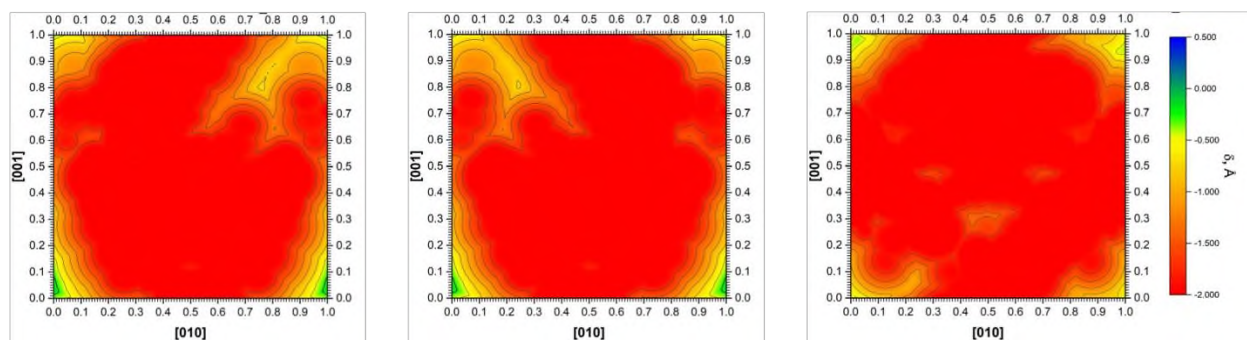


Рисунок 2.8 Карти δ (Å), що виникають під час зсуву димерної рухомої частини відносно нерухомої частини в площині (100) (напрямки зсуву показано осями) у метастабільних поліморфних кристалах 6MU_I (ліворуч), 6MU_III (в центрі) і 6MU_IV (праворуч)

Такі двовимірні карти, побудовані для зміщень уздовж кристалографічної площини (100) у метастабільних структурах 6MU_I, 6MU_III та 6MU_IV (рис. 2.8), чітко показують, що будь-яка деформація досліджуваних кристалічних структур призводить до значного скорочення відстаней між найближчими атомами, що належать молекулам рухомої та нерухомої частин модельної системи, що викликає появу сильного відштовхування. У результаті будь-який поліморфний перехід без

втрата кристалічності виглядає неможливим. Таким чином, можна зробити висновок, що метастабільні поліморфні форми 6MU мають бути стійкими до будь-яких зовнішніх впливів у технологічному процесі.

2.7 Кристалізація та засоби вимірювання поліморфних форм 6MU

Матеріали та кристалізація

6-Метилурацил використовувався виробництва фармацевтичної компанії АТ «Фармак». Використані розчинники були придбані у Sigma і мали аналітичну якість. 6MU кристалізували з різних розчинників (метанол, етанол, ізопропіловий, ізоаміловий спирт, ацетонітрил, вода, етилацетат, ДМФ, ДМСО). Кожен розчинник (10 мл) використовували для розчинення зразка 6MU (20 мг). Суміші змішували і нагрівали до отримання прозорих розчинів. Розчини повільно охолоджували і залишали для повільного випаровування при кімнатній температурі. Кристали, придатні для рентгендифракційного аналізу, були отримані через кілька днів відповідно до швидкості випаровування відповідного розчинника.

Використовували також кристалізацію за рахунок сублімації зразка кристала. Зразок 6MU поміщали в термостійкий стакан, накритий предметним склом, і нагрівали. На внутрішній стороні предметного скла були отримані кристали, придатні для рентгенівського дослідження.

Рентгенівська дифракція монокристалів

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів проводили на дифрактометрі “Xcalibur-3” (графітове монохромоване випромінювання MoK_α ($\lambda = 0,71073$), CCD детектор, ω -сканування). Структури були розшифровані прямим методом і уточнені відносно F^2 в анізотропному наближенні для всіх неводневих атомів за допомогою пакета програм OLEX2 [439] з модулями SHELXT [440] і SHELXL [441]. Матриця двійникування у структурі 6MU_IV виявлена за допомогою процедури TwinRotMat у PLATON [442]. Два двійникові компоненти структури пов’язані обертанням навколо осі другого порядку, їх співвідношення згідно уточнення 0,783(1):0,217(1). Довжини зв’язків у невпорядкованій молекулі 6MU, знайдений у поліморфі IV, були обмежені значеннями 1,372 Å для зв’язку $\text{Csp}^2(=\text{O})-\text{N}$, 1,362 Å для зв’язку Csp^2-N ,

1,337 Å для зв'язку $Csp^2=Csp^2$. Атоми гідрогена були виявлені з різницевих карт електронної густини, а зв'язані з атомами N були уточнені в ізотропному наближенні в структурах 6MU_I, 6MU_II, 6MU_III. Позиції атомів гідрогена в групах CH і CH₃ у всіх досліджуваних структурах, а також груп NH у структурі 6MU_IV були уточнені за допомогою моделі вершника, з параметрами теплових коливань, розрахованими як $U_{iso}=nU_{eq}$ ($n=1,5$ для метильної групи та 1,2 для інших атомів).

Порошкова рентгенівська дифракція

Порошкову рентгенівську дифракцію (PXRD) проводили на порошковому дифрактометрі Siemens D500 при кімнатній температурі (випромінювання CuK_{α} , геометрія Бреґґа-Брентано, вигнутий графітовий монохроматор на протилежному плечі, $5 < 2\theta < 60^\circ$, $\Delta 2\theta = 0.02^\circ$). Початкову обробку отриманих рентгенограм PXRD проводили за допомогою програми PowderX [443]. Для уточнення за методом Рітвельда використовували програму FullProf&WinPLOTR [444]. Пластину Al_2O_3 (NIST SRM1976) використовували як зовнішній стандарт і для визначення функції інструментального профілю. Уточнення PXRD-моделі за методом Рітвельда для отримання температурних співвідношень розмірів комірки було виконано з використанням моделі твердого тіла (як реалізовано в програмі FullProf) молекули 6MU, взятої з результатів монокристалів.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Аналіз ДСК проводили за допомогою TA Instrument Q2000. Зразок безперервно продували 50 мл/хв азотом (99,999 %). Приблизно 1-2 мг порошку 6MU поміщали в алюмінієву стандартну ємність для зразків з кришкою. Для кожного аналізу готували новий зразок. Швидкість нагрівання становила 5 °C/хв.

ІЧ спектроскопія

Інфрачервоні спектри поглинання в середньому діапазоні були отримані за допомогою спектрометра Nicolet IS 50 (FT-IR) з ATR. Спектрофотометр має алмазний кристал ATR, KBr світлорозділювач і KBr DTGS детектор.

Дослідження молекулярної структури

Оптимізацію всіх можливих таутомерних форм 6MU проводили з використанням теорії функціоналу щільності (DFT) з функціоналом m06-2x [417] і стандартним базисним набором cc-pVTZ [418] (m06-2x/cc-pVTZ). Характер стаціонарних точок на поверхні потенційної енергії було перевірено розрахунками коливальних частот у гармонійному наближенні з використанням аналітичних похідних другого порядку на тому ж рівні теорії. Усі мінімуми на поверхні потенційної енергії не мають негативних частот. Усі розрахунки проводили за допомогою програми Gaussian09 [445].

Аналіз компонентів енергії взаємодії

Енергії взаємодії в двох центросиметричних димерах, пов'язаних водневими зв'язками N3–H...O2 або N1–H...O1 у поліморфі 6MU_II, розраховували методом m06-2x/TZVp [417, 430]. Компоненти енергії взаємодії аналізували за допомогою методу LMOEDA [431]. Для цих розрахунків використовувалося програмне забезпечення GAMESS-US [432].

Аналіз кристалічної структури з енергетичної точки зору

Аналіз «енергетичної» структури проводили з використанням підходу, заснованого на квантово-хімічних розрахунках енергій попарних взаємодій між молекулами [446, 447]. Відповідно до цього методу молекула (МБО) або міцнозв'язаний димер молекул (ДБО) може розглядатися як основна будівельна одиниця (БО₀) кристалічної структури. Першу координаційну сферу БО₀ можна побудувати за допомогою стандартної процедури в програмі Mercury [448]. Перша координаційна сфера включає всі молекули або димери, для яких відстань між атомами основного БО₀ та його симетрично еквівалентного БО_i менша, ніж відповідна ван-дер-ваальсова сума радіусів плюс 1 Å принаймні для однієї пари атомів. Виділений таким чином фрагмент кристалічної упаковки розділяли на димери БО₀–БО_i без зміни їх геометрії. Х–Н-зв'язки зазвичай вкорочені за результатами рентгенівського дослідження [449], тому за даними нейтронографічних досліджень атомів водню нормалізовано до 1,089 Å для С–Н і 1,015 Å для N–Н зв'язків [450]. Енергії попарних взаємодій для димерів БО₀–БО_i

були розраховані з використанням методу функціоналу густини B97D3 [451, 452] та базисного набору def2-TZVP [453, 454]. Усі розраховані енергії були скориговані на похибку суперпозиції базисного набору методом противаги [455]. Вибір методу розрахунку базувався на порівняльному дослідженні точної оцінки енергій парних взаємодій [456]. Усі одноточкові розрахунки виконувалися в рамках програми ORCA версія 3.0.3 [457]. Отримані дані візуалізувалися за допомогою енергетично-векторних діаграм (EVD), запропонованих раніше [447].

Обчислення в періодичному наближенні

Розрахунок енергій кристалічної ґратки проводили в періодичних граничних умовах за допомогою програми Quantum ESPRESSO [458]. Застосовували метод псевдопотенціалу PAW з обмінно-корельованим функціоналом PBE. Енергії відсікання плоскої хвилі та щільність електронної зміни відсікання використовувалися як 45 і 225 Ry для всіх розрахунків. Атомні координати чотирьох структур були оптимізовані за допомогою процедури «vc-relax», вбудованої в програмне забезпечення.

Моделювання можливості деформації зсуву

Для моделювання можливості деформації зсуву з кристалічної структури було виділено ДБО₀ (рухома частина) та фрагмент сусіднього шару (нерухома частина) [437, 438]. Зміщення рухомої частини відносно нерухомої частини на одну кристалографічну трансляцію у двох напрямках у межах фрагмента шару проводили з кроком 1/100 трансляції. У кожній точці зміщення розраховувалися мінімальні міжатомні відстані між молекулами рухомої та нерухомої частин. Різниця міжатомних відстаней і відповідної суми радіусів Ван-дер-Ваальса (параметр δ) використовувалася для врахування природи найближчих атомів, що належать до рухомої та нерухомої частин модельної системи:

$$\delta_{ij} = d_{ij} - vdW_i - vdW_j \quad (2.1)$$

де d_{ij} , vdW_i , vdW_j – відстань між атомами i у рухомій частині та j у нерухомій частині та їх ван-дер-ваальсові радіуси відповідно.

Зменшення параметра δ порівняно з початковою точкою вказує на появу стеричного відштовхування між рухомою та нерухомою частинами модельної системи, що ускладнює будь-яку деформацію системи.

Висновки до розділу 2

В даному розділі досліджено препаративні підходи до синтезу активного фармацевтичного інгредієнта – 6-Метилурацилу та проміжних сполук. Зроблена оцінка відомих методів синтезу на предмет можливості використання в промислових умовах та масштабування. Перевірені найбільш перспективні умови отримання цільових речовин та можливість масштабування хімічних стадій та процесів. Відпрацьовані умови двостадійного синтезу 6-Метилурацилу, виходячи з комерційно доступної вихідної сировини – ацетооцтового етилового естеру та сечовини. На першій стадії проведено азеотропну відгонку води з гексаном в якості розчинника при каталізі пара-толуенсульфоною кислотою та отримано відповідний етилуреїдокротонат. Нагріванням етилуреїдокротонату з водним лугом з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти отримано 6-Метилурацил. Розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнта 6-Метилурацил (Додаток А).

Ретельно вивчено кристалічні форми 6-Метилурацилу. Знайдено дві нові, не описані раніше, поліморфні форми 6МУ. Для двох відомих раніше та двох нових поліморфних модифікацій досліджено умови їх отримання. Будова всіх поліморфних модифікацій 6МУ однозначно встановлена монокристалічним рентгеноструктурним дослідженням. Отримані кристалічні форми також охарактеризовані методом порошкової рентгенівської дифракції, методом диференціальної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії.

Розрахунки попарних взаємодій між молекулами, а також розрахунки енергій ґратки в періодичному наближенні показали, що найбільш стабільною є поліморфна форма 6МУ_II. Використовувана у фармацевтичній промисловості форма 6МУ_I та нові форми 6МУ_III і 6МУ_IV, які можуть утворюватися шляхом сублімації, є метастабільними. У всіх поліморфних модифікаціях центросиметричний димер,

утворений двома водневими зв'язками N–H...O між молекулами 6MU, є димерною будівельною одиницею кристалічної структури. Розрахунки попарних енергій взаємодій між ДБО показали, що досліджувані кристалічні форми мають шарувату структуру. Порівняння енергій взаємодії ДБО₀ з його сусідами по шару та з сусідніми шарами дозволяє зробити висновок, що найбільш стабільна форма 6MU_II має найбільш анізотропний розподіл енергій взаємодій між молекулами. Енергія взаємодії ДБО₀ з сусідами в шарі, паралельному кристалографічній площині (001), більш ніж утричі перевищує енергію взаємодії з молекулами сусіднього шару. Метастабільні поліморфні форми 6MU, отримані в більш нерівноважних умовах (перемішування або сублімація), мають набагато більш анізотропний розподіл енергій взаємодій між молекулами. Енергія взаємодії ДБО₀ з сусідами в шарі, паралельному кристалографічній площині (100), майже в два рази більша, ніж з молекулами сусіднього шару в структурах 6MU_I та 6MU_III. У найбільш нестабільному поліморфі 6MU_IV шар сильно гофрований, а енергії взаємодій ДБО₀ всередині шару та з сусіднім шаром дуже близькі.

У фармацевтичній промисловості використовується метастабільна поліморфна форма 6MU_I, а в технологічному процесі можуть утворюватися дві нові метастабільні форми 6MU_III і 6MU_IV. Таким чином, можливість деформації цих структур під зовнішнім впливом, таким як механічний тиск під час таблетування, була оцінена за допомогою квантово-хімічного моделювання. Показано, що будь-яка деформація структури призводить до значного зменшення відстаней між найближчими атомами, що належать до сусідніх шарів. Цей факт дозволяє зробити висновок, що метастабільні поліморфні форми 6MU не можуть зазнавати поліморфного переходу під зовнішнім впливом і можуть використовуватися в технологічному процесі без будь-яких обмежень.

Висловлюю щіру подяку лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАНУ за співпрацю в рентгеноструктурному дослідженні монокристалів та дослідженні порошкової рентгенівської дифракції.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Статті:

1. **Рудюк В.В.**, Філатов А.А., Бабаджанова Л.А., Ягупольський Ю.Л., Левандовський І.А. Розробка промислової технології синтезу активного фармацевтичного інгредієнта «6-метилурацил» Питання хімії та хімічної технології, 2023. В. 4(149). С. 77-82. doi:10.32434/0321-4095-2023-149-4-77-82 Фахове видання за спеціальностями Хімія (102) та Хімічні технології та інженерія (161) – категорія “А” (наказ МОН України від 16.07.2018 №775), Україна. Журнал цитується наукометричною базою SCOPUS. Q3. *Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, оформлення результатів, написання і подання статті.*

2. Shishkina S.V., Shaposhnik A.M., Dyakonenko V.V., Baumer V.M., **Rudiuk V.V.**, Yanchuk I.B., Levandovskiy I.A. New Polymorphic Modifications of 6-Methyluracil: An Experimental and Quantum Chemical Study. *ACS Omega*, 2023. Vol. 8. P. 20661-20674. doi:10.1021/acsomega.3c01231 Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q1. *Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, оформлення результатів, написання статті.*

Тези доповідей:

3. Shishkina S.V., Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A. New polymorphic modifications of 6-methyluracil: experimental and quantum chemical study for the practical use // *64 Konferencja Krystalograficzna Polish Crystallographic meeting*, Wroclaw, Poland, 5-6 June, 2023. P. 56-57. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

4. Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A., Baumer V.M., Shishkina S.V. Polymorphism of 6-methyluracil // MDPI "*The 2nd International Online Conference on Crystals*", 10-20 November, 2020. ID: sciforum-035747 *Особистий внесок здобувача*

– проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.

5. Рудюк В. В., Шапошник А. М., Левандовський І. А., Шишкіна С. В. Дослідження поліморфних модифікацій 6-метилурацилу. *VIII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології*, Київ, Україна, 22-23 квітня, 2020. С. 40. *Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

РОЗДІЛ 3. АФІ ЕНІСАМІУМ

3.1 Загальна інформація про субстанцію Енісаміум

Активний фармацевтичний інгредієнт Енісаміум відомий на ринку як оригінальний вітчизняний препарат АТ «Фармак» під торговими назвами Амізон® (таблетки), Амізон® Макс (капсули), Амізончик® (сиропчик), та зареєстрований як противірусний лікарський засіб в Україні, Казахстані, Монголії, Білорусі та в інших країнах Східної Європи [459].

Використовується субстанція в готових лікарських формах як похідне їзонікотинової кислоти у вигляді солі йодиду. Хімічна назва – 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид (схема 3.1), скорочена хімічна назва – карбабензпїрид, назва під час лабораторних досліджень – FAV00A [460].

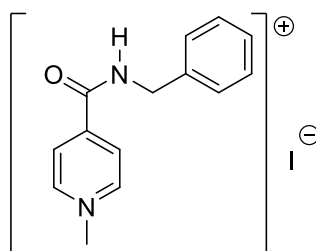


Схема 3.1 Формула Енісаміум йодиду

Всесвітня організація охрони здоров'я у 2019 році присвоїла Енісаміуму йодиду АТС-код — J05AX17 (*Противірусні засоби для системного використання прямої дії*) і включила до індексу АТС/DDD [461].

Сполуку енісаміум йодид вперше було синтезовано науковцями ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук (НАМН) України» [462]. В 1997 році енісаміуму йодид був зареєстрований як ненаркотичний анальгетик та жарознижуючий препарат. Але він більше не використовується за цими показаннями. Амізон® реалізується на ринку як противірусний лікарський засіб для лікування та профілактики грипу та ГРВІ.

Енісаміум йодид проявляє протівірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 тощо. У дослідженнях *in vitro* із використанням інфікованих вірусом грипу нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, проведених в Іллінойському науково-дослідному інституті (ПТІ), Чикаго, США, показано зниження вірусних титрів внаслідок інкубації з енісаміумом йодидом (FAV00A) протягом 24 год на 3 log (в 1000 раз). Крім того, методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією виявлено пригнічення експресії М-гена вірусу грипу майже на 2 порядки [463].

3.2 Етапи розробки технології отримання субстанції Енісаміум йодиду

В 1977 році Даниленко В.Ф. та ін. співробітникам Київського науково-дослідного інституту фармакології та токсикології методом конденсації ізонікотинової кислоти з бензиламіном без використання розчинників вдалося інтенсифікувати процес отримання N-бензиламідів ізонікотинової кислоти в 220-300 разів [464].

Пізніше, в 1978 році ці ж автори отримали вперше четвертинні солі N-бензилізонікотиноламідів, які проявили протизапальну активність [462]. Згідно авторського свідоцтва [462] – четвертинні солі N-бензилізонікотиноламідів виявляють взаємодію N-бензилізонікотиноламідів з галоїдалкілом при кип'ятінні. В якості галоїдалкілу використовують йодистий метил, бромистий етил або бромистий цинамоїл. Реакцію проводять при використанні надлишку відповідного галоїдалкілу. При взаємодії N-бензилізонікотиноламідів з бромистим цинамоїлом в якості розчинника використовують безводний ацетон.

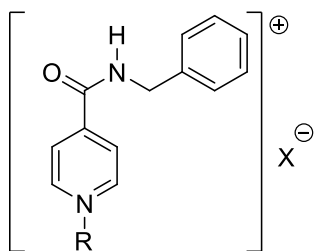


Схема 3.2 Загальна формула четвертинної солі N-бензилізонікотинаміду, де R = CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CHC₆H₅; X = I чи Br [462]

Недоліки способу синтезу четвертинної солі N-бензилізонікотинаміду:

- восьмикратний надлишок метил йодиду, що веде до великої собівартості продукту;
- використання великої кількості діетилового етеру;
- великі витрати ацетону та етанолу в процесі перекристалізації (1:8).

Переваги:

- вихід кінцевого продукту на БАІНК більше на 10 %.

На основі вищезгаданих розробок в Київському науково-дослідному інституті фармакології та токсикології в 1984 року була розроблена методика отримання Ізамбену – ветеринарного препарату, що проявив протизапальну, антиоксидантну, аналгетичну та жарознижуючу дію. В результаті, при його застосуванні нормалізується енергетичний обмін, послаблюється судинна реакція в осередку запалення.

У 1990 році в лабораторії синтезу Київського хіміко-фармацевтичного заводу (КХФЗ) ім. М.В. Ломоносова була відпрацьована технологія отримання Ізамбену відповідно до лабораторного регламенту Київського науково-дослідного інституту фармакології та токсикології 1984 року. Згідно даного регламенту синтез Ізамбену проводили в дві стадії: на першій конденсували ізонікотинову кислоту з бензиламіном без розчинника при температурі 240 – 250 °С. При цьому отримували проміжний продукт – бензиламід ізонікотинової кислоти (БАІНК). Технічний

БАІНК перекристалізовували з бензолу. На другій стадії бензиламід ізонікотинової кислоти алкілували йодистим метилом в ізопропіловому спирті. Синтезований Ізамбен перекристалізовували з водного ізопропілового спирту (концентрація спирту 90%). Технічний Ізамбен повторно кристалізували з водного ізопропілового спирту (концентрація спирту 90%). З маточників Ізамбену відганяли водний спирт, який повторно використовували для перекристалізації технічного продукту. Бензол з першої стадії регенерували та використовували повторно. Застосування великих кількостей бензолу та сушка напівпродуктів робили процес отримання Ізамбену трудомістким і екологічно важким.

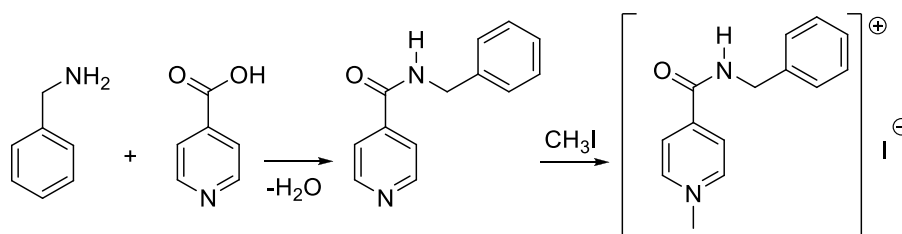


Схема 3.3 Синтез Ізамбену

В 1991 році в лабораторії КХФЗ ім. М.В. Ломоносова були проведені роботи по удосконаленню технології отримання Ізамбену. Під час відтворення технології Ізамбену в лабораторії КХФЗ ім. М.В. Ломоносова було встановлено, що якість готового продукту не стабільна за такими показниками:

- температура плавлення - коливається в межах 185 – 190 °С;
- зовнішній вигляд – колір від жовтого до світло лимонного;
- рН розчину повинен бути 3.7-4.8.

Окрім того, згідно методики використовують велику кількість бензолу, що екологічно ускладнювало синтез Ізамбену.

Дослідні роботи по вдосконаленню синтезу Ізамбену проводились в декількох напрямках:

- заміна розчинника, бензолу, іншими не токсичними розчинниками;

- проведення конденсації та алкілування в більш м'якому температурному режимі.

Було проведено ряд досліджень по конденсації ізонікотинової кислоти з бензиламіном при різноманітних температурних режимах – 210 °С, 220 °С, 230 °С, 250 °С та відповідно алкілування при температурі 40 – 50 °С.

Вивчалась можливість отримання фармакопейного продукту стабільної якості. Для цього було проведено перекристалізацію технічного Ізамбену з 90 %-го ізопропілового спирту та етанолу з обробкою активованим вугіллям.

В результаті проведених досліджень вдалося поліпшити наступні етапи технології:

- змінено середовище проведення синтезу (використання не токсичного розчинника – ізопропілового спирту і подальша його регенерація);
- удосконалено умови проведення процесів конденсації та алкілування (проведення процесів в більш м'яких умовах), що дало можливість отримувати продукт більш стабільної якості за такими показниками як температура плавлення, вміст основної речовини;
- розроблена маловідходна технологія Ізамбену, що дозволило поєднати процеси конденсації та алкілування в одну стадію;
- введено стадію фінальної кристалізації з обробкою активованим вугіллям.

Після вдосконалення лабораторної технології отримання Ізамбену, була проведена в 1992 році дослідно-промислова апробація технології.

Дослідно-промислова перевірка отримання Ізамбену проводилася за кількома напрямками:

- дослідження можливості поєднання стадії конденсації – алкілування з додатковим очищенням розчину амідів ізонікотинової кислоти та без очистки;
- перекристалізація технічного продукту з ізопропілового спирту;

- перекристалізація технічного Ізамбену з етилового спирту;
- подвійна кристалізація Ізамбену.

В цехових умовах проведено три дослідно-промислових апробації по отриманню Ізамбену, продукти двох операцій були передані «Зооветснабу» для проведення широкого виробничого досвіду, частина Ізамбену за результатами третьої ДПА після проведення подвійної перекристалізації передано в КНДІ фармакології та токсикології для проведення клінічних досліджень.

В результаті дослідно-промислової перевірки отримання Ізамбену було встановлено:

- можливість поєднання стадій конденсації та алкілування;
- виключена стадія виділення аміду;
- можливість отримання більш чистого продукту при подвійній перекристалізації технічного продукту;
- необхідність регенерації ізопропілового спирту з маточників, що дозволило значно знизити його витрати;
- в перспективі планувалося напрацювання Ізамбену для широких клінічних досліджень, тобто було визнано доцільність продовження досліджень з метою отримання готового продукту з більш високими якісними показниками.

В 1993 році Інститутом фармакології та токсикології АМН України був оформлений патент [465]. Недоліками патенту у порівнянні з розробленою методикою ПАТ “Фармак” є:

- двохкратний надлишок бензиламіну (23 % за методикою ПАТ “Фармак”);
- двохкратний надлишок метилйодиду (10 % за методикою ПАТ “Фармак”);
- великі витрати розчинників (ацетон, етанол);

- отримані зразки містять більше домішок БАІНК.

В 1997 році було вперше отримано Реєстраційне посвідчення № Р/97/70/15 на лікарський засіб Амізон у вигляді лікарської форми: субстанція (порошок) по 1,0 кг або 2,0 кг у пакетах.

На той час фактично, згідно розробленої технології ВАТ “Фармак”, отримання Амізону як лікарського засобу зводилося до перекристалізації ветеринарного препарату Ізамбену з 90 %-го етилового спирту.

В 2001 році була проведена реєстрація договору від власника свідоцтва, Інституту фармакології та токсикології АМН України, про передачу права власності на знак товарів класу 5, на які зареєстровано знак (свідоцтво України № 16754) Відкритому акціонерному товариству “Фармак”.

В 2006 році ВАТ “Фармак” оформило патент на винахід “Застосування N-метил-4-бензилкарбамідопіридинію йодиду як інгібітора вірусу грипу А” [466].

В 2011 році оформлено міжнародний патент, де доведена α -кристалічна структура субстанції та розглядається спосіб отримання α -кристалічної форми карбабензпіридину [467].

На даний час на заводі АТ “Фармак” отримання АФІ Амізону складається з наступних стадій:

- конденсації ізонікотинової кислоти з бензиламіном;
- алкілування йодистим метилом;
- виділення технічного Амізону;
- отримання фармакологічного Амізону шляхом перекристалізації з 90 %-го етанолу з використанням активованого вугілля.

При чому субстанція випускається від серії до серії виключно у вигляді α -кристалічної форми (рис. 3.1, 3.2) та отримала лабораторну назву FAV00A.

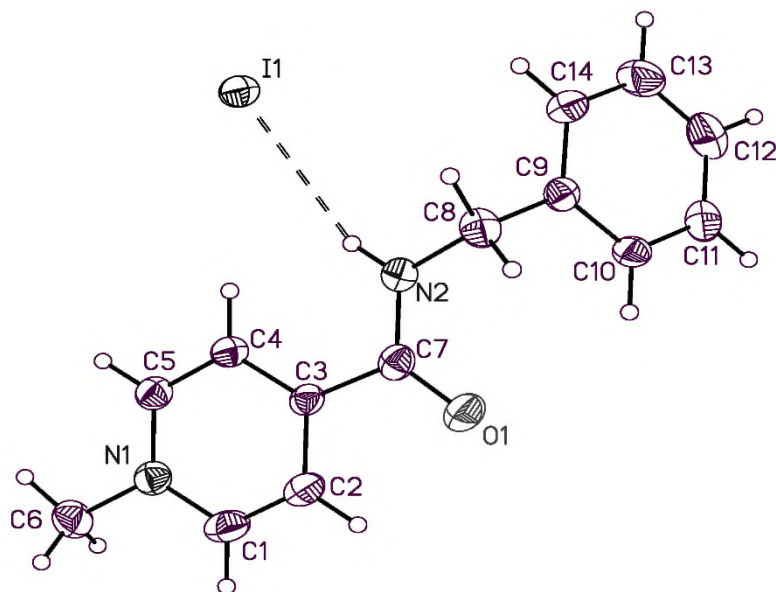


Рисунок 3.1 Молекулярна структура Амізону в α -кристалічній формі FAV00A. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів наведені з вірогідністю 50 %

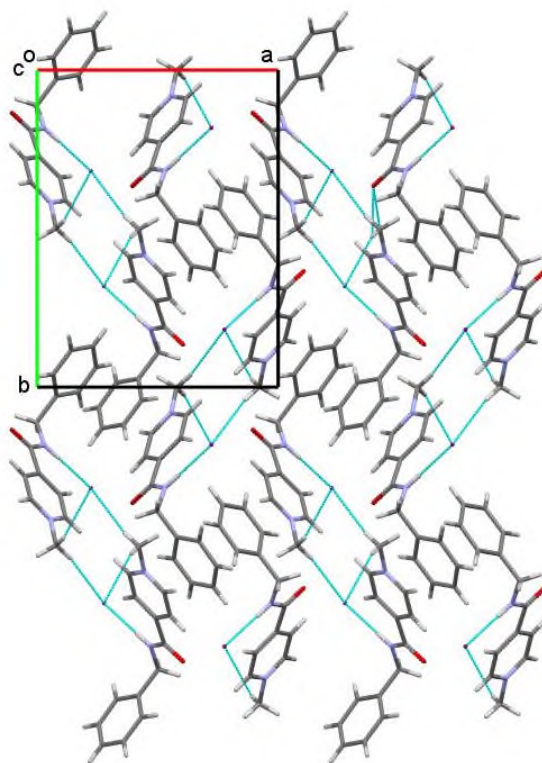


Рисунок 3.2 Розташування молекул в α -кристалічній формі FAV00A

3.3 Пошук та дослідження нових кристалічних форм Енісаміум

3.3.1 Кристалізація α -кристалічної форми Енісаміум йодиду

Основною ідеєю пошуку нових кристалічних форм Енісаміум йодиду (Амізону) була кристалізація комерційно доступного зразка α -форми Енісаміум йодиду з різноманітних розчинників. На початковому етапі роботи нами було досліджено розчинність Амізону у великій кількості розчинників. Крім загальноновживаних у хімічній промисловості розчинників нами приділялась особлива увага нетиповим розчинникам (табл. 3.1). Використані у роботі розчинники умовно можна поділити на наступні класи: хлорвмісні, етери та естери, ароматичні вуглеводні, нітрили, спирти, аміни, кислоти та інші. За температурою кипіння використано як низько (кипіння при нижче 100 °C), так і висококиплячі (кипіння при вище 150 °C) розчинники. Також використано розчинники з різною в'язкістю.

Зразки кристалічних форм Амізону отримували за загальною схемою:

1. Розчинення субстанції при нагріванні.
2. Фільтрування гарячого розчину.
3. Осадження субстанції охолодженням розчину.
4. Відділення речовини від вихідного розчину.
5. Видалення залишків розчинника.
6. Досушування до постійної маси.

Усі операції з виділення кінцевих продуктів проводили при кімнатній температурі.

3.3.1.1 Поліморфний скринінг

Для поліморфного скринінгу нами було взято широкий ряд розчинників з метою дослідження розчинності у них Амізону. Їх перелік наведено у таблиці 3.1.

Усі експерименти проводили за однією типовою методикою: наважку Амізону 1 ммоль (354 мг) розчиняли при нагріванні у відповідному розчиннику (1 мл) до повного розчинення. Розчин фільтрували для запобігання потрапляння зародків

кристалів α -форми Амізону у розчин. На цьому етапі відсіяні усі розчинники (класи розчинників), у яких Амізон не розчинний взагалі. Якщо розчинність була недостатня, збільшували кількість розчинника. Далі розчини залишали для кристалізації при кімнатній температурі. До зразків, у яких протягом довгого часу кристалізація не відбувалась, додавали ще 1 ммоль Амізону і повторювали цикл кристалізації.

Нами встановлено закономірності розчинності Амізону у наведених розчинниках, що дозволило розподілити їх на класи (табл. 3.2).

У таблиці 3.3 наведено розчинники, у яких Амізон розчиняється при нагріванні, проте у деяких з них спостерігалась деструкція препарату.

Таблиця 3.1 Розчинники, використані у дослідженні розчинності Амізону

№	Назва	Т. кип., °C
1	1,4-дитрифтор-метилбензол	116
2	2-(метиламіно)етанол	159
3	2-меркаптоетанол	157
4	N,N-диметил-пропілендіамін	133
5	N-метилморфолін	115
6	ацетон	56
7	ацетонітрил	81.3
8	ацетофенон	202
9	бензиловий спирт	205
10	бензилхлорид	180
11	бензилціанід	233
12	бензонітрил	191
13	бутанол	117.7
14	гамабутиролактон	204
15	гексаметил-фосфотриамід	230

16	гліцерин	182 (20 мм рт. ст.)
17	деканол-1	231
18	диетаноламін	217 (150 мм рт. ст.)
19	диетилоксалат	185
20	диметилацетамід	165
21	диметиловий ефір диетиленгліколя	160
22	диоксан	101
23	етиленгліколь	197
24	етилацетат	77
25	і-бутанол	98
26	ізобутиронітрил	107
27	йодистоводнева кислота, 55%	127
28	метанол	64.5
29	метилтретбутиловий ефір	56
30	метоксипропанол-2	118
31	моноетаноламін	170
32	нітробензол	210
33	оцтова кислота	118
34	піридин	115
35	п-ксилол	138
36	пропіленгліколь	187
37	сірковуглець	46
38	соляна кислота, 35%	>100
39	тетрагідрофуран	66
40	тетраметилетилен-діамін	121
41	тетрахлоретилен	121
42	толуол	111

43	триетаноламін	190 (5 мм рт. ст.)
44	триетиламін	89
45	хлористий метилен	40
46	хлороформ	61

Таблиця 3.2 Розчинність Амізону у розчинниках за класами

Розчинний	Мало розчинний	Не розчинний	Деструкція
апротонні	ацетон	ароматичні	вторинні аміни
кетони	деканол-1	вуглеводні	мінеральні кислоти
нітрили	диетиллоксалат	галогенвмісні	первинні аміни
спирти	диоксан	етери	
	тетрагідрофуран	естери	
		сірковуглець	
		третинні аміни	

Таблиця 3.3 Розчинники, у яких Амізон розчинний при нагріванні

№	Назва	Особливості розчинності
1	2-(метиламіно) етанол	розчинний з деструкцією
2	2-меркаптоетанол	розчинний
3	N,N-диметил пропілендіамін	розчинний з деструкцією
4	ацетон	низько розчинний
5	ацетонітрил	розчинний
6	ацетофенон	розчинний
7	бензиловий спирт	розчинний
8	бензилціанід	розчинний
9	бензонітрил	розчинний

10	бутанол	розчинний
11	гамабутиролактон	розчинний
12	гексаметил-фосфотриамід	розчинний
13	гліцерин	розчинний
14	диетаноламін	розчинний з деструкцією
15	диетилоксалат	низько розчинний
16	диметилацетамід	розчинний
17	диоксан	низько розчинний
18	етиленгліколь	розчинний
19	і-бутанол	розчинний
20	йодистоводнева кислота, 55%	розчинний з деструкцією
21	метанол	розчинний
22	метоксипропанол-2	розчинний
23	моноетаноламін	розчинний з деструкцією
24	нітробензол	розчинний
25	оцтова кислота	розчинний
26	піридин	розчинний
27	пропіленгліколь	розчинний
28	соляна кислота, 35%	розчинний з деструкцією
29	триетаноламін	розчинний з деструкцією

Встановлено, що з деяких розчинників Амізон не кристалізується протягом тривалого часу (3-4 тижні), не зважаючи на його дуже високу концентрацію у розчині. До таких розчинників можна віднести сполуки з високою в'язкістю, як правило це спирти або поліюли, а також апротонні розчинники (табл. 3.4). В дійсності розчинність Амізону у цих розчинниках може бути значно нижчою, а самі розчини можуть бути пересиченими, адже методика наших експериментів не допускала примусового осадження препарату з розчинів.

Розчинники, з яких було одержано кристали, наведено у таблиці 3.5.

З таблиць 3.4 та 3.5 можна зробити висновок, що може бути створено рідкий лікарський препарат у вигляді мікстури на основі пропіленгліколю та гліцерину, у яких Амізон високорозчинний.

Таблиця 3.4 Температура, час проведення експерименту та розчинники, у яких Амізон не випадає з розчинів. Об'єм всіх розчинників становив 1 мл.

№	Розчинник	Маса наважки, мг	Температура 25 °С, діб	Температура 10 °С, діб
1	2-меркаптоетанол	700	14	7
2	бензиловий спирт	700	10	5
3	бензилціанід	1400	35	10
4	гамабутиролактон	700	16	5
5	гліцерин	1100	30	10
6	диметилацетамід	1400	35	10
7	етиленгліколь	1400	35	10
8	піридин	350	14	7

Таблиця 3.5 Розчинники та основні умови одержання кристалічних зразків

№	Розчинник	Маса наважки, мг	Об'єм розчинника, мл	вихід, %
1	ацетонітрил	354	6	55
2	ацетофенон	350	1	74
3	бензонітрил	354	1	85
4	бутанол	354	4	82
5	гексаметилфосфотриамід	1400	1	68
6	і-бутанол	350	5	57
7	метанол	354	1	69
8	метоксипропанол-2	354	1	70
9	нітробензол	354	1	82
10	оцтова кислота	354	1	89
11	пропіленгліколь	354	1	65

3.3.1.2 ІЧ-спектроскопія отриманих зразків Енісаміум йодиду

ІЧ-спектри поглинання зразків вихідного Амізону були зареєстровані на спектрометрі Specord M-80 (в діапазоні $4000 - 200 \text{ см}^{-1}$) в таблетках з KBr (рис. 3.3). Для ІЧ-спектру Амізону характеристичними є коливання $1670-1640$ (амід I) і $1570-1540 \text{ см}^{-1}$ (амід II), 1290 см^{-1} , а також $1020-960 \text{ см}^{-1}$ і NH- груп ($3340-3320 \text{ см}^{-1}$), бензольного кільця ($3100-3000$, $1600-1500$ та $900-700 \text{ см}^{-1}$). На рис. 3.3 представлено ІЧ-спектр вихідного Амізону.

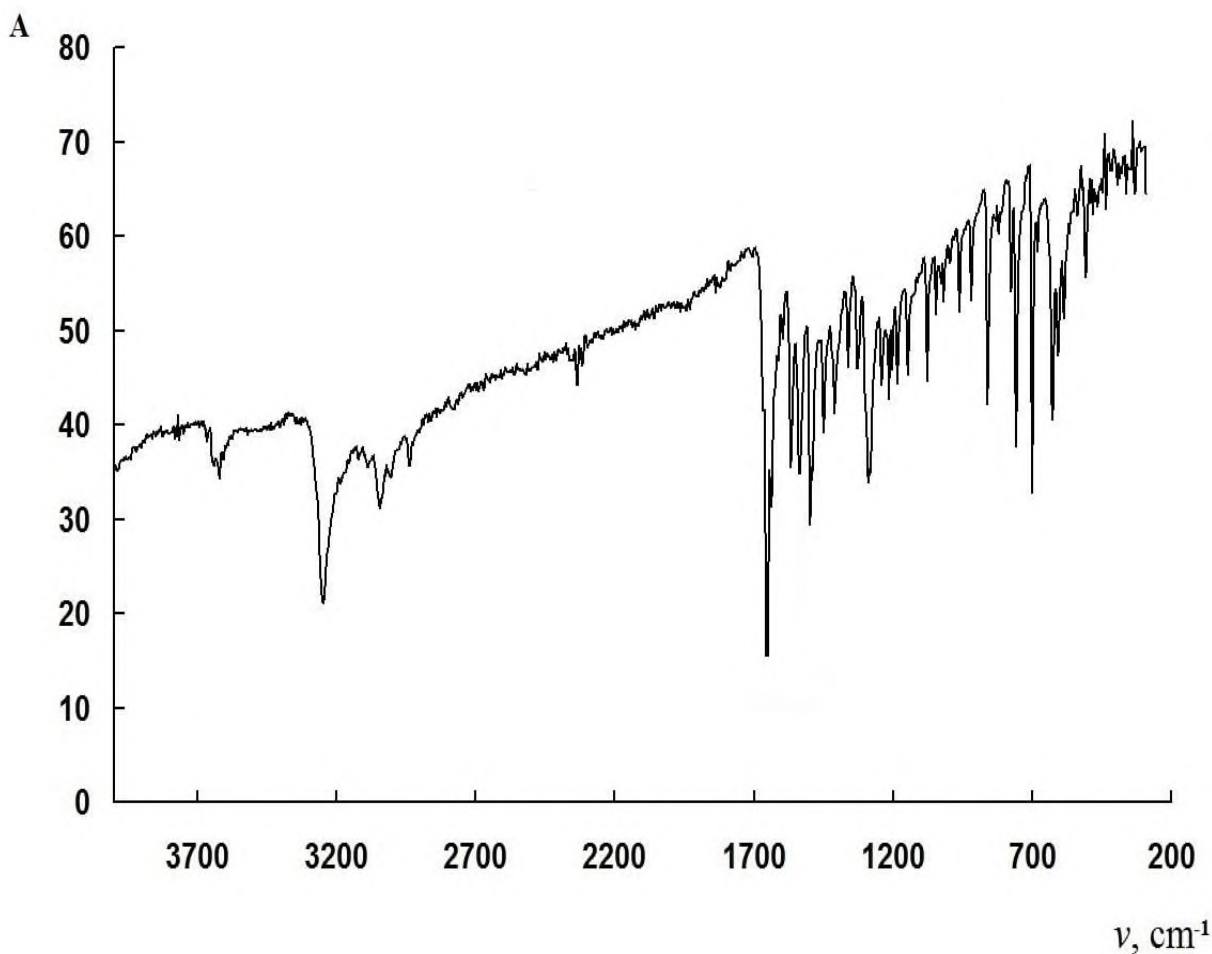


Рисунок 3.3 ІЧ-спектр Амізону (Фармак) (смуги поглинання: 3620, 3248, 3044, 3004, 2936, 2340, 1652, 1568, 1536, 1500, 1448, 1412, 1360, 1324, 1288, 1240, 1204, 1184, 1144, 1076, 1044, 1020, 960, 920, 860, 776, 756, 700, 628, 608, 584, 508 cm^{-1})

В таблиці 3.6 показано основні смуги поглинання в ІЧ-спектрах вихідного Амізону в порівнянні з літературними даними [468]

На рис. 3.4 – 3.6 представлені ІЧ-спектри зразків Амізону, перекристалізованих з різних розчинників, в порівнянні з вихідним.

Таблиця 3.6 Основні смуги поглинання в ІЧ-спектрах Амізону в порівнянні з літературними даними [468]

ν , cm^{-1}	
[468]	Амізон (Фармак)
3240	3248
3036	3044
3000	3004
2934	2936
1661	1652
1571	1568
1538	1536
1500	1500
1290	1288
1146	1144
1075	1076
859	860
758	756
701	700
510	508

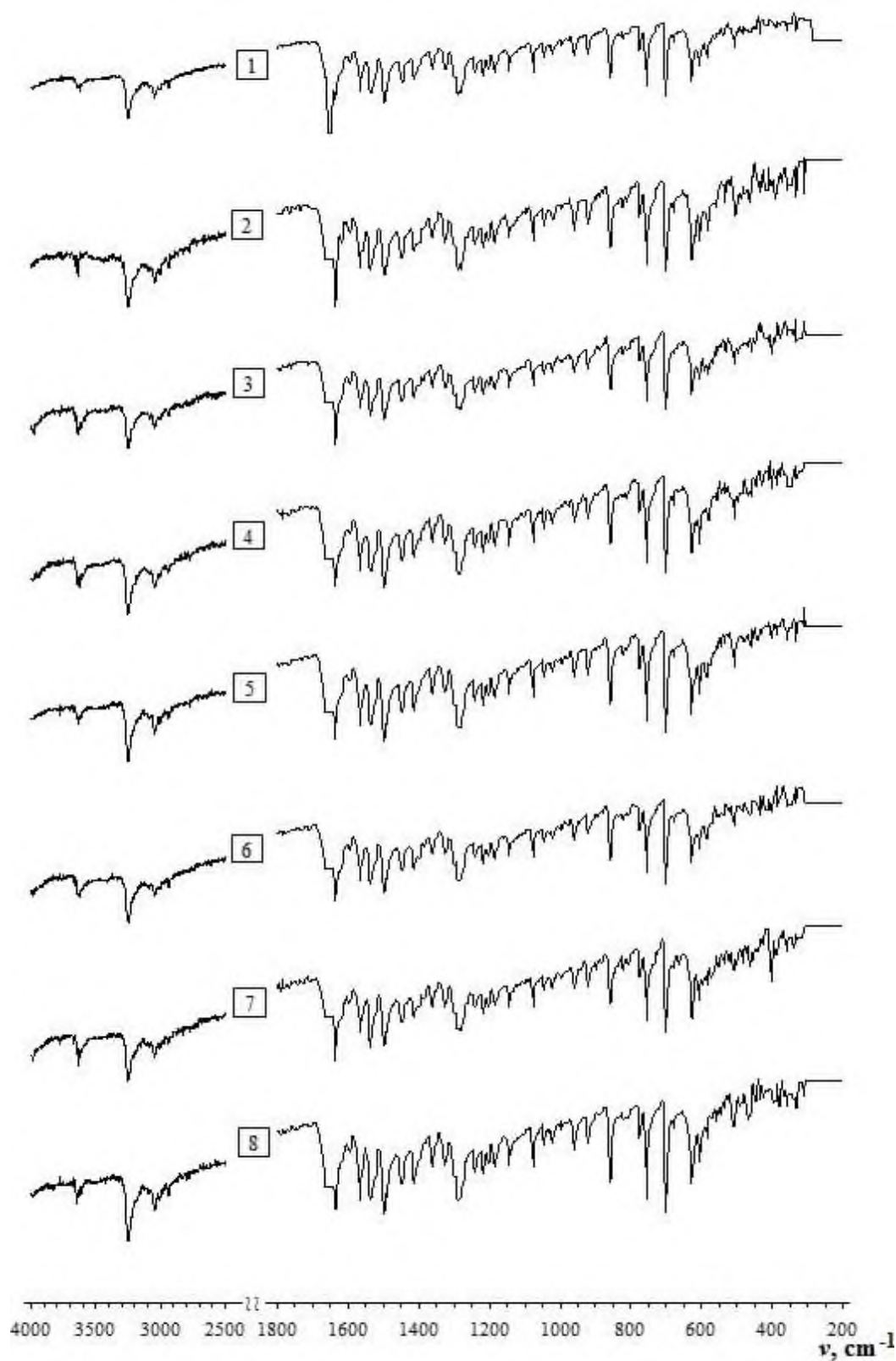


Рисунок 3.4 ІЧ-спектри вихідного Амізону та перекристалізованого з різних розчинників: 1 – вихідний Амізон, 2 - пропіленгліколь, 3 – оцтова кислота, 4 – ацетонітрil, 5 – н-бутанол, 6 – метанол, 7 – метоксипропанол-2, 8 – і-бутанол

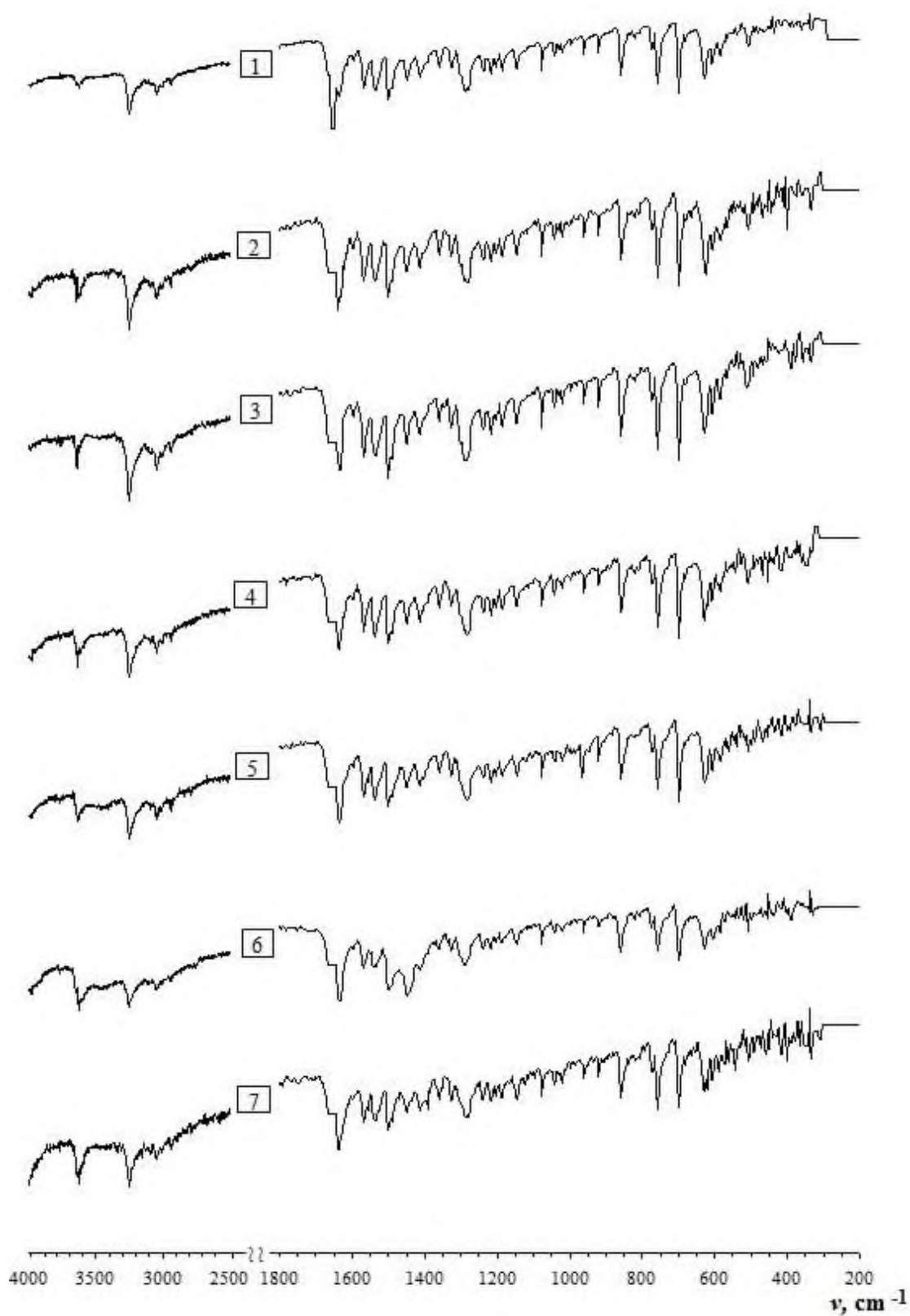


Рисунок 3.5 ІЧ-спектри вихідного Амізону та перекристалізованого з різних розчинників: 1 – вихідний Амізон, 2 - бензонітрил, 3 – нітробензол, 4 – фосфорна кислота, 5 – гексаметилфосфотриамід, 6 – диетил оксалат, 7 – ацетофенон

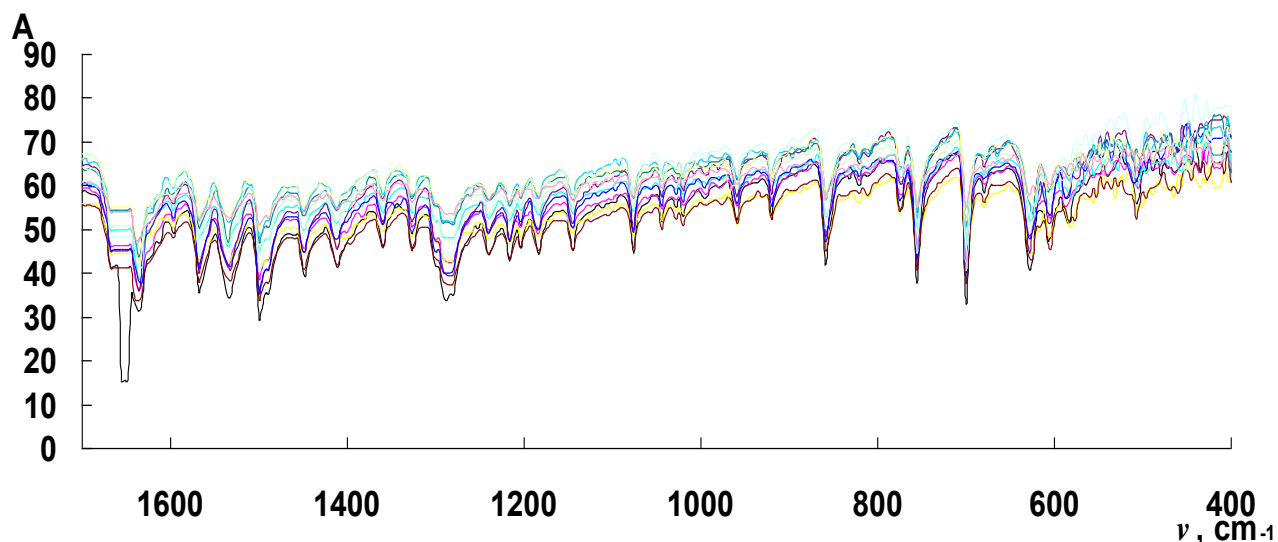


Рисунок 3.6 ІЧ-спектри вихідного Амізону та перекристалізованого з різних розчинників (в області 1700 – 400 cm^{-1}) – наведено для наглядності

Дослідження зразків Амізону методом ІЧ-спектроскопії не виявило суттєвої різниці між ними (рис. 3.4-3.6), що дозволило зробити висновок про відсутність утворення сольватів та нечутливість даного методу для ідентифікації поліморфних модифікацій.

3.3.1.3 Рентгенівські дифракційні методи дослідження зразків Енісаміум йодиду

В даному дослідженні результати рентгенофазового аналізу отримували за наступних умов: дифрактометр ДРОН-4-07, сцинтиляційний детектор, мідний анод, $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 30 мА, діапазон вимірювань $2\Theta = 5\text{-}60^\circ$. Дифрактограми знімали в покроковому режимі.

Предметом дослідження рентгенофазового аналізу був зразок Амізону виробництва компанії «Фармак» (рис. 3.7) та зразки, які були отримані з нього шляхом перекристалізації з різноманітних органічних розчинників.

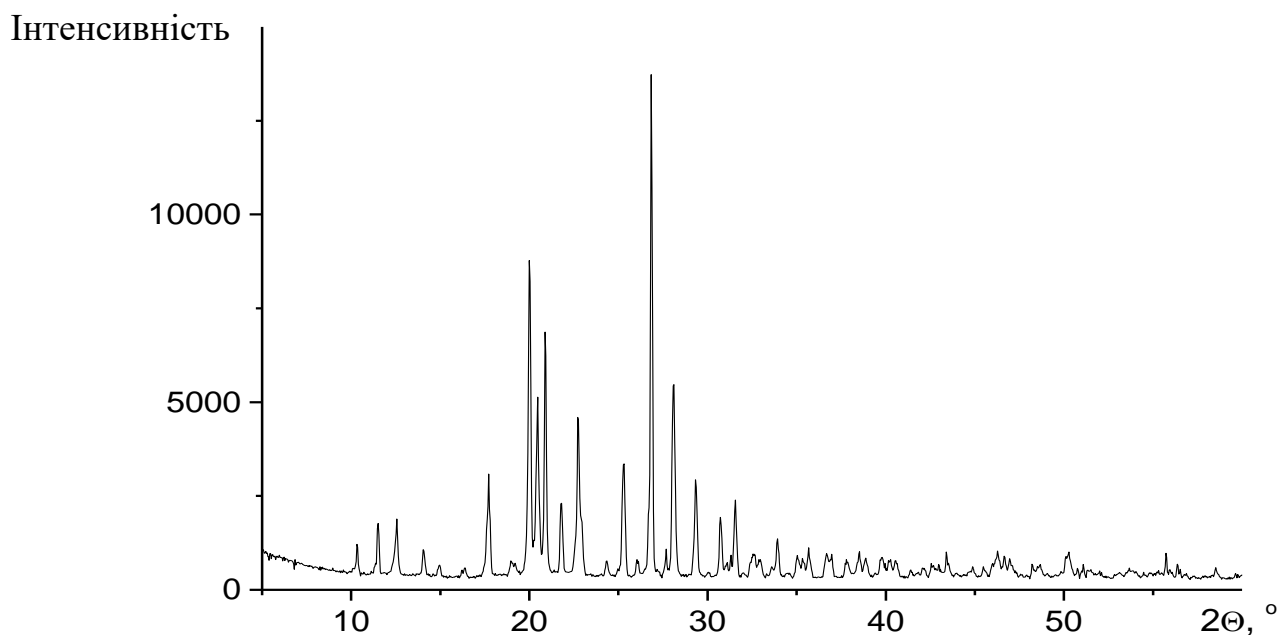


Рисунок 3.7 Рентгенограми Амізону (Фармак)

Максимальна інтенсивність піку перевищила 15 000 імпульсів. Рівень фону становив 390 ± 60 , тому мінімальна межа інтенсивності становила близько $2,5 \sqrt{390} = 50$ імпульсів, або 3.5 %. В таблиці 3.7 показано основні піки рентгенограми, інтенсивність яких була 4 % і вище (тобто перевищувала похибку вимірювання). Результати аналізу показали, що рентгенограма зразка узгоджується з відомими літературними даними [467]. Зразок характеризується орторомбічною сингонією (просторова група $P2_12_12_1$) та має параметри елементарної комірки 9.301(3) Å, 10.885(3) Å, 14.316(4) Å; $V = 1449.3(8) \text{ Å}^3$. Тому в подальшому рентгенограми та позиції рефлексів синтезованих зразків порівнювали з даним зразком Амізону.

Таблиця 3.7 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону (Фармак)

№	2θ	d, Å	I/I ₁₀₀	hkl	№	2θ	d, Å	I/I ₁₀₀	hkl
1.	10.20	8.6645	10	011	32.	31.24	2.8606	6	230
2.	11.34	7.7994	17	101	33.	31.40	2.8468	7	124
3.	12.36	7.1578	16	002	34.	31.42	2.8449	6	302
4.	12.51	7.0710	7	110	35.	31.47	2.8408	7	223
5.	13.96	6.3398	9	111	36.	32.30	2.7689	5	015
6.	14.80	5.9805	4	012	37.	32.43	2.7582	6	133
7.	15.61	5.6725	4	102	38.	32.89	2.7211	5	040
8.	17.42	5.0871	4	021	39.	33.49	2.6733	4	041
9.	17.62	5.0304	32	112	40.	33.71	2.6563	5	232
10.	18.88	4.6972	6	120	41.	33.83	2.6474	7	321
11.	19.07	4.6505	4	200	42.	34.89	2.5693	7	141
12.	19.88	4.4631	100	121	43.	35.26	2.5435	5	042
13.	20.30	4.3703	53	013	44.	35.58	2.5212	7	322
14.	20.48	4.3323	7	022	45.	36.54	2.4574	7	134
15.	20.75	4.2765	55	210	46.	36.73	2.4448	4	125
16.	20.91	4.2457	4	103	47.	37.67	2.3859	5	006
17.	21.67	4.0976	24	211	48.	37.78	2.3792	4	215
18.	22.46	3.9554	11	113	49.	38.38	2.3433	6	304
19.	22.62	3.9271	46	122	50.	38.68	2.3257	6	331
20.	22.78	3.8997	16	202	51.	39.60	2.2739	9	410
21.	24.22	3.6712	6	212	52.	39.84	2.2607	4	116
22.	25.17	3.5355	40	220	53.	40.09	2.2476	6	035
23.	25.94	3.4324	6	221	54.	41.94	2.1523	5	324
24.	26.61	3.3475	30	123	55.	43.25	2.0903	5	403
25.	27.92	3.1932	31	114	56.	46.12	1.9664	5	342
26.	27.99	3.1847	40	213	57.	46.50	1.9513	7	423
27.	29.19	3.0565	32	132	58.	46.86	1.9371	5	153
28.	30.60	2.9191	19	311	59.	48.38	1.8798	4	343
29.	30.94	2.8882	5	033	60.	48.51	1.8751	5	127

На рис. 3.8 – 3.20 наведені рентгенограми зразків Амізону, перекристалізованих з різних розчинників, у порівнянні з еталонним зразком Амізону (Фармак).

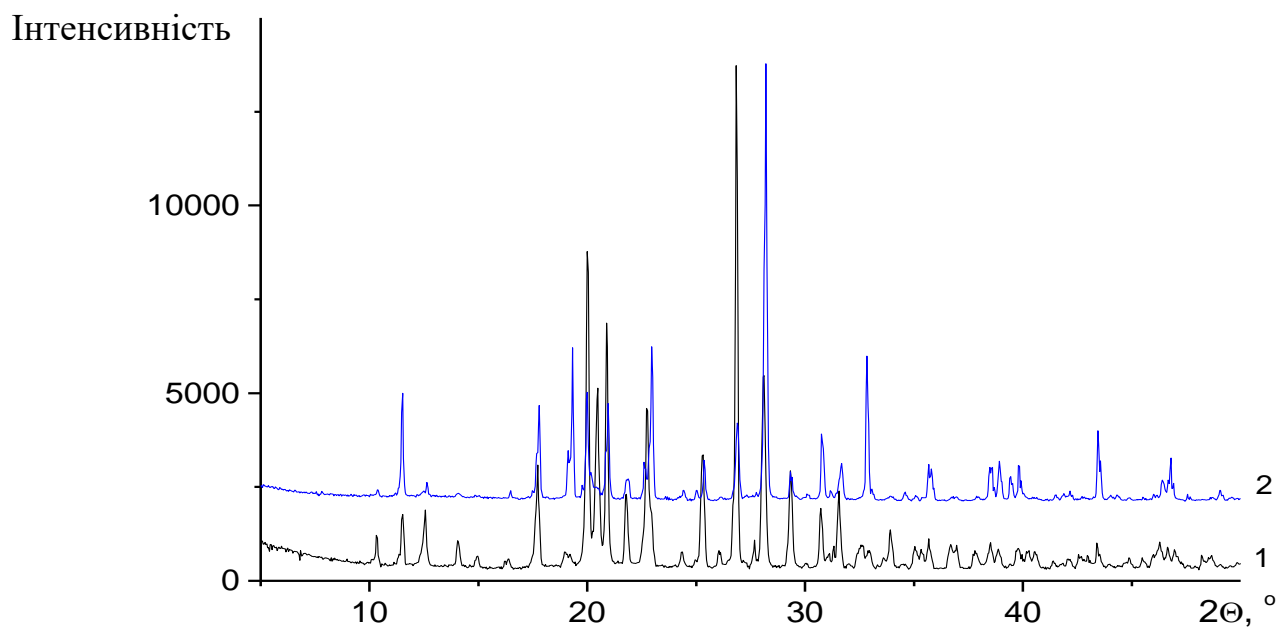


Рисунок 3.8 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з оцтової кислоти (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з оцтової кислоти, з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.26(1) Å, 10.85(1) Å, 14.26(1) Å; $V = 1432(2)$ Å³.

Таблиця 3.8 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з оцтової кислоти

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.24	8.6336	4	24.	31.56	2.8329	6
2.	11.38	7.7673	35	25.	31.59	2.8298	6
3.	12.40	7.1318	5	26.	32.64	2.7410	4
4.	12.56	7.0428	4	27.	32.73	2.7340	13
5.	17.68	5.0112	35	28.	32.82	2.7263	21
6.	18.95	4.6797	10	29.	33.01	2.7115	9
7.	19.15	4.6304	38	30.	35.62	2.5183	4
8.	19.95	4.4465	54	31.	35.73	2.5110	14
9.	20.38	4.3545	9	32.	38.44	2.3398	4
10.	20.84	4.2585	36	33.	38.50	2.3365	5
11.	21.76	4.0806	11	34.	38.54	2.3339	10
12.	22.55	3.9406	7	35.	38.85	2.3164	14
13.	22.71	3.9126	26	36.	38.98	2.3090	5
14.	22.88	3.8836	36	37.	39.40	2.2853	5
15.	25.27	3.5214	10	38.	39.46	2.2817	5
16.	26.71	3.3352	11	39.	39.78	2.2642	16
17.	26.85	3.3172	25	40.	41.82	2.1580	4
18.	28.02	3.1814	53	41.	42.12	2.1438	5
19.	28.11	3.1722	100	42.	43.27	2.0893	5
20.	28.24	3.1575	7	43.	43.44	2.0815	17
21.	29.30	3.0453	13	44.	43.57	2.0757	6
22.	30.73	2.9067	30	45.	46.31	1.9588	4
23.	31.52	2.8363	4	46.	46.70	1.9433	11

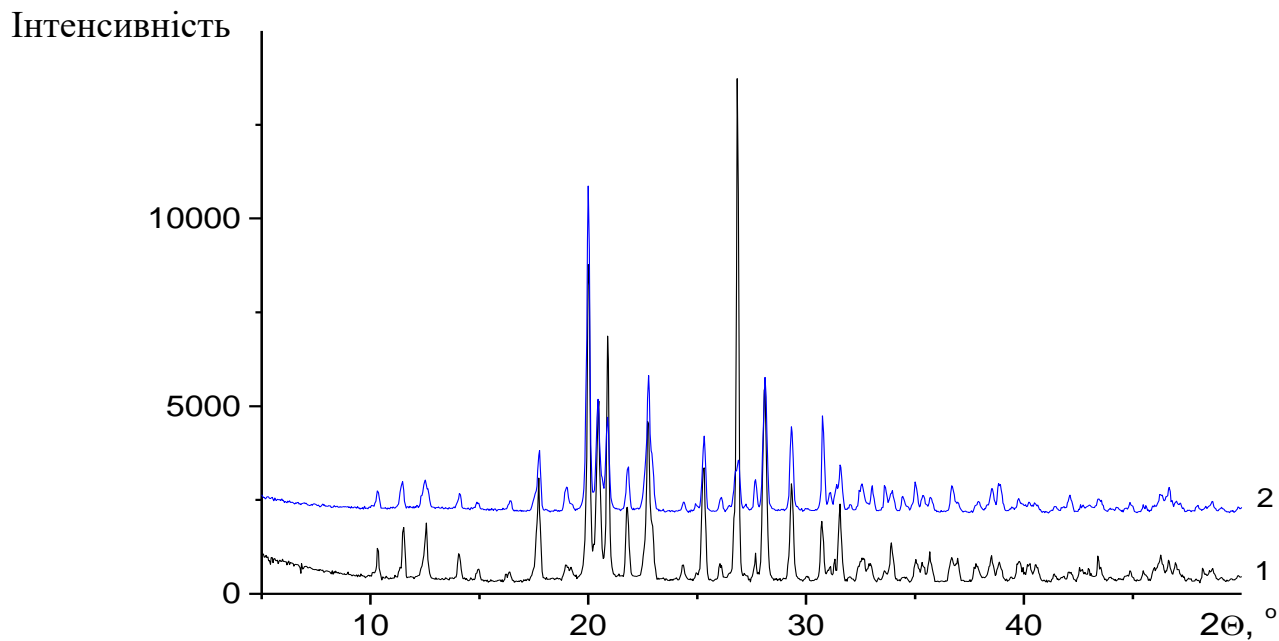


Рисунок 3.9 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з метанолу (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з метанолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.281(3) Å, 10.869(4) Å, 14.277(5) Å; $V = 1440.2(9)$ Å³.

Таблиця 3.9 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з метанолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.22	8.6479	4	25.	28.06	3.1774	29
2.	11.36	7.7817	9	26.	29.25	3.0511	28
3.	12.39	7.1384	10	27.	30.67	2.9131	25
4.	12.53	7.0582	7	28.	31.00	2.8826	6
5.	13.99	6.3272	8	29.	31.30	2.8557	8
6.	14.84	5.9666	10	30.	31.47	2.8402	5
7.	16.30	5.4343	4	31.	31.49	2.8387	5
8.	17.66	5.0190	23	32.	31.54	2.8347	5
9.	18.91	4.6897	8	33.	32.39	2.7616	5
10.	19.11	4.6408	4	34.	32.50	2.7529	7
11.	19.91	4.4554	100	35.	32.94	2.7172	7
12.	20.36	4.3594	38	36.	33.55	2.6693	7
13.	20.52	4.3239	5	37.	33.78	2.6514	5
14.	20.80	4.2680	32	38.	33.90	2.6422	5
15.	21.72	4.0892	15	39.	34.36	2.6077	6
16.	22.52	3.9458	5	40.	34.95	2.5653	11
17.	22.67	3.9195	19	41.	35.32	2.5394	4
18.	22.84	3.8908	19	42.	35.65	2.5161	4
19.	25.22	3.5291	22	43.	36.62	2.4522	7
20.	25.99	3.4260	4	44.	38.48	2.3378	5
21.	26.67	3.3403	10	45.	38.76	2.3214	10
22.	26.81	3.3225	14	46.	38.89	2.3138	4
23.	27.59	3.2306	10	47.	39.69	2.2693	7
24.	27.99	3.1851	20				

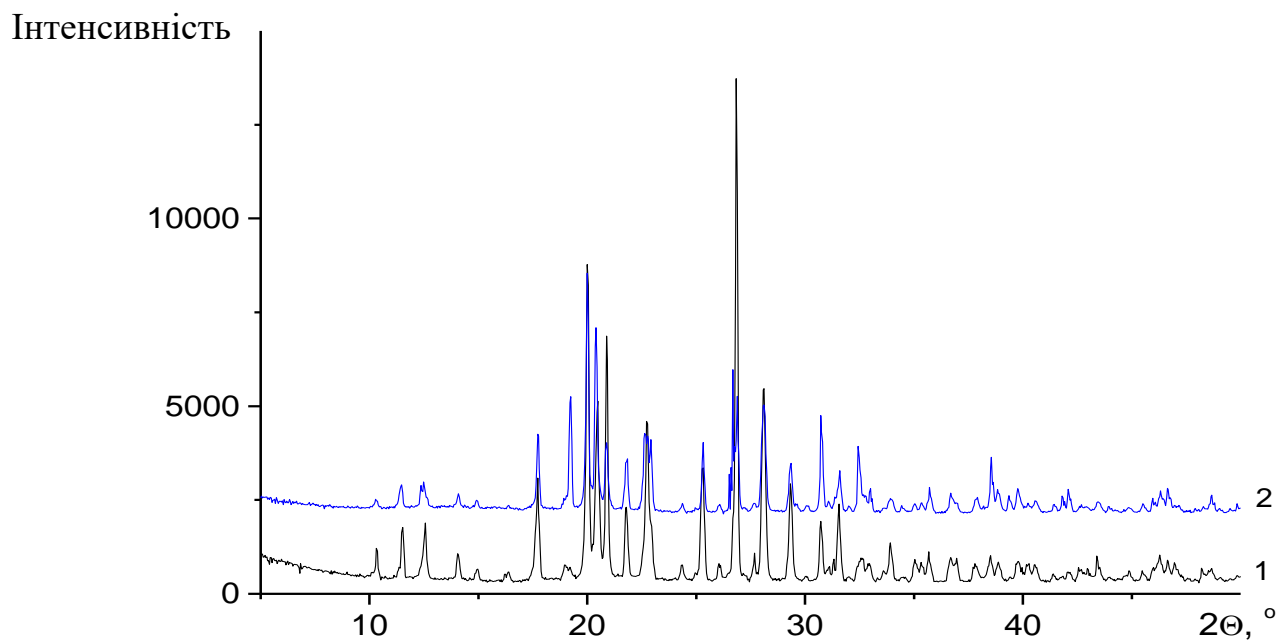


Рисунок 3.10 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з н-бутанолу (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з н-бутанолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.282(6) Å, 10.867(7) Å, 14.296(9) Å; $V = 1442(1)$ Å³.

Таблиця 3.10 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з н-бутанолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	11.36	7.7851	9	20.	28.04	3.1793	27
2.	12.37	7.1480	10	21.	29.24	3.0515	12
3.	12.53	7.0579	4	22.	30.66	2.9133	27
4.	13.98	6.3287	5	23.	30.98	2.8838	4
5.	17.65	5.0222	19	24.	31.30	2.8555	4
6.	18.91	4.6892	7	25.	31.45	2.8425	5
7.	19.11	4.6410	25	26.	31.48	2.8394	4
8.	19.91	4.4556	55	27.	31.52	2.8360	5
9.	20.33	4.3642	42	28.	32.35	2.7651	11
10.	20.80	4.2681	6	29.	32.49	2.7539	11
11.	21.71	4.0897	100	30.	32.94	2.7168	5
12.	22.49	3.9494	6	31.	33.90	2.6424	4
13.	22.66	3.9208	25	32.	35.65	2.5165	5
14.	22.83	3.8925	10	33.	36.59	2.4536	4
15.	25.22	3.5290	15	34.	37.84	2.3754	4
16.	26.65	3.3424	26	35.	38.41	2.3417	4
17.	26.79	3.3248	27	36.	38.45	2.3392	9
18.	27.58	3.2311	4	37.	38.76	2.3214	8
19.	27.96	3.1885	20	38.	39.68	2.2694	7

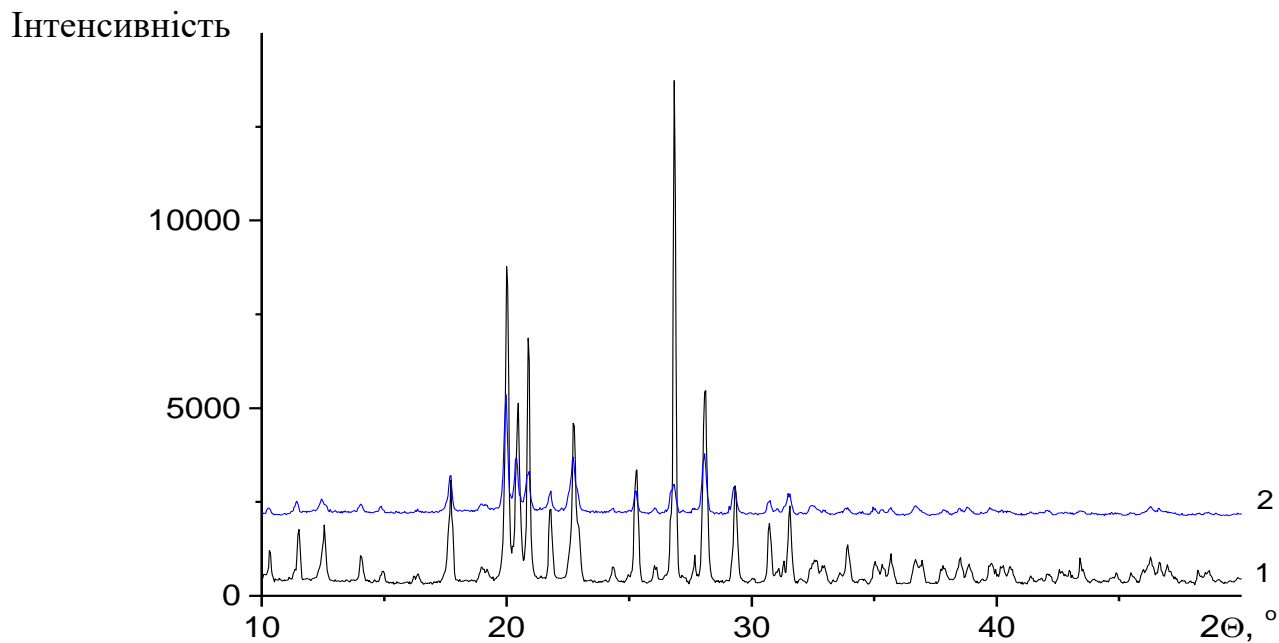


Рисунок 3.11 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з ізо-бутанолу (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з ізо-бутанолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.289(3) Å, 10.878(4) Å, 14.303(4) Å; $V = 1445.3(8)$ Å³.

Таблиця 3.11 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з ізо-бутанолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.21	8.6584	6	26.	29.22	3.0542	29
2.	11.35	7.7905	11	27.	30.64	2.9156	15
3.	12.37	7.1517	14	28.	30.96	2.8861	5
4.	12.52	7.0640	7	29.	31.27	2.8581	6
5.	13.97	6.3337	7	30.	31.42	2.8444	6
6.	17.63	5.0257	28	31.	31.46	2.8415	6
7.	18.89	4.6936	7	32.	31.50	2.8381	7
8.	19.09	4.6446	5	33.	32.33	2.7666	6
9.	19.89	4.4596	100	34.	32.46	2.7562	7
10.	20.32	4.3668	46	35.	32.91	2.7195	4
11.	20.50	4.3292	5	36.	33.52	2.6716	4
12.	20.78	4.2715	36	37.	33.74	2.6540	4
13.	20.93	4.2417	4	38.	33.87	2.6445	5
14.	21.70	4.0929	20	39.	34.33	2.6099	4
15.	22.48	3.9519	12	40.	34.92	2.5675	8
16.	22.64	3.9240	46	41.	35.28	2.5419	4
17.	22.81	3.8952	16	42.	35.62	2.5185	6
18.	24.25	3.6672	5	43.	36.56	2.4555	8
19.	25.19	3.5320	18	44.	36.76	2.4427	4
20.	25.96	3.4290	4	45.	37.70	2.3839	5
21.	26.63	3.3448	13	46.	37.82	2.3769	5
22.	26.77	3.3269	20	47.	38.43	2.3408	5
23.	27.56	3.2340	5	48.	38.72	2.3234	8
24.	27.94	3.1904	25	49.	39.65	2.2711	9
25.	28.02	3.1815	34				

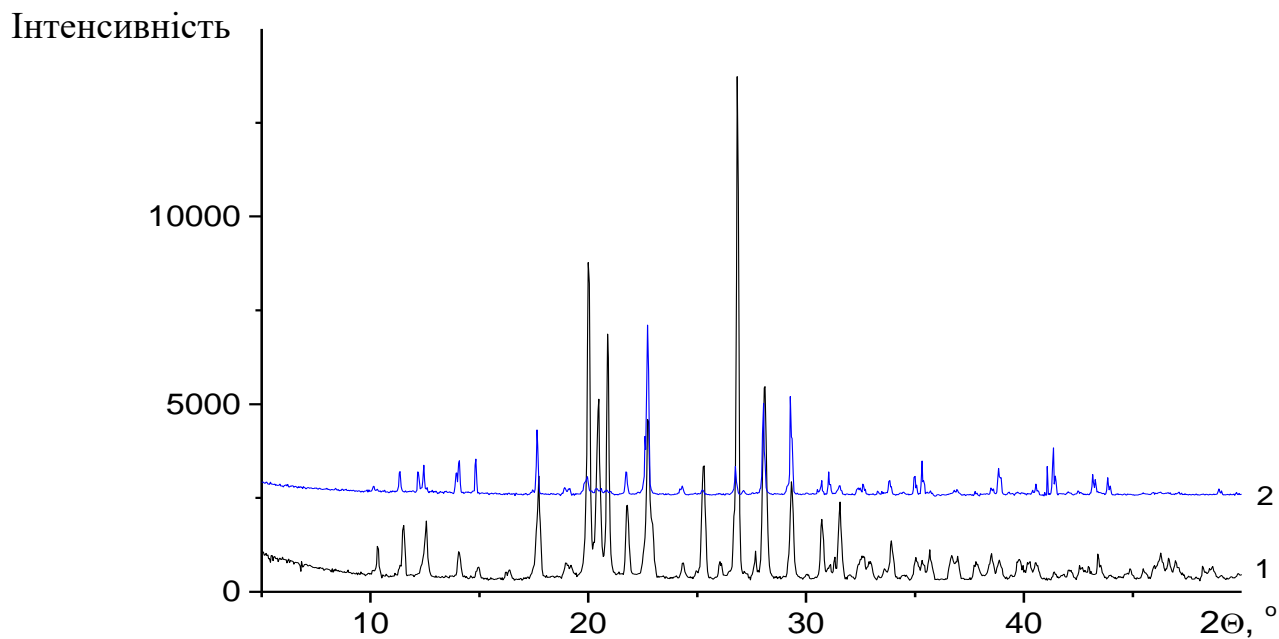


Рисунок 3.12 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з метоксипропанолу-2 (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з метоксипропанолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки $9.32(1) \text{ \AA}$, $10.85(1) \text{ \AA}$, $14.24(1) \text{ \AA}$; $V = 1439(3) \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3.12 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з метоксипропанолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.24	8.6297	4	24.	31.06	2.8766	9
2.	11.34	7.7960	15	25.	31.29	2.8565	5
3.	12.42	7.1197	15	26.	31.53	2.8351	7
4.	12.51	7.0679	17	27.	32.48	2.7546	5
5.	13.98	6.3309	27	28.	32.55	2.7485	9
6.	14.87	5.9524	20	29.	33.78	2.6511	4
7.	17.67	5.0160	37	30.	33.82	2.6480	8
8.	18.92	4.6877	6	31.	35.00	2.5616	14
9.	19.92	4.4527	26	32.	35.35	2.5369	7
10.	20.41	4.3485	9	33.	35.39	2.5346	12
11.	20.74	4.2803	6	34.	36.90	2.4339	4
12.	21.66	4.0991	15	35.	38.71	2.3244	11
13.	22.55	3.9404	17	36.	38.91	2.3128	8
14.	22.69	3.9153	100	37.	39.54	2.2772	4
15.	22.79	3.8980	23	38.	40.04	2.2498	4
16.	24.24	3.6684	5	39.	40.28	2.2374	5
17.	25.18	3.5340	5	40.	41.47	2.1755	4
18.	26.71	3.3353	9	41.	41.50	2.1743	22
19.	26.79	3.3246	11	42.	41.60	2.1690	8
20.	28.04	3.1794	19	43.	42.01	2.1487	5
21.	28.05	3.1787	44	44.	43.23	2.0909	11
22.	29.29	3.0469	64	45.	43.57	2.0756	4
23.	30.57	2.9220	10	46.	43.90	2.0607	8

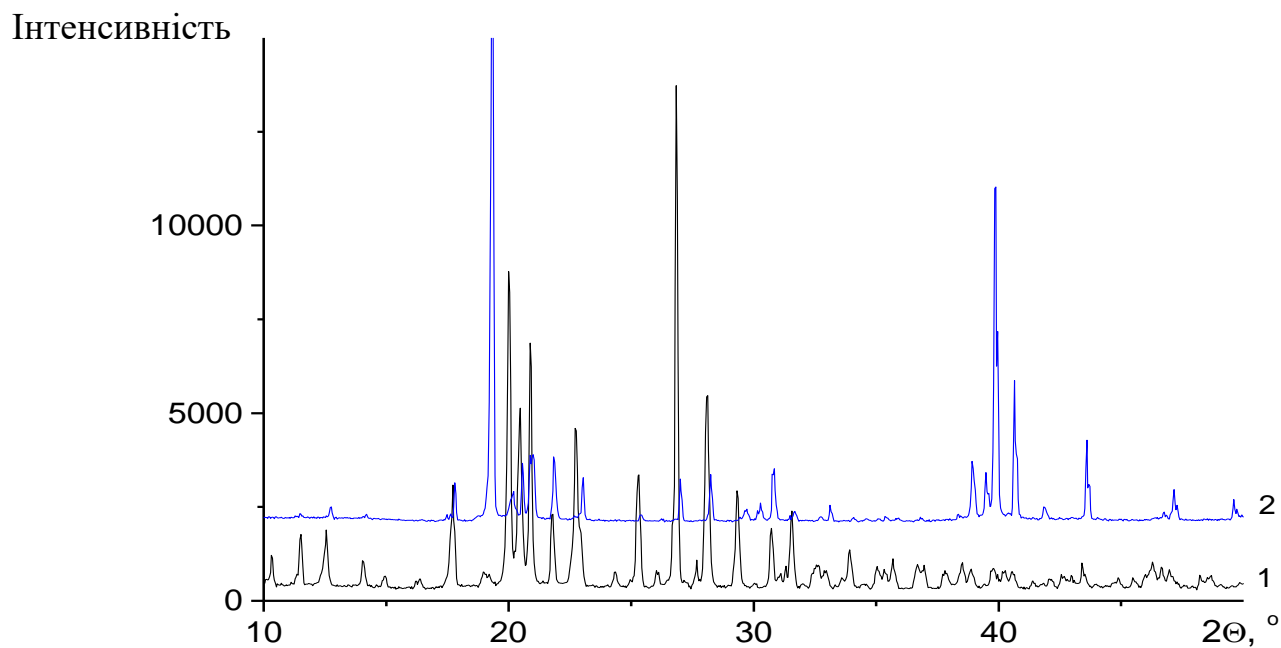


Рисунок 3.13 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з пропіленгліколю (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з пропіленгліколю, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.29 (1) Å, 10.87(2) Å, 14.29(2) Å; $V = 1444(4) \text{ Å}^3$.

Таблиця 3.13 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з пропіленгліколю

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	17.64	5.0236	5
2.	18.90	4.6917	37
3.	19.08	4.6472	100
4.	19.90	4.4576	34
5.	20.34	4.3630	14
6.	20.77	4.2731	25
7.	21.69	4.0940	15
8.	22.81	3.8958	4
9.	26.78	3.3265	4
10.	28.03	3.1809	4
11.	30.63	2.9168	14
12.	38.72	2.3234	14
13.	38.87	2.3149	5

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
14.	39.25	2.2935	5
15.	39.34	2.2882	4
16.	39.63	2.2723	77
17.	39.91	2.2570	11
18.	40.15	2.2440	6
19.	40.29	2.2364	6
20.	40.39	2.2315	4
21.	40.44	2.2288	12
22.	40.57	2.2218	6
23.	43.29	2.0884	7
24.	43.46	2.0804	4
25.	43.48	2.0798	4

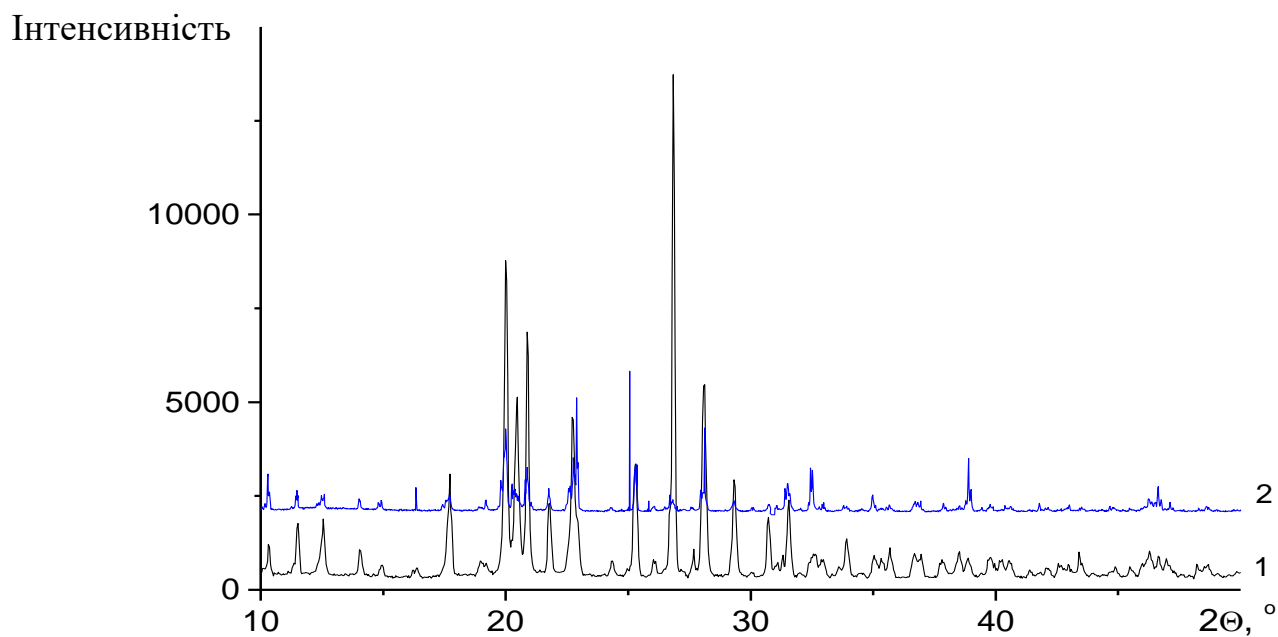


Рисунок 3.14 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з ацетофенону (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з ацетофенолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки $9.295(5) \text{ \AA}$, $10.875(6) \text{ \AA}$, $14.312(8) \text{ \AA}$; $V = 1447(1) \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3.14 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з ацетофенолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.21	8.6588	24	24.	28.01	3.1832	33
2.	11.34	7.7953	19	25.	29.22	3.0542	16
3.	12.36	7.1560	24	26.	30.62	2.9172	7
4.	12.52	7.0657	14	27.	31.41	2.8454	25
5.	13.97	6.3357	15	28.	31.48	2.8391	10
6.	14.81	5.9778	13	29.	31.53	2.8351	6
7.	16.29	5.4374	5	30.	32.46	2.7564	38
8.	17.63	5.0278	24	31.	32.61	2.7434	6
9.	18.89	4.6933	6	32.	33.85	2.6456	7
10.	19.08	4.6475	5	33.	34.92	2.5670	18
11.	19.89	4.4597	100	34.	36.56	2.4560	5
12.	20.31	4.3688	34	35.	36.62	2.4519	10
13.	20.77	4.2736	37	36.	36.75	2.4438	6
14.	20.91	4.2443	5	37.	37.80	2.3782	7
15.	21.68	4.0950	17	38.	38.36	2.3445	6
16.	22.47	3.9538	14	39.	38.71	2.3240	14
17.	22.64	3.9246	49	40.	38.86	2.3157	14
18.	22.80	3.8977	36	41.	39.63	2.2725	6
19.	24.86	3.5780	8	42.	39.86	2.2600	6
20.	25.19	3.5329	42	43.	40.53	2.2240	6
21.	26.62	3.3457	9	44.	41.69	2.1647	5
22.	26.76	3.3290	13	45.	41.97	2.1511	8
23.	27.93	3.1921	13				

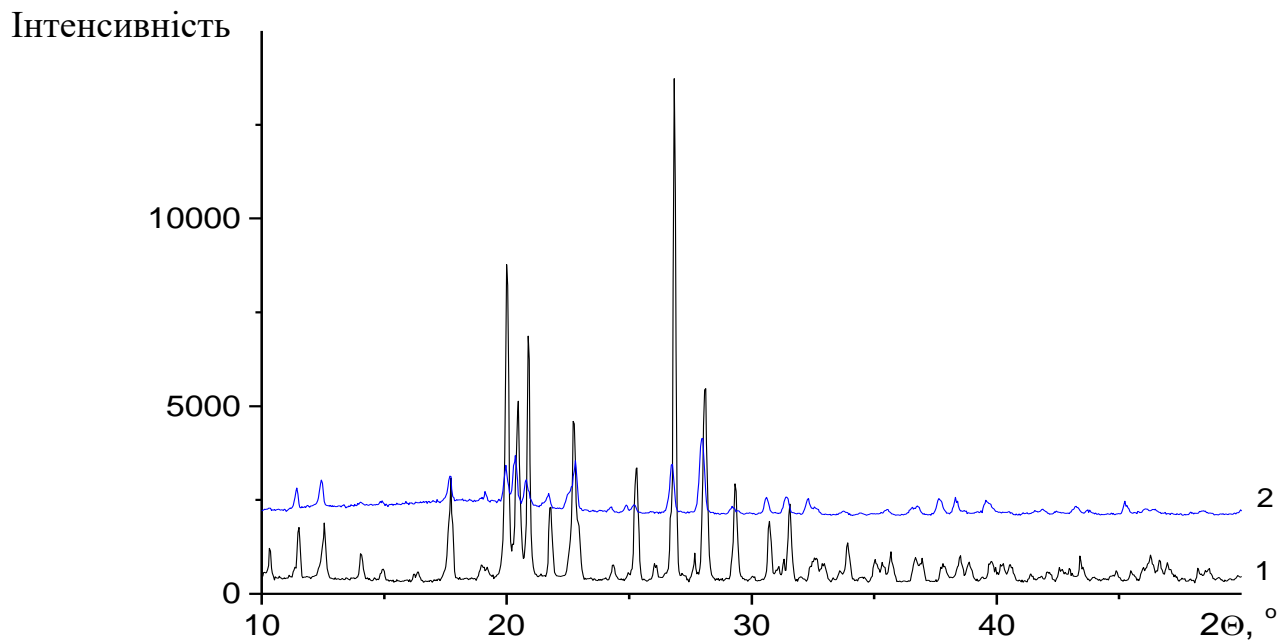


Рисунок 3.15 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з діетилоксалату (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з діетилоксалату, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки $9.335(7) \text{ \AA}$, $10.899(7) \text{ \AA}$, $14.386(8) \text{ \AA}$; $V = 1464(2) \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3.15 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з дітилоксалату

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.17	8.6874	8	27.	31.35	2.8506	12
2.	11.29	7.8308	35	28.	32.15	2.7819	25
3.	12.30	7.1929	63	29.	32.34	2.7658	13
4.	18.84	4.7063	6	30.	35.46	2.5296	6
5.	19.00	4.6675	5	31.	36.42	2.4652	13
6.	19.83	4.4730	73	32.	36.58	2.4548	11
7.	20.22	4.3893	100	33.	36.66	2.4492	6
8.	20.43	4.3437	7	34.	37.48	2.3976	21
9.	20.68	4.2906	24	35.	37.61	2.3896	20
10.	20.81	4.2654	14	36.	38.20	2.3541	8
11.	21.60	4.1116	24	37.	38.22	2.3532	21
12.	22.36	3.9721	22	38.	38.57	2.3321	6
13.	22.56	3.9382	68	39.	39.45	2.2820	12
14.	22.69	3.9154	31	40.	39.65	2.2713	30
15.	24.13	3.6848	10	41.	39.94	2.2555	10
16.	24.73	3.5965	13	42.	41.10	2.1946	5
17.	25.10	3.5450	18	43.	41.78	2.1604	14
18.	26.52	3.3589	36	44.	42.27	2.1364	5
19.	26.63	3.3447	64	45.	43.07	2.0984	9
20.	27.79	3.2074	94	46.	43.61	2.0739	9
21.	27.88	3.1975	83	47.	45.14	2.0071	25
22.	29.13	3.0633	20	48.	45.64	1.9860	7
23.	30.49	2.9294	31	49.	45.91	1.9751	5
24.	30.85	2.8958	6	50.	45.94	1.9739	6
25.	31.28	2.8576	18	51.	46.33	1.9583	9
26.	31.30	2.8559	8	52.	48.28	1.8834	11

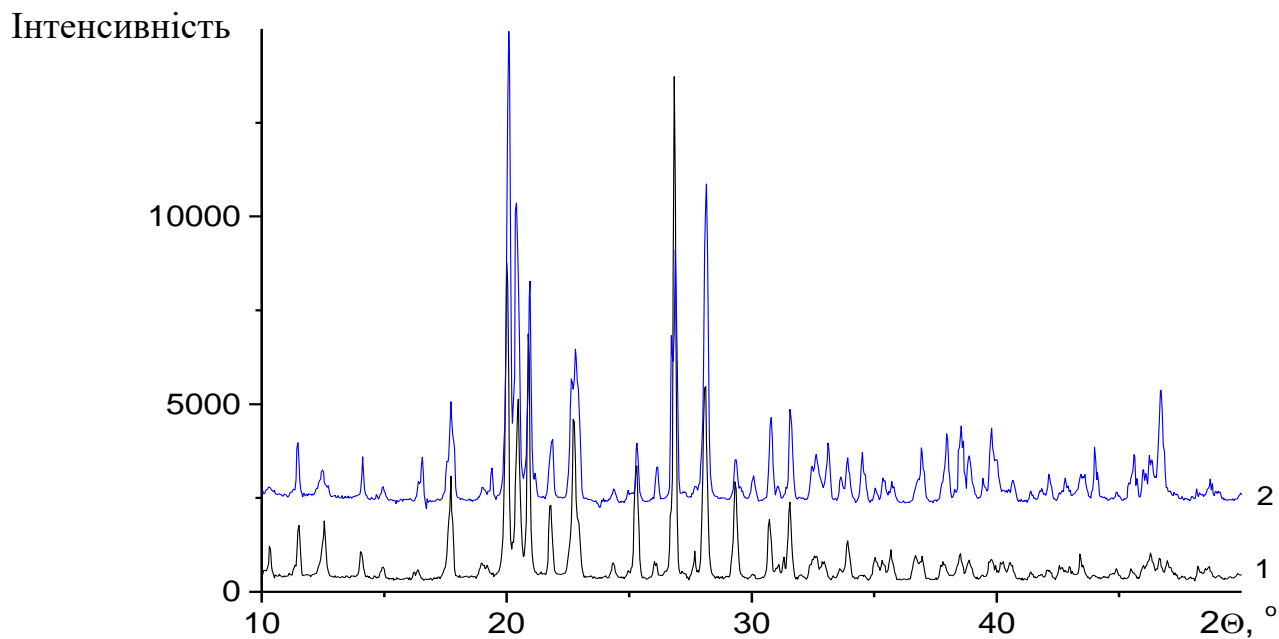


Рисунок 3.16 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з нітробензолу (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з нітробензолу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.288(4) Å, 10.864(4) Å, 14.314(5) Å; $V = 1444(1)$ Å³.

Таблиця 3.16 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з нітробензолу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.21	8.6539	8	28.	31.50	2.8378	6
2.	11.35	7.7917	15	29.	32.31	2.7684	7
3.	12.36	7.1572	14	30.	32.47	2.7548	7
4.	12.53	7.0598	4	31.	32.95	2.7160	9
5.	13.98	6.3316	8	32.	33.56	2.6684	5
6.	14.81	5.9768	5	33.	33.76	2.6524	5
7.	16.30	5.4321	6	34.	33.88	2.6436	4
8.	17.45	5.0787	3	35.	34.37	2.6069	8
9.	19.91	4.4561	100	36.	36.75	2.4435	5
10.	20.51	4.3270	5	37.	37.67	2.3857	6
11.	20.78	4.2703	34	38.	37.80	2.3779	10
12.	20.91	4.2442	4	39.	38.38	2.3432	5
13.	21.70	4.0921	15	40.	38.41	2.3414	12
14.	22.47	3.9533	13	41.	38.75	2.3221	10
15.	22.65	3.9222	36	42.	39.66	2.2708	16
16.	22.81	3.8958	14	43.	39.85	2.2602	9
17.	25.21	3.5299	12	44.	40.12	2.2459	6
18.	25.98	3.4272	6	45.	41.98	2.1502	7
19.	27.58	3.2313	4	46.	43.83	2.0637	8
20.	27.93	3.1920	31	47.	45.37	1.9971	10
21.	28.02	3.1821	42	48.	45.87	1.9766	6
22.	29.24	3.0519	14	49.	46.13	1.9662	5
23.	30.64	2.9151	18	50.	46.20	1.9634	5
24.	31.42	2.8448	6	51.	46.56	1.9489	17
25.	31.46	2.8416	6	52.	46.94	1.9341	5

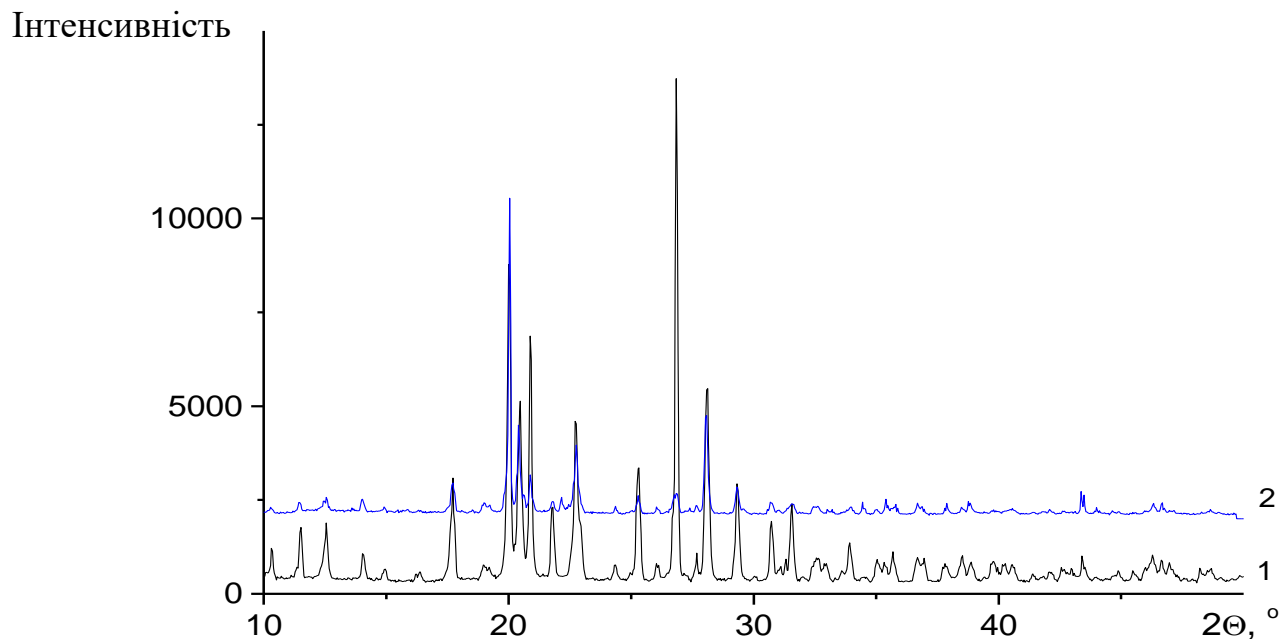


Рисунок 3.17 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з гексаметилфосфотриаміду (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з гексаметилфосфотриаміду, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Додатково спостерігаються піки при $2\Theta = 13.51^\circ$, 18.42° і 22.05° . Ці піки відносяться до продуктів деструкції Амізону або розчинника. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки $9.282(4) \text{ \AA}$, $10.849(5) \text{ \AA}$, $14.295(6) \text{ \AA}$; $V = 1439(1) \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3.17 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з гексаметилфосфотриаміду

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	12.37	7.1473	7	24.	33.91	2.6412	4
2.	12.54	7.0528	4	25.	34.42	2.6034	5
3.	13.99	6.3248	6	26.	35.00	2.5613	5
4.	17.65	5.0201	16	27.	35.37	2.5358	5
5.	18.93	4.6834	5	28.	35.66	2.5155	6
6.	19.93	4.4506	100	29.	36.62	2.4516	6
7.	20.34	4.3626	37	30.	37.73	2.3824	4
8.	20.54	4.3210	4	31.	37.85	2.3751	4
9.	20.80	4.2668	16	32.	38.45	2.3391	4
10.	21.72	4.0885	9	33.	38.79	2.3198	8
11.	22.50	3.9482	8	34.	39.69	2.2691	6
12.	22.68	3.9173	31	35.	40.18	2.2427	4
13.	22.83	3.8923	9	36.	40.50	2.2253	4
14.	25.23	3.5264	9	37.	42.03	2.1479	7
15.	26.67	3.3401	8	38.	43.34	2.0862	9
16.	26.79	3.3245	9	39.	43.47	2.0801	4
17.	27.62	3.2268	4	40.	43.88	2.0615	5
18.	27.97	3.1878	27	41.	44.69	2.0262	4
19.	28.05	3.1786	29	42.	45.44	1.9944	5
20.	29.28	3.0479	18	43.	46.61	1.9471	7
21.	30.67	2.9128	9	44.	47.01	1.9315	4
22.	32.36	2.7645	4	45.	48.51	1.8750	4
23.	32.52	2.7512	5	46.	48.60	1.8719	6

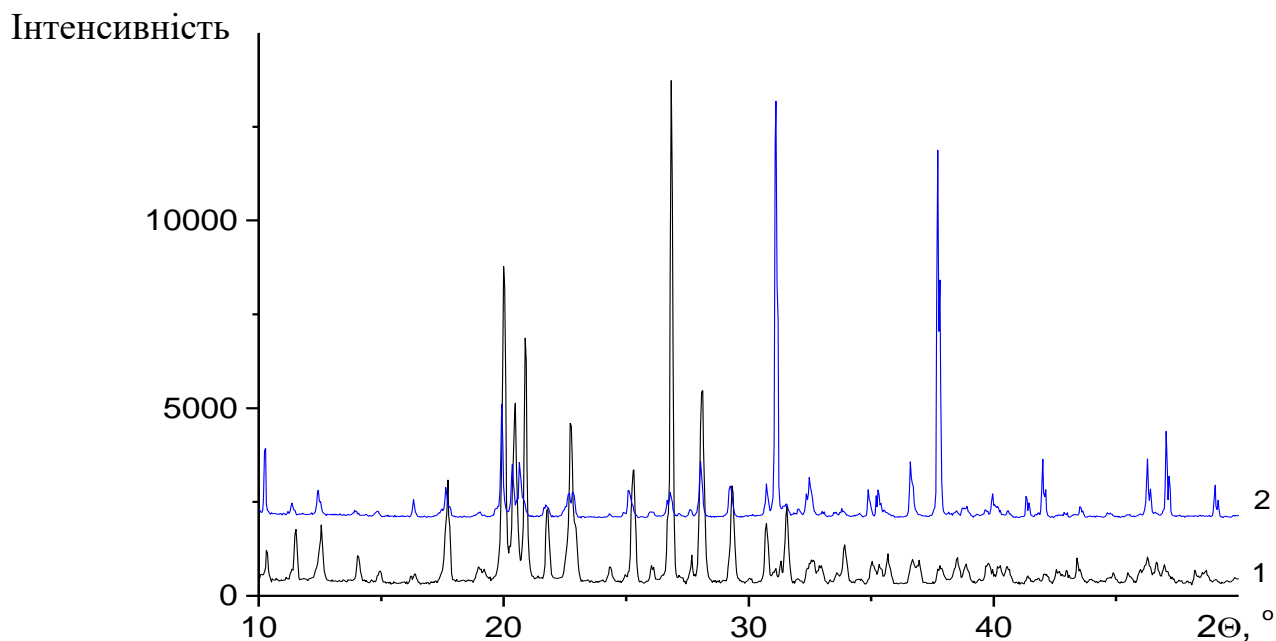


Рисунок 3.18 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1) та перекристалізованого з ацетонітрилу (2)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з ацетонітрилу, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються. Додатково спостерігається значний пік при $2\Theta = 30.95^\circ$. Це не визначений пік, але він не має відношення до Амізону, можливо сольватна оболонка йодиду. Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки $9.31(5) \text{ \AA}$, $10.89(5) \text{ \AA}$, $14.32(7) \text{ \AA}$; $V = 1452(12) \text{ \AA}^3$.

Таблиця 3.18 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з ацетонітрилу

№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2 Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.19	8.6705	24	24.	36.57	2.4554	4
2.	19.86	4.4667	54	25.	36.57	2.4553	7
3.	20.29	4.3726	30	26.	36.71	2.4461	8
4.	20.47	4.3352	5	27.	37.65	2.3870	77
5.	20.74	4.2803	12	28.	37.76	2.3806	100
6.	22.61	3.9300	8	29.	38.01	2.3656	6
7.	25.15	3.5386	7	30.	38.12	2.3590	7
8.	26.73	3.3328	6	31.	38.31	2.3477	4
9.	27.90	3.1949	12	32.	38.35	2.3450	7
10.	27.97	3.1869	13	33.	38.65	2.3277	6
11.	29.17	3.0588	13	34.	39.56	2.2760	4
12.	30.57	2.9216	53	35.	39.82	2.2618	5
13.	30.91	2.8902	83	36.	40.06	2.2489	5
14.	31.22	2.8630	45	37.	41.60	2.1691	4
15.	31.38	2.8485	22	38.	41.91	2.1539	15
16.	31.39	2.8473	25	39.	46.08	1.9681	5
17.	31.44	2.8428	19	40.	46.16	1.9650	4
18.	32.29	2.7703	12	41.	46.46	1.9529	10
19.	32.41	2.7602	12	42.	46.75	1.9413	4
20.	34.86	2.5714	9	43.	46.82	1.9386	15
21.	35.17	2.5495	6	44.	47.03	1.9308	9
22.	35.23	2.5455	5	45.	48.90	1.8612	4
23.	36.51	2.4590	16				

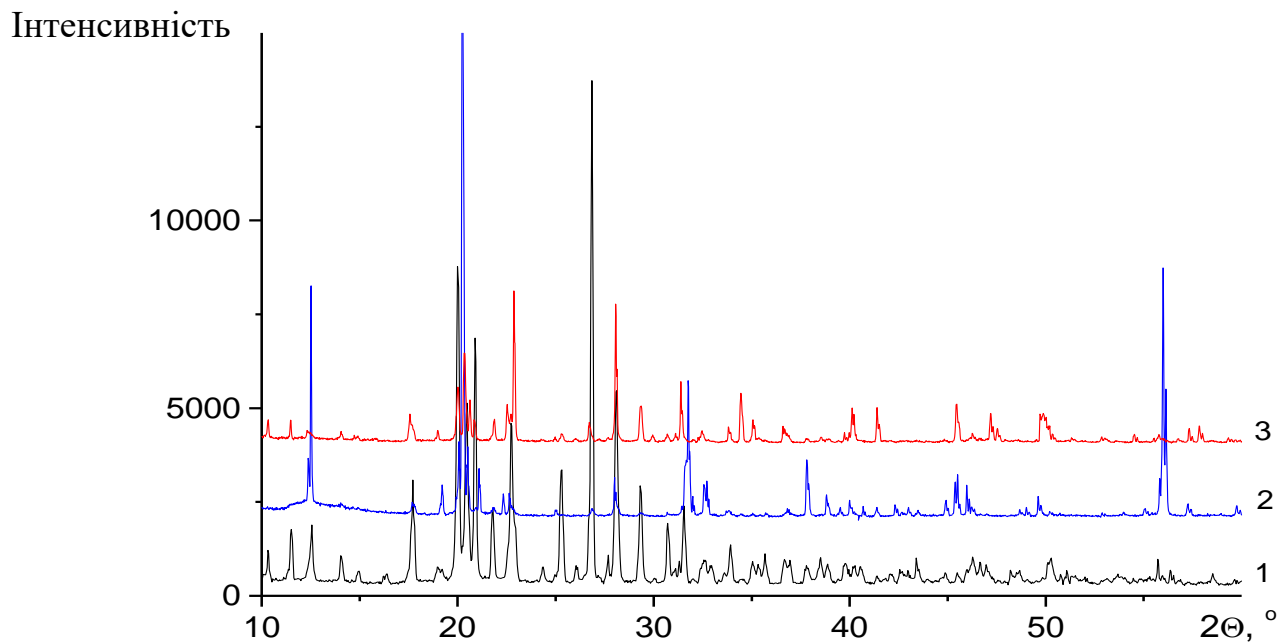


Рисунок 3.19 Рентгенограми еталонного зразка Амізону (Фармак) (1), перекристалізованого з бензонітрилу (2), та цей же зразок після термообробки при 60 °С протягом 50 днів (3)

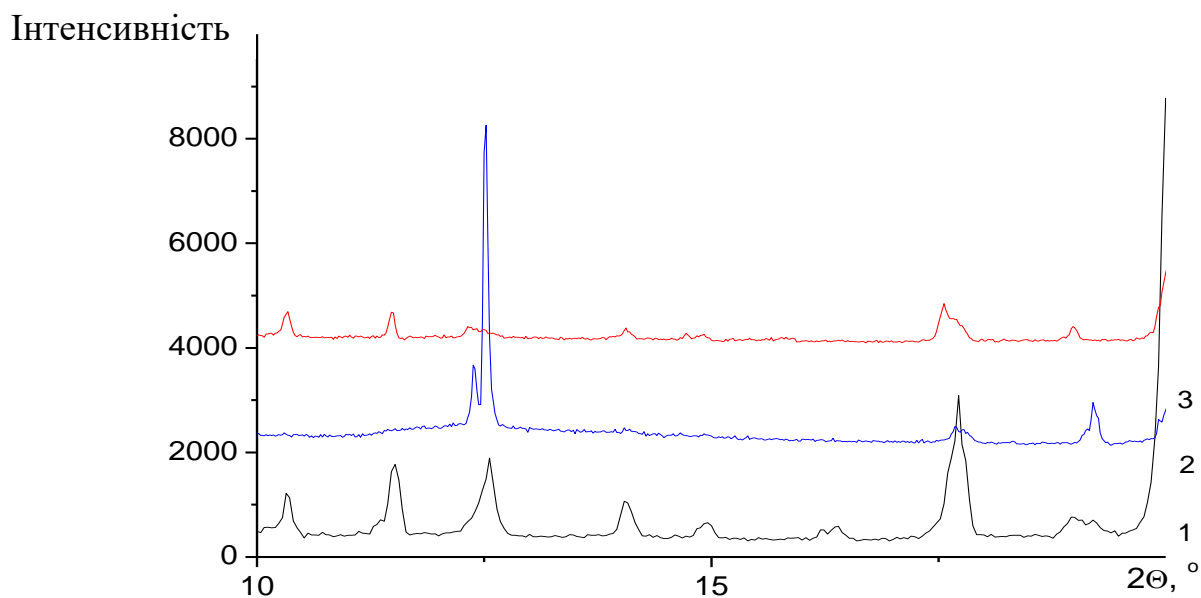


Рисунок 3.20 Область, де спостерігається суттєва різниця в рентгенограмах еталонного зразка Амізону (Фармак) (1), перекристалізованого з бензонітрилу (2), та цей же зразок після термообробки при 60 °С протягом 50 днів (3)

Позиції всіх піків отриманого зразка, перекристалізованого з бензонітрилу та після термообробки при 60 °C протягом 50 днів, співпадають з позиціями піків еталонного зразка Амізону, а інтенсивності дещо відрізняються (рис. 3.19, рис. 3.20, криві 1 і 3). Отриманий зразок характеризується орторомбічною сингонією та має параметри елементарної комірки 9.289(8) Å, 10.85(1) Å, 14.31(1) Å; $V = 1443(2)$ Å³. На зразку без термообробки деякі піки відсутні (рис. 3.19, рис. 3.20, крива 2). Це може свідчити про утворення іншої кристалічної форми.

Таблиця 3.19 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з бензонітрилу

№	2Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	12.38	7.1419	8	13.	31.99	2.7952	4
2.	12.51	7.0717	37	14.	32.56	2.7475	6
3.	19.20	4.6182	5	15.	32.73	2.7342	6
4.	20.06	4.4237	12	16.	37.82	2.3769	10
5.	20.24	4.3850	100	17.	38.82	2.3181	4
6.	20.52	4.3249	10	18.	45.39	1.9965	6
7.	21.09	4.2092	9	19.	45.50	1.9920	5
8.	22.32	3.9799	4	20.	45.98	1.9722	6
9.	22.62	3.9272	4	21.	49.62	1.8357	4
10.	28.00	3.1845	7	22.	55.82	1.6455	7
11.	31.60	2.8288	9	23.	55.99	1.6410	46
12.	31.77	2.8145	23				

Таблиця 3.20 Параметри рефлексів в інтервалі кутів 10-50° на рентгенограмі зразка Амізону, перекристалізованого з бензонітрилу та після термообробки при 60 °С протягом 50 днів

№	2Θ	d, Å	I/I ₁₀₀	№	2Θ	d, Å	I/I ₁₀₀
1.	10.22	8.6469	25	13.	33.89	2.6431	7
2.	11.35	7.7921	22	14.	34.41	2.6040	26
3.	12.36	7.1562	29	15.	34.50	2.5974	14
4.	13.98	6.3293	12	16.	35.25	2.5437	5
5.	14.82	5.9740	8	17.	36.60	2.4534	12
6.	17.64	5.0247	31	18.	36.76	2.4426	6
7.	19.92	4.4525	63	19.	39.86	2.2598	14
8.	20.32	4.3673	100	20.	40.14	2.2446	23
9.	20.79	4.2700	16	21.	41.31	2.1837	16
10.	22.48	3.9523	28	22.	41.99	2.1498	5
11.	22.67	3.9197	59	23.	45.38	1.9968	29
12.	22.81	3.8961	53	24.	45.51	1.9913	6
13.	26.65	3.3427	10	25.	46.19	1.9639	6
14.	26.77	3.3280	11	26.	46.23	1.9623	5
15.	27.94	3.1913	37	27.	46.29	1.9599	5
16.	29.26	3.0493	42	28.	47.14	1.9262	27
17.	30.64	2.9152	9	29.	47.37	1.9174	5
18.	31.00	2.8823	6	30.	47.48	1.9133	7
19.	31.32	2.8538	11	31.	47.94	1.8959	6
20.	32.32	2.7678	7	32.	49.75	1.8313	8
21.	32.50	2.7528	7	33.	49.78	1.8302	19
22.	33.79	2.6508	7				

3.3.2 Заміна аніону в Енісаміум йодиду на інші галогени

3.3.2.1 Синтез Енісаміум хлориду та Енісаміум броміду

Для вивчення закономірностей зміни будови та властивостей кристалічної решітки Енісаміум було вирішено провести синтез Енісаміум хлориду та Енісаміум броміду.

Хлорид було синтезовано по аналогії з йодидом – алкілуванням БАІНК хлористим метилом (схема 3.4).

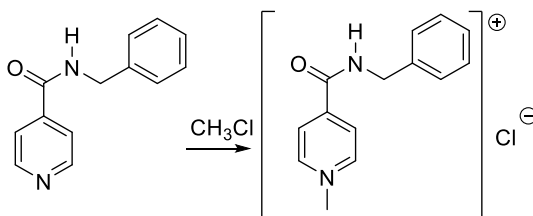


Схема 3.4 Синтез AmCl

В скляному реакторі охолодили 520 мл ацетонітрилу до 0 – 5 °С. При цій температурі розчинили хлорметан (87.8 г, 1.739 моль). Бензиламід ізонікотинової кислоти (245.78 г, 1.16 моль) і 600 мл охолодженого ацетонітрилу до 0 – 5 °С загрузили в металевий автоклав та додали розчин ацетонітрилу, насичений хлорметаном. Автоклав закривали і нагрівали до 100 °С. Суміш інкубували при цій температурі 3 години. Після цього, суміш охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш перенесли до скляної колби і охолоджували до 0 – 2 °С. Отриманий продукт відфільтрували та промивали на фільтрі 200 мл охолодженого ацетонітрилу. Продукт сушили при 40 °С протягом 12 год. Вихід 226 г 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній хлорид (75 % на БАІНК); білі кристали.

Продукт перекристалізували – 226 г 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію хлориду розчинили у суміші 265 мл 96 % етанолу і 660 мл 2-

пропанолу. Додали 4.25 г активованого вугілля. Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння, перемішували при кип'ятінні 30 хв. та відфільтрували від вугілля. Отриманий розчин самоохолодили до температури 30 °С та охолодили до 5 – 10 °С. Витримали при цій температурі, перемішуючи протягом 2 годин. Продукт відфільтрували, осад промили на фільтрі 110 мл охолодженим 2-пропанолом. Сушили при 40 °С протягом 12 год. Вихід 180.8 г 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію хлорид (60 % на БАІНК); білі кристали; т. пл. 201 – 204 °С.

Бромід було отримано реакцією обміну Енісаміум йодиду з бромідом срібла (схема 3.5).

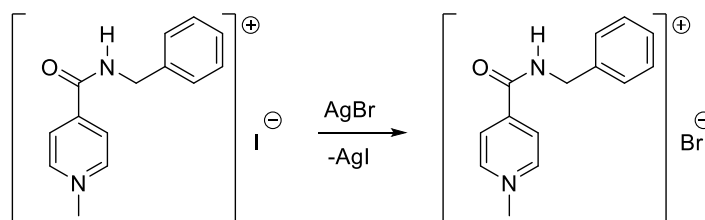


Схема 3.5 Синтез AmBr

Загрузили у скляну колбу 4-[(Бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид (57.7 г, 0.163 моль), бромистого срібла (33.77 г, 0.180 моль) і 700 мл води. Перемішували протягом 72 годин. Осад відфільтрували. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Додавали до осаду 300 мл ацетонітрилу, кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 год. Отриманий розчин самоохолодили до температури 30 °С та охолодили до 5 – 10 °С. Витримали при цій температурі, перемішуючи протягом 2 годин. Продукт відфільтрували, осад промили на фільтрі 50 мл холодним ацетонітрилом. Сушили при 40 °С протягом 12 год. Отримали 14 г 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-бромід метилпіридинію (28 % на БАІНК); білі кристали; т.пл. 192 – 195 °С.

3.3.2.2 Порівняння кристалічних структур Енісаміум хлориду, Енісаміум броміду та Енісаміум йодиду

Досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію (Am) з різними аніонами галогенів (Hal).

Органічний катіон утворюється внаслідок кватернізації нітрогену піридинового кільця у досліджуваних солях. Карбамідна група трохи некопланарна до піридинового циклу в солі з аніоном хлору та копланарна відносно ароматичного кільця в двох інших солях (торсійний кут C5—C4—C7—O1 становить -13.3 (4) $^{\circ}$ в AmCl, -1.4 (16) $^{\circ}$ в AmBr та -0.2 (8) $^{\circ}$ в AmI) (рис. 3.21).

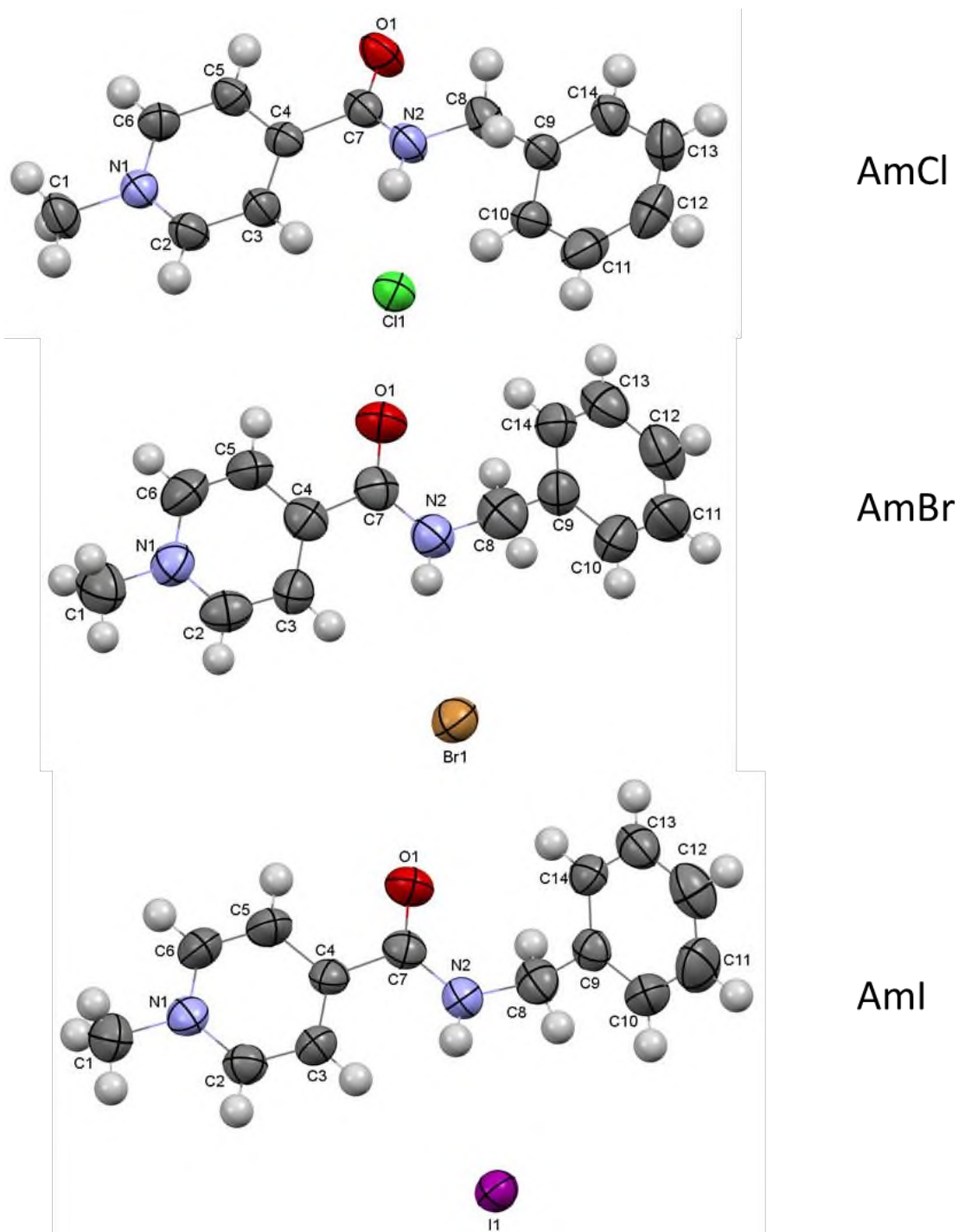


Рисунок 3.21 Молекулярні структури солей 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній галогенід. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів наведені з вірогідністю 50%

Стеричне відштовхування між карбамідним фрагментом та піридиновим циклом було виявлено в катіонах, що входять до складу трьох солей (скорочені внутрішньомолекулярні контакти: $\text{H2}\dots\text{C3} = 2.57 \text{ \AA}$, $\text{H2}\dots\text{H3} = 2.05 \text{ \AA}$ в AmCl, $\text{H2}\dots\text{C3} = 2.65 \text{ \AA}$, $\text{H2}\dots\text{H3} = 2.16 \text{ \AA}$ в AmBr та $\text{H2}\dots\text{C3} = 2.55 \text{ \AA}$, $\text{H2}\dots\text{H3} = 2.04 \text{ \AA}$ в

AmI менші за суми відповідних радіусів Ван-дер-Ваальса ($\text{H}\dots\text{C} = 2.87 \text{ \AA}$ і $\text{H}\dots\text{H} = 2.34 \text{ \AA}$, [469]).

Фенільний фрагмент бензильного замісника розташований ортогонально до карбамідного фрагменту і розвернутий навколо зв'язку $\text{N2}-\text{C8}$ ($\text{C7}-\text{N2}-\text{C8}-\text{C9}$ торсійний кут становить $-88.0 (3)^\circ$ в AmCl і $94 (1)^\circ$ в AmBr, $97.2 (6)^\circ$ в AmI, тоді як торсійний кут $\text{N2}-\text{C8}-\text{C9}-\text{C10}$ становить $-24.3 (4)^\circ$ AmCl, $104 (1)^\circ$ в AmBr, $102.6 (7)^\circ$ в AmI).

Сіль AmCl кристалізується в центросиметричній просторовій групі $\text{P2}_1/\text{n}$, тоді як солі AmBr і AmI кристалізуються в просторовій групі Сонке $\text{P2}_12_12_1$. При цьому катіон не містить асиметричного атома. Аналіз міжмолекулярних взаємодій виявив міжмолекулярний водневий зв'язок $\text{N}-\text{H}\dots\text{Hal}$ у всіх досліджуваних солях. Крім того, у кристалах AmCl виявлено низку міжмолекулярних водневих зв'язків $\text{C}-\text{H}\dots\text{Cl}$, тоді як у кристалах AmBr та AmI присутні лише два водневі зв'язки $\text{C}-\text{H}\dots\text{Hal}$ (рис. 3.22 – 3.24). Аналіз кристалічних структур AmBr і AmI показав, що вони є ізоструктурними.

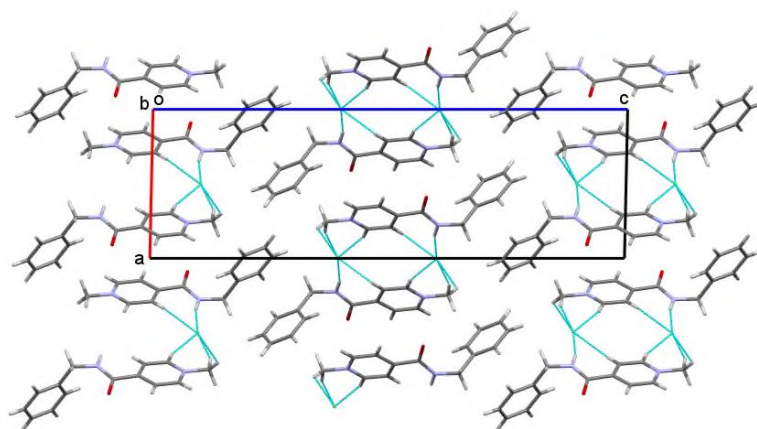


Рисунок 3.22 Упаковка AmCl в кристалі

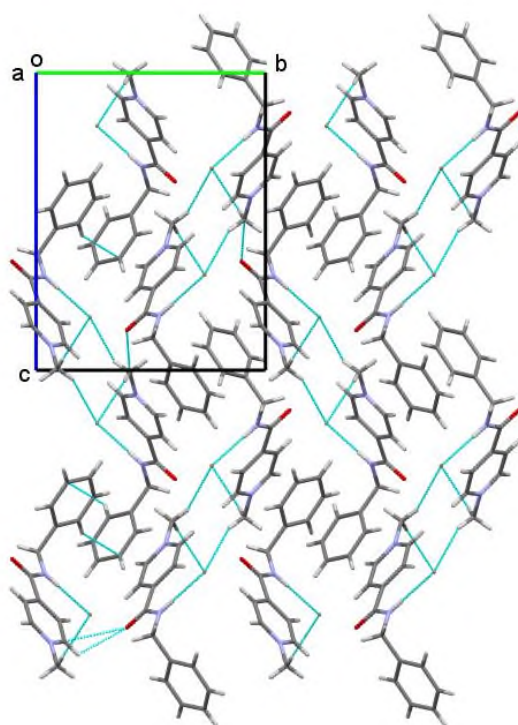


Рисунок 3.23 Упаковка AmBr в кристалі

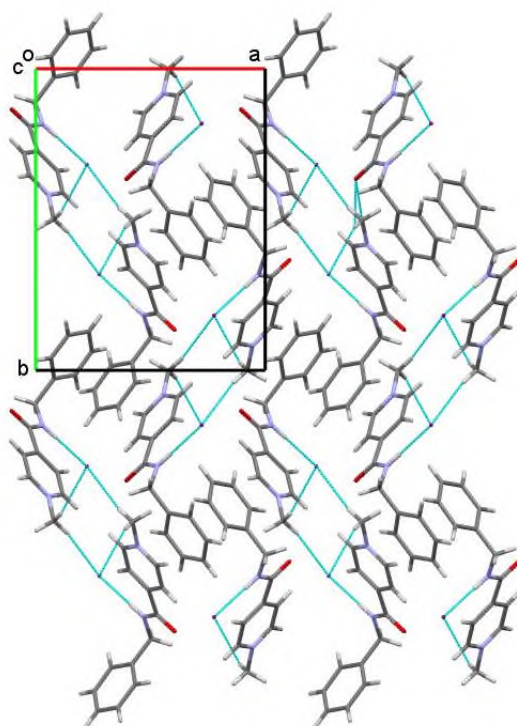


Рисунок 3.24 Упаковка AmI в кристалі

Формування міжмолекулярних взаємодій у трьох досліджуваних солях можна порівняти за допомогою аналізу поверхні Гіршфельда та 2D графіків міжмолекулярних взаємодій [470]. Поверхні Гіршфельда були отримані для катіона з використанням поверхні стандартної високої роздільної здатності, нанесеної на карту d_{norm} . Червоні плями на поверхнях d_{norm} відповідають контактам, коротшим за суму ван-дер-ваальсових радіусів найближчих атомів (рис. 3.25 – 2.27). Такі червоні плями спостерігаються на всіх атомах водню, які беруть участь у згаданих вище міжмолекулярних водневих зв'язках.

Водневі зв'язки та короткі контакти катіону, виявлені в структурах AmCl, AmBr та AmI, показані на двовимірних графіках міжмолекулярних взаємодій, представлених на рис. 3.25 – 2.27. Слід зазначити, що графіки, побудовані для катіона в структурах AmBr і AmI, дуже схожі (рис. 3.28)

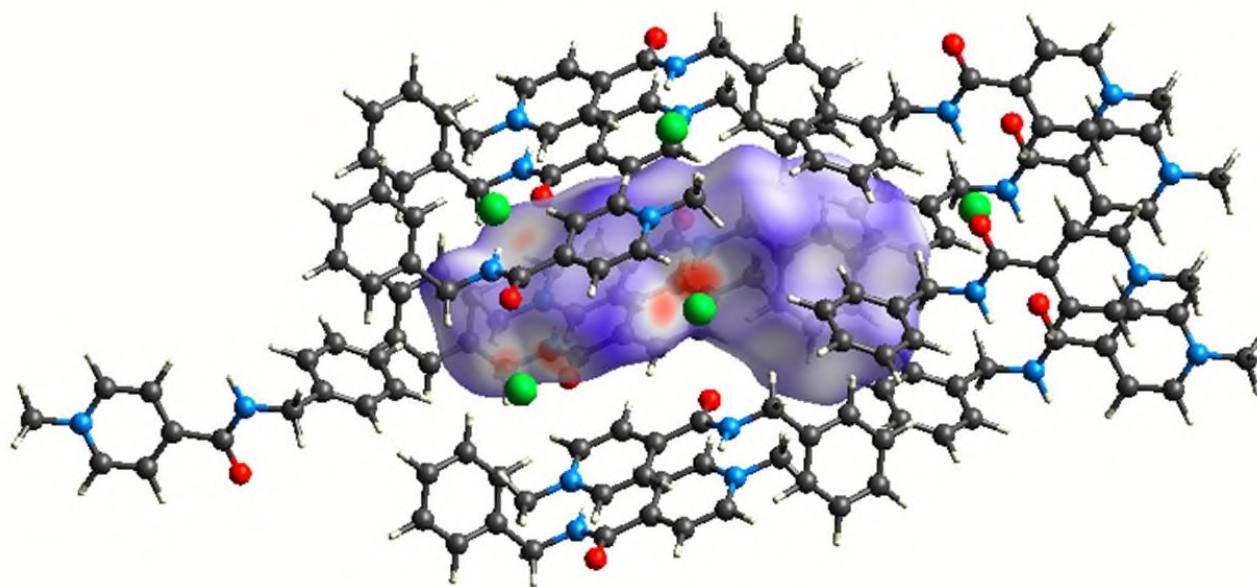


Рисунок 3.25 Поверхня Гіршфельда катіону в AmCl

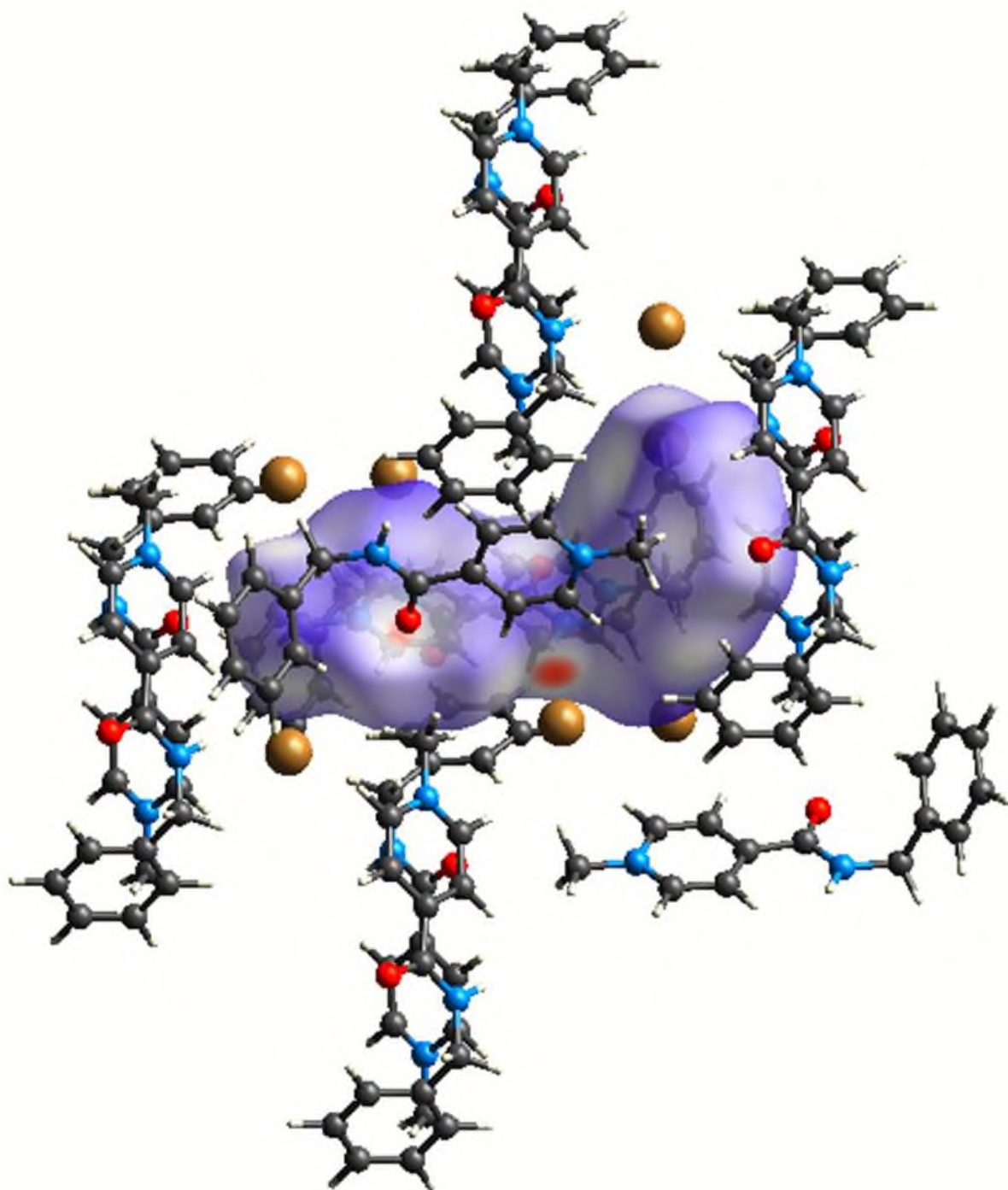


Рисунок 3.26 Поверхня Гіршфельда катіону в AmBr

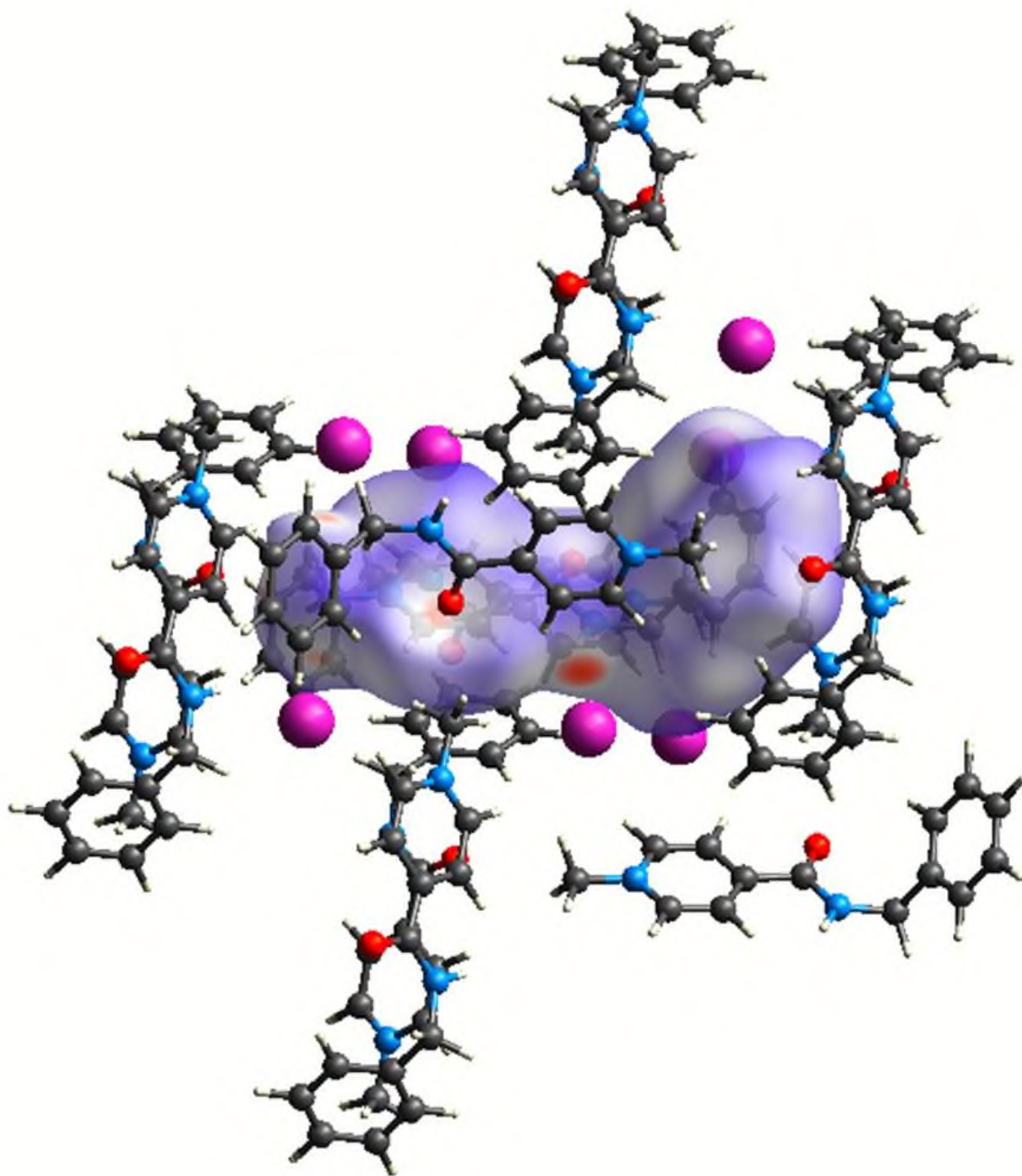


Рисунок 3.27 Поверхня Гіршфельда катіону в AmI

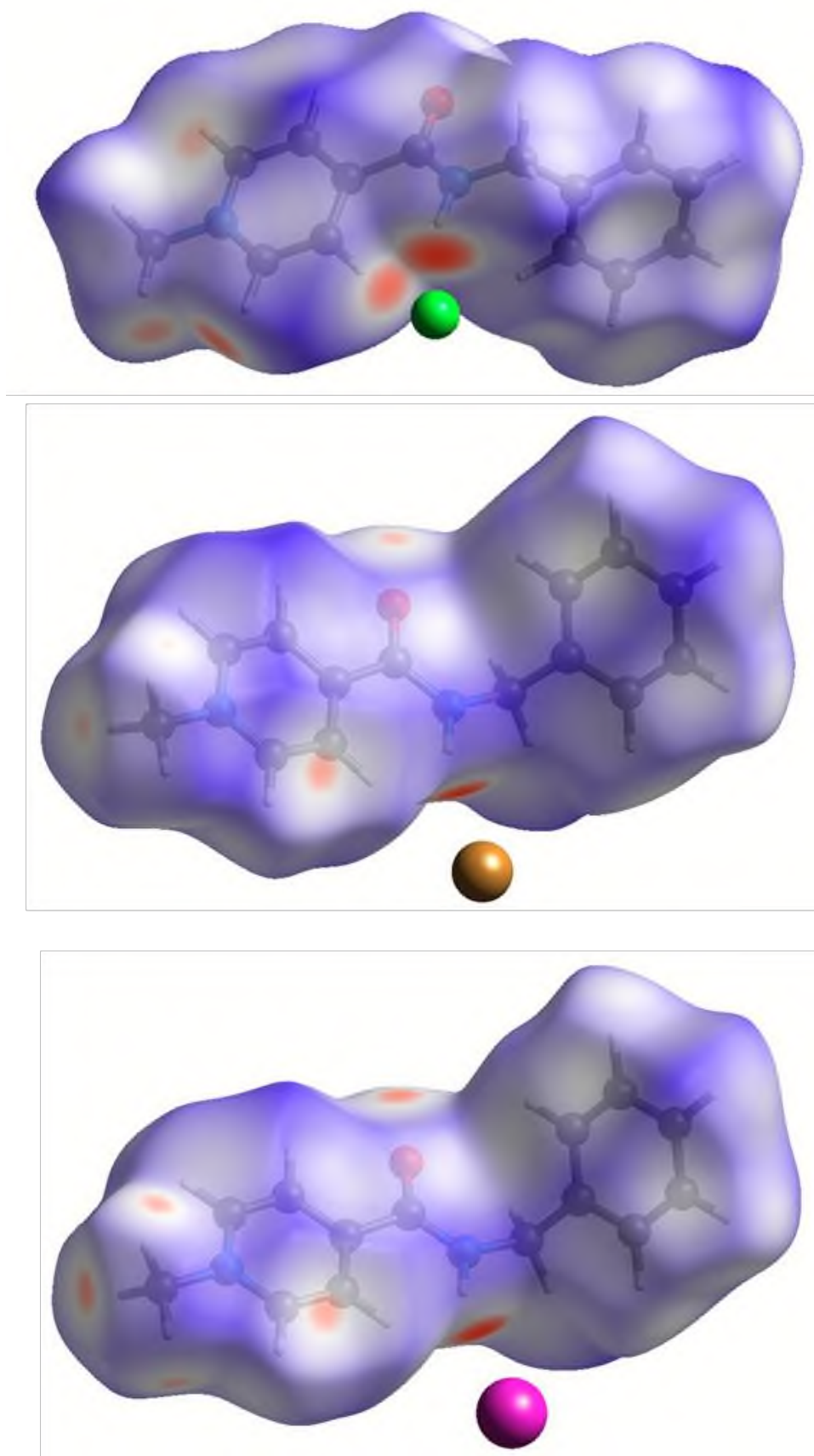


Рисунок 3.28 Поверхні Гіршфельда катіону в солях (а) AmCl, (b) AmBr і (с) AmI, відображені d_{norm}

Знайдені водневі зв'язки та короткі контакти катіонів у структурах AmCl, AmBr і AmI показано на двовимірних графіках міжмолекулярних взаємодій (рис. 3.29). Слід зазначити, що графіки, побудовані для катіонів у структурах AmBr та AmI, дуже схожі (рис. 3.29 (b і c)).

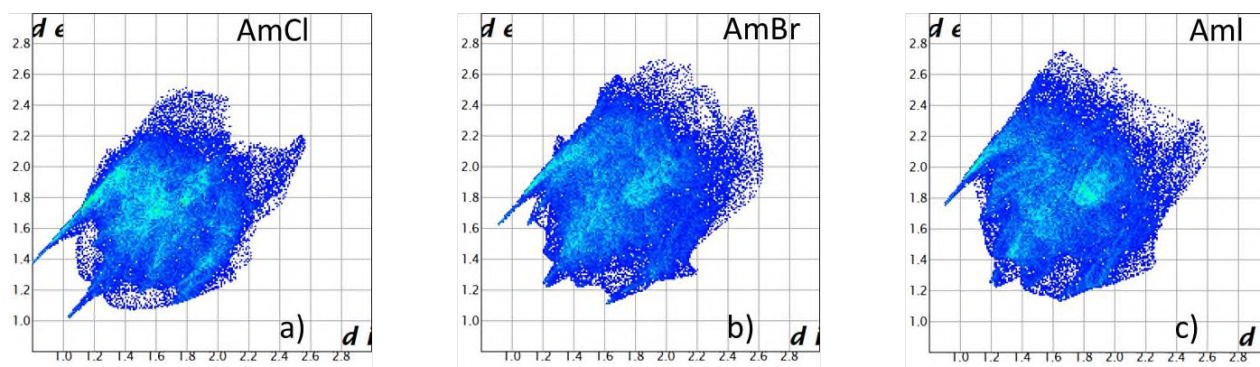


Рисунок 3.29 Двовимірні графіки міжмолекулярних взаємодій для катіону в трьох солях: (a) AmCl, (b) AmBr і (c) AmI

Основний внесок у загальну поверхню Гіршфельда (49.4 % в AmCl, 50.8 % в AmBr, 51.0 % в AmI) забезпечують короткі контакти Н...Н (рис. 3.30). Внесок С...Н/Н...С контактів набагато менший, але також значний (23.9 % в AmCl, 19.9 % в AmBr, 20.2 % в AmI). Аналогічні внески контактів Hal...Н/Н...Hal (10.2 % в AmCl, 10.5 % в AmBr, 9.9 % в AmI) і О...Н/Н...О контакти (9.4 % в AmCl, 7.6 % в AmBr, 7.9 % в AmI) трохи дивують через відсутність міжмолекулярних взаємодій Х—Н...О в досліджуваних структурах. Наявність двох ароматичних циклів в катіоні може призвести до утворення стекінг взаємодій в кристалі, але внесок С...С контактів є найменшим (2.9 % в AmCl, 6.7 % в AmBr, 6.4 % в AmI). Невеликий внесок контактів С...С узгоджується з результатами традиційного аналізу міжмолекулярних взаємодій в кристалі з використанням найкоротших відстаней між атомами, що належать сусіднім молекулам. Слід зазначити, що внесок контактів С...С більш ніж удвічі вищий в кристалах AmBr і AmI порівняно з AmCl. Це може

пояснюватися взаємною орієнтацією піридину і бензольного кільця, що належать сусіднім молекулам в кристалах AmBr і AmI.

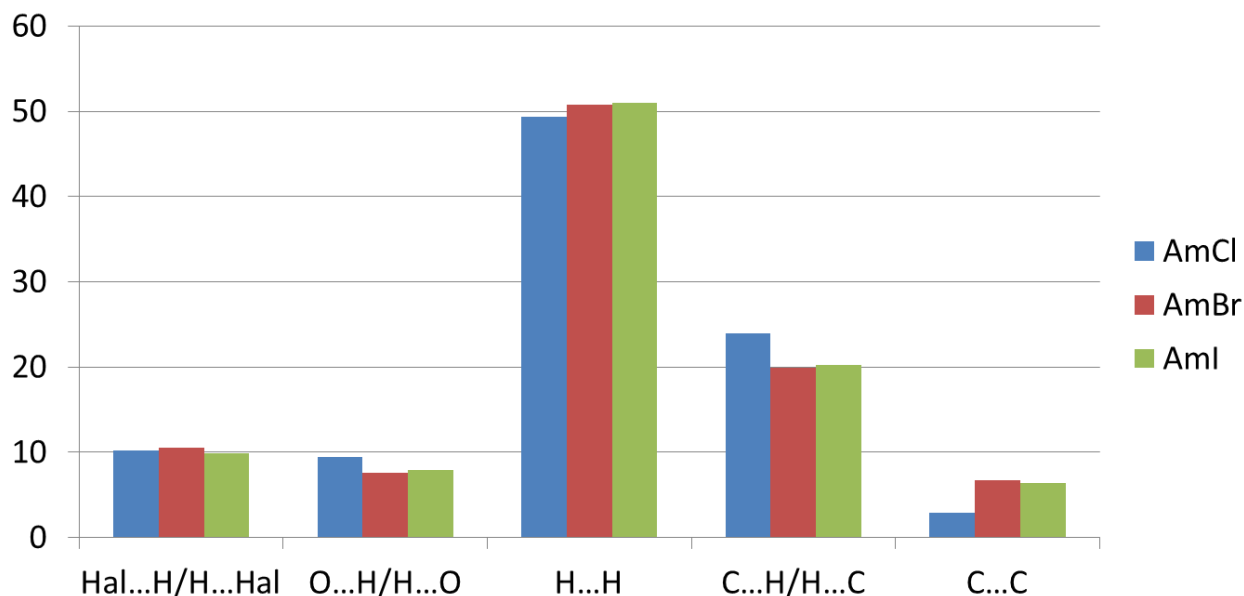


Рисунок 3.30 Внесок різних типів взаємодій у загальну поверхню Гіршфельда для катіона в трьох солях

Таким чином, за результатами дослідження структур солей Енісаміум з різними галоген-аніонами можна зробити висновок, що за структурою кристали AmBr і AmI дуже подібні між собою, а AmCl відрізняється. Що проявляється в різних фізичних властивостях – AmCl є гігроскопічною, світлочутливою та дуже розчиною у воді (1 г в < 1 мл води) речовиною, AmBr і AmI – не гігроскопічні, не світлочутливі та малорозчинні у воді (1 г в 100 – 1000 мл) речовини.

3.3.2.3 4-[(Бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід гемігідрат

4-[(Бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію бромід (AmBr) є найближчим аналогом AmI. Поліморфний скринінг, проведений для цієї солі, призвів до кристалізації броміду у вигляді напівгідрату.

Асиметрична частина елементарної комірки містить дві молекули катіона (позначаються А і В), два бромід-аніони (А і В) і одну молекулу води (рис. 3.31). Позитивний заряд катіона локалізований у кватернізованого атома нітрогена піридинового кільця.

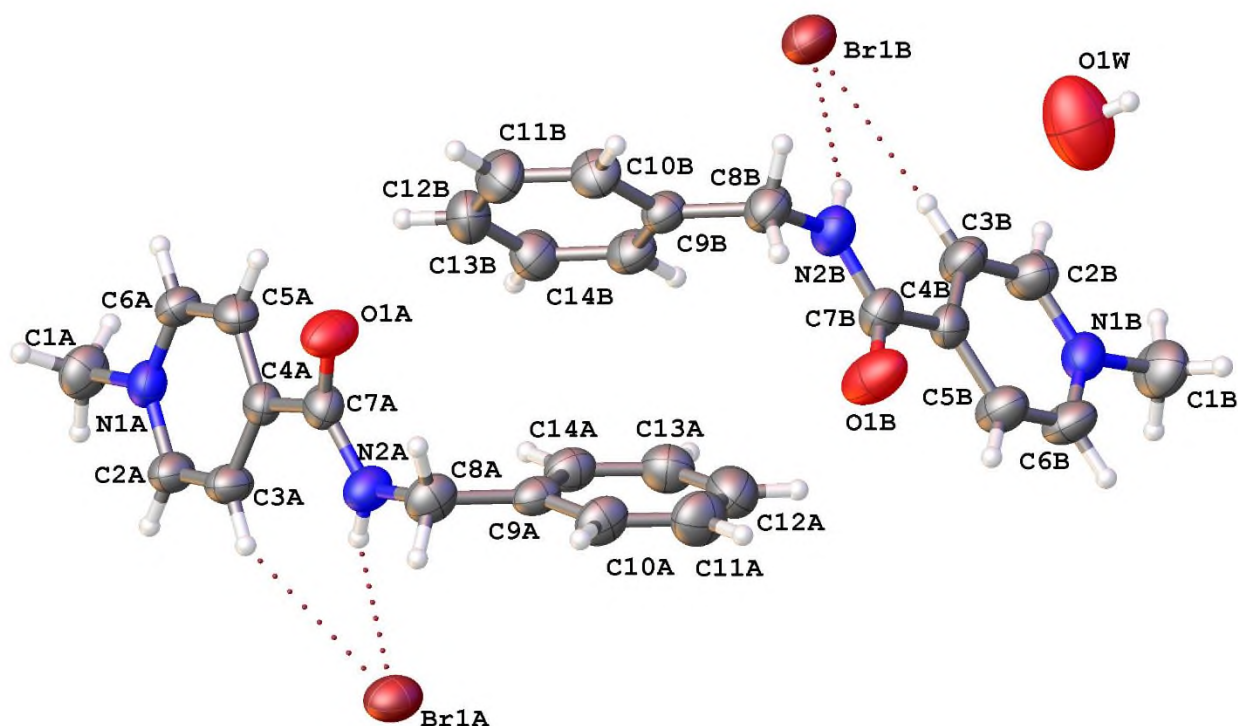


Рисунок 3.31 Молекулярна структура напівгідрату AmBr, пунктирними лініями позначені водневі зв'язки C—H...Br і N—H...Br

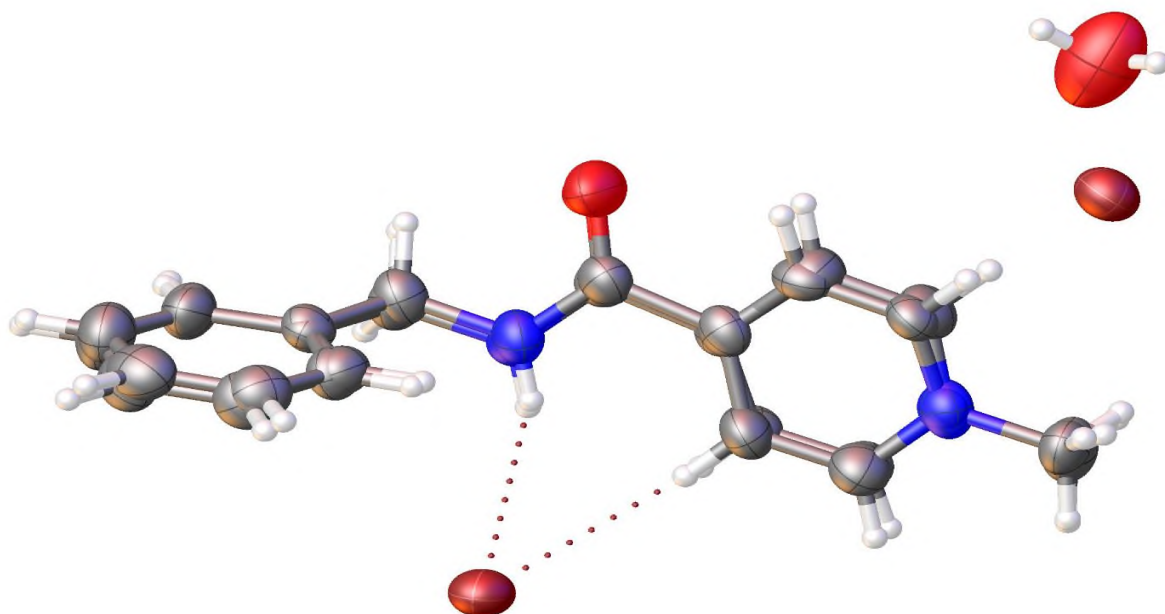


Рисунок 3.32 Порівняння молекулярної будови катіонів А і В

Карбамідна група дещо некопланарна площині ароматичного циклу, що підтверджується торсійним кутом $N2-C7-C4-C3$ (табл. 3.21). Некопланарність викликана стеричним відштовхуванням між $amideH2...H3_{pyridine}$ та $amideH2...C3_{pyridine}$, відстані між якими менші за суми відповідних радіусів Ван-дер-Ваальса ($H...H = 2.34 \text{ \AA}$, $H...C = 2.87 \text{ \AA}$ [469]). Катіони А і В мають подібні конформації бензильного замісника (Рис. 3.32). Фенільний фрагмент бензильного замісника розташований в конформації *-ac* по відношенню до зв'язку $C7-N2$ і розвернутий по відношенню до карбамідного фрагмента в обох катіонах А і В, про що свідчать торсійні кути $C7-N2-C8-C9$ і $N2-C8-C9-C10$ (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 Геометричні характеристики (\AA , град) катіонів А і В в AmBr напівгідрат

Параметр	Катіон А	Катіон В
$N1-C2, \text{\AA}$	1.343 (6)	1.323 (7)
$N1-C6, \text{\AA}$	1.330 (7)	1.329 (7)

N2—C7—C4—C3, град	17.1 (7)	-1.4 (9)
C7—N2—C8—C9, град	-102.6 (6)	-107.0 (6)
N2—C8—C9—C10, град	-168.9 (5)	-167.4 (5)
H2...H3, Å	2.11	2.04
H2...C3, Å	2.59	2.54

У кристалі катіони А і В взаємодіють з бромід-аніонами за допомогою водневих зв'язків N—H...Br. Крім того, у кристалі виявлені міжмолекулярні взаємодії C—H...Br і C—H...π. Сольватна молекула води утворює один C—H...O водневий зв'язок як акцептор протона і O—H...Br і O—H...O водневі зв'язки як донор протонів. Усі ці міжмолекулярні водневі зв'язки призводять до утворення подвійних ланцюгів, що простягаються паралельно площині (011) (рис. 3.33).

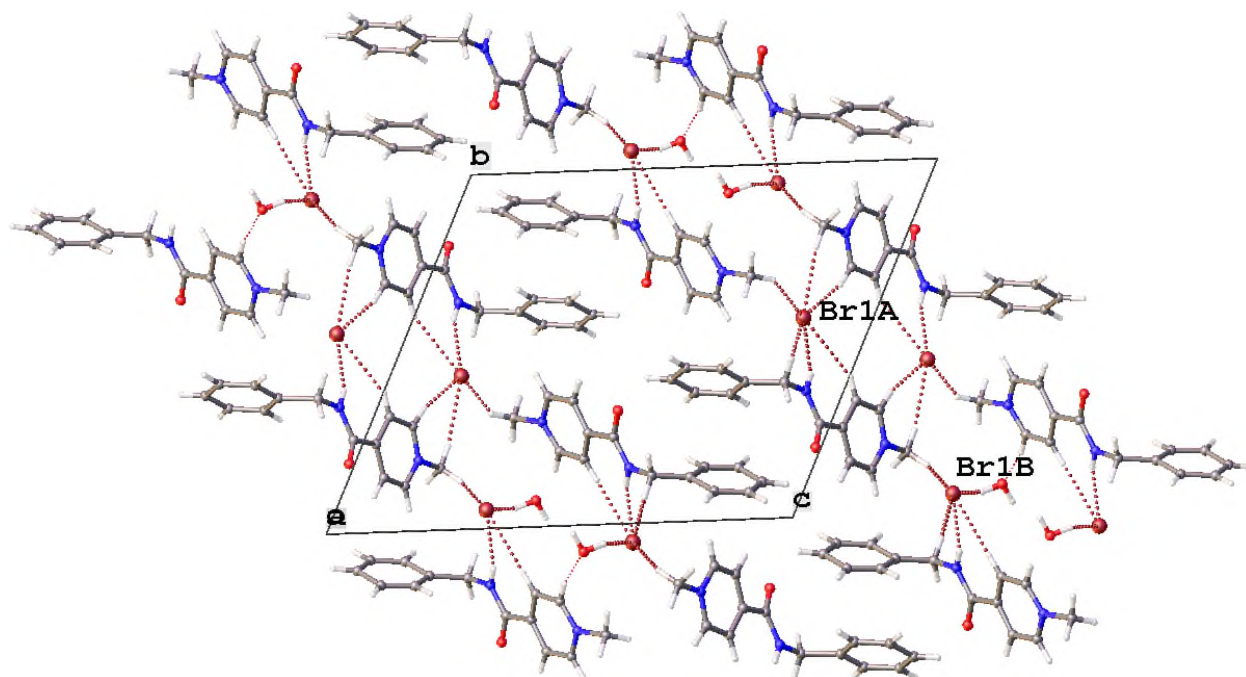


Рисунок 3.33 Кристалічна упаковка напівгідрату AmBr в кристалографічній площині (100), водневі зв'язки показані пунктирними лініями

Таким чином, нами було виділено та охарактеризовано монокристалічним та порошковим рентгеноструктурним методом напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній броміду $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$. В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі катіони та аніони з'єднують водневі зв'язки $N-H \cdots Br$. Утворення низки міжмолекулярних взаємодій $C-H \cdots Br$ і $C-H \cdots \pi$ призводить до формування подвійних ланцюгів, що простягаються паралельно площині (011).

3.3.2.4 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид з різними стехіометричними співвідношеннями катіон:йод

Для отримання нової поліморфної форми Енісаміум йодиду, ми використовували не лише різні розчинники для кристалізації, а й нестандартні методи проведення процесу кристалізації. Для цього були проведені досліди з перекристалізації з води під впливом ультразвукових хвиль. Слід зазначити, що за нормальних умов йодид 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію майже не розчиняється у воді і не кристалізується з води. У результаті ми не отримали нових поліморфних модифікацій цієї солі, але отримали дві сполуки зі співвідношенням катіон-йод, відмінним від еквімолярного [1:2 (сіль I) та 1:3 (сіль II)].

Кристалічні структури досліджуваних солей складаються з одного й того ж самого катіону 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію ($C_{14}H_{15}N_2O^+$) та різних аніонів. В асиметричній частині елементарної комірки в структурі I виявлено один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 (рис. 3.34, зверху). Нейтральна молекула I_2 знаходиться в особливому положенні по відношенню до центру симетрії, положення якого збігається з серединою зв'язку $I-I$. Таким чином, у структурі I співвідношення катіон:йод становить 1:2. Асиметрична частина елементарної комірки структури II містить два катіони (A і B), один трийодид-аніон (I_3^-) і дві половини трийодиду аніони, розташовані в особливих положеннях по

відношенню до центру симетрії (рис. 3.34, знизу). Співвідношення катіон:йод становить 1:3 в структурі II.

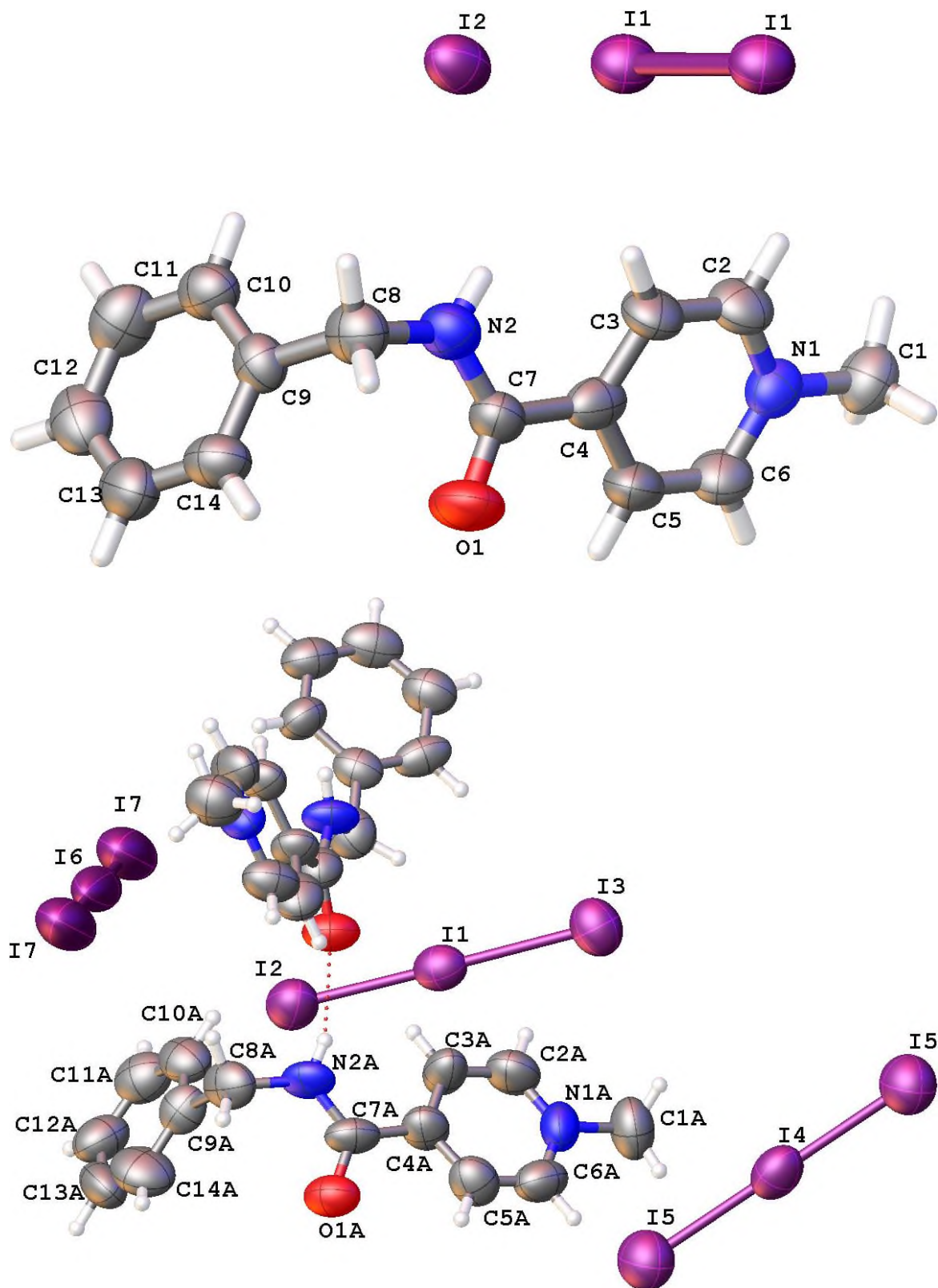


Рисунок 3.34 Сіль I (зверху) і II (знизу)

Позитивний заряд катіона локалізований на піридиновому циклі. Це призводить до подовження зв'язків N1—C6 і N1—C2 (табл. 3.22). Карбамідна група є некопланарною до площини ароматичного циклу (про що свідчать торсійні кути N2—C7—C4—C3; табл. 3.22) в результаті стеричного відштовхування між ними $\text{amideH2}\dots\text{H3}_{\text{pyridine}}$ та $\text{amideH2}\dots\text{C3}_{\text{pyridine}}$, відстані між якими менші за суми відповідних радіусів Ван-дер-Ваальса ($\text{H}\dots\text{H} = 2.34 \text{ \AA}$, $\text{H}\dots\text{C} = 2.87 \text{ \AA}$ [469]). Катіони в двох досліджуваних сполуках відрізняються конформацією бензильного замісника. Фенільний фрагмент бензильного замісника розташований у $-sc$ положенні відносно зв'язку C7—N2 в структурі I або у $+sc$ положенні у молекулі A і в ap положенні у молекулі B в структурі II (C7—N2—C8—C9 торсійні кути в табл. 3.22). Ароматичне кільце повернуте відносно карбамідного фрагмента (див. торсійні кути N2—C8—C9—C10 в табл. 3.22).

Таблиця 3.22 Геометричні характеристики (Å, град) катіонів в солях I і II

Параметр	I	II A	II B
N1—C2, Å	1.338 (10)	1.327 (19)	1.32 (2)
N1—C6, Å	1.324 (11)	1.35 (2)	1.313 (18)
N2—C7—C4—C3, град	18.1 (13)	-16 (2)	18 (2)
C7—N2—C8—C9, град	-75.0 (11)	-81 (2)	178.3 (14)
N2—C8—C9—C10, град	-77.6 (11)	-61.6 (18)	-53 (2)
H2...H3, Å	2.09	2.14	2.11
H2...C3, Å	2.55	2.61	2.57

У структурі I карбамідна група бере участь у водневому зв'язку N—H...I' між катіоном і аніоном, а карбонільний атом кисню виступає акцептором протону у дуже слабкій міжмолекулярній взаємодії C5—H...O1' (рис. 3.35, ліворуч). У

структурі II карбамідна група бере участь у водневих зв'язках N—H...O' між катіонами (рис. 3.35, праворуч). У результаті утворюються ланцюжки в кристалографічному напрямку [100]. Трійодид-аніони займають порожнини між сусідніми ланцюжками в кристалі. Крім того, в обох структурах виявлено низку слабких водневих зв'язків C—H...I і C—H... π. У структурі II катіони А і В утворюють стекінг-димери в результаті взаємодії ароматичних систем піридинового і бензольного циклів [відстань між площинами ароматичних циклів 3.45 (1) Å, зсув 1.119 Å).

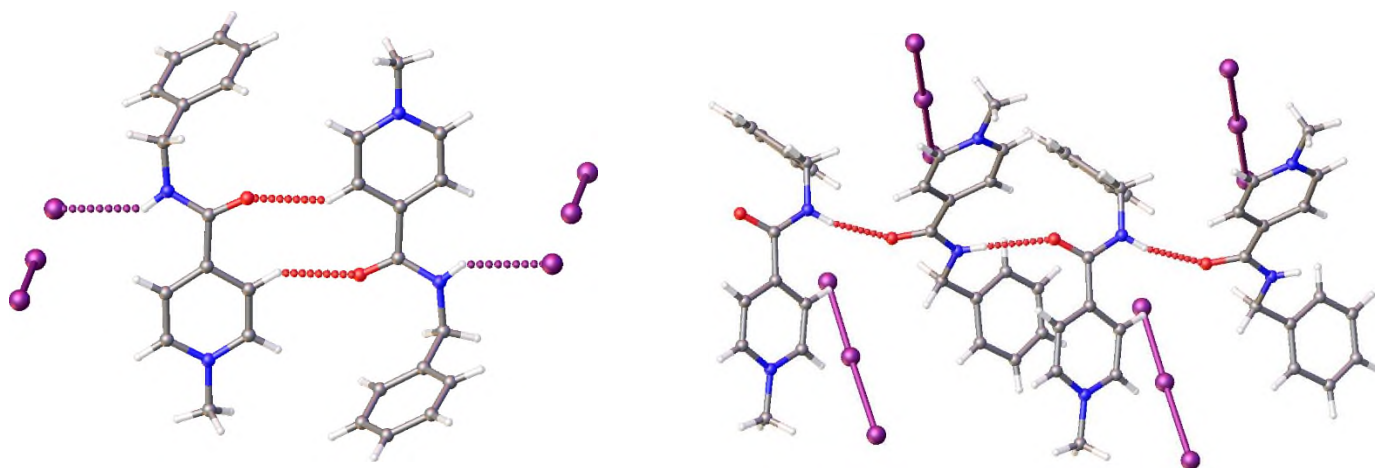


Рисунок 3.35 Утворення водневого зв'язку в структурі I (ліворуч) і II (праворуч)

Таким чином, нами було виділено та охарактеризовані дві йодисті солі, 4-[[бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, I та 4-[[бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трійодид, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, II, з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 в асиметричній частині елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трійодид-аніон (I_3^-) і дві половини трійодид-аніони (співвідношення катіон:йод 1:3). Група NH утворює водневі зв'язки N—H...I з аніоном I^- у кристалі солі I та водневі зв'язки N—H...O в кристалі солі II, де присутні лише трійодид-аніони.

Висновки до розділу 3

У результаті скринінгу 46 розчинників виявлено закономірності розчинення Амізону, а саме: Амізон не розчинний у ароматичних та аліфатичних вуглеводнях, етерах та естерах, хлорвмісних розчинниках та третинних амінах. У первинних, вторинних амінах та концентрованих мінеральних кислотах відбувається розчинення з деструкцією препарату. Амізон розчинний у апротонних розчинниках, кетонах, нітрилах та спиртах, включно з поліолами. Як правило, це розчинники з високою в'язкістю та температурою кипіння.

Одержано 11 кристалічних зразків з наступних розчинників: ацетонітрил, ацетофенон, бензонітрил, бутанол, гексаметилфосфотриамід, і-бутанол, метанол, метоксипропанол-2, нітробензол, оцтова кислота та пропіленгліколь. Вихід Амізону у цих розчинниках коливається у межах 55 – 89 %.

За результатами ІЧ спектроскопії 11 зразків Амізону встановлено, що всі зразки подібні між собою, що свідчить про відсутність сольватних форм і, можливо, що ІЧ спектроскопія також не є прийнятним методом для визначення відмінностей у кристалічних формах Амізону.

РФА аналіз цих зразків також підтвердив їх ідентичність. Проте було помічено дуже незначні відмінності у поведінці зразка, кристалізованого у бензонітрилі. Проведено додаткові експерименти, а саме, перекристалізація зразка та моментальна зйомка спектру. Контрольна частина цього зразка витримувалась протягом 50 днів при температурі 60 °C і також була досліджена методом РФА. Встановлено, що еталонний зразок та зразок, який витримувався 50 днів при температурі 60 °C, ідентичні. Зразок, який знімався одразу після перекристалізації, від них відрізняється.

Встановлено, що розчинність Амізону у пропіленгліколі становить близько 35 мас. %, а з гліцерину він не кристалізується протягом 6 місяців при концентрації більше 1000 мг/мл та температурі 5 °C. Оскільки ці розчинники дозволено використовувати у фармацевтиці як допоміжні речовини, на їх основі може бути розроблена рідка лікарська форма препарату.

Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). AmCl кристалізується в центросиметричній просторовій групі $P2_1/n$, тоді як AmBr і AmI утворюють кристали з просторовою групою Сонке $P2_12_12_1$. Кристали AmBr і AmI є ізоструктурними. Катіон і аніон зв'язані водневим зв'язком $N-H...Hal$. Аналіз поверхні Гіршфельда використовувався для порівняння різних типів міжмолекулярних взаємодій у трьох досліджуваних структурах.

За структурою кристалу AmBr і AmI дуже подібні між собою, а AmCl відрізняється. Що проявляється в різних фізичних властивостях – AmCl є гігроскопічною, світлочутливою та дуже розчиною у воді (1 г в < 1 мл води) речовиною, AmBr і AmI – не гігроскопічні, не світлочутливі та малорозчинні у воді (1 г в 100 – 1000 мл) речовини. Ця різниця у властивостях є дуже суттєвою та важливою при формуляції твердих готових лікарських форм.

Було синтезовано та досліджено монокристалним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній бромід ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$). В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води. У кристалі водневі зв'язки $N-H...Br$ виявлені між катіоном та аніоном. Утворення низки міжмолекулярних взаємодій $C-H...Br$ і $C-H...H_2O$ призводить до формування подвійних ланцюжків, що простягаються паралельно площині (011).

Було синтезовано та досліджено не описані раніше дві йодисті солі, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, I та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трийодид, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, II, з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 в асиметричній частині елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трийодид-аніон (I_3^-) і дві половини трийодид-аніони (співвідношення катіон:йод 1:3). Група NH

утворює водневі зв'язки N–H...I з аніоном I^- у кристалі солі I та водневі зв'язки N–H...O в солі II, де присутні лише трийодид-аніони.

Результати цих досліджень АФІ Енісаміум наразі використовуються при розробці готових лікарських форм на виробництві АТ «Фармак» (додаток А).

Висловлюю щіру подяку лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАНУ за співпрацю в рентгеноструктурному дослідженні монокристалів та дослідженні порошкової рентгенівської дифракції.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Статті:

1. **Rudiuk V.V.**, Shaposhnik A.M., Baumer V.M., Levandovskiy I.A., Shishkina S.V. 4-[(Benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium bromide hemihydrate: X-ray diffraction study and Hirshfeld surface analysis. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2022. Vol. 78. P. 496–499. doi:10.1107/S2056989022003784. Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q3. *Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення синтетичних експериментальних досліджень, оформлення результатів, написання статті.*

2. Shishkina S.V., Shaposhnik A.M., Baumer V.M., **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A. 4-[(Benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium halogenide salts: X-ray diffraction study and Hirshfeld surface analysis. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2022. Vol. 78. P. 114–119. doi:10.1107/S2056989021013505. Журнал цитується наукометричною базою Web of Science та SCOPUS. Q3. *Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення синтетичних експериментальних досліджень, оформлення результатів, написання статті.*

3. **Rudiuk V.V.**, Shaposhnik A.M., Baumer V.M., Levandovskiy I.A., Shishkina S.V. Salts of 4-[(benzylamino)carbonyl]-1-methylpyridinium and iodide anions with different cation:iodine stoichiometric ratios. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 2021. Vol. 77. P. 1219–1223. doi:10.1107/S2056989021011300. Журнал цитується наукометричною базою Web of

Science та SCOPUS. Q3. *Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення синтетичних експериментальних досліджень, оформлення результатів, написання статті.*

Тези доповідей:

4. Shaposhnyk A.M, **Rudiuk V.V.**, Levandovskiy I.A., Baumer V.M., Margitich V.M. Crystal structures of Enisamium halogenides // 62 *Konwersatorium Krystalograficzne Polish Crystallographic meeting*, Edycja on-line, 24-25 June, 2021. P. 170-171. *Особистий внесок здобувача – проведення синтетичних експериментальних досліджень, обробка одержаних результатів, написання і подання тез.*

РОЗДІЛ 4. АФІ ДЕЗЛОРАТАДИН

4.1 Загальна інформація про субстанцію Дезлоратадин

Активний фармацевтичний інгредієнт Дезлоратадин – синтетичний препарат, що є похідним піперидину та належить до групи антигістамінних препаратів III покоління. За хімічною будовою він є активним метаболітом Лоратадину.

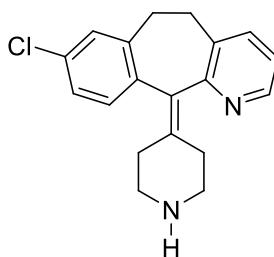


Схема 4.1 Формула Дезлоратадину

Після перорального прийому Дезлоратадин селективно блокує периферичні H_1 -гістамінові рецептори, оскільки субстанція майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Численні дослідження показали, що крім антигістамінної активності Дезлоратадин продемонстрував свої протиалергічні та протизапальні властивості. Встановлено, що Дезлоратадин пригнічує каскад різних реакцій, які лежать в основі алергічного запалення, а саме:

- виділення прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-13;
- виділення прозапальних хемокінів, таких як RANTES;
- продукцію супероксидного аніону активованими поліморфноядерними нейтрофілами;
- адгезію і хемотаксис еозинофілів;
- експресію молекул адгезії, таких як Р-селектин;
- IgE-залежне виділення гістаміну, простагландину D_2 і лейкотрієну C_4 ;
- гострий алергічний бронхоспазм та алергічний кашель у дослідженнях на тваринах.

АФІ Дезлоратадин має монографію в Європейській фармакопеї [471], тобто ця субстанція допущена на ринок Європейського союзу та має певні жорсткі вимоги до якості. В монографії окремо прописано, що Дезлоратадин проявляє поліморфізм, але вимог до певної кристалічної форми немає.

4.2 Синтез субстанції Дезлоратадин

В літературі описано єдиний спосіб отримання АФІ Дезлоратадин з АФІ Лоратадин (схема 4.2) [472, 473]. З точки зору собівартості це правильний шлях – споживання Лоратадина в світі на порядок більше, ніж Дезлоратадина, відповідно собівартість Лоратадина в 3 – 5 разів менше Дезлоратодину, плюс Дезлоратадин отримується в одну хімічну стадію, що теж економічно вигідно. З точки зору якості – це теж виправдано, тому що як вихідну сировину використовують не хімічну сировину, а фармацевтичну – АФІ Лоратадин, що вже відповідає фармацевтичним вимогам якості.

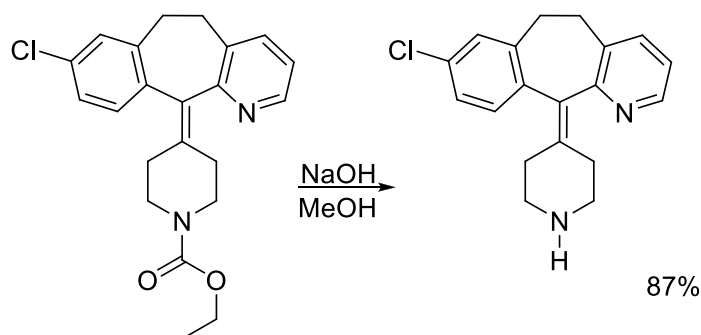


Схема 4.2 Синтез Дезлоратадина

Для зняття етилкарбоксильної групи з азоту піперидину використовують сильні основи – натрій гідроксид або калій гідроксид, в якості розчинника

використовуються різні спирти. Дослідним шляхом було підібрано оптимальну систему для проведення реакції – натрій гідроксид та метанол.

Для отримання АФІ фармакопейної якості фінальну очистку проводять шляхом кристалізації. Підібрано було оптимальний розчинник – етилацетат.

Технологічні параметри були відпрацьовані в лабораторних умовах, після чого було проведено трансфер та масштабування двохстадійної технології на промислову схему.

Стадія отримання субстанції Дезлоратадин технічний

В реактор об'ємом 500 л, обладнаний мішалкою, зворотним холодильником і термометром, загрузили 22 кг (550 моль) гідроксиду натрію та 80 л метилового спирту. Реакційну масу підігріли при інтенсивному перемішуванні до температури 75 – 80 °С і провели витримку при цій температурі до повного розчинення луку (приблизно 1 год.).

Після розчинення твердого залишку розчин охолодили до 45 – 50 °С і завантажили 20 кг (52 моль) Лоратадину. Масу нагріли до 80 – 85 °С і витримали при заданій температурі і інтенсивному перемішуванні 3 години. По закінченню витримки масу в реакторі примусово охолодили до 45 – 50 °С, холодильник увімкнули як прямий, знизили тиск в системі до 30 – 40 мм. рт. ст. і відігнали близько 40 л метанолу з реакційної суміші. Після відгонки розчинника встановили в системі атмосферний тиск та додали до утвореної маси 200 л води очищеної. Реакційну суміш охолодили при перемішуванні до 10 – 15 °С і витримали при цій температурі 1 годину.

Реакційну масу фільтрували, продукт добре віджали, потім промили п'ятьма порціями води очищеної по 30 л.

Отримали 23 кг сирого продукту, який висушували при 60 °С, доки вміст вологи в субстанції становитиме не більше 0.5 %. Отримали 14 кг сухого технічного Дезлоратадину, що складає 87 % від теоретичного в перерахунку на Лоратадин.

Стадія отримання Дезлоратадину фармакопейного

В реактор об'ємом 250 л, обладнаний мішалкою, зворотним холодильником і термометром, помістили 14 кг сухого технічного Дезлоратадину, 70 л етилацетату та

0.35 кг вугілля активованого. Включили мішалку; масу підігрівали до температури 77 – 79 °C і перемішували при цій температурі (температура кипіння суміші 78 °C) 1.5 години. Після витримки вугілля відфільтрували. Розчин самоохолодили при інтенсивному перемішуванні до температури 50 – 55 °C, потім примусово охолодили до 4 °C і витримали при цій температурі 1 годину.

Осад, що утворився, фільтрували, добре віджали і промили на фільтрі двома порціями по 20 л охолодженого етилацетату та висушували при температурі 60 °C протягом 4 годин.

Отримали 10 кг сухого Дезлоратадину фармакопейного, що складає 71 % в перерахунку на взятий технічний Дезлоратадин і 62 % в перерахунку на вихідний Лоратадин.

Таблиця 4.1 Витратні норми сировини на одиницю продукції у виробництві Дезлоратадину

№ п/п	Назва сировини/матеріалів	Кількість на 1 кг продукту
1	Лоратадин	2 кг
2	Натрію гідроксид	2,2 кг
3	Метанол	6,4 кг (8 л)
4	Етил ацетат	9,9 кг (11 л)
5	Вода очищена	35 кг (35 л)
6	Вугілля активоване	0,035 кг

Таким чином, ця технологія синтезу субстанції Дезлоратадин була розроблена та впроваджена в серійне виробництво на АТ «Фармак» (додаток А).

4.3 Перекристалізація субстанції Дезлоратадин

В рамках вивчення перекристалізації використовувалися два зразки різних промислових серій АФІ Дезлоратадин виробництва АТ «Фармака» (зразки 40 та 41).

Для вирішення поставлених завдань отримали низку зразків із наданих субстанцій:

- 40Г – зразок 40, перекристалізований з гексану
- 40ЕА – зразок 40, перекристалізований з етилацетату
- 40П – пресування зразка 40
- 40ГП – пресування зразка 40Г
- 41В – зразок 41, перекристалізований з води
- 41Г – зразок 41, перекристалізований з гексану
- 41Р – зразок 41 з розплаву
- 41ХФ – зразок 41, перекристалізований з хлороформу
- 41ХФП – пресування з 41ХФ
- 41П – пресування 41

Отримані моделі структур, визначені монокристалічним методом, були використані для розрахунків за методом Рітвельда. Спочатку такі розрахунки були виконані для субстанцій, перекристалізованих з розчинників, зазначених вище, оскільки знайдених структур поліморфів було достатньо тільки для цих рентгенограм. Результати розрахунків за методом Рітвельда наведені в таблиці 4.2. Можна бачити, що всі ці субстанції є двофазними і містять поліморфи 1 і 2. Співвідношення поліморфів явно залежить від використаного розчинника. У табл. 4.2 результати розташовані в порядку зменшення масового змісту поліморфу 1 (пресовані зразки перекристалізованих субстанцій, наведені в табл. 4.2, будуть розглянуті пізніше). За цими даними можна побудувати наступний ряд:

Хлороформ > Гексан > Етилацетат > Вода > Розплав

Згідно з цим рядом, максимальний вміст поліморфу 1 утворюється при перекристалізації з хлороформу, максимальний вміст поліморфу 2 виходить при кристалізації розплаву. Швидкість кристалізації також різна для різних розчинників.

У деяких зразках (40EA, 41B, 41P) спостерігаються мікродеформації в структурі (вказані у відсотках деформованих осередків в останній колонці в знаменнику дробу, прочерк там означає відсутність мікродеформацій).

Таблиця 4.2 Результати розрахунку дифрактограм досліджених зразків Дезлоратадину за методом Рітвельда*

Зразок	a, Å	b, Å	c, Å	b,°	V, Å³	Пр. гр.	Середній розмір кристалів, нм/мікродеформація
	(або вміст фаз у мас. %)						
CCDC=GENHEX (- 173.15 °C) (поліморф 1)	6.9336(12)	11.998(2)	9.4691(16)	107.365(2)	751.826	P2 ₁	
40EA поліморф 1, 20 °C	7.077(6)	12.108(4)	9.554(5)	108.04(8)	778.5(8)	P2 ₁	
41B (40EA_hot) поліморф 2, 20 °C	7.7524(10)	12.1187(15)	8.9818(12)	110.615(14)	789.80(18)	P2 ₁	
40ХФ	Поліморф 1 – 77(1)% Поліморф 2 – 23(1)%						31/- 10/-
40ХФП	Поліморф 1 – 60(1)% Поліморф 2 – 40(1)%						27/0.58 17/0.65
41Г	Поліморф 1 – 46(1)% Поліморф 2 – 64(1)%						35/- 34/-
41ГП	Поліморф 1 – 76(1)% Поліморф 2 – 24(1)%						24/0.49 30/0.50
41ЕА	Поліморф 1 – 20(1)% Поліморф 2 – 80(1)%						24/0.40 37/0.15
41В	Поліморф 1 – 14(1)% Поліморф 2 – 86(1)%						19/1.3 20/–
41Р	Поліморф 1 – 9(1)% Поліморф 2 – 91(1)%						27/0.3 32/0.4
40, 41 Поліморф 3	13.996(1)	12.095(1)	9.5283(8)	105.332(6)	1555.5(2)	P2 ₁	
40	Поліморф 1 – 45(1)% Поліморф 2 – 10(1)% Поліморф 3 – 45(1)%						36/– 27/– 44/–
40П	Поліморф 1 – 55(1)% Поліморф 2 – 17(1)% Поліморф 3 – 28(1)%						31/0.54 32/0.53 51/0.80
41	Поліморф 1 – 39(1)% Поліморф 2 – 13(1)% Поліморф 3 – 48(1)%						36/– 24/– 39/–
41П	Поліморф 1 – 52(1)% Поліморф 2 – 19(1)% Поліморф 3 – 28(1)%						32/0.54 26/– 38/0.78

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

У разі використання етилацетату перекристалізація проводилася природним охолодженням гарячого розчину, і, мабуть, внаслідок високої температурної залежності розчинності, на початковій стадії кристалізація проходила занадто швидко і нерівноважно, тому деяка частина кристалів містила дефекти та інші порушення структури. При кристалізації з води, в якій Дезлоратадин розчиняється дуже добре навіть при кімнатній температурі, в процесі упарювання утворюється сиропоподібна рідина, яку доводилося перемішувати, щоб почалася кристалізація. Внаслідок високого пересичення кристалізація протікала лавиноподібно і швидко, в результаті цього помітна частина кристалів у зразку 41В також містили мікродеформації. З тієї ж причини мікродеформації спостерігаються при використанні розплаву, в якому кристалізація протікає практично ментально при охолодженні до точки плавлення. Зазначимо, що з жодного розчинника (крім зазначених, перевіряли також ацетонітрил, метанол, етанол, ізопропанол) не вдалося отримати якийсь один поліморф у чистому вигляді, продукт кристалізації завжди складався з суміші двох поліморфів.

4.4 Вивчення поліморфізму субстанції Дезлоратадин

4.4.1 Поліморфи 1 та 2

В літературі існують дані про одну модифікацію Дезлоратадина, поліморфна форма 1 (CCDC=GENXEX), структура якої визначена монокристалним методом при низькій температурі [474]. У роботі зазначається, що даний поліморф отриманий перекристалізацією з етилацетату. Крім того, у патентній літературі знайдено відомості про другий поліморф, який може бути отриманий з розплаву Дезлоратадину у вигляді порошку [475]. Оскільки для досягнення мети даної роботи знання структури обох поліморфів було вкрай важливим, були зроблені спроби отримання кристалів кожного поліморфу як перекристалізацією з різних розчинників, так і з розплавів. Знайдено, що прийнятні для монокристалного дослідження кристали поліморфу 1 можуть бути отримані з розчинів етилацетату і гексану. Кристали поліморфу 2 з розплаву виходили занадто низької якості.

Декілька кращої якості кристали поліморфу 2 виходили з розчинів, в яких досягається велике пересичення Дезлоратадину, внаслідок якого кристалізація проходить лавиноподібно з сиропоподібної в'язкої рідини, даючи порошок в основній масі, але деяка кількість кристалів все ж таки утворюється. До таких розчинників, в першу чергу, відносяться вода та хлороформ. Структури обох отриманих перекристалізацією з розчинників поліморфів були визначені монокристалічним методом (структура поліморфу 1 також була необхідна, оскільки описані в літературі результати низькотемпературного експерименту ($T = -173.15^{\circ}\text{C}$) мають параметри елементарної комірки, які дуже відрізняються від таких при кімнатній температурі і непридатні для розрахунків порошкових рентгенограм за методом Ритвельда. Отримані параметри елементарної комірки для обох поліморфів наведені в табл. 4.2, основні кристалографічні дані та результати уточнення - в табл. 4.3. В обох структурах збережена нумерація атомів, дана в оригінальній роботі (CCDC = GENXEX). Порівняння результатів, отриманих для зразка 40EA, з літературними даними показало, що молекула, знайдена в 40EA, є інвертованою по відношенню до такої в (CCDC = GENXEX).

Будова молекул у поліморфах 1 і 2 показана на рис. 4.1 та 4.2, на яких показані також інвертовані структури молекул 1 і 2. У кожному поліморфі молекула містить 4 планарні фрагменти: (а) хлорбензольне кільце (атоми C11, C8–C13), (б) піридинове кільце (N1, C1–C5) ; (в) диметилбутеновий фрагмент (C1, C13–C16, C19) і (г) центральна частина піперидинового фрагмента (C16, C17, C18, C19), що знаходиться в обох структурах в транс-конфігурації. Конденсований трицикл складається з двох плоских фрагментів (а) і (б), двогранний кут між якими становить 55.9° в поліморфі 1 і 57.0° в поліморфі 2, при цьому атом C7 в обох поліморфах лежить в площині (а), а атоми C6 та C14 лежать одночасно у площинах (а) та (б), тобто по лінії цих атомів трицикл зазнає зламу. Взаємне розташування планарних фрагментів можна також характеризувати коротким списком торсійних кутів, наведених у табл. 4.4. Молекула Дезлоратадину не містить хіральних центрів, тому поліморфізм цієї сполуки є конформаційним і обумовлений різним

розташуванням диметилбутенового фрагмента (в) щодо площин (а) і (б). За даними табл. 4.4 можна відзначити, що в парах (1-1-інв) і (2-2-інв) однойменні торсійні кути в межах точності відрізняються тільки знаком, що природно для вихідної та інвертованої структур.

Таблиця 4.3 Основні кристалографічні дані та результати уточнення для поліморфів 1 і 2 Дезлоратадину*

	Поліморф 1	Поліморф 2
Емпірична формула	$C_{19}H_{19}ClN_2$	
M_r , а.о.м	310.81	
T , К	293(2)	
λ (MoK α), Å	0.71073	
Сингонія, просторова група	Моноклінна, $P2_1$	
Параметри решітки (Å, °)	a = 7.060(5), b = 12.103(5), c = 9.559(4), β = 108.17(6)	a = 7.7524(10) b = 12.1187(15) c = 8.9818(12) β = 110.615(14)
Об'єм комірки V , Å ³	776.1(7)	789.80(18)
Z	2	
Густина d_x , г/см ³	1.330	1.307
Коеф. осл. μ (MoK α), мм ⁻¹	0.244	0.240
F_{000}	328	
Розміри кристалу, мм	0.61×0.15×0.06	0.70×0.15×0.06
Інтервал кутів, °	3.47≤ θ ≤26.00	2.99≤ θ ≤25.99
Межі індексів	-8≤h≤8, -14≤k≤14, -11≤l≤7	-8≤h≤9, -14≤k≤14, -9≤l≤11
Віддзеркалень вимірюваних/незалежних	3544/2512 (R_{int} =0.0960)	5123/2753 (R_{int} =0.0647)
Повнота охоплення, %	96.1	95.2
Пропускання T_{max}/T_{min}	0.985/0.865	0.986/0.850
Метод уточнення	Повноматричний МНК по F^2_{hkl}	
Даних/параметрів у МНК	2512/200	2753/203
S	0.963	0.963
R-фактори по спостер. відб. ($I > 2\sigma_I$)	$R_1=0.0681$, $wR^2=0.1297$	$R_1=0.0495$, $wR^2=0.0813$
R-фактори по всім відбиттям	$R_1=0.1983$, $wR^2=0.2093$	$R_1=0.1245$, $wR^2=0.1149$
Параметр Флека	0.2(2)	0.32(11)
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$, ел./Å ³	0.212/-0.146	0.122/-0.110

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

Таблиця 4.4 Значення деяких торсійних кутів в різних поліморфах Дезлоратадину*

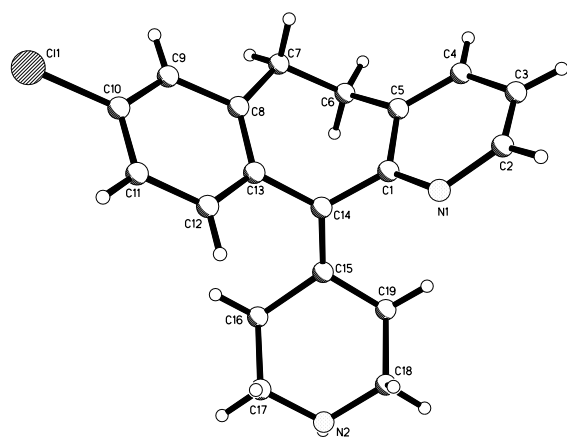
Кут, град\поліморф	1	1-інв	2	2-інв
C9–C8–C7–C6	-173.3	173.8	174.3	-174.3
C8–C7–C6–C5	-58.9	59.1	62.8	-62.9
C7–C6–C5–C4	-111.0	114.0	109.3	-109.2
C8–C13–C14–C15	-122.3	123.1	127.7	-127.5
C13–C14–C15–C16	3.5	-4.6	-6.3	6.4

* Розрахунки зроблені в лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів»

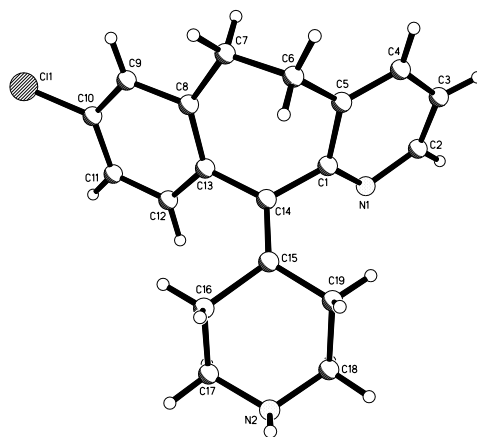
При цьому значення кутів, близькі до $\pm 0^\circ$ та $\pm 180^\circ$, свідчать про планарність фрагмента даних чотирьох атомів. Такі значення характерні для кутів C9–C8–C7–C6 (атоми C6 та C7 лежать у площині (а)) та C13–C14–C15–C16 (фрагмент (в) є планарним). Кути, не характерні для планарних фрагментів, в поліморфах 1 і 2 також близькі по абсолютній величині і характеризують розворот одного планарного фрагмента щодо іншого, тобто розворот (б) по відношенню до (а) характеризується кутами C8–C7–C6–C5 та C7–C6–C5–C4, а кут C8–C13–C14–C15 характеризує розворот (в) по відношенню до (а).

Як вже зазначалося, основною відмінністю між поліморфами 1 і 2 Дезлоратадину є розташування диметилбутенового фрагмента (в) щодо трициклу, а планарні фрагменти трициклу розташовуються приблизно однаково один щодо одного, лінія зламу трициклу проходить через атоми C6 і C14. Таким чином, можна припустити, що молекула Дезлоратадину може мати чотири конфігурації, крім інвертованих структур, і ці конфігурації можуть давати не менше 4 поліморфних модифікацій. Одним із цих поліморфів є структура 1 і еквівалентна їй інвертована структура CCDC=GEHNEH, другим поліморфом – структура 2. Більше число

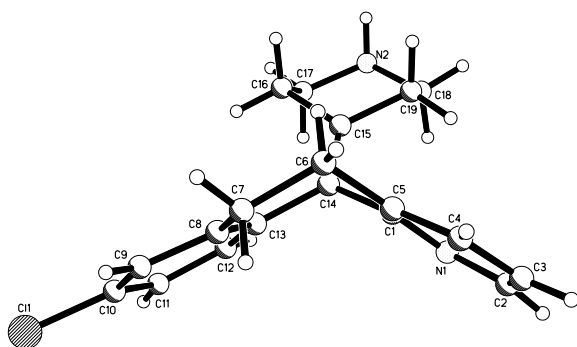
поліморфів можливе у разі кристалізації молекул двох різних конфігурацій в одній структурі.



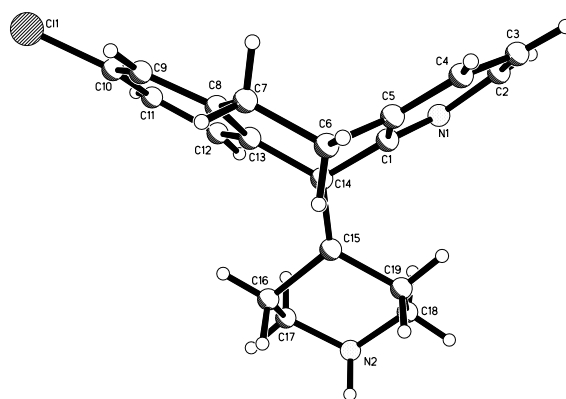
а



в



г



г

Рисунок 4.1 Конфігурація молекули Дезлоратадину в поліморфі 1: а) у кристалі 40ЕА; б) те саме, вид зверху; в),г) у CCDC=GENXEX

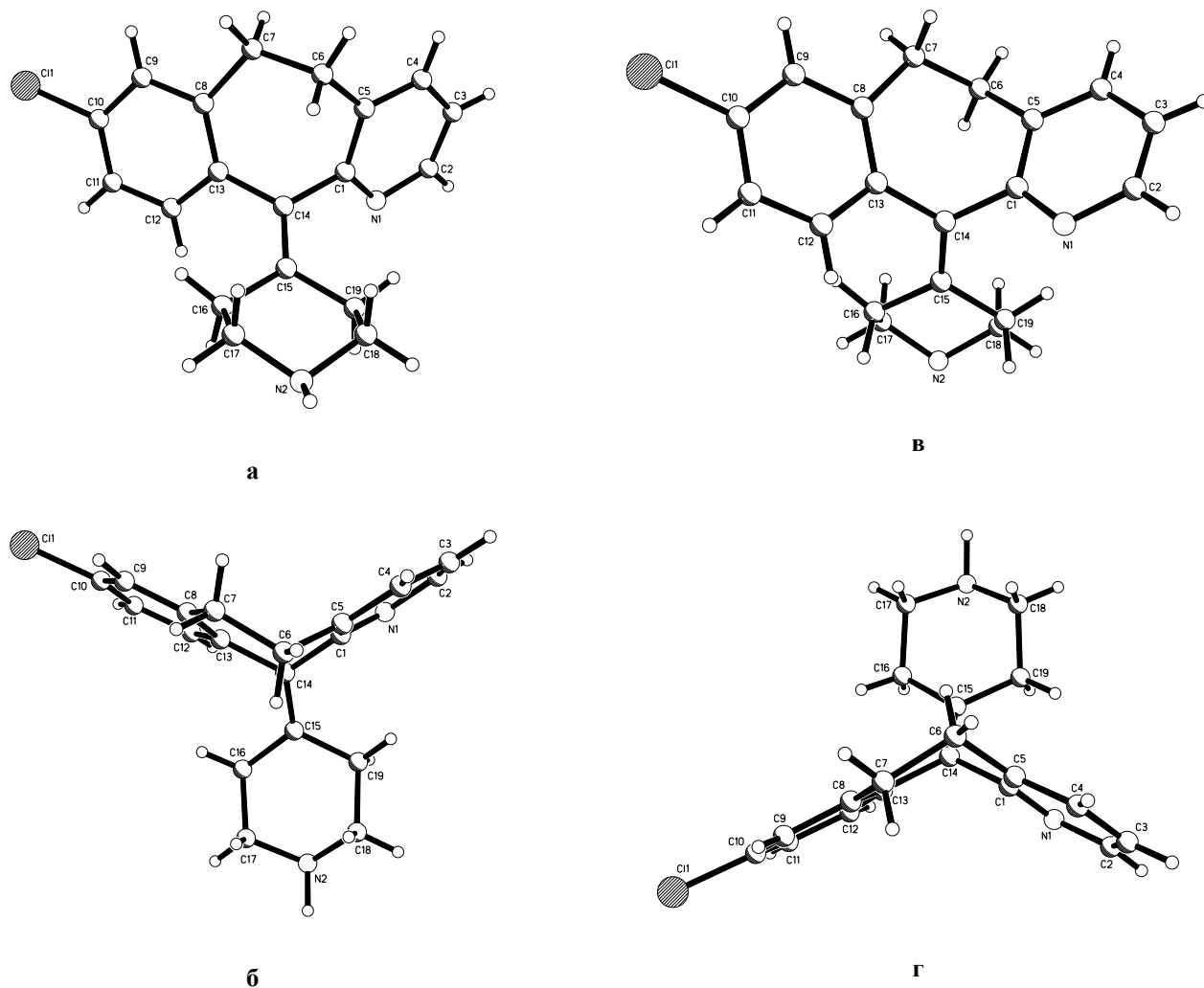


Рисунок 4.2 Конфігурація молекули Дезлоратадину в поліморфі 2: а) у кристалі 41В; б) те саме, вид зверху; в),г) інвертована структура

4.4.2 Вихідна субстанція та третій поліморф Дезлоратадину

Спроба розрахунку рентгенограм вихідних субстанцій 40 та 41 з використанням структурних даних за поліморфами 1 і 2 показала, що на обох рентгенограмах спостерігаються лінії домішок, інтенсивність яких можна порівняти з інтенсивностями ліній двох основних фаз. Перевірка також показала, що ці лінії не відповідають вихідній сировині Лоратадину. Виділення цих ліній в окремий масив і перевірка за програмами індикування показали, що ці лінії відповідають одній фазі з елементарною коміркою вдвічі більшого об'єму в порівнянні з поліморфами 1 або 2. Цю фазу не вдалося отримати перекристалізацією, тобто еталонної рентгенограми

фази не було. Тому для рішення структури була використана різницева крива, отримана при грубому уточненні рентгенограми зразка 41, після деякої додаткової обробки. Зрозуміло, що внаслідок низької якості такої «експериментальної» рентгенограми та об'єктивних обмежень методу порошкового розшифрування (у незалежній частині елементарної комірки знаходиться дві молекули, при цьому перевищується допустима кількість атомів, що підлягають знаходженню) важко було розраховувати на отримання досить точної моделі структури. Після оптимізації передбачуваних варіантів структури (поєднання по два з чотирьох конформерів у двох можливих просторових групах) був відібраний прийнятний варіант структури поліморфу 3, який був використаний для оцінки кількісного складу вихідних субстанцій. Його можна вважати приблизним, так як аналіз структури виявляє у ньому наявність коротких міжмолекулярних контактів. У цьому поліморфі незалежна частина елементарної комірки містить одну інвертовану молекулу поліморфу 1 і одну молекулу поліморфу 2 (рис. 4.3, табл. 4.2).

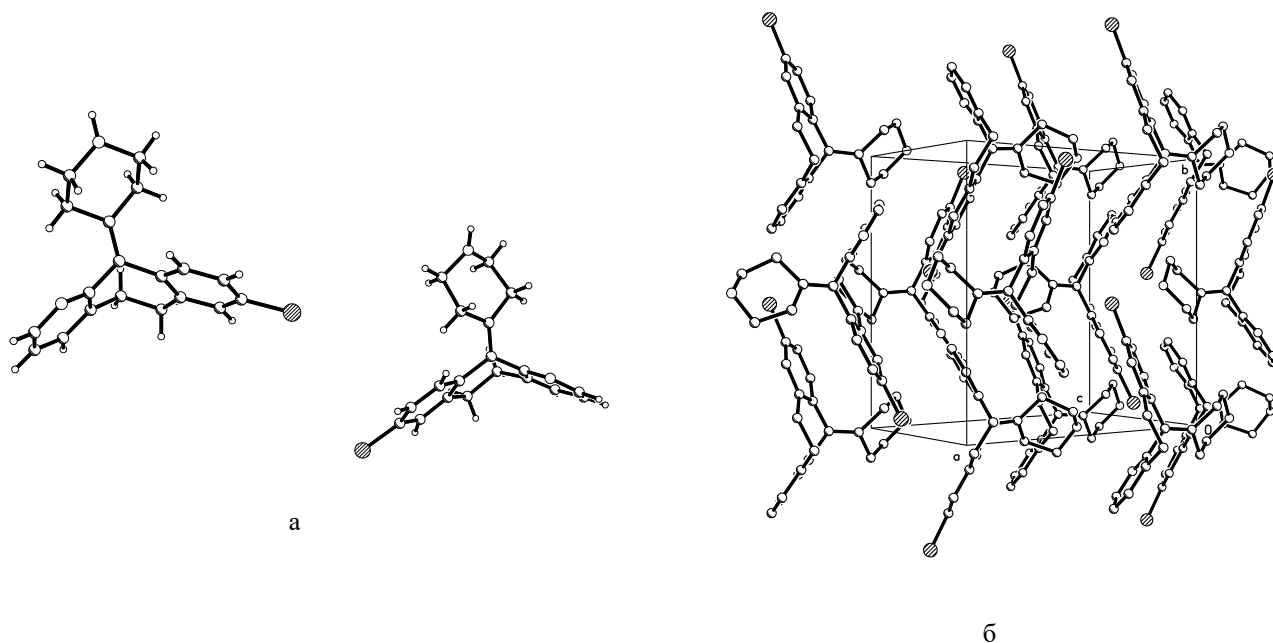


Рисунок 4.3 Структура поліморфу 3 (а – базисні молекули структури; б – упаковка молекул у комірці, атоми гідрогену не показані)

4.4.3 Пресування та вихідна субстанція Дезлоратадину

Зразки 40ХФП, 41ГП, 40П і 41П були досліджені для виявлення процесів, що протікають у субстанціях при пресуванні таблеток, оскільки на рентгенограмах таблеток Едем, виробництва АТ «Фармак», не вдалося надійно виявити лінії фаз Дезлоратадину, так як вміст останнього в таблетках надто малий (5 мг на таблетку). Перше, що помітно на рентгенограмах всіх пресованих субстанцій – це значне падіння інтенсивності відбиттів і відносне зростання фону, в порівнянні з вихідними субстанціями (рис. 4.4 та 4.5). Це означає, що основним процесом, що протікає під час пресування, є аморфізація Дезлоратадину, тобто перетворення кристалічного порошку на субстанцію з неупорядкованим розташуванням молекул. Другим процесом, який спостерігається на всіх пресованих зразках, є поява мікродеформацій, які можна вважати першою стадією аморфізації. Третьою відмінністю між вихідними субстанціями та їх пресуванням, є зміна масового співвідношення поліморфів. Так, з даних табл. 4.2 випливає, що найбільше зменшення масового змісту спостерігається для поліморфу 3 у вихідних субстанціях. Не можна сказати, що його зменшення пов'язане зі значенням щільності (відомо, що поліморфні фазові переходи під тиском часто пов'язані з перетворенням менш щільного поліморфу на більш щільний), так як за результатами уточнення порошкових рентгенограм значення густини для поліморфів 1, 2 і 3 становлять 1.334, 1.317 та 1.333, відповідно. Більш імовірною причиною є те, що поліморф 3 є метастабільною фазою, яка утворюється тільки в промислових умовах синтезу Дезлоратадину, і при будь-якій обробці продукту синтезу він зазнає перетворення в більш стабільну кристалічну форму. Так, слід особливо відзначити, що при перекристалізації, на відміну від пресування, поліморф 3 повністю перетворюється на поліморфи 1 і 2, оскільки він не виявлений в жодній з перекристалізованих субстанцій, в яких не спостерігається помітного збільшення аморфної речовини. Крім того, отримані дані дозволяють припускати, що поліморф 1 є більш стійкою фазою порівняно з поліморфом 2.

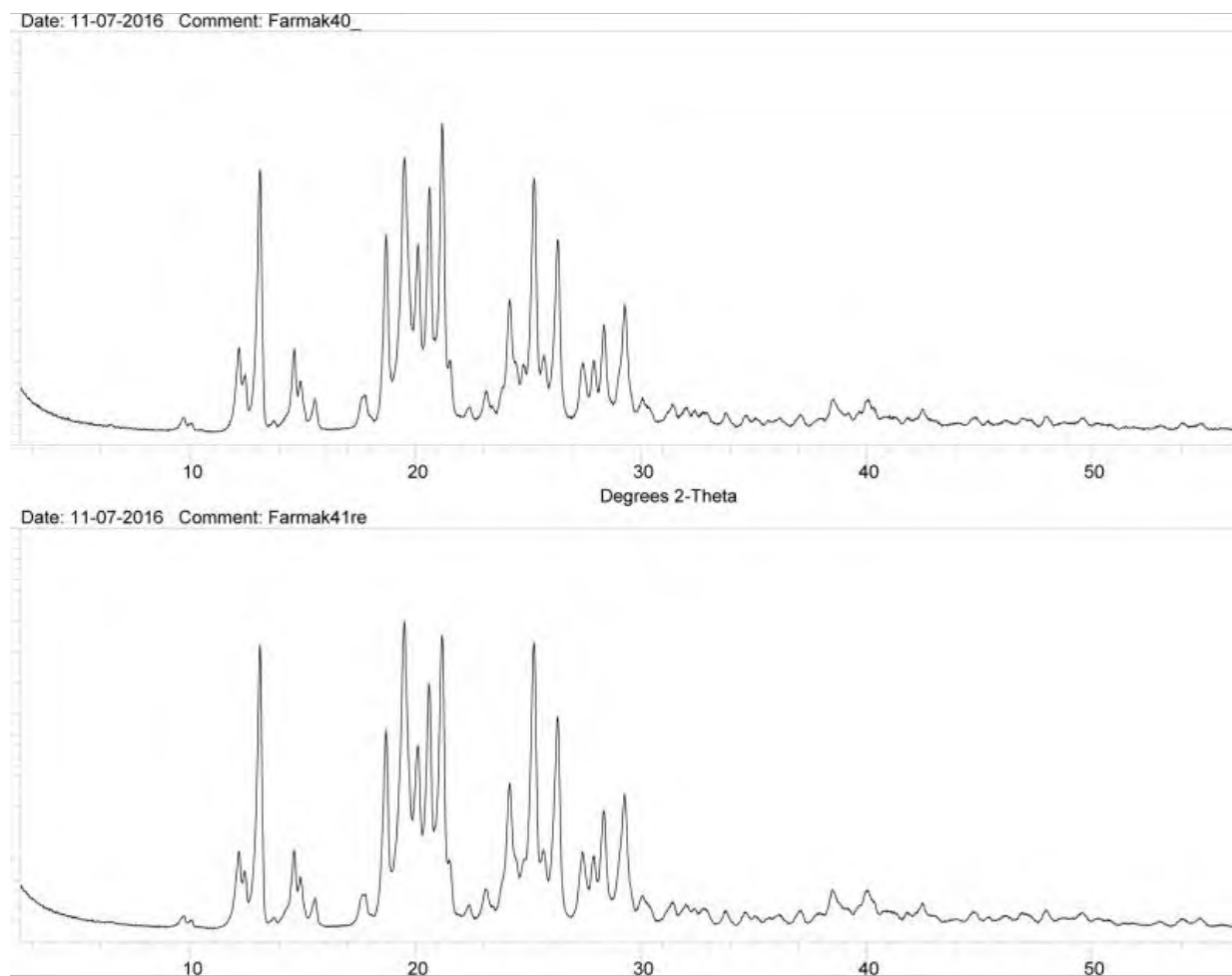


Рисунок 4.4 Рентгенограми субстанцій 40 та 41

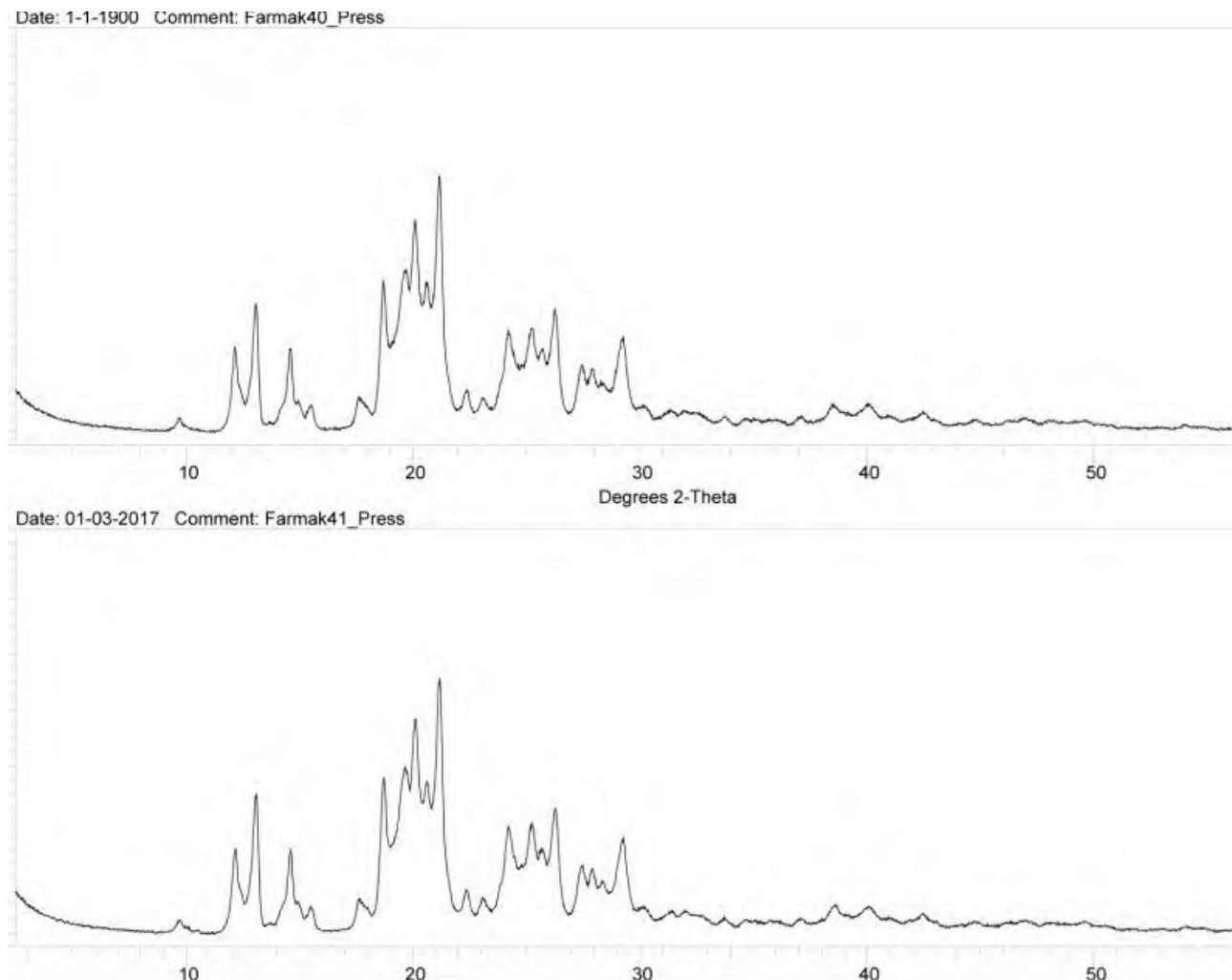


Рисунок 4.5 Рентгенограми пресованих зразків 40П та 41П

Висновки до розділу 4

Технологія синтезу субстанції Дезлоратадин, яка складається з хімічної стадії (зняття групи етилкарбоксилат з азоту піперидину в АФІ Лоратадин) та стадії перекристалізації з етилацетата, була розроблена та введена в серійне виробництво на АТ «Фармак» (додаток А).

На рентгенограмах ГЛЗ (таблеток з Дезлоратадином) лінії Дезлоратадину практично не спостерігаються, зливаючись з фоном, причиною чого є малий вміст в них Дезлоратадину. На цих рентгенограмах спостерігаються лише лінії кристалічних добавок – лактоза моногідрату та кальцію гідрофосфату дигідрату.

Обидві досліджені субстанції Дезлоратадину, виробництва АТ «Фармак» (зразок 40 та 41), не містять домішки Лоратадину і є трифазними, в них знайдено

три поліморфні модифікації Дезлоратадину. Поліморф 1 відповідає описаний в літературі модифікації Дезлоратадину. Поліморф 2 має подібну першій формі структуру, але містить молекули Дезлоратадину в іншій конформації. Поліморф 3 є метастабільною фазою і побудований з молекул, знайдених у поліморфах 1 і 2. Він утворюється тільки при промисловому синтезі Дезлоратадину, і будь-яка подальша обробка свіжоотриманого Дезлоратадину призводить до його часткового або повного переходу в поліморфи 1 та 2.

Структура поліморфів 1 (при кімнатній температурі) та 2 визначена монокристалним методом. Приблизна структура поліморфу 3, необхідна для проведення кількісних розрахунків, знайдена за лініями домішок порошкової рентгенограми зразка Дезлоратадина.

Перекристалізація вихідних субстанцій з різних розчинників, а також з розплаву, призводить до повного зникнення поліморфу 3, а співвідношення поліморфів 1 і 2 в перекристалізованому продукті залежить від того, який розчинник був використаний для перекристалізації. Максимальний вміст поліморфу 1 отримано при перекристалізації з хлороформу (77 мас. %), поліморфу 2 - при перекристалізації з води (86 мас. %) та з розплаву (91 мас. %). Сторонніх домішок у продуктах перекристалізації не виявлено.

Пресування Дезлоратадину призводить до помітних змін співвідношення поліморфів у таблетках. Основним процесом при цьому є аморфізація Дезлоратадину, що супроводжується помітною зміною вмісту кристалічних фаз: вміст поліморфу 3 істотно зменшується, а вміст поліморфу 1 в кристалічних фазах помітно збільшується. Можна припустити, що поліморф 1 є найбільш стійким до впливу тиску.

Висловлюю щіру подяку лабораторії Шишкіної С.В. Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАНУ за співпрацю в рентгеноструктурному дослідженні монокристалів та дослідженні порошкової рентгенівської дифракції.

ВИСНОВКИ

1. Відпрацьовані умови двостадійного синтезу АФІ 6-Метилурацилу виходячи з комерційно доступної вихідної сировини – ацетооцтового етилового естеру та сечовини. На першій стадії проведено азеотропну відгонку води з гексаном в якості розчинника при каталізі пара-толуенсульфоною кислотою та отримано відповідний етилуреїдокротонат. Нагріванням етилуреїдокротонату з водним лугом з наступним додаванням до реакційної суміші соляної кислоти отримано 6-Метилурацил. Розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнта 6-Метилурацил.

2. Вивчено кристалічні форми 6-Метилурацилу (6MU). Знайдено дві нові не описані раніше поліморфні форми 6MU. Для двох відомих раніше та двох нових поліморфних модифікацій досліджено умови їх отримання. Будова всіх поліморфних модифікацій 6MU однозначно встановлена монокристалічним рентгеноструктурним дослідженням. Отримані кристалічні форми також охарактеризовані методом порошкової рентгенівської дифракції, методом диференціальної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії.

3. У фармацевтичній промисловості використовується метастабільна поліморфна форма 6MU_I, а в технологічному процесі можуть утворюватися дві нові метастабільні форми 6MU_III і 6MU_IV.

4. У результаті дослідження розчинності АФІ Енісаміум йодид у 46 органічних розчинниках 21 з них виявився перспективним для дослідження кристалізаційної поведінки. У інших розчинниках Енісаміум йодид або не розчиняється, або розчиняється з деструкцією. Для 11 розчинників вдалось отримати кристалічні зразки. За результатами ІЧ спектроскопії та РФА цих зразків було підтверджено їх ідентичність та відповідність α -кристалічної форми.

5. Встановлено, що розчинність Енісаміум йодид у пропіленгліколі становить близько 35 %, а з гліцерину при температурі 5 °C він не кристалізується протягом не менше 6 місяців при концентрації більше 1000 мг/мл. Ці властивості можуть бути використані для створення розчинних форм препарату.

6. Синтезовано та досліджено три солі 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію з різними аніонами галогенів (хлорид, бромід, йодид). AmCl кристалізується в центросиметричній просторовій групі $P2_1/n$, тоді як AmBr і AmI утворюють кристали з просторовою групою Сонке $P2_12_12_1$. За кристалічною структурою AmBr і AmI дуже подібні між собою, а AmCl відрізняється. Це проявляється в різних фізичних властивостях – AmCl є гігроскопічною, світлочутливою та дуже розчиною у воді (1 г в < 1 мл води) речовиною, AmBr і AmI – не гігроскопічні, не світлочутливі та малорозчинні у воді (1 г в 100 – 1000 мл) речовини. Різниця у властивостях є дуже суттєвою та важливою при формуляції твердих готових лікарських форм.

7. Було синтезовано та досліджено монокристальним та порошковим рентгеноструктурним методом не описаний раніше напівгідрат 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридиній броміду ($C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot Br^- \cdot 0.5H_2O$). В асиметричній частині елементарної комірки присутні два органічних катіони подібної конформації, два бромід-аніони та одна молекула води.

8. Було синтезовано та досліджено не описані раніше дві йодисті солі, 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію йодид-йод (2/1), $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I^- \cdot 0.5I_2$, I та 4-[(бензиламіно)карбоніл]-1-метилпіридинію трийодид, $C_{14}H_{15}N_2O^+ \cdot I_3^-$, II, з різним співвідношенням катіон:йод. Сіль I містить один катіон, один йодид-аніон і половину нейтральної молекули I_2 в асиметричній частині елементарної комірки (співвідношення катіон:йод 1:2). Сіль II містить два катіони, один трийодид-аніон (I_3^-) і дві половини трийодид-аніони (співвідношення катіон:йод 1:3).

9. Технологія синтезу субстанції Дезлоратадин, яка складається з хімічної стадії (зняття етилкарбоксильної групи з азоту піперидину в АФІ Лоратадин) та

стадії перекристалізації з етилацетата, була розроблена та впроваджена в серійне виробництво на АТ «Фармак».

10. Субстанція Дезлоратадин, виробництва АТ «Фармак», є трифазною, в ній знайдено три поліморфні модифікації Дезлоратадину. Поліморф 1 відповідає описаній в літературі модифікації Дезлоратадину. Поліморф 2 має подібну першій структуру, але містить молекули Дезлоратадину в іншій конформації. Поліморф 3 є метастабільною фазою і побудований з молекул, знайдених у поліморфах 1 і 2. Він утворюється тільки при промисловому синтезі Дезлоратадину, і будь-яка подальша обробка свіжоотриманого Дезлоратадину призводить до його часткового або повного переходу в поліморфи 1 та 2.

11. Перекристалізація АФІ Дезлоратадина з різних розчинників, а також з розплаву, призводить до повного зникнення поліморфу 3, а співвідношення поліморфів 1 і 2 в перекристалізованому продукті залежить від того, який розчинник був використаний для перекристалізації. Максимальний вміст поліморфу 1 отримано при перекристалізації з хлороформу (77 мас. %), поліморфу 2 - при перекристалізації з води (86 мас. %) та з розплаву (91 мас. %). Сторонніх домішок у продуктах перекристалізації не виявлено.

12. Пресування Дезлоратадину призводить до помітних змін співвідношення поліморфів у таблетках. Основним процесом при цьому є аморфізація Дезлоратадину, що супроводжується помітною зміною вмісту кристалічних фаз: вміст поліморфу 3 істотно зменшується, а вміст поліморфу 1 в кристалічних фазах помітно збільшується. Можна припустити, що поліморф 1 є найбільш стійким до впливу тиску.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Karimi-Jafari, M.; Padrela, L.; Walker, G.M.; Croker, D.M. Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Crystal Growth & Design* **2018**. *18* (10), 6370-6387.
- (2) Béchard, S.; Mouget, Y.: Libs for the analysis of pharmaceutical materials. In *Laser induced breakdown spectroscopy*; Miziolek, A.W., Schechter, I., Palleschi, V. Eds.; Cambridge University Press: Cambridge **2006**. pp. 314-331.
- (3) Gadade, D.D.; Pekamwar, S.S. Pharmaceutical cocrystals: Regulatory and strategic aspects, design and development. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **2016**. *6* (4), 479-494.
- (4) Tiwary, A.K. Modification of crystal habit and its role in dosage form performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2001**. *27* (7), 699-709.
- (5) Sood, J.; Sapra, B.; Bhandari, S.; Jindal, M.; Tiwary, A.K. Understanding pharmaceutical polymorphic transformations I: Influence of process variables and storage conditions. *Therapeutic Delivery* **2014**. *5* (10), 1123-1142.
- (6) Hadjittofis, E.; Isbell, M.A.; Karde, V.; Varghese, S.; Ghoroi, C., *et al.* Influences of crystal anisotropy in pharmaceutical process development. *Pharmaceutical Research* **2018**. *35* (5), 100 (1-22).
- (7) Wöhler; Liebig Untersuchungen über das radikal der benzoessäure. *Annalen der Pharmacie* **1832**. *3* (3), 249-282.
- (8) Vegard, L. VI. Results of crystal analysis. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1916**. *32* (187), 65-96.
- (9) Tawashi, R. Aspirin: Dissolution rates of two polymorphic forms. *Science* **1968**. *160* (3823), 76.
- (10) McCrone, W.C.: Polymorphism. In *Physics and chemistry of the organic solid state*; Fox, D.; Labes, M.M.; Weissberger, A. Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1965**, pp. 725-767.
- (11) Gilman, J.T.; Duchowny, M.S.; Resnick, T.J.; Hershorin, E.R. Carbamazepine malabsorption: A case report. *Pediatrics* **1988**. *82* (3), 518-519.

- (12) Kok, W.J.J.; Vrijhof, W.P. Impairment of carbamazepine tablet disintegration in patients. *International Journal of Pharmaceutics* **1992**. *86* (2), 259-262.
- (13) Rustichelli, C.; Gamberini, G.; Ferioli, V.; Gamberini, M.C.; Ficarra, R., *et al.* Solid-state study of polymorphic drugs: Carbamazepine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2000**. *23* (1), 41-54.
- (14) Cruz-Cabeza, A.J.; Reutzel-Edens, S.M.; Bernstein, J. Facts and fictions about polymorphism. *Chemical Society Reviews* **2015**. *44* (23), 8619-8635.
- (15) Bradshaw, J.; Clitherow, J.W.; Price, B.J. US4128658A. Aminoalkyl furan derivatives, **1978**.
- (16) Crookes, D.L. US4521431A. Aminoalkyl furan derivative, **1985**.
- (17) Crookes, D.L. US4672133A. Process for forming form 2 ranitidine hydrochloride, **1987**.
- (18) Bernstein, J. Polymorphism in molecular crystals; Oxford University Press: Oxford, **2002**, pp. 297-307.
- (19) Chemburkar, S.R.; Bauer, J.; Deming, K.; Spiwek, H.; Patel, K., *et al.* Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Organic Process Research & Development* **2000**. *4* (5), 413-417.
- (20) Bauer, J.; Spanton, S.; Henry, R.; Quick, J.; Dziki, W., *et al.* Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Research* **2001**. *18* (6), 859-866.
- (21) Santos, O.M.M.; Reis, M.E.D.; Jacon, J.T.; Lino, M.E.D.S.; Simões, J.S., *et al.* Polymorphism: An evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the farmácia popular rede própria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**. *50*, 1-24.
- (22) Lee, A.Y.; Erdemir, D.; Myerson, A.S. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **2011**. *2* (1), 259-280.
- (23) European Patent Office, Espacenet, **2021**, [Online] <https://worldwide.espacenet.com>
- (24) Andrews, P. Top 200 drugs in the csd, **2020**, [Online] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/blog/2020-04-15-top-200-drugs-in-the-csd>

- (25) Kirsanov, D. Pharmacy market of Ukraine according to the results of the 1st quarter **2019**: Helicopter view [Translated from Russian], 2019, [Online] <https://www.apteka.ua/article/498776>
- (26) Raza, K. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **2014**. *1* (2), 1-10.
- (27) Shankland, N.; Florence, A.J.; Cox, P.J.; Sheen, D.B.; Love, S.W., *et al.* Crystal morphology of ibuprofen predicted from single-crystal pulsed neutron diffraction data. *Chemical Communications* **1996** (7), 855-856.
- (28) Derollez, P.; Dudognon, E.; Affouard, F.; Danede, F.; Correia, N.T., *et al.* Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica Section B* **2010**. *66* (1), 76-80.
- (29) Johari, G.P.; Kim, S.; Shanker, R.M. Dielectric relaxation and crystallization of ultraviscous melt and glassy states of aspirin, ibuprofen, progesterone, and quinidine. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**. *96* (5), 1159-1175.
- (30) Shen, J.; Tang, G.-P.; Hu, X.-R. Crystal structure of (S)-5-chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide. *Acta Crystallographica Section E* **2018**. *74* (1), 51-54.
- (31) Bodhuri, P.; Weeratunga, G. WO2010075631A1. Polymorphic form of 5-chloro-n-({(5s)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]oxazolidin-5-yl}-methyl}thiophene-2-carboxamide, **2010**.
- (32) Grunenber, A.; Lenz, J.; Braun, G.A.; Keil, B.; Thomas, C.R. WO2007039132A1. Novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-n-({(5s)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl(-phenyl)-1,3-oxazolidine-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, **2006**.
- (33) Xu, Y.; Wu, S.-P.; Liu, X.-J.; Zhang, L.-J.; Lu, J. Crystal characterization and transformation of the forms I and II of anticoagulant drug rivaroxaban. *Crystal Research and Technology* **2017**. *52* (3), 1600379.
- (34) Zupancic, S.; Benkic, P. EP3309158A1. Crystalline form k of rivaroxaban and process for its preparation, **2018**.

- (35) Dupont, L.; Pirotte, B.; Masereel, B.; Delarge, J.; Geczy, J. Nimesulide. *Acta Crystallographica Section C* **1995**. *51* (3), 507-509.
- (36) Sanphui, P.; Sarma, B.; Nangia, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**. *100* (6), 2287-2299.
- (37) Wang, X.; Zhang, J. CN105384664A. Novel crystal habit of nimesulide, **2015**.
- (38) Krishna Murthy, H.M.; Brehm, L. Structural studies of analgesics and their interactions. V. The crystal and molecular structure of metamizol monohydrate. *Acta Crystallographica Section B* **1979**. *35* (3), 612-615.
- (39) Popeneciu, H.G. **2018**, Study of pharmaceutical compound involved in environmental pollution, PhD thesis, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca.
- (40) Salunke, D.M.; Vijayan, M. L-arginine L-aspartate. *Acta Crystallographica Section B* **1982**. *38* (4), 1328-1330.
- (41) Chen, L.; Guo, W.; Guo, Z.; Wang, Z.; Ye, Y. CN103694171A. Drotaverine hydrochloride crystal form III and crystal form IV and preparation method thereof, **2013**.
- (42) Chen, L.; Guo, W.; Guo, Z.; Wang, Z.; Ye, Y. CN103664781A. Drotaverine hydrochloride crystal form I and crystal form II and preparation method, **2013**.
- (43) Takusagawa, F.; Koetzle, T.F.; Kou, W.W.H.; Parthasarathy, R. Structure of N-acetyl-L-cysteine: X-ray (T = 295 K) and neutron (T = 16 K) diffraction studies. *Acta Crystallographica Section B* **1981**. *37* (8), 1591-1596.
- (44) Kumar, S.S.; Nangia, A. A new conformational polymorph of N-acetyl-L-cysteine. The role of S-H...O and C-H...O interactions. *CrystEngComm* **2013**. *15* (33), 6498-6505.
- (45) Wang, J.-R.; Wang, X.; Lu, L.; Mei, X. Highly crystalline forms of valsartan with superior physicochemical stability. *Crystal Growth & Design* **2013**. *13* (7), 3261-3269.
- (46) Aronhime, J.; Flyaks, E.; Koltai, T.; Rukhman, I. WO2004083192A1. Polymorphs of valsartan, **2004**.
- (47) Munns, A.R.I.; Tollin, P. The crystal and molecular structure of inosine. *Acta Crystallographica Section B* **1970**. *26* (8), 1101-1113.
- (48) Subramanian, E. Inosine. *Crystal Structure Communications* **1979**. *8*, 777.

- (49) Kashino, S.; Matsushita, T.; Iwamoto, T.; Yamaguchi, K.; Haisa, M. Structure of N-aromatic amides. II. XC₆H₄NHCOY. *Acta Crystallographica Section C* **1986**. *42* (4), 457-462.
- (50) G. M. Edwards, H.; Lawson, E.; de Matas, M.; Shields, L.; York, P. Metamorphosis of caffeine hydrate and anhydrous caffeine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1997** (10), 1985-1990.
- (51) Derollez, P.; Correia, N.T.; Danede, F.; Capet, F.; Affouard, F., *et al.* Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica Section B* **2005**. *61* (3), 329-334.
- (52) Enright, G.D.; Terskikh, V.V.; Brouwer, D.H.; Ripmeester, J.A. The structure of two anhydrous polymorphs of caffeine from single-crystal diffraction and ultrahigh-field solid-state ¹³C NMR spectroscopy. *Crystal Growth & Design* **2007**. *7* (8), 1406-1410.
- (53) Shi, X.; Wong, S.Y.; Yang, X.; Myerson, A.S. Concomitant cocrystallization on engineered surfaces. *CrystEngComm* **2013**. *15* (37), 7450-7455.
- (54) Dichi, E.; Legendre, B.; Sghaier, M. Physico-chemical characterisation of a new polymorph of caffeine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2014**. *115* (2), 1551-1561.
- (55) Schleinitz, M., **2016**, *Oxalic acid – phase behavior of a cocrystal and hydrate forming component*, Master thesis, Technical University of Dortmund, Dortmund.
- (56) Perrin, M.-A.; Neumann, M.A.; Elmaleh, H.; Zaske, L. Crystal structure determination of the elusive paracetamol form III. *Chemical Communications* **2009** (22), 3181-3183.
- (57) Stone, K.H.; Lapidus, S.H.; Stephens, P.W. Implementation and use of robust refinement in powder diffraction in the presence of impurities. *Journal of Applied Crystallography* **2009**. *42* (3), 385-391.
- (58) Chan, E.J.; Goossens, D.J. Study of the single-crystal X-ray diffuse scattering in paracetamol polymorphs. *Acta Crystallographica Section B* **2012**. *68* (1), 80-88.
- (59) Anitha, R.; Gunasekaran, M.; Kumar, S.S.; Athimoolam, S.; Sridhar, B. Single crystal XRD, vibrational and quantum chemical calculation of pharmaceutical drug

paracetamol: A new synthesis form. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**. *150*, 488-498.

(60) Reiss, C.A.; Mechelen, J.B.V.; Goubitz, K.; Peschar, R. Reassessment of paracetamol orthorhombic form III and determination of a novel low-temperature monoclinic form III-m from powder diffraction data. *Acta Crystallographica Section C* **2018**. *74* (3), 392-399.

(61) Shtukenberg, A.G.; Tan, M.; Vogt-Maranto, L.; Chan, E.J.; Xu, W., *et al.* Melt crystallization for paracetamol polymorphism. *Crystal Growth & Design* **2019**. *19* (7), 4070-4080.

(62) Martino, P.D.; Palmieri, G.F.; Martelli, S. Molecular mobility of the paracetamol amorphous form. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2000**. *48* (8), 1105-1108.

(63) Bond, A.D.; Boese, R.; Desiraju, G.R. On the polymorphism of aspirin: Crystalline aspirin as intergrowths of two “polymorphic” domains. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**. *46* (4), 618-622.

(64) Bond, A.D.; Boese, R.; Desiraju, G.R. On the polymorphism of aspirin. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**. *46* (4), 615-617.

(65) Shtukenberg, A.G.; Hu, C.T.; Zhu, Q.; Schmidt, M.U.; Xu, W., *et al.* The third ambient aspirin polymorph. *Crystal Growth & Design* **2017**. *17* (6), 3562-3566.

(66) Fukuoka, E.; Makita, M.; Nakamura, Y. Glassy state of pharmaceuticals. V. Relaxation during cooling and heating of glass by differential scanning calorimetry. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1991**. *39* (8), 2087-2090.

(67) Crowell, E.L.; Dreger, Z.A.; Gupta, Y.M. High-pressure polymorphism of acetylsalicylic acid (aspirin): Raman spectroscopy. *Journal of Molecular Structure* **2015**. *1082*, 29-37.

(68) Hvoslef, J. The crystal structure of L-ascorbic acid, ‘vitamin C’. II. The neutron diffraction analysis. *Acta Crystallographica Section B* **1968**. *24* (11), 1431-1440.

(69) Albertsson, J.; Oskarsson, A.; Svensson, C. X-ray study of budesonide: Molecular structures and solid solutions of the (22S) and (22R) epimers of 11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -propylmethylenedioxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione. *Acta Crystallographica Section B* **1978**. *34* (10), 3027-3036.

- (70) Descamps, M.; Willart, J.F.; Dudognon, E.; Caron, V. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**. *96* (5), 1398-1407.
- (71) Kuhnert-Brandstätter, M.; Grimm, H. Zur unterscheidung von lösungsmittelhaltigen pseudopolymorphen kristallformen und polymorphen modifikationen bei steroidhormonen. I. *Microchimica Acta* **1968**. *56* (1), 115-126.
- (72) Halebian, J.; McCrone, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1969**. *58* (8), 911-929.
- (73) Pfeiffer, R.R.; Yang, K.S.; Tucker, M.A. Crystal pseudopolymorphism of cephaloglycin and cephalixin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1970**. *59* (12), 1809-1814.
- (74) Bettinetti, G.P. X-ray diffractometry in the analysis of drugs and pharmaceutical forms. *Bollettino Chimico Farmaceutico* **1989**. *128* (5), 149-62.
- (75) Byrn, S.R.; Pfeiffer, R.R.; Stephenson, G.; Grant, D.J.W.; Gleason, W.B. Solid-state pharmaceutical chemistry. *Chemistry of Materials* **1994**. *6* (8), 1148-1158.
- (76) Carstensen, J.T. *Advanced pharmaceutical solids*; Taylor & Francis: Boca Raton, 2000, pp. 134-157.
- (77) Desiraju, G.R. Polymorphism: The same and not quite the same. *Crystal Growth & Design* **2008**. *8* (1), 3-5.
- (78) Aaltonen, J.; Allesø, M.; Mirza, S.; Koradia, V.; Gordon, K.C., *et al.* Solid form screening – a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**. *71* (1), 23-37.
- (79) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; Cheney, M.L., *et al.* Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? *Crystal Growth & Design* **2012**. *12* (5), 2147-2152.
- (80) Gosar, A.; Hussain, D.; Shaikh, T. Polymorphism and polymorph characterisation in pharmaceuticals. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research* **2019**. *8* (5), 52-59.
- (81) Leane, M.; Pitt, K.; Reynolds, G. A proposal for a drug product manufacturing classification system (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology* **2015**. *20* (1), 12-21.

- (82) Leane, M.; Pitt, K.; Reynolds, G.K.; Dawson, N.; Ziegler, I., *et al.* Manufacturing classification system in the real world: Factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing. *Pharmaceutical Development and Technology* **2018**. *23* (10), 964-977.
- (83) Bryant, M.J.; Black, S.N.; Blade, H.; Docherty, R.; Maloney, A.G.P., *et al.* The CSD drug subset: The changing chemistry and crystallography of small molecule pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2019**. *108* (5), 1655-1662.
- (84) Grothe, E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Ter Horst, J.H.; de Gelder, R. Solvates, salts, and cocrystals: A proposal for a feasible classification system. *Crystal Growth & Design* **2016**. *16* (6), 3237-3243.
- (85) Cheng, Y.-T.; Johnson, W.L. Disordered materials: A survey of amorphous solids. *Science* **1987**. *235* (4792), 997-1002.
- (86) Stachurski, Z.H. On structure and properties of amorphous materials. *Materials* **2011**. *4* (9), 1564-1598.
- (87) Verma, A.R.; Verma, Q.R.; Krishna, P. *Polymorphism and polytypism in crystals*; John Wiley & Sons: New York, 1966, 362 p.
- (88) Kuhnert-Brandstätter, M. Polymorphie bei arzneistoffen. *Pharmazie in unserer Zeit* **1975**. *4* (5), 131-137.
- (89) Wei, D.; Yang, J.; Jiang, M.-Q.; Dai, L.-H.; Wang, Y.-J., *et al.* Assessing the utility of structure in amorphous materials. *The Journal of Chemical Physics* **2019**. *150* (11), 114502 (1-11).
- (90) Stoler, E.; Warner, J.C. Non-covalent derivatives: Cocrystals and eutectics. *Molecules* **2015**. *20* (8), 14833-14848.
- (91) Bauer-Brandl, A.; Marti, E.; Geoffroy, A.; Poso, A.; Suurkuusk, J., *et al.* Comparison of experimental methods and theoretical calculations on crystal energies of 'isoenergetic' polymorphs of cimetidine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **1999**. *57* (1), 7-22.
- (92) Cherukuvada, S.; Thakuria, R.; Nangia, A. Pyrazinamide polymorphs: Relative stability and vibrational spectroscopy. *Crystal Growth & Design* **2010**. *10* (9), 3931-3941.

- (93) Reilly, A.M.; Tkatchenko, A. Seamless and accurate modeling of organic molecular materials. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2013**. *4* (6), 1028-1033.
- (94) Cruz-Cabeza, A.J.; Bernstein, J. Conformational polymorphism. *Chemical Reviews* **2014**. *114* (4), 2170-2191.
- (95) Price, S.L. Predicting crystal structures of organic compounds. *Chemical Society Reviews* **2014**. *43* (7), 2098-2111.
- (96) Thompson, H.P.G.; Day, G.M. Which conformations make stable crystal structures? Mapping crystalline molecular geometries to the conformational energy landscape. *Chemical Science* **2014**. *5* (8), 3173-3182.
- (97) Anwar, J.; Zahn, D. Polymorphic phase transitions: Macroscopic theory and molecular simulation. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2017**. *117*, 47-70.
- (98) Surov, A.O.; Manin, A.N.; Voronin, A.P.; Churakov, A.V.; Perlovich, G.L., *et al.* Weak interactions cause packing polymorphism in pharmaceutical two-component crystals. The case study of the salicylamide cocrystal. *Crystal Growth & Design* **2017**. *17* (3), 1425-1437.
- (99) Zaczek, A.J.; Catalano, L.; Naumov, P.; Korter, T.M. Mapping the polymorphic transformation gateway vibration in crystalline 1,2,4,5-tetrabromobenzene. *Chemical Science* **2019**. *10* (5), 1332-1341.
- (100) Nyman, J.; Day, G.M. Static and lattice vibrational energy differences between polymorphs. *CrystEngComm* **2015**. *17* (28), 5154-5165.
- (101) Reilly, A.M.; Tkatchenko, A. Understanding the role of vibrations, exact exchange, and many-body van der waals interactions in the cohesive properties of molecular crystals. *The Journal of Chemical Physics* **2013**. *139* (2), 024705 (1-13).
- (102) Dolgonos, G.A.; Hoja, J.; Boese, A.D. Revised values for the X23 benchmark set of molecular crystals. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2019**. *21* (44), 24333-24344.
- (103) Stein, M.; Heimsaat, M. Intermolecular interactions in molecular organic crystals upon relaxation of lattice parameters. *Crystals* **2019**. *9* (12), 665 (1-17).
- (104) Price, S. Why don't we find more polymorphs? *Acta Crystallographica Section B* **2013**. *69* (4), 313-328.

- (105) Price, S.L.; Braun, D.E.; Reutzel-Edens, S.M. Can computed crystal energy landscapes help understand pharmaceutical solids? *Chemical Communications* **2016**. 52 (44), 7065-7077.
- (106) Mortazavi, M.; Hoja, J.; Aerts, L.; Quéré, L.; van de Streek, J., *et al.* Computational polymorph screening reveals late-appearing and poorly-soluble form of rotigotine. *Communications Chemistry* **2019**. 2 (1), 70 (1-7).
- (107) Yang, M.; Dybeck, E.; Sun, G.; Peng, C.; Samas, B., *et al.* Prediction of the relative free energies of drug polymorphs above zero kelvin. *Crystal Growth & Design* **2020**. 20 (8), 5211-5224.
- (108) Tutughamiarso, M.; Wagner, G.; Egert, E. Cocrystals of 5-fluorocytosine. I. Coformers with fixed hydrogen-bonding sites. *Acta Crystallographica Section B* **2012**. 68 (4), 431-443.
- (109) Terada, K.; Kurobe, H.; Ito, M.; Yoshihashi, Y.; Yonemochi, E., *et al.* Polymorphic and pseudomorphic transformation behavior of acyclovir based on thermodynamics and crystallography. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2013**. 113 (3), 1261-1267.
- (110) Tessler, L.; Goldberg, I. Crystal structures of aripiprazole, a new anti-psychotic drug, and of its inclusion compounds with methanol, ethanol and water. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry* **2006**. 55 (3), 255-261.
- (111) Braun, D.E.; Gelbrich, T.; Kahlenberg, V.; Tessadri, R.; Wieser, J., *et al.* Conformational polymorphism in aripiprazole: Preparation, stability and structure of five modifications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2009**. 98 (6), 2010-2026.
- (112) Nanubolu, J.B.; Sridhar, B.; Babu, V.S.P.; Jagadeesh, B.; Ravikumar, K. Sixth polymorph of aripiprazole - an antipsychotic drug. *CrystEngComm* **2012**. 14 (14), 4677-4685.
- (113) Delaney, S.P.; Pan, D.; Yin, S.X.; Smith, T.M.; Korter, T.M. Evaluating the roles of conformational strain and cohesive binding in crystalline polymorphs of aripiprazole. *Crystal Growth & Design* **2013**. 13 (7), 2943-2952.
- (114) Delaney, S.P.; Smith, T.M.; Pan, D.; Yin, S.X.; Korter, T.M. Low-temperature phase transition in crystalline aripiprazole leads to an eighth polymorph. *Crystal Growth & Design* **2014**. 14 (10), 5004-5010.

- (115) Zeidan, T.A.; Trotta, J.T.; Tilak, P.A.; Oliveira, M.A.; Chiarella, R.A., *et al.* An unprecedented case of dodecamorphism: The twelfth polymorph of aripiprazole formed by seeding with its active metabolite. *CrystEngComm* **2016**. *18* (9), 1486-1488.
- (116) Tyler, A.R.; Ragbirsingh, R.; McMonagle, C.J.; Waddell, P.G.; Heaps, S.E., *et al.* Encapsulated nanodroplet crystallization of organic-soluble small molecules. *Chem* **2020**. *6* (7), 1755-1765.
- (117) Cuffini, S.; Howie, R.A.; Tiekink, E.R.T.; Wardell, J.L.; Wardell, S.M.S.V. (S)-6-chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1H-3,1-benzoxazin-2(4H)-one. *Acta Crystallographica Section E* **2009**. *65* (12), o3170-o3171.
- (118) Ravikumar, K.; Sridhar, B. Molecular and crystal structure of efavirenz, a potent and specific inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase, and its monohydrate. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **2009**. *515* (1), 190-198.
- (119) Mahapatra, S.; Thakur, T.S.; Joseph, S.; Varughese, S.; Desiraju, G.R. New solid state forms of the anti-HIV drug efavirenz. Conformational flexibility and high Z' issues. *Crystal Growth & Design* **2010**. *10* (7), 3191-3202.
- (120) De Melo, A.C.C.; de Amorim, I.F.; Cirqueira, M.D.L.; Martins, F.T. Toward novel solid-state forms of the anti-HIV drug efavirenz: From low screening success to cocrystals engineering strategies and discovery of a new polymorph. *Crystal Growth & Design* **2013**. *13* (4), 1558-1569.
- (121) Iwata, M.; Nagase, H.; Endo, T.; Ueda, H. Glimepiride. *Acta Crystallographica Section C* **1997**. *53* (3), 329-331.
- (122) Endo, T.; Iwata, M.; Nagase, H.; Shiro, M.; Ueda, H. Polymorphism of glimepiride: Crystallographic study, thermal transitions behavior and dissolution study. *S.T.P. Pharma Sciences* **2003**. *13*, 281-286.
- (123) Maccaroni, E.; Alberti, E.; Malpezzi, L.; Masciocchi, N.; Vladiskovic, C. Polymorphism of linezolid: A combined single-crystal, powder diffraction and NMR study. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**. *351* (1), 144-151.
- (124) Tanaka, R.; Hirayama, N. Crystal structure of linezolid. *Analytical Sciences: X-ray Structure Analysis Online* **2008**. *24*, x43-x44.

- (125) Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S.P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. *Crystal Growth & Design* **2006**. *6* (12), 2699-2708.
- (126) Barbas, R.; Prohens, R.; Puigjaner, C. A new polymorph of norfloxacin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2007**. *89* (3), 687-692.
- (127) Hempel, A.; Camerman, N.; Camerman, A.; Mastropaolo, D. Oxcarbazepine: Structure and anticonvulsant activity. *Acta Crystallographica Section E* **2005**. *61* (5), o1313-o1315.
- (128) Lutker, K.M.; Matzger, A.J. Crystal polymorphism in a carbamazepine derivative: Oxcarbazepine. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**. *99* (2), 794-803.
- (129) Williams, P. Polymorphism of phenobarbitone. II. The crystal structure of modification III. *Acta Crystallographica Section B* **1974**. *30* (1), 12-17.
- (130) Platteau, C.; Lefebvre, J.; Hemon, S.; Baehtz, C.; Danede, F., *et al.* Structure determination of forms I and II of phenobarbital from X-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica Section B* **2005**. *61* (1), 80-88.
- (131) Roy, S.; Goud, N.R.; Matzger, A.J. Polymorphism in phenobarbital: Discovery of a new polymorph and crystal structure of elusive form V. *Chemical Communications* **2016**. *52* (23), 4389-4392.
- (132) Peeters, O.M.; Blaton, N.M.; de Ranter, C.J. Structure of 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (risperidone). *Acta Crystallographica Section C* **1993**. *49* (9), 1698-1700.
- (133) Wang, D.-H.; Zhou, M.-H.; Hu, X.-R. Crystalline form B of risperidone. *Acta Crystallographica Section E* **2006**. *62* (8), o3527-o3528.
- (134) Viertelhaus, M.; Holst, H.C.; Volz, J.; Hummel, R.-P. Roflumilast – a reversible single-crystal to single-crystal phase transition at 50°C. *Journal of Molecular Structure* **2013**. *1031*, 254-262.
- (135) Stepanovs, D.; Mishnev, A. Molecular and crystal structure of sildenafil base. *Zeitschrift für Naturforschung B* **2012**. *67* (5), 491-494.
- (136) Barbas, R.; Font-Bardia, M.; Prohens, R. Polymorphism of sildenafil: A new metastable desolvate. *Crystal Growth & Design* **2018**. *18* (7), 3740-3746.

- (137) Cejka, J.; Kratochvíl, B.; Cisarova, I.; Jegorov, A. Simvastatin. *Acta Crystallographica Section C* **2003**. *59* (8), o428-o430.
- (138) Hušák, M.; Kratochvíl, B.; Jegorov, A.; Brus, J.; Maixner, J., *et al.* Simvastatin: Structure solution of two new low-temperature phases from synchrotron powder diffraction and SS-NMR. *Structural Chemistry* **2010**. *21* (3), 511-518.
- (139) Dupont, L.; Campsteyn, H.; Lamotte, J.; Vermeire, M. Structure d'une seconde variété de la torasemide. *Acta Crystallographica Section B* **1978**. *34* (8), 2659-2662.
- (140) Dupont, L.; Lamotte, J.; Campsteyn, H.; Vermeire, M. Structure cristalline et moléculaire d'un diurétique dérivé de l'alkyl-1 [(phenylamino-4 pyridyl-3)sulfonyl]-3 urée: La torasemide (C₁₆H₂₀N₄SO₃). *Acta Crystallographica Section B* **1978**. *34* (4), 1304-1310.
- (141) Bartolucci, G.; Bruni, B.; Coran, S.A.; Di Vaira, M. 4-(3-methylanilino)-N-[N-(1-methylethyl)carbamoyl]pyridinium-3-sulfonamidate (torasemide T-N): A low temperature redetermination. *Acta Crystallographica Section E* **2009**. *65* (5), o972-o973.
- (142) Ostwald, W. *Grundriss der allgemeinen chemie*; Verlag Von Wilhelm Engelmann: Leipzig, **1899**; 414 p.
- (143) Ostwald, W. Studien über die bildung und umwandlung fester körper. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1897**. *22U* (1), 289-330.
- (144) Dematos, L.L.; Williams, A.C.; Booth, S.W.; Petts, C.R.; Taylor, D.J., *et al.* Solvent influences on metastable polymorph lifetimes: Real-time interconversions using energy dispersive X-ray diffractometry. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**. *96* (5), 1069-1078.
- (145) Yu, L. Survival of the fittest polymorph: How fast nucleator can lose to fast grower. *CrystEngComm* **2007**. *9* (10), 847-851.
- (146) Bučar, D.-K.; Lancaster, R.W.; Bernstein, J. Disappearing polymorphs revisited. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**. *54* (24), 6972-6993.
- (147) Sun, W.; Ceder, G. Induction time of a polymorphic transformation. *CrystEngComm* **2017**. *19* (31), 4576-4585.
- (148) Turnbull, D.; Fisher, J.C. Rate of nucleation in condensed systems. *The Journal of Chemical Physics* **1949**. *17* (1), 71-73.

- (149) Kashchiev, D.; Van Rosmalen, G.M. Review: Nucleation in solutions revisited. *Crystal Research and Technology* **2003**. *38* (7-8), 555-574.
- (150) Shelby, J.E. Introduction to glass science and technology; 2nd Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2005**; 291 p.
- (151) Li, Q.; Jun, Y.-S. The apparent activation energy and pre-exponential kinetic factor for heterogeneous calcium carbonate nucleation on quartz. *Communications Chemistry* **2018**. *1* (1), 56.
- (152) Zhang, T.H.; Liu, X.Y. Nucleation: What happens at the initial stage? *Angewandte Chemie International Edition* **2009**. *48* (7), 1308-1312.
- (153) Schmelzer, J.W.P.; Abyzov, A.S.: How do crystals nucleate and grow: Ostwald's rule of stages and beyond. In *Thermal physics and thermal analysis: From macro to micro, highlighting thermodynamics, kinetics and nanomaterials*; Šesták, J., Hubík, P., Mareš, J.J. Eds.; Springer International Publishing: Cham, **2017**, pp. 195-211.
- (154) Parambil, J.V.; Heng, J.Y.Y.: Seeding in crystallisation. In *Engineering crystallography: From molecule to crystal to functional form*; Roberts, K.J., Docherty, R., Tamura, R. Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, **2017**, pp. 235-245.
- (155) Cote, A.; Zhou, G.; Stanik, M. A novel crystallization methodology to ensure isolation of the most stable crystal form. *Organic Process Research & Development* **2009**. *13* (6), 1276-1283.
- (156) Bonn, D.; Shahidzadeh, N. Multistep crystallization processes: How not to make perfect single crystals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2016**. *113* (48), 13551.
- (157) Abramov, Y.A.; Zhang, P.; Zeng, Q.; Yang, M.; Liu, Y., *et al.* Computational insights into kinetic hindrance affecting crystallization of stable forms of active pharmaceutical ingredients. *Crystal Growth & Design* **2020**. *20* (3), 1512-1525.
- (158) Dunitz, J.D.; Bernstein, J. Disappearing polymorphs. *Accounts of Chemical Research* **1995**. *28* (4), 193-200.
- (159) Bernstein, J.; Davey, R.J.; Henck, J.-O. Concomitant polymorphs. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**. *38* (23), 3440-3461.

- (160) Brittain, H.G. Polymorphism in pharmaceutical solids, 2nd Ed.; Informa: New York, **2009**; 640 p.
- (161) Chistyakov, D.; Sergeev, G. The polymorphism of drugs: New approaches to the synthesis of nanostructured polymorphs. *Pharmaceutics* **2020**. *12* (1), 34 (1-9).
- (164) Censi, R.; Di Martino, P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules* **2015**. *20* (10), 18759-18776.
- (165) Nicoud, L.; Licordari, F.; Myerson, A.S. Estimation of the solubility of metastable polymorphs: A critical review. *Crystal Growth & Design* **2018**. *18* (11), 7228-7237.
- (166) Singhal, D.; Curatolo, W. Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**. *56* (3), 335-347.
- (167) Food and Drug Administration. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Food and Drug Administration, **2000**, [Online] <https://www.fda.gov/media/70963>
- (168) Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B. Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**. *58* (2), 265-278.
- (169) Rasenack, N.; Müller, B.W. Crystal habit and tableting behavior. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**. *244* (1), 45-57.
- (170) Gohel, M.C.; Jogani, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2005**. *8* (1), 76-93.
- (171) Rojas, J.: Effect of polymorphism on the particle and compaction properties of microcrystalline cellulose. In *Cellulose*; van de Ven, T.G.M. Ed.; IntechOpen, **2013**, pp. 27-46.
- (172) Vanhoorne, V.; Bekaert, B.; Peeters, E.; de Beer, T.; Remon, J.P., *et al.* Improved tableability after a polymorphic transition of delta-mannitol during twin screw granulation. *International Journal of Pharmaceutics* **2016**. *506* (1), 13-24.

- (173) Alsirawan, M.B.; Paradkar, A.: Impact of the polymorphic form of drugs/NCEs on preformulation and formulation development. In Innovative dosage forms; Bachav Y. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA : Weinheim, **2019**, pp. 1-47.
- (174) Di Martino, P.; Guyot-Hermann, A.M.; Conflant, P.; Drache, M.; Guyot, J.C. A new pure paracetamol for direct compression: The orthorhombic form. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**. *128 (1)*, 1-8.
- (175) Ilić, I.; Kása, P.; Dreu, R.; Pintye-Hódi, K.; Srčić, S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2009**. *35 (10)*, 1271-1280.
- (176) Yoshinari, T.; Forbes, R.T.; York, P.; Kawashima, Y. Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**. *247 (1)*, 69-77.
- (177) Lu, J.; Rohani, S. Polymorphic crystallization and transformation of the anti-viral/HIV drug stavudine. *Organic Process Research & Development* **2009**. *13 (6)*, 1262-1268.
- (178) Bhargavi, N.; Chavan, R.B.; Shastri, N.R. Hollow crystal generation through polymorphic transformation – a case study of flufenamic acid. *CrystEngComm* **2018**. *20 (3)*, 275-279.
- (179) Banerjee, M.; Brettmann, B. Combining surface templating and confinement for controlling pharmaceutical crystallization. *Pharmaceutics* **2020**. *12 (10)*, 995 (1-19).
- (180) Council of Europe: Carbamazepine. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 2078-2080.
- (181) Council of Europe: Indometacin. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 2936-2938.
- (182) Council of Europe: Chloramphenicol palmitate. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 2168-2170.
- (183) Council of Europe: Doxazosin mesilate. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 2468-2470.

- (184) Zencirci, N.; Griesser, U.J.; Gelbrich, T.; Apperley, D.C.; Harris, R.K. Crystal polymorphs of barbitol: News about a classic polymorphic system. *Molecular Pharmaceutics* **2014**. *11* (1), 338-350.
- (185) Paczkowska, M.; Wiergowska, G.; Miklaszewski, A.; Krause, A.; Mroczkowska, M., *et al.* The analysis of the physicochemical properties of benzocaine polymorphs. *Molecules* **2018**. *23* (7), 1737 (1-13).
- (186) Chung, S.; Kim, J.; Ban, E.; Yun, J.; Park, B., *et al.* Solution-mediated phase transformation of aripiprazole: Negating the effect of crystalline forms on dissolution and oral pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2020**. *109* (12), 3668-3677.
- (187) Singh, R. *Applied Welding Engineering: Processes, Codes, and Standards*; Butterworth-Heinemann: Oxford, **2016**, pp. 13-26.
- (188) Mullin, J.W. *Crystallization*; Elsevier Science: Amsterdam, **2001**, 600 p.
- (189) Rodríguez-Spong, B.; Price, C.P.; Jayasankar, A.; Matzger, A.J.; Rodríguez-Hornedo, N.R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**. *56* (3), 241-274.
- (190) Llinàs, A.; Goodman, J.M. Polymorph control: Past, present and future. *Drug Discovery Today* **2008**. *13* (5), 198-210.
- (191) Gao, Z.; Rohani, S.; Gong, J.; Wang, J. Recent developments in the crystallization process: Toward the pharmaceutical industry. *Engineering* **2017**. *3* (3), 343-353.
- (192) Kwokal, A.: Preparation, stabilisation and advantages of metastable polymorphs. In *Engineering crystallography: From molecule to crystal to functional form*; Roberts, K.J., Docherty, R., Tamura, R. Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, **2017**, pp. 247-260.
- (193) Ikni, A.; Clair, B.; Scouflaire, P.; Veessler, S.; Gillet, J.-M., *et al.* Experimental demonstration of the carbamazepine crystallization from non-photochemical laser-induced nucleation in acetonitrile and methanol. *Crystal Growth & Design* **2014**. *14* (7), 3286-3299.
- (194) Li, W.; Ikni, A.; Scouflaire, P.; Shi, X.; El Hassan, N., *et al.* Non-photochemical laser-induced nucleation of sulfathiazole in a water/ethanol mixture. *Crystal Growth & Design* **2016**. *16* (5), 2514-2526.

- (195) Parambil, J.V.; Poornachary, S.K.; Heng, J.Y.Y.; Tan, R.B.H. Template-induced nucleation for controlling crystal polymorphism: From molecular mechanisms to applications in pharmaceutical processing. *CrystEngComm* **2019**. *21* (28), 4122-4135.
- (196) Lee, E.H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**. *9* (4), 163-175.
- (197) Wesółowski, M.; Konarski, T. General remarks on the thermal decomposition of some drugs. *Journal of thermal analysis* **1995**. *43* (1), 279-289.
- (198) Sovizi, M.R. Thermal behavior of drugs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2010**. *102* (1), 285-289.
- (199) Alharbi, L.; El-Mossalamy, E.-S.; Obaid, A.; El-Ries, M. Thermal decomposition of some cardiovascular drugs (telmisartane, cilazapril and terazosin HCL). *American Journal of Analytical Chemistry* **2013**. *04* (07), 337-342.
- (200) Shamsipur, M.; Pourmortazavi, S.M.; Beigi, A.a.M.; Heydari, R.; Khatibi, M. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds. *AAPS PharmSciTech* **2013**. *14* (1), 287-293.
- (201) European Medicines Agency, ICH topic Q5C quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products, **1996**, [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf
- (202) European Medicines Agency, ICH topic Q6B specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products, **1999**, [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
- (203) European Medicines Agency, ICH topic Q6A specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances, **2000**, [Online] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf
- (204) Alsante, K.M.; Ando, A.; Brown, R.; Ensing, J.; Hatajik, T.D., *et al.* The role of degradant profiling in active pharmaceutical ingredients and drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2007**. *59* (1), 29-37.

- (205) Tamizi, E.; Jouyban, A. Forced degradation studies of biopharmaceuticals: Selection of stress conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2016**. *98*, 26-46.
- (206) Chakravarty, P.; Famili, A.; Nagapudi, K.; Al-Sayah, M.A. Using supercritical fluid technology as a green alternative during the preparation of drug delivery systems. *Pharmaceutics* **2019**. *11* (12), 629 (1-34).
- (207) Zhang, G.G.Z.; Law, D.; Schmitt, E.A.; Qiu, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**. *56* (3), 371-390.
- (208) Harsh S Shah, Kaushalendra Chaturvedi, Mazen Hamad, Simon Bates, Ajaz Hussain, Kenneth Morris. New Insights on Solid-State Changes in the Levothyroxine Sodium Pentahydrate during Dehydration and its Relationship to Chemical Instability *AAPS PharmSciTech* **2019**. *20*(1):39, doi:10.1208/s12249-018-1264-0
- (209) Daintree, L.S.; Kordikowski, A.; York, P. Separation processes for organic molecules using SCF technologies. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**. *60* (3), 351-372.
- (210) Chan, H.K.; Doelker, E. Polymorphic transformation of some drugs under compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1985**. *11* (2-3), 315-332.
- (211) Otsuka, M.; Onoe, M.; Matsuda, Y. Physicochemical stability of phenobarbital polymorphs at various levels of humidity and temperature. *Pharmaceutical Research* **1993**. *10* (4), 577-582.
- (212) Brits, M.; Liebenberg, W.; De Villiers, M.M. Characterization of polymorph transformations that decrease the stability of tablets containing the who essential drug mebendazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**. *99* (3), 1138-1151.
- (213) Baviskar, S.R.; Patil, S.H. Solid phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms – a review. *International Journal of PharmTech Research* **2014**. *6*, 1963-1969.
- (214) Juban, A.; Briancon, S.; Puel, F. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of compression speeds on phase transition of caffeine. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2016**. *42* (11), 1857-1864.

- (215) Thakral, N.K.; Thakral, S.; Stephenson, G.A.; Sedlock, R.; Suryanarayanan, R. Compression-induced polymorphic transformation in tablets: Role of shear stress and development of mitigation strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2019**. *108* (1), 476-484.
- (216) Thakral, S.; Govindarajan, R.; Suryanarayanan, R.: Processing-induced phase transformations and their implications on pharmaceutical product quality. In *Polymorphism in the pharmaceutical industry: Solid form and drug development*; Hilfiker, R., Von Raumer, M. Eds.; John Wiley & Sons: Weinheim, **2019**; pp. 329-369.
- (217) Joksimović, T.; Baumgartner, S. Tableting of pressure-sensitive materials. *Farmaceutski Vestnik* **2008**. *59* (4), 193-199.
- (218) Wildfong, P.: Effects of pharmaceutical processing on the solid form of drug and excipient materials. In *Polymorphism in pharmaceutical solids*; Informa Healthcare: New York, **2009**, pp. 510-559.
- (219) Li, X.; Bhushan, B. A review of nanoindentation continuous stiffness measurement technique and its applications. *Materials Characterization* **2002**. *48* (1), 11-36.
- (220) Bauer, J.D.; Haussühl, E.; Winkler, B.; Arbeck, D.; Milman, V., *et al.* Elastic properties, thermal expansion, and polymorphism of acetylsalicylic acid. *Crystal Growth & Design* **2010**. *10* (7), 3132-3140.
- (221) Kang, K., Microcantilever (MC) based nanomechanical sensor for detection of molecular interactions, PhD thesis, Iowa State University: Ames, Iowa, **2011**.
- (222) Katrusiak, A. High-pressure X-ray diffraction studies on organic crystals. *Crystal Research and Technology* **1991**. *26* (5), 523-531.
- (223) Piermarini, G.J. High pressure X-ray crystallography with the diamond cell at NIST/NBS. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology* **2001**. *106* (6), 889-920.
- (224) Kalei, G.N. Some results of microhardness test using the depth of impression. *Mashinovedenie* **1968**. *4* (3), 105–107.
- (225) Varughese, S.; Kiran, M.S.R.N.; Ramamurty, U.; Desiraju, G.R. Nanoindentation in crystal engineering: Quantifying mechanical properties of molecular crystals. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**. *52* (10), 2701-2712.

- (226) Shimizu, J.; Zhou, L.; Eda, H. Molecular dynamics simulation of effect of grinding wheel stiffness on nanogrinding process. *International Journal of Abrasive Technology* **2008**. *1*, 316-326.
- (227) Denkena, B.; Bouabid, A.; Kroedel, A. Single grain grinding: A novel approach to model the interactions at the grain/bond interface during grinding. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* **2020**. *107 (11)*, 4811-4822.
- (228) Ericson, F.; Schweitz, J.-A.: Mechanical properties of materials in microstructure technology. In *Handbook of micro/nano tribology*; 2nd Ed.; Bhushan, B. Ed.; CRC Press: London, **2020**, pp. 763-796.
- (229) Smith, D.K.; Barrett, C.S.: Special handling problems in X-ray diffractometry. In *Twenty-Seventh Annual Conference on Applications of X-ray Analysis*; McCarthy, G.J. Ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1978**, p. 1-12.
- (230) Kim, B.; Kwon, M.; Ha, J.; Lee, K. An in-situ monitoring system on the grinding process. *Optical Metrology and Inspection for Industrial Applications* **2010**. 7855, 785525 (1-8).
- (231) Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, T.; Halasz, I.; Užarević, K. Laboratory real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions by Raman spectroscopy. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**. *53 (24)*, 6193-6197.
- (232) Katsenis, A.D.; Puškarić, A.; Štrukil, V.; Mottillo, C.; Julien, P.A., *et al.* In situ X-ray diffraction monitoring of a mechanochemical reaction reveals a unique topology metal-organic framework. *Nature Communications* **2015**. *6 (1)*, 6662 (1-8).
- (233) Tireli, M.; Juribašić Kulcsár, M.; Cindro, N.; Gracin, D.; Biliškov, N., *et al.* Mechanochemical reactions studied by in situ Raman spectroscopy: Base catalysis in liquid-assisted grinding. *Chemical Communications* **2015**. *51 (38)*, 8058-8061.
- (234) Yamanaka, T.; Fukuda, T.; Hattori, T.; Sumiya, H. New diamond anvil cell for single-crystal analysis. *Review of Scientific Instruments* **2001**. *72 (2)*, 1458-1462.
- (235) Anzellini, S.; Boccato, S. A practical review of the laser-heated diamond anvil cell for university laboratories and synchrotron applications. *Crystals* **2020**. *10 (6)*, 459 (1-28).

- (236) Govedarica, B.; Škarabot, M.; Ilić, I.; Planinšek, O.; Mušević, I., *et al.* Mapping the local elastic properties of pharmaceutical solids using atomic force microscopy. *Procedia Engineering* **2011**. *10*, 2857-2866.
- (237) Egart, M.; Janković, B.; Srčić, S. Application of instrumented nanoindentation in preformulation studies of pharmaceutical active ingredients and excipients. *Acta Pharmaceutica* **2016**. *66* (3), 303-330.
- (238) Gabriele, B.P.A.; Williams, C.J.; Lauer, M.E.; Derby, B.; Cruz-Cabeza, A.J. Nanoindentation of molecular crystals: Lessons learned from aspirin. *Crystal Growth & Design* **2020**. *20* (9), 5956-5966.
- (239) Zahn, D.; Anwar, J. Collective displacements in a molecular crystal polymorphic transformation. *RSC Advances* **2013**. *3* (31), 12810-12815.
- (240) Ahmed, E.; Karothu, D.P.; Warren, M.; Naumov, P. Shape-memory effects in molecular crystals. *Nature Communications* **2019**. *10* (1), 3723.
- (241) Fischer-Cripps, A.C. Critical review of analysis and interpretation of nanoindentation test data. *Surface and Coatings Technology* **2006**. *200* (14), 4153-4165.
- (242) Reddy, C.M.; Gundakaram, R.C.; Basavoju, S.; Kirchner, M.T.; Padmanabhan, K.A., *et al.* Structural basis for bending of organic crystals. *Chemical Communications* **2005**. *31*, 3945-3947.
- (243) Bag, P.P.; Chen, M.; Sun, C.C.; Reddy, C.M. Direct correlation among crystal structure, mechanical behaviour and tabletability in a trimorphic molecular compound. *CrystEngComm* **2012**. *14* (11), 3865-3867.
- (244) Raju, K.B.; Ranjan, S.; Vishnu, V.S.; Bhattacharya, M.; Bhattacharya, B., *et al.* Rationalizing distinct mechanical properties of three polymorphs of a drug adduct by nanoindentation and energy frameworks analysis: Role of slip layer topology and weak interactions. *Crystal Growth & Design* **2018**. *18* (7), 3927-3937.
- (245) Khandavilli, U.B.R.; Lusi, M.; Frawley, P.J. Plasticity in zwitterionic drugs: The bending properties of pregabalin and gabapentin and their hydrates. *IUCrJ* **2019**. *6* (4), 630-634.
- (246) Reddy, C. Plasticity enhancement in pharmaceutical drugs by water of crystallization: Unusual slip planes. *IUCrJ* **2019**. *6* (4), 505-506.

- (247) Wang, K.; Mishra, M.K.; Sun, C.C. Exceptionally elastic single-component pharmaceutical crystals. *Chemistry of Materials* **2019**. *31* (5), 1794-1799.
- (248) Bond, A.D.; Solanko, K.A.; Parsons, S.; Redder, S.; Boese, R. Single crystals of aspirin form II: Crystallisation and stability. *CrystEngComm* **2011**. *13* (2), 399-401.
- (249) Johnstone, R.D.L.; Lennie, A.R.; Parker, S.F.; Parsons, S.; Pidcock, E., *et al.* High-pressure polymorphism in salicylamide. *CrystEngComm* **2010**. *12* (4), 1065-1078.
- (250) Targett, J.; Cockcroft, J.K. CCDC 755086: Experimental Crystal Structure Determination, **2013**.
- (251) Boldyreva, E.V.; Shakhtshneider, T.P.; Vasilchenko, M.A.; Ahsbahs, H.; Uchtmann, H. Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures. *Acta Crystallographica Section B* **2000**. *56* (2), 299-309.
- (252) Smith, S.J.; Bishop, M.M.; Montgomery, J.M.; Hamilton, T.P.; Vohra, Y.K. Polymorphism in paracetamol: Evidence of additional forms IV and V at high pressure. *The Journal of Physical Chemistry A* **2014**. *118* (31), 6068-6077.
- (253) Ward, M.R.; Oswald, I.D.H. Antisolvent addition at extreme conditions. *CrystEngComm* **2019**. *21* (30), 4437-4443.
- (254) Pirttimäki, J.; Laine, E.; Ketolainen, J.; Paronen, P. Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**. *95* (1), 93-99.
- (255) Mazel, V.; Delplace, C.; Busignies, V.; Faivre, V.; Tchoreloff, P., *et al.* Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: A re-evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2011**. *37* (7), 832-840.
- (256) Fabbiani, F.P.A.; Allan, D.R.; David, W.I.F.; Davidson, A.J.; Lennie, A.R., *et al.* High-pressure studies of pharmaceuticals: An exploration of the behavior of piracetam. *Crystal Growth & Design* **2007**. *7* (6), 1115-1124.
- (257) Boldyreva, E.V.; Ivashevskaya, S.N.; Sowa, H.; Ahsbahs, H.; Weber, H.P. Effect of high pressure on crystalline glycine: A new high-pressure polymorph. *Doklady Physical Chemistry* **2004**. *396* (1), 111-114.

- (258) Boldyreva, E.; Ivashevskaya, S.; Sowa, H.; Ahsbahs, H.; Weber, H.P. Effect of hydrostatic pressure on the γ -polymorph of glycine 1. A polymorphic transition into a new δ -form. *Zeitschrift Fur Kristallographie* **2005**. *220*, 50-57.
- (259) Dawson, A.; Allan, D.R.; Belmonte, S.A.; Clark, S.J.; David, W.I.F., *et al.* Effect of high pressure on the crystal structures of polymorphs of glycine. *Crystal Growth & Design* **2005**. *5* (4), 1415-1427.
- (260) Tumanov, N.A.; Boldyreva, E.V.; Ahsbahs, H. Structure solution and refinement from powder or single-crystal diffraction data? Pros and cons: An example of the high-pressure β' -polymorph of glycine. *Powder Diffraction* **2012**. *23* (4), 307-316.
- (261) Kapustin, E.A.; Minkov, V.S.; Boldyreva, E.V. Effect of pressure on methylated glycine derivatives: Relative roles of hydrogen bonds and steric repulsion of methyl groups. *Acta Crystallographica Section B* **2014**. *70* (3), 517-532.
- (262) Kala, H.; Haack, U.; Wenzel, U.; Zessin, G.; Pollandt, P. Phase transformation of carbamazepine by the milling process. *Pharmazie* **1986**. *41* (11), 777-781.
- (263) Lefebvre, C.; Guyot-Hermann, A.M.; Draguet-Brughmans, M.; Bouché, R.; Guyot, J.C. Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1986**. *12* (11-13), 1913-1927.
- (264) Patterson, J.E.; James, M.B.; Forster, A.H.; Lancaster, R.W.; Butler, J.M., *et al.* The influence of thermal and mechanical preparative techniques on the amorphous state of four poorly soluble compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**. *94* (9), 1998-2012.
- (265) Varughese, S.; Kiran, M.S.R.N.; Solanko, K.A.; Bond, A.D.; Ramamurty, U., *et al.* Interaction anisotropy and shear instability of aspirin polymorphs established by nanoindentation. *Chemical Science* **2011**. *2* (11), 2236-2242.
- (266) Pallipurath, A.R.; Civati, F.; Sibik, J.; Crowley, C.; Zeitler, J.A., *et al.* A comprehensive spectroscopic study of the polymorphs of diflunisal and their phase transformations. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**. *528* (1), 312-321.
- (267) Malfait, B.; Correia, N.T.; Ciotonea, C.; Dhainaut, J.; Dacquin, J.-P., *et al.* Manipulating the physical states of confined ibuprofen in SBA-15 based drug delivery systems obtained by solid-state loading: Impact of the loading degree. *The Journal of Chemical Physics* **2020**. *153*, 154506 (1-14).

- (268) Sharma, P.; Denny, W.A.; Garg, S. Effect of wet milling process on the solid state of indomethacin and simvastatin. *International Journal of Pharmaceutics* **2009**. 380 (1), 40-48.
- (269) Latreche, M.; Willart, J.-F.; Paccou, L.; Guinet, Y.; Hédoux, A. Polymorphism versus devitrification mechanism: Low-wavenumber Raman investigations in sulindac. *International Journal of Pharmaceutics* **2019**. 567, 118476 (1-6).
- (270) Ostrowska, K.; Kropidłowska, M.; Katrusiak, A. High-pressure crystallization and structural transformations in compressed R,S-ibuprofen. *Crystal Growth & Design* **2015**. 15 (3), 1512-1517.
- (271) Olejniczak, A.; Katrusiak, A.; Metrangolo, P.; Resnati, G. Molecular association in 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane (halothane). *Journal of Fluorine Chemistry* **2009**. 130 (2), 248-253.
- (272) Council of Europe: Polymorphism. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 759.
- (273) Council of Europe: Thermal analysis. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 61-63.
- (274) Council of Europe: Absorption spectrophotometry. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 39-42.
- (275) Council of Europe: Raman spectroscopy. In *European pharmacopoeia*, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, **2019**, pp. 92-94.
- (276) Yu, Z.Q.; Chew, J.W.; Chow, P.S.; Tan, R.B.H. Recent advances in crystallization control: An industrial perspective. *Chemical Engineering Research and Design* **2007**. 85 (7), 893-905.
- (277) Févotte, G. In situ raman spectroscopy for in-line control of pharmaceutical crystallization and solids elaboration processes: A review. *Chemical Engineering Research and Design* **2007**. 85 (7), 906-920.
- (278) Spectral database for organic compounds, SDBS, 2021, [Online] <https://sdb.db.aist.go.jp>
- (279) Braatz, R.D. Advanced control of crystallization processes. *Annual Reviews in Control* **2002**. 26 (1), 87-99.

- (280) Févotte, G. On line monitoring of batch pharmaceutical crystallization using ATR FTIR spectroscopy. *IFAC Proceedings Volumes* **2002**. 35 (1), 259-264.
- (281) Giron, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2002**. 68 (2), 335-357.
- (282) Yu, L.X.; Lionberger, R.A.; Raw, A.S.; D'costa, R.; Wu, H., *et al.* Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**. 56 (3), 349-369.
- (283) Pöllänen, K.; Häkkinen, A.; Reinikainen, S.-P.; Rantanen, J.; Karjalainen, M., *et al.* IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2005**. 38 (2), 275-284.
- (284) Shen, L.; Jayawickrama, D.; Wethman, R.; Hung, V. Application of Raman and FBRM techniques in the development of pharmaceutical crystallization processes. The annual meeting, Cincinnati, **2005**, [Online] <https://aiche.confex.com/aiche/2005/techprogram/P28431.HTM>
- (285) Chan, K.L.A.; Kazarian, S.G.; Vassou, D.; Gionis, V.; Chryssikos, G.D. In situ high-throughput study of drug polymorphism under controlled temperature and humidity using FT-IR spectroscopic imaging. *Vibrational Spectroscopy* **2007**. 43 (1), 221-226.
- (286) Hu, Y.; Wikström, H.; Byrn, S.R.; Taylor, L.S. Estimation of the transition temperature for an enantiotropic polymorphic system from the transformation kinetics monitored using Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2007**. 45 (4), 546-551.
- (287) Strachan, C.J.; Rades, T.; Gordon, K.C.; Rantanen, J. Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2007**. 59 (2), 179-192.
- (288) Alatalo, H.; Kohonen, J.; Qu, H.; Hatakka, H.; Reinikainen, S.-P., *et al.* In-line monitoring of reactive crystallization process based on ATR-FTIR and Raman spectroscopy. *Journal of Chemometrics* **2008**. 22 (11-12), 644-652.

- (289) Caillet, A.; Puel, F.; Fevotte, G. Quantitative in situ monitoring of citric acid phase transition in water using raman spectroscopy. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **2008**. *47* (3), 377-382.
- (290) Nagy, Z.K.; Chew, J.W.; Fujiwara, M.; Braatz, R.D. Comparative performance of concentration and temperature controlled batch crystallizations. *Journal of Process Control* **2008**. *18* (3), 399-407.
- (291) Lu, J.; Rohani, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry* **2009**. *16* (7), 884-905.
- (292) Aina, A.; Hargreaves, M.D.; Matousek, P.; Burley, J.C. Transmission raman spectroscopy as a tool for quantifying polymorphic content of pharmaceutical formulations. *Analyst* **2010**. *135* (9), 2328-2333.
- (293) Heinz, A.; Strachan, C.J.; Gordon, K.C.; Rades, T. Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2010**. *61* (8), 971-988.
- (294) Gilpin, R.K.; Gilpin, C.S. Pharmaceuticals and related drugs. *Analytical Chemistry* **2011**. *83* (12), 4489-4507.
- (295) Olds, W.J.; Jaatinen, E.; Fredericks, P.; Cletus, B.; Panayiotou, H., *et al.* Spatially offset Raman spectroscopy (SORS) for the analysis and detection of packaged pharmaceuticals and concealed drugs. *Forensic Science International* **2011**. *212* (1), 69-77.
- (296) Zhao, Y.; Yuan, J.; Ji, Z.; Wang, J.; Rohani, S. Combined application of in situ FBRM, ATR-FTIR, and Raman on polymorphism transformation monitoring during the cooling crystallization. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2012**. *51* (38), 12530-12536.
- (297) Huang, J.; Dali, M. Evaluation of integrated Raman-DSC technology in early pharmaceutical development: Characterization of polymorphic systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2013**. *86*, 92-99.
- (298) Jednačák, T.; Hodzic, A.; Scheibelhofer, O.; Marijan, M.; Khinast, J.G., *et al.* Fast real-time monitoring of entacapone crystallization and characterization of polymorphs via Raman spectroscopy, statistics and SWAXS. *Acta Pharmaceutica* **2014**. *64* (1), 1-13.

- (299) Simon, L.L.; Pataki, H.; Marosi, G.; Meemken, F.; Hungerbühler, K., *et al.* Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: A multiauthor review. *Organic Process Research & Development* **2015**. *19* (1), 3-62.
- (300) Takeguchi, K.; Obitsu, K.; Hirasawa, S.; Orii, R.; Ieda, S., *et al.* Strategy for controlling polymorphism of di(arylamino) aryl compound ASP3026 and monitoring solution structures via Raman spectroscopy. *Organic Process Research & Development* **2015**. *19* (12), 1966-1972.
- (301) Andrea, E. Application of vibrational spectroscopy to study solid-state transformations of pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design* **2016**. *22* (32), 4883-4911.
- (302) Inoue, M.; Hisada, H.; Koide, T.; Carriere, J.; Heyler, R., *et al.* In situ monitoring of crystalline transformation of carbamazepine using probe-type low-frequency Raman spectroscopy. *Organic Process Research & Development* **2017**. *21* (2), 262-265.
- (303) Inoue, M.; Hisada, H.; Koide, T.; Fukami, T.; Roy, A., *et al.* Transmission low-frequency Raman spectroscopy for quantification of crystalline polymorphs in pharmaceutical tablets. *Analytical Chemistry* **2019**. *91* (3), 1997-2003.
- (304) Camí, G.E.; Brusau, E.V.; Narda, G.E.; Maggio, R.M. Dual approach for concomitant monitoring of dissolution and transformation at solid-state. Mebendazole salts case study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2020**. *55*, 101344.
- (305) Nomura, K.; Titapiwatanakun, V.; Hisada, H.; Koide, T.; Fukami, T. In situ monitoring of the crystalline state of active pharmaceutical ingredients during high-shear wet granulation using a low-frequency Raman probe. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2020**. *147*, 1-9.
- (306) Pallipurath, A.R.; Flandrin, P.-B.; Wayment, L.E.; Wilson, C.C.; Robertson, K. In situ non-invasive Raman spectroscopic characterisation of succinic acid polymorphism during segmented flow crystallisation. *Molecular Systems Design & Engineering* **2020**. *5* (1), 294-303.
- (307) Perro, A.; Lebourdon, G.; Henry, S.; Lecomte, S.; Servant, L., *et al.* Combining microfluidics and FT-IR spectroscopy: Towards spatially resolved information on chemical processes. *Reaction Chemistry & Engineering* **2016**. *1* (6), 577-594.

- (308) Tiernan, H.; Byrne, B.; Kazarian, S.G. ATR-FTIR spectroscopy and spectroscopic imaging for the analysis of biopharmaceuticals. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2020**. *241*, 118636.
- (309) Schettino, V.; Bini, R. *Materials under extreme conditions: Molecular crystals at high pressure*; Imperial College Press: London, **2014**; 354 p.
- (310) Weng, J.; Huang, Y.; Hao, D.; Ji, Y. Recent advances of pharmaceutical crystallization theories. *Chinese Journal of Chemical Engineering* **2020**. *28* (4), 935-948.
- (311) Heinz, H.; Ramezani-Dakhel, H. Simulations of inorganic–bioorganic interfaces to discover new materials: Insights, comparisons to experiment, challenges, and opportunities. *Chemical Society Reviews* **2016**. *45* (2), 412-448.
- (312) Katiyar, R.S.; Jha, P.K. Molecular simulations in drug delivery: Opportunities and challenges. *WIREs Computational Molecular Science* **2018**. *8* (4), e1358 (1-18).
- (313) Fermeglia, M.; Mio, A.; Aulic, S.; Marson, D.; Laurini, E., *et al.* Multiscale molecular modelling for the design of nanostructured polymer systems: Industrial applications. *Molecular Systems Design & Engineering* **2020**. *5* (9), 1447-1476.
- (314) Syed Ausaf, A.; Md. Imtaiyaz, H.; Asimul, I.; Faizan, A. A review of methods available to estimate solvent-accessible surface areas of soluble proteins in the folded and unfolded states. *Current Protein & Peptide Science* **2014**. *15* (5), 456-476.
- (315) Tajti, A.; Szalay, P.G.; Császár, A.G.; Kállay, M.; Gauss, J., *et al.* Heat: High accuracy extrapolated ab initio thermochemistry. *The Journal of Chemical Physics* **2004**. *121* (23), 11599-11613.
- (316) Otero-de-la-Roza, A.; Johnson, E.R. A benchmark for non-covalent interactions in solids. *The Journal of Chemical Physics* **2012**. *137* (5), 054103 (1-11).
- (317) Sakurai, J.J.; Napolitano, J. *Modern quantum mechanics*; 2nd Ed.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, **2017**, 550 p.
- (318) Baiano, C.; Lupi, J.; Tasinato, N.; Puzzarini, C.; Barone, V. The role of state-of-the-art quantum-chemical calculations in astrochemistry: Formation route and spectroscopy of ethanimine as a paradigmatic case. *Molecules* **2020**. *25* (12), 2873 (1-21).

- (319) Puzzarini, C.; Stanton, J.F.; Gauss, J. Quantum-chemical calculation of spectroscopic parameters for rotational spectroscopy. *International Reviews in Physical Chemistry* **2010**. *29* (2), 273-367.
- (320) Smidstrup, S.; Markussen, T.; Vancraeyveld, P.; Wellendorff, J.; Schneider, J., *et al.* QuantumATK: An integrated platform of electronic and atomic-scale modelling tools. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2019**. *32* (1), 015901 (1-37).
- (321) Bloch, F. Über die quantenmechanik der elektronen in kristallgittern. *Zeitschrift für Physik* **1929**. *52* (7), 555-600.
- (322) Piela, L. Ideas of quantum chemistry; Elsevier: Amsterdam, **2007**, pp. 428-497.
- (323) Adams II, E.N. The crystal momentum as a quantum mechanical operator. *The Journal of Chemical Physics* **1953**. *21* (11), 2013-2017.
- (324) Dehmelt, H. A single atomic particle forever floating at rest in free space: New value for electron radius. *Physica Scripta* **1988**. *T22*, 102-110.
- (325) Haken, H.; Wolf, H.C.; Brewer, W.D. The physics of atoms and quanta: Introduction to experiments and theory; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2005**, pp. 69-80.
- (326) Angeli, I.; Marinova, K.P. Table of experimental nuclear ground state charge radii: An update. *Atomic Data and Nuclear Data Tables* **2013**. *99* (1), 69-95.
- (327) Wang, M.; Audi, G.; Wapstra, A.H.; Kondev, F.G.; Maccormick, M., *et al.* The AME2012 atomic mass evaluation. *Chinese Physics C* **2012**. *36* (12), 1603-2014.
- (328) Nyquist, H. Certain topics in telegraph transmission theory. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers* **1928**. *47* (2), 617-644.
- (329) Chadi, D.J.; Cohen, M.L. Special points in the brillouin zone. *Physical Review B* **1973**. *8* (12), 5747-5753.
- (330) Dovesi, R.; Civalleri, B.; Roetti, C.; Saunders, V.R.; Orlando, R.: Ab initio quantum simulation in solid state chemistry. In *Reviews in computational chemistry*; Lipkowitz, K.B., Larter, R., Cundari, T.R. Eds.; John Wiley & Sons, **2005**, pp. 1-125.
- (331) Price, S.L. From crystal structure prediction to polymorph prediction: Interpreting the crystal energy landscape. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**. *10* (15), 1996-2009.

- (332) Beran, G.J.O. Modeling polymorphic molecular crystals with electronic structure theory. *Chemical Reviews* **2016**. *116* (9), 5567-5613.
- (333) Daniel, P.O.; Melgardt, M.D.V. Solid state concerns during drug discovery and development: Thermodynamic and kinetic aspects of crystal polymorphism and the special cases of concomitant polymorphs, co-crystals and glasses. *Current Drug Discovery Technologies* **2017**. *14* (2), 72-105.
- (334) Jones, W. An appreciation of organic solid-state chemistry and challenges in the field of “molecules, materials, medicines”. *Israel Journal of Chemistry* **2017**. *57* (1-2), 117-123.
- (335) Jaleh, V.; Erfaneh, G.; Saeedeh, A. Crystal engineering for enhanced solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *Current Pharmaceutical Design* **2018**. *24* (21), 2473-2496.
- (336) Mazurek, A.H.; Szeleszczuk, Ł.; Pisklak, D.M. Periodic DFT calculations—review of applications in the pharmaceutical sciences. *Pharmaceutics* **2020**. *12* (5), 415 (1-30).
- (337) Vasileiadis, M.; Pantelides, C.C.; Adjiman, C.S. Prediction of the crystal structures of axitinib, a polymorphic pharmaceutical molecule. *Chemical Engineering Science* **2015**. *121*, 60-76.
- (338) Beran, G.J.O.; Hartman, J.D.; Heit, Y.N. Predicting molecular crystal properties from first principles: Finite-temperature thermochemistry to nmr crystallography. *Accounts of Chemical Research* **2016**. *49* (11), 2501-2508.
- (339) Yu, R.; Zhu, J.; Ye, H.Q. Calculations of single-crystal elastic constants made simple. *Computer Physics Communications* **2010**. *181* (3), 671-675.
- (340) Day, G.M.; Price, S.L.; Leslie, M. Elastic constant calculations for molecular organic crystals. *Crystal Growth & Design* **2001**. *1* (1), 13-27.
- (341) Kitajgorodskij, A.I., *Molecular crystals and molecules*; Academic Press: New York, **1973**, 553 p.
- (342) Pertsin, A.J.; Kitaigorodskii, A.I., *The atom-atom potential method. Applications to organic molecular solids*; 1st Ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, **1987**, 400 p.
- (343) Hartman, P.; Perdok, W.G. On the relations between structure and morphology of crystals. I. *Acta Crystallographica* **1955**. *8* (1), 49-52.

- (344) Roberts, R.J.; Rowe, R.C.; York, P. The relationship between indentation hardness of organic solids and their molecular structure. *Journal of Materials Science* **1994**. *29* (9), 2289-2296.
- (345) Sun, C.C.; Kiang, Y.H. On the identification of slip planes in organic crystals based on attachment energy calculation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**. *97* (8), 3456-3461.
- (346) Bryant, M.J.; Maloney, A.G.P.; Sykes, R.A. Predicting mechanical properties of crystalline materials through topological analysis. *CrystEngComm* **2018**. *20* (19), 2698-2704.
- (347) Zolotarev, P.N.; Moret, M.; Rizzato, S.; Proserpio, D.M. Searching new crystalline substrates for ombe: Topological and energetic aspects of cleavable organic crystals. *Crystal Growth & Design* **2016**. *16* (3), 1572-1582.
- (348) Gavezzotti, A. Calculation of intermolecular interaction energies by direct numerical integration over electron densities. I. Electrostatic and polarization energies in molecular crystals. *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**. *106* (16), 4145-4154.
- (349) Gavezzotti, A. Calculation of intermolecular interaction energies by direct numerical integration over electron densities. 2. An improved polarization model and the evaluation of dispersion and repulsion energies. *The Journal of Physical Chemistry B* **2003**. *107* (10), 2344-2353.
- (350) Bond, A. ProcessPIXEL: A program to generate energy-vector models from Gavezzotti's PIXEL calculations. *Journal of Applied Crystallography* **2014**. *47* (5), 1777-1780.
- (351) Gavezzotti, A. Coulombic and dispersive factors in the molecular recognition of peptides: Pixel calculations on two NNQQ (Asn-Asn-Gln-Gln) crystal polymorphs. *Acta Crystallographica Section D* **2008**. *64* (8), 905-908.
- (352) Braun, D.E.; Griesser, U.J. Why do hydrates (solvates) form in small neutral organic molecules? Exploring the crystal form landscapes of the alkaloids brucine and strychnine. *Crystal Growth & Design* **2016**. *16* (11), 6405-6418.
- (353) Gavezzotti, A.; Rizzato, S.; Lo Presti, L. The taco puzzle: A phase-transition mystery revisited. *Crystal Growth & Design* **2018**. *18* (11), 7219-7227.

- (354) Reeves, M.G.; Wood, P.A.; Parsons, S. MrPIXEL: Automated execution of Pixel calculations via the Mercury interface. *Journal of Applied Crystallography* **2020**. *53* (4), 1154-1162.
- (355) Gavezzotti, A. Calculation of lattice energies of organic crystals: The PIXEL integration method in comparison with more traditional methods. *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials* **2005**. *220* (5-6), 499-510.
- (356) Konovalova, I.S.; Shishkina, S.V.; Paponov, B.V.; Shishkin, O.V. Analysis of the crystal structure of two polymorphic modifications of 3,4-diamino-1,2,4-triazole based on the energy of the intermolecular interactions. *CrystEngComm* **2010**. *12* (3), 909-916.
- (357) Fischer, W.; Koch, E. Geometrical packing analysis of molecular compounds. *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials* **1979**. *150* (1-4), 245-260.
- (358) Baburin, I.A.; Blatov, V.A. Sizes of molecules in organic crystals: The Voronoi-Dirichlet approach. *Acta Crystallographica Section B* **2004**. *60* (4), 447-452.
- (359) Macrae, C.F.; Sovago, I.; Cottrell, S.J.; Galek, P.T.A.; McCabe, P., *et al.* Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography* **2020**. *53* (1), 226-235.
- (360) Shishkin, O.V.; Dyakonenko, V.V.; Maleev, A.V. Supramolecular architecture of crystals of fused hydrocarbons based on topology of intermolecular interactions. *CrystEngComm* **2012**. *14* (5), 1795-1804.
- (361) Turner, M.J.; Grabowsky, S.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. Accurate and efficient model energies for exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2014**. *5* (24), 4249-4255.
- (362) Mackenzie, C.F.; Spackman, P.R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. Crystalexplorer model energies and energy frameworks: Extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ* **2017**. *4* (5), 575-587.
- (363) Shishkina, S.V. Using of quantum-chemical calculations to molecular crystals studying. *Structural Chemistry* **2019**. *30* (5), 1565-1577.
- (364) Varadwaj, P.R.; Varadwaj, A.; Marques, H.M. Halogen bonding: A halogen-centered noncovalent interaction yet to be understood. *Inorganics* **2019**. *7* (3), 40 (1-63).

- (365) Rychkov, D.A. A short review of current computational concepts for high-pressure phase transition studies in molecular crystals. *Crystals* **2020**. *10* (2), 81 (1-12).
- (366) Konovalova, I.S.; Muzyka, E.N.; Urzhuntseva, V.V.; Shishkina, S.V. Role of intermolecular interactions in formation of mono- and diaminopyridine crystals: Study from the energetic viewpoint. *Structural Chemistry* **2021**. *32* (1), 235-257.
- (367) Rubeš, M.; Bludský, O. Intermolecular π - π interactions in solids. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**. *10* (19), 2611-2615.
- (368) Dunitz, J.D.; Gavezzotti, A. How molecules stick together in organic crystals: Weak intermolecular interactions. *Chemical Society Reviews* **2009**. *38* (9), 2622-2633.
- (369) Turner, M.J.; Thomas, S.P.; Shi, M.W.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. Energy frameworks: Insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals. *Chemical Communications* **2015**. *51* (18), 3735-3738.
- (370) Reddy, C.M.; Rama Krishna, G.; Ghosh, S. Mechanical properties of molecular crystals—applications to crystal engineering. *CrystEngComm* **2010**. *12* (8), 2296-2314.
- (371) Shishkin, O.V.; Medvediev, V.V.; Zubatyuk, R.I. Supramolecular architecture of molecular crystals possessing shearing mechanical properties: Columns versus layers. *CrystEngComm* **2013**. *15* (1), 160-167.
- (372) Shishkina, S.V.; Levandovskiy, I.A.; Ukrainets, I.V.; Sidorenko, L.V.; Grinevich, L.A., *et al.* Polymorphic modifications of a 1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxamide possessing strong diuretic properties. *Acta Crystallographica Section C* **2018**. *74* (12), 1759-1767.
- (373) Ukrainets, I.V.; Burian, A.A.; Baumer, V.N.; Shishkina, S.V.; Sidorenko, L.V., *et al.* Synthesis, crystal structure, and biological activity of ethyl 4-methyl-2,2-dioxo-1H-2 λ 6,1-benzothiazine-3-carboxylate polymorphic forms. *Scientia Pharmaceutica* **2018**. *86* (2), 21 (1-17).
- (374) Desiraju, G.R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **1995**. *34* (21), 2311-2327.
- (375) Burgers, J.M. Some considerations on the fields of stress connected with dislocations in a regular crystal lattice. *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen* **1939**. *42*, 293-325.

- (376) Peierls, R. The size of a dislocation. *Proceedings of the Physical Society* **1940**. *52* (1), 34-37.
- (377) Nabarro, F.R.N. Dislocations in a simple cubic lattice. *Proceedings of the Physical Society* **1947**. *59* (2), 256-272.
- (378) Zhang, C.; Wang, X.; Huang, H. π -stacked interactions in explosive crystals: Buffers against external mechanical stimuli. *Journal of the American Chemical Society* **2008**. *130* (26), 8359-8365.
- (379) Lei, L.; Koslowski, M. Mesoscale modeling of dislocations in molecular crystals. *Philosophical Magazine* **2011**. *91* (6), 865-878.
- (380) Chatteraj, S.; Shi, L.; Chen, M.; Alhalaweh, A.; Velaga, S., *et al.* Origin of deteriorated crystal plasticity and compaction properties of a 1:1 cocrystal between piroxicam and saccharin. *Crystal Growth & Design* **2014**. *14* (8), 3864-3874.
- (381) Zeng, Y.; Alzate-Vargas, L.; Li, C.; Graves, R.; Brum, J., *et al.* Mechanically induced amorphization of small molecule organic crystals. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering* **2019**. *27* (7), 074005.
- (382) Lee, M.K.; Kim, M.Y.; Kim, S.; Lee, J. Cryoprotectants for freeze drying of drug nano-suspensions: Effect of freezing rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2009**. *98* (12), 4808-4817.
- (383) Lei, L.; Carvajal, T.; Koslowski, M. Defect-induced solid state amorphization of molecular crystals. *Journal of Applied Physics* **2012**. *111* (7), 073505.
- (384) Mathew, N.; Picu, C.R.; Chung, P.W. Peierls stress of dislocations in molecular crystal cyclotrimethylene trinitramine. *The Journal of Physical Chemistry A* **2013**. *117* (25), 5326-5334.
- (385) Pal, A.; Picu, C.R. Peierls–Nabarro stresses of dislocations in monoclinic cyclotetramethylene tetranitramine (β -HMX). *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering* **2018**. *26* (4), 045005 (1-22).
- (386) Khan, M.; Picu, C.R. Dislocation cross slip in molecular crystal cyclotetramethylene tetranitramine (β -HMX). *Journal of Applied Physics* **2019**. *126* (15), 155105 (1-10).

- (387) Zhang, S.H.; Legut, D.; Zhang, R.F. PNADIS: An automated Peierls–Nabarro analyzer for dislocation core structure and slip resistance. *Computer Physics Communications* **2019**. *240*, 60-73.
- (388) Petukhov, B. Dislocation dynamics in a crystal lattice (Peierls-Nabarro) relief. *Crystal Lattice Defects and Dislocation Dynamics*. Preprint arXiv:0704.1714. **2007**. 1-39.
- (389) Zhang, C. Understanding the desensitizing mechanism of olefin in explosives versus external mechanical stimuli. *The Journal of Physical Chemistry C* **2010**. *114 (11)*, 5068-5072.
- (390) Ma, Y.; Zhang, A.; Xue, X.; Jiang, D.; Zhu, Y., *et al.* Crystal packing of impact-sensitive high-energy explosives. *Crystal Growth & Design* **2014**. *14 (11)*, 6101-6114.
- (391) Zhou, X.; Lu, Z.; Zhang, Q.; Chen, D.; Li, H., *et al.* Mechanical anisotropy of the energetic crystal of 1,1-diamino-2,2-dinitroethylene (FOX-7): A study by nanoindentation experiments and density functional theory calculations. *The Journal of Physical Chemistry C* **2016**. *120 (25)*, 13434-13442.
- (392) Lu, Z.; Zeng, Q.; Xue, X.; Zhang, Z.; Nie, F., *et al.* Does increasing pressure always accelerate the condensed material decay initiated through bimolecular reactions? A case of the thermal decomposition of TKX-50 at high pressures. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2017**. *19 (34)*, 23309-23317.
- (393) Bu, R.; Xie, W.; Zhang, C. Heat-induced polymorphic transformation facilitating the low impact-sensitivity of 2,2-dinitroethylene-1,1-diamine (FOX-7). *The Journal of Physical Chemistry C* **2019**. *123 (26)*, 16014-16022.
- (394) Bu, R.; Xiong, Y.; Zhang, C. π – π stacking contributing to the low or reduced impact sensitivity of energetic materials. *Crystal Growth & Design* **2020**. *20 (5)*, 2824-2841.
- (395) Довідник лікарських препаратів Комpendіум.
<https://compendium.com.ua/dec/267543/>
- (396) Hong S. Jiangsu Radio and TV University, China, Preparation method of 4-hydroxy-substituted pyrimidine compound. China patent CN102786479A. **2012** Nov 21. (*in Chinese*).

- (397) Kranefeld H, Wolf J, Seifert M, Stutzriemer S, Trobisch S. Grosstechnisches verfahren zur herstellung von 4-methyluracil. DDR patent DD140880A1. **1980** Apr 4. (*in German*).
- (398) Yan X, Yuan P-M, Yuen SW, Hsi K.-L, Lam JY, Upadhya K.G, Dey S, Pappin DJC, Pillai S, Huang H, Purkayastha S. Applera Corp, Mass tags for quantitative analyses. USA patent US2007048752A1. **2007** Mar 1.
- (399) Xinyu D, Jianhua L. Synthesis of 6-methyluracil by phase transfer catalysis. Huaxue Shijie. **2005**; 46 (8): 489-491, 512. (*in Chinese*).
- (400) Donleavy JJ, Kise MA. Researches of pyrimidines. CXLV. Alkamine ethers of the pyrimidine and quinazoline series. J Am Chem Soc. **1935**; 57: 753-754.
- (401) Fangwen S; Xiangfeng W, Jiawei Z. Production method of dipyridamole bulk drug. China patent CN108069972A. **2018** May 25. (*in Chinese*).
- (402) Groom, C.R.; Bruno, I.J.; Lightfoot, M.P.; Ward, S.C. The Cambridge Structural Database. Acta Cryst., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater. **2016**, B72(2), 171–179.
- (403) Chennuru, P.; Muthudoss, P.; Ramakrishnan, S.; Mohammad, A.B.; Chandra Babu, R.R.; Mahapatra, S.; Nayak, S.K. Preliminary studies on unusual polymorphs of thymine: Structural comparison with other nucleobases. J. Mol. Struct. **2016**, 1120, 86–99.
- (404) Braun, D.E.; Gelbrich, T.; Wurst, K.; Griesser, U.J. Computational and experimental characterization of five crystal forms of thymine: packing polymorphism, polytypism/disorder, and stoichiometric 0.8-hydrate. Cryst. Growth Des. **2016**, 16(6), 3480–3496.
- (405) Zee-Cheng, K.-Y.; Robins, R.K.; Cheng, C.C. Pyrimidines. III. 5,6-Dihydropyrimidines. J. Org. Chem. **1961**, 26(6), 1877–1884.
- (406) Bhat, K.S.; Rao, A.S. Synthesis of uracil, 6-methyluracil and some dihydrouracils. Org. Prep. Proced. Int., New J. for Org. Synth. **1983**, 15(5), 303–312.
- (407) Taran, Iu.P.; Shishkina, L.N. Effect of 6-methyluracil on various indicators of the lipid peroxidation regulation system in the body. Vopr. Med. Khim. **1993**, 39(1), 37–41.
- (408) Taran, Yu.P.; Shishkina, L.N.; Evseenko, L.S.; Kukushkina, G.V. Effect of 6-methyluracil on regulatory parameters of lipid peroxidation in thermal burn. Patol. Fiziol. Eksp. Ter. **1995**, 1, 40–43.

- (409) Oksman, A.Y. Method of prevention of lysosomal leakage in eukaryotic cells by using 6-methyluracil based water-soluble compounds and method of producing thereof. Patent US 2005/0064382 A1, **2005**, March 24.
- (410) Oksman, A.Y. Method of prevention of lysosomal leakage in eukaryotic cells by using 6-methyluracil based water-soluble compounds and method of producing thereof. Patent US 2005/0207541 A1, **2007**, September 7.
- (411) Reck, G.; Kretschmer, R.-G.; Kutschabsky, L.; Pritzkow, W. POSIT – a method for structure determination of small partially known molecules from powder diffraction data. Structure of 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2,4-dione (6-methyluracil). *Acta Cryst., Sect. A* **1988**, *A44*, 417–421.
- (412) Naumov, V.A. Molecular structure of 6-methyluracil in the gas phase and characteristics of the 6-methyluracil-water system. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*(3), 432–438.
- (413) Lukmanov, T.; Ivanov, S.P.; Khamitov, E.M.; Khursan, S.L. Relative stability of keto-enol tautomers in 5,6-substituted uracils: ab initio, DFT and PCM study. *Comput. Theor. Chem.* **2013**, *1023*, 38–45.
- (414) Leonidov, N.B.; Zorkii, P.M.; Masunov, A.E.; Gladkikh, O.P.; Bel'skii, V.K.; Dzyabchenko, A.V.; Ivanov, S.A. The structure and biological nonequivalence of methyluracil polymorphs. *Russ. J. Phys. Chem.* **1993**, *67*(12), 2220–2223.
- (415) Portalone, G. 6-Methyluracil: a redetermination of polymorph (II). *IUCrData* **2019**, *4*, x190861.
- (416) Leonidov, N.B.; Obukhova, L.K.; Okladnova, O.V.; Romanenko, E.B. Effect of polymorphic forms of methyluracil on the development and lifespan of *Drosophila melanogaster*. *B. Exp. Biol. Med.* **1999**, *127*(6), 603–606.
- (417) Zhao, Y.; Truhlar, D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241.

- (418) Kendall, R.A.; Dunning, Jr., T.H.; Harrison, R.J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- (419) Kirby, A.J. Stereoelectronic effects; Oxford University Press: Oxford, **1996**.
- (420) Etter, M.C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns in organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- (421) Etter, M.C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601–4610.
- (422) Bader, R. F. W. Atoms in molecules: a quantum theory; Oxford University Press: Oxford, **1990**.
- (423) Biegler-König, F.; Schönbohm, J.; Bayles, D. AIM2000-A program to analyze and visualize atoms in molecules. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 545–559.
- (424) Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170–173.
- (425) Zhikol, O.A.; Shishkin, O.V.; Lyssenko, K.A.; Leszczynski, J. Electron density distribution in stacked benzene dimers: a new approach towards the estimation of stacking interaction energies. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 144104.
- (426) Spackman, M.A. How reliable are intermolecular interaction energies estimated from topological analysis of experimental electron densities? *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 5624–5628.
- (427) Shishkin, O.V.; Zubatyuk, R.I.; Shishkina, S.V.; Dyakonenko, V.V.; Medvediev, V.V. Role of supramolecular synthons in the formation of the supramolecular architecture of molecular crystals revisited from an energetic viewpoint. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*(14), 6773–6786.
- (428) Shishkina, S.V.; Konovalova, I.S.; Karpina V.R.; Kovalenko, S.S.; Kovalenko S.M.; Bunyatyan N.D. Concomitant polymorphic forms of 3-cyclopropyl-5-(2-hydrazinylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazole. *Acta Crystallogr. C* **2020**, *C76*, 836–844.
- (429) Shishkina, S.V.; Baumer, V.N.; Kovalenko, S.M.; Trostianko, P.V.; Bunyatyan, N.D. Usage of quantum chemical methods to understand the formation of concomitant

polymorphs of acetyl 2-(N-(2-fluorophenyl)imino)coumarin-3-carboxamide. *ACS Omega* **2021**, *6*, 3120–3129.

(430) Schaefer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. Fully optimized contracted Gaussian-basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.

(431) Su, P.; Li, H. Energy decomposition analysis of covalent bonds and intermolecular interactions. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*(1), 014102.

(432) Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, Jr., J. A. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*(11), 1347–1363.

(433) Lane, J. R.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. Are bond critical points really critical for hydrogen bonding? *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263–3266.

(434) Foroutan-Nejad, C.; Shahbazian, S.; Marek, R. Toward a consistent interpretation of the QTAIM: tortuous link between chemical bonds, interactions, and bond/line paths. *Chem Eur. J.* **2014**, *20*(32), 10140–10152.

(435) Shishkina, S.V.; Baumer, V.N., Khromileva, O.V.; Kucherenko, L.I.; Mazur, I.A. The formation of thiotriazoline polymorphs: study from the energetic viewpoint. *CrystEngComm* **2017**, *19*, 2394–2401.

(436) Vaksler, Ye.; Idrissi, A.; Urzhuntseva, V.V.; Shishkina, S.V. Quantum chemical modeling of mechanical properties of aspirin polymorphic modifications. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*(4), 2176–2186.

(437) Vaksler, Ye.; Idrissi, A.; Shishkina, S.V. High-pressure influence on piracetam crystals: studying by quantum chemical methods. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*(10), 5697–5711.

(438) Shishkina, S.V.; Vaksler, Ye. A.; Konovalova, I.S.; Dyakonenko, V.V.; Varchenko, V.V. Quantum chemical study on mefenamic acid polymorphic forms. *ACS Omega* **2022**, *7*, 17544–17554.

- (439) Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
- (440) Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. A*, **2015**, *A71*, 3–8.
- (441) Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. C*, **2015**, *C71*, 3–8.
- (442) Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr. D* **2009**, *D65*, 148–155.
- (443) Dong, C. PowderX: Windows-95-based program for powder X-ray diffraction data processing. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 838.
- (444) Rodriguez-Carvajal, J.; Roisnel, T. FullProf98 and WinPLOTR new Windows99/NT applications for diffraction, commission for powder diffraction. *International Union of Crystallography NEWSLETTER* **1998**, *20*, 35–36.
- (445) Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; et al. Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2010**.
- (446) Konovalova, I.S.; Shishkina, S.V.; Paponov, B.V.; Shishkin, O.V. Analysis of the crystal structure of two polymorphic modifications of 3,4-diamino-1,2,4-triazole based on the energy of the intermolecular interactions. *CrystEngComm* **2010**, *12*(3), 909–916.
- (447) Shishkin, O.V.; Dyakonenko, V.V.; Maleev, A.V. Supramolecular architecture of crystals of fused hydrocarbons based on topology of intermolecular interactions. *CrystEngComm* **2012**, *14*(5), 1795–1804.
- (448) Macrae, C.F.; Sovago, I.; Cottrell, S.J.; Galek, P.T.A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G.P.; Stevens, J.S.; Towler M.; Wood P.A. Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*(1), 226–235.
- (449) Coppens, P. The use of a polarized hydrogen atom in X-ray structure refinement. *Acta Crystallogr. B* **1972**, *B28*(5), 1638–1640.

- (450) Allen, F.H.; Bruno, I.J. Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X–H bond lengths from neutron diffraction data. *Acta Crystallogr. B* **2010**, *B66*, 380–386.
- (451) Schmider, H.L.; Becke, A.D. Optimized density functionals from the extended G2 test set. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*(23), 9624–9631.
- (452) Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*(20), 8554–8560.
- (453) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*(18), 3297–3305.
- (454) Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*(9), 1057–1065.
- (455) Boys, S.F.; Bernardi, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol. Phys.* **1970**, *19*(4), 553–566.
- (456) Shishkin, O.V.; Zubatyuk, R.I.; Maleev, A.V.; Boese, R. Investigation of topology of intermolecular interactions in the benzene–acetylene co-crystal by different theoretical methods. *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 1547–1552.
- (457) Neese, F. ORCA 2.8.0, Universitaet Bonn, Germany, **2010**.
- (458) Giannozzi, P.; Baroni, S.; Bonini, N.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Chiarotti, G. L.; Cococcioni, M.; Dabo, I.; Dal Corso, A.; de Gironcoli, S.; Fabris, S.; Fratesi, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Gougoussis, C.; Kokalj, A.; Lazzeri, M.; Martin- Samos, L.; Marzari, N.; Mauri, F.; Mazzarello, R.; Paolini, S.; Pasquarello, A.; Paulatto, L.; Sbraccia, C.; Scandolo, S.; Sclauzero, G.; Seitsonen, A. P.; Smogunov, A.; Umari, P.; Wentzcovitch, R. M. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software protect for quantum simulations of materials. *J. Phys.: Condens. Matter.* **2009**, *21*, 395502.
- (459) Довідник лікарських препаратів Компендіум.
<https://compendium.com.ua/dec/271524/>

- (460) Te Velhuis, Aartjan J. W.; Zubkova, Tatiana G.; Shaw, Megan; Mehle, Andrew; Boltz, David; Gmeinwieser, Norbert; Stammer, Holger; Milde, Jens; Müller, Lutz; Margitich, Victor, Enisamium Reduces Influenza Virus Shedding and Improves Patient Recovery by Inhibiting Viral RNA Polymerase Activity, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **2021**, vol. 65, # 4, doi:10.1128/aac.02605-20
- (461) WHOCC - ATC/DDD Index www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=j05ax17
- (462) Даниленко В.Ф. та ін. Авторське свідоцтво № 583612 на винахід “Четвертинні солі N-бензилізонікотиноіламіду, що володіють протизапальною активністю та спосіб їх отримання”, **1978**
- (463) Elli Stefano, Bojkova Denisa, Bechtel Marco, Vial Thomas, Boltz David, Muzzio Miguel, Peng Xinjian, Sala Federico, Cosentino Cesare, Goy Andrew, Guerrini Marco, Müller Lutz, Cinatl Jindrich, Margitich Victor and Aartjan J. W. te Velhuis, Enisamium Inhibits SARS-CoV-2 RNA Synthesis, Biomedicines **2021**, 9(9), 1254; doi:10.3390/biomedicines9091254
- (464) Даниленко В.Ф. та ін. Авторське свідоцтво № 644127 на винахід “Спосіб отримання N-бензиламіду ізонікотинової кислоти”, **1977**
- (465) Патент № 6752 “4-(N-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид з інтерфероногенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями” Інститут фармакології та токсикології АМН України, **1993**
- (466) Жебровська Філя Іванівна, Мочалін Ігор Олександрович, Маргітич Віктор Михайлович, Фролов Аркадій Федорович, патент № 75307 “Застосування N-метил-4-бензилкарбамідопіридинію йодиду як інгібітора вірусу грипу А”, **2006**
- (467) Zhebrovska Filya, Margitych Viktor, Kostiuk Grygorii, Syarkevych Oleh, Vanat Mykhailo, WO 2011/157743 A1, ALPHA-CRYSTALLINE FORM OF CARBABENZPYRIDE, **2011**
- (468) Головань А. П., Крупская Т. В., Филатова Е. А., Седларик В., Гумполичек П., Борисенко Н. В., Пахлов Е. М., Туров В. В. Композитная система кремнезем-амизон и ее свойства. / Бутлеровские сообщения. – **2016**. Т. 47. - №7. с. 62-69

- (469) Зефирюв Ю.В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах. / Кристаллография. **1997**. Т. 42. № 5. с. 936-958
- (470) Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. **2017** CrystalExplorer17. University of Western Australia. <http://Hirshfeldsurface.net>
- (471) 01/2017:2570 European Pharmacopoeia 11.0 p. 2487 – 2488
- (472) Mezei Tibor, Volk Balazs, Kiraly Imre, Simig Gyula, A New Addition Compound of Desloratadine with Carbon Dioxide, Organic Process Research and Development, **2008**, vol. 12, # 5, p. 855 – 859
- (473) Liu Wukun, Zhou Jinpei, Zhang Tong, Zhu Haiyang, Qian Hai, Zhang Huibin, Huang Wenlong, Gust Ronald, Design and synthesis of thiourea derivatives containing a benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine moiety as potential antitumor and anti-inflammatory agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, **2012**, vol. 22, # 8, p. 2701 – 2704
- (474) Bhatt, Prashant M.; Desiraju, Gautam R. Form I of desloratadine, a tricyclic anti-histamine. Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications, **2006**, vol. 62, # 6, p. o362-o363
- (475) Guo Wei; Xie Chunwen; Liang Lin; Wu Xiaodong; Wang Wensheng; Jing Yajun, CN111848575, Desloratadine crystal form IV and preparation method thereof, **2020**

ДОДАТОК А

- Акти апробації
- Технологічна схема. Отримання технічного 6-Метилурацилу.
- Технологічна схема. Отримання фармацевтичного 6-Метилурацилу.

Акти апробації



31.08.2023 № 3108/3
На № _____ від _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор АТ «ФАРМАК»
к.ф.н. Андрій ГОЙ
« 31 » 20 _____ р



АКТ АПРОБАЦІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Цей акт складений тому, що розроблена технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнту 6-Метилурацилу, головними розробниками якої були Рудюк В.В. (АТ «Фармак»), Філатов А.А. (Інститут органічної хімії НАН України) та Левандовський І.А. (Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського») була з 01.05.2023 року апробована та впроваджена на АТ «Фармак» з метою організації власного вітчизняного виробництва субстанції для використання в готовому лікарському засобі АТ «Фармак» - мазь «Левоміколь», засіб для лікування ран та виразкових уражень.

Результати роботи по розробці технології синтезу активного фармацевтичного інгредієнту 6-Метилурацилу опубліковані авторами розробки:

Рудюк В.В., Філатов А.А., Бабаджанова Л.А., Ягупольський Ю.Л., Левандовський І.А. Розробка промислової технології синтезу активного фармацевтичного інгредієнта «6-метилурацил» Питання хімії та хімічної технології, 2023. В. 4(149). С. 77-82.

Відповідальний за апробацію:

Віталій РУДЮК

0045039



31.08.2023 № 3108/4
На № _____ від _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор АТ «ФАРМАК»
к.ф.н. Андрій ГОЙ
20 р


АКТ АПРОБАЦІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Цей акт складений тому, що результати наукової роботи по дослідженню поліморфізму в активному фармацевтичному інгредієнті Енісаміум, головними розробниками якої були Рудюк В.В. (АТ «Фармак»), Шишкіна С.В. (Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України) та Левандовський І.А. (Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського») були з 01.02.2022 року апробовані та впроваджені на АТ «Фармак» для виробництва субстанції, яку використовують в готових лікарських засобах АТ «Фармак» - таблетки «Амізон» 0,25 г та 0,125 г, капсули «Амізон» та сироп «Амізончик», протівірусні засоби для системного застосування.

Результати роботи по дослідженню поліморфізму субстанції Енісаміум опубліковані авторами розробки:

1. Vitalii V. Rudiuk, Anna M. Shaposhnyk, Vyacheslav M. Baumer, Igor A. Levandovskiy, Svitlana V. Shishkina, *Acta Cryst.* (2021). E77, 1219–1223
2. Svitlana V. Shishkina, Anna M. Shaposhnik, Vyacheslav M. Baumer, Vitalii V. Rudiuk, Igor A. Levandovskiy, *Acta Cryst.* (2022). E78, 114–119
3. Vitalii V. Rudiuk, Anna M. Shaposhnik, Vyacheslav M. Baumer, Igor A. Levandovskiyb, Svitlana V. Shishkina, *Acta Cryst.* (2022). E78, 496–499

Відповідальний за апробацію:

 Віталій РУДЮК

0045035



31.08.2025 № 3108/4
На № _____ від _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор АТ «ФАРМАК»
к.ф.н. Андрій ГОЙ
« 31 » 08 2025 р.

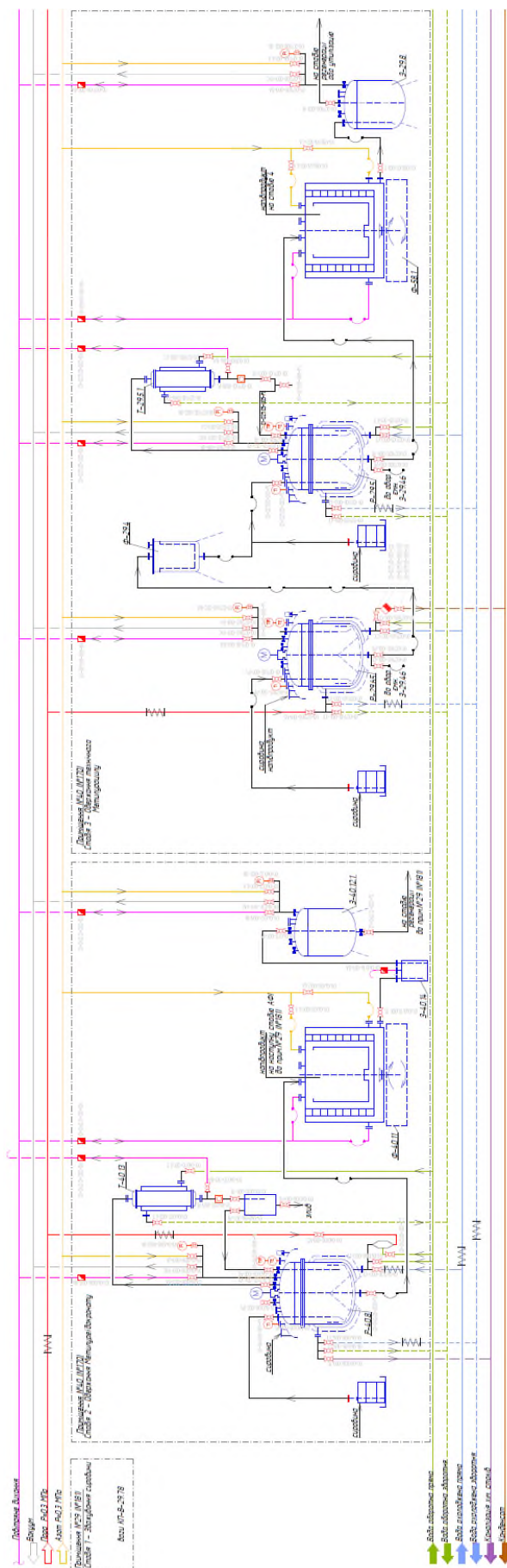
АКТ АПРОБАЦІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Цей акт складений тому, що розроблена технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнту Дезлоратодину та результати наукової роботи по дослідженню поліморфізму, головними розробниками якої були Рудюк В.В. (АТ «Фармак»), Шишкіна С.В. (Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України) та Левандовський І.А. (Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського») були з 01.02.2021 року апробовані та впроваджені на АТ «Фармак» з метою організації власного вітчизняного виробництва субстанції для використання в готових лікарських засобів АТ «Фармак» - таблетки «Едем» та сироп «Едем», антигістамінні засоби.

Відповідальний за апробацію:

Віталій РУДЮК

0045038



Технологічна схема. Отримання фармацевтичного 6-Метилурацилу.

