

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт химии растворов им. А. Г. Крестова  
Российской академии наук

Доклад на тему:

**Исследование эффективности методов скрининга  
сокристаллов лекарственных соединений**

**Выполнила:**

Сивенкова Д. А. ученица 11В класса  
МАОУ лицей №21г. Иваново,

**Научный руководитель:**

Манин А. Н.,  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник

Иваново - 2021

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| Введение.....   | 3  |
| Теоретические подходы скрининга многокомпонентных кристаллов<br>этензамида..... | 6  |
| Экспериментальный скрининг многокомпонентных кристаллов<br>этензамида.....      | 13 |
| Заключение.....   | 19 |
| Список литературы.....  | 20 |

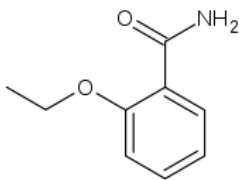
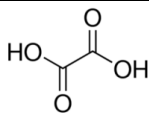
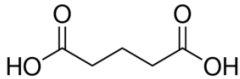
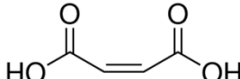
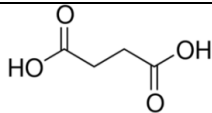
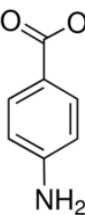
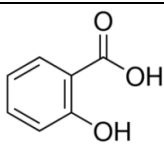
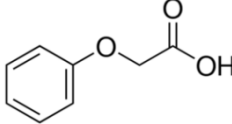
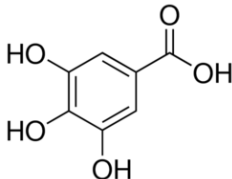
## Введение

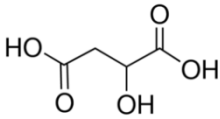
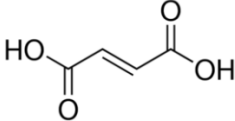
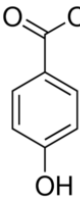
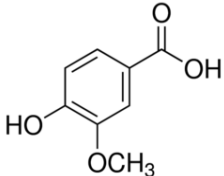
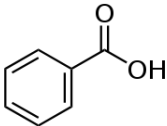
Сокристаллизация - это быстро набирающий популярность, перспективный метод повышения растворимости лекарственного соединения. [1] Эта активно разрабатываемая в настоящий момент методика ещё 30 лет назад была практически не известной. Первые работы, посвященные изучению сокристаллов, опубликованы в конце 1980х - начале 1990 годов. [2,3] В течение долгого времени метод медленной кристаллизации из раствора был наиболее распространенным способом получения сокристаллов. Только в начале 2000х был предложен и опробован новый метод скрининга и получения сокристаллов - перемол с добавлением растворителя. [4-7] Основное достоинство данного метода в том, что это «зеленая» технология, [8] которая позволяет избежать чрезмерного использования растворителя для кристаллизации. За последние два десятилетия появились различные экспериментальные и теоретические методы поиска сокристаллов такие как ДСК метод скрининга [9], суспензионный метод [10], термомикроскопия [11], скрининг с использованием процесса распыления в сверхкритическом флюиде [12], расчет энергии кристаллической решетки [13] и другие, но перемол с добавлением растворителя до сих пор остается одним из самых популярных [14,15], т.к. является очень быстрым. [16] Скорость, безусловно, является важным свойством метода скрининга, но не менее значимой характеристикой является его эффективность. [17] Чтобы оценить эффективность метода скрининга необходимо знать как положительные, так и отрицательные результаты скрининга. Однако в литературе, как правило, отсутствует информация об отрицательных результатах эксперимент. Целью нашей работы было проведения скрининга и проверка эффективности скрининговых подходов при поиске новых сокристаллов этензамида. Для проверки эффективности скрининга были выбраны коформеры, для которых неизвестны сокристаллы с этензамидом и сокристаллы которых были подтверждены ранее.

Этензамид (2-этоксibenзамид, 2-EthBZA) - нестероидный противовоспалительный препарат, используется для лечения легкой и умеренной боли. Он применяется в комбинации с другими активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ), такими как ацетаминофен, аспирин, дипирон, кофеин, ибупрофен. Хотя кристаллическая структура этензамида была решена совсем недавно, его первый сокристалл с тиомочевинной был зарегистрирован в начале 2000 года. Этензамид – это один из немногих лекарственных АФИ, у которых найдено и описано большое количество полиморфных форм сокристаллов. В Кембриджской базе структурных данных (CSD) сообщается о 31 многокомпонентной структуре 2-EthBZA, включая три полиморфных формы сокристалла этензамида и гентизиновой кислоты и несколько сокристаллов с двумя полиморфными формами, такие как этензамид с этилмалоновой кислотой, с сахаринном и с 3,5-динитробензойной кислотой. Совсем недавно Триведи

и его коллеги сообщили о физико-химических исследованиях сокристаллов этензамида с галловой кислотой, нитробензойной кислотой и толуиловой кислотой. Тонг с соавторами провел совместное экспериментальное и вычислительное исследование механизма полиморфной трансформации описанных полиморфных сокристаллических систем этензамид – сахарин.

Всего было использовано 13 коформеров, структурные формулы, которых и результаты скрининга представлены в таблице 1. Таблица 1 – Список коформеров и результаты скрининга многокомпонентных кристаллов с этензамидом

| № | Название                                       | Структурная формула   | Температура плавления, °С | Результат скрининга |
|---|--|---|---------------------------|---------------------|
|   | Этензамид<br>( <i>2-EthBZA</i> )               |    | 130                       |                     |
| 1 | Щавелевая кислота<br>( <i>OxAc</i> )           |   | 190                       | ?                   |
| 2 | Глутаровая кислота<br>( <i>GltAc</i> )         |  | 98.6                      | + [18]              |
| 3 | Малеиновая кислота<br>( <i>MalAc</i> )         |  | 142.7                     | + [18]              |
| 4 | Янтарная кислота<br>( <i>SucAc</i> )           |  | 187.3                     | ?                   |
| 5 | 4-аминобензойная кислота<br>( <i>4-AmBA</i> )  |  | 187.2                     | + [19]              |
| 6 | Салициловая кислота<br>( <i>SA</i> )           |  | 158.8                     | + [19]              |
| 7 | Феноксиуксусная кислота<br>( <i>PhenoxAc</i> ) |  | 99.5                      | ?                   |
| 8 | Галловая кислота<br>( <i>GA</i> )              |  | 260.0                     | + [20]              |

|    |  |   |       |        |
|----|--|---|-------|--------|
| 9  | Яблочная кислота<br>( <i>MlcAc</i> )             |  | 132.5 | ?      |
| 10 | Фумаровая кислота<br>( <i>FumAc</i> )            |  | 290.9 | + [19] |
| 11 | 4-гидроксibenзойная кислота<br>( <i>4-OHBA</i> ) |  | 214.3 | + [19] |
| 12 | Ванильная кислота<br>( <i>VA</i> )               |  | 209.0 | + [19] |
| 13 | Бензойная кислота<br>( <i>BA</i> )               |  | 123.1 | ?      |

### Теоретические подходы скрининга многокомпонентных кристаллов этензамида

Долгое время кристаллизация из раствора была наиболее распространенным способом получения сокристаллов. За последние два десятилетия появились различные экспериментальные методы поиска сокристаллов, такие как перемол с добавлением растворителя, ДСК метод скрининга, суспензионный подход, термомикроскопия и другие. Несмотря на большое разнообразие методов синтеза многокомпонентных кристаллов, проблема рационального скрининга новых сокристаллов является крайне актуальной. Относительно недавно появились различные теоретические подходы «виртуального» скрининга сокристаллов, которые дают возможность делать некоторые количественные предсказания об образовании сокристалла между выбранной парой компонентов. Фабиан использовал форму и полярность молекул в качестве дескрипторов для предсказания сокристаллизации. Велага предположил, что лекарственные препараты и коформеры с аналогичными параметрами растворимости Хансена (HSP) могут образовывать сокристаллы друг с другом. Альтернативный метод «виртуального» скрининга, основанный на анализе топологии поверхности электростатического потенциала АФИ и коформера, был предложен Хантером с соавторами. Для решения этой задачи также были задействованы алгоритмы машинного обучения, методы молекулярной динамики и предсказания кристаллических структур. Нами также был предложен оригинальный метод виртуального скрининга основанные на определении термодинамических функций

процесса образования гипотетического сокристалла. Важной характеристикой любого метода скрининга, является его эффективность. Чтобы оценить эффективность метода скрининга необходимо знать, как положительные, так и отрицательные результаты скрининга. Отрицательные результаты позволяют выявлять «слепые зоны» методов скрининга сокристаллов, по наличию ложно положительных и ложно отрицательных результатов [17]. Недостаток подобной информации для большинства методов приводит к появлению «слепых зон», что усложняет интерпретацию результатов скрининга.

На примере сокристаллов ацетазоламида проведена оценка предсказательной способности ряда виртуальных методов скрининга. [21] Использование комбинации теоретических и экспериментальных методов скрининга позволило обнаружить сокристалл между ацетазоламидом и 4-аминобензойной кислотой, который ранее не был обнаружен методом перемола с добавлением растворителя.

Однако виртуальный скрининг солей и сокристаллов с миконазолом показал ограничения используемых методов. Метод молекулярной комплементарности (МС) показал отрицательный результат для всех выбранных коформеров. Воспользоваться НВР методом скрининга не представилось возможным, так как в структуре миконазола отсутствуют доноры водородных связей. Таким образом, даже комбинация виртуального и экспериментального скрининга может привести к получению неоднозначных результатов.

В нашей работе мы ограничились двумя методами виртуального скрининга: метод молекулярной комплементарности и метод параметров растворения Хансена. Результаты теоретического и экспериментального скрининга объектов исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Список коформеров и результаты скрининга многокомпонентных кристаллов с этензамидом

| Название             | Результат скрининга | Экспериментальный скрининг |                |                            | Теоретический скрининг     |               |             |     |
|----------------------|---------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|---------------|-------------|-----|
|                      |                     | ДСК скрининг               | Перемол        |                            | Кристаллизация из раствора | МС            | HS R        |     |
|                      |                     |                            | тонкий перемол | с добавлением растворителя |                            |               |             |     |
| (2-EthBZA + OxAc)    | +                   | -/+                        | -              | +                          | +                          | (ацетон)      | -           | -   |
| (2-EthBZA +GltAc)    | +*                  | +                          | -              | +                          | +                          | (ацетонитрил) | -           | +   |
| (2-EthBZA +MalAc)    | +*                  | -/+                        | -              | -                          | -                          | -             | +           | +   |
| (2-EthBZA +SucAc)    | -                   | -/+                        | -              | -                          | -                          | -             | -           | +   |
| (2-EthBZA +4-AmBA)   | +*                  | -/+                        | -              | -                          | -                          | -             | +           | +   |
| (2-EthBZA +SA)       | +*                  | +                          | +/-            | +                          | -                          | -             | +           | +/- |
| (2-EthBZA +PhenoxAc) | +                   | +                          | -              | +                          | -                          | -             | +           | +   |
| (2-EthBZA +GA)       | +*                  | +                          | -              | +                          | -                          | -             | +           | -   |
| (2-EthBZA +MlcAc)    | ?                   | -/+                        | -              | аморф                      | -                          | -             | Не проведен | -   |
| (2-EthBZA +FumAc)    | +*                  | -/+                        | -              | +                          | -                          | -             | -           | +   |
| (2-EthBZA +4-OHBA)   | +*                  | +                          | -              | +                          | -                          | -             | +           | +/- |
| (2-EthBZA +VA)       | +*                  | +                          | -              | +                          | -                          | -             | Не проведен | +   |
| (2-EthBZA +BA)       | +                   | +                          | -              | +                          | -                          | -             | +           | +   |

\* - литературные данные [18-20]

Расчеты молекулярной комплементарности были выполнены с использованием пакета CSD-Materials в Mercury 4.3.1.

Метод молекулярной комплементарности был проведен для 11 из 13 исследуемых систем из-за недостаточного качества данных по кристаллическим структурам яблочной и ванильной кислот. Следует отметить, что из проанализированных, известных из литературы сокристаллов было правильно определено образование пяти из семи (примерно 70%). Однако эффективность метода снижается, если учитывать системы, данные для которых не удовлетворили требованиям метода. В таком случае эффективность предсказания снижается до 63%. Скрининг новых систем методом молекулярной комплементарности показал, что следует ожидать образования новых сокристаллов для комбинаций этензамида с феноксиуксусной и бензойной кислотами. Отрицательный результат предсказан для двойных систем с глутаровой и щавелевой кислотами. Как было сказано выше, для системы с яблочной кислотой провести анализ молекулярной комплементарности не удалось.

Суть метода скрининга сокристаллов по параметрам растворимости Хансена состоит в следующем. Для предсказания физико-химических свойств вещества, таких как растворимость, температура плавления и др., могут быть использованы параметры растворимости. Энергия когезии представляет собой сумму сил (ван-дер-ваальсовых взаимодействий, ковалентных, водородных и ионных связей), которые удерживают вещество в исходном состоянии. Энергию когезии так же можно определить, как энергию, которую необходимо преодолеть для удаления молекулы из жидкой или твердой фазы вещества в газообразную фазу. Энергия когезии на единицу объема называется плотностью энергии когезии (CED). CED может использоваться для вычисления параметра растворимости ( $\delta$ ) следующим образом:

$$\delta = (CED)^{0.5} = \left( \frac{\Delta E_v}{V_m} \right)^{0.5} \quad (1)$$

где  $\Delta E_v$  - энергия испарения,  $V_m$  - мольный объем.  $\delta$  измеряется в следующих единицах измерения:  $(\text{Дж}/\text{см}^3)^{0.5}$ ,  $\text{МПа}^{0.5}$  или  $(\text{кал}/\text{см}^3)^{0.5}$ , где  $1(\text{кал}/\text{см}^3)^{0.5}$  эквивалентен  $2.0421 \text{ МПа}^{0.5}$  или  $(\text{Дж}/\text{см}^3)^{0.5}$ .

В последнее время для оценки растворимости все чаще используют параметры растворимости Хансена (HSP). В приближении Хансена параметры любого органического вещества состоят из трех компонентов – параметров растворимости, характеризующихся дисперсионными  $\delta_d$ , полярными  $\delta_p$  взаимодействиями и взаимодействиями в результате образования водородных связей  $\delta_h$ . Параметр общей растворимости  $\delta_t$  или трехмерный параметр растворимости определяется следующим образом:

$$\delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{0.5} \quad (2)$$

Для оценки HSP веществ использовались различные теоретические и экспериментальные методы, основанные на растворимости, калориметрии,

сублимации, испарении, обращенной газовой хроматографии и метода вклада группы (group contribution method). Метод группового вклада – широко используемый теоретический метод, который для расчета HSP величин требует только знания химической структуры соединения.

Для расчета каждой составляющей параметра растворимости ( $\delta_d, \delta_p, \delta_h$ ) рассчитываются следующим образом:

$$\delta_d = \frac{\sum_i F_{d_i}}{\sum_i V_i} \quad (3)$$

$$\delta_p = \frac{\left( \sum_i F_{p_i}^2 \right)^{0.5}}{\sum_i V_i} \quad (4)$$

$$\delta_h = \left( \frac{\sum_i F_{h_i}}{\sum_i V_i} \right)^{0.5} \quad (5)$$

где  $i$  структурная группа в молекуле,  $F_{d_i}$  групповой вклад в дисперсионные взаимодействия,  $F_{p_i}$  групповой вклад в диполь-дипольные взаимодействия,  $F_{h_i}$  групповой вклад в энергию водородных связей и  $V_i$  - групповой вклад в молярный объем.

Растворимость (смешиваемость, miscibility) соединений можно оценить с использованием различных подходов, все из которых основаны на общем принципе «подобное растворяется в подобном». Другими словами, соединения со схожими значениями  $\delta$  вероятнее всего будут растворяться. Ван Кревелен и Хофтицер определили смешиваемость (растворимость) двух соединений, используя  $\Delta\bar{\delta}$ , который рассчитывается следующим образом:

$$\Delta\bar{\delta} = \left[ (\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2 \right]^{0.5} \quad (6)$$

Позже Кревелен и др. предположили, что хорошая растворимость будет достигнута, если  $\Delta\bar{\delta} < 5 \text{ MPa}^{0.5}$ . Кроме того, Бэйли с соавторами заметил, что эффекты  $\delta_d$  и  $\delta_p$  термодинамически схожи, в то время как эффект  $\delta_h$  по своей природе отличается от обоих. В связи с этим, они ввели параметр растворимости, зависящий от объема,  $\delta_v$ :

$$\delta_v = (\delta_d^2 + \delta_p^2)^{0.5} \quad (7)$$

Гринхал с соавторами использовал разницу в параметре общей растворимости между лекарственным средством и носителем ( $\Delta\delta_t$ ) в качестве инструмента для прогнозирования смешиваемости:

$$\Delta\delta_t = |\delta_{t2} - \delta_{t1}| \quad (8)$$

где  $t1$  и  $t2$  – носитель и лекарство, соответственно. В своей работе, которая включала множество систем АФИ/носитель, авторы продемонстрировали

общую тенденцию, указывающую на то, что системы с  $\Delta\delta_t < 7$  МПа<sup>0.5</sup> являются смешиваемыми, а системы с  $\Delta\delta_t > 10$  МПа<sup>0.5</sup> – несмешиваемыми.

Рассчитанные значения HSP для этензамида и коформеров приведены в Таблице 3.

Таблица 3 - Значения параметров растворимости Хансена (HSP) для исследуемых в работе соединений.

| Названия | $V_m$ ,<br>см <sup>3</sup> ·моль <sup>-1</sup> | <sup>a</sup> $\delta_d$ ,<br>МПа <sup>0.5</sup> | <sup>b</sup> $\delta_p$ ,<br>МПа <sup>0.5</sup> | <sup>c</sup> $\delta_h$ ,<br>МПа <sup>0.5</sup> | <sup>d</sup> $\delta_t$ ,<br>МПа <sup>0.5</sup> | <sup>e</sup> $\Delta\delta_t$ ,<br>МПа <sup>0.5</sup> |
|----------|--|---|---|---|---|---|
| 2-EtBZA  | 135.8  | 19.4  | 6.4   | 9.9   | 22.7  |   |
| OxAc     | 57.0   | 18.6  | 14.7  | 18.7  | 30.2  | 7.5   |
| GltAc    | 105.3  | 17.8  | 8.0   | 13.8  | 23.9  | 1.2   |
| MalAc    | 84.0   | 17.4  | 10.0  | 15.4  | 25.3  | 2.6   |
| SucAc    | 89.2   | 17.9  | 9.4   | 15.0  | 25.2  | 2.5   |
| 4-AmBA   | 100.1  | 20.8  | 4.3   | 13.6  | 25.2  | 2.5   |
| SA       | 93.9   | 21.4  | 7.1   | 17.9  | 28.8  | 6.1   |
| PhenoxAc | 100.8  | 21.5  | 5.9   | 11.4  | 25.0  | 2.3   |
| GA       | 119.9  | 20.3  | 13.0  | 24.2  | 34.1  | 11.4  |
| MlcAc    | 85.1   | 19.0  | 11.5  | 21.7  | 31.1  | 8.4   |
| FumAc    | 84.0   | 17.4  | 10.0  | 15.4  | 25.3  | 2.6   |
| 4-OHBA   | 93.9   | 21.4  | 7.1   | 17.9  | 28.8  | 6.1   |
| VA       | 131.2  | 19.3  | 5.9   | 15.9  | 25.7  | 3.0   |
| BA       | 99.9   | 19.6  | 4.3   | 10.0  | 22.4  | 0.3   |

$$^a \delta_d = \sum F_d / \sum V_i$$

$$^b \delta_p = (\sum F_p^2)^{0.5} / \sum V_i$$

$$^c \delta_h = (\sum F_h / \sum V_i)^{0.5}$$

$$^d \delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{0.5}$$

$$^e \Delta\delta_t = |\delta_{t2} - \delta_{t1}|$$

HSP метод скрининга по модели Гринхала однозначно предсказывает образование пяти из восьми известных сокристаллов, два сокристалла по значению параметра  $\Delta\delta_t$  находятся на границе смешиваемости/не смешиваемости. Кроме этого HSP метод дает один ложноотрицательный результат для системы [2-EthBZA +GA] (1:1). Таким образом, эффективность HSP метода скрининга соизмерима с методом молекулярной комплементарности. Следует отметить, что отрицательные результаты полученные одним методом не подтверждались вторым, то есть по итогу скрининга каждую из выбранных систем необходимо было проверить экспериментально. Этот факт ещё раз подтверждает, что комбинация методов помогает сократить количество слепых зон и более эффективно отбирать перспективные системы.

Исследование новых комбинаций с этензамидом показало, что для систем с глутаровой, феноксисукусной и бензойной кислотами высока вероятность образования новых сокристаллов, тогда как для систем со щавелевой и яблочной кислотами значения  $\Delta\delta_t$  указывают на не

смешиваемость с этензамидом. Интересно, что только для щавелевой кислоты оба подхода показали одинаково отрицательный результат.

### Экспериментальный скрининг многокомпонентных кристаллов этензамида

В качестве экспериментальных методов скрининга были выбраны ДСК метод скрининга, перемол (тонкий перемол и перемол с добавлением растворителя) и кристаллизация из раствора (этанол, метанол, ацетон, ацетонитрил). Результаты теоретического и экспериментального скрининга представлены в таблице 3.

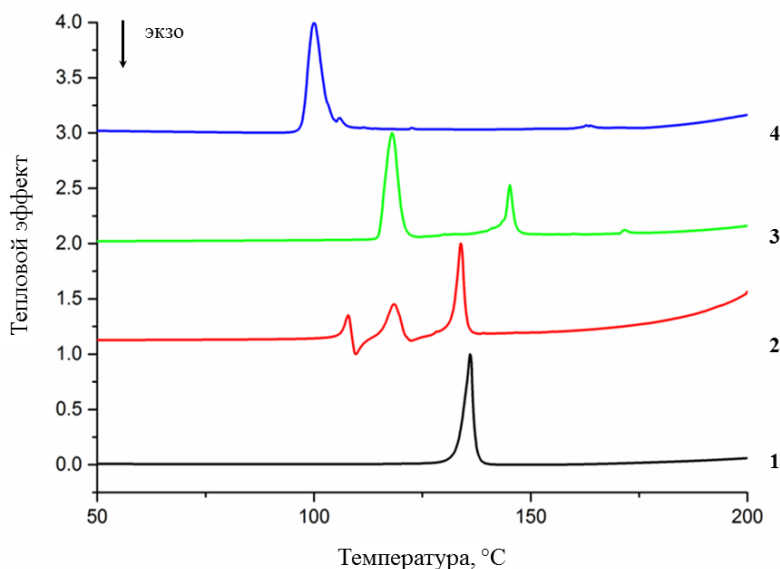


Рисунок 1 - ДСК кривые: 1) 2-EthBZA; 2) физическая смесь 2-EtBZA с галловой кислотой (1:1); 3) физическая смесь 2-EtBZA с 4-гидроксибензойной кислотой (1:1); 4) физическая смесь 2-EtBZA с 4-аминобензойной кислотой (1:1)

На рисунке 1, в качестве примера, представлены кривые плавления для трех физических смесей и этензамида в чистом виде. Известно, что ДСК анализ физической смеси коформеров может указывать на образование сокристалла при выполнении некоторых условий, а именно: а) плавление физической смеси происходит с образованием двух пиков, соответствующих плавлению эвтектической смеси и сокристалла (температуры которых отличны от температур плавления индивидуальных компонентов); б) после эвтектического плавления (первый пик) наблюдается небольшой экзоэффект. Кривые 2 и 3 на рисунке 1 демонстрируют выполнение одного и второго условия. Однако в большинстве случаев, когда разница в температурах плавления коформера и АФИ меньше 50-60 градусов Цельсия, получается неоднозначный результат ДСК скрининга, так как пики плавления сокристалла и эвтектической точки могут сливаться (пример – кривая 4 для системы (2EthBZA:4-AmBA) (1:1)). В выбранном ряду коформеров ДСК скрининг однозначно указывает на образование сокристалла в семи случаях:

с глутаровой, салициловой, феноксиуксусной, галловой, ванильной, бензойной и 4-гидроксibenзойной кислотами. Несмотря на то, что подтверждение образования сокристаллов во всех пяти случаях оказалось верным, общая эффективность метода, из-за неоднозначности остальных экспериментальных кривых, составила чуть меньше 54%. Данный метод показал стопроцентную эффективность для систем, в которых температура плавления коформера меньше температуры плавления активного фармацевтического ингредиента.

Следующим этапом скрининга сокристаллов был механохимический метод. Механохимические методы разделяются на перемол без растворителя (тонкий перемол) и перемол с добавлением растворителя. Данная технология относится к области так называемой «зелёной химии», поскольку позволяет избегать использования большого количества растворителя (в отличие от кристаллизации из раствора), она также позволяет получать нужный продукт за короткий период времени. Результаты скрининга методом тонкого перемол и перемол с добавлением растворителя представлены в таблице 3. Для всего выбранного ряда соединений тонкий перемол дает отрицательный результат.

На результат тонкого перемол может влиять масса факторов от физико-химических свойств коформеров до параметров эксперимента (время перемол, частота вращений, тип мельницы и другие характеристики). В качестве предполагаемых путей осуществления механохимической реакции между молекулярными соединениями в отсутствии жидкой фазы выделяют: а) возможность протекания молекулярной диффузии (необходимым условием является высокое значение давления насыщенных паров одного или нескольких реагентов); б) образование эвтектической смеси или появление аморфной фазы. Промежуточная фаза (газ, жидкость или аморфное твёрдое тело) должна обладать повышенной подвижностью и большей энергией по сравнению с исходными реагентами. Очевидно, что для выбранного ряда коформеров данный метод скрининга не эффективен.

В отличие от тонкого перемол, перемол с добавлением растворителя (этанола) подтверждает образование большинства известных в литературе сокристаллов. На рисунке 2 представлены некоторые дифрактограммы перемолотых смесей для некоторых исследуемых двойных систем. Интересно, что перемол с добавлением этанола является не эффективным методом получения сокристалла [2-EthBZA +4-AmBA] (1:1). На примере [2-EthBZA +SA] (1:1) хорошо видно, что образец, полученный тонким перемолом, представляет собой смесь сокристалла и непрореагировавших компонентов. На дифрактограмме [2-EthBZA +SA] (1:1) neat gr (Рис. 2 (1)) заметны пики, характерные как для сокристалла, так и для индивидуальных компонентов в чистом виде.

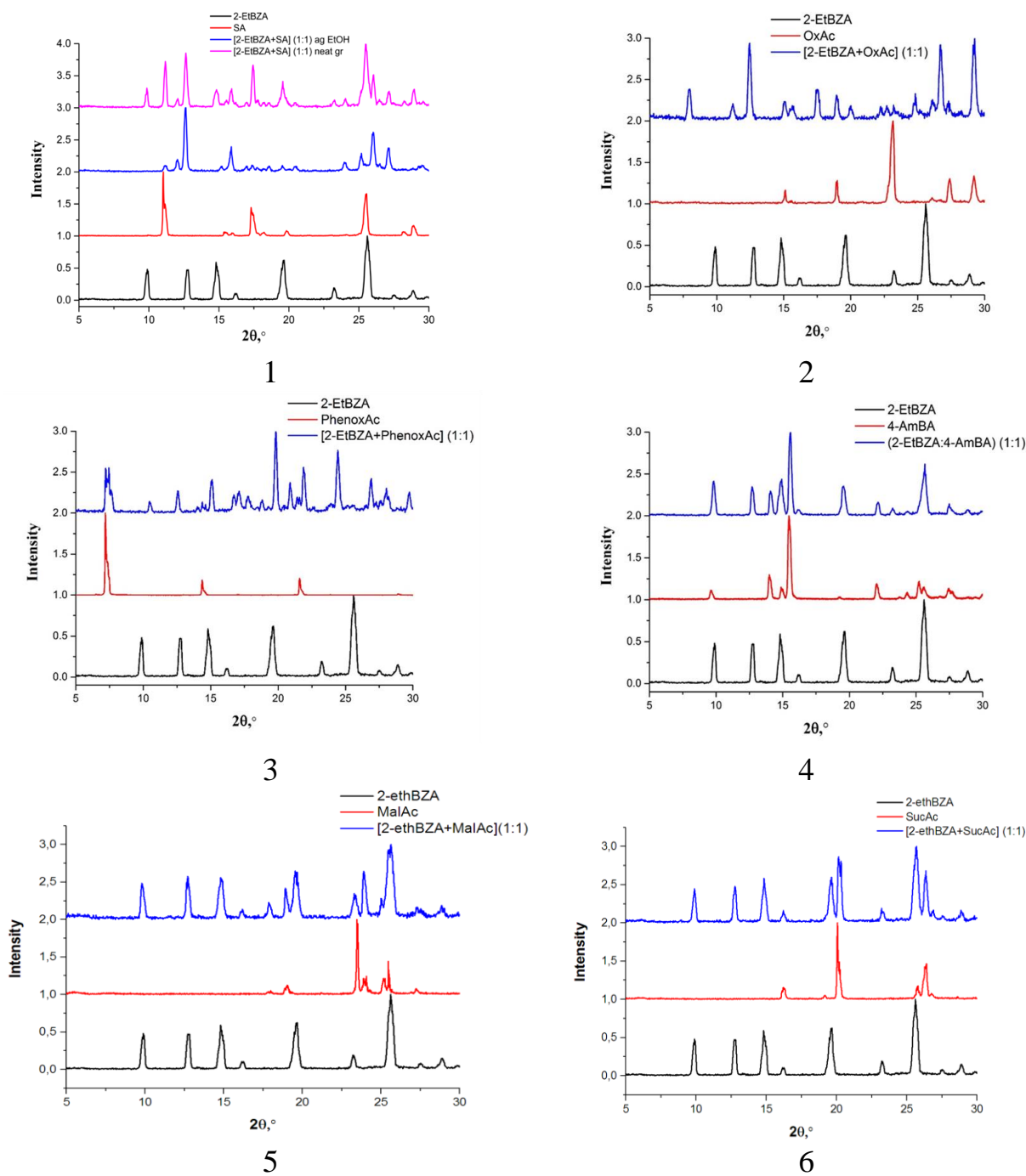


Рисунок 2 - Результаты РФА после механохимической обработки с добавлением растворителя этанола (EtOH) систем 2-этоксibenзамида с: 1) салициловой, 2) щавелевой, 3) феноксиуксусной, 4) 4-аминобензойной, 5) малеиновой и 6) янтарной кислотами

Перемол новых двойных смесей в присутствии этанола показал изменение дифрактограмм для комбинаций [2-EthBZA + OxAc] (1:1), [2-EthBZA +PhenoxAc] (1:1) и [2-EthBZA +BA] (1:1), что однозначно указывает на образование новой кристаллической формы. Однако для системы с яблочной кислотой перемол с добавлением растворителя приводит к образованию стабильной аморфной формы, что мешает идентифицировать состав перемолотой смеси. Другими словами, даже комбинация

экспериментальных и виртуальных методов скрининга может оставлять слепые зоны.

Кристаллизация из растворов была проведена для всех исследуемых систем в четырех растворителях: ацетоне, этаноле, метаноле и ацетонитриле. В результате эксперимента были получены из ацетонитрила монокристаллы сокристалла [2-EthBZA +GltAc] приемлемого для рентгеноструктурного анализа качества. Структура сокристалла была расшифрована, параметры кристаллической решетки представлены в таблице 4. Монокристаллы сокристалла [2-EthBZA + OxAc] (1:1) были выращены из ацетона, однако крупные кристаллиты оказались низкого качества, а хорошие мелкие кристаллы не удалось отделить без повреждений.

Таблица 4 - Кристаллографические данные для [2-EtBZA+GltrAc] (1:1)

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Брутто формула  | $C_9H_{11}NO_2 \cdot C_5H_8O_4$       |
| $M_r$   | 297.30                                |
| Сингония  | моноклинная                           |
| Пространственная группа   | $P21/c$                               |
| $T$ (К)   | 150(2)                                |
| $a, b, c$ (Å)   | 5.3169(7)<br>10.9295(14)<br>25.799(3) |
|   | 90.00                                 |
| $\alpha, \beta, \gamma$ (°)   | 94.076(2)<br>90.00                    |
| $V$ (Å <sup>3</sup> )   | 1495.4(3)                             |
| $Z$   | 4                                     |
| $D_{calc}$ (г·см <sup>-3</sup> )  | 1.321                                 |
| $\mu$ (мм <sup>-1</sup> )   | 0.104                                 |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых<br>[ $I > 2\sigma(I)$ ] рефлексов | 14065, 3267, 2676                     |
| $R_{int}$   | $R_1 = 0.0243, wR_2 = 0.0196$         |

Исследование процесса растворения сокристаллов [2-EthBZA + OxAc] (1:1), [2-EthBZA +PhenoxAc] (1:1) и [2-EthBZA +BA] (1:1) было проведено в воде. Повышение растворимости этензамида в форме сокристалла происходит во всех случаях, но не превышает растворимость чистого этензамида более чем в два раза. Анализ донных фаз показывает, что сокристаллы стабильны в растворе.

## Заключение

Проведен скрининг сокристаллов этензамида с коформерами различной природы комбинацией виртуальный и экспериментальных методов. Проведена оценка эффективности методов скрининга. Эффективность методов виртуального скрининга варьируется в диапазоне 60-70%, причем слепые зоны каждого из методов не пересекались, то есть при использовании только одного метода виртуального скрининга «выпадают» разные потенциальные сокристаллы.

Эффективность ДСК метод скрининга сокристаллов этензамида с выбранным рядом коформеров не превысила 54% из-за близких температур плавления компонентов в смесях. Метод тонкого перемола оказался практически не пригодным методов для скрининга/синтеза сокристаллов. Максимальную эффективность показал метод перемола с добавлением растворителя – 92%. Однако данный метод не подходит для систем с компонентами, склонными при перемолу к переходу в аморфную форму. Таким образом, в результате работы доказано, что только комбинация методов скрининга сокристаллов позволяет минимизировать появление слепых зон поиска новых форм лекарственных соединений.

Обнаружено три новых двухкомпонентных системы этензамида с феноксиуксусной, щавелевой и бензойной кислотами. Выращены монокристаллы сокристалла этензамида с глутаровой кислотой. Исследованы процессы растворения сокристаллических форм этензамида в воде. Показано, что сокристаллизация приводит к повышению растворимости.

## Список литературы

1. Schultheiss, N., Newman, A., Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst. Growth Des.* 2009, 9, 2950–2967.
2. Etter, M.C.; Frankenbach, G.M. Hydrogen-Bond Directed Cocrystallization as a Tool for Designing Acentric Organic Solids. *Chem. Mat.* 1989, 1(1), 10–12.
3. Desiraju, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2311–2327.
4. Shan, N., Toda, F., Jones, W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem. Commun.*, 2002, 2372–2373.
5. Trask, A.V., Motherwell, W.D.S., Jones, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. *ChemComm*, 2004, 890–891.
6. Jayasankar, A., Somwangthanaroj, A., Shao, Z. J., Rodriguez-Hornedo, N. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. *Pharm. Res.* 2006, 23, 2381–2392.
7. Karki, S., Friščić, T., Jones, W., Motherwell, W.D.S. Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding. *Mol. Pharm.*, 2007, 4(3), 347–354.
8. Ulrich, J. *Cryst. Growth Des.*, 2004, 4(5), 879–880.
9. Lu, E., Rodriguez-Hornedo, N., Suryanarayanan, R. A rapid thermal method for cocrystal screening. *CrystEngComm*, 2008, 10, 665–668.
10. Takata, N., Shiraki, K., Takano, R., Hayashi, Y., Terada, K. Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization, *Cryst. Growth Des.* 2008, 8, 3032–3037.
11. Berry, D.J., Seaton, C.C., Clegg, W., Harrington, R.W., Coles, S.J., Horton, P.N., Hursthouse, M.B., Storey, R., Jones, W., Friščić, T., Blagden, N. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients. *Cryst. Growth Des.* 2008, 8(5), 1697–1712.
12. Padrela, L., Rodrigues, M.A., Velaga, S.P., Fernandes A.C., Matos, H.A., Gomes de Azevedo, E. *J. of Supercritical Fluids*, 2010, 53, 2010, 156–164.
13. Kuleshova, L.N., Hofmann, D.W.M., Boese, R. Lattice energy calculation – A quick tool for screening of cocrystals and estimation of relative solubility. Case of flavonoids. *Chemical Physics Letters*, 2013, 564, 26–32.
14. Sheikh, A.Y., Rahim, S.A., Hammond, R.B., and Roberts, K., *J. Cryst. Eng. Comm.*, 2009, vol. 11, pp. 501–509.
15. Perlovich, G.L., Manin, A.N. Design of pharmaceutical cocrystals for drug solubility improvement. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014, 84, 407–414.
16. Anderton C. A Valuable Technique for Polymorph Screening // *Am. Pharm. Rev.* 2007. № 10 (24). 34–40.
17. Manin, A.N., Voronin, A.P., Drozd, K.V., Manin, N.G., Bauer-Brandl, A., Perlovich, G.L. Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic

- acid derivatives: A comparative study of thermal and solution-based methods. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, 65, 56-64.
18. Kozak, A., Marek, P.H., Pindelska, E. Structural Characterization and pharmaceutical properties of three novel cocrystals of ethenzamide with aliphatic dicarboxylic acids // *J. Pharm. Sci.* 2019, 108, 1476-1485.
  19. Aitipamula, S., Wong, A.B.H., Chow, P. S., Tan, R.B.H. Pharmaceutical cocrystals of ethenzamide: structural, solubility and dissolution studies // *CrystEngComm* 2012, 14, 8515-8524.
  20. Hariprasad, V.M., Nechipadappu, S.K., Trivedi, D.R. Cocrystals of ethenzamide: study of structural and physicochemical properties // *Cryst. Growth Des.* 2016, 16, 4473-4481.
  21. Manin, A.N., Drozd, K.V., Surov, A.O., Churakov, A.V., Volkova, T.V., Perlovich, G.L. Identification of a previously unreported co-crystal form of acetazolamide: a combination of multiple experimental and virtual screening methods // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2020, 22, 20867-20879.