

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE



Inese Sarceviča

**IZONIAZĪDA UN NIKOTĪNAMĪDA KOKRISTĀLI AR
KARBONSKĀBĒM**

Promocijas darbs

Doktora grāda iegūšanai ķīmijas nozarē

Apakšnozare: fizikālā ķīmija

Darba zinātniskie vadītāji:

vad. pētniece Dr. chem. L. Orola
vad. pētnieks Dr. phys. S. Beļakovs

Darba zinātniskais konsultants:
Dr.chem. László Fábrián

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās Ķīmijas katedrā un Austrumānglijas Universitātes Farmācijas fakultātē, kā arī Latvijas Organiskās sintēzes institūta Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijā no 2011. līdz 2015. gadam. Darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē”, Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004, finansiālu atbalstu (2011.g. -2013.g.).



Darba forma:

Promocijas darbs ķīmijas nozarē, fizikālās ķīmijas apakšnozarē

Darba zinātniskie vadītāji:

vad. pētniece Dr. chem. L. Orola

vad. pētnieks Dr. phys. S. Beļakovs

Darba zinātniskais konsultants:

Dr. chem. László Fábrián (Austrumānglijas Universitāte)

Darba recenzenti:

Dr. chem. asoc. prof. Pēteris Mekšs, Latvijas Universitāte

Dr. chem. Ronalds Zemribo, Latvijas Organiskās sintēzes institūts

Dr. chem. prof. Svetlana Čornaja, Rīgas Tehniskā universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2016. gada 24. martā plkst.12:15, Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē, Latvijas Universitātes Dabaszinātņu akadēmiskajā centrā, Rīgā, Jelgavas ielā 1.

Ar promocijas darbu var iepazīties LU Bibliotēkā, Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

ANOTĀCIJA

IZONIAZĪDA UN NIKOTĪNAMĪDA KOKRISTĀLI AR KARBONSKĀBĒM. I. Sarceviča, zinātniskie vadītāji: Dr. chem. Liāna Orola; Dr. phys. S. Beļakovs. Promocijas darbs, 158 lappuses, 80 attēli, 20 tabulas, 287 literatūras avoti, 19 pielikumi. Latviešu valodā.

FARMACEITISKI AKTĪVĀS VIELAS, KOKRISTĀLI, MEHANOĶĪMISKA KOKRISTALIZĀCIJA, PATVAĻĪGA KOKRISTALIZĀCIJA, TVAIKĶĪMISKA KOKRISTALIZĀCIJA, KOKRISTALIZĀCIJAS MEHĀNISMI, KOKRISTALIZĀCIJAS KINĒTIKA.

Iegūti izoniazīda kokristāli ar piesātinātajām dikarbonskābēm un pētītas to fizikāli ķīmiskās īpašības – kušanas temperatūra, šķīdība un stabilitāte. Šīs īpašības analizētas saistībā ar kokristālu kristālisko struktūru un kokristāla veidotāja fizikāli ķīmiskajām īpašībām, raksturojot likumsakarības starp tām.

Kokristālu meklējumiem un iegūšanai izstrādāta tvaikķīmiskā metode, izvērtējot šķīdinātāja un kokristāla veidotāja īpašību ietekmi uz kokristalizācijas procesu. Šī metode salīdzināta ar divām citām populārām kokristālu sintēzes metodēm – mehanoķīmisko un termisko.

Veikta izoniazīda–benzoscābes kokristāla mehanoķīmiskas veidošanās izpēte atkarībā no malšanas intensitātes. Mehanoķīmiski aktivētos izoniazīda un benzoscābes maisījumos novērota kokristalizācija. Šim kokristalizācijas procesam veikti kinētikas pētījumi, izvērtējot relatīvā mitruma, temperatūras un mehanoķīmiskās aktivācijas ietekmi. Noskaidrots izoniazīda–benzoscābes kokristalizācijas mehānisms un relatīvā mitruma un temperatūras ietekme uz to.

Pētīta 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas, kā arī šī kokristāla monohidrāta patvaļīgas veidošanās ātrums no izejvielām. Raksturota relatīvā mitruma un temperatūras ietekme uz šīs reakcijas kinētiku.

Novērota patvaļīga nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla veidošanās un noskaidrots, ka šī reakcija notiek ar starpprodukta veidošanos. Analizēta relatīvā mitruma ietekme uz nikotīnamīda un benzoscābes kokristalizācijas ātrumu. Veikta Ritvelda kvantitatīvās rentgenfāžu analīzes metodes pielāgošana kokristāla noteikšanai maisījumā ar izejvielām un nezināmas struktūras starpproduktu.

ABSTRACT

COCRYSTALS OF ISONIAZID AND NICOTINAMIDE WITH CARBOXYLIC ACIDS. I. Sarceviča, supervisors: Dr. chem. Liāna Orola; Dr. phys. S. Beļakovs. PhD thesis, 158 pages, 80 figures, 20 tables, 287 literature references, 19 appendices. In Latvian.

ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS, COCRYSTALS, MECHANOCHEMICAL COCRYSTALLISATION, VAPOCHEMICAL COCRYSTALLISATION, SPONTANEOUS COCRYSTALLISATION, COCRYSTALLISATION KINETICS.

Isoniazid cocrystals with saturated dicarboxylic acids have been prepared and their physicochemical properties (melting point, solubility, stability) have been studied. These properties have been analysed in conjunction with the crystal structure of the cocrystal and the properties of the cocrystal former; the relationships between them have been pointed out.

The vapochemical method has been developed for cocrystal screening and preparation. The influence of solvent choice and of cocrystal former on the cocrystal formation has been evaluated. This method has been compared to other popular methods for cocrystal synthesis (mechanochemical and thermal).

The kinetics of mechanochemical cocrystallisation has been investigated with regard to the milling intensity. Cocrystallisation in the mechanochemically activated isoniazid–benzoic acid mixtures was observed. The rate of the spontaneous cocrystallisation has been studied. The impact of relative humidity, temperature and mechanochemical activation on the kinetics and mechanisms of cocrystallisation were evaluated. The mechanism of isoniazid and benzoic acid cocrystallisation has been elucidated.

The kinetics of anhydrous 4-aminosalicylic acid–nicotinamide cocrystal hydration and that of cocrystal monohydrate formation from starting compounds in the solid-state has been studied. The effect of relative humidity and temperature on the reaction rate has been characterized.

Spontaneous formation of a nicotinamide–benzoic acid cocrystal *via* an intermediate was observed. The rate of cocrystallisation of nicotinamide and benzoic acid has been analysed with regard to relative humidity. The Rietveld analysis method has been adjusted to the quantitative determination of cocrystal amount in a mixture with starting compounds and an intermediate with an unknown structure.

SATURS

Saīsinājumu saraksts.....	8
Ievads.....	9
1. Literatūras apskats	13
1.1. Kokristālu vispārīgs raksturojums	13
1.2. Kokristālu kristālinženierija.....	13
1.3. Kokristālu veidošanās termodinamiskie aspekti	15
1.4. Kokristālu termodinamiskā stabilitāte un fāžu diagrammas.....	17
1.5. Kokristālu iegūšanas metodes.....	21
1.5.1. Kristalizācija no šķīduma	21
1.5.2. Kokristālu iegūšana mehanoķīmiski.....	23
1.5.3. Termiskā kokkristalizācija.....	25
1.5.4. Kokristālu iegūšanas metožu izvērtējums	25
1.6. Patvaļīga kokkristalizācija un kokristālu sadalīšanās cietā fāzē.....	26
1.7. Kokristālu pētīšanas metodes.....	27
1.7.1. Rentgendifraktometrija.....	27
1.7.2. Cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija.....	30
1.7.3. Infrasarkanā spektrometrija	31
1.7.4. Termiskās analīzes metodes	32
1.7.5. Atomspēka mikroskopija.....	34
1.8. Kokristālu fizikāli ķīmiskās īpašības un stabilitāte.....	34
1.8.1. Kušanas temperatūra	35
1.8.2. Šķīdība un šķīšanas ātrums.....	35
1.8.3. Stabilitāte.....	36
1.9. Cietfāžu reakciju kinētika	38
1.10. Pētāmie objekti	39
1.10.1. Izoniazīds.....	39
1.10.2. 4-aminosalicilskābe	41
1.10.3. Nikotīnamīds	42
1.11. Literatūras izvērtējums un turpmāko pētījumu iespējas.....	44
2. Eksperimentālā daļa.....	46
2.1. Izmantotie reaģenti un šķīdinātāji.....	46
2.2. Vielu sagatavošana kokkristalizācijas eksperimentiem.....	46
2.3. FAV kokristālu meklējumi un iegūšana	47
2.3.1. FAV kokristālu meklējumi	47
2.3.2. FAV kokristālu monokristālu iegūšana, kristalizējot no šķīduma.....	47
2.3.3. FAV kokristālu mehanoķīmiska iegūšana.....	48
2.3.4. FAV kokristālu ar karbonskābēm tvaikķīmiska iegūšana	50

2.3.5.	FAV kokristālu iegūšana ar termiskajām metodēm	51
2.4.	Benzoskābes sublimācijas pētīšana laboratorijas apstākļos.....	52
2.5.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās kinētika.....	52
2.6.	FAV kokristālu veidošanās kinētika izejvielu maisījumos.....	53
2.7.	Izoniazīda un benzoskābes kokristalizācija sausā gaisā paaugstinātā temperatūrā ...	54
2.8.	FAV kokristālu fizikāli ķīmisko īpašību izpēte un raksturošana	54
2.9.	FAV kokristālu un to kristālisko formu kristāliskās struktūras noteikšana	57
2.10.	Pulvera rentgendifraktometrija.....	58
2.10.1.	Pulvera rentgendifraktometrijas datu kvantitatīvā analīze	59
2.10.2.	FAV kokristālu kristāliskās struktūras noteikšana no pulvera rentgendifrakcijas datiem.....	60
2.11.	Termiskā analīze	62
2.12.	Dinamiskā tvaika sorbcija	62
2.13.	Skenējošā elektronu mikroskopija.....	63
2.14.	Atomspēka mikroskopija.....	63
2.15.	Furjē transformācijas infrasarkanā spektrometrija	63
2.16.	Cietvielu kodolmagnētiskā rezonanse	64
2.17.	Augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija	65
3.	Rezultāti un to izvērtējums	66
3.1.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristāli	67
3.1.1.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu iegūšana, kristalizējot no šķīduma.....	67
3.1.2.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu mehanokīmiska iegūšana	68
3.1.3.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu iegūšana ar termiskajām metodēm	70
3.1.4.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu tvaikķīmiska veidošanās	73
3.1.5.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristāliskās struktūras.....	81
3.1.6.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu fizikāli ķīmiskās īpašības	89
3.1.7.	Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristālisko struktūru saistība ar to fizikāli ķīmiskajām īpašībām.....	94
3.2.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāls.....	96
3.2.1.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla iegūšana.....	97
3.2.2.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla kristāliskās struktūras raksturojums.....	99
3.2.3.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla fizikāli ķīmiskās īpašības	102
3.2.4.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās kinētika	103
3.2.5.	Izoniazīda–benzoskābes kokristāla veidošanās mehānismi un kinētika.....	104
3.2.6.	Izoniazīda–benzoskābes kokristalizācijas pētījumi, izmantojot cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses metodi.....	118
3.2.7.	Izoniazīda un benzoskābes patvaļīgas kokristalizācijas mehānisms	119
3.3.	Izoniazīda–kanēļskābes kokristāls un tā polimorfās formas	120

3.3.1. Isoniazīda–kanēļskābes kokristāla un tā polimorfo formu iegūšana.....	121
3.3.2. Isoniazīda–kanēļskābes kokristāla polimorfo formu molekulārā un kristāliskā struktūra	121
3.3.3. Isoniazīda–kanēļskābes kokristāla salīdzinājums ar izoniazīda–benzoscābes kokristālu	125
3.4. Nikotīnamīda kokristāli ar 4-aminosalicilskābi un benzoscābi.....	125
3.4.1. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla iegūšana un raksturošana.....	126
3.4.2. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta veidošanās kinētika	130
3.4.3. Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāls un tā polimorfās formas	132
Secinājumi	143
Literatūras saraksts	145
Pielikumi.....	159

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

FAV – farmaceitiski aktīva viela

A – farmaceitiski aktīva viela

B – kokristāla veidotājs

K – līdzsvara konstante

SA – farmaceitiski aktīvās vielas šķīdība

SB – kokristāla veidotāja šķīdība

DSK – diferenciālā skenējošā kalorimetrija

HP – Hansena parametrs

a – aktivitāte

KMR –kodolmagnētiskā rezonanse

cKMR – cietvielu kodolmagnētiskā rezonanse

DFT – blīvuma funkcionālā teorija (no angļu val. *density functional theory*)

IS – infrasarkanā spektrometrija

FT-IS – Furjē transformācijas infrasarkanā spektrometrija

TG – termogravimetrija

MT-DSK – modulētās temperatūras diferenciālā skenējošā kalorimetrija

ASM – atomspēka mikroskopija

α – pārvēršanās pakāpe

$f(\alpha)$ – cietfāžu kinētiskā vienādojuma diferenciālā funkcija

$g(\alpha)$ – cietfāžu kinētiskā vienādojuma integrālā funkcija

4-ASA – 4-aminosalicilskābe

ACN – acetonitrils

EtOH – etanols

EtOAc – etilacetāts

INH – izoniazīds

BNZ – benzoskābe

NIC – nikotīnamīds

AEŠH – augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija

UV/VIS – ultravioletās/redzamās gaismas spektrometrija

SEM – skenējošā elektronmikroskopija

IEVADS

Mūsdienu farmaceitiskajā industrijā augstas konkurences apstākļos par nozīmīgu pētījumu virzienu ir kļuvusi ne tikai jaunu zāļu vielu izveide, bet arī jaunu kristālisko formu iegūšana jau zināmajām farmaceitiski aktīvajām vielām (FAV). Šis pētījumu virziens orientēts uz zāļu efektivitātes paaugstināšanu, uzlabojot to fizikāli ķīmiskās, mehāniskās un farmakoloģiskās īpašības, kā arī uz jaunu patentējamu kristālisko formu izstrādi.

Farmaceutiski aktīvo vielu kristālisko formu daudzveidības pamatā ir to molekulās esošās funkcionālās grupas, kuras spēj piedalīties starpmolekulāro mijiedarbību veidošanā. Šīs mijiedarbības ir pamatā alternatīvu kristālisko formu – kokristālu – iegūšanai. Farmaceutiski aktīvās vielas kokristalizācija ar izvēlētiem kokristālu veidotājiem ļauj iegūt savienojumus ar vēlamām īpašībām. Tomēr, lai būtu iespējams izvēlēties piemērotākos kokristālu veidotājus, iepriekš nepieciešams noteikt likumsakarības, kuras saista to īpašības ar kokristāla īpašībām. Tādu kokristālu fizikāli ķīmisko īpašību izpēte kā stabilitāte un šķīdība sniedz būtisku informāciju par faktoriem, kuri ietekmē kokristālu veidošanos un/vai sadalīšanos par izejvielām. Kokristālu veidošanos veicinošo apstākļu un faktoru identificēšana ļauj attīstīt jaunas metodes to iegūšanai, savukārt zināšanas par kokristalizācijas kinētiku dod iespēju šīs metodes optimizēt. Līdz ar to šādiem pētījumiem piemīt gan fundamentāla, gan praktiska nozīme – tie ļauj izprast savienojumu īpašību cēloņus. Šīs zināšanas ir lietderīgas farmaceitiski aktīvo cietvielu izstrādes stadijā.

Darba mērķis

Promocijas darba mērķis ir iegūt jaunus izoniazīda un nikotīnamīda kokristālus ar karbonskābēm, izpētīt šo kokristālu mehanokīmiskās iegūšanas un patvaļīgās veidošanās dinamiku, kā arī raksturot to kristāliskās struktūras un fizikāli ķīmiskās īpašības, nosakot saistību starp tām.

Darba uzdevumi

1. Veikt sistemātiskus izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu ar karbonskābēm meklējumus ar dažādām kokristalizācijas metodēm.
2. Izvērtēt izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu ar karbonskābēm mehanokīmiskas, tvaikķīmiskas un termiskas iegūšanas iespējas un raksturot kokristālu veidošanos ietekmējošos faktorus. Salīdzināt minētās kokristalizācijas metodes un novērtēt to izmantojamību izoniazīda un nikotīnamīda kokristalizācijai ar karbonskābēm.
3. Raksturot jauniegūto kokristālu kristāliskās struktūras un to fizikāli ķīmiskās īpašības; izvērtēt kokristāla kristāliskās struktūras ietekmi uz tā fizikāli ķīmiskajām īpašībām.

Atrast likumsakarības starp kokristāla veidotāja īpašībām un kokristāla fizikāli ķīmiskajām īpašībām.

4. Izpētīt patvaļīgas un mehanokīmiski ierosinātas kokkristalizācijas dinamiku izvēlētiem kokristāliem, kā arī noteikt faktorus, kuri to ietekmē. Izvērtēt relatīvā mitruma, temperatūras, kokristāla veidotāja īpašību un mehanokīmiskās apstrādes ietekmi uz kokkristalizācijas ātrumu un mehānismiem.
5. Veikt Ritvelda metodes pielāgošanu kokristālu puskvantitatīvai analīzei maisījumos, kuri satur fāzi ar nezināmu kristālisko struktūru, bet zināmu ķīmisko sastāvu.

Darba novitāte

1. Darba ietvaros ir iegūti jauni, līdz šim zinātniskajā literatūrā neaprašīti izoniazīda un nikotīnamīda kokristāli ar karbonskābēm, raksturotas to struktūras un fizikāli ķīmiskās īpašības.
2. Jauniegūto un jau zināmo kokristālu struktūru un īpašību savstarpēja salīdzināšana ļāva identificēt un raksturot sakarības starp kokristālu kristāliskajām struktūrām, kokristālu veidotāju raksturlielumiem un to fizikāli ķīmiskajām īpašībām.
3. Izstrādāta viegli veicama metode FAV kokristālu meklējumiem un iegūšanai – tvaikķīmiskā kokkristalizācija. Noskaidroti un izvērtēti faktori, kas ietekmē tvaikķīmiskās veidošanās procesu un reakcijas iznākumu.
4. Veikta cietfāžu kokkristalizācijas mehānismu izpēte un pierādīts, ka kokkristalizācijas būtisks virzītājspēks var būt kokristāla komponentu daļēja sublimācija, kura var notikt pat laboratorijas apstākļos. Vienlaicīgi noskaidrots, ka sublimācija var būt iemesls kokristāla nestabilitātei.
5. Izskaidrota kokristāla komponentu mehāniska maisījuma mehanokīmiskas aktivēšanas ietekme uz reakcijas ātrumu. Veikti sistemātiski pētījumi, lai raksturotu malšanas intensitātes ietekmi uz kokkristalizācijas ātrumu, un aplūkota relaksācijas ietekme uz mehanokīmiski aktivētu paraugu kokkristalizācijas kinētiku.
6. Izpētīta vienlaicīgas kokkristalizācijas un hidratācijas procesa kinētika cietā fāzē atkarībā no relatīvā mitruma.
7. Ritvelda kvantitatīvā rentgenfāžu analīzes metode pielāgota kokristālu noteikšanai maisījumā ar izejvielām un starpproduktu, kura kristāliskā struktūra nav zināma.

Darba praktiskā nozīme

1. Darba ietvaros attīstīta jauna metode FAV kokristālu meklējumiem (tvaikķīmiskā kokkristalizācija). Šī metode ļauj kokristālus iegūt viegli realizējamā un salīdzinoši ātrā veidā, turklāt tās veikšanai nav nepieciešams sarežģīts aprīkojums. Metodi var izmantot

pētnieciskajās laboratorijās kokristālu iegūšanas un meklējumu nolūkos, to ir iespējams pielāgot arī rūpnieciskām vajadzībām.

2. Darbā ir aprakstītas sakarības starp izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristāliskajām struktūrām, izvēlētā kokristāla veidotāja fizikāli ķīmiskajām īpašībām un iegūtā kokristāla īpašībām. Šīs sakarības ļauj padarīt efektīvākus kokristālu meklējumus, ļaujot iepriekš izvērtēt iespējamo kokristālu veidotāju piemērotību stabili kokristālu iegūšanai.
3. Pētījuma ietvaros izstrādātā metode kokristālu kvantificēšanai maisījumos ar nezināmas struktūras fāzes piemaisījumiem ir praktiski nozīmīga ne tikai kokkristalizācijas produktu kvantitatīvajai analīzei kā kvalitātes kontroles mehānisms, bet arī var tikt pielāgota citu nezināmu kristālisku fāzi saturošu maisījumu analīzei.

Rezultātu aprobēšana:

Publikācijas

1. **Sarceviča I.**; Kons A.; Orola L. Isoniazid cocrystallisation with dicarboxylic acids: vapochemical, mechanochemical and thermal methods. *CrystEngComm*, DOI: 10.1039/C5CE01774B.
2. **Sarceviča I.**; Orola L.; Nartowski K. P.; Khimyak Y. Z.; Round A. N.; Fábíán L. Mechanistic and kinetic insight into spontaneous cocrystallisation of isoniazid and benzoic acid. *Molecular Pharmaceutics*, **2015**, *12*, 2981–2992.
3. **Sarceviča I.**; Orola L.; Veidis M.V.; Belyakov S. Cinnamic acid hydrogen bonds to isoniazid and N'-(propan-2-ylidene)isonicotinohydrazide, an in situ reaction product of isoniazid and acetone. *Acta Crystallographica. Section C, Structural chemistry*, **2014**, *70*, 392-395.
4. **Sarceviča I.**; Orola L.; Belyakov S.; Veidis M.V. Spontaneous cocrystal hydrate formation in the solid state: crystal structure aspects and kinetics. *New Journal of Chemistry*, **2013**, *37*, 2978 – 2982.
5. **Sarceviča I.**; Orola L.; Veidis M. V.; Podjava A.; Belyakov S. Crystal and molecular structure and stability of isoniazid cocrystals with selected carboxylic acids. *Crystal Growth & Design*, **2013**, *13*, 1082–1090.

Prezentācijas starptautiskās konferencēs

1. **Sarceviča I.**; Fábíán L.; Round A.N.; Orola L. Solvent vapour-assisted cocrystallisation. The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State. Nīgata, Japāna, 12.07.2015 – 17.07.2015.
2. **Sarceviča I.**; Orola L.; Belyakov S.; Veidis M.V. Cocrystallization in the solid state: effect of mechanochemical activation. Crystal Forms @ Bologna. Multiple Crystal Forms: Sword of Damocles or opportunity for the pharma industry?. Boloņa, Itālija, 9.06.2013 – 11. 06.2013.
3. **Sarceviča I.**; Orola L.; Belyakov S. Mechanochemically initiated isoniazid – benzoic acid cocrystal formation under accelerated conditions. The 12th Pharmaceutical Powder X-ray Diffraction Symposium. Pekina, Ķīna, 20.05.2013. – 24.05.2013.
4. **Sarceviča I.**; Orola L.; Veidis M.V.; Belyakov S. Stability of isoniazid – carboxylic acid cocrystals. Bioheterocycles. Rīga, Latvija, 27.05.2013 – 30.05.2013.
5. **Sarceviča I.**; Orola L.; Belyakov S. Structure and properties of some isoniazid cocrystals. Sixth Bologna's Convention on Crystal Forms – Crystal Forms at Bologna. Boloņa, Itālija, 19.01.2012 – 21.01.2012.

Pateicības

Darba autore izsaka īpašu pateicību darba vadītājiem – vadošajai pētniecei Dr. chem Liānai Orolai un vadošajam pētniekam Dr. phys. Sergejam Beļakovam, kā arī darba zinātniskajam konsultantam Austrumanglijas Universitātē lektoram Dr. chem Laszlo Fábíānam (*László Fábíán*) un profesoram Miķelim V. Veidim. Pateicība tiek izteikta arī profesoram Dr. chem. Jaroslavam Himjakam (*Yaroslav Khimyak*) un doktorantam Karolam Nartovski (*Karol Nartowsky*) par palīdzību cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopijas pētījumu veikšanā un Dr. chem. Endrjū Raundam (*Andrew Round*) atomspēka mikroskopijas pētījumu veikšanā. Ieguldījumu promocijas darba izstrādē ir snieguši Dr. chem Antons Podjava, doktorants Artis Kons, kā arī Aleksandrs Pustenko. Pateicība tiek izteikta arī Austrumanglijas Universitātes Farmācijas fakultātes doktorantūras studentiem un Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedras doktorantūras studentiem par vērtīgiem padomiem un diskusijām darba izstrādes gaitā. Darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda projekta "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē" finansiālu atbalstu (2011.g. -2013.g.).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Kokristālu vispārīgs raksturojums

Bieži farmaceitiski aktīvās vielas var pastāvēt vairākās kristāliskajās formās (polimorfās formas, solvāti, kokristāli). Pēdējā desmitgadē nemitīgi pieaugošu zinātnisko un farmaceitiskās industrijas interesi ir izpelnījušies farmaceitiskie kokristāli. ASV Pārtikas un Zāļu Administrācija (*FDA – Food and Drug Administration*) kokristālus ir definējusi kā “cietus, kristāliskus materiālus, kuri sastāv no divām vai vairākām molekulām vienā kristālrežģī”¹. Saskaņā ar šo definīciju par kokristāliem var uzskatīt visus kristāliskos molekulāros kompleksus, tajā skaitā solvātus, sāļus un ieslēguma tipa savienojumus. Zinātniskajā komunikācijā šāds skaidrojums nav lietderīgs, jo ir nespecifisks, tādēļ tika izveidota alternatīva kokristālu definīcija, kura kokristālus raksturo kā „cietas vielas, kas ir kristāliski materiāli, kurus veido divas vai vairākas atšķirīgas molekulas stehiometriskās attiecībās, un kas nav ne solvāti, ne vienkārši sāļi”¹. Parasti par kokristāliem uzskata molekulāros kompleksus, kurus veidojošie savienojumi brīvā veidā ir cietas vielas. Saskaņā ar definīciju, kokristāli var saturēt divus² vai vairākus³ molekulārus komponentus. Katram kokristālam, ko veido noteikts skaits komponentu, ir iespējamās gan atšķirīgas stehiometrijas⁴, gan arī polimorfisms^{5,6}. Ir iespējama arī situācija, kad kopā ar divām vai vairāk neitrālām molekulām, kuras laboratorijas apstākļos būtu cietas vielas, kristalizējas arī ūdens⁷⁻⁹ vai cita šķīdinātāja molekulas. Literatūrā ir ziņoti arī joniskie kokristāli¹⁰ – daudzkomponentu sistēmas, kuru struktūru veido vairāki savienojumi, no kuriem daži ir neitrāli, bet daži – joniski. Šādu sarežģītāku sastāvu gadījumā veidojas domstarpības par klasifikāciju un nav vienotas sistēmas šādu daudzkomponentu materiālu nosaukšanai. Piemēram, šķīdinātāja molekulas saturošos kompleksus mēdz dēvēt gan par kokristālu solvātiem (hidrātiem, ja šķīdinātājs ir ūdens), gan arī vienkārši par daudzkomponentu kokristāliem. Savukārt, kompleksi, kuri satur gan neitrālas, gan joniskas molekulas, tiek saukti par joniskajiem kokristāliem, sāļiem utt.

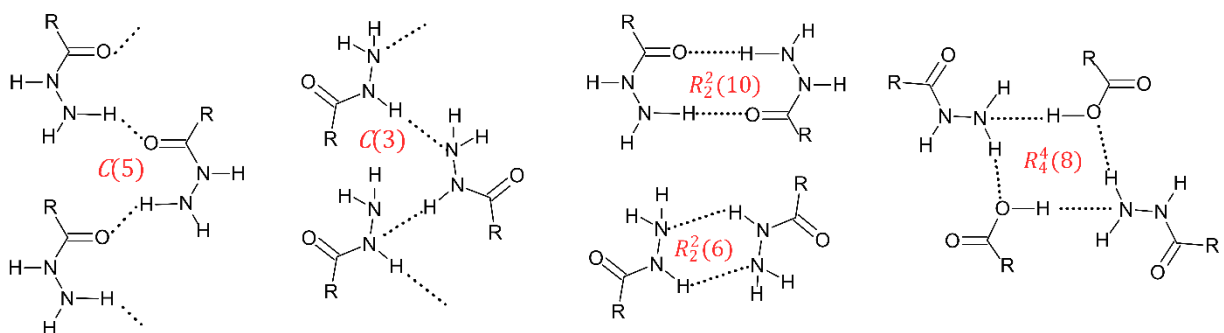
1.2. Kokristālu kristālzinātnes inženierija

Zinātni, kura nodarbojas ar mērķtiecīgu molekulāro kompleksu paredzēšanu, dizainu un iegūšanu, sauc par kristālzinātnes inženieriju. Kristālzinātnes inženierijas galvenais uzdevums ir, balstoties uz zināšanām par savienojumu molekulārajām un kristāliskajām struktūrām, izstrādāt jaunus materiālus ar vēlamām īpašībām. Iegūstot molekulāros kompleksus, tajā skaitā kokristālus, tiek ņemta vērā molekulas struktūrā esošo funkcionālo grupu spēja iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā¹¹⁻¹⁴. Ūdeņraža saišu veidošanos cietvielās var paredzēt, ņemot vērā M. Eteres (*M. Etter*) izstrādātos empīriskos principus^{15,16}. Tie nosaka, ka:

- 1) ūdeņraža saišu veidošanā iesaistīsies visi stiprie protonu donori un akceptori;
- 2) izvēles gadījumā iekšmolekulāras sešlocekļu ūdeņraža saites veidosies vieglāk par starpmolekulārām saitēm;
- 3) pēc iekšmolekulāro saišu veidošanās atlikušie stiprākie protonu donori saistīsies ar atlikušajiem stiprākajiem protonu akceptoriem.

M. Etere izstrādājusi arī specifiskus ūdeņraža saišu veidošanās noteikumus, kas ir atšķirīgi dažādām vielu klasēm.

Kokristālu veidošanos prognozē, balstoties galvenokārt uz vidēji stiprām ūdeņraža saitēm, piemēram, O–H···O, N–H···O un N–H···N¹⁷, taču nozīmīgas var būt arī halogēnu saites^{2,18,19} un vājas C–H···O tipa saites^{20,21}. Viena veida ūdeņraža saites var sakārtoties dažādi, veidojot atšķirīgus ūdeņraža saišu motīvus. Lai šos motīvus aprakstītu, M. Etere ieteica izmantot īpašu grafu kopu pierakstu^{15,16}. Grafu kopas norāda uz ūdeņraža saišu motīva veidu (ciklisks (*R* – ring), ķēdes veida (*C* – chain), dimērs (*D*)), ūdeņraža atomu donoru un akceptoru skaitu, kā arī motīvā iesaistīto atomu kopējo skaitu. Piemēram, pieraksts $R_2^3(10)$ nozīmē, ka 10 atomi veido ciklisku motīvu, no kuriem 3 ir ūdeņraža donori un 2 ir akceptori¹⁵. Dažu grafu kopu piemēri ir doti 1.2. attēlā.



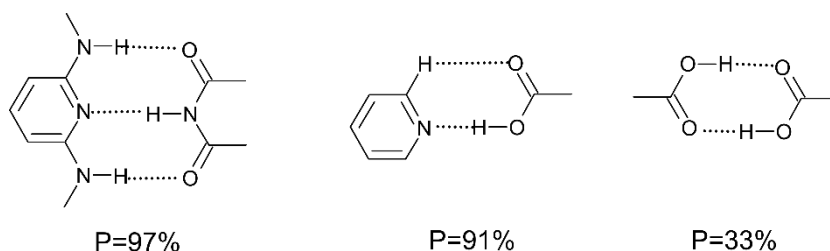
1.1. att. Dažu ķēdes veida ($C(5)$ un $C(3)$) un gredzenveida ($R_2^2(10)$, $R_2^2(6)$ un $R_4^4(8)$) grafu kopu piemēri (pielāgots no literatūras²²)

Grafu kopu izmantošana ļauj identificēt biežāk sastopamos ūdeņraža saišu motīvus un ievērojami atvieglo ūdeņraža saišu aprakstīšanu un analīzi kristāliskajās struktūrās. Mūsdienās šis ūdeņraža saišu aprakstīšanas veids ir guvis lielu atzinību un tiek plaši lietots kristālīnženierijai un kristalogrāfijai veltītajā zinātniskajā literatūrā.

Cita pieeja kokristālu konstruēšanai ir supramolekulāro sintonu izmantošana. Ar supramolekulārajiem sintoniem kristālīnženierijā saprot “strukturālas vienības kristālos, kuras veidojas, balstoties uz sintētiskām operācijām, tajā skaitā starpmolekulārajām mijiedarbībām”¹². Būtībā supramolekulārie sintoni ir telpiski sakārtotu dažādu starpmolekulāro

mijiedarbību kombinācijas, līdz ar to supramolekulārajā sintēzē tie ir līdzvērtīgi sintoniem molekulārajā organiskajā sintēzē¹².

Zināšanas par supramolekulāro sintonu veidošanos starp atšķirīgām funkcionālajām grupām tiek izmantotas, mērķtiecīgi plānojot FAV jaunu kokristālu iegūšanu. Vērtīgu informāciju par dažādu starpmolekulāro mijiedarbību un sintonu veidošanās tendencēm satur kristālisko struktūru datu bāzes – Kembridžas Kristalogrāfiskā datubāze (*Cambridge Structure Database*²³) un brīvpieejas kristalogrāfiskā datubāze (*Crystallography Open Database*²⁴). Izmantojot šajās datubāzēs pieejamos struktūras datus, ir veikti nozīmīgi pētījumi par ūdeņraža saišu veidošanos starp dažādām funkcionālajām grupām^{25–27} un supramolekulāro sintonu hierarhiju²⁸. Dažu literatūrā bieži sastopamu starpmolekulāro sintonu piemēri ir doti 1.2. attēlā.

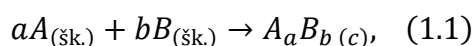


1.2. att. Supramolekulārie sintoni, kas balstīti uz O–H...O, N–H...O, N–H...N un O–H...N ūdeņraža saišu veidošanos. Ar P apzīmēta sintona veidošanās varbūtība (pielāgots no literatūras¹⁷)

Šāda uz eksperimentāliem datiem balstīta informācija par starpmolekulārajām mijiedarbībām un ūdeņraža saišu motīviem ļauj objektīvi izvērtēt katra savienojuma spējas iesaistīties molekulāro kompleksu veidošanā un pat paredzēt strukturālos motīvus, kuri dominēs šajos kompleksos. Vienlaicīgi datu bāzēs pieejamā kristalogrāfiskā informācija ļauj novērtēt jauniegūto struktūru ticamību un pareizību, kā arī identificēt iespējamās kļūdas kristāliskajās struktūrās.

1.3. Kokristālu veidošanās termodinamiskie aspekti

Sintezējot jaunus FAV kokristālus, jāizvērtē ne tikai strukturālie aspekti, bet arī to termodinamiskā stabilitāte un veidošanās kinētika^{29,30}. Lai iegūtu kokristālus kristalizējot no šķīduma, jāņem vērā termodinamiskie līdzsvari starp visām iesaistītajām fāzēm – šķīdumu, kokristālu un kokristāla komponentiem. Kokristāla rašanos starp diviem komponentiem *A* (FAV) un *B* (kokristāla veidotājs) pārsvarā nosaka izvēlētajā šķīdinātāja daba un abu komponentu šķīdība šajā šķīdinātājā³¹. Kokristāla A_aB_b veidošanos, kristalizējot no šķīduma, apraksta vienādojums³²:



kur: A – FAV, a – FAV stehiometrija kokristālā, B – kokristāla veidotājs, b – kokristāla veidotāja stehiometrija kokristālā.

Kokristāla stabilitāti tā komponentu šķīdumā raksturo šķīšanas līdzsvara konstante, kuru aprēķina pēc vienādojuma^{32,33}:

$$K = \frac{\alpha_A^a \alpha_B^b}{\alpha_{A_a B_b (c)}}, \quad (1.2)$$

kur: K – šķīšanas līdzsvara konstante, α_A – FAV aktivitāte šķīdumā, α_B – kokristāla veidotāja aktivitāte šķīdumā, $\alpha_{A_a B_b (c)}$ – kokristāla $A_a B_b$ aktivitāte.

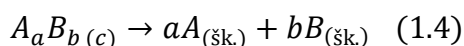
Ja cietās fāzes aktivitāti pieņem par 1, tad aptuvenu kokristāla šķīšanas līdzsvara konstanti var aprēķināt pēc vienādojuma^{32,34,35}:

$$K = [A]^a [B]^b, \quad (1.3)$$

kur: $[A]$ – FAV koncentrācija šķīdumā, $[B]$ – kokristāla veidotāja koncentrācija šķīdumā, a – FAV stehiometrija kokristālā, b – kokristāla veidotāja stehiometrija kokristālā.

Šķīšanas līdzsvara konstanti K var izmantot kokristāla šķīdības aprēķināšanai, taču jāņem vērā, ka šķīdumā ir iespējama ar ūdeņraža saitēm saistītu molekulu asociātu veidošanās³². Kokristāla šķīdība ir atkarīga no šķīduma pH un tajā esošo savienojumu (A un B) koncentrācijas. Palielinoties A vai B komponentu koncentrācijai šķīdumā, reakcijas līdzsvars nobīdīsies kokristāla veidošanās virzienā un tā šķīdība samazināsies³⁶.

Kokristāla veidošanās reakcijai (1.1) pretējā disociācijas reakcija:



kļūst nozīmīga, ja līdzsvars ir nobīdīts pa labi, piemēram, ja A un B komponentu koncentrācijas šķīdumā ir ļoti mazas.

Līdzīgi kā jebkura cita reakcija, arī kokristāla veidošanās vai disociācija būs patvaļīga, ja tās Gibbsa enerģijas izmaiņa būs mazāka par nulli. Kokristāla veidošanās reakcijai (1.1) atbilstošās Gibbsa enerģijas izmaiņas apraksta sakarība:

$$\Delta G = -RT \ln \frac{(\alpha_A)^a (\alpha_B)^b}{K}, \quad (1.5)$$

kur: ΔG° – Gibbsa enerģijas izmaiņa, R – universālā gāzu konstante, T – temperatūra, K – šķīšanas līdzsvara konstante.

Vienādojumu (1.5) var izmantot šķīšanas procesa raksturošanai. Šādā gadījumā katra komponenta aktivitāti α var aizstāt ar tā šķīdību S un sakarību (1.5) uzrakstīt formā:

$$\Delta G = -RT \ln \frac{S_A^a S_B^b}{K}, \quad (1.6)$$

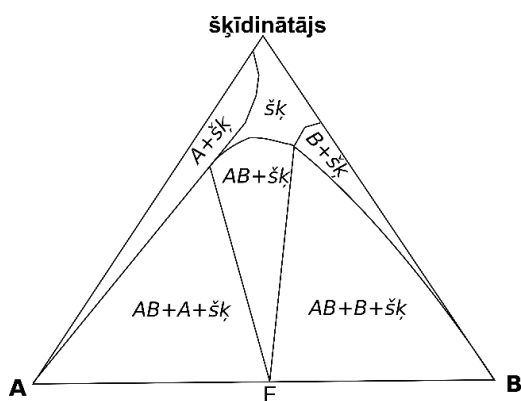
kur: S_A – FAV šķīdība, S_B – kokristāla veidotāja šķīdība²⁹.

1.4. Kokristālu termodinamiskā stabilitāte un fāžu diagrammas

Kokristālu termodinamiskās stabilitātes raksturošanai izmanto dažādu veidu fāžu diagrammas: trīskomponentu fāžu diagrammas, fāžu šķīdības diagrammas un divkomponentu fāžu diagrammas.

Trīskomponentu fāžu diagrammas

Lai attēlotu farmaceutiski aktīvās vielas, kokristāla un kokristāla veidotāja sistēmu noteiktā šķīdinātājā izotermiskos apstākļos, vispiemērotākās ir trīskomponentu fāžu diagrammas (1.3. att.).



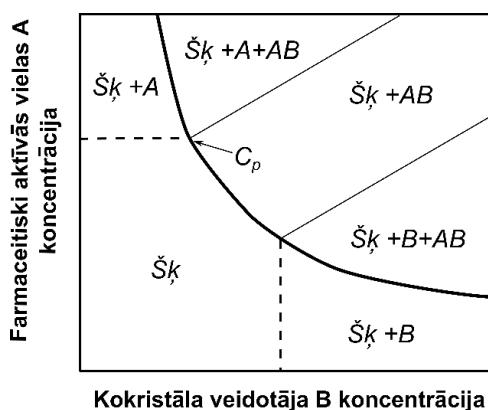
1.3. att. Trīskomponentu sistēmas fāžu diagramma, kura attēlo FAV (A), kokristāla veidotāja (B), kokristāla (AB) un šķidrās fāzes (šķ) līdzsvarus (pielāgots no literatūras³⁷)

Šīs fāžu diagrammas konstruē saskaņā ar Gibbsa fāžu likumu, attēlojot četras fāzes (trīs cietas un viena šķidra fāze), kuras veido trīs komponenti (FAV, kokristāla veidotājs, šķīdinātājs). Apgabalā *šķ* ir homogēna šķidrā fāze, kuru veido FAV un kokristāla veidotāja šķīdums. Savukārt diagrammas daļās *A + šķ* un *B + šķ*, ir gan šķidrā fāze *šķ*, gan cietā fāze (kristāliska FAV, kas apzīmēta ar A vai kokristāla veidotājs, kurš apzīmēts ar B). Ar *AB + šķ* apzīmētajā fāžu diagrammas laukumā cieto fāzi veido kokristāls. Apgabalā *AB + A + šķ* cietā fāze sastāv no kokristāla un no farmaceutiski aktīvās vielas, bet apgabalā *AB + B + šķ* – no kokristāla un kokristāla veidotāja³⁵. Visos šajos apgabalos klāt ir arī šķidrā fāze *šķ*, kuru veido FAV un kokristāla veidotāja šķīdums. Diagrammā ar E apzīmēts FAV un kokristāla veidotāja eitektiskais sastāvs. Izotermiskos apstākļos eitektiskajā sastāvā visu esošo komponentu Gibbsa enerģija ir vienāda³⁸. Pēc trīskomponentu diagrammas rakstura ir iespējams noteikt, vai kokristāla sistēma ir kongruenti vai inkongruenti piesātinoša³⁹. Šīs diagrammas parāda kokristāla iespējamās stehiometrijas^{34,40,41}, ļaujot spriest par šķīduma sastāvu, no kura var iegūt produktus ar atšķirīgu stehiometriju. Trīskomponentu fāžu diagrammas izskats mainās atkarībā no izvēlēta šķīdinātāja^{31,42,43}, tādējādi ļaujot novērtēt, kurš šķīdinātājs ir piemērotāks tīra

kokristāla iegūšanai. Kokkristalizācijai piemērotāki ir šķīdinātāji un to maisījumi, kuros notiek kongruentā šķīšana. Fāžu diagrammas izskats ir atkarīgs arī no izmantoto savienojumu polimorfisma⁴⁴ un piedevu, piemēram, virsmaktīvo vielu, klātbūtnes⁴⁵.

Fāžu šķīdības diagrammas

Fāžu šķīdības diagrammas attēlo kokristāla komponentu koncentrāciju šķīdumā līdzsvarā ar šo savienojumu cietajām fāzēm noteiktā temperatūrā. Šīs diagrammas var interpretēt arī kā komponentu *A*, *B* un kokristāla *AB* šķīdības līknes atkarībā no *A* un *B* koncentrācijas šķīdumā^{32,38,46}. Šķīdības fāžu diagrammas piemērs ir parādīts 1.4. attēlā.



1.4. att. Kokristālu šķīdības fāžu diagramma. Ar pārtraukto līniju attēlota FAV (*A*) šķīdība, un kokristāla veidotāja *B* šķīdība, savukārt ar biezināto nepārtraukto līniju – kokristāla (*AB*) šķīdības līkne (pielāgots no literatūras^{32,37})

Fāžu diagrammas apgabalā $\check{S}k+A$ šķīdums ir pārsātināts attiecībā pret farmaceutiski aktīvo vielu *A*, taču ne attiecībā pret kokristālu *AB*. Apgabalā $\check{S}k+A+AB$ šķīdums ir pārsātināts gan attiecībā pret *A*, gan attiecībā pret *AB*. Šajā apgabalā veidojas gan kokristāla, gan arī FAV kristāliskās fāzes. Līdzīgi, apgabalā $\check{S}k+B$ šķīdums ir pārsātināts ar *B*, savukārt $\check{S}k+B+AB$ apgabalā tas ir pārsātināts ar *B* un *AB*. Apgabalā $\check{S}k$ šķīdums ir nepārsātināts, un apgabalā $\check{S}k+AB$ tas ir pārsātināts tikai attiecībā pret kokristālu *AB*^{32,37}. Tīru kokristālu būs iespējams iegūt kristalizējot no šķīduma, kura sastāvs atbilst fāžu diagrammas $\check{S}k+AB$ apgabalam.

Kokristāla veidošanās šķīdumā sākas, ja izejvielu koncentrācija sasniedz noteiktu pārejas koncentrāciju C_p (1.4. att.), kurā FAV un kokristāla šķīdība ir vienāda (fāžu diagrammā tas ir kokristāla un FAV šķīdības līkņu krustpunkts)^{32,47}. Kokristāla un tā komponentu pārejas koncentrāciju var paredzēt, ņemot vērā to šķīdību:

$$C_p = S_{AB} \frac{K_s - S_A^2}{S_A}, \quad (1.7)$$

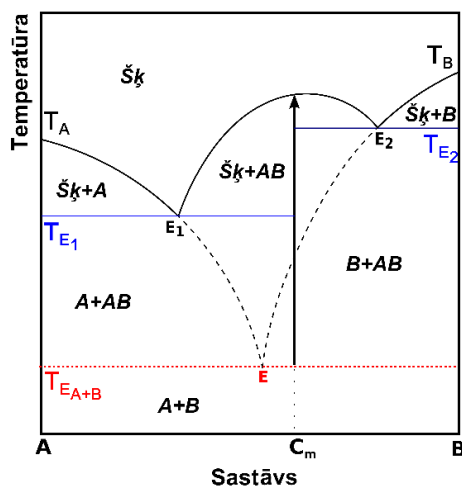
kur: C_p – pārejas koncentrācija, S_A – farmaceitiski aktīvās vielas A šķīdība, S_{AB} – kokristāla AB šķīdība, K_s – šķīdības reizinājums. Ja kokristāla komponenti veido eitektisko maisījumu, pārejas koncentrācija C_p atbilst eitektiskajam sastāvam⁴⁸.

Kokristālu fāžu šķīdības diagrammas ir nozīmīgas ne tikai tādēļ, ka ļauj noteikt šķīduma sastāvu, kurš piemērots kokkristalizācijai no šķīduma, bet arī tādēļ, ka tās var izmantot kokristālu šķīdības raksturošanai dažādos šķīdinātājos atkarībā no šķīduma sastāva⁴⁹. Ar kokristāla šķīdību parasti saprot kokristāla disociāciju par neitrālām molekulām, kuras neveido ar ūdenraža saitēm savstarpēji saistītus asociātus³⁸. Ja kokristāla šķīdība izvēlētajā šķīdinātājā ir lielāka par tā sastāvā esošās FAV šķīdību, var notikt nekongruentā šķīšana un FAV izkristalizēšanās³².

Līdzīgi kā trīskomponentu fāžu diagrammas, arī fāžu šķīdības diagrammas ietver informāciju par kokristālu stehiometriju^{4,34,47}. Šīs diagrammas var papildināt ar datiem par fāžu šķīdību atkarībā no pH³⁶ vai temperatūras⁵⁰, tādējādi iegūstot trīsdimensionālas diagrammas.

Divkomponentu kušanas diagrammas

Kokristāla termiskās stabilitātes raksturošanai un skaidrošanai piemērotākas ir divkomponentu kušanas diagrammas (1.5. att.).



1.5. att. Divkomponentu fāžu diagramma, kurā attēloti fāžu līdzsvāri atkarībā no temperatūras. Ar A apzīmēta FAV, ar B – kokristāla veidotājs, ar AB – kokristāls, ar Šķ – šķidrā fāze, ar E; E₁ un E₂ – eitektiskie sastāvi, C_m – molarā 1:1 attiecība, T_{E_{A+B}} – A un B eitektiskās kušanas temperatūra; T_{E₁} un T_{E₁} – eitektiskās temperatūras (pielāgots no literatūras⁵¹)

Divkomponentu kušanas diagrammas iespējams konstruēt, izmantojot DSK datus tīriem kokristāla komponentiem un to maisījumiem dažādās stehiometriskajās attiecībās^{51–53}. Šāda veida fāžu diagrammas sniedz informāciju par kokristālu termiskās stabilitātes apgabaliem un tiek izmantotas, iegūstot kokristālus ar termiskajām metodēm^{51,54}. Šajā diagrammā apgabālā

$A+B$ atrodas divas cietās fāzes – FAV (A) un kokristāla veidotājs (B). Karsējot $A+B$ maisījumu tā 1:1 molarajā attiecībā C_m , temperatūrā $T_{E_{A+B}}$ notiks pilnīga A un daļēja B kušana, veidojoties metastabilam eitektiskajam kausējumam, kurš pārkristalizēsies par kokristālu AB . Diagrammas apgabalā, kurš apzīmēts ar $A+AB$, ir divas cietās fāzes – FAV un kokristāls (AB), bet apgabalā $B+AB$ ir kokristāla veidotājs un kokristāls. Karsējot A un B to eitektiskajā sastāvā (E), abi komponenti izšķīst pilnīgi, veidojot šķidro fāzi, no kuras kristalizējas kokristāls AB . Līdz ar to apgabalā $\check{S}k+AB$ ir šķidrā fāze un kokristāls. Palielinot temperatūru, seko endotermiska kokristāla kušana, kuras rezultātā fāžu diagrammā veidojas jauni apgabali: $\check{S}k+A$; $\check{S}k+B$ un $\check{S}k$. Apgabalā $\check{S}k+A$ veidojas divas fāzes – cieta FAV un homogēns šķidrums. Apgabalā $\check{S}k+B$ šķidro fāzi veido kokristāla veidotāja un FAV maisījums, bet cieto fāzi – kokristāla veidotājs. Diagrammas laukumā $\check{S}k$ abi komponenti (FAV un kokristāla veidotājs) ir šķidrā stāvoklī. 1.5. attēlā parādītajai sistēmai raksturīga kongruenta kušana, taču iespējamās arī sistēmas ar nekongruentu kušanu⁵¹. Farmaceutiski aktīvo vielu kokristālu sistēmām nekongruentā kušana ir sastopama retāk.

Ja kokristāls veido vairākas polimorfās formas, tad divkomponentu fāžu diagrammas ir lietderīgas, lai noteiktu šo formu stabilitātes apgabalus. Šīs diagrammas atspoguļo arī dažādas stehiometrijas kokristālu stabilitātes apgabalus.

Katru no fāžu diagrammu veidiem izmanto atšķirīgā nolūkā. Trīskomponentu un fāžu šķīdības diagrammas sniedz informāciju par kokristāla veidošanos šķīdumā, bet divkomponentu fāžu diagrammas – par fāžu sastāvu atkarībā no temperatūras. Trīskomponentu fāžu diagrammas ļauj saprast sistēmas fāžu sastāvu atkarībā no katra komponenta daudzuma, kā arī savstarpēji salīdzināt sistēmas uzvedību atšķirīgos šķīdinātājos. No fāžu šķīdības diagrammām iegūstama informācija ir līdzīga, taču tā uzskatāmāk parāda optimālos kokristalizācijas apstākļus šķīdumu koncentrācijas veidā. Abu minēto veidu diagrammas parasti tiek iegūtas noteiktā temperatūrā un apraksta sistēmas uzvedību tikai šajā vienā temperatūrā. Lai gūtu pilnīgāku izpratni par to, kā mainīsies fāžu sastāvs atkarībā no temperatūras, nepieciešams šādas diagrammas iegūt vairākās atšķirīgās temperatūrās. Divkomponentu fāžu diagrammas raksturo kokristāla veidošanos termiskās cietfāžu reakcijās bez šķīdinātāja klātbūtnes. Līdz ar to, divi pirmie fāžu diagrammu veidi ir piemēroti, lai noteiktu optimālos kokristalizācijas apstākļus kristalizācijas un suspendēšanas eksperimentos, savukārt divkomponentu fāžu diagrammas ļauj noteikt kokristālu eitektiskos sastāvus, to veidošanās temperatūras un fāžu stabilitātes temperatūras apgabalus.

1.5. Kokristālu iegūšanas metodes

Kokristālu meklējumiem un iegūšanai tiek plaši izmantotas dažādas kristalizācijas metodes^{37,55,56}. Citas pazīstamākās kokristalizācijas metodes ir mehanokīmiskā iegūšana⁵⁷ un iegūšana no kausējuma (termiskā metode)⁵⁸. Retāk tiek izmantotas tādas metodes kā superkritiskā šķidrums kristalizācija⁵⁹, izsmidzinošā žāvēšana³⁹ u.c.

1.5.1. Kristalizācija no šķīduma

Kokristālu iegūstot kristalizācijas ceļā, ir svarīgi izvēlēties piemērotu šķīdinātāju, kurā šķīst abi tā komponenti. Kokristāla izejvielu šķīdību noteiktā šķīdinātājā var novērtēt, izmantojot komponentu savstarpējās šķīdības parametru δ ⁶⁰. Savienojumiem ar līdzīgiem δ sagaidāma laba šķīdība vienam otrā⁶¹, tādējādi šis parametrs ļauj novērtēt šķīdinātāja piemērotību kristalizācijas eksperimentiem. Šķīdības parametru δ aprēķina pēc vienādojuma:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E_{iztv.}}{V}}, \quad (1.8)$$

kur: $\Delta E_{iztv.}$ – iztvaikošanas entalpija, V – molārais tilpums. Iztvaikošanas entalpiju veido visu starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju summa: ūdeņraža saites, polārās mijiedarbības un dispersijas spēki. Ņemot to vērā, šķīdības parametru var izteikt sekojoši:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E_H}{V}} + \sqrt{\frac{\Delta E_p}{V}} + \sqrt{\frac{\Delta E_d}{V}}. \quad (1.9)$$

Šajā vienādojumā ΔE_H ir ūdeņraža saišu enerģija, ΔE_p – polāro mijiedarbību enerģija un ΔE_d – dispersijas spēku enerģija. Šķīdības parametru, kuru izsaka ar 1.9. vienādojumu, dēvē arī par trīsdimensionālo šķīdības parametru⁶² jeb Hansena parametru (HP). Šī šķīdības parametra forma (1.9) satur vairāk informācijas, līdz ar to tai ir plašāks praktiskais pielietojums, turklāt to var izmantot arī savienojumiem, kas nav šķīdinātāji. Savstarpēji salīdzinot divu savienojumu Hansena parametrus, iespējams izvērtēt to savstarpējo tieksmi sajaukties. To iespējams izmantot, lai matemātiski izvērtētu kāda savienojuma, piemēram, FAV, kokristalizēšanas iespējas ar citiem savienojumiem. Ja interesējošo savienojumu HP vērtības ir līdzīgas, kokristāla komponentus uzskata par spējīgiem savstarpēji sajaukties, un ir sagaidāma kokristāla veidošanās. Laba savstarpējā komponentu sajaukšanās ir būtiska kokristālu iegūšanai, taču to ne vienmēr garantē⁶¹. Tā kā kokristāli ir kristāliski materiāli ar noteiktu molekulu sakārtojumu, jāņem vērā arī savienojuma molekulu izmēri, to konformācija un spēja veidot enerģētiski izdevīgu molekulu pakojumu kristālrežģī.

Kokristālus kristalizācijas ceļā iegūst, izmantojot tādas metodes kā lēna šķīduma iztvaicēšana, kristalizācija atdzesējot, kristalizācija no suspensijas, izsmidzinošā žāvēšana u.c.

Kristalizāciju lēni iztvaicējot veic, izšķīdinot kokristāla komponentus stehiometriskās attiecībās piemērotā šķīdinātājā un to lēni iztvaicējot. Šī metode ļauj iegūt kokristālu monokristālus rentgenstruktūranalīzes veikšanai⁶³. Lai veicinātu kokristāla kristalizāciju, maisījumam var pievienot ar citu metodi pagatavotu kristālu aizmetņus⁶⁴. Savukārt, lai izvairītos no nevēlamu solvātu veidošanās, kristalizācijai var izmantot šķīdinātāju maisījumus⁶⁴. Šķīdinātāju maisījumu izmantošanas trūkums ir procesa kontroles sarežģītība, jo šķīdinātāju iztvaikošanas ātrumi var būtiski atšķirties.

Kristalizācijai no šķīduma kā kokristālu iegūšanas metodei ir vairāki trūkumi. Komponenti ar mazāko šķīdību var izkristalizēties priekšlaicīgi, līdz ar to kokristāls neveidojas vai veidojas tikai daļēji. Kristalizācijas procesā šķīdinātājs var mijiedarboties ar izejvielām un tikt iesaistīts to struktūrā, veidojot nevēlamus solvātus. Būtisks kristalizācijas metodes trūkums ir relatīvi lielais šķīdinātāja patēriņš un metodes laikietilpība⁵⁹.

Kokristalizācija no suspensijas balstīta uz zināšanām par hidrātu un solvātu termodinamisko stabilitāti, tās pielāgojot arī kokristāliem⁶⁵. Kokristālu veidošanos suspensijās var aprakstīt ar vienādojumu (1.1). Līdzīgi kā hidrātu veidošanās gadījumā, arī kokristāla veidotājam B pastāv kritiskā aktivitāte a_B ($0 < a_B < 1$), pie kuras FAV un kokristāls ir līdzsvarā, un tiem piemīt vienāda termodinamiskā stabilitāte. Tuvinājumā a_B ir vienāda ar kokristāla veidotāja koncentrācijas attiecību pret tā šķīdību⁶⁵. Kokristāla veidošanās sagaidāma vidē ar augstu kokristāla veidotāja aktivitāti⁶⁵. Kristalizāciju veic, kokristāla veidotāja šķīdumam pievienojot FAV un suspensiju ilgstoši maisot^{40,61,66}. Lai veiksmīgi realizētu kristalizāciju, vēlamas iepriekšējas zināšanas par fāžu diagrammām. Šīs zināšanas ļauj noteikt reakcijas maisījuma sastāvu, kurā kokristāls būs stabilākā fāzē^{40,66}. Rezultāts ir atkarīgs no komponentu koncentrācijas un stehiometriskās attiecības maisījumā. Koncentrācijas ietekmē arī produkta stabilitāti šķīdumā⁴⁰. Pievienojot kādu no komponentiem pārākumā, samazinās kokristāla šķīdība. – ja noteikta sastāva šķīdumā kokristāla šķīdība ir mazāka par tīru izejvielu šķīdību, tas izkristalizējas. Jāievēro, lai reakcijas laiks būtu pietiekošs. Pilnīgai kokristalizācijai nepieciešamais laiks var būt atkarīgs no reaģentu šķīdības, temperatūras, šķīdinātāja dabas un citiem faktoriem⁶⁶. Kokristalizācijas laikā iespējams veikt kokristāla veidošanās monitoringu, izmantojot automatizētu *in situ* Ramana mikroskopiju^{56,67}.

Izsmidzinošo žāvēšanu izmanto gan amorfās formas, gan arī kristālisko formu, tajā skaitā, kokristālu, iegūšanai. Kokristālus iespējams iegūt, izsmidzināšanas veidā izžāvējot šķīdumu, kas satur kokristāla komponentus – FAV un kokristāla veidotāju. Izsmidzināmā šķīduma koncentrācijai jāatbilst pārejas koncentrācijai (eitektiskajam punktam), kuru nosaka no trīskomponentu fāžu diagrammas³¹. Pareizas koncentrācijas izvēle ir svarīga tīra kokristāla

iegūšanai³⁹. Izsmidzinošās žāvēšanas eksperimentos labākus rezultātus dod tāda šķīdinātāja izvēle, kurā notiek nekongruentā šķīšana.

Izsmidzinošo žāvēšanu iespējams veikt arī, izmantojot superkritisko šķidrums. Šajā metodē (superkritiskā šķidrums “atomizācija”, *supercritical fluid atomization*) kokristāla izejvielu šķīdums, to izsmidzinot, nonāk kontaktā ar superkritisko šķidrums un sajaukas. Izsmidzināšanas laikā superkritiskais šķidrums piesātina šķīduma pilienus, ekstrahējot šķīdinātāju, kā rezultātā notiek kokristāla izgulsnēšanās. Metodes priekšnoteikums ir šķīdinātāja un superkritiskā šķidrums pilnīga savstarpējā izšķīšana, savukārt kokristāla šķīdībai maisījumā jāsamazinās⁶⁸. Par superkritiskajiem šķidrums visbiežāk izmanto CO₂ vai N₂^{59,68}. Kokristāla daļiņu veidošanās notiek pēc viena no diviem mehānismiem – pretšķīdinātāja mehānisms vai aerosola žāvēšanas mehānisms⁶⁸. Salīdzinot ar populārākajām kokkristalizācijas metodēm, šī metode ir sarežģītāka un tiek retāk izmantota, jo nepieciešams atbilstošs aprīkojums eksperimentu veikšanai. Papildus grūtības rada nepieciešamība nodrošināt pilnīgu šķīdinātāja un superkritiskā šķidrums sajaukšanos.

1.5.2. Kokristālu iegūšana mehanoķīmiski

Cietfāžu reakcijas kokristālu iegūšanai tiek izmantotas jau sen – uzskata, ka pirmie kokristāli, kopsaberžot divas vielas iegūti jau 19. gs.⁶⁹. Mūsdienās (no 1989. g.) pirmos mērķtiecīgos mehanoķīmiskas kokkristalizācijas mēģinājumus veica M. Etere⁷⁰, un kopš tā laika kokristālu meklējumos un pētīšanās aizvien plašāk tiek izmantotas cietfāžu kokkristalizācijas (mehanoķīmiskās) reakcijas. Mehanoķīmisku kokristālu sintēzi var veikt, saberžot komponentus pietā⁷¹, vai arī dažāda tipa dzirnavās, piemēram, lodīšu⁷² vai planetārajās⁷³. Arī ar ultraskaņu ierosinātas reakcijas ir uzskatāmas par mehanoķīmiskām⁷².

Mehāniskas apstrādes laikā paraugā notiek dažādi mehāniskie procesi – saspiešana, bīde, sadursmes un vibrācijas. Rezultātā kristāliskā vielā notiek strukturālas un fizikālas izmaiņas: palielinās kristāla defektu skaits, samazinās daļiņu izmēri un pieaug virsmas laukums^{74,75}, kā arī ir iespējama vielas amorfizēšanās^{76–78}. Dažāda veida mehāniska iedarbība (malšana, saspiešana, vibrācijas) var dot atšķirīgus kokkristalizācijas rezultātus. Piemēram, dažādos veidos mehāniski apstrādājot α -glicīna un malonskābes maisījumu, tika iegūti glicīna γ polimorfā forma, glicīna malonāts (stehiometriskā attiecība 2:1) un jauna, neidentificēta fāze. Bīdes iedarbība uz izejvielu maisījumu izraisīja lipīga produkta veidošanos, liecinot, ka tas satur šķīdro fāzi. Šī šķīdrā fāze varētu būt eitektisks kausējums vai šķīdums uz daļiņu virsmas⁷⁹. Sagaidāmais α -glicīna malonāts (2:1) pārsvarā veidojās uz trauka sieniņām, savukārt trauka galos paraugs galvenokārt saturēja neidentificētu fāzi⁷⁹. Šis novērojums skaidrojams ar atšķirīga veida mehānisko iedarbību, kas dominē dažādās malšanas trauka vietās. Trauka

sieniņu tuvumā būtiskākā ir berzes un bīdes iedarbība, savukārt tā galos – triecienu iedarbība⁷⁹, līdz ar to gar cilindriskas formas trauka maliņām paraugs tiek nemitīgi beržot sajaukts, savukārt galos – sablīvēts. Šie rezultāti parāda, ka mehanokīmiskās reakcijas produkta sastāvs ir atkarīgs no masas pārnesei procesiem apstrādes laikā. Lai nodrošinātu pēc iespējas homogēnāku parauga sastāvu, nepieciešams gan labi izprast mehāniskās apstrādes iedarbību uz vielu, gan arī apstrādes laikā notiekošos procesus. Diemžēl ne vienmēr kokristāla veidošanās kopsamaļot notiek pilnīgi, un ir iespējams, ka kokristāla veidošanās turpinās arī pēc mehanokīmiskās iedarbības pārtraukšanas^{78,80}. Lai panāktu pilnīgu kokkristalizāciju jau malšanas laikā, jāveic reakcijas kinētikas izpēte atkarībā no malšanas parametriem. Piemēram, ir pierādīts, ka kokkristalizācijas ātrums ir atkarīgs no malšanas frekvences⁸¹. Ir novērota⁸⁰ arī izejvielas izvēlētajā kristāliskās formas ietekme uz kokkristalizācijas ātrumu. Mehanokīmiskajās reakcijās gala produkts var veidoties vai nu uzreiz vai arī caur starpproduktu, kurš vēlāk pāriet par termodinamiski stabilāko produktu. Šāds starpprodukts var būt amorfā fāze⁷⁸ vai kokristāls ar citu stehiometriju⁸². Ir zināmas arī mehanokīmiskās aizvietošanās reakcijās, kurās viens kokristāla veidotājs tiek aizvietots ar citu⁷¹. Šajās aizvietošanās reakcijās nozīmīgi ir ne tikai kokristālā esošo ūdeņraža saišu stiprumi, bet arī FAV un kokristāla veidotāja kristāliskajās struktūrās pastāvošās starpmolekulārās mijiedarbības⁷¹.

Mechanokīmisko reakciju laikā berzes dēļ temperatūra malšanas traukā ievērojami pieaug. Paaugstinot temperatūru, palielinās molekulu svārstību frekvence un amplitūda. Kristālu virsmas slānī molekulas vairs nav stingri saistītas kristālrežģī, bet ir pakļautas termiskajai kustībai un tām piemīt paaugstināts kustīgums⁸³. Molekulu enerģijas un kustīguma paaugstināšanās kristāliskajā režģī var novest pie tādiem procesiem, kā virsmas kušana (pirmskušana) un sublimācija. Uzskata⁸³, ka šie procesi notiek, vispirms uz daļiņu virsmas veidojoties plānam slānim ar augstu defektu blīvumu. Turklāt kristāla defektiem (Frenkela (*Frenkel*) un Šotki (*Schottky*) defekti) piemīt tieksme veidoties vienvietus. Šo defektu rašanās izpaužas kā amorfi reģioni kristāliskajā režģī⁸⁴. Daudzas topotaktiskās reakcijas sākas kristālu defektos, un šādu reakciju ātrums ir tieši saistīts ar defektu blīvumu⁷⁷. Turklāt ūdens un šķīdinātāju sorbcija notiek galvenokārt kristālu defektu un amorfajās zonās⁸⁵, papildus veicinot reakciju norisi un ļaujot tām notikt caur šķidro fāzi.

Kokristāla rašanās caur šķidro fāzi^{7,86,87} var notikt arī tad, ja tiek pievienots šķīdinātājs vai arī izmantota kāda komponenta hidrāta/solvāta forma. Mehanokīmisko kokkristalizāciju ar šķīdinātāja pievienošanu var izmantot kokristāla noteiktas polimorfās formas iegūšanai. Šāda kokristālu polimorfo formu veidošanās bieži ir atkarīga no izmantotā šķīdinātāja polaritātes⁸⁸.

Bez tam, cietfāžu reakcijās iespējams iegūt gan noteiktu kokristāla enantiomorfo formu, gan arī racemisko maisījumu⁸⁹.

1.5.3. Termiskā kokristalizācija

Kokristālu meklējumos bieži tiek izmantota termiskā metode, kura balstīta uz kokristālu veidošanos no eitektiskā maisījuma^{90,91}. Kokristālus ar termisko metodi iegūst, pagatavojot divu vielu mehānisku maisījumu un karsējot to temperatūrā, kura atbilst šī maisījuma eitektiskajai temperatūrai. Vispirms maisījums šajā temperatūrā izkūst, tad rekristalizējas par kokristālu. Ja termisko kokristalizāciju veic, izmantojot DTA vai DSK metodi, tad uzņemtajā derivatogrammā novērojams eitektiskajai kušanai atbilstošs endotermisks efekts, kuram seko neliels kokristalizācijai atbilstošs eksotermisks efekts⁹¹. Šis eksotermiskais efekts bieži ir neizteiksmīgs un līknēs var neparādīties. Ja no eitektiskā maisījuma izveidojies kokristāls, augstākā temperatūrā novērojama vēl viena endoterma, kura atbilst kokristāla kušanai.

Termiskā metode nesniedz informāciju par iegūtā kokristāla struktūru, taču ļauj noteikt tā veidošanās un kušanas temperatūru un līdz ar to – spriest par kokristāla termisko stabilitāti. Ja tiek izmantota DSK analīze, iespējams novērtēt iegūtā kokristāla stehiometriju, jo DSK līknē būs novērojams pārkumā esošā reaģenta kušanas endoterma.

Bieži termisko kokristalizāciju veic, izmantojot karstās virsmas mikroskopiju, kura ļauj vizuāli novērot kokristāla komponentu kušanu eitektiskajā temperatūrā un kausējuma rekristalizāciju⁹².

1.5.4. Kokristālu iegūšanas metožu izvērtējums

Interese par kokristāliem kā materiāliem ar augstu izmantošanas potenciālu dažādās sfērās, tajā skaitā farmācijā, ir sekmējusi interesi par dažādām kokristalizācijas metodēm. Jaunu metožu attīstīšanu motivē gan nepieciešamība optimizēt kokristālu meklējumu procedūru laboratorijās, gan arī paplašināt iegūstamo kokristālu skaitu. Par nozīmīgu kokristalizācijas metodes priekšrocību uzskata iespēju to pielietot polimorfisma un stehiometrijas kontrolei. Plašas iespējas šajā ziņā piedāvā kopsamalšana šķīdinātāja klātbūtnē, jo ļauj atkarībā no izvēlēta šķīdinātāja⁸⁸ sasniegt vēlamās formas veidošanos. Arī termiskā metode, temperatūras un reakcijas maisījuma sastāva optimizēšanas rezultātā ļauj iegūt produktu ar noteiktu fāžu sastāvu. Šajā optimizācijas procesā nozīmīgas ir divkomponentu fāžu diagrammas, kuras parāda fāžu stabilitātes apstākļus⁵¹. Līdzīgi ir iespējams veikt kontrolētu kristalizāciju no šķīduma, izmantojot fāžu diagrammu sniegto informāciju (1.4. nodaļa), taču šajā gadījumā reakcijas iznākumu var ietekmēt piesātinājuma sasniegšanas ātrums un citi grūti kontrolējami parametri.

Kopumā literatūrā bieži tiek pausts viedoklis, ka mehanoķīmiskā kokristalizācija ir vieglāk veicama un dod labākus rezultātus par kristalizāciju no šķīduma^{69,93-95}. Vēl viena no mehanoķīmiskās sintēzes priekšrocībām ir nelielais šķīdinātāju patēriņš (parasti pietiek ar

dažiem šķīdinātāja pilieniem) vai atteikšanās no tā, kas atbilst videi draudzīgas ķīmijas prasībām⁷². Līdzīgas priekšrocības piemīt arī termiskajai metodei, kura turklāt ļauj strādāt ar maziem vielas daudzumiem un tādējādi ir piemērota kokristālu meklējumiem.

Lai gan lielākā daļa kokkristalizācijas metožu ir tehniski vienkāršas un laboratorijas apstākļos viegli veicamas, tomēr vēlamā rezultāta iegūšana bieži prasa padziļinātu izpratni par kokkristalizācijas laikā notiekošajiem fizikālajiem procesiem un tos ietekmējošajiem parametriem. Nepieciešamas gan zināšanas par vielu un šķīdinātāju īpašībām, gan arī par ārējiem apstākļiem, kuri var ietekmēt reakcijas gaitu.

1.6. Patvaļīga kokkristalizācija un kokristālu sadalīšanās cietā fāzē

Kokristāli var veidoties patvaļīgi no to kristāliskām izejvielām mitruma un temperatūras ietekmē⁹⁶. Īpaši liela nozīme šādiem patvaļīgiem procesiem ir farmācijā, jo šādā veidā kokristāls var veidoties tabletēs uzglabāšanas laikā. Piemēram, tika novērots, ka kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāta dehidratēšanās izraisīja mitruma paaugstināšanos tablešu iepakojumā, kas savukārt veicināja karbamazepīna un aspirīna kokkristalizāciju⁹⁷. Kokkristalizācija paaugstinātā mitrumā var notikt arī tad, ja tiek izmantotas higroskopiskas izejvielas, piemēram, cukuri⁸⁶. Mitruma ietekme uz kokkristalizāciju tiek skaidrota ar ūdens tvaika absorbciju uz kristālu virsmas un piesātinātā šķīduma veidošanos, no kura var kristalizēties kokristāls^{80,97}. Lai gan līdzšinējie pētījumi par kokristālu veidošanos paaugstinātā mitrumā liecina, ka kokkristalizācija notiek caur šķīdro fāzi, taču tie nepiedāvā modeļus procesa kinētikas aprakstīšanai. Arī amorfās fāzes klātbūtne paraugā var veicināt patvaļīgu kokkristalizāciju⁹⁸, gan tādēļ, ka tā pastiprināti sorbē gaisa mitrumu, gan tādēļ, ka tai piemīt augstāka reaģētspēja par kristālisko fāzi.

Vairāki pētījumi parāda, ka kokristāli var būt nestabili un patvaļīgi sadalīties par izejvielām^{99–102}. Sadalīšanos var veicināt paaugstināts mitrums un temperatūra. Piemēram, mehanoķīmiski iegūta kofeīna–adipīnskābes kokristāla paraugs 10 dienu laikā paaugstinātā mitrumā (98%) daļēji sadalījās par izejvielām, taču pēc tam sadalīšanās apstājās un neturpinājās, pat uzglabājot kokristālu 98% RM vienu gadu¹⁰¹. Līdzīgi rezultāti tika iegūti, šo kokristālu suspendējot ūdenī – disociācija notika daļēji, un tika iegūts kokristāla un izejvielu maisījums. Šāda kokristāla daļēja sadalīšanās izejvielās tiek skaidrota ar līdzsvara iestāšanos un apstiprināta, suspendējot ekvimolāru kofeīna un adipīnskābes daudzumu ūdenī.

Šie piemēri, kuri demonstrē patvaļīgus kokristālu veidošanās un sadalīšanās procesus, parāda, ka vieni un tie paši apstākļi – mitrums un temperatūra – var novest gan pie kokristālu veidošanās, gan pie to sadalīšanās. Šādi procesi ir īpaši nozīmīgi farmācijā, kur FAV fāzes

stabilitāte nosaka zāļu drošumu un efektivitāti. Līdz ar to, nepieciešams izpētīt gan FAV stabilitāti tabletēs esošo komponentu klātbūtnē un arī pilnīgi raksturot kokristālu stabilitāti.

1.7. Kokristālu pētīšanas metodes

1.7.1. Rentgendifraktometrija

Monokristālu rentgendifraktometrija

Kokristālu kristālisko struktūru pētīšanai piemērotākā metode ir monokristālu rentgendifraktometrija, kura ļauj ne tikai apstiprināt kokristāla veidošanos, bet arī noteikt precīzas atomu pozīcijas, saišu garumus un valences leņķu vērtības¹⁰³, kā arī raksturot starpmolekulārās mijiedarbības¹⁰⁴. Monokristālu rentgendifraktometrijā vielas monokristālam uzņem virkni divdimensionālu difrakcijas ainu, atkarībā no šī kristāla novietojuma attiecībā pret starojuma avotu un detektoru. Indeksējot iegūtās difrakcijas ainas, difrakcijas refleksiem piešķir Millera indeksus, kā arī nosaka struktūras režģa parametrus un telpisko grupu¹⁰⁵. Indeksēšanas rezultātā iegūto informāciju izmanto, lai atrisinātu kristālisko struktūru. Ir izstrādāti vairāki atšķirīgi algoritmi kristālisko struktūru noteikšanai – tiešās metodes¹⁰³, apvērsta lādiņa (*charge flipping*), VLD (*Viva la difference*)¹⁰⁶ u.c. algoritmi. Monokristālu rentgendifraktometrijas izmantošanu ierobežo monokristālu iegūšanas iespējas – ne vienmēr kokristāliem ir iespējams izaudzēt monokristālus, kuru kvalitāte un izmēri atbilst metodes prasībām. Ja rentgenstruktūranalīzes dati neapstiprina, ka iegūtajā kompleksā nav notikusi protona pāreja, kā arī, ja šo metodi nav iespējams izmantot, jālieto citas pētīšanas metodes, piemēram, cietfāžu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija¹⁰⁷ un neitronu difraktometrija¹⁰⁸.

Pulvera rentgendifraktometrija

Vielu kristālisko struktūru ir iespējams noteikt arī, izmantojot pulvera rentgendifraktometriju, taču to veikt ir sarežģītāk un laikietilpīgāk, salīdzinot ar monokristāla rentgenstruktūranalīzi. Turklāt tas prasa labas kvalitātes pulvera rentgendifraktometrijas datus. Salīdzinot ar monokristāla rentgendifraktometrijas datiem, pulvera rentgendifraktometrijas dati satur mazāk informācijas, jo apgrieztais režģis tiek atainots tikai vienā dimensijā^{109,110}. Rezultātā pulvera rentgendifraktogrammā notiek difrakcijas refleksu pārklāšanās, un tie nav izšķirami kā atsevišķi datu punkti. Līdz ar to, pulvera rentgendifraktometrijā nozīmīga ir papildus informācija par molekulu ģeometriju, ko var iegūt no cietfāžu kodolmagnētiskās rezonanses datiem^{109,111}. Lai palielinātu eksperimentālo datu apjomu un kvalitāti, pētījumiem izmanto sinhrotrono starojumu un rotējošus parauga turētājus¹¹¹.

Daudzkomponentu savienojumu, piemēram, kokristālu struktūru noteikšana no pulvera rentgendifraktometrijas datiem ir sarežģītāka nekā struktūru noteikšana savienojumiem, kurus veido tikai viena veida molekula, lielāka brīvības pakāpju skaita dēļ. Tomēr vairāki veiksmīgi pētījumi^{109,111,112} apliecina, ka pulvera rentgendifraktometriju var izmantot, lai sekmīgi atrisinātu arī kokristālu struktūras. Pulvera rentgendifraktometrijas izmantošana molekulāro kompleksu kristālisko struktūru noteikšanai ir sevišķi lietderīga, ja nav iespējams iegūt attiecīgā kompleksa monokristālus, piemēram, ja kokristāls slikti kristalizējas, vai arī, ja kokristālu iespējams iegūt tikai mehanoklīmiskā ceļā¹¹¹.

Pulvera rentgendifraktometrija tiek plaši lietota kokristālu meklējumos fāžu identificēšanai kristalizācijas produktos^{7,73,113}. Šī metode ļauj ātri un vienkārši noteikt parauga fāžu sastāvu, balstoties uz eksperimentālās rentgendifrakcijas ainas refleksu pozīciju salīdzināšanu ar refleksu pozīcijām izejvielu un kokristālu difrakcijas ainās. Pulvera rentgendifraktometrija ļauj noteikt un pētīt kokristālu polimorfo formu veidošanos⁸⁸.

Pulvera rentgendifraktometriju izmanto ne tikai kvalitatīvai, bet arī puskvantitatīvai un kvantitatīvai fāžu sastāva noteikšanai. Ir izstrādātas vairākas kvantitatīvās analīzes metodes, kuras balstītas uz individuālu refleksu intensitātes mērīšanu vai pilna rentgendifrakcijas ainas profila analīzi.

Individuālo refleksu metodē mēra atsevišķu refleksu augstumus vai to integrētos laukumus. Katrai no paraugā esošajām fāzēm jābūt vismaz vienam raksturīgam refleksam, kurš nepārklājas ar citu fāžu refleksiem. Izmērītos refleksu augstumus (laukumus) attiecina pret tīras fāzes refleksu augstumiem (laukumiem), tādējādi iegūstot šīs fāzes saturu paraugā.

Literatūrā¹¹⁴ ir aprakstīta individuālo refleksu metode, kura piemērota tieši kokristālu kvantitatīvai noteikšanai maisījumā ar izejvielām. Šajā metodē pagatavo kalibrēšanas paraugus, kuri satur kokristāla un izejvielu maisījumu zināmās attiecībās. Paraugiem veic rentgendifraktometrisko analīzi un iegūtajās difrakcijas ainās mēra kokristālam atbilstošo refleksu laukumus, un veido grafisku atkarību *refleksa laukums – parauga sastāvs*. Šo grafiku izmanto, lai precīzi noteiktu kokristāla saturu analizējamajos paraugos. Lai iegūtu pareizus rezultātus, svarīgi ir nodrošināt vienmērīgu daļiņu izmēru sadalījumu un maisījuma homogenitāti.

Pilna profila analīzē eksperimentāli uzņemto pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzina ar matemātiski simulētu ainu un, optimizējot parauga sastāvu un citus parametrus, iegūst labāko iespējamo sakritību starp simulētajiem un eksperimentālajiem pulvera rentgendifrakcijas datiem. Pie pilna profila analīzes metodēm pieder Ritvelda metode¹¹⁵, un pilnas difrakcijas ainas dekonvolūcija^{116,117}.

Ritvelda metodē difrakcijas ainu simulē no kristālisko struktūru datiem¹¹⁵. Lai šo metodi būtu iespējams izmantot, jābūt pieejamiem visu paraugā esošo fāžu kristālisko struktūru datiem, pretējā gadījumā simulētā difrakcijas aina nebūs pilnīga. Izmantojot Ritvelda metodi, nepieciešams zināt informāciju par uzņemšanas laikā izmantotajiem instrumentālajiem parametriem un parauga raksturlielumiem, jo tie tiek iekļauti difrakcijas refleksu profila aprakstā^{118,119}. Katrs izmērītais difrakcijas reflekss tiek aprakstīts ar tā intensitātes un instrumentālo faktoru summu. Eksperimentālo difrakcijas refleksu intensitāte un forma ir atkarīga no atomu koordinātēm, termiskās anizotropijas, elementāršūnas parametriem un refleksu paplatināšanās instrumentālo efektu dēļ. Katru no instrumentālajiem efektiem apraksta ar matemātisku modeli, un difrakcijas refleksa profilu – ar šo modeļu konvolūcijām¹¹⁹. Mainīgos parametrus (parauga kvantitatīvo saturu, kristālu daļiņu izmērus u.c.) optimizē, izmantojot mazāko kvadrātu metodi. Optimizēšanas gaitā, izmantojot izteiksmi (1.10), tiek meklēta mazākā iespējamā M vērtība:

$$M = \sum w(I_{eksp.} - I_{teorēt.})^2, \quad (1.10)$$

kur: w – proporcionalitātes koeficients, $I_{eksp.}$ – eksperimentāli novērotā refleksa intensitāte, $I_{teorēt.}$ – teorētiskā refleksa intensitāte, kuru aprēķina pēc 1.11. vienādojuma:

$$I_{teorēt.} = K|F|^2H(\Delta T) \quad (1.11)$$

Izteiksmē (1.11) K ir dažādu korekciju un mērogošanas faktoru reizinājums, savukārt $|F|^2$ ir refleksu intensitātes, kuras aprēķinātas no kristāliskās struktūras datiem. $H(\Delta T)$ ir profila funkcija, kura nosaka intensitātes sadalījumu ap patieso 2θ vērtību saskaņā ar optimizācijā lietotajiem parametriem un korekcijām. Vienādojums (1.11) ir nelineārs, tādēļ to risina, izmantojot Teilora rindas¹²⁰.

Par optimizēšanas ceļā iegūtā rezultāta kvalitāti liecina svērtā atlikuma (R_{wp}) vērtība, kuru aprēķina pēc 1.12. vienādojuma:

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{M}{\sum wI_{eksp.}^2}}, \quad (1.12)$$

Pieņem¹²¹, ka kvantitatīvās analīzes rezultāts ir apmierinošs, ja R_{wp} būtiski nepārsniedz 10%. Tomēr, vadoties pēc R_{wp} vērtībām, jāņem vērā, ka tās ir atkarīgas no eksperimentālajiem apstākļiem. Difrakcijas ainām ar palielinātu fonu automātiski tiks iegūtas zemākas R_{wp} vērtības. Kvantificēšanas precizitāti ietekmē gan parauga raksturs un daļiņu izmēri, gan instrumentālie parametri un izmantotais starojums, gan parauga turētājs¹¹⁴.

Gadījumos, kad visu komponentu kristāliskās struktūras nav pieejamas, Ritvelda analīzes veikšana ir apgrūtināta. Šajā gadījumā simulētos rentgendifrakcijas datus var iegūt no tīru vielu pulvera rentgendifrakcijas ainām^{117,122}. No atsevišķajām komponentu difraktogrammām,

izmantojot mazāko kvadrātu metodi, iegūst šo ainu svērto summu. Koeficientus, kuri raksturo katra komponenta kvantitatīvo saturu maisījumā, nosaka optimizēšanas ceļā. Lai šāda pulvera difrakcijas ainas simulācija izdotos, visiem paraugiem jābūt sagatavotiem vienādi un uzņemtiem vienādos apstākļos, izmantojot tos pašus instrumentālos parametrus.

Salīdzinot ar individuālo refleksu metodi, pilna profila rentgenfāžu analīze parasti dod labākus rezultātus, jo tās rezultātus mazāk ietekmē dominējošās orientācijas efekts. Turklāt, izmantojot Ritvelda analīzi, iespējams ņemt vērā arī izmaiņas daļiņu izmēros un instrumentālajos parametros. Visu aplūkoto metožu izmantošanu apgrūtina amorfās vai neidentificētas kristāliskas fāzes klātbūtne paraugā, un lai noteiktu to saturu, nepieciešams paraugam pievienot standartpiedevas¹¹⁷. Tomēr ne visos gadījumos standartpiedevu pievienošana ir iespējama – piemēram, ja rentgendifraktometrijas metodi izmanto dinamisku procesu pētīšanai, citu fāžu pievienošana paraugam var ietekmēt šos procesus. Šādos gadījumos iegūst kristālisko fāžu relatīvo attiecību paraugā.

1.7.2. Cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija

Vērtīgu informāciju par ūdeņraža saišu veidošanos un protonu pārnesei molekulārajās kompleksos sniedz cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija (cKMR). Protoniem, kuri iesaistās ūdeņraža saišu veidošanā, raksturīgas izteiktas, labi izšķiramas ¹H ķīmiskās nobīdes, kuras ļauj novērtēt ūdeņraža saišu relatīvo stiprumu. Ir novērotas sakarības starp ķīmisko nobīžu vērtībām un atbilstošo ūdeņraža saišu garumiem¹²³. Kombinējot cKMR spektroskopijas datus ar kvantu ķīmijas aprēķiniem, iespējams noteikt ūdeņraža atomu precīzas koordinātas un ūdeņraža saišu garumus¹²⁴.

Protona pārnesei pētīšanai slāpekli saturošu heterociklisku savienojumu kokristālos vai sāļos, veiksmīgi tiek izmatota ¹⁵N cKMR¹²⁴. Protona pāreju no skābes uz bāzi nosaka, uzņemot cKMR spektrus gan kokristāliem/sāļiem, gan to izejvielām un salīdzinot ķīmiskās nobīdes šajos spektros. Protonētas bāzes spektros parasti novērojamas ievērojamas izmaiņas ¹⁵N ķīmiskās nobīdes pozīcijās un jaunu ķīmisko nobīžu veidošanās, salīdzinot ar tīras bāzes spektriem^{124,125}. Lai pārliecinātos par ¹⁵N ķīmisko nobīžu skaidrojuma pareizību, veic blīvuma funkcionālās teorijas (*density functional theory*, DFT) aprēķinus, par izejas datiem izmantojot kristalogrāfiski noteiktu molekulas ģeometriju¹²⁴.

Cietvielu KMR izmanto arī, lai pētītu molekulu mobilitāti un kustīgumu amorfās fāzēs^{126,127}. Zinot, ka kokristalizācija var notikt caur amorfizēšanos⁷⁸, var spriest, ka cKMR metodi šādos gadījumos būtu iespējams pielāgot arī kokristalizācijas procesa pētījumiem.

1.7.3. Infrasarkanā spektrometrija

Infrasarkanās spektroskopijas (IS) izmantošana kokristālu pētījumos balstīta uz novērojumu, ka jaunu ūdeņraža saišu veidošanās rezultātā spektrā parādās izmaiņas absorbcijas joslu pozīcijās. Infrasarkanā spektroskopiju var izmantot protona pārnesei pētīšanai organisko skābju kokristālos, jo protonētai un deprotonētai karboksilgrupai atbilstošās absorbcijas joslas atšķiras. Protonētas karboksilgrupas C=O saites svārstībām atbilst absorbcijas joslas pie 1650–1700 cm⁻¹ un pie 1200 cm⁻¹, savukārt deprotonētas karboksilgrupas C=O saites svārstībām atbilst absorbcijas joslas pie 1000–1400 cm⁻¹. Turklāt, veidojoties O–H···N ūdeņraža saitei, spektrā novērojamas jaunas absorbcijas joslas pie apmēram 2400–2500 un 2000 cm⁻¹ ¹²⁸. Aminogrupu saturošiem savienojumiem spektrā novērojamas joslas 3000–3400 cm⁻¹ apgabalā, kuras atbilst N–H saites asimetriskajām svārstībām ^{129,130}. Kombinējot zināšanas par savienojumu kristāliskajām struktūrām un to spektrālajām īpašībām, secināts, ka karboksilskābes C=O saites svārstības nobīdās lielāku viļņu skaitļu virzienā, ja O–H grupa iesaistās ūdeņraža saišu veidošanā ¹³¹. Tā kā karboksilskābes tiek plaši izmantotas kā kokristālu veidotāji, šie novērojumi sniedz vērtīgu informāciju par kokristāla struktūru un apstiprina tā veidošanos ¹³¹.

Dažos pētījumos ^{132,133} infrasarkanā Furjē spektrometrija izmantota, lai kvantitatīvi novērtētu kokristālu saturu mehanoķīmisko reakciju produktos. To veic, optimizējot sakrītību starp kokristāla un izejvielu eksperimentālajiem un aprēķinātajiem IS spektriem. Cita pieeja IR spektru analīzē ir Furjē paš-dekonvolūcija (*Fourier self-deconvolution*), kurā veic katras absorbcijas joslas atdalīšanu dekonvolūcijas ceļā ^{134,135}. Šādā veidā iegūtās joslu intensitātes satur informāciju par parauga kvantitatīvo sastāvu.

Infrasarkanā spektroskopiju ir iespējams izmantot, lai pētītu kokristālu veidošanos šķīdumos ^{30,34}. Kokristāla sistēma šķīdumā sastāv no brīvām FAV molekulām, kokristāla veidotāja molekulām, un ar ūdeņraža saitēm saistītiem FAV–kokristāla veidotāja agregātiem, līdz ar to infrasarkanā spektru var sadalīt komponentos, atbilstoši vienādojumam:

$$A_{AB} = A_{kop} - F(A_A + A_B), \quad (1.13)$$

kur: A_{AB} – FAV–kokristāla veidotāja agregātiem atbilstošā absorbcija, A_{kop} – šķīduma kopējā absorbcija, A_A – FAV absorbcija, A_B – kokristāla veidotāja absorbcija, F – proporcionalitātes koeficients ³⁴. IS spektroskopijas izmantošana kokristalizācijas pētījumos ļauj ne tikai sekot reakcijas gaitai, bet arī novērtēt, kuras funkcionālās grupas iesaistās ūdeņraža saišu veidošanā. Bieži IS rezultātu skaidrošana tiek veikta, izmantojot teorētiskos aprēķinus, kuri ļauj noteikt molekulas svārstības atbilstošās nobīdes spektrā ^{136,137}.

1.7.4. Termiskās analīzes metodes

No termiskajām analīzes metodēm kokristālu pētījumos visplašāk izmanto termogravimetriju (TG), diferenciālo termisko analīzi (DTA) diferenciālo skenējošo kalorimetriju (DSK) un termomikroskopiju.

Termogravimetrija ir termiskās analīzes metode, kura ļauj novērtēt parauga termisko stabilitāti un noteikt tā sadalīšanos. Termogravimetrijā mēra parauga masu atkarībā no temperatūras. Iegūtā informācija ļauj ne tikai noteikt temperatūru, kurā paraugā notiek masas izmaiņas, bet arī novērtēt masas zudumu apjomu¹³⁸. Šī metode ir īpaši noderīga šķīdinātājus saturošu sistēmu, piemēram, hidrātu¹³⁹ un solvātu pētīšanai¹⁴⁰. To var izmantot arī gaistošu un sublimēties spējīgu organisko savienojumu termisko īpašību izpētei¹⁴¹. Termogravimetriskā analīze ir tikusi veiksmīgi izmantota kā palīgmetode, lai analizētu kristālisko formu savstarpējas fāžu pārejas mitruma sorbcijas rezultātā¹⁴². Termogravimetrija arī tiek lietota, lai pierādītu, ka kristalizācijas ceļā iegūtie kokristāli nesatur šķīdinātāja molekulas^{143,144}. Lai gūtu pilnīgāku informāciju par parauga sadalīšanās procesu, TG analīzi bieži izmanto kopā ar citām analītiskajām metodēm, piemēram, ar IS^{107,145}, DTA un masspektrometriju^{146,147}.

DTA un DSK, ļauj identificēt un mērīt parauga karsēšanas laikā tajā notiekošos termiskos procesus – fāžu pārejas, eitektikas veidošanos un kušanu¹⁴⁸. DSK ļauj noteikt kokristālu termiskās īpašības – kušanas temperatūru, sadalīšanās temperatūru, termisko procesu siltumefektus^{38,132,133,149,150}. Papildus DSK lieto, lai raksturotu parauga tīrību¹²⁵, noteiktu amorfās fāzes klātbūtni paraugā¹⁵¹. Vairāki pētījumi parādījuši šīs metodes lietderību kokristālu meklējumos, balstoties uz pieņēmumu, ka kokristāli bieži veidojas no eitektiskā maisījuma⁹¹. Vairākos pētījumos^{132,133} DSK izmantota, lai kvantitatīvi raksturotu kokristālu veidošanos kopsamaļot.

Izmantojot DSK metodi, ir iespējams novērtēt parauga amorfizācijas pakāpi. Paraugam, kura sastāvā ir amorfā fāze, kušanas siltums un kušanas temperatūra ir zemāki nekā pilnīgi kristāliska parauga kušanas siltums un temperatūra¹³³. Salīdzinot DSK līknes maltiem un nemaltiem FAV paraugiem, novērots, ka maltu paraugu kušanas entalpijas un kušanas temperatūra ir zemāka, salīdzinot ar nemaltiem paraugiem¹⁵¹. Šo parametru vērtību samazināšanās tika skaidrota ar amorfās fāzes klātbūtni maltajos paraugos. Tā kā amorfā fāze nekūst, tad zinot starpību starp malta un nemalta parauga entalpijas vērtībām, iespējams aprēķināt amorfās fāzes saturu maltos paraugos. Ir novērots¹⁵¹, ka parauga relaksācija noved pie amorfās fāzes rekristalizācijas, par ko liecina kušanas entalpijas un kušanas temperatūras palielināšanās pēc paraugu relaksācijas. Kušanas entalpijas izmaiņas var izmantot, lai kvantitatīvi noteikt kristāliskās fāzes saturu paraugā, tomēr uzskata, ka precīzākus rezultātus

iegūst, kvantificēšanai izmantojot stiklošanās temperatūrai atbilstošās siltumkapacitātes izmaiņas¹⁵².

DSK mērījumus ir iespējams veikt arī modulētās temperatūras režīmā. Modulētās temperatūras DSK (MT-DSK) metodē mērījumi tiek veikti, paraugu pakļaujot sinusoidāla rakstura temperatūras profilam¹⁵³. Ideālā gadījumā (bez temperatūras gradienta paraugā) DSK signālu var izteikt ar vienādojumu (1.14):

$$\frac{dQ}{dt} = c_{p,t} \frac{dT}{dt} + f(t, T), \quad (1.14)$$

kur: Q – parauga absorbētais siltuma daudzums, $c_{p,t}$ – termodinamiskā siltumkapacitāte, T – absolūtā temperatūra, t – laiks un $f(t, T)$ – funkcija, kura apraksta termisko procesu atkarībā no t un T . Savukārt modulētajā DSK šo signālu (bez temperatūras gradienta) apraksta vienādojums:

$$\frac{dQ}{dt} = c_{p,t}(A + B\omega \cos(\omega t)) + f'(t, T) + C \sin(\omega t), \quad (1.15)$$

kur: $f'(t, T)$ – vidējā temperatūras programma, neņemot vērā temperatūras modulāciju; B, C, ω – cikliskie komponenti¹⁵⁴.

Modulētās temperatūras DSK ļauj atšķirt atgriezeniskus un neatgriezeniskus procesus, kuru termiskie efekti pārklājas, piemēram, metastabilās formas kušanu (neatgriezenisks process) un stabilās formas kristalizāciju (atgriezenisks process)¹⁵⁵. Tomēr ne vienmēr no MT-DSK iegūtie dati tieši saskan ar paraugā notiekošo procesu termodinamisko atgriezeniskumu – tie drīzāk raksturo siltumkapacitātes izmaiņas paraugā eksperimenta laikā^{154,155}.

Modulētās temperatūras DSK rezultātu kvalitāte ir atkarīga no temperatūras modulācijas parametriem. Tie ir jāpiemeklē, veicot priekšmēģinājumus ar atšķirīgiem temperatūras izmaiņu intervāliem, temperatūras variācijas amplitūdu un karsēšanas ātrumu. Paraugam izvēlēta perioda laikā jāspēj atbildēt uz temperatūras izmaiņām, turklāt viena termiskā efekta laikā jāietilpst vismaz 4–6 temperatūras modulācijas periodiem, līdz ar to karsēšanas ātrums parasti ir ievērojami lēnāks, salīdzinot ar tradicionālo DSK¹⁵³.

Ļoti noderīga metode dažādu termisko procesu izpētei ir termomikroskopija, kura ļauj vizuāli sekot izmaiņām paraugā līdz ar temperatūru. Termomikroskopijas metode tiek plaši izmantota kokristālu iegūšanai no kausējuma^{92,156}. Šo metodi izmanto gan kokristālu meklējumu nolūkos⁹², gan arī lai izprastu un izskaidrotu kokristalizācijas reakciju mehānismus¹⁵⁷. Piemēram, ar termomikroskopiju pierādīta patvaļīga kokristalizācija, kas notiek jau laboratorijas apstākļos⁸⁷. Šī metode tiek izmantota arī polimorfo formu pāreju pētīšanai¹⁵⁸.

Bieži termomikroskopija un DSK tiek izmantotas kopā, jo tādējādi iespējams gūt pilnīgāku priekšstatu par paraugā notiekošajiem termiskajiem procesiem. DSK dati ļauj noteikt precīzu temperatūru, kurā notiek termiskais process, kā arī šim procesam atbilstošos

siltumefektus, savukārt termomikroskopija ļauj šos procesus vizuāli novērot, tādējādi sniedzot izpratni par to fizikālajiem mehānismiem.

1.7.5. Atomspēka mikroskopija

Atomspēka mikroskopija (ASM) ir metode, kura nanometru diapazonā ļauj sekot tādiem procesiem kā kristālu augšana, defektu veidošanās un pētīt kristālu virsmas morfoloģiju^{159,160}. Virsmas morfoloģiju var kartēt pat ļoti maza izmēra paraugiem, piemēram, nanokristāliem. Papildus cietvielu virsmas izpētei, ASM ļauj arī mērīt virsmas spraugumu un tādējādi novērtēt materiāla elastību, cietību, adhēziju un virsmas lādiņa blīvumu¹⁶¹. ASM metodē pētāmā objekta (piemēram, kristāla) virsma tiek skanēta, izmantojot pie atsperes piestiprinātu smailu uzgali (adatu). Fiksējot atsperes noliekšanos, var noteikt berzes spēku starp uzgali un paraugu. Attēlojot uzgaļa noliekšanos atkarībā no tā pozīcijas virs parauga, iegūst virsmas topogrāfisko attēlu. ASM ļauj veikt vienas molekulas eksperimentus, nosakot spēku, kas vajadzīgs, lai sarautu saites. Organiskiem paraugiem piemērotākā ir pārtrauktā kontaktmetode (*intermittent contact mode*), jo ir mazāk destruktīva, salīdzinot ar nepārtraukto kontaktmetodi¹⁶².

ASM nav plaši pielietota kokkristālu pētījumos, uz ko norāda tikai dažas publikācijas šajā jomā^{162,163}. Vienā no šiem pētījumiem izmantojot ASM metodi, tika izvērtēta mitruma ietekme uz kofeīna–skābeņskābes kokkristālu kristālu virsmu. Tika konstatēts, ka paaugstinātā mitrumā novērojama kokkristāla virsmas pārkristalizēšanās, kā rezultātā virsma kļuva gludāka, izzūdot virsmas defektiem¹⁶³.

Citā pētījumā¹⁶² ASM metode tika lietota, lai pētītu kofeīna–glutārskābes kokkristāla metastabilā polimorfa pāreju uz termodinamiski stabilo polimorfo formu 70% RM mitrumā. Šis pārejas process tika novērots kā virsmas slāņu pārkārtošanās, kam sekoja izmaiņas kristāliskajā struktūrā.

Šie daži pētījumi norāda, ka ASM ir perspektīva metode kokkristalizācijas pētīšanā un ir īpaši vērtīga virsmas procesu un uz tās notiekošo reakciju mehānismu izziņāšanā. Lai gan ASM kokkristālu un kokkristalizācijas procesu izpētē līdz šim nav tikusi plaši izmantota, tās mērķtiecīga lietošana ļautu gūt ieskatu par līdz šim neizprastiem reakciju mehānismiem.

1.8. Kokkristālu fizikāli ķīmiskās īpašības un stabilitāte

Izstrādājot jaunas zāļu formas, nozīmīgas ir to fizikāli ķīmiskās īpašības, kuras nosaka šo formu turpmāko izmantošanu farmācijā. Šādas fizikāli ķīmiskās īpašības ir kristāliskums, kušanas temperatūra, šķīdība, šķīšanas ātrums, stabilitāte un sapresējamība¹⁰⁷. Kokkristalizācija var palielināt FAV stabilitāti noteiktos apstākļos^{80,164}, uzlabot tās mehāniskās īpašības (sapresējamību)¹⁶⁵ un šķīdību ūdenī^{166,167}, tādējādi palielinot biopieejamību¹⁶⁶.

1.8.1. Kušanas temperatūra

Kušanas temperatūrā kokristāla cietā fāze ir līdzsvarā ar šķidro fāzi, kura satur kokristālu veidojošos komponentus. Šajā temperatūrā Gibbsa enerģiju starpība pārejai no cietās fāzes uz šķidro fāzi ir nulle¹⁶⁸. Kušanas temperatūras noteikšana ne tikai ļauj novērtēt savienojuma tīrību, bet arī uzrāda korelāciju ar savienojuma šķīdību un tvaika spiedienu¹⁶⁹.

Tīru savienojumu kušanas temperatūras ir saistītas ar molekulu sakārtojumu kristālrežģī, molekulu simetriju, starpmolekulārajām mijiedarbībām un molekulu konformāciju¹⁷⁰⁻¹⁷². Kokristāla kušanas temperatūru nosaka gan komponentu īpašību kombinācija, gan starpmolekulārās mijiedarbības, gan sistēmas entropija^{107,173}. FAV molekulārā kompleksa kušanas temperatūru var mērķtiecīgi mainīt, izvēloties atbilstošus kokristālu veidotājus. Kokristāla kušanas temperatūra visbiežāk ir starp tā komponentu kušanas temperatūrām, taču tā var būt arī zemāka vai augstāka par abu kušanas temperatūrām^{107,174-176}. Vairākos pētījumos^{128,177} ir noteikts, ka slāpekli saturošu heterociklisko savienojumu un organisko skābju kokristālu kušanas temperatūras ir atkarīgas no oglekļa atomu skaita skābes alkilķēdē^{172,173,175,178}. Piemēram, izonikotīnamīda kokristāliem ar piesātinātajām dikarbonskābēm (turpmāk vienkāršības pēc – dikarbonskābes), kurās ir pāra skaits oglekļa atomu (turpmāk vienkāršības dēļ apzīmē kā “pāra skābes”), kušanas temperatūras ir augstākas nekā kokristāliem ar skābēm, kurās ir nepāra skaits oglekļa (turpmāk vienkāršības dēļ apzīmē kā “nepāra skābes”) atomu. “Nepāra skābju” kokristālos starpmolekulārās mijiedarbības izraisa skābes molekulas konformācijas izmaiņas, kā rezultātā struktūra ir nestabilāka un savienojums kūst zemākā temperatūrā^{172,179}.

1.8.2. Šķīdība un šķīšanas ātrums

Kokristālu šķīdību var raksturot ar līdzsvara šķīdību un kinētisko šķīdību. Kinētisko šķīdību nosaka, veicot mērījumus tikai vienā laika punktā, kurā šķīšanas līdzsvars ne vienmēr ir sasniegts. Turpretī līdzsvara šķīdības noteikšanai nepieciešams ilgāks laiks, jo jāsasniedz līdzsvars starp cieto un šķidro fāzi¹⁰⁷. Biežāk izmanto līdzsvara šķīdību, jo tai ir praktiska nozīme farmaceutiskā kokristāla bioepieejamības izvērtēšanā. Kinētiskā šķīdība, savukārt, ļauj novērtēt un savstarpēji salīdzināt dažādu savienojumu koncentrāciju šķīdumā pēc noteikta laika.

Nosakot šķīdību jāņem vērā, ka šķīšanas laikā var notikt kokristālu polimorfo formu pāreja. Šādā gadījumā noteiktā šķīdība var neatbilst sākotnējās kokristāla formas šķīdībai. Ja kokristāls ir labāk šķīstošs par FAV vai kokristāla veidotāju, var pastāvēt iespēja, ka mazāk šķīstošais komponents izgulsnēsies no šķīduma.

Salīdzinot FAV kokristālu šķīdību ar atbilstošo sāļu šķīdību, novērots, ka sāļi parasti ir labāk šķīstoši. Tomēr, ne visām FAV ir jonizējamas grupas, un, gadījumos, kad sāļus iegūt nav iespējams, kokristāli var būt labs risinājums šķīdības uzlabošanai^{107,180,181}.

Lai gan šķīdība nav vienīgais parametrs, kas nosaka savienojuma absorbciju organismā, tā būtiski ietekmē biopieejamību. Kokristālu šķīdību visbiežāk nosaka ūdenī un buferšķīdumos, kuru pH ir tuvi kuņģa sulas videi. Ir veikti pētījumi^{166,182,183} par FAV kokristālu šķīdības ietekmi uz aktīvās vielas biopieejamību, un tie liecina, ka, izmantojot kokkristalizāciju, iespējams palielināt vielas biopieejamību, kas bieži vien ir kokkristalizācijas mērķis^{166,181}.

Tā kā šķīdība ir saistīta ar kristāliskā režģa stabilitāti, tad šķīdību var novērtēt, ņemot vērā kokristāla kušanas temperatūru. Ideālo šķīdību, kuru saprot kā augstāko iespējamo šķīdību, aprēķina pēc vienādojuma³⁸:

$$\ln x = \frac{-\Delta H_m \cdot (T_m - T)}{R \cdot (T_m \cdot T)}, \quad (1.16)$$

kur: ΔH_m – kušanas siltums, T_m – kušanas temperatūra, T – šķīduma temperatūra, x – kokristāla molu daļa šķīdumā.

Pēc 1.15. vienādojuma aprēķinātā šķīdība ir orientējoša, un lai iegūtu labākus rezultātus, šajā vienādojumā jāiekļauj arī tādi termodinamiskie parametri kā, piemēram, šķīšanas procesa siltumkapacitāte.

Nozīmīgs aspekts farmaceitisko kokristālu raksturošanā ir to šķīšanas ātrums. Tieši šķīšanas ātrums nosaka, cik ātri tiks sasniegta noteikta FAV koncentrācija šķīdumā, tādējādi raksturojot šī savienojuma biopieejamību^{184,185}. Nepietiekams FAV šķīšanas ātrums bieži ir iemesls jaunu FAV kristālisko formu izstrādei, jo kokkristalizācijas ceļā iespējams ievērojami palielināt izšķīšanas ātrumu¹⁸⁴. Taču ne visos gadījumos vēlams lielāks izšķīšanas ātrums – daļa FAV šķīst pārāk ātri, tādējādi strauji tiek sasniegtas šīs FAV lielas devas, kas var izraisīt negatīvus blakusefektus. Šādās situācijās zāļu vielu kokkristalizē ar mazāk šķīstošu kokristāla veidotāju, iegūstot kokristālu ar lēnāku izšķīšanas ātrumu¹⁸⁶.

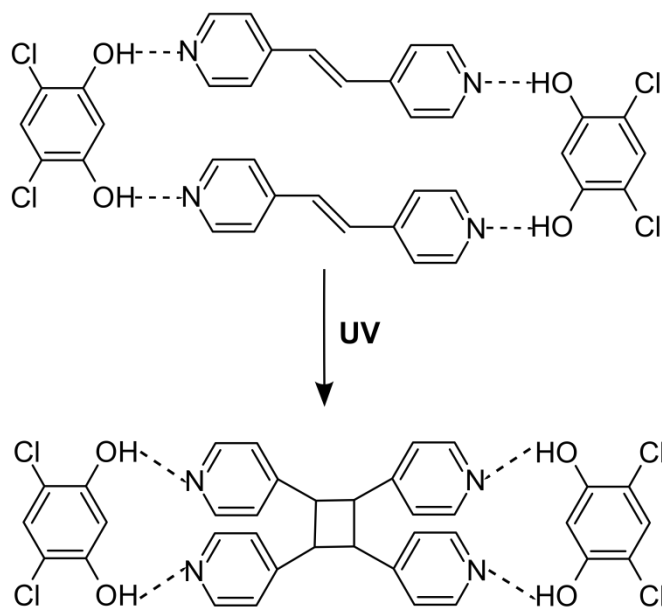
1.8.3. Stabilitāte

Stabilitāte raksturo kokristāla noturību pret apkārtējās vides iedarbību. Izšķir fizikālo stabilitāti un ķīmisko stabilitāti.

Tā kā gan ražošanas procesā, gan arī uzglabāšanas laikā FAV produkti tiek pakļauti dažādu relatīvo mitrumu iedarbībai, būtiski novērtēt to stabilitāti līdzīgos apstākļos. Kokristālu stabilitātes novērtēšanai atšķirīgos relatīvā mitruma apstākļos lieto dinamisko tvaika sorbcijas–desorbcijas metodi¹⁵⁶, ilgstošu izturēšanu noteiktā relatīvajā mitrumā¹⁶⁶, suspendēšanu ūdenī vai to saturošā šķīdinātāju maisījumā⁴⁰.

Vairāki pētījumi^{164,185,187} parāda, ka ar kokristalizācijas palīdzību var ievērojami uzlabot FAV stabilitāti pret hidratēšanos. Piemēram, kofeīna bezūdens forma paaugstinātā mitrumā (RH \geq 98%) apstākļos ir nestabila un hidratējas dienas laikā¹⁸⁷. Kokristalizējot kofeīnu ar skābeņskābi, iegūst kokristālu, kurš ir stabils pat 98% relatīvajā mitrumā ilgāk par septiņām nedēļām¹⁸⁷. Līdzīgi rezultāti iegūti, pētot arī teofilīna kokristālu stabilitāti atšķirīgos relatīvajos mitrumos. Ja RH \geq 98%, bezūdens teofilīns hidratējas ātri (dienas laikā), savukārt tā kokristāls ar skābeņskābi šajos apstākļos ir stabils ilgāk par 7 nedēļām¹⁶⁴.

Ražošanas un uzglabāšanas laikā iespējama FAV iesaistīšanās fotoķīmiskās un ķīmiskās reakcijās vai reakcijās ar pildvielām, tāpēc ir svarīgi veikt ražošanā izmantojamo FAV kristālisko formu ķīmiskās stabilitātes izpēti¹⁰⁷. Kokristālu fotoķīmiskā stabilitāte ir atkarīga no to kristāliskās struktūras – ja attālumi starp π - π saitēm ir nelieli, var notikt dimerizācijas reakcijas. Piemēram UV starojuma ietekmē trans-1,2-di(4-piridil)etilēna kokristālos ar fumārskābi, mukonskābi¹²⁸ un rezorcīnolu¹⁸⁸ noris trans-1,2-di(4-piridil)etilēna molekulu dimerizācija. Notiekot fotoķīmiskajai reakcijai, attālumi starp trans-1,2-di(4-piridil)etilēna molekulām samazinās un veidojas jaunas kovalentās saites, bet kokristāla veidotāja molekulas attālinās viena no otras (1.6. att.)¹²⁸.



1.6. att. **Trans-1,2-di(4-piridil)etilēna molekulu dimerizācija trans-1,2-di(4-piridil)etilēna–rezorcīnola kokristālā (pielāgots no literatūras⁵⁷)**

Literatūrā atrodami piemēri^{128,189}, kā kokristalizācija palīdzējusi uzlabot FAV fotostabilitāti. Piemēram, kristalizējot nitrofurantoīnu kopā ar 4-hidroksibenzoskābi ir iegūts kokristāls, kurš fotodegradējās ievērojami lēnāk nekā tīrs nitrofurantoīns. Iegūtais kokristāls uzrādīja arī labāku stabilitāti paaugstinātā relatīvajā mitrumā¹⁸⁹.

1.9. Cietfāžu reakciju kinētika

Cietā fāzē notiekošo reakciju kinētika būtiski atšķiras no reakcijām šķīdumos, jo to ātrumu nosaka un ietekmē parametri, kuri šķīdrajā fāzē netiek ņemti vērā. Viens no šādiem parametriem ir molekulu difūzija cietajās vielās. Cietvielu reakcijas ātrums var būt atkarīgs arī no ģeometriskiem faktoriem, turklāt uz dažādām kristalogrāfiskajām skaldnēm tas var atšķirties¹⁹⁰.

Cietfāžu reakcijas pieņemts aprakstīt ar teorētiskajiem modeļiem, kuri saistāmi ar reakcijas mehānisma fizikālo skaidrojumu un kuriem atbilst noteikti kinētiskie reakciju vienādojumi^{190,191}. Reakcijas ātrumu var aprakstīt ar vienādojumu:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{\frac{-E}{RT}} \cdot f(\alpha), \quad (1.16)$$

kur: $d\alpha$ – pārvēršanās frakcija, dt – laiks, A – pirmsekspenciālais faktors, E – aktivācijas enerģija, R – universālā gāzu konstante, T – absolūtā temperatūra. Šajā vienādojumā $f(\alpha)$ ir funkcija, kura apraksta pārvēršanās pakāpes izmaiņas laikā atbilstoši katram kinētiskajam modelim (P1 tabula 1. pielikumā).

Reakciju kinētiskos modeļus klasificē pēc ātrumu limitējošās stadijas. Ja reakcijas ātrumu nosaka gan aizmetņu veidošanās, gan augšana, tad to apraksta ar A un P modeļiem, kuru matemātiskajās izteiksmēs ņemti vērā abi minētie procesi¹⁹¹. Reakcija var būt arī ģeometrijas kontrolēta (R modeļi) – šādā gadījumā tās ātrumu nosaka kristāla morfoloģija. Savukārt, difūzijas kontrolētās reakcijās (D modeļi) ātrumu limitējošais solis ir reaģentu difūzija no reakcijas norises vietas. Reakcijas, kuru ātrumu nosaka reakcijas pakāpe (F modeļi), ir līdzīgas homogēnajām reakcijām šķīdumos.

Vispārīgā gadījumā kinētikas datu aprakstīšanai var izmantot Šestaka (*Šestak*) un Bergrena (*Berggren*) empīrisko modeļi^{191,192}:

$$f(\alpha) = \alpha^m (1 - \alpha)^n (-\ln(1 - \alpha))^p, \quad (1.17)$$

kur: α – pārvēršanās pakāpe, m , n un p – empīriskas vērtības, kuras parasti nosaka optimizācijas ceļā.

No 1.17. vienādojuma, mainot m , n un p vērtības, var iegūt P1 tabulā 1. pielikumā dotos kinētiskos modeļus. Ir pārbaudīts¹⁹³, ka $(-\ln(1 - \alpha))^p$, aizstājot ar konstanti c :

$$f(\alpha) = c \cdot \alpha^m (1 - \alpha)^n, \quad (1.18)$$

joprojām iespējams veiksmīgi aprakstīt visus kinētiskos datus.

Šo izteiksmi ievietojot 1.16. vienādojumā, iegūst:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{\frac{-E}{RT}} \cdot c \cdot (1 - \alpha)^n \alpha^m, \quad (1.19)$$

Šo sakarību var izmantot, lai noteiktu reakcijas aktivācijas enerģiju¹⁹³. Tomēr jāņem vērā, ka, izmantojot kinētiskos modeļus, tiek pieņemts, ka aktivācijas enerģija ir vienāda visā reakcijas gaitā. Tas nav spēkā saliktām reakcijām, jo aktivācijas enerģija katrā tās posmā var atšķirties. Gadījumos, kad aktivācijas enerģijas izmaiņas reakcijas gaitā nevar ignorēt, kinētiskos modeļus saturošie vienādojumi nav piemēroti un labāk lietot izokonversijas (bezmodeļu) kinētikas analīzes metodes. Šādos gadījumos tieši bezmodeļu pieeja ļauj labāk izprast reakcijas mehānismu¹⁹⁴.

Reakcijas aktivācijas enerģijas noteikšanai ir zināmas vairākas izokonversionālās metodes¹⁹⁵, kurās atšķirīgu funkciju vērtības tiek attēlotas attiecībā pret $\frac{1}{T}$. Piemēram, standarta izokonversionālajā metodē vienādojumu (1.19) pārveido šādā formā:

$$-lnt = \ln\left(\frac{A}{g(\alpha)}\right) - \frac{E_a}{RT}, \quad (1.20)$$

kur: $g(\alpha)$ ir integrālā funkcija. Frīmaņa metodē¹⁹⁶, savukārt, izmanto sekojošu kinētiskā vienādojuma formu:

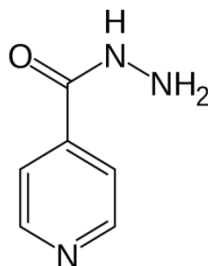
$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right) = \ln(Af(\alpha)) - \frac{E_a}{RT} \quad (1.21)$$

Mehanoķīmisko kokkristalizācijas reakciju kinētika līdz šim nav plaši pētīta, un pieejami tikai atsevišķu pētījumu dati. Daži no šiem pētījumiem satur datus par kinētiskajiem modeļiem^{75,197}, bet citi – tikai kvalitatīvu informāciju^{80,114,132,198}. Piemēram, sulfonamīda–salicilskābes un sulfonamīda–antranilskābes kokkristālu mehanoķīmiskās veidošanās kinētika⁷¹ pētīta, izejvielas kopsamaļot ahāta piestā un rentgendifraktometriski nosakot parauga sastāvu atkarībā no malšanas laika. Noskaidrots, ka sulfonamīda–salicilskābes kokkristalizāciju raksturo pirmās pakāpes kinētiskais vienādojums⁷¹.

1.10. Pētāmie objekti

1.10.1. Izoniazīds

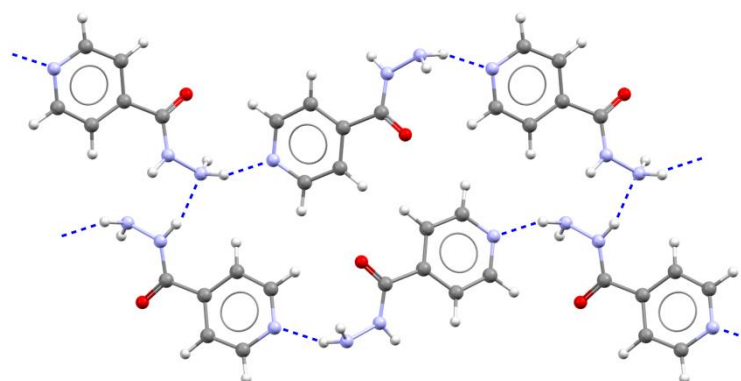
Izoniazīds (izonikotīnskābes hidrazīds, 1.7. att.) ir plaši lietots prettuberkulozes līdzeklis.



1.7. att. Izoniazīda struktūrformula

Parasti to izraksta pacientiem kopā ar rifampicīnu, pirazīnamīdu, 4-aminosalicilskābi un etānbutolu. Isoniazīda darbības mehānisms balstīts uz tā mijiedarbību ar *Mycobacterium tuberculosis* katalāzes peroksidāzi. Uzskata, ka izoniazīda molekulas hidrazīda grupa mijiedarbojas ar serīna atlikumiem peroksidāzes hidrofobajos kanālos¹⁹⁹.

Isoniazīda kristāliskā struktūra²⁰⁰ veidota no slāņiem, kuri paralēli *ab* plaknei. Šajos slāņos izoniazīda molekulas saistītas ar divu veidu N–H...N ūdeņraža saitēm (1.8. att.).



1.8. att. Ūdeņraža saišu attēlojums izoniazīda kristāliskajā struktūrā *ab* plaknē

No fizikāli ķīmisko īpašību viedokļa izoniazīdam kā FAV piemīt vairāki trūkumi, piemēram, tas ir lēni šķīstošs un fotonestabils²⁰¹. Lielas izoniazīda devas var izraisīt saindēšanos un citotoksicitāti, kas ir atkarīga no organisma metabolisma²⁰². Turklāt aizvien aktuālāka kļūst problēma saistībā ar tuberkulozes mikobaktērijām, kuras izturīgas pret vairākiem prettuberkulozes līdzekļiem (*multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis*)²⁰³. Lai šos trūkumus novērstu, tiek veikti pētījumi^{22,201,204,205} par jaunu izoniazīda kristālisko formu (t.sk. kokristālu) izstrādi, kā arī par tā sinerģētisko iedarbību ar citiem prettuberkulozes līdzekļiem. Ir izpētīts^{203,206}, ka izoniazīdam ir spēcīga sinerģētiskā iedarbība ar kanēļskābi. Noteikts, ka *cis*-kanēļskābes sinerģētiskā aktivitāte ar izoniazīdu ir augstāka par *trans*-kanēļskābes aktivitāti²⁰⁶.

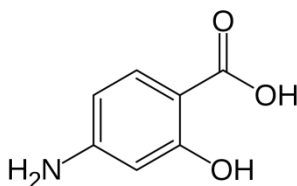
Balstoties uz zināšanām par izoniazīda molekulas spējām veidot ūdeņraža saites, ir veikti vairāki pētījumi par izoniazīda kristāliskajām formām. Isoniazīda kokristālos ar dikarbonskābēm (malonskābi, dzintarskābi, glutārskābi, adipīnskābi, pimelīnskābi²², tereftalskābi²⁰⁴, fumārskābi¹²⁵) un hidroksibenzoskābēm (salicilskābi²⁰⁷, 4-hidroksibenzoskābi un 2,4-dihidroksibenzoskābi²²) identificēti vairāki biežāk sastopamie ūdeņraža saišu sintoni, kuri apkopoti P1. attēlā 2. pielikumā.

Grobelys (*Grobely*) un līdzstrādnieki²⁰⁵ ieguva izoniazīda kokristālu ar 4-aminosalicilskābi. Šī kokristāla priekšrocība ir divu prettuberkulozes līdzekļu kombinēšana

vienā kristāliskajā struktūrā. Savukārt Čerukavuda (*Cherukavuda*) un līdzautori¹²⁵, kristalizējot izoniazīdu kopā ar pirazīnamīdu, ieguva šo vielu eitektisko maisījumu ar lielāku izšķīšanas ātrumu, salīdzinot ar izejvielām. Gadu ilgi pētījumi apliecināja šī eitektiskā maisījuma stabilitāti laboratorijas apstākļos. Tika iegūti arī trīskomponentu eitektiskie maisījumi: izoniazīds–pirazīnamīds–dzintarskābe, izoniazīds–pirazīnamīds–fumārskābe. Lemmerers (*Lemmerer*) un līdzstrādnieki^{207,208} veica pētījumus, modificējot izoniazīda hidrazīda grupu, lai novērstu tās iesaistīšanos ūdeņraža saitēs. Šādā veidā, izvēloties piemērotus aizvietotājus, tika bloķētas izvēlētās supramolekulārās mijiedarbības starp izoniazīda funkcionālajām grupām. Lielāka izmēra aizvietotāji var stēriski traucēt noteiktu ūdeņraža saišu veidošanos. Piemēram, maskējot izoniazīda hidrazīda grupu ar propān-2-ona funkcionālo grupu, kristāliskajā struktūrā saglabājas N–H···O ūdeņraža saite, savukārt, maskēšanu veicot ar difenilmetanona grupu, šīs ūdeņraža saites veidošanās tiek kavēta²⁰⁸.

1.10.2. 4-aminosalicilskābe

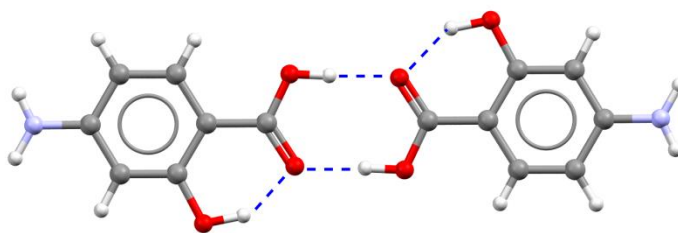
4-aminosalicilskābe (4-ASA, 1.9. att.) ir farmaceitiski aktīvs savienojums, kuru izmanto tuberkulozes ārstēšanai.



1.9. att. 4-aminosalicilskābes struktūrformula

4-aminosalicilskābe pēc orālas uzņemšanas ātri tiek absorbēta gremošanas trakta augšējā daļā¹⁵⁸, tāpēc to jāuzņem bieži un salīdzinoši lielās devās²⁰⁹. Lielās devas savukārt izraisa kairinājumu kuņģī un, līdz ar to arī gremošanas trakta slimības. Lai samazinātu šos negatīvos efektus, tiek meklētas jaunas 4-ASA kristāliskās formas ar augstāku absorbciju organismā²⁰⁹.

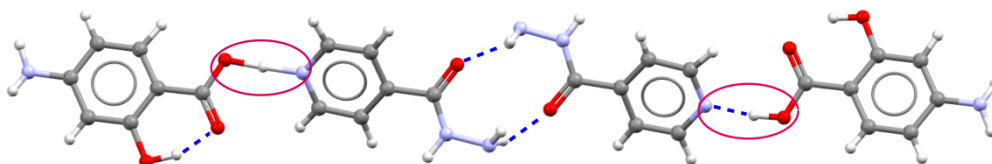
4-aminosalicilskābes kristāliskajā struktūrā savienojuma molekulas ir saistītas ar O–H···O saitēm starp karboksilgrupām un veido dimērus (1.10. att.). 4-aminosalicilskābes molekulu konformācija un ūdeņraža saites starp tā dimēriem raksturotas, izmantojot cietfāžu kodolmagnētiskās rezonanses pētījumus. Ūdeņraža saites 4-aminosalicilskābes kristāliskajā struktūrā ir mēreni stiprākas, salīdzinot ar ūdeņraža saitēm izoniazīda kristāliskajā struktūrā²¹⁰.



1.10. att. Ar O–H···O ūdeņraža saitēm saistīti 4-aminosalicilskābes dimēri tās kristāliskajā struktūrā²¹⁰

4-aminosalicilskābe veido kokristālus ar sulfadimidīnu²¹¹, telaprevīru²¹², sāļus ar morfolīnu un piperazīnu²¹³, kā arī solvātu ar dioksānu²¹³. 4-aminosalicilskābes amonija sālim iegūtas vairākas polimorfās formas, kuras savā starpā atšķiras ar ūdeņraža saišu motīviem kristāliskajās struktūrās¹⁵⁸.

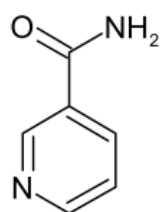
4-aminosalicilskābe veido molekulāro kompleksu ar izoniazīdu. Šī kompleksa kristāliskajā struktūrā vienā asimetriskajā vienībā ir divas izoniazīda un divas 4-ASA molekulas. Viena no skābes molekulām ir deprotonēta, savukārt otra ir neitrāla^{205,214} (1.11. att.). Protona pozīcija šajā gadījumā ir atkarīga no eksperimenta temperatūras. Paaugstinot temperatūru, deprotonētās karboksilgrupas pusē N–H saites garums palielinājās, savukārt O–H saites garums samazinājās. Neitālo molekulu pāri savukārt netika novērotas izteiktas izmaiņas saišu garumos.



1.11.att. Protonētas un neprotonētas izoniazīda molekulas izoniazīda–4-aminosalicilskābes molekulārā kompleksa kristāliskajā struktūrā (pielāgots no literatūras²⁰⁵)

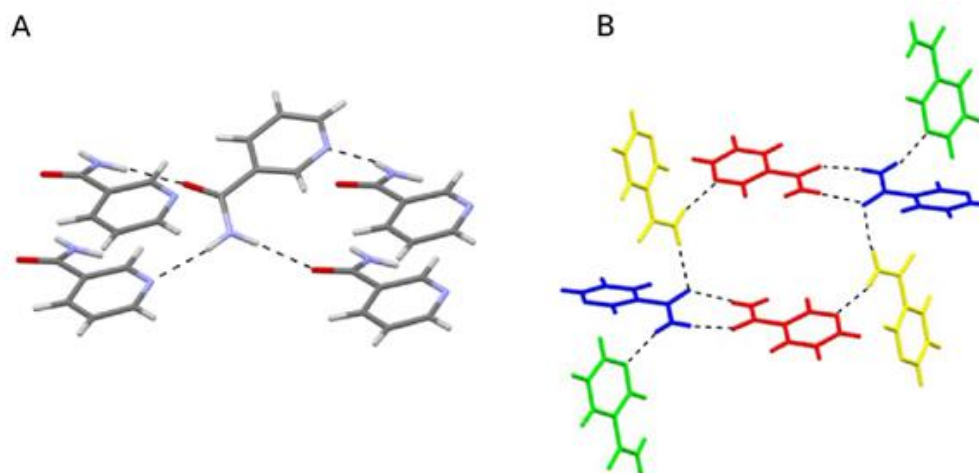
1.10.3. Nikotīnamīds

Nikotīnamīds (3-piridīnkarboksamīds, 1.12. att.) ir B grupas vitamīns, kuru izmanto, lai ārstētu ādas iekaisumus kā arī, lai mazinātu ādas vēža veidošanās risku²¹⁵.



1.12. att. Nikotīnamīda struktūrformula

Nikotīnamīdam ir zināmas divas polimorfās formas²¹⁶. Pirmā nikotīnamīda kristāliskā struktūra tika publicēta 1954. gadā. Šīs nikotīnamīda polimorfās formas kristāliskā struktūra noteikta monoklīnās singonijas $P2_1/a$ telpiskajā grupā²¹⁷. Šajā struktūrā asimetrisko vienību veido viena nikotīnamīda molekula. Otrā polimorfā forma (2) tika identificēta tikai 2011. gadā un kristalizējas monoklīnās singonijas $P2_1/n$ telpiskajā grupā ar četrām simetriski neatkarīgām molekulām asimetriskajā vienībā²¹⁸. Nikotīnamīda 2. formas kristāliskajā struktūrā nikotīnamīda amīdgrupas veido raksturīgu $R_2^2(8)$ ūdeņraža saišu sintonu, kurš 1. formas struktūrā nav novērojams. Ūdeņraža saišu motīvu salīdzinājums abu polimorfu kristāliskajās struktūrās dots 1.13. attēlā.



1.13. att. Ūdeņraža saišu motīvi nikotīnamīda polimorfo formu – 1 (A) un 2 (B) – kristāliskajās struktūrās. B attēlā simetriski saistītās nikotīnamīda molekulas attēlotas vienā krāsā

Nikotīnamīda 1. polimorfās formas kušanas temperatūra ir 125 °C, savukārt 2. polimorfā forma kūst 106 °C temperatūrā²¹⁸. Noteikts, ka abi polimorfi ir monotropi saistīti un 1. forma ir stabilāka visā temperatūru apgabalā.

Gan amīdgrupa, gan piridīna gredzens nikotīnamīda molekulā viegli iesaistās ūdeņraža saišu veidošanā, tādēļ nikotīnamīds tiek plaši izmantots kā modeļviela un kokristāla veidotājs

farmaceutisko kokristālu iegūšanā^{80,92,156,219,220}. Molekulārajos kompleksos nikotīnamīds tiecas veidot N–H···O saites starp tā amīdgrupām un O–H···N saites ar karboksilgrupu saturošiem savienojumiem (skābēm)^{220–222}. Daži no nikotīnamīda kokristālos visbiežāk sastopamajiem ūdeņraža saišu sintoniem attēloti P2. attēlā 2. pielikumā.

Nikotīnamīda amīdgrupai ieņemot sp^2 hibridizāciju, amīda slāpekļis spēj novirzīt daļu no brīvā elektronu pāra elektronblīvuma polārās karbonilgrupas virzienā, līdz ar to amīdgrupa tiecas ieņemt enerģētiski izdevīgāko planāro stāvokli^{223,224}. Amīdgrupas rotācijas rezultātā nikotīnamīda molekulā iespējami divi izomēri – *syn* un *anti*. Šo izomēru relatīvā stabilitāte salīdzināta, balstoties gan uz dinamiskās kodolmagnētiskās rezonanses pētījumiem²²⁴, gan arī uz *ab initio*²²⁴ un DFT²²⁵ aprēķinu rezultātiem. Lai gan enerģijas atšķirības abiem konformēriem ir nelielas^{224,225}, *syn* konformācija ir enerģētiski izdevīgāka. Nikotīnamīda kokristālos sastopami abi konformēru veidi – gan *syn*, gan *anti*.

Zinātniskajā literatūrā publicēti vairāki pētījumi par nikotīnamīda kokristālu veidošanās mehānismiem^{226,227} un veidošanās kinētiku⁸⁶. Piemēram, noskaidrots, ka nikotīnamīda un karbamazepīna kokristalizācija ir ātrāka higroskopisku savienojumu (fruktoze un saharoze) klātbūtnē⁸⁶. Šī kokristāla veidošanos paātrina arī bezūdens karbamazepīna aizstāšana ar tā dihidrātu un abu savienojumu kopsamalšana⁸⁰. Karbamazepīna un nikotīnamīda kokristāla veidošanās var notikt arī no amorfās fāzes un reakcijas ātrums ir atkarīgs no temperatūras²²⁶.

1.11. Literatūras izvērtējums un turpmāko pētījumu iespējas

Izvērtējot literatūru, kura saistīta ar FAV kokristāliem, secināts, ka ievērojama pētījumu daļa veltīta šo savienojumu struktūru un fizikāli ķīmisko īpašību raksturošanai. Šo aspektu izpēte ir tieši saistīta ar izpratnes veidošanu par kokristālu izmantošanas iespējām farmācijā zāļu īpašību uzlabošanai, kas ir to galvenais iegūšanas mērķis. Vairāki autori ir pievērsušies arī kokristālu veidošanās izpētei, izvērtējot dažādus to ietekmējošos parametrus, cenšoties kokristālu iegūšanu optimizēt un izstrādāt jaunas iegūšanas metodes. Par spīti nemitīgi pieaugošajam ar kokristalizāciju saistīto pētījumu skaitam, joprojām daudzi kokristalizācijas aspekti nav līdz galam izprasti. Piemēram, kokristālu fizikāli ķīmisko īpašību izpēte parāda, ka kokristālu kušanas temperatūras var būt gan augstākas, gan zemākas par abu kokristāla komponentu kušanas temperatūrām, vai arī atrasties temperatūru intervalā starp tām^{170,228}. Mūsdienu literatūrā joprojām nav pieejams viennozīmīgs skaidrojums, kas sistītu kokristāla komponentu īpašības ar iegūtā kokristāla īpašībām. Līdzīgi, arī kokristālu veidošanās līdzšinējie izpētes rezultāti nav ļāvuši izprast visus kokristalizāciju veicinošos un limitējošos faktorus, līdz ar to kokristālu iegūšanu joprojām nav iespējams paredzēt. Literatūrā ir aprakstīta patvaļīga kokristalizācija^{96,229} un noskaidrots, ka to ietekmē relatīvais mitrums. Vienlaicīgi

aprakstīta arī kokristālu sadalīšanās mitruma ietekmē¹⁰². Līdz šim publicētie pētījumi piedāvā dažus kokkristalizācijas mehānismu skaidrojumus, taču neveido vienotu izpratni par dažādu ārēju apstākļu, piemēram, relatīvā mitruma, temperatūras, kā arī kokristāla komponentu īpašību lomu šajos mehānismos. Ir nepieciešami sistemātiski un padziļināti pētījumi, kas ļautu saistīt kokristāla komponentu īpašības, kokristāla kristālisko struktūru un fizikāli ķīmiskās īpašības. Padziļināti pētījumi nepieciešami arī, lai pilnveidotu izpratni par kokristālu veidošanās procesiem.

Sistemātisku pētījumu veikšanai piemēroti kokristālu veidotāji ir piesātinātās dikarbonskābes – tās jau iepriekš ir tikušas izmantotas, lai pētītu FAV fizikāli ķīmisko īpašību modificēšanas iespējas kokkristalizācijas ceļā^{173,175,230}. Dažas no piesātināto dikarbonskābju kā kokristālu veidotāju priekšrocībām ir to savstarpējā strukturālā līdzība, literatūrā pieejamā informācija par šo savienojumu fizikāli ķīmiskajām īpašībām un tieksme iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā kā protona donoriem. Pētījumi²⁵ parāda, ka karbonskābēm ir augsta kokkristalizācijas varbūtība (97%) ar piridīna gredzenu saturošiem savienojumiem, līdz ar to šādi savienojumi ir piemēroti kokkristalizācijai ar dikarbonskābēm. Kokristālu ar skābēm iegūšanai literatūrā veiksmīgi izmantoti tādi savienojumi kā nikotīnamīds^{186,220,231} un izoniazīds^{22,204,232,233}. Analizējot Kembridžas Kristalogrāfiskajā datubāzē²³ (versija 1.17) pieejamos datus, tika noteikts, ka izoniazīds veido kokristālus ar vairāk nekā 20 organiskajām skābēm, tajā skaitā piecām piesātinātajām dikarbonskābēm²² (malonskābi, dzintarskābi, glutārskābi, adipīnskābi, pimelīnskābi). Papildinot zināmo izoniazīda–karbonskābju kokristālu klāstu ar vairākiem jauniem kokristāliem, būtu iespējams iegūt sistēmu ar pietiekamu objektu skaitu pamatotu spriedumu izdarīšanai par kokristāla veidotāja īpašību ietekmi uz kokkristalizācijas procesu.

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izmantotie reaģenti un šķīdinātāji

- Izoniazīds, $C_6H_7N_3O$, Fluka, tīrība $\geq 99\%$, ražots Indijā;
- Nikotīnamīds, $C_6H_6N_2O$, Acros Organics, tīrība 99% , ražots Beļģijā;
- Benzoskābe, $C_7H_6O_2$, Реахим, ķīmiski tīra;
- Kanēļskābe, $C_9H_8O_2$, Реахим, ķīmiski tīra;
- Malonskābe, $C_3H_4O_4$, Реахим, ķīmiski tīra;
- Dzintarskābe, $C_4H_6O_4$, Реахим, ķīmiski tīra;
- Glutārskābe, $C_5H_8O_4$, Sigma Aldrich, tīrība $\geq 99\%$, ražots Japānā;
- Adipīnskābe, $C_6H_{10}O_4$, Союзреактив, ķīmiski tīra;
- Pimelīnskābe, $C_7H_{12}O_4$, Sigma Aldrich, tīrība $\geq 98\%$, ražots Ungārijā;
- Suberīnskābe, $C_8H_{14}O_4$, Sigma Aldrich, tīrība $\geq 98\%$, ražots Vācijā;
- Azelaīnskābe, $C_9H_{16}O_4$, Sigma Aldrich, tīrība $\geq 98\%$, ražots Ķīnā;
- Sebacīnskābe, $C_{10}H_{18}O_4$, Реахим, ķīmiski tīra;
- 4-aminosalicilskābe, $C_7H_7NO_3$, Sigma Aldrich, tīrība $\geq 99\%$, ražots Indijā.
- Ūdens (dejonizēts, izmantojot Adrona Laboratory Systems Crystal 5 dejonizatoru, ūdens elektrovadītspēja $\approx 0,01 \mu S$);
- Etanols, ražotājs SIA Jaunpagasts Plus, 96% ;
- Acetonitrils, piegādātājs SIA Enola, $\geq 99,5\%$;
- Etilacetāts, piegādātājs AS Grindeks, $\geq 99\%$;
- Hloroforms, piegādātājs AS Grindeks, $\geq 99,2\%$;
- Toluols, piegādātājs SIA Enola, $\geq 99,5\%$;
- 1,4-dioksāns, ražotājs Chempur, $\geq 99,7\%$;
- Metil-*terc*-butilēteris, piegādātājs Grindeks, $\geq 99,93\%$.

2.2. Vielu sagatavošana kokristalizācijas eksperimentiem

Pirms mehanokīmiskās, tvaikķīmiskās un termiskās kokristalizācijas eksperimentiem tajos izmantojamās vielas tika samaltas lodīšu dzirnavās, lai samazinātu daļiņu izmēru. Pieci gramī katras vielas tika samalti *Retsch MM301* lodīšu dzirnavās, izmantojot 10 mL nerūsējošā tērauda malšanas traukus ar vienu lodīti ($d = 1 \text{ cm}$) katrā traukā. Malšana tika veikta 10 minūtes ar 30 Hz frekvenci, un iegūtais produkts pēc malšanas relaksēts, vienu nedēļu uzglabājot

laboratorijas apstākļos (20–22 °C, aptuveni 40% RM). Pēc malšanas veikta paraugu frakcionēšana sijājot ar *Retsch* sietiem, un rezultātā izdalīta 75–150 µm frakcija.

2.3. FAV kokristālu meklējumi un iegūšana

2.3.1. FAV kokristālu meklējumi

Izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu ar karbonskābēm meklējumi veikti, kristalizējot no dažādiem organiskajiem šķīdinātājiem un šķīdinātāju maisījumiem, kā arī kopsamaļot lodīšu dzirnavās šķīdinātāja (etanols, acetonitrils) klātbūtnē. Kokristālu meklējumos iegūtie produkti analizēti rentgendifraktometriski (2.10. nodaļa). Lai noteiktu jaunas fāzes veidošanos, šīs difrakcijas ainās tika salīdzinātas ar tīru izejvielu difrakcijas ainām un to polimorfo formu difrakcijas ainām (iegūtas, simulējot no monokristāla datiem). Gadījumos, kad tika identificēta jauna fāze, produktam veikta arī termiskā analīze (2.11. nodaļa).

2.3.2. FAV kokristālu monokristālu iegūšana, kristalizējot no šķīduma

Izoniazīda–karbonskābju kokristāli

Lai iegūtu izoniazīda kokristālu monokristālus, tā komponenti karsējot tika izšķīdināti 5 mL šķīdinātāju maisījumā. Iegūtais šķīdums nofiltrēts un iztvaicēts laboratorijas apstākļos (22 °C temperatūrā, 50–60% RM), līdz izveidojās kristāliskas nogulsnes; tās tika nofiltrētas un izžāvētas laboratorijas apstākļos. Kristalizācijas apstākļi, vielu daudzumi un izmantotie šķīdinātāji doti 2.1 tabulā.

2.1. tabula

Vielu daudzumi un eksperimentālie apstākļi izoniazīda kokristālu iegūšanas eksperimentos, kristalizējot no šķīduma

Kokristāls	Kokristāla stehiometrija	Kokristāla veidotāja daudzums, mmol	Kokristāla veidotāja masa, mg	Šķīduma karsēšanas temperatūra, °C	Kristalizācijā izmantotais šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījums
Izoniazīds–benzoscābe	1:1	0,5	61,06	70	Acetonitrils/etanols (2:1)
Izoniazīds–kanēļskābe (kokristāla I un II polimorfā forma)*	1:1	0,5	74,08	70	Acetonitrils/etanols (2:1)

Vielu daudzumi un eksperimentālie apstākļi izoniazīda kokristālu iegūšanas eksperimentos, kristalizējot no šķīduma

Kokristāls	Kokristāla stehiometrija	Kokristāla veidotāja daudzums, mmol	Kokristāla veidotāja masa, mg	Šķīduma karsēšanas temperatūra, °C	Kristalizācijā izmantotais šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījums
Izoniazīds–kanēļskābe (kokristāla III polimorfā forma)	1:1	0,5	74,08	50	Etilacetāts
Izoniazīds–suberīnskābe (kokristāla I polimorfā forma)	2:1	0,25	43,6	70	Acetonitrils/etanols (2:1)
Izoniazīds–suberīnskābe (kokristāla II polimorfā forma)	2:1	0,25	43,6	50	Acetonitrils/metil- <i>terc</i> -butilēteris (1:1)
Izoniazīds–sebacīnskābe	2:1	0,25	50,6	70	Acetonitrils/etanols (2:1)

*tika iegūts kokristāla abu polimorfo formu (I un II) maisījums; abu formu monokristāli atdalīti manuāli, balstoties uz kristālu morfoloģiju.

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāls

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla (bezūdens formas) monokristāls iegūts, izšķīdinot 76,6 mg (0,5 mmol) 4-aminosalicilskābes un 61,1 mg (0,5 mmol) nikotīnamīda 5 mL acetonitrila 22 °C temperatūrā. Kristalizācija tika veikta 22 °C temperatūrā eksikatorā virs P₂O₅, lai novērstu kokristāla hidrāta veidošanos kristalizācijas laikā. Iegūti brūni, plāksnīšu veida kristāli.

Nicotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfā forma

Nicotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas monokristāls iegūts, kristalizējot 61,1 mg (0,5 mmol) nikotīnamīda un 61,1 mg (0,5 mmol) benzoscābes no etanola šķīduma (5 mL) laboratorijas apstākļos (22 °C temperatūrā).

2.3.3. *FAV kokristālu mehanokīmiska iegūšana*

Izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu mehanokīmiskā iegūšana tika veikta, izejvielas (FAV un kokristāla veidotāju) kopsamaļot lodīšu dzirnavās *Retsch MM301*.

Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu mehanokīmiskas kokristalizācijas pētīšana atkarībā no oglekļa atomu skaita skābes molekulā

Izoniazīda un piesātināto dikarbonskābju (malonskābe, dzintarskābe, glutārskābe, adipīnskābe, pimelīnskābe, suberīnskābe, azelaīnskābe, sebacīnskābe) mehāniski maisījumi mehanokīmijas eksperimentiem sagatavoti, iesverot stehiometriskus vielu daudzumus, lai to kopējā masa būtu 0,3774 g. Stehiometriskā attiecība izoniazīda maisījumos ar pāra skābēm (dzintarskābe, adipīnskābe, suberīnskābe, sebacīnskābe) un malonskābi bija 2:1, savukārt maisījumos ar nepāra skābēm (glutārskābi, piemelīnskābi, azelaīnskābi) tā bija 1:1. Šie maisījumi vispirms tika sajaukti ahāta piestā, viegli beržot, lai tos homogenizētu; pēc tam tiem uzņemtas pulvera rentgendifrakcijas ainas. Maisījumi tika ievietoti malšanas traukos kopā ar piecām dažāda izmēra lodītēm – divām lodītēm ar 7 mm diametru un trīs lodītēm ar 5 mm diametru. Kopsamalšana tika veikta 5 vai 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci, un tūlīt pēc malšanas eksperimenta beigām paraugiem veikta rentgendifraktometriskā analīze (2.10. nodaļa). Katram kokristalizācijas eksperimentam tika veikti trīs atkārtojumi.

Izoniazīda–karbonskābju kokristālu mehanokīmiska iegūšana šķīdinātāja klātbūtnē

Izoniazīda kokristālu mehanokīmiskā iegūšana veikta, lodīšu dzirnavās kopsamaļot 0,5 mmol izoniazīda ar 0,25 mmol dikarbonskābes (malonskābes, dzintarskābes, adipīnskābes, suberīnskābes, sebacīnskābes) vai ar 0,5 mmol karbonskābes (benzonskābes, kanēļskābes, glutārskābes, pimelīnskābes). Pirms kopsamalšanas izejvielām tika pievienoti ≈0,03 mL etanola vai acetoniitrila. Kopsamalšana veikta 1,5 mL malšanas traukos ar divām 5 mm nerūsējošā tērauda lodītēm katrā traukā ar 25 Hz frekvenci. Malšanas laiks bija atkarīgs no izmantotās skābes.

Izoniazīda–karbonskābju kokristālu mehanokīmiska iegūšana stabilitātes un šķīdības eksperimentiem

Izoniazīda kokristālu mehanokīmiskā iegūšana veikta, lodīšu dzirnavās kopsamaļot 5 mmol izoniazīda ar 2,5 mmol dikarbonskābes (malonskābes, dzintarskābes, adipīnskābes, suberīnskābes, sebacīnskābes) vai ar 5 mmol karbonskābes (benzonskābes, kanēļskābes, glutārskābes, pimelīnskābes). Pirms kopsamalšanas izejvielām tika pievienoti ≈0,06 mL etanola. Kopsamalšana veikta 5 mL malšanas traukos ar divām 10 mm nerūsējošā tērauda lodītēm 30 minūtes ar 25 Hz frekvenci. Malšanas produkti analizēti rentgendifraktometriki (2.10. nodaļa). Gadījumos, kad netika iegūts tīrs kokristāls, eksperimenti atkārtoti, papildzinot malšanas laiku līdz 45, 50 un 75 minūtēm.

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla un tā monohidrāta mehanokīmiska iegūšana

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens forma iegūta, kopsamaļot 0,5 mmol (76,6 mg) 4-aminosalicilskābes un 0,5 mmol (61,1 mg) nikotīnamīda 30 minūtes ar 30 Hz frekvenci. Malšana veikta 1,5 mL nerūsējošā tērauda malšanas traukos ar divām 5 mm lodītēm katrā traukā. Kopsamalšanas rezultātā iegūts kokristāla bezūdens un monohidrāta formu maisījums, kurš dehidratēts, uzglabājot eksikatorā virs P_2O_5 . Dehidratācijas rezultātā tika iegūta 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens forma.

Lai iegūtu 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrātu, malšanas rezultātā iegūtais abu formu maisījums ievietots eksikatorā ar paaugstinātu mitrumu (90% RM), kurš tika nodrošināts, izmantojot piesātinātu $BaCl_2$ šķīdumu. Eksperiments tika veikts 22 °C temperatūrā.

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfās formas mehanokīmiska iegūšana

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfā forma iegūta, kopsamaļot lodīšu dzirnavās 1 mmol (122,1 mg) nikotīnamīda un 1 mmol (122,1 mg) benzoscābes bez šķīdinātāja pievienošanas. Kopsamalšana veikta 5 mL nerūsējošā tērauda malšanas traukos ar divām 10 mm nerūsējošā tērauda lodītēm 30 minūtes ar 25 Hz frekvenci.

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās pētīšana šķīdinātāju klātbūtnē

Nikotīnamīda un benzoscābes mehanokīmiska kokristalizācija šķīdinātāja klātbūtnē un bez šķīdinātāja pievienošanas pētīta, kopsamaļot 1 mmol (122,1 mg) nikotīnamīda un 1 mmol (122,1 mg) benzoscābes lodīšu dzirnavās 5 mL malšanas traukos ar 25 Hz frekvenci 30 minūtes. Eksperimentos izmantotas piecas dažāda izmēra lodītes – divas lodītes ar 7 mm diametru un trīs lodītes ar 5 mm diametru. Pirms malšanas vielu maisījumam pievienoti ≈0,03 mL etanola, etilacetāta, metiletilketona, acetona, 1,4-dioksāna vai toluola.

2.3.4. FAV kokristālu ar karbonskābēm tvaikķīmiska iegūšana

FAV kokristālu ar piesātinātajām dikarbonskābēm tvaikķīmiska iegūšana

Lai tvaikķīmiski iegūtu izoniazīda kokristālus ar dikarbonskābēm, ahāta piestā viegli saberž 68,6 mg izoniazīda ar stehiometrisku daudzumu attiecīgās skābes (2.2. tab.). Iegūtie mehāniskie maisījumi tika pārnesti sverglāzītēs (10 mL), pulveri izklājot vienmērīgā plānā kārtiņā. Sverglāzītes ievietotas eksikatoros ar dažādiem šķīdinātājiem (ūdens, etanols, acetonitrils, etilacetāts, hloroforms, toluols), un paraugi izturēti šo šķīdinātāju tvaikos 22 °C

temperatūrā. Paraugiem pēc 4 un 24 stundām uzņemtas pulvera rentgendifrakcijas ainas. Katram eksperimentam veikti trīs atkārtojumi. Tika konstatēts, ka izoniazīda–malonskābes kokristāla veidošanos veicina pat gaisā esošais mitrums, tādēļ šī kokristāla paraugi pulvera rentgendifrakcijas ainu uzņemšanas laikā tika apklāti ar polietilēna plēvi. Paraugi pirms rentgendifraktometriskās analīzes veikšanas netika berzti, jo šķīdinātāja klātbūtne tvaikķīmijas eksperimenta paraugos varētu veicināt kokristāla veidošanos, mākslīgi palielinot kokristāla saturu paraugā.

2.2. tabula

Kokristālu veidotāju daudzumi tvaikķīmiskas izoniazīda un dikarbonskābju kokristalizācijas eksperimentos

Kokristāla veidotājs	Kokristāla stehiometrija	Kokristāla veidotāja daudzums, mmol	Kokristāla veidotāja masa, mg
Malonskābe	2:1	0,25	52,0
Dzintarskābe	2:1	0,25	29,5
Glutārskābe	1:1	0,5	66,1
Adipīnskābe	2:1	0,25	36,5
Pimelīnskābe	1:1	0,5	80,1
Suberīnskābe	2:1	0,25	43,6
Azelaīnskābe	1:1	0,5	94,1
Sebacīnskābe	2:1	0,25	50,6

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla (I formas) tvaikķīmiska iegūšana

Nikotīnamīds un benzoscābe kokristāla I polimorfā forma tika iegūta, kopsamaļot lodīšu dzirnavās 1 mmol (122,1 mg) nikotīnamīda un 1 mmol (122,1 mg) benzoscābes bez šķīdinātāja pievienošanas 5 mL nerūsējošā tērauda malšanas traukos ar divām 8 mm un trim 5 mm nerūsējošā tērauda lodītēm 30 minūtes ar 20 Hz frekvenci. Šis mehanokķīmiski aktivētais paraugs tika ievietots eksikatorā ar ūdens tvaikiem un izturēts tajos 24 °C temperatūrā 4 stundas.

2.3.5. FAV kokristālu iegūšana ar termiskajām metodēm

Kokristalizācija, izmantojot termomikroskopu

Izoniazīda–benzoscābes un nikotīnamīda–benzoscābes kokristālu iegūšana no to eitektiskā kausējuma veikta, izmantojot termomikroskopijas metodi. Eksperimentos lietots *Leica DM LS2* optiskais mikroskops, kurš aprīkots ar *Mettler Toledo FP 82 HT* karsto virsmu un *FP 90* temperatūras kontroles iekārtu. Pētījumi tika veikti 10 un 20 reižu lielā palielinājumā atkarībā no izvēlēto kristālu izmēriem. Kokristālu komponentu atsevišķi kristāliņi tika novietoti viens otram blakus uz termomikroskopa galdiņa priekšmetstikliņa un karsēti to eitektiskās

kušanas temperatūrā, līdz mikroskopā tika novērota kokristāla veidošanās. Kokristalizācijas process tika ierakstīts, izmantojot videokameru.

Kokristalizācija, izmantojot termiskās analīzes metodes

Izoniazīda–dikarbonskābju un nikotīnamīda–benzoscābes kokristālu eitektiskās temperatūras noteiktas, pagatavojot izejvielu mehāniskus maisījumus un tiem veicot DTA vai DSK analīzes (skatīt 2.11. nodaļu). Eitektiskās kušanas un kokristālu kušanas temperatūras noteiktas no derivatogrammās novēroto endotermisko efektu maksimumu vērtībām.

Kokristalizācija, izmantojot rentgendifraktometrijas metodi kontrolētas temperatūras apstākļos

Izoniazīda–dikarbonskābju termiskās kokristalizācijas eksperimenti tika veikti, izmantojot ar termokameru aprīkotu pulvera rentgendifraktometru *Bruker AXS D8 Discover D8* (2.10.2. nodaļa). Izoniazīda un dikarbonskābju mehāniskie maisījumi tika pagatavoti, ahāta pietā samaisot 68,6 mg izoniazīda ar stehiometrisku daudzumu attiecīgās skābes (2.2. tab.). Pagatavotie maisījumi tika ievietoti difraktometra termokamerā un izturēti temperatūrā, kas atbilst attiecīgā kokristāla eitektiskajai temperatūrai (izoniazīda–malonskābes kokristālam 65 °C, izoniazīda–dzintarskābes kokristālam 124 °C, izoniazīda–glutārskābes kokristālam 82 °C, izoniazīda–adipīnskābes kokristālam 116 °C, izoniazīda–pimelīnskābes kokristālam 94 °C, izoniazīda–suberīnskābes kokristālam 117 °C, izoniazīda–azelaīnskābes kokristālam 87 °C, izoniazīda–sebacīnskābes kokristālam 112 °C), periodiski uzņemot pulvera difrakcijas ainas. Eksperimenti tika turpināti, līdz parauga sastāvs vairs nemainījās (netika novērotas izmaiņas pulvera rentgendifrakcijas ainu refleksu intensitātēs).

2.4. Benzoscābes sublimācijas pētīšana laboratorijas apstākļos

Benzoscābes sublimācija tika pētīta laboratorijas apstākļos (22 °C temperatūrā, 50% RM), izmantojot optisko mikroskopu *Leica DM LS2*. Benzoscābes paraugs (100 mg) tika samalts lodīšu dzirnavās (*Retsch M400*) 5 mL nerūsējošā tērauda malšanas traukā ar 20 Hz frekvenci 5 minūtes, izmantojot vienu 10 mm nerūsējošā tērauda lodīti katrā malšanas cilindrā. Paraugs pēc malšanas nekavējoties tika novietots uz mikroskopa priekšmetstikliņa un tam periodiski uzņemtas mikrofotogrāfijas.

2.5. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās kinētika

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās kinētika pētīta, kopsamaļot 274,3 mg izoniazīda ar 244,2 mg benzoscābes. Malšana veikta lodīšu dzirnavās *Retsch MM301* 5 mL nerūsējošā tērauda traukos, izmantojot divas nerūsējošā tērauda lodītes ar

7 mm diametru un trīs lodītes ar 5 mm diametru. Informācija par kinētikas eksperimentu apstākļiem apkopota 2.3 tabulā.

2.3. tabula

Izoniazīda un benzoscābes mehanokīmiskas kokristalizācijas eksperimentu apstākļi

Malšanas frekvence, Hz	Kinētikas eksperimentu laika intervāls, min
30	5–50
25	5–100
20	5–200

Pirms ievietošanas lodīšu dzirnavās, abas kokristāla izejvielas samaisītas kopā ahāta pietā, lai iegūtu homogēnu maisījumu. Kinētikas eksperimentu produktiem pēc kopsamalšanas nekavējoties uzņemtas pulvera difrakcijas ainas, izmantojot pulvera rentgendifraktometru *Bruker AXS D8 Advance* ar 2.10. nodaļā aprakstītajiem parametriem.

2.6. FAV kokristālu veidošanās kinētika izejvielu maisījumos

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās kinētika mehanokīmiski aktivētā izejvielu maisījumā

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās mehanokīmiski aktivētā izejvielu maisījumā pētīta, izmantojot paraugus, kuri iegūti, kopsaberžot izejvielas (274,3 mg izoniazīda un 244,2 mg benzoscābes) 5 minūtes lodīšu dzirnavās 5 mL nerūsējošā tērauda traukos ar piecām atšķirīga izmēra lodītēm – divām 7 mm un trīs 5 mm (malšanas frekvence dota 2.4 tabulā). Aktivētie paraugi analizēti rentgendifraktometriski (2.10 nodaļa) 2.4 tabulā norādītajos apstākļos. Pulvera rentgendifraktometrijas datiem veikta fāžu sastāva analīze, izmantojot Rītvelda metodi (skatīt 2.10.1 nodaļu).

2.4. tabula

Pulvera rentgendifraktometra mitruma kamerā veikto izoniazīda–benzoscābes kokristalizācijas kinētikas pētījumu eksperimentu apstākļi

Eksperimenta temperatūra, °C	Malšanas frekvence, Hz	Eksperimenta relatīvais mitrums, %
35	20	60 ± 2;
40	20	60 ± 2; 70 ± 2; 80 ± 2
	25	60 ± 2; 70 ± 2; 80 ± 2
	30	60 ± 2
45	20	60 ± 2
50	20	60 ± 2
55	20	60 ± 2

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta veidošanās no izejvielām kinētika

Kokristāla monohidrāta veidošanās no izejvielām tika pētīta, izmantojot *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas eksperimentus (2.10 nodaļa). Mērījumi tika veikti 30 °C temperatūrā 70 ± 2 ; 80 ± 2 ; $90 \pm 2\%$ RM. Paraugs analīzēm tika sagatavots, ahāta piestā viegli samaisot 61,1 mg nikotīnamīda un 76,6 mg 4-aminosalicilskābes. Šim maisījumam atkarībā no laika tika uzņemtas difrakcijas ainas, kurām veikta fāžu sastāva analīze, izmantojot Ritvelda metodi (skatīt 2.10.1 nodaļu). Iegūtie kinētikas dati analizēti, izmantojot literatūrā pieejamo cietfāžu kinētikas modeļu integrālās formas (P1 tabula 1. pielikumā). Katra kinētiskā modeļa atbilstība izvērtēta, ņemot vērā R^2 vērtību un eksperimentālo punktu izkliedes veidu.

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas kinētika

Aptuveni 100 mg mehanoķīmiski pagatavota un dehidratēta 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla parauga tika ievietoti difraktometra mitruma kamerā (2.10. nodaļa). Mērījumi veikti 40 ± 2 ; 50 ± 2 ; 70 ± 2 ; $80 \pm 2\%$ RM, 30 °C temperatūrā. Iegūtajiem pulvera rentgendifrakcijas datiem ar Ritvelda metodi (2.10.1 nodaļa) noteikts fāžu sastāvs un veikta kinētikas datu analīze.

2.7. Izoniazīda un benzoscābes kokristalizācija sausā gaisā paaugstinātā temperatūrā

Lai noteiktu, vai izoniazīda un benzoscābes kokristalizācija var notikt arī bez šķīdinātāja tvaika klātbūtnes, tika veikti kokristalizācijas eksperimenti sausā gaisā. Izoniazīda un benzoscābes 1:1 mehāniska maisījuma (68,6 mg izoniazīda un 61,0 mg benzoscābes) paraugi tika ievietoti eksikatoros virs P_2O_5 ($\approx 0\%$ RM) un izturēti paaugstinātā temperatūrā (30, 50 un 70 °C). Pēc 24 stundām paraugiem tika uzņemtas difrakcijas ainas. Pēc tam paraugi tika ievietoti atpakaļ eksikatoros un izturēti sausā gaisā līdz vienam mēnesim, periodiski tiem uzņemot difrakcijas ainas.

2.8. FAV kokristālu fizikāli ķīmisko īpašību izpēte un raksturošana

Izoniazīda kokristālu šķīdības noteikšana ūdenī

Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju, izoniazīda–benzoscābes un izoniazīda–kanēļskābes kokristālu šķīdība noteikta, suspendējot 2–4 g katra kokristāla 5 mL dejonizēta ūdens. Suspensijas tika maisītas 4 un 16 stundas laboratorijas temperatūrā (22 ± 1 °C), izmantojot orbitālo kratītāju *Biosan Multi-Shaker PSU 20*. Pēc tam katrs paraugs tika nofiltrēts un no tā paņemti trīs paraugi (katra parauga tilpums – 1 mL), kuri atšķaidīti līdz 100 mL un izmantoti kokristālu šķīdības noteikšanai. Izšķīdušā kokristāla koncentrācija tika noteikta ar

UV/vis spektrometru *Perkin Elmer Lambda 25*. Mērījumos lietotas 1,0 cm kvarca kivetes. Visu analizējamo kokristālu paraugu šķīdumiem tika uzņemti absorbcijas spektri 200–600 nm viļņa garumu intervālā. Visu izoniazīda kokristālu absorbcijas spektru maksimums atbilda 270 nm, un šis viļņa garums izvēlēts kokristālu koncentrācijas noteikšanai. Katram kokristālam UV/vis spektrometriskie mērījumi veikti piecos atkārtojumos.

Katram no analizējamajiem kokristāliem tika iegūta atsevišķa kalibrēšanas līkne, kura izmantota kokristāla koncentrācijas noteikšanai analizējamos paraugos. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu šķīdumu kalibrēšanas paraugi sagatavoti, izšķīdinot zināmu daudzumu kokristāla dejonizētā ūdenī un mērot šo šķīdumu UV/vis absorbcijas vērtības. Iegūtās absorbcijas vērtības izmantotas kalibrēšanas grafiku konstruēšanai. Sausā atlikuma fāžu sastāvs tika analizēts, izmantojot pulvera rentgendifraktometrisko analīzi (2.10 nodaļa).

FAV kokristālu kušanas temperatūru noteikšana

Kušanas temperatūras izoniazīda un nikotīnamīda kokristāliem tika noteiktas gan ar DTA, gan DSK metodi mehanokīmiskā ceļā iegūtiem izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu paraugiem. Paraugu iegūšana ir aprakstīta 2.4.5. nodaļā, savukārt termiskās analīzes apstākļi doti 2.12. nodaļā.

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla sorbcijas–desorbcijas izotermas iegūšana

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla sorbcijas–desorbcijas izoterma iegūta, ievietojot sverglāzītes ar ≈ 100 mg pulverveida parauga slēgtos eksikatoros ar atšķirīgiem relatīvajiem mitrumiem 30 °C temperatūrā. Relatīvā mitruma nodrošināšanai eksikatoros tika izmantoti piesātināti sāļu šķīdumi (skat. 2.5. tab.).

2.5. tabula

Sorbcijas–desorbcijas izotermas iegūšanai izmantotie piesātinātie sāļu šķīdumi un tiem atbilstošie relatīvie mitrumi²³⁴ 30 °C temperatūrā

Sāls	Relatīvais mitrums, %
LiBr·2H ₂ O	6
LiCl·H ₂ O	11
CH ₃ COOK	22
CaCl ₂ ·6H ₂ O	29
NaI·2H ₂ O	36
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	51
NaBr·2H ₂ O	56
KI	68
NH ₄ Cl	78
BaCl ₂ ·2H ₂ O	89

Kokristāla masas izmaiņas noteiktas, izmantojot analītiskos svarus *Boeco* ($\pm 0,1$ mg). Svēršana atkārtota, līdz kokristālu masa vairs nemainījās. Kopējais sorbcijas–desorbcijas eksperimenta ilgums – 2 nedēļas. Sorbcijas–desorbcijas pētījumos iegūtajiem produktiem veikta pulvera rentgendifrakcijas analīze, lai noteiktu fāžu sastāvu.

Izoniazīda un karbonskābju kokristālu stabilitātes noteikšana, ilgstoši uzglabājot 75% RM, 30 °C temperatūrā

Izoniazīda un karbonskābju (benzoscābe, kanēļskābe, malonskābe, dzintarskābe, glutārskābe, adipīnskābe, pimelīnskābe, suberīnskābe, sebacīnskābe) kokristālu stabilitāte tika pētīta, ilgstoši uzglabājot apmēram 100 mg pulverveida parauga (iegūti mehanoķīmiski, skatīt 2.3.3. nodaļu) atvērtās sverglāzītēs eksikatorā ar 75% relatīvo mitrumu 30 °C temperatūrā. Paraugu fāžu sastāvs periodiski tika analizēts, izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas metodi. Paraugu tīrība stabilitātes eksperimenta beigās tika noteikta sadarbībā ar Dr.chem. A. Podjavu, izmantojot augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju (AEŠH).

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējās relatīvās stabilitātes noteikšana

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējā relatīvā stabilitāte pētīta, abu formu 1:1 maisījumu (20 mg : 20 mg) ahāta pietā viegli saberžot ar etanolu, un šķīdinātāju iztvaicējot laboratorijas apstākļos 22 °C temperatūrā. Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I polimorfā forma stabilitātes eksperimentam tika iegūta, kristalizējot no etanola (2.3.1. nodaļa), savukārt II polimorfā forma tika iegūta mehanoķīmiski, kopsamaļot etanola klātbūtnē (2.3.3. nodaļa). Iegūtais stabilitātes eksperimenta produkts analizēts ar pulvera rentgendifraktometrijas metodi (2.10. nodaļa). Parauga apstrāde atkārtota divas reizes.

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējās relatīvās stabilitātes noteikšana

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējā relatīvā stabilitāte tika novērtēta, kokristāla abu formu (I un II) 1:1 maisījumu (aptuveni 100 mg pulverveida parauga, iepresēts stikla kivetē) uzglabājot laboratorijas apstākļos (22 °C temperatūrā, 50–60% RM) 2 nedēļas un periodiski uzņemot tam pulvera rentgendifrakcijas ainas. Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla I forma tika iegūta, izmantojot tvaikķīmisko metodi etanola tvaikos (2.3.4. nodaļa), savukārt II forma – ar mehanoķīmisko metodi (2.3.3. nodaļa)

Izoniazīda–glutārskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējās relatīvās stabilitātes noteikšana

Izoniazīda–glutārskābes kokristāla polimorfo formu relatīvā stabilitāte tika noteikta, 100 mg mehanokīmiski iegūta (192,7 mg izoniazīda un 185,7 mg glutārskābes samaļot 5 mL nerūsējošā tērauda traukos ar 25 Hz frekvenci 30 minūtes) abu formu maisījuma pietā viegli saberžot ar $\approx 0,03$ mL acetonitrila un pēc tam iztuot acetonitrila tvaikos vienu diennakti. Iegūtais produkts tika analizēts rentgendifraktometriki.

Nikoīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu savstarpējās relatīvās stabilitātes noteikšana

Nikoīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu (I, II, III un IV) savstarpējā relatīvā stabilitāte pētīta, jebkuru divu formu 1:1 maisījumu ahāta pietā viegli saberžot ar etanolu un šķīdinātāju iztvaicējot laboratorijas apstākļos 22 °C temperatūrā. Iegūtais produkts analizēts ar pulvera rentgendifraktometrijas metodi. Parauga apstrāde atkārtota divas reizes.

2.9. FAV kokristālu un to kristālisko formu kristāliskās struktūras noteikšana

Monokristāla rentgenstruktūranalīze veikta ar *Nonius Kappa CCD* difraktometru. Monokristāla difrakcijas ainas iegūtas, izmantojot Mo K_{α} starojumu ($\lambda=0,71073$ Å). Mērījumi veikti 173 K temperatūrā, kas nodrošināta, izmantojot *Oxford Cryosystems Cryostream Plus* dzesēšanas iekārtu. Rentgenstruktūranalīzei izmantoto kokristālu monokristālu apraksts, izmēri un struktūru Kembridžas Kristalogrāfisko Datu Centra (*Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC*) numuri doti 2.6 tabulā.

2.6. tabula

Rentgenstruktūranalīzei izmantoto FAV kokristālu monokristālu apraksts un struktūrām piešķirtie CCDC numuri

Kokristāls	Monokristāla izmērs, mm	Monokristāla apraksts	CCDC numurs
Izoniazīda–benzoscābes kokristāls	0,3×0,3×0,05	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	890180
Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāls	0,3×0,1×0,1	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	890181
Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I polimorfā forma	0,3×0,1×0,05	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	890182
Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla II polimorfā forma	0,2×0,2×0,05	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	–
Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla I polimorfā forma	0,3×0,3×0,25	dzeltens paralēlskalda formas kristāls	890183

**Rentgenstruktūranalīzei izmantoto FAV kokristālu monokristālu apraksts un
strukturām piešķirtie CCDC numuri**

Kokristāls	Monokristāla izmērs, mm	Monokristāla apraksts	CCDC numurs
Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla II polimorfā forma	0,2×0,1×0,05	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	890184
Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla III polimorfā forma	0,5×0,5×0,4	dzeltens prizmveida kristāls	987640
4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāls	0,5×0,4×0,2	brūns prizmveida kristāls	933429
Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfā forma	0,5×0,4×0,1	bezkrāsains plāksnītes veida kristāls	–

Iegūtie dati apstrādāti, izmantojot *Bruker Denzo & XdisplayF/Scalepack*²³⁵ programmu kompleksu. Veikta Lorenca polarizācijas korekcija, taču netika veikta absorbcijas korekcija. Kristāliskās struktūras noteiktas ar *Shelxs97*¹⁰³ un *Shelxt*²³⁶ programmām, optimizētas – ar *Shelxl97*¹⁰³ un *Shelxl*²³⁷ programmu, izmantojot *Shelxle* grafisko interfeisu²³⁸. Ūdeņraža atomu pozīcijas optimizētas, izmantojot „jātnieka”²³⁹ modeli. Ūdeņraža atomu pozīcijas optimizētas izotropiski ar 1,2 faktoru attiecībā pret atomiem, ar kuriem tie saistīti. Kristālisko struktūru analīze un starpmolekulāro saišu ģeometrijas parametru noteikšana veikta ar programmām *Platon*²⁴⁰ un *Mercury 3.3*²⁴¹. Datorprogrammas *Mercury 3.3*²⁴¹ un *Ortep-3*²⁴² izmantotas, lai sagatavotu kristālisko struktūru attēlus. Molekulu leņķi un saišu garumi kokristālu struktūrās tika analizēti ar programmu *CCDC Mogul*²⁴³ un noskaidrots, ka tie atbilst Kembridžas Kristalogrāfiskajā datubāzē (versija 1.17, 2015, atjaunināta 2015. g. maijā²³) pieejamajām vidējām vērtībām līdzīgās struktūrās.

2.10. Pulvera rentgendifraktometrija

Kokristālu meklējumu, mehanokīmisko eksperimentu, tvaikķīmijas eksperimentu un stabilitātes eksperimentu produkti tika analizēti, izmantojot *Bruker AXS D8 Advance* pulvera rentgendifraktometru, kurš aprīkots ar *LynxEye* pozīcijas jutīgo detektoru. Difraktometra goniometra rādiuss – 217,5 mm.

Termokīmiskā izoniazīda kokristalizācija ar piesātinātajam dikarbonskābēm tika pētīta, izmantojot *Bruker AXS D8 Discover* difraktometru, kurš aprīkots ar *MRI* termokameru. Difraktometra goniometra rādiuss – 330 mm.

* „Jātnieka” modelī ūdeņraža atomu pozīcijas optimizē, piesaistot tās neūdeņraža atomiem nemainīgā attālumā.

Kokristalizācijas kinētika mehanokīmiski aktivētos izoniazīda–benzoscābes un nikotīnamīda–benzoscābes maisījumu paraugos pētīta, izmantojot *Bruker AXS D8 Discover* difraktometru, kurš aprīkots ar MRI mitruma kameru un iekārtu mitruma un temperatūras kontrolei kamerā. Izvēlētais mitrums tika nodrošināts, izmantojot slāpekļa/ūdens tvaika plūsmu.

Visos pulvera rentgendifraktometrijas mērījumos izmantots vara starojums ar $\lambda=1,54184$ Å, anodstrāva – 40 mA un anodspriegums – 40 kV. Difraktogrammas uzņemtas ar skenēšanas ātrumu $0,1 \text{ s}\cdot\text{solis}^{-1}$ 2θ apgalā no 3 līdz 35°. Izmantotas 0,6 ° diverģences spraugas un 4,0 ° Sollera spraugas, kā arī 6,8 ° pretizkliedes sprauga un 0,020 mm K_{β} filtrs.

2.10.1. Pulvera rentgendifraktometrijas datu kvantitatīvā analīze

Pulvera rentgendifraktometrijas datu kvantitatīvā analīze veikta ar Ritvelda metodi¹¹⁵, izmantojot Bruker TOPAS 4.2¹¹⁹ programmu un fundamentālo parametru pieeju. Kvantitatīvajā analīzē izmantoti kokristālu un to izejvielu kristālisko struktūru dati, kuri iegūti monokristāla rentgenstruktūranalīzes rezultātā vai no Kembridžas Kristalogrāfiskās datubāzes²³ (2.7 tabula).

2.7. tabula

Kvantitatīvajai fāžu analīzei izmantoto FAV kokristālu un izejvielu kristālisko struktūru CCDC un CSD DOI numuri

Savienojums	CSD references kods	CSD DOI
Izoniazīds	INICAC01	–
Benzoscābe	BENZAC01	–
Izoniazīda–benzoscābes kokristāls	SETRIU	10.5517/ccyw9jm
Malonskābe	MLNAC	–
Izoniazīda–malonskābes kokristāls	FADGEY	10.5517/cct1qvd
Dzintarskābe	SUCACB02	–
Izoniazīda–dzintarskābes kokristāls	FADGIC	10.5517/cct1qwf
Glutārskābe	GLURAC	–
Izoniazīda–glutārskābes kokristāls	FADGOI	10.5517/cct1qxcg
Adipīnskābe	ADIPAC	–
Izoniazīda–adipīnskābes kokristāls	FADGUO	10.5517/cct1qyh
Pimelīnskābe	PIMELA03	–
Izoniazīda–pimelīnskābes kokristāls	FADHAV	10.5517/cct1qzj
Suberīnskābe	SUBRAC01	–
Izoniazīda–suberīnskābes kokristāls	SETRUG	10.5517/ccyw9mq
Azelaīnskābe	AZLEAC	–
Sebacīnsābe	SEBAAC	–
Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāls	SETROA	10.5517/ccyw9hl
Nikotīnamīds	NICOAM	–
4-aminosalicilskābe	AMSALA01	–
Nikotīnamīda–4aminosalicilskābes kokristāls	OFUYIZ	10.5517/cc10b9m8

Kvantitatīvajai fāžu analīzei izmantoto FAV kokristālu un izejvielu kristālisko struktūru CCDC un CSD DOI numuri

Savienojums	CSD references kods	CSD DOI
Nikotīnamīda–4aminosalicilskābes kokristāla monohidrāts	XICRAE	10.5517/cczpkpw
Nikotīnamīda–dzintarskābes 2:1 kokristāls	DUZPAQ	10.5517/ccvjqvx
Nikotīnamīda–glutārskābes 1:1 kokristāls	NUKYEY	10.5517/ccrbk1n
Nikotīnamīda–adipīnskābes 2:1 kokristāls	NUKYIC	10.5517/ccrbk2p
Nikotīnamīda–adipīnskābes 2:1 kokristāls	NUKYOI	10.5517/ccrbk3q
Nikotīnamīda–pimelīnskābes 1:1 kokristāls	NUKYUO	10.5517/ccrbk4r
Nikotīnamīda–suberīnskābes 2:1 kokristāls	NUKZAV	10.5517/ccrbk5s
Nikotīnamīda–suberīnskābes 2:1 kokristāls	NUKZEZ	10.5517/ccrbk6t
Nikotīnamīda–azelaīnskābes 1:1 kokristāls	NUKZID	10.5517/ccrbk7v
Nikotīnamīda–sebacīnskābes 2:1 kokristāls	NUKZOJ	10.5517/ccrbk8w

Kvantitatīvās analīzes laikā veikta elementāršūnas parametru optimizācija, lai kompensētu temperatūras neatbilstības ietekmi. Optimizācijā iekļauti arī korekcijas parametri parauga nobīdei, Lorenca polarizācijai un parauga absorbcijai. Pulvera rentgendifrakcijas ainas fons aprakstīts ar 3. pakāpes Čebiševa polinomu. Mērījumu laikā netika novērotas fona līnijas izmaiņas un pieņemts, ka amorfā fāze eksperimenta laikā neveidojas, izņemot izoniazīda–glutārskābes kokristālu, kurš malšanas laikā daļēji amorfizējās (šajā gadījumā noteikts kristālisko fāžu relatīvais saturs paraugā).

Pulvera rentgendifrakcijas ainas, kuras iegūtas kinētiskas eksperimentos, sniedz informāciju par parauga kristālisko fāžu vidējo sastāvu difrakcijas ainas uzņemšanas laikā. Pieņemts, ka Ritvelda analīzes rezultātā iegūtie kvantitatīvie dati atbilst difrakcijas ainas uzņemšanas laika viduspunktam.

2.10.2. FAV kokristālu kristāliskās struktūras noteikšana no pulvera rentgendifrakcijas datiem

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfā forma

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskā struktūra tika noteikta no pulvera rentgendifrakcijas datiem, kuri tika uzņemti, izmantojot *Bruker AXS D8 Discover* difraktometru ar vara starojumu ($\lambda=1,54184$ Å). Paraugu difrakcijas ainas uzņemšanai tika sagatavots, iepriekš saberztu kokristāla pulveri ievietojot stikla kapilārā ar 0,5 mm diametru un 0,01 mm sieniņu biezumu. Kapilārs uzņemšanas laikā tika griezts ar ātrumu 60 apgriezieni minūtē, lai novērstu dominējošās orientācijas efektus. Fona līnijas samazināšanai tika izmantots “stara nazis”. Starojums tika monohromatizēts, izmantojot Gobela spoguļi (Göbel mirror).

Papildus tika lietotas arī Sollera spraugas un 0,6 mm diverģences spraugas. Tika ierakstītas 36 difrakcijas ainas 2θ intervālā no 4,5 līdz 70° ar $0,01^\circ$ soli.

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfās formas pulvera difrakcijas ainas indeksēšana, struktūras noteikšana un optimizācija ar Ritvelda metodi tika veikta, izmantojot *Expo2014*²⁴⁴ lietotni. Šūnas parametri tika noteikti ar *N-Treor09*²⁴⁵ metodi, izmantojot 4,5– 40° 2θ intervālā esošos 20 intensīvākos refleksus. Elementāršūnas un difrakcijas ainas parametru optimizācija tika veikta, lietojot Le Baila metodi. Difrakcijas ainas fons aprakstīts ar Čebiševa polinomu, savukārt refleksi – ar Pīrsona VII (Pearson VII) funkcijām.

Kristāliskās struktūras noteikšanā tika izmantoti literatūrā²² pieejamie izoniazīda–adipīnskābes kokristāla (I formas) kristāliskās struktūras dati, no kuriem iegūta sākuma informācija par molekulu ģeometriju. Ritvelda optimizācijā tika iekļauti režģa parametri, izotropiskās termiskās vibrācijas, kā arī dominējošā orientācija, izmantojot Marča-Dollases (*March-Dollase*) modeli. Iegūtajai kristāliskajai struktūrai tika veikta ģeometrijas optimizācija ar programmu *Quantum Espresso*²⁴⁶, izmantojot blīvuma funkcionālās teorijas metodi (DFT, density functional theory).

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāls

Lai noteiktu nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfās formas kristālisko struktūru no pulvera rentgendifrakcijas datiem, 100 μm dziļā kivetē iepresētam pulverveida paraugam ar *Bruker AXS D8 Advance* difraktometru Bregu-Brentano ģeometrijā tika uzņemta rentgendifrakcijas aina. Tika izmantots vara starojums ($\lambda=1,54184 \text{ \AA}$), un rentgendifrakcijas aina uzņemta 2θ intervālā no 3 līdz 90° ar skanēšanas ātrumu 10 s uz soli, soļa lielums $0,01^\circ$. Tika lietotas 4 cm Sollera spraugas un 0,6 mm diverģences spraugas. Indeksēšana un elementāršūnas parametru optimizācija veikta, izmantojot programmu *Bruker Topas 4.2*¹¹⁹. Difrakcijas ainas parametru optimizācija tika veikta, lietojot Le Baila metodi. Difrakcijas ainas fons aprakstīts ar trešās pakāpes Čebiševa polinomu. Difrakcijas refleksu profila funkcijas tika aprēķinātas ar fundamentālo parametru metodi.

Kristāliskā struktūra tika noteikta ar programmu *Dash*²⁴⁷, izmantojot simulētās atdzesēšanas (*simulated annealing*) metodi. Sākuma informācija par nikotīnamīda un benzoscābes molekulu ģeometriju tika iegūta no nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas kristāliskās struktūras, kura noteikta no monokristāla datiem. Iegūtā kristāliskā struktūra tika optimizēta ar Ritvelda metodi, izmantojot programmu *Bruker Topas 4.2*¹¹⁹.

2.11. Termiskā analīze

Paraugu diferenciālā termiskā analīze un termogravimetrija veikta ar *SEIKO Extar 6000 TG/DTA 6300* iekārtu. Pulverveida kokristālu paraugi karsēti vaļējos alumīnija kausiņos gaisa atmosfērā ar ātrumu $10\text{ }^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$. Iesvara masa ir 4–10 mg.

Diferenciālās skenējošās kalorimetrijas mērījumi veikti, izmantojot *Perkin Elmer STA 6000* kalorimetru. Paraugi (15–20 mg) karsēti vaļējos alumīnija kausiņos ar karsēšanas ātrumu $10\text{ }^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$ slāpekļa atmosfērā (slāpekļa plūsma $20,0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

Modulētās temperatūras diferenciālās skenējošās kalorimetrijas mērījumi tika veikti, izmantojot *Thermal Analysis Q2000 V24.10* instrumentu. Paraugi (≈ 5 mg) tika karsēti noslēgtos alumīnija kausiņos. Mērījumi tika veikti, modulējot temperatūru bez dzesēšanas (tikai sildot (*only heating* režīms)) ar $0,318\text{ }^{\circ}\text{C}$ modulācijas intervālu un 60 s periodu. Karsēšanas lineārais ātrums $2\text{ }^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$.

Maltu un relaksētu izoniazīda paraugu kušanas entalpijas noteikšana

Izoniazīds (0,2743 g) tika samalts *Retsch M400* lodīšu dzirnavās, izmantojot 5 mL tērauda traukus ar vienu 10 mm lodīti katrā malšanas traukā. Malšana veikta 30 min ar 30 Hz frekvenci. Paraugs (≈ 5 mg) tūlīt pēc malšanas tika ievietots alumīnija kausiņā un nosegts ar alumīnija vāciņu un pēc iespējas ātri ievietots *Thermal Analysis Q2000 V24.10* DSK iekārtā. Tad paraugs tika strauji uzsildīts līdz $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, lai izvairītos no relaksācijas norises lēnas sildīšanas laikā. DSK līkne tika uzņemta ar ātrumu $2,0\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ temperatūru intervālā no 150 līdz $195\text{ }^{\circ}\text{C}$ slāpekļa atmosfērā. Eksperiments tika atkārtots trīs reizes.

DSK analīzei neizmantotais samaltā izoniazīda paraugs tika atstāts laboratorijas apstākļos ($22\text{ }^{\circ}\text{C}$, 50% RM) relaksēties 4 stundas. Pēc 4 stundām paraugam tika veikts MT-DSK mērījums. Vispirms paraugs tika dzesēts līdz $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ un tad ar ātrumu $2,0\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ uzņemta DSK līkne temperatūru intervālā no -20 līdz $195\text{ }^{\circ}\text{C}$ slāpekļa atmosfērā.

2.12. Dinamiskā tvaika sorbcija

Izoniazīda–benzoksābes mehāniskā maisījuma ūdens sorbcija un desorbcija kokristalizācijas laikā tika novērtēta, ar *Thermal Analysis Q 5000 SA* dinamiskā tvaika sorbcijas (DTS) instrumentu uzņemot sorbcijas–desorbcijas izotermas. Mērījumi tika veikti 30 , 40 un $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā relatīvā mitruma intervālā no 5 līdz 95% ar 5% soli; katra sorbcijas soļa ilgums bija 60 minūtes. Pirms sorbcijas izotermas uzņemšanas paraugs tika žāvēts vienu stundu $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā sausā gaisā. Līdzīgi $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā uzņemtas sorbcijas–desorbcijas izotermas arī izoniazīdam un benzoksābei.

2.13. Skenējošā elektronu mikroskopija

SEM mērījumi tika veikti frakcionētiem izoniazīda, nikotīnamīda un benzoscābes paraugiem ar daļiņu izmēru 75–150 μm , kā arī izoniazīda, nikotīnamīda un benzoscābes paraugiem, kuri papildus malti ar 30 Hz frekvenci 5 minūtes. Šo paraugu kristālu izmēri un morfoloģija tika analizēti, izmantojot skenējošo elektronu mikroskopu *JEOL JSM-5900 LV SEM*. Mērījumos izmantots primārais atstarotais elektronu starojums. Attālums līdz paraugam – 9 mm, spriegums – 20 kV. Pirms analīzes paraugi 22 °C temperatūrā argona atmosfērā tika pārklāti ar plānu zelta kārtiņu.

2.14. Atomspēka mikroskopija

Mitruma ietekme uz izoniazīda kristālu vismas īpašībām pētīta sadarbībā ar Dr. E. Roundu (*A. Round*) Austrumanglijas Universitātē, izmantojot atomspēka mikroskopiju. Lai novērtētu mitruma ietekmi uz virsmas īpašībām, atomspēka mikroskopijas iekārtai *JPK 00642 (Top View Optics)* tika izveidota mitruma kamera (P3 attēls 3. pielikumā). Mitruma nodrošināšanai eksperimenta laikā tika izmantoti piesātinātu sāļu šķīdumi – kālija acetāts (75–85% RM) un nātrija hlorīda/kālija hlorīda 1:3 maisījums (25–35% RM). Mitrums un temperatūra tika mērīti, izmantojot *Fischer Scientific Humidity/Temperature Pen* mitruma mērīšanas ierīci.

Lai izpētītu, vai paaugstinātā mitrumā benzoscābes klātbūtnē notiek izmaiņas uz izoniazīda virsmas, izoniazīda un benzoscābes kristāli tika novietoti blakus viens otram uz priekšmetstikliņa, kurš pārklāts ar epoksīdlīmi un izturēti 28 un 78% RM divas diennaktis pirms ASM eksperimentu veikšanas.

ASM augstuma un spēka mērījumu attēli (25 $\mu\text{m} \times 25 \mu\text{m}$) tika iegūti QI^{248} (*quantitative imaging* – kvantitatīvās ierakstīšanas) režīmā ar izšķirtspēju 256 \times 256 punkti, izmantojot *NanoWizard 3 (JPK Instruments AG)* ASM sistēmu. Mērījumos tika izmantotas *Nano World Arrow-Cont* mīkstās zondes, kuru spēka konstante bija 0,2 $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$. Pirms katra eksperimenta zondei tika veikta kalibrēšana.

2.15. Furjē transformācijas infrasarkanā spektrometrija

FT-IR mērījumi izoniazīda–benzoscābes kokristālam veikti, izmantojot *Bruker IFS 66/S FTIS* un *Perkin Elmer Spectrum BX* instrumentus.

Perkin Elmer Spectrum BX spektrometrs izmantots, lai pētītu izoniazīda un benzoscābes kokristalizāciju paaugstinātā mitrumā un temperatūrā. Tika pagatavots izoniazīda (274,3 mg) un benzoscābes (244,2 mg) mehāniskais maisījums, kurš izturēts 97% RM, 40 °C temperatūrā.

Periodiski šim paraugam uzņemti FT-IR spektri. Katra spektra iegūšanai tika uzņemtas 32 interferogrammas.

Bruker IFS 66/S FTIR spektrometrs tika izmantots izoniazīda–benzoscābes kokristāla raksturošanai. FT-IR spektri tika ierakstīti no 550 līdz 4000 cm^{-1} ar 2 cm^{-1} izšķirtspēju. Katra spektra iegūšanai tika uzņemtas 64 interferogrammas. Paraugi tika analizēti pulvera veidā, aptuveni 3 mg novietojot uz dimanta parauga turētāja un saspiežot. Fona korekcija tika veikta pirms katra spektra uzņemšanas.

2.16. Cietvielu kodolmagnētiskā rezonanse

Kokristalizācija cKMR eksperimentu laikā tika pētīta sadarbībā ar prof. J. Himjaku (*Y. Khimyak*) un Mg. Chem. K. Nartovski (*K. Nartowsky*) Austrumanglijas Universitātē. Tika analizēti 1:1 izoniazīda un benzoscābes mehāniski maisījumi, kā arī mehanokīmiski aktivēti šo savienojumu maisījumi. Šie paraugi tika sagatavoti, viegli saberžot 274,3 mg izoniazīda un 244,2 mg benzoscābes ahāta piestā. Mehanokīmiskā aktivācija veikta, paraugu maļot *Retsch M400* lodīšu dzirnavās 5 minūtes ar 20 Hz frekvenci. Paraugi uzreiz pēc pagatavošanas ievietoti cKMR parauga turētājā, lai izvairītos no mitruma un temperatūras izmaiņu ietekmes uz parauga sastāvu. ^1H - ^{13}C šķērspolarizācijas (*cross polarisation*) cKMR spektri tika iegūti 25 °C temperatūrā, paraugu griežot ar 5 un 10 kHz ātrumu. Izoniazīdam tika reģistrēti ilgi intervāli starp impulsiem (180 s), tādēļ, lai sasniegtu apmierinošu spektru kvalitāti, katrs mērījums tika veikts 6 stundas. Mehanokīmiski aktivētajiem paraugiem tika veikti pieci šādi mērījumi ar kopējo eksperimenta ilgumu – 30 stundas. Mehāniskajam maisījumam tika veikti tikai 3 mērījumu cikli (18 stundas), jo izmaiņas parauga spektros netika novērotas. Katrs uzņemtais cKMR spektrs raksturo parauga vidējo sastāvu tā mērīšanas laikā (6 stundas).

cKMR mērījumi tika veikti ar *Bruker AVANCE III 400* spektrometru, izmantojot 4 mm trīskāršās rezonanses zondi, kapsulu ar paraugu griežot ar frekvenci 5 un 10 kHz. Elektromagnētiskā lauka frekvence bija 400,23 MHz ^1H mērījumos un ar 100,64 MHz ^{13}C mērījumos. Šķērspolarizācijas ^1H - ^{13}C cKMR spektri tika uzņemti, izmantojot RAMP šķērspolarizācijas pulsu secību. Parauga griešana “maģiskajā leņķī” (54,74°) veikta ar 5 vai 10 kHz ^1H $\pi/2$; pulsa garums tika optimizēts uz 3,20 μs un 180,0 s. Kontaklaiks šķērspolarizācijas laikā bija 2,0 ms. Uzņemšanas laikā tika izmantota SPINAL64²⁴⁹ pulsu shēma spinu atsaistei. ^{13}C ķīmiskās nobīdes tika ierakstītas attiecībā pret tetrametilsilānu.

Signālu intensitātes vērtības cKMR spektros tika noteiktas, izmantojot dekonvolūcijas metodi. Spektru dekonvolūcijā lietotas Gausa funkcijas, katru signālu cKMR spektrā aprakstot ar atsevišķu funkciju. Kokristāla saturs paraugā tika noteikts pēc benzoscābes karbonilgrupas oglekļa signālu intensitātes samazināšanās. Šis oglekļa atoms kvantificēšanai tika izvēlēts tādēļ,

ka spektros to neietekmē griešanas sāņjoslas un šķērspolarizācijas ātrums, kurš ir atkarīgs no blakus esošo ūdeņražu skaita.

2.17. Augsti efektīvā šķīdumu hromatogrāfija

AEŠH analīzes tika veiktas, izmantojot *Waters Alliance 2690* atdalīšanas moduli ar *Waters 991* fotodiožu detektoru un *Waters Micromass Quattro micro API* trīs kvadrupolu masspektrometru, izmantojot elektroizsmidzināšanas jonizācijas avotu. Atdalīšana tika veikta, izmantojot apgrieztās fāzes hromatogrāfisko kolonnu (*Agilent Zorbax SB C-18*, $4,6 \times 250$ mm, $5 \mu\text{m}$) ar plūsmas ātrumu $1,5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $30 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrā. Dati tika iegūti, izmantojot gan pozitīvo, gan negatīvo elektroizsmidzināšanas režīmu un UV detektoru 220–400 nm intervālā. Kustīgās fāzes bija 0,2% skudrskābes šķīdumi ūdenī un metanolā. Dati tika apstrādāti, izmantojot *MassLynx 4.1*. programmu.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Farmaceutiski aktīvo vielu kokristalizācijas iespējas ar izvēlētiem kokristālu veidotājiem izvērtē, balstoties uz zināšanām par ūdeņraža saitēm, kuras var veidoties starp funkcionālajām grupām šajās molekulās. FAV kokristālu iegūšanai šajā darbā izraudzīti piridīna gredzenu saturoši savienojumi (izoniazīds un nikotīnamīds), kuriem novērota tieksme veidot kokristālus ar karbonskābēm^{82,220,222,250,251}. Šādi savienojumi, savstarpēji reaģējot, var veidot vai nu kokristālu, vai sāli. Kokristāla iegūšanas iespējas izvērtē, ņemot vērā, ka sāls veidošanās ir sagaidāma, ja pK_a vērtību starpība (pK_a (bāzei) – pK_a (skābei)) pārsniedz 3^{28} . Ņemot to vērā, tika veikti izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu meklējumi ar karbonskābēm, kuru pK_a vērtības ir $\geq 0,4$. Kokristālu meklējumu rezultātā iegūti vairāki jauni kokristāli un to kristāliskās formas. Darba ietvaros iegūto kokristālu komponentu pK_a vērtības ir apkopotas 3.1 tabulā.

3.1. tabula

Pētījumos izmantotās FAV, kokristālu veidotāji un atbilstošās pK_a vērtības

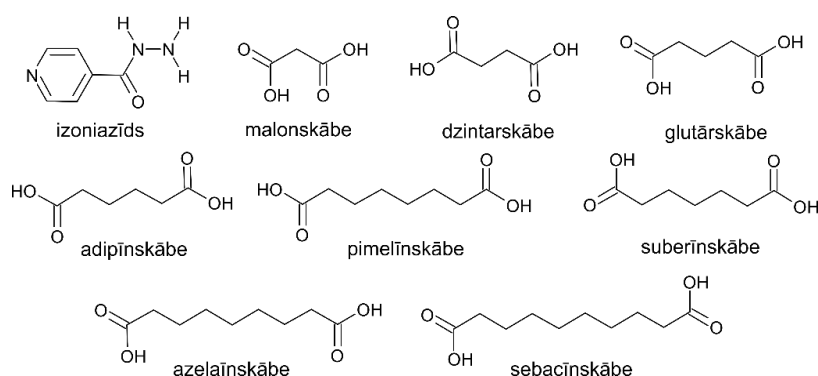
FAV	pK_a (FAV)	Kokristāla veidotājs	pK_a (kokristāla veidotājam)	ΔpK_a^* (pK_a (bāzei) – pK_a (skābei)) ²⁵²	ΔpK_a^* (pK_a (bāzei) – pK_a (skābei)) ²⁵³
Izoniazīds	3,35 ²⁵² ; 3,81 ²⁵³	Benzoskābe	4,19 ²⁵⁴	0,84	0,38
		Sebacīnskābe	4,59; 5,59 ²⁵⁴	-1,24 -2,24	-0,78 -1,78
		Suberīnskābe	4,52; 5,40 ²⁵⁴	-1,17 -2,05	-0,71 -0,59
		Kanēļskābe	4,40 ²⁵⁴	-1,05	-0,59
		Adipīnskābe	4,44; 5,41 ²⁵⁴	-1,09	-0,63
Nikotīnamīds	3,40 ²⁵⁵	4-aminosalicilskābe	3,25 ²⁵⁶	0,15	
		Benzoskābe	4,19 ²⁵⁴	-0,89	

* ΔpK_a vērtības aprēķinātas divām atšķirīgām izoniazīda pK_a vērtībām, kuras minētas literatūras avotos²⁵² un²⁵³.

Ņemot vērā, ka neviena no 3.1. tabulā minētajām ΔpK_a vērtībām nepārsniedz 3,0, izoniazīda un nikotīnamīda reakcijās ar izvēlētajām karbonskābēm sagaidāma kokristālu veidošanās. Tomēr jāatzīmē, ka 3.1. tabulā dotās pK_a vērtības ir noteiktas ūdens šķīdumos 20–25 °C temperatūrā. Kristalizācija parasti tiek veikta no organiskajiem šķīdinātājiem, turklāt šķīdības uzlabošanas nolūkos maisījums var tikt sildīts, līdz ar to šīs pK_a vērtības var izmantot tikai kokristāla vai sāls veidošanās novērtēšanas nolūkos.

3.1. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristāli

Tā kā līdzšinējos pētījumos²² aprakstīti izoniazīda kokristāli ar piesātinātajām dikarbonskābēm (turpmāk tekstā – dikarbonskābes), kuru alkilķēdes garums ir no 1 līdz 5 oglekļa atomiem, un izoniazīds ar skābeņskābi veido sāli (noteikts mūsu pētījumu ietvaros), tika nolemts iegūt kokristālus ar suberīnskābi (seši C atomi alkilķēdē), azelaīnskābi (septiņi C atomi alkilķēdē) un sebacīnskābi (astoņi C atomi alkilķēdē), lai papildinātu eksperimentālās informācijas bāzi pētījumiem par izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kristāliskajām struktūrām. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu iegūšanas iespējas ar atšķirīgām metodēm un to fizikāli ķīmiskās īpašības literatūrā nav izvērtētas, tādēļ ir aplūkotas šī pētījuma ietvaros. Pētījumos izmantoto savienojumu struktūrformulas dotas 3.1 attēlā. Eksperimentu plānojuma shēma parādīta P4. attēlā 4. pielikumā.



3.1. att. Izoniazīda un piesātināto dikarbonskābju kokristalizācijas eksperimentos izmantoto savienojumu struktūrformulas

3.1.1. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu iegūšana, kristalizējot no šķīduma

Literatūrā²² aprakstīto izoniazīda kokristālu ar dikarbonskābēm ($3 < C_n < 7$) monokristāli iegūti, kristalizējot no metanola, taču mūsu pētījumos eksperimentāli novērots, ka visus minētos izoniazīda–dikarbonskābju kokristālus iespējams iegūt arī kristalizējot no acetonitrila un etanola, kā arī no to maisījuma. Līdzīgi, kristalizējot no etanola/acetonitrila 1:1 maisījuma, tika iegūti jauni izoniazīda kokristāli ar sebacīnskābi un suberīnskābi. Savukārt, kristalizējot no nepolāriem šķīdinātājiem, piemēram, tetrahloroglekļa un hloroforma, kokristālus iegūt neizdevās. Polāro šķīdinātāju priekšrocības pār nepolārajiem šķīdinātājiem kristalizācijas eksperimentos varētu būt skaidrojamas gan ar to spēju iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā ar kokristāla izejvielām, gan arī ar izejvielu labāku šķīdību šajos šķīdinātājos. Piemēram, izoniazīds vislabāk šķīst etanolā (2 masas % 25 °C temperatūrā)²⁵⁷, mazāk acetonitrilā (0,4 masas % 21 °C temperatūrā, noteikts gravimetriski) un slikti – hloroformā (0,1 masas % 25 °C temperatūrā)²⁵⁷ un toluolā (0,02 masas % 21 °C temperatūrā, noteikts

gravimetriski). Arī dikarbonskābes vislabāk šķīst etanolā, mazāk – acetnitrilā un slikti – hloroformā un toluolā²⁵⁸⁻²⁶⁴. Rezultātā kristalizācija no etanola un acetnitrila un to maisījuma ļauj iegūt kokristālus, savukārt, kristalizējot no hloroforma un toluola, tiek atgūts izejvielu maisījums.

Kristalizācijas eksperimentu rezultāti parādīja, ka, atkarībā no šķīdinātāja, ir iespējams iegūt dažādas kokristāla polimorfās formas. Piemēram, veicot izoniazīda un suberīnskābes kokristalizāciju no dažādiem šķīdinātāju maisījumiem, tika iegūtas divas polimorfās formas (I un II). I forma veidojas, kristalizējot no etanola/acetnitrila 1:1 maisījuma, savukārt II polimorfo formu iespējams iegūt, kristalizējot no acetnitrila/metil-*terc*-butilētera 1:1 maisījuma, tam kristalizācijas laikā piesējot mehanokīmiski iegūtus šīs formas kristālus. Mēģinājumi iegūt kokristāla II polimorfo formu no citiem šķīdinātājiem ar piesēšanas metodi bija nesekmīgi.

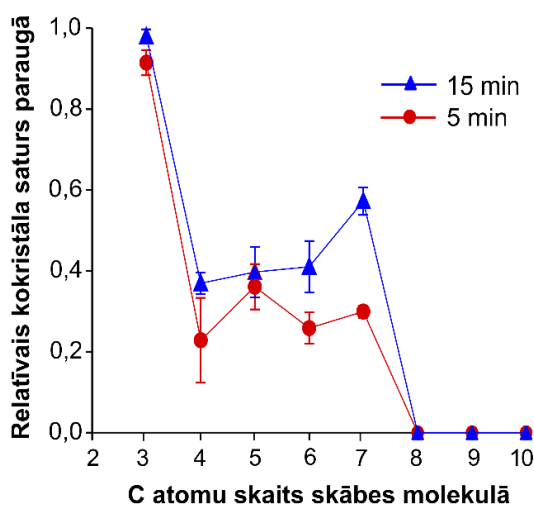
3.1.2. *Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu mehanokīmiska iegūšana*

Mehanokīmiskā metode, salīdzinot ar kristalizāciju no šķīduma, ir ievērojami ātrāka kokristalizācijas metode, turklāt tā ļāva iegūt visus izoniazīda–dikarbonskābju (ar alkilķēdes garumu no 1 līdz 8 oglekļa atomiem) kokristālus, izņemot izoniazīda–azelaīnskābes kokristālu (skābes alkilķēdē 7 oglekļa atomi). Šķīdinātāja (etanols, acetnitrils, ūdens) pievienošana ievērojami paātrināja reakcijas norisi un pilnīgu pārvēršanos bija iespējams sasniegt jau dažu minūšu laikā. Turpretī, maļot bez šķīdinātāja klātbūtnes, kokristalizācijas ilgums atkarībā no dikarbonskābes alkilķēdes garuma var pārsniegt vairākas stundas.

Malšanas eksperimentos (ar 20 Hz frekvenci) izoniazīda–malonskābes un izoniazīda–glutārskābes kokristāliem tika konstatēta neliela daudzuma neidentificētas fāzes piemaisījumu veidošanās (P5. un P7. attēli 6. pielikumā). Šīs neidentificētās fāzes tīrā veidā iegūt neizdevās, taču mehanokīmisko eksperimentu gaitā tika iegūts produkts, kurš saturēja izoniazīda–glutārskābes kokristāla I formas²² un neidentificētās fāzes maisījumu (bez izejvielu piemaisījumiem). Šo maisījumu saberžot pietā ar $\approx 0,03$ mL acetnitrila un pēc tam izturot acetnitrila tvaikos, notika maisījuma pārvēršanās par izoniazīda–glutārskābes kokristāla I polimorfo formu, norādot, ka neidentificētā fāze varētu būt izoniazīda–glutārskābes (1:1) kokristāla metastabilā polimorfā forma (II). Arī izoniazīda–adipīnskābes kokristālam mehanokīmiskā ceļā atkarībā no malšanas apstākļiem bija iespējams iegūt divas polimorfās formas. Izoniazīda–adipīnskābes mehāniska maisījuma malšanas eksperimentos ar 20 Hz frekvenci tika iegūta literatūrā²² aprakstītā kokristāla polimorfā forma (I), savukārt, maļot ar 30 Hz frekvenci 5 minūtes, izveidojās maisījums, kurš saturēja kokristāla I formu un jaunu fāzi – II polimorfo formu. Paildzinot malšanas laiku (ar 30 Hz frekvenci), palielinājās kokristāla II

formas relatīvais saturs paraugā. Maļot 30 minūtes ar 30 Hz frekvenci, tika iegūta tīra izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfā forma. Atšķirībā no izoniazīda–adipīnskābes kokristāla, izoniazīda–suberīnskābes kokristālam mehanokīmiskā ceļā neatkarīgi no šķīdinātāja (etanols, acetonitrils, toluols) pievienošanas un malšanas apstākļiem (laika, frekvences) bija iespējams pagatavot tikai vienu no divām polimorfajām formām (II formu). Maļot ar 20 Hz frekvenci līdz 300 minūtēm bez šķīdinātāja pievienošanas iegūt izoniazīda kokristālu ar sebacīnskābi neizdevās, taču maļot etanola, acetonitrila un toluola klātbūtnē kokristalizācija ar sebacīnskābi noritēja veiksmīgi. Šie novērojumi rāda, ka kokristalizācijas procesa ātrums ir atkarīgs ne tikai no malšanas apstākļiem (šķīdinātāja pievienošanas un malšanas frekvences), bet arī no molekulas lieluma, ar kuru piesātināto dikarbonskābju gadījumā saprot alkilķēdes garumu jeb C atomu skaitu molekulā.

Skābes molekulas lieluma ietekme uz kokristalizācijas ātrumu ir saistīta ar masas pārnesei procesiem²⁶⁵. Šo procesu ātrums var būt atkarīgs no molekulu kustīguma (šajā gadījumā ar kustīgumu saprot molekulu translāciju), kuru būtiski ietekmē molekulu lielums. Mazas molekulas kopumā ir kustīgākas par lielām molekulām. Lai noskaidrotu, kā izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu mehanokīmiskas veidošanās ātrumu ietekmē skābes alkilķēdes garums, tika veikti izoniazīda kokristalizācijas mēģinājumi ar dikarbonskābēm (ar oglekļa atomu skaitu no 3 līdz 10) vienādos apstākļos (maļot 5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci). Malšanas produktu fāžu sastāvs tika analizēts rentgendifraktometriski (rentgendifrakcijas ainu piemēri skatāmi 6. pielikumā) un noteikts ar Ritvelda analīzi. Iegūtie rezultāti, kuri atspoguļo kokristāla sastāvu malšanas produktā atkarībā no oglekļa atomu skaita skābes molekulā doti 3.2 attēlā.



3.2. att. Kokristāla saturs (masas %) izoniazīda un dikarbonskābju malšanas (5 un 15 min ar 20 Hz frekvenci) produktos

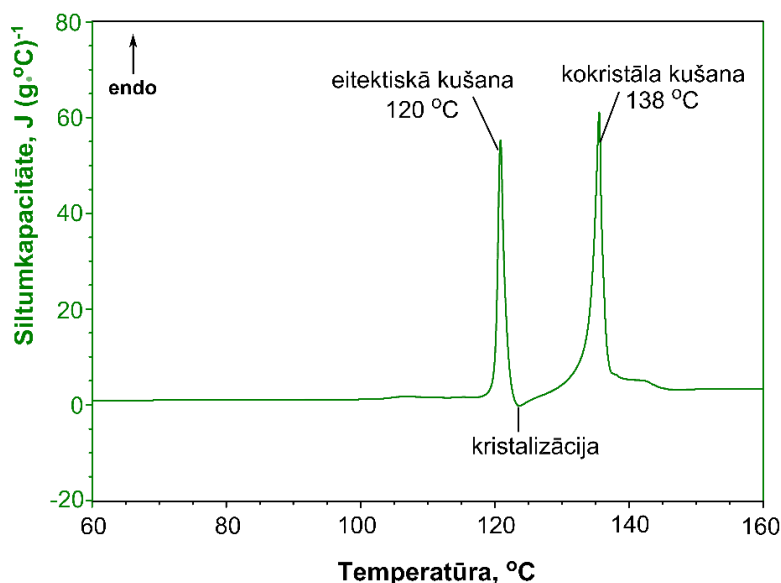
Pārvēršanās pakāpes izoniazīda–dikarbonskābju maisījumos liecina par kokkristalizācijas ātrumu: kopumā tas samazinās, palielinoties skābes molekulas lielumam. Visātrāk kokkristalizācija noris ar malonskābi, savukārt, kokkristalizācija ar suberīnskābi, azelaīnskābi un sebacīnskābi dotajos eksperimentālajos apstākļos praktiski nenotiek. Redzams, ka izoniazīda kokristāli ar pāra dikarbonskābēm veidojas lēnāk par kokristāliem ar nepāra dikarbonskābēm: izoniazīda–glutārskābes un izoniazīda–pimelīnskābes kokristāli veidojas ātrāk par izoniazīda–dzintarskābes un izoniazīda–adipīnskābes kokristāliem. 3.2. attēlā redzams, ka izoniazīda–glutārskābes kokristāla saturs paraugā, kurš malts 15 minūtes, ir tikai nedaudz lielāks kā paraugā, kurš malts 5 minūtes. Šo novērojumu var skaidrot ar amorfās fāzes satura palielināšanos paraugā malšanas gaitā, uz ko norāda fona līnijas izmaiņas – maļot ilgāk, fons palielinās. Turklāt, izoniazīda–glutārskābes mehanokīmisko eksperimentu produktiem, kuri malti 15 minūtes, difrakcijas ainās novērojama II formas refleksu klātbūtne (P7. attēls 6. pielikumā). Tā kā šī fāze tīrā veidā netika iegūta, noteikt tās daudzumu paraugā nebija iespējams, un rezultātā aprēķināts tikai kokristāla I formas relatīvais saturs pret izejvielām.

Novērojums, ka īsākās dikarbonskābes kokkristalizējas ātrāk par garākajām skābēm, liecina, ka molekulu kustīgums ietekmē reakcijas ātrumu. Vienlaicīgi reakcijas ātrums ir atkarīgs arī no izejvielu kristāliskā režģa stabilitātes, uz kuru norāda molekulu fizikāli ķīmiskās īpašības – šķīdība, kušanas temperatūra, sublimēšanās entalpija un ar cieto fāzi līdzsvarā esošā piesātinātā tvaika spiediens. Piemēram, nepāra skābes (malonskābe, glutārskābe, pimelīnskābe, azelaīnskābe) ir labāk šķīstošas²⁶⁶ un kūst zemākās temperatūrās¹⁷², salīdzinot ar pāra skābēm (dzintarskābi, adipīnskābi, suberīnskābi, sebacīnskābi), norādot uz labāku pāra dikarbonskābju kristālrežģa stabilitāti. Nepāra skābju kristāliskais režģis ir relatīvi nestabilāks un malšanas laikā vieglāk sabrūk¹⁷², ļaujot ātrāk noritēt kokkristalizācijas reakcijai. Novērojums, ka kokkristalizācijas ātrums ir atkarīgs no C atomu skaita skābes molekulā, apliecina, ka optimālos mehanokīmiskās kokkristalizācijas apstākļus ir iespējams aptuveni paredzēt jau pirms eksperimentu uzsākšanas, rūpīgi izvērtējot izejvielu īpašības un to kristāliskās struktūras. Līdz ar to, plānojot mehanokīmiskās kokkristalizācijas eksperimentus, noderīga ir informācija par citu, līdzīgu savienojumu kokkristalizācijas apstākļiem.

3.1.3. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu iegūšana ar termiskajām metodēm

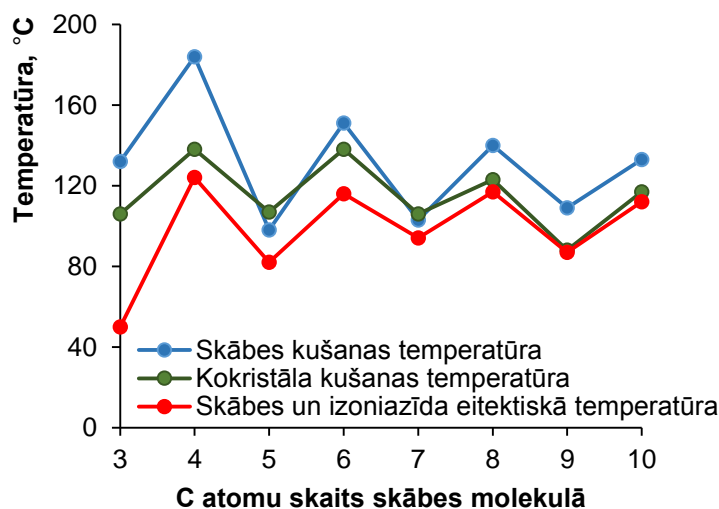
Visiem izoniazīda–dikarbonskābju mehāniskajiem maisījumiem tika novērota eitektiskā kušana paaugstinātā temperatūrā, kura ļāva iegūt kokristālus. Lai noskaidrotu, vai kokristālu eitektiskās temperatūras iespējams saistīt ar dikarbonskābju kušanas temperatūrām, tika veikta termiskā kokkristalizācija, izmantojot DTA un DSK metodes. Raksturīgas DSK līknes piemērs, kurš ilustrē izoniazīda–dikarbonskābes (adipīnskābes) kokristāla veidošanos, parādīts 3.3.

attēlā. Citu izoniazīda–dikarbonskābju eitektisko maisījumu diferenciālās termiskās analīzes rezultāti doti P13.–P19 attēlos 7. pielikumā.



3.3. att. Izoniazīda un adipīnskābes 2:1 mehāniska maisījuma DSK līkne, kura parāda eitektisko kušanu 120 °C temperatūrā, tai sekojošu kristalizāciju un kokristāla kušanu 138 °C temperatūrā

No termiskās analīzes datiem iegūtās izoniazīda un dikarbonskābju maisījumu eitektiskās kušanas temperatūras, kokristālu un dikarbonskābju kušanas temperatūras atkarībā no dikarbonskābes alkilķēdes garuma ir attēlotas 3.4. attēlā. Izoniazīds kūst 173 °C temperatūrā.

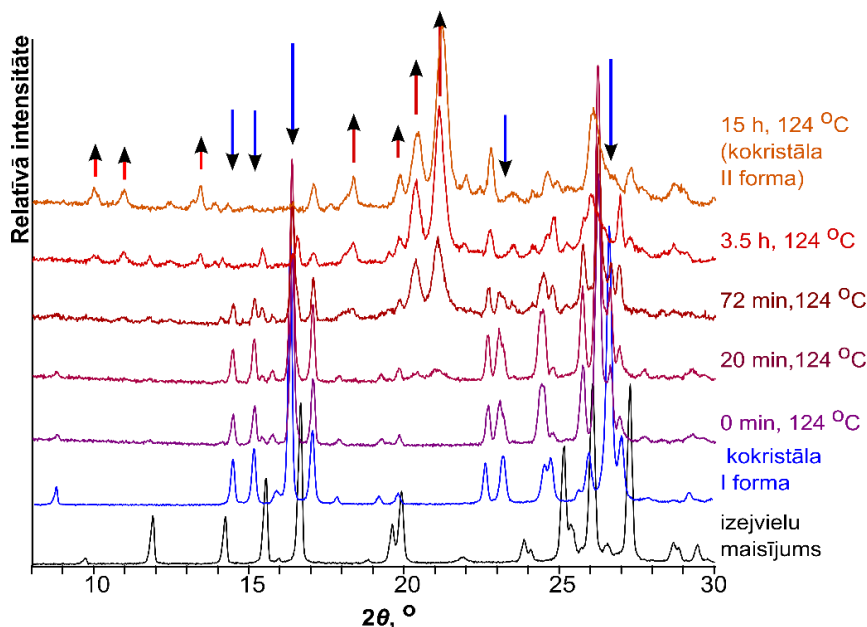


3.4. att. Izoniazīda un piesātināto dikarbonskābju (C₃–C₁₀) maisījumu eitektiskās kušanas temperatūras, salīdzinot ar dikarbonskābju un atbilstošo kokristālu kušanas temperatūrām

Salīdzinot izoniazīda un dikarbonskābju maisījumu eitektisko kušanu temperatūras ar tīru dikarbonskābju kušanas temperatūrām, redzams, ka to izmaiņām ir līdzīgs raksturs. Kopumā

pāra dikarbonskābēm kušanas temperatūras ir augstākas, salīdzinot ar nepāra dikarbonskābēm. Literatūrā¹⁷² šī sakarība skaidrota ar atšķirībām, kuras pastāv starp pāra un nepāra dikarbonskābju molekulārajām un kristāliskajām struktūrām. Nepāra dikarbonskābes nespēj ieņemt enerģētiski izdevīgāko planāro konformāciju ar karboksilgrupām *trans* pozīcijās, tādēļ to kristālisko struktūru stabilitāte ir zemāka, salīdzinot ar pāra dikarbonskābēm, kuras kristāliskajās struktūrās ieņem enerģētiski izdevīgāko stāvokli. Konformāciju atšķirības noved arī pie molekulu sakārtojuma atšķirībām kristālrežģī. Rezultātā gan nepāra dikarbonskābju kušanas temperatūras, gan to maisījumu ar izoniazīdu eitektiskās kušanas temperatūras ir salīdzinoši zemākas.

Lai izpētītu izoniazīda un dikarbonskābju termiskās kokristalizācijas procesu un iegūto produktu fāžu sastāvu, tika veikti *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas eksperimenti eitektiskajās temperatūrās (pulvera rentgendifrakcijas ainu piemēri doti P20.–P26. attēlos 8. pielikumā). Ar šo metodi tīrus kokristālu paraugus izdevās iegūt no izoniazīda un pāra dikarbonskābju (dzintarskābes, adipīnskābes un suberīnskābes) maisījumiem. Jāatzīmē, ka izoniazīda–dzintarskābes kokristāls (tā I²² polimorfā forma) izveidojās tūlīt pēc parauga ievietošanas 124 °C temperatūrā difraktometra termokamerā, taču, turpinot iegūto kokristālu izturēt šajos apstākļos, notika fāžu pāreja, kuras rezultātā aptuveni 15 h laikā izveidojās jauna kokristāla polimorfā forma (3.5. attēls).



3.5. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras ataino izoniazīda–dzintarskābes kokristālu veidošanos un polimorfo formu fāžu pāreju 124 °C temperatūrā atkarībā no laika, salīdzinot ar kokristāla un izejvielu maisījuma pulvera rentgendifrakcijas ainām. Izoniazīda–dzintarskābes kokristāla I formas refleksu pozīcijas norādītas ar zilām, lejupejošām bultiņām, savukāt II formas refleksi – ar sarkanām, augšupejošām bultiņām

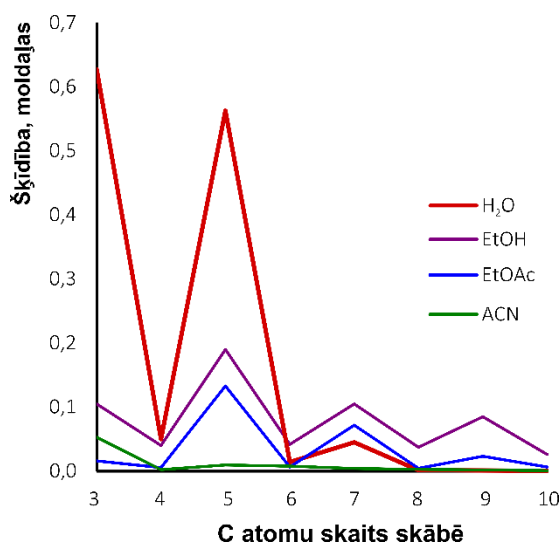
Izoniazīda–adipīnskābes kokristālam un izoniazīda–suberīnskābes kokristālam termoķīmiskajos kokristalizācijas eksperimentos tika iegūtas to II polimorfās formas. Izoniazīda kokristāls ar sebacīnskābi ar *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas metodi veidojās lēni un eksperimenta laikā (6 stundas) tika iegūts maisījumā ar izejvielām.

Atšķirībā no izoniazīda kokristāliem ar pāra dikarbonskābēm, izoniazīda–nepāra dikarbonskābju (malonskābes, glutārskābes, pimelīnskābes) termiskās kokristalizācijas produkti saturēja izejvielu piemaisījumus. Izoniazīda–glutārskābes termiskās kokristalizācijas produkts saturēja II polimorfās formas piemaisījumus, savukārt izoniazīda–malonskābes kokristāla paraugs saturēja neidentificētas fāzes piemaisījumus. Izoniazīda–azelaīnskābes kokristālu ar *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas metodi neizdevās iegūt.

Izoniazīda–dikarbonskābju termiskās kokristalizācijas rezultāti apliecina, ka termiskās metodes ir piemērotas izmantošanai kokristālu meklējumos, jo ļāva konstatēt visu zināmo izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu veidošanos. Šī metode arī ļauj iegūt jaunas kokristālu polimorfās formas (piemēram, izoniazīda–dzintarskābes kokristālam) kā arī nodrošina polimorfisma kontroli. Piemēram, izoniazīda–adipīnskābes kokristālam ar termisko metodi *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas eksperimentos tika iegūta tīra kokristāla II polimorfā forma. Līdzīgi, arī izoniazīda–suberīnskābes kokristālam tika iegūta tīra II polimorfā forma.

3.1.4. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu tvaikķīmiska veidošanās

Ērta un vienkārša metode izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu iegūšanai ir izejvielu mehānisku maisījumu izturēšana šķīdinātāja tvaikos vai paaugstinātā relatīvajā mitrumā. Līdz šim kokristalizācija šķīdinātāja tvaiku klātbūtnē (tvaikķīmiska kokristalizācija, *vapochemical cocrystallisation*) pārsvarā tikusi izmantota nevēlamas kokristalizācijas izpētei^{80,97} un pētījumu par mērķtiecīgu kokristālu sintēzi tvaikķīmiskā ceļā ir ļoti maz^{267,268}, turklāt tie nav sistemātiski un neizskaidro notiekošos procesus. Mūsu pētījumu gaitā novērots, ka tvaikķīmiskā metode ļauj iegūt tīrus izoniazīda–dikarbonskābju kokristālus bez izejvielu piemaisījumiem, taču kokristalizācijas ātrums ir atkarīgs no izvēlētajā šķīdinātāja dabas un oglekļa atomu skaita skābes alkilķēdē. Lai izvērtētu kokristāla veidotāja (šajā gadījumā dikarbonskābes ar alkilķēdes garumu no 3 līdz 10 oglekļa atomiem) molekulas garuma un šķīdinātāja dabas ietekmi uz tvaikķīmiskās kokristalizācijas rezultātu, tika veikta virkne kokristalizācijas eksperimentu dažādu šķīdinātāju (ūdens, etanols, acetonitrils, etilacetāts, hloroforms, toluols) tvaiku klātbūtnē. Izvēloties šķīdinātājus tvaikķīmiskās kokristalizācijas eksperimentiem, tika ņemta vērā gan to polaritāte, gan protondonorās īpašības, gan arī kokristāla izejvielu šķīdības datu pieejamība šajos šķīdinātājos (skat. 3.6. att.).

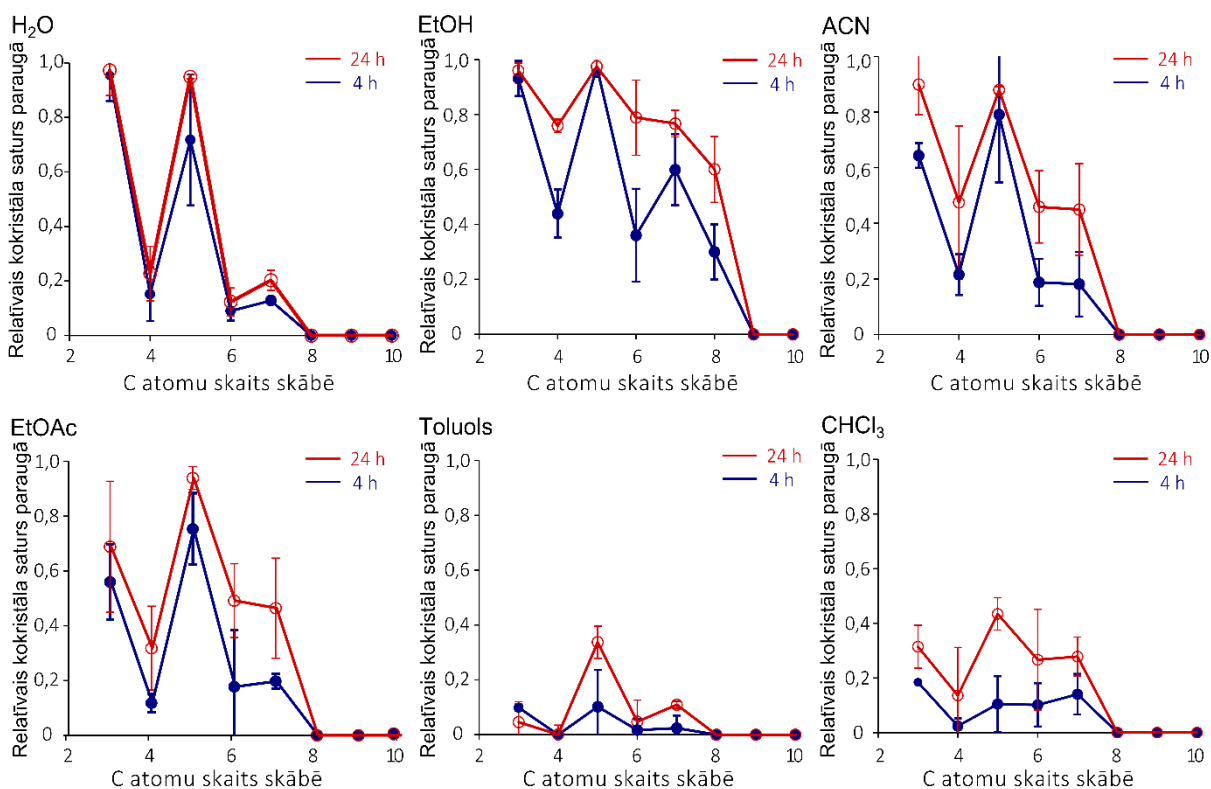


3.6. att. Piesātināto dikarbonskābju šķīdība ūdenī, etanolā, etilacetātā un acetonitrilā²⁵⁸⁻²⁶⁴ atkarībā no oglekļa atomu skaita skābes molekulā

Izvēlētie šķīdinātāji pārstāv polāru protonu (ūdens, etanols), polāru aprotonu (acetonitrils, etilacetāts) un nepolāru (hloroforms, toluols) šķīdinātāju grupas²⁶⁹.

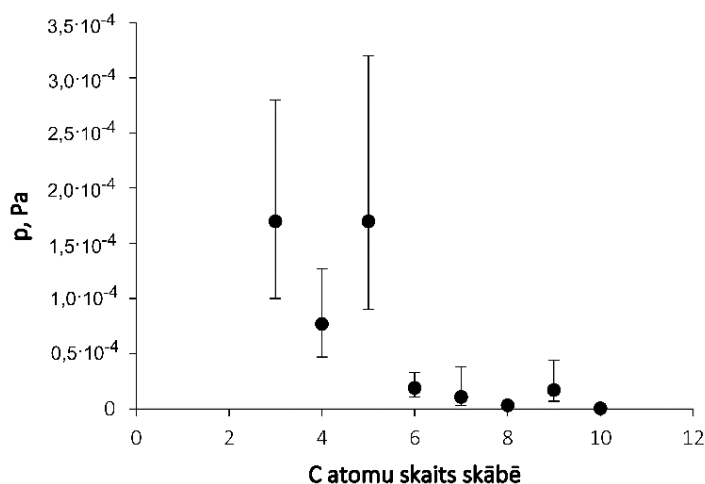
Skābes garuma ietekme uz tvaikķīmiskas kokristalizācijas ātrumu

Skābes garuma ietekmi uz tvaikķīmiskas kokristalizācijas ātrumu ilustrē 3.7. attēls, kurā parādīts kokristāla saturs izoniazīda un dikarbonskābes mehāniskā maisījumā pēc tā uzglabāšanas izvēlēto šķīdinātāju tvaikos 4 un 24 stundas 22 °C temperatūrā.



3.7. att. Kokristāla saturs izoniazīda un dikarbonskābju mehāniskos maisījumos atkarībā no oglekļa atomu skaita skābē pēc izturēšanas ūdens (H₂O), etanola (EtOH), acetonitrila (ACN), etilacetāta (EtOAc), hloroforma (CHCl₃) un toluola tvaikos 22 °C temperatūrā

Izoniazīda un dikarbonskābju tvaikšķīmiskās kokristalizācijas rezultāti parāda, ka reakcija visu eksperimentos lietoto šķīdinātāju tvaiku klātbūtnē noris ātrāk īsāku skābju gadījumā. Līdzīgi kā mehanoķīmiskās kokristalizācijas eksperimentos, arī tvaikšķīmiskā ceļā izoniazīda kokristāli ar nepāra dikarbonskābēm veidojas ātrāk par kokristāliem ar pāra skābēm. Kokristālu veidošanās ātrumam novērojamas kopsakarības ar dikarbonskābju piesātināta tvaika spiediena vērtībām²⁷⁰. Vairākos literatūras avotos^{270–273} norādīts, ka dikarbonskābju ar cieto fāzi līdzsvarā esošā piesātinātā tvaika spiediens ir atkarīgs no skābes alkilķēdes garuma, turklāt pāra skābēm tas ir augstāks kā nepāra skābēm (3.8. att.).



3.8. att. Ar cieto fāzi līdzsvarā esošā dikarbonskābes tvaika spiediens atkarībā no oglekļa atomu skaita šajā skābē 298 K temperatūrā (pielāgots no literatūras²⁷⁰)

Malonskābes un glutārskābes piesātināta tvaika spiediena vērtības ir ievērojami lielākas par pārējo dikarbonskābju piesātināta tvaika spiediena vērtībām. Līdzīga sakarība novērojama arī minēto dikarbonskābju iztvaikošanas entalpiju vērtībās – nepāra dikarbonskābēm tās ir zemākas, salīdzinot ar pāra dikarbonskābēm²⁷². Reakcijas ātruma saistība ar skābes piesātinātā tvaika spiedienu varētu būt skaidrojama ar iespējamu dikarbonskābes pāriešanu gāzes fāzē un deponēšanos uz izoniazīda kristālu virsmas²⁷⁴, kur notiek kokkristalizācija – šādā gadījumā skābes tvaika spiediens ietekmē reakcijas ātrumu. Tā kā no skābes piesātinātā tvaika spiediena un no tās molekulu kustīguma ir atkarīgs reakcijas ātrums, tad nepāra dikarbonskābēm, kuru piesātinātā tvaika spiediens ir augstāks, arī kokkristalizācija noris ātrāk.

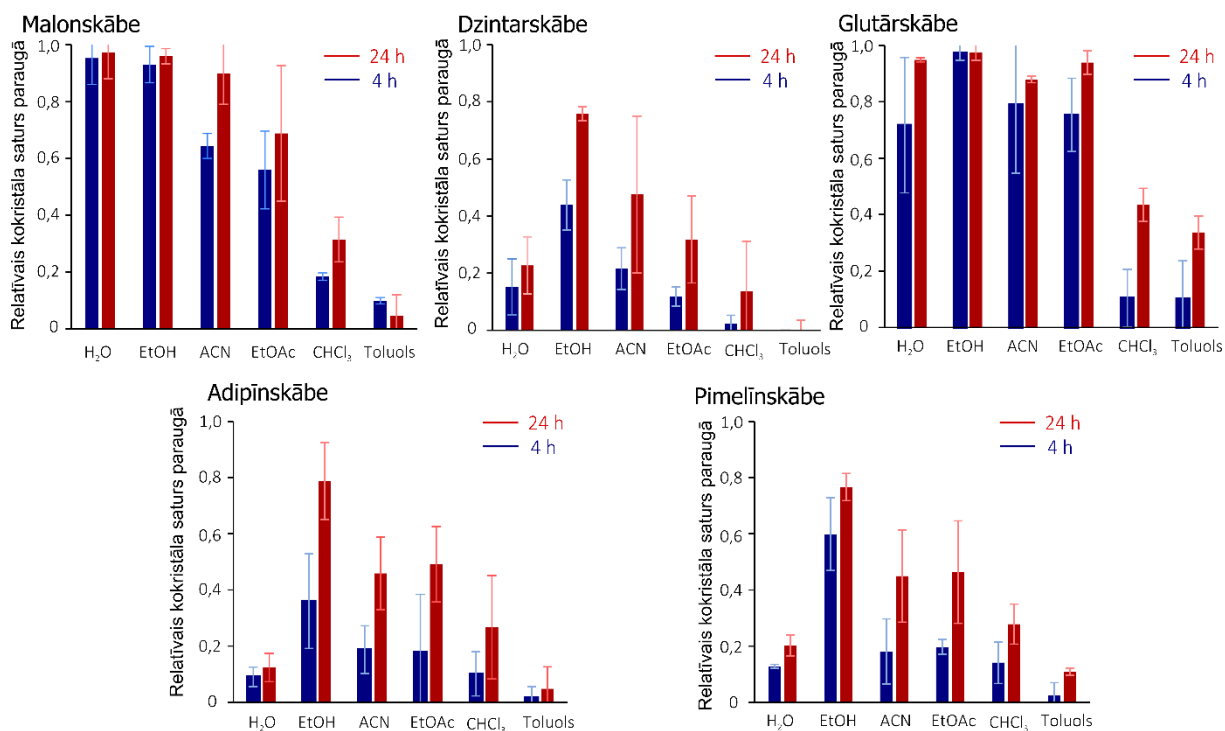
Tā kā malonskābes un glutārskābes piesātināta tvaika spiediens ir ievērojami augstāks par dzintarskābes un garāko (oglekļa atomu skaits $C_n \geq 6$) dikarbonskābju piesātinātā tvaika spiedienu, ir novērota malonskābes un glutārskābes spēja salīdzinoši viegli kokkristalizēties. Turklāt, jāņem vērā, ka vielas sublimēšanās noved pie nesakārtotības palielināšanas kristālu virsmas slānī⁷⁷, tādējādi palielinot tās sorbcijas un reaģētspēju, kā arī molekulu kustīgumu. Garākajām dikarbonskābēm (suberīnskābe, azelaīnskābe un sebacīnskābe), savukārt, tvaikšķīmiska kokkristalizācija 24 stundu laikā netika novērota. Izņēmums bija izoniazīda–suberīnskābes kokkristāla veidošanās etanola tvaiku klātbūtnē, taču tas skaidrojams ar eksperimentos novērotu etanola adsorbciju uz parauga virsmas. Sorbētais šķīdinātājs uz parauga virsmas izveidoja šķidrums slāni, kurā notika izejvielu šķīšana, veidojot piesātinātu šķīdumu, no kura vēlāk izkristalizējās kokkristāls.

No veiktajiem kokkristalizācijas eksperimentiem nav iespējams spriest, vai izoniazīda kokkristālu veidošanās ar suberīnskābi, azelaīnskābi un sebacīnskābi netika konstatēta nepietiekama eksperimenta laika dēļ, vai arī tādēļ, ka šo skābju molekulu kustīgums ir par mazu

patvaļīgu reakciju norisei. Lai noskaidrotu, vai tvaikķīmiskas kokkristalizācijas reakcijas ar garākajām dikarbonskābēm ir iespējamās, palielinot eksperimenta laiku, tika veikta paraugu izturēšana šķīdinātāja tvaikos vienu mēnesi. Eksperimenta paildzināšana ļāva iegūt izoniazīda–suberīnskābes kokristālu acetnitrila un etilacetāta tvaikos, taču ne ūdens, hloroforma un toluola tvaikos. Līdzīgi kā etanola tvaiku klātbūtnē, arī acetnitrila un etilacetāta tvaikos izoniazīda–suberīnskābes kokkristalizācija notika ar šķidrās fāzes veidošanos un skaidrojama ar daļēju izejvielu šķīšanu adsorbētajā šķīdumā. Izoniazīda–azelaīnskābes un izoniazīda–sebacīnskābes kokristāli netika iegūti neviena eksperimentos izmantotā šķīdinātāja tvaiku klātbūtnē, un arī šiem paraugiem tika novērota šķīdinātāja sorbcija un šķidrās fāzes veidošanās. Fakts, ka ievērojama eksperimenta laika pildzināšana (līdz 1 mēnesim) neļāva iegūt kokristālus ar azelaīnskābi un sebacīnskābi, norāda, ka kokkristalizāciju ar šīm skābēm kavē nepietiekams molekulu kustīgums.

Šķīdinātāja ietekme uz tvaikķīmiskas kokkristalizācijas ātrumu

Kokkristalizācijas ātrumu var saistīt ne tikai ar dikarbonskābes piesātinātā tvaika spiedienu, bet arī ar citām to fizikālajām īpašībām, piemēram, šķīdību eksperimentos izmantotajos šķīdinātājos. Malonskābes un glutārskābes šķīdība ūdenī ir lielāka par citu skābju šķīdību (3.6. att.), turklāt nepāra skābju šķīdība kopumā ir lielāka par pāra skābju šķīdību visos izmantotajos šķīdinātājos. 3.9. attēlā ir apkopotas diagrammas, kuras parāda kokristāla saturu izoniazīda un dikarbonskābju (malonskābes, dzintarskābes, glutārskābes, adipīnskābes un pimelīnskābes) tvaikķīmisko eksperimentu produktos atkarībā no izmantotā šķīdinātāja. Kokristāli paraugos ar suberīnskābi, azelaīnskābi un sebacīnskābi 24 stundu laikā neizveidojās (izņemot suberīnskābes kokristālu etanola klātbūtnē), tādēļ nav iekļauti salīdzinājumā.



3.9. att. Kokristāla saturs izoniazīda un dikarbonskābju mehāniskos maisījumos pēc izturēšanas ūdenī (H₂O), etanolā (EtOH), acetonitrilā (ACN), etilacetātā (EtOAc), hloroformā (CHCl₃) un toluola tvaikos atkarībā no laika (4 un 24 stundas)

No 3.9. attēlā apkopotajiem datiem izriet, ka kokristalizācijas ātrumu ir iespējams saistīt ar dikarbonskābju šķīdību – jo labāk dotā skābe šķīst attiecīgajā šķīdinātājā, jo ātrāk norit kokristalizācija. Piemēram, ūdens tvaika klātbūtnē izoniazīda kokristalizācija ar malonskābi un glutārskābi norit ātri, salīdzinot ar citiem šķīdinātājiem, savukārt ar citām dikarbonskābēm tā ir ievērojami lēnāka. Malonskābes un glutārskābes šķīdība ūdenī ir ievērojami lielāka par šķīdību pārējos šķīdinātājos, kā rezultātā lielāks šo skābju daudzums var izšķīst uz parauga virsmas adsorbētajā ūdenī mikroslānītī, tādējādi atvieglot kokristalizāciju. Veicot paraugu sagatavošanu, tika novērota izoniazīda un malonskābes reakcija jau laboratorijas apstākļos (≈50% RM, 22 °C). Ievietojot paraugu sausā gaisā (eksikatorā virs P₂O₅), šī reakcija tika apturēta, un kokristāla saturs paraugā nepalielinājās, norādot, ka reakciju veicina arī gaisā esošais mitrums. Citu skābju gadījumā šāda spontāna kokristalizācija laboratorijas apstākļos uzreiz pēc parauga pagatavošanas netika novērota. Gan skābju šķīdība, gan kokristalizācijas ātrums visām dikarbonskābēm etanolā ir lielāki kā pārējos organiskajos šķīdinātājos.

Savstarpēji salīdzinot reakciju ātrumus atkarībā no izvēlētajā šķīdinātāja, 3.9. attēlā redzamie dati liecina, ka izoniazīda un dzintarskābes kokristāla veidošanās acetonitrilā noris ātrāk, salīdzinot ar etilacetātu. Garāko skābju gadījumā šī relatīvā ātrumu attiecība nesaglabājas, liekot domāt, ka skābes īpašības (alkilķēdes garums) ietekmē kokristalizācijas ātrumu noteikta šķīdinātāja tvaiku klātbūtnē. Adipīnskābe un par to garākās skābes, kuru lipofilitāte palielinās

alkilķēdes palielināšanās secībā, ūdenī šķīst sliktāk kā etanolā un acetnitrilā, tādēļ arī izoniazīda kokristālu veidošanās ar šīm skābēm ūdens tvaiku klātbūtnē notiek salīdzinoši lēnāk.

Lai gan izoniazīds un dikarbonskābes praktiski nešķīst hloroformā un toluolā, kokristālu veidošanās šo šķīdinātāju tvaiku klātbūtnē tomēr notiek. Šķīdinātāja tvaikiem nonākot uz parauga kristālu virsmas, tie palielina virsmas plastiskumu un līdz ar to – molekulu kustīgumu, tādējādi veicinot kokristalizācijas norisi. Interesanti, ka visātrāk izoniazīda kokristalizācija toluola tvaikos notika ar glutārskābi, savukārt ar malonskābi tā noritēja salīdzinoši lēni. Šo novērojumu var skaidrot ar blīvāku ūdeņraža saišu tīklu malonskābes kristāliskajā struktūrā, kuru tādiem nepolāriem šķīdinātājiem kā toluols grūtāk noārdīt, jo tie neveido ūdeņraža saites ar skābes molekulām. Turklāt, atšķirībā no garākajām dikarbonskābēm, malonskābei abu karboksilgrupu pK_a vērtības būtiski atšķiras ($pK_{a1}=2,83$ un $pK_{a2}=5,69$), tādēļ sagaidāma stiprāku ūdeņraža saišu veidošanās, salīdzinot ar citu dikarbonskābju kristāliskajām struktūrām, ko apstiprina literatūrā pieejamie starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķini²⁷⁵.

Izvērtējot šķīdinātāju mijiedarbību ar kokristāla izejvielām, jāņem vērā dažādi šķīdinātāja raksturlielumi, kuri nosaka šo mijiedarbību iespējamību. Analizējot šķīdinātāja īpašības, tika ņemti vērā gan eksperimentāli nosakāmi lielumi (tvaika spiediens, viršanas temperatūra, refrakcijas indekss) gan arī teorētiski lielumi, kurus nosaka aprēķinu ceļā (molekulas pozitīvās un negatīvās virsmas laukums, dipolmoments, dielektriskā konstante u.c.). Nozīmīgākie šķīdinātāju raksturlielumi ir apkopoti P4. tabulā 11. pielikumā. Eksperimentos izmantoto šķīdinātāju raksturlielumu izvērtējums norāda, ka kokristalizāciju varētu būtiski ietekmēt šķīdinātāja spējas iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā. Piemēram, raksturlielums SIEA²⁷⁶ (*Surface integral for enthalpy values of interactions between acceptor atoms of a molecule and a donor probe on the surface* – virsmas integrālis entalpijas vērtībām mijiedarbībām starp interesējošās molekulas akceptora atomiem un donoru) liecina par šķīdinātāja spēju iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā kā ūdeņraža akceptoram un norāda, ka šajā darbā izvēlētie šķīdinātāji mijiedarbībās iesaistīsies sekojošā secībā:

ūdens > etanols > acetnitrils > etilacetāts > hloroforms > toluols. Līdzīgus rezultātus iegūst, salīdzinot ūdeņraža saišu donoru aciditātes (α)^{269,277} vērtības. Savukārt, vērā ņemamas spējas iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā kā ūdeņraža donoram piemīt tikai ūdenim un etanolam, uz ko norāda šķīdinātāju SIED²⁷⁶ raksturlieluma (*Surface integral for enthalpy values of interactions between donor atoms of a molecule and a donor probe on the surface* – virsmas integrālis entalpijas vērtībām mijiedarbībām starp interesējošās molekulas donora atomiem un akceptoru) un ūdeņraža saišu donoru bazicitātes (β)^{269,277} vērtības. No 3.8. attēlā parādītajiem datiem redzams, ka kokristalizācijas ātrums šķīdinātāju tvaikos palielinās līdz ar šī šķīdinātāja spēju būt par protona akceptoru. Šķīdinātāja spējas iesaistīties ūdeņraža saišu veidošanā ar

savienojumu noved arī pie savienojuma labas šķīdības attiecīgajā šķīdinātājā. No P4. tabulas datiem 10. pielikumā redzams, ka kokkristalizācijas ātruma izmaiņu tendencēs saskatāma aptuvena korelācija ar šķīdinātāja polaritātes un dielektriskās konstantes vērtībām: samazinoties šīm vērtībām, kopumā samazinās arī kokkristalizācijas ātrums.

3.1.5. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokkristālu iegūšanas metožu izvērtējums

Izoniazīda–dikarbonskābju kokkristalizācijas mēģinājumi ar mehanokīmisko, termisko un tvaikķīmisko metodi parādīja, ka visas minētās metodes var tikt veiksmīgi izmantotas kokkristālu iegūšanai. Tomēr, kā tika noskaidrots, metodes efektivitāte (kokkristalizācijas ātrums un iznākums) ir atkarīga no izvēlēta kokkristāla veidotāja molekulas lieluma un eksperimenta apstākļiem (šķīdinātājs, temperatūra u.c.). Izmantojot visas metodes, kokkristalizācijas process ar malonskābi un glutārskābi noritēja visātrāk, savukārt, ar garākajām skābēm – suberīnskābi, azelaīnskābi un sebacīnskābi – tas notika ievērojami lēnāk. Izņēmumi bija azelaīnskābes un sebacīnskābes kokkristāli, kurus mēneša laikā tvaikķīmiski neizdevās iegūt. Izoniazīda–azelaīnskābes kokkristāls netika iegūts ne ar vienu no šajā darbā aprakstītajām kokkristalizācijas metodēm.

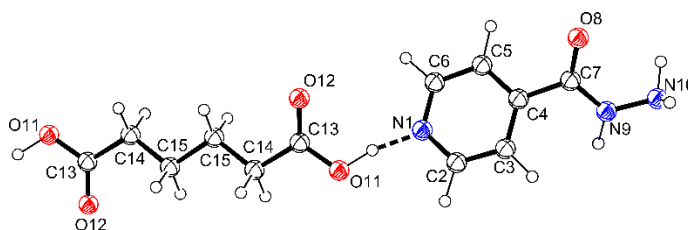
Tvaikķīmisko kokkristalizāciju ir viegli realizēt, jo tā neprasa sarežģītu aprīkojumu un nav darbietilpīga. Šis kokkristālu iegūšanas paņēmiens ir lēnāks par mehanokīmisko kokkristalizāciju, taču atkarībā no skābes garuma var būt ātrāks vai lēnāks par kristalizāciju no šķīduma. Turklāt, tvaikķīmisko metodi var izmantot kā papildmetodi pilnīgas pārvēršanās sasniegšanai gadījumā, ja mehanokīmiskā kokkristalizācija nav notikusi līdz galam. Šādā gadījumā kopsamalta parauga izturēšana šķīdinātāja tvaikos ļauj iegūt tīru kokkristālu. Līdzīgi kā tvaikķīmiskā, arī mehanokīmiskā kokkristalizācija garāku skābju gadījumā ir lēnāka, un nepieciešama ilgāka malšana ar lielāku frekvenci, lai iegūtu tīrus kokkristālus. Mehanokīmiskās metodes priekšrocība ir iespēja kontrolēt polimorfismu kokkristālu iegūšanas gaitā. Piemēram, izoniazīda–adipīnskābes kokkristālam, kuram ir 2 polimorfās formas, mehanokīmiskā ceļā atkarībā no malšanas frekvences un laika iespējams iegūt vienu vai otru polimorfo formu. Izoniazīda–suberīnskābes kokkristālam, savukārt, mūsu pētījumos mehanokīmiskā ceļā izdevās iegūt tikai vienu (II formu) no tās divām zināmajām polimorfajām formām. Arī termiskā metode var tikt izmantota noteiktas kokkristāla polimorfās formas iegūšanai. Piemēram, izoniazīda–adipīnskābes kokkristālam termiski veidojās tā II polimorfā forma, savukārt izoniazīda–dzintarskābes kokkristālam eitektiskās kušanas temperatūrā tika novērota secīga kokkristāla izveidošanās (I forma) un tai sekojoša fāžu pāreja par II polimorfo formu.

3.1.5. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristāliskās struktūras

Izoniazīda–dikarbonskābju (C_3 – C_{10}) kokristālu sērijā kristāliskās struktūras ir noteiktas kokristāliem ar malonskābi, dzintarskābi, glutārskābi, adipīnskābi (I forma) un pimelīnskābi²². Lai gūtu pilnīgāku priekšstatu par izoniazīda–dikarbonskābju kristāliskajām struktūrām, līdzībām un atšķirībām tajās, kā arī, lai noskaidrotu likumsakarības starp struktūru un fizikāli ķīmiskajām īpašībām, tika iegūti monokristāli izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I un II polimorfajai formai, kā arī izoniazīda–sebacīnskābes kokristālam, kuri izmantoti kristāliskās struktūras noteikšanai. Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskā struktūra noteikta no pulvera rentgendifrakcijas datiem.

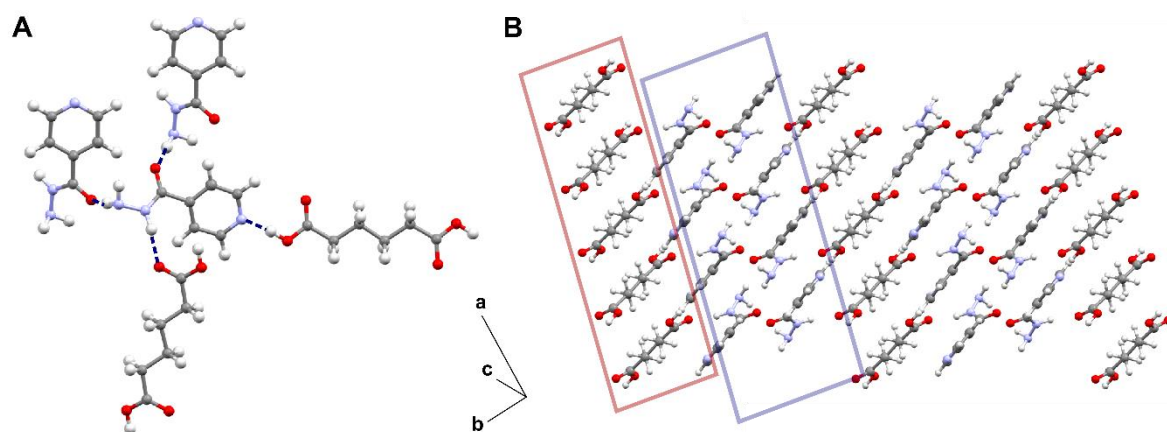
Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskā struktūra

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfā forma kristalizējas monoklīnās singonijas $P2_1/c$ telpiskajā grupā. Elementāršūnas parametri un pārējie kristalogrāfiskie dati doti P2. tabulā 5. pielikumā. Struktūras asimetrisko vienību veido izoniazīda molekula un puse no adipīnskābes molekulas, kura atrodas simetrijas centrā. Izoniazīda un adipīnskābes stehiometrija kokristālā ir 2:1. Savienojuma molekulārā struktūra un atomu numerācija doti 3.10. attēlā.



3.10. att. Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II formas molekulārā struktūra un atomu numerācija

Kokristāla kristāliskajā struktūrā katra adipīnskābes molekulas karboksilgrupa veido divas ūdeņraža saites ar izoniazīda molekulām (3.11.A att.).



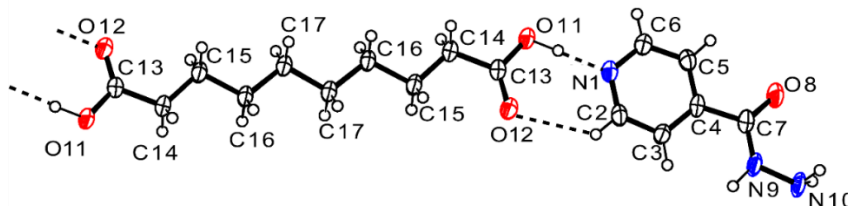
3.11. att. Ūdeņraža saišu veidošanās (A) un molekulu sakārtojums (B) izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskajā struktūrā. Adipīnskābes molekulu slānis apzīmēts ar sarkanu rāmi un izoniazīda molekulu slānis apzīmēts ar zilu rāmi

Karboksilgrupas karbonila skābeklis ir iesaistīts N–H···O ūdeņraža saites veidošanā ar hidrazīda grupas slāpekli un darbojas kā ūdeņraža akceptors, savukārt hidroksilgrupas skābeklis ir ūdeņraža donors O–H···N saitei ar piridīna gredzenu. N–H···O saite veidojas arī starp divām izoniazīda molekulām, savienojot to terminālo hidrazīda grupas slāpekli ar otras molekulas hidrazīda grupas skābekli. Tā kā šī kristāliskā struktūra noteikta no pulvera rentgendifraktometrijas datiem, tad ūdeņraža atomu pozīcijas nebija iespējams precizēt. Rezultātā ūdeņraža saišu parametri šai struktūrai nav aprakstīti. Tā kā šajā kristāliskajā struktūrā adipīnskābes karbonila skābeklis O12 veido ūdeņraža saiti ar N9 slāpekli izoniazīda molekulas hidrazīda grupā, karboksilgrupa ir pagriezta 23,5 ° leņķī attiecībā pret izoniazīda piridīna gredzenu un neveido vājo C–H···O saiti ar C atomu piridīna gredzenā. Līdz ar to šajā struktūrā nenovēro izoniazīda–adipīnskābes kokristāla I polimorfās formas un citu izoniazīda kokristālu kristāliskajām struktūrām raksturīgo $R_2^2(7)$ sintonu. Izoniazīda un adipīnskābes molekulas kokristāla kristāliskajā struktūrā ir sakārtojušās paralēli novietotos slāņos, kuri savstarpēji saistīti ar N–H···O ūdeņraža saitēm (3.11.B att.).

Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla kristāliskā struktūra

Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāls kristalizējas trikļnās singonijas $P\bar{1}$ telpiskajā grupā. Elementāršūnas parametri un pārējie kristalogrāfiskie dati doti P2. tabulā 5. pielikumā. Kokristāla struktūras asimetrisko vienību veido viena izoniazīda molekula un puse sebacīnskābes molekulas (skābes molekula atrodas simetrijas centrā), kas norāda uz savienojuma stehiometriju 2:1. Leņķis starp plakni, ko veido karboksilgrupa, un plakni, ko var novilkt caur izoniazīda piridīna gredzenu, ir 2,8°. Šī kokristāla struktūrā sebacīnskābes

karboksilgrupas veido O–H···N ūdeņraža saites ar divām simetriski saistītām izoniazīda molekulām (3.12. att.).



3.12. att. Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla molekulārā struktūra un atomu numerācija

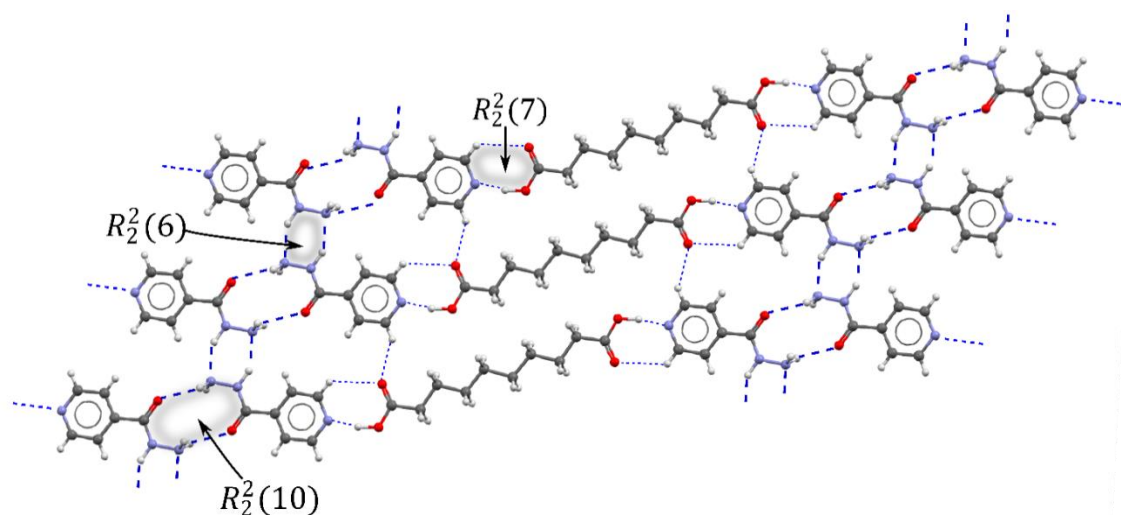
Kokristāla struktūru papildus stabilizē arī vājas C–H···O ūdeņraža saites (3.2. tab.), nodrošinot cikliska $R_2^2(7)$ sintona rašanos.

3.2. tabula

Ūdeņraža saišu parametri izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla kristāliskajā struktūrā

Ūdeņraža saite D–H···A	Saites garums, Å			Saites leņķis, ° <D–H···A	A atoma simetrija
	D–H	H···A	D···A		
N9–H9···N9	0,9269 (8)	2,567 (4)	3,165 (3)	122,64 (8)	1–x, 1–y, 1–z
N9–H9···N10	0,9269 (8)	2,064 (3)	2,932 (3)	155,44 (7)	1–x, 1–y, 1–z
O11–H11···N1	1,00 (3)	1,64 (3)	2,643 (3)	177 (3)	x, y, z
N10–H101···O8	0,8478 (5)	2,275 (2)	2,901 (3)	130,81 (7)	1–x, –y, 1–z
N10–H102···O12	0,9636 (7)	2,290 (3)	3,169 (3)	151,21 (7)	–x, 1–y, 1–z
C6–H6···O12	0,9300	2,349 (3)	3,158 (3)	145,24 (7)	x, –1+y, z

Izoniazīda molekulas hidrazīda grupas kokristāla kristāliskajā struktūrā ir savstarpēji saistītas ar O–H···N un N–H···N ūdeņraža saitēm, kuras sakārtotas pamīšus 1D kāpņu veidā^{278,279}, savienojot $R_2^2(6)$ un $R_2^2(10)$ supramolekulāros sintonus (3.13. att.).

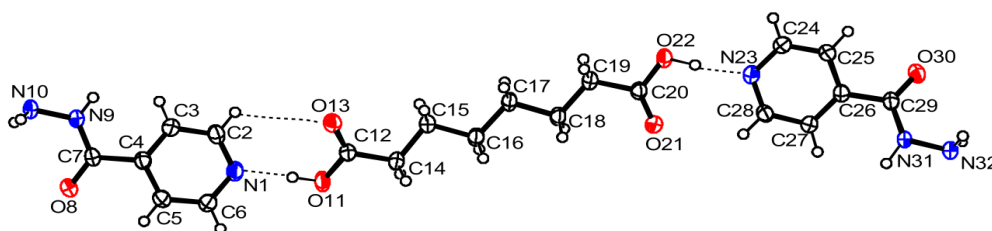


3.13. att. Ūdeņraža saišu motīvi izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla kristāliskajā struktūrā

Leņķis starp plaknēm, kuras izvilktas caur šiem sintoniem, (N9–N10···N9–N10 sintonomam $R_2^2(6)$ un O8–C7–N9–N10···O8–C7–N9–N10 sintonomam $R_2^2(10)$) ir 15,2 °. Tā kā gan izoniazīda, gan sebacīnskābes molekulas, gan arī tās saistošie $R_2^2(6)$, $R_2^2(10)$ un $R_2^2(7)$ motīvi ir planāri un atrodas aptuveni vienā plaknē, tad rezultātā šī kristāliskā struktūra sastāv no planāriem slāņiem.

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I polimorfās formas kristāliskā struktūra

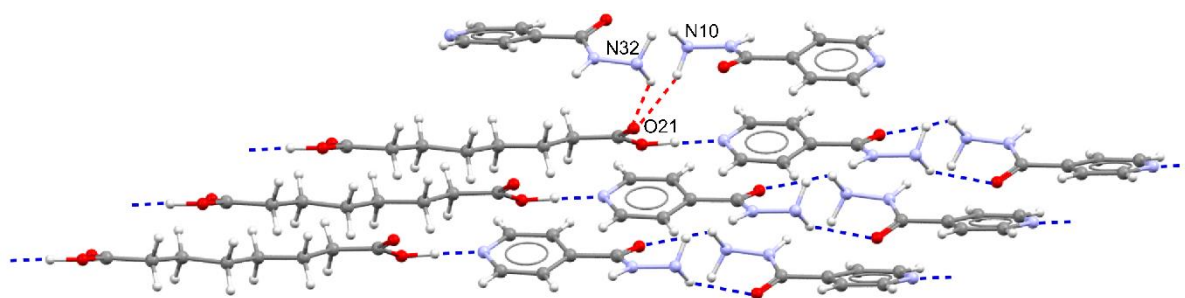
Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I forma kristalizējas triklīnās singonijas $P\bar{1}$ telpiskajā grupā. Pārējie kristalogrāfiskie dati ir doti P2. tabulā 5. pielikumā. Struktūras asimetriskā vienība satur vienu skābes molekulu un divas simetriski neatkarīgas izoniazīda molekulas (3.14. att.).



3.14. att. Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I polimorfās formas molekulārā struktūra un atomu numerācija

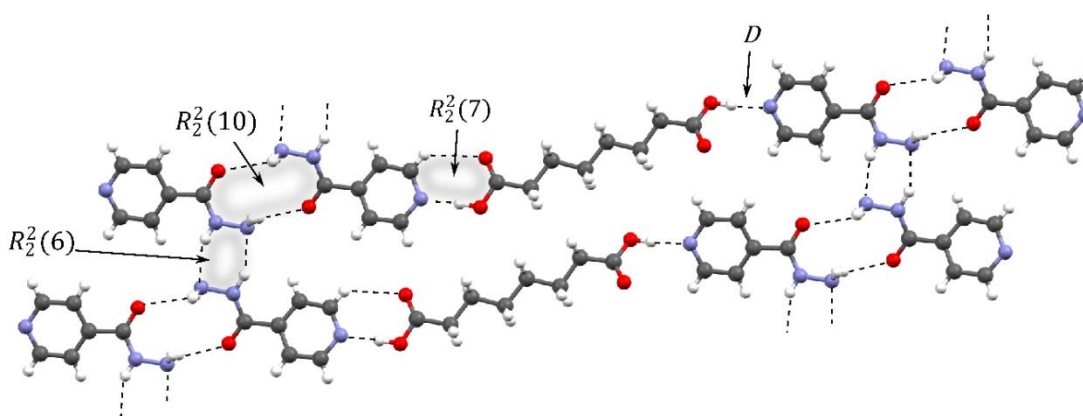
Atšķirībā no izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla, skābes molekulas konformācija nav planāra, bet nedaudz saliekta. Šo konformācijas izmaiņu iemesls varētu būt saistīts ar spēkiem, kas rodas kristālrežģī molekulu pakojšanās rezultātā, kā arī ar vāju ūdeņraža saišu veidošanos

starp karbonilgrupās O21 skābekli un N10 un N32 slāpekļa atomiem izoniazīda molekulā (3.15. att.).



3.15. att. Ūdeņraža saišu motīvi izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I polimorfās formas kristāliskajā struktūrā. Sarkanā krāsā attēlotas vājās saites, kuras ietekmē suberīnskābes konformāciju

Viena no suberīnskābes karboksilgrupām ir aptuveni koplānā ar piridīna gredzenu (leņķis starp plaknēm, kuras var novilkt caur karboksilgrupu un piridīna gredzenu, ir $6,5^\circ$), savukārt, otra karboksilgrupa ir pagriezta attiecībā pret plakni, kuru veido izoniazīda piridīna gredzens – leņķis starp tiem ir $44,7^\circ$. Rezultātā viena no suberīnskābes karboksilgrupām vairs nespēj iesaistīties vājas C–H \cdots O saites veidošanā, un kristāliskās struktūras analīze parāda divu atšķirīgu karboksilgrupas–piridīna gredzena supramolekulāro sintonu veidošanos: $R_2^2(7)$ un D (3.16. att.).



3.16. att. Ūdeņraža saišu motīvi izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I formas kristāliskajā struktūrā

Ūdeņraža saišu parametri izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I formas kristāliskajā struktūrā ir apkopoti 3.3. tabulā.

Ūdeņraža saišu parametri izoniazīda–suberīnskābes kokristāla I formas kristāliskajā struktūrā

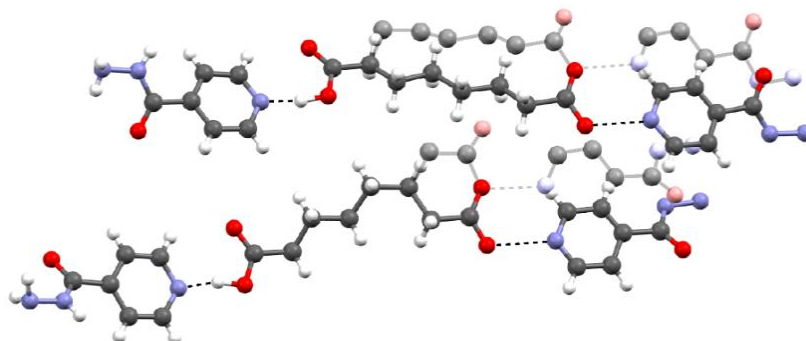
Ūdeņraža saite D–H···A	Saites garums, Å			Saites leņķis, °	Atoma A simetrija
	D–H	H···A	D···A	<D–H···A	
N9–H9···N32	0,8524 (3)	2,130 (2)	2,913(2)	152,56 (6)	$-2+x, 1+y, 1+z$
O11–H11···N1	0,9182 (3)	1,748 (2)	2,665(2)	177,20 (7)	x, y, z
O22–H22···N23	0,9564 (3)	1,724 (2)	2,679 (2)	175,30 (7)	x, y, z
N31–H31···N9	0,9853 (3)	2,599 (2)	3,199(2)	119,37 (5)	$2+x, -1+y, -1+z$
N31–H31···N10	0,9853 (3)	2,084 (2)	2,990(2)	152,56 (6)	$2+x, -1+y, -1+z$
N10–H101···O13	0,9614 (3)	2,316 (2)	3,221(2)	156,60 (6)	$-x, -1+y, -1+z$
N10–H102···O30	0,8989 (3)	2,244 (2)	2,965(2)	136,91 (6)	$-3+x, 1+y, 1+z$
N32–H322···O8	0,8724 (3)	2,484 (3)	2,904(2)	110,62 (6)	$3+x, -1+y, -1+z$
N32–H322···O13	0,8724 (3)	2,484 (3)	3,247(3)	146,40 (5)	$3-x, -y, -z$
C24–H24···O21	0,93000	2,388 (2)	3,202(3)	146,09 (6)	$1+x, y, z$

Izoniazīda hidrazīda grupas šajā kokristālā veido N–H···O un N–H···N ūdeņraža saites, kuras līdzīgi kā izoniazīda–sebacīnskābes kokristālā veido pamīšus sakārtotus $R_2^2(6)$ un $R_2^2(10)$ sintonus (3.16. att.).

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskā struktūra

Nosakot izoniazīda–suberīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristālisko struktūru, tās atrisināšanu apgrūtināja liela elementāršūna (kristalogrāfiskie parametri doti P2. tabulā 5. pielikumā) un ievērojamas struktūras daļas statiskā nesakārtotība. Rezultātā kristāliskā struktūra noteikta ar lielu R faktoru (17,55 %).

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla II polimorfā forma kristalizējās $P2_1/c$ telpiskajā grupā. Struktūras asimetrisko vienību veido divas nesakārtotas suberīnskābes molekulas un četras izoniazīda molekulas, no kurām divas ir nesakārtotas (3.17. att.).



3.17. att. Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskās struktūras asimetriskā vienība. Nesakārtoto molekulu alternatīvās C, N un O atomu pozīcijas (ar mazāku varbūtību) parādītas gaišās krāsās. Ūdeņraža saites attēlotas ar pārtrauktām līnijām

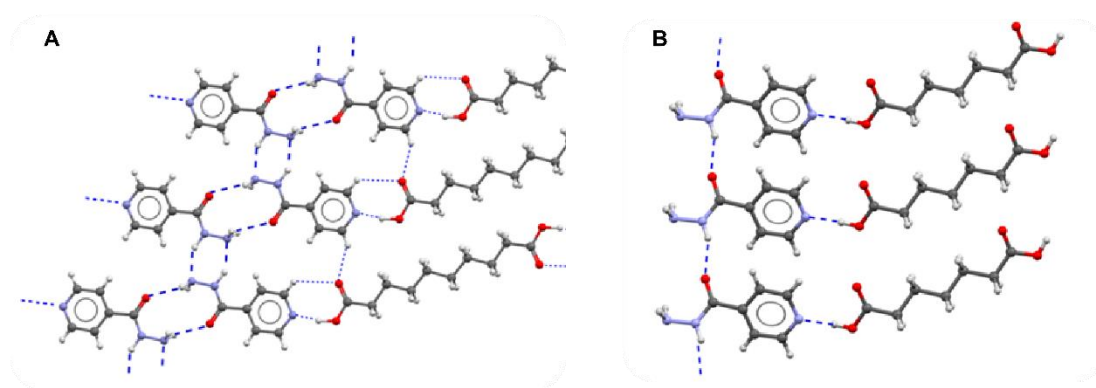
Šīs nesakārtotības iemesls ir suberīnskābes spēja pastāvēt vairākās konformācijās. Katra no suberīnskābes karboksilgrupām veido O–H···N ūdeņraža saiti ar koplanāru izoniazīda piridīna gredzenu; papildus veidojas arī vāja C–H···O ūdeņraža saite. Abu funkcionālo grupu atrašanās vienā plaknē ļauj rasties $R_2^2(7)$ ūdeņraža saišu sintonam. Šo ūdeņraža saišu veidošanās rezultātā starp skābi un bāzi, ne tikai skābei, bet arī izoniazīda molekulām ir vairākas iespējamās pozīcijas.

Simetriski saistītu izoniazīda molekulu hidrazīda grupas šajā kristāliskajā struktūrā veido savstarpējas N–H···O ūdeņraža saites, saistot molekulas $C(4)$ ķēžu veida motīvos. Novērojama arī N–H···O saišu veidošanās starp skābes karbonila skābekli un izoniazīda molekulu hidrazīda grupām.

Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristālisko struktūru salīdzinājums

Salīdzinot iegūto izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kristāliskās struktūras ar citām jau publicētām izoniazīda–dikarbonskābju kristāliskajām struktūrām, tika novērots, ka pāra dikarbonskābes izoniazīda kokristālos tiecas ieņemt planāru konformāciju ar karboksilgrupām *trans* pozīcijās. Nepāra dikarbonskābēm kokristālos ar izoniazīdu parasti ir izliekta konformācija ar skābes grupām *trans* (malonskābei, glutārskābei) vai *cis* (pimelīnskābei) pozīcijās. Skābju molekulārās struktūras atšķirības ietekmē arī ūdeņraža saišu veidošanos, kas atspoguļojas kokristālu stehiometrijā. Izoniazīda kokristāliem ar pāra dikarbonskābēm ir 2:1 stehiometrija, bet kokristāliem ar nepāra skābēm – 1:1 stehiometrija. Izņēmums ir izoniazīda–malonskābes kokristāls, kuram ir 2:1 stehiometrija.

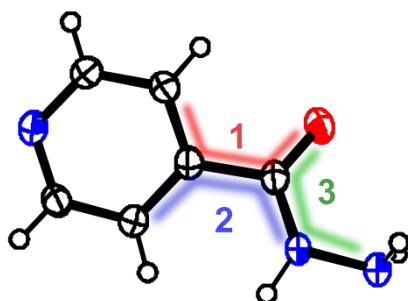
Visu izoniazīda–dikarbonskābju ($3 \leq C_n \leq 10$) kokristālu kristāliskajās struktūrās starp piridīna gredzenu un dikarbonskābes karboksilgrupu veidojas ciklisks ūdeņraža saišu sintons, kuru apzīmē ar $R_2^2(7)$ grafu kopu. Izņēmums ir izoniazīda–adipīnskābes kokristāla II polimorfā forma, kuras struktūrā šī sintona veidošanos kavē karbonila skābekļa iesaistīšanās cita veida ūdeņraža saitēs. Hidrazīda grupa izoniazīda kokristālos ar pāra dikarbonskābēm (dzintarskābe, suberīnskābe, sebacīnskābe) piedalās 1D planāru kāpņu veida ūdeņraža saišu motīvu veidošanā, pārmaiņus mijoties $R_2^2(6)$ un $R_2^2(10)$ sintoniem (3.18.A att.).



3.18. att. Atšķirīgu ūdeņraža saišu motīvu veidošanās izoniazīda kokristālos ar dikarbonskābēm, kuras satur: A) pāra skaitu C atomu un B) nepāra skaitu C atomu

Šie kāpņu veida ūdeņraža saišu motīvi ir novietoti paralēli, un tos savstarpēji savieno skābes molekulas, kuras ar izoniazīda molekulām veido O–H···N ūdeņraža saites. Rezultātā veidojas 2D slāņi, kuros molekulas savstarpēji saistītas ar ūdeņraža saitēm. Starp šiem slāņiem pastāv tikai vājas ūdeņraža saites un π - π mijiedarbības. Savukārt, izoniazīda kokristālos ar nepāra dikarbonskābēm veidojas C(4) ķēdes veida sintoni (3.18.B att.).

Salīdzinot izoniazīda konformāciju kokristālos ar pāra un nepāra dikarbonskābēm, novērojams, ka izoniazīda kokristālos ar pāra dikarbonskābēm C–C–C–O (1. leņķis 3.19. att.) un C–C–C–N (2. leņķis 3.9. att.) diedrālo leņķu vērtības ir mazākas, salīdzinot ar atbilstošajiem leņķiem kokristālos ar nepāra dikarbonskābēm (3.4. tab.).



3.19. att. Isoniazīda molekulas ģeometriju raksturojošie diedrālie leņķi

Diedrālie leņķi izoniazīda–dikarbonskābju kokristālos

Kokristāls	Diedrālais leņķis, °		
	C–C–C=O (1)	C–C–C–N (2)	N–N–C=O (3)
Izoniazīds–malonskābe ²²	–19,8	–22,7	1,6
Izoniazīds–dzintarskābe ²²	–8,1	–19,5	–16,5
Izoniazīds–glutārskābe ²²	–27,0	–28,6	1,18
Izoniazīds–adipīnskābe (I forma) ²²	–10,4	–10,4	–4,8
Izoniazīds–adipīnskābe (II forma)	37,3	38,3	1,4
Izoniazīds–pimelīnskābe ²²	33,8	34,7	2,6
Izoniazīds–suberīnskābe (I forma)	–14,4	–13,9	4,2
Izoniazīds–suberīnskābe (II forma)	–22,7	–22,4	2,9
Izoniazīds–sebacīnskābe	1,2	–3,0	–4,1

Mazākas diedrālo leņķu vērtības izoniazīda molekulā norāda uz tās planārāku konformāciju, kas bieži novērojama pāra skābju kokristāliem raksturīgajās slāņainajās struktūrās. Kokristālos ar nepāra skābēm izoniazīda molekulai ir raksturīga saliekta konformācija.

3.1.6. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu fizikāli ķīmiskās īpašības

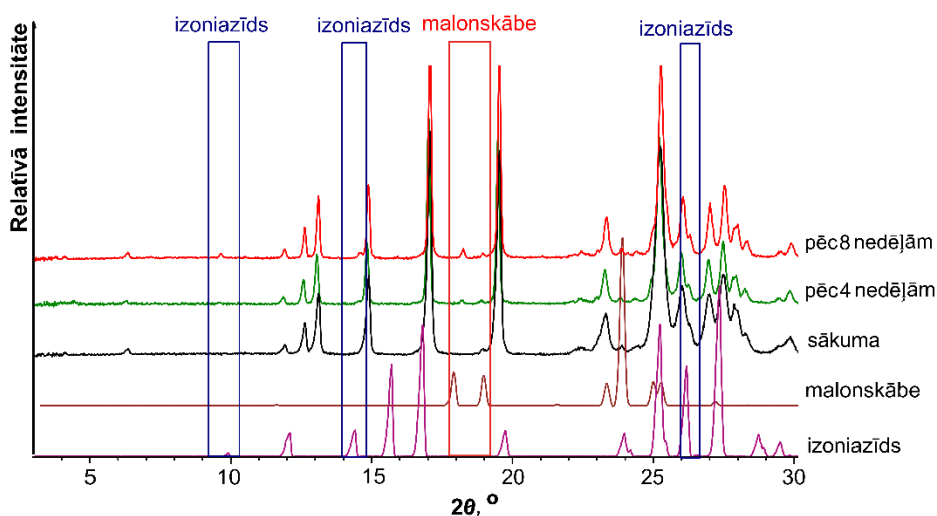
Izoniazīda kokristāliem pētītas tādas fizikāli ķīmiskās īpašības kā kušanas temperatūra, stabilitāte uzglabājot un šķīdība. Fizikāli ķīmisko īpašību izpēte veikta gan izoniazīda–sebacīnskābes un izoniazīda–suberīnskābes kokristāliem, gan arī literatūrā²² aprakstītajiem izoniazīda–dikarbonskābju (malonskābe, dzintarskābe, glutārskābe, adipīnskābe, pimelīnskābe) kokristāliem, lai novērtētu šo īpašību saistību ar kokristāla un izejvielu struktūru un īpašībām.

Kokristālu stabilitāte 75% relatīvajā mitrumā 30 °C temperatūrā

Izoniazīda kokristālu stabilitāte pētīta, tos ilgstoši (divus mēnešus) uzglabājot 75% relatīvajā mitrumā 30 °C temperatūrā. Visiem kokristāliem stabilitātes pārbaudes beigās tika veikta augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfijas–masspektrometrijas analīze, lai novērtētu produkta tīrību.

Izoniazīda–malonskābes kokristāla sadalīšanās par izejvielām tika novērota jau pēc 4 nedēļu uzglabāšanas eksperimentālajos apstākļos. Uz to norāda malonskābei raksturīgo refleksi parādīšanās analizējamā parauga pulvera rentgendifrakcijas ainās (3.20 att.). Šajās difrakcijas ainās novērojama arī izoniazīdam raksturīgo vājo difrakcijas refleksi pie $2\theta=9,8$;

14,4 un 26,2° parādīšanās, taču nav novērojami intensīvākie izoniazīda difrakcijas refleksi pie $2\theta=15,6^\circ$ un $26,2^\circ$. Iemesls šiem novērojumiem varētu būt dominējošā orientācija izoniazīda kristāliņiem, kuri sāk veidoties paraugā kokristāla sadalīšanās rezultātā.



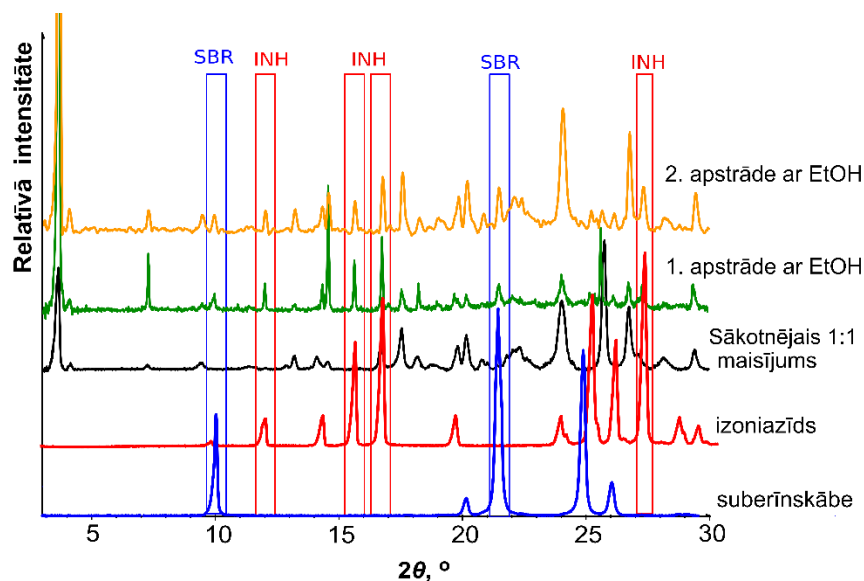
3.20. att. Pulvera difrakcijas ainas izoniazīda–malonskābes paraugam, kas uzglabāts 75% RM 30 °C temperatūrā atkarībā no laika

Izoniazīda kokristāliem ar glutārskābi un pimelīnskābi tika novērota ievērojama parauga šķīšana sorbētājā ūdenī, tādēļ stabilitātes eksperimenti pēc 8 nedēļām tika pārtraukti. Šo 8 nedēļu laikā izoniazīda–glutārskābes un izoniazīda–pimelīnskābes kokristālu paraugos sastāva izmaiņas netika novērotas (P36 un P38 att. 11. pielikumā). Izoniazīda kokristāliem ar dzintarskābi, adipīnskābi, suberīnskābi un sebacīnskābi stabilitātes eksperimenti tika turpināti līdz vienam gadam. Izoniazīda–dzintarskābes kokristāls bija stabils visā eksperimenta laikā (P35 att. 11. pielikumā), savukārt izoniazīda–adipīnskābes (II forma) un izoniazīda–sebacīnskābes kokristālu paraugos pēc gada tika konstatēta neidentificētas fāzes piemaisījumu veidošanās (P37 un P40 att. 11. pielikumā). Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla (II forma) paraugā pēc gada tika novēroti izejvielu piemaisījumi (P39. att. 11. pielikumā), kas liecina par kokristāla sadalīšanos.

Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējā relatīvā stabilitāte

Tā kā izoniazīda–suberīnskābes kokristāls veido divas polimorfās formas, tika veikts to savstarpējās relatīvās stabilitātes novērtējums. Abu formu 1:1 maisījums tika saberzts ar etanola piedevu, un produkta sastāvs tika analizēts rentgendifraktometriski. Pēc pirmās maisījuma apstrādes ar etanolu iegūtā produkta pulvera rentgendifrakcijas ainā tika novērota izoniazīdam un suberīnskābei raksturīgo refleksu parādīšanās. Vienlaicīgi tika konstatēta kokristāla II formai raksturīgo difrakcijas refleksu (piemēram, pie $2\theta=3,5; 7,3; 17,5$ un $24,0^\circ$) intensitātes

palielināšanās un I formas refleksu ($2\theta=25,8^\circ$) intensitātes samazināšanās. Atkārtojot apstrādi ar etanolu, tika iegūts produkts, kurš saturēja kokristāla II polimorfo formu un izejvielas, taču ne I polimorfo formu (3.21. att.). Šie novērojumi liecina, ka eksperimenta apstākļos (21 °C temperatūrā, 50% RM) II forma ir relatīvi stabilāka par I formu.

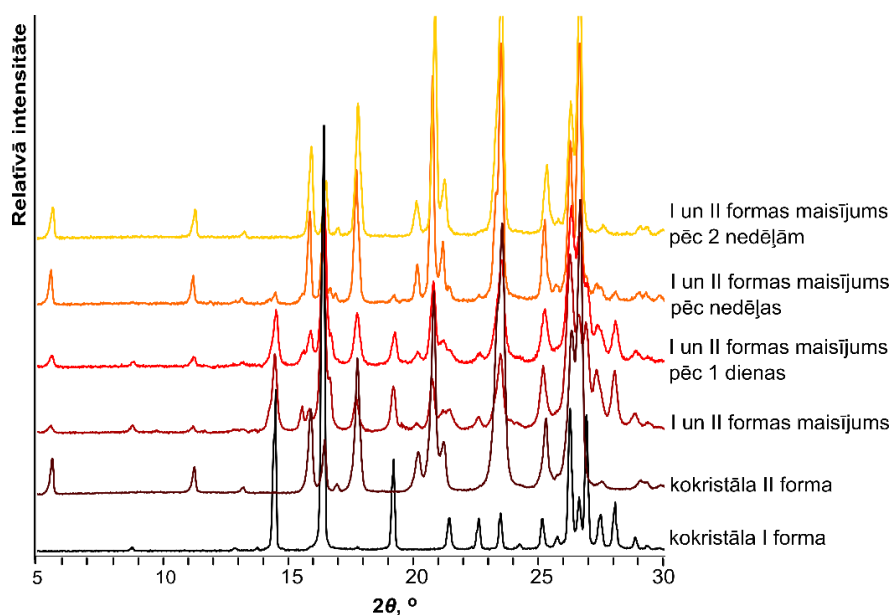


3.21. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas izoniazīda–suberīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējās stabilitātes eksperimenta produktam. Ar INH apzīmēti izoniazīdam atbilstošie difrakcijas refleksi, savukārt ar SBR – suberīnskābei raksturīgie difrakcijas refleksi

To apstiprina arī novērojums, ka ilgstoši (līdz 1 gadam) uzglabājot I polimorfo formu laboratorijas apstākļos, tā pārvērtās par II polimorfo formu, norādot, ka II forma šajos apstākļos ir relatīvi stabilāka par I formu.

Izoniazīda–adipīnskābes kokristāla polimorfo formu savstarpējā relatīvā stabilitāte

Izoniazīda–adipīnskābes kokristālam tika iegūtas divas polimorfās formas. Šo formu savstarpējā relatīvā stabilitāte tika novērtēta, abu formu maisījumu uzglabājot laboratorijas apstākļos un novērojot fāžu pāreju. Parauga fāžu sastāva izmaiņas tika pētītas, izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas metodi. Divu nedēļu laikā izoniazīda–adipīnskābes kokristāla I polimorfajai formai raksturīgie refleksi izzuda un notika pilnīga pārvēršanās par II polimorfo formu, liecinot, ka dotajos apstākļos kokristāla II polimorfā forma ir relatīvi stabilāka par I formu (3.22. attēls).



3.22. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas izoniazīda–adipīnskābes kokristāla I un II polimorfās formas mehāniskam maisījumam un stabilitātes eksperimenta produktiem

Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kušanas temperatūras

Literatūrā ir pieejamas kušanas temperatūras jau zināmajiem izoniazīda kokristāliem ar malonskābi, dzintarskābi, glutārskābi, adipīnskābi un pimelīnskābi. Šo kokristālu kušanas temperatūras tika noteiktas arī mūsu pētījuma ietvaros no DTA rezultātiem termiskās kokristalizācijas eksperimentos. Šajā darbā iegūto jauno izoniazīda kokristālu (ar suberīnskābi, sebacīnskābi un adipīnskābi (II forma)) kušanas temperatūras noteiktas gan no DTA rezultātiem termiskās kokristalizācijas eksperimentos, gan veicot kokristālu termisko analīzi. Iegūto rezultātu apkopojums un salīdzinājums ar literatūrā pieejamajiem datiem dots 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu un dikarbonskābju kušanas temperatūras

Kokristāls	Literatūrā ²² dotā kokristāla kušanas temperatūra, °C	Kušanas temperatūra no kokristālu DTA datiem, °C	Kušanas temperatūra no termiskās kokristalizācijas DTA datiem, °C	Attiecīgās skābes kušanas temperatūra ¹⁷² , °C
Izoniazīds–malonskābe	140	140	106	132
Izoniazīds–dzintarskābe	144	143	138	184
Izoniazīds–glutārskābe	111	106	107	98
Izoniazīds–adipīnskābe (I forma)	141	–	–	151
Izoniazīds–adipīnskābe (II forma)	–	138	138	

Izoniazīda kokristālu ar izvēlētām dikarbonskābēm termiskās īpašības

Kokristāls	Literatūrā ²² dotā kušanas temperatūra, °C	Kušanas temperatūra no kokristālu DTA datiem, °C	Kušanas temperatūra no termiskās kokristalizācijas DTA datiem, °C	Skābes kušanas temperatūra ¹⁷² , °C
Izoniazīds–pimelīnskābe	129	107	106	103
Izoniazīds–suberīnskābe (I forma)	–	113	–	140
Izoniazīds–suberīnskābe (II forma)	–	125	123	
Izoniazīds–sebacīnskābe	–	114	116	133

No 3.5. tabulā dotajiem datiem redzams, ka literatūrā pieejamās izoniazīda–malonskābes kokristāla kušanas temperatūras būtiski atšķiras no temperatūrām, kuras iegūtas no termiskās kokristalizācijas DTA datiem šī pētījuma ietvaros. Iespējams, ka DTA apstākļos eitektikas kristalizācija par kokristālu nenotiek pilnībā, līdz ar to kušanas temperatūra pazeminās. Arī *in situ* augsttemperatūras pulvera rentgendifraktometrijas apstākļos izoniazīda–malonskābes kokristāls veidojās tikai daļēji, turklāt saturēja amorfo fāzi, kas arī var pazemināt kušanas temperatūru. Izoniazīda–pimelīnskābes kokristālam šī darba ietvaros noteiktā kušanas temperatūra (gan no kokristalizācijas DTA datiem, gan arī no tīra kokristāla termiskās analīzes datiem) būtiski atšķiras no literatūrā ziņotās temperatūras²² un ir par to ievērojami zemāka. Arī citiem kokristāliem (izņemot izoniazīda–sebacīnskābes kokristālu) novērojams, ka no termiskās kokristalizācijas DTA rezultātiem iegūtās kokristālu kušanas temperatūras ir nedaudz zemākas par temperatūrām, kuras noteiktas tīriem kokristāliem.

Salīdzinot izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kušanas temperatūras ar dikarbonskābju kušanas temperatūrām (3.5. tabula), redzams, ka izoniazīda kokristālu ar nepāra dikarbonskābēm (glutārskābi un pimelīnskābi) kušanas temperatūras ir augstākas, salīdzinot ar tīras skābes kušanas temperatūru. Izoniazīda kokristālu ar pāra dikarbonskābēm kušanas temperatūras, savukārt, visos gadījumos ir zemākas par tīru skābju kušanas temperatūrām. Lai gan kokristālu kušanas temperatūras visbiežāk atrodas temperatūru intervālā starp abu kokristāla komponentu kušanas temperatūrām^{107,280,281}, tās var būt arī augstākas vai zemākas par tām¹⁰⁷. Bieži kokristālu kušanas temperatūras tiek saistītas ar to kristālrežģa stabilitāti²⁸¹. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kušanas temperatūras norāda uz zemāku kokristālu kristāliskās struktūras stabilitāti, salīdzinot ar izoniazīda kristālrežģa stabilitāti. To apliecina ioniazīda–malonskābes, izoniazīda–adipīnskābes un izoniazīda–suberīnskābes kokristāla stabilitātes eksperimenti, kuri parādīja kokristāla sadalīšanos par izejvielām tā uzglabāšanas

laikā. Izņēmums ir izoniazīda–dzintarskābes kokristāls, kura kušanas temperatūra ir augstāka par izoniazīda kušanas temperatūru. Šis kokristāls bija stabils vismaz gadu.

Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu šķīdība ūdenī

Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu šķīdība ūdenī noteikta spektrometriski 22 ± 1 °C temperatūrā. Iegūtie rezultāti (3.6. tab.) liecina, ka kokristālu šķīdība ievērojami atšķiras no izoniazīda šķīdības un ir atkarīga no kokristāla veidotāja (skābes) šķīdības.

3.6.tabula

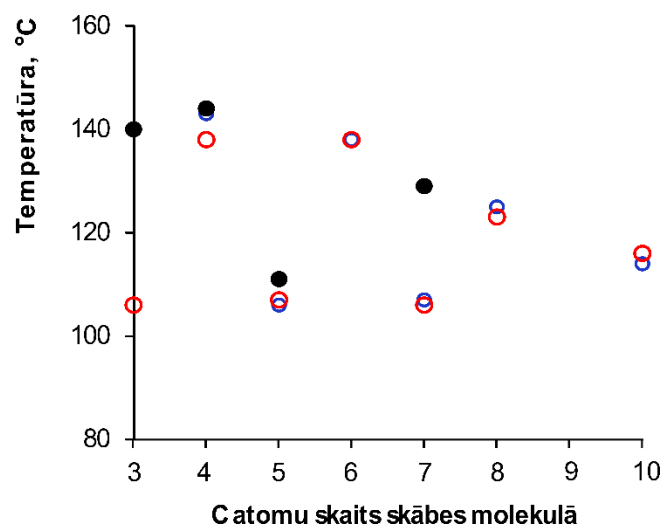
Izoniazīda kokristālu un atbilstošo dikarbonskābju šķīdība ūdenī 22 ± 1 °C temperatūrā

Kokristāls	Kokristāla šķīdība, g·L ⁻¹	Skābes šķīdība ²⁸² , g·L ⁻¹
Izoniazīds–malonskābe	375 ± 23	604,7
Izoniazīds–dzintarskābe	128 ± 7	69,8
Izoniazīds–glutārskābe	302 ± 9	504,1
Izoniazīds–adipīnskābe (II forma)	73 ± 2	21,0
Izoniazīds–pimelīnskābe	83 ± 1	47,6
Izoniazīds–suberīnskābe (II forma)	164 ± 4	1,6
Izoniazīds–sebacīnskābe	86 ± 4	1,0

Eksperimentāli noteiktā izoniazīda šķīdība ūdenī 22 ± 1 °C temperatūrā ir 117 ± 1 g·L⁻¹, šī vērtība saskan ar literatūrā²⁸² pieejamajiem datiem. Jāņem vērā, ka noteiktā izoniazīda–sebacīnskābes un izoniazīda–suberīnskābes kokristālu šķīdība varētu būt noteikta neprecīzi, jo šķīdības eksperimentu sausajos atlikumos tika konstatēta attiecīgās skābes klātbūtne (aptuveni 40% sebacīnskābes un aptuveni 50% suberīnskābes). Šo skābju izkristalizēšanās šķīdības eksperimenta laikā saistīta ar to zemo šķīdību, salīdzinot ar izoniazīdu un tā kokristāliem.

3.1.7. Izoniazīda–piesātināto dikarbonskābju kokristālu kristālisko struktūru saistība ar to fizikāli ķīmiskajām īpašībām

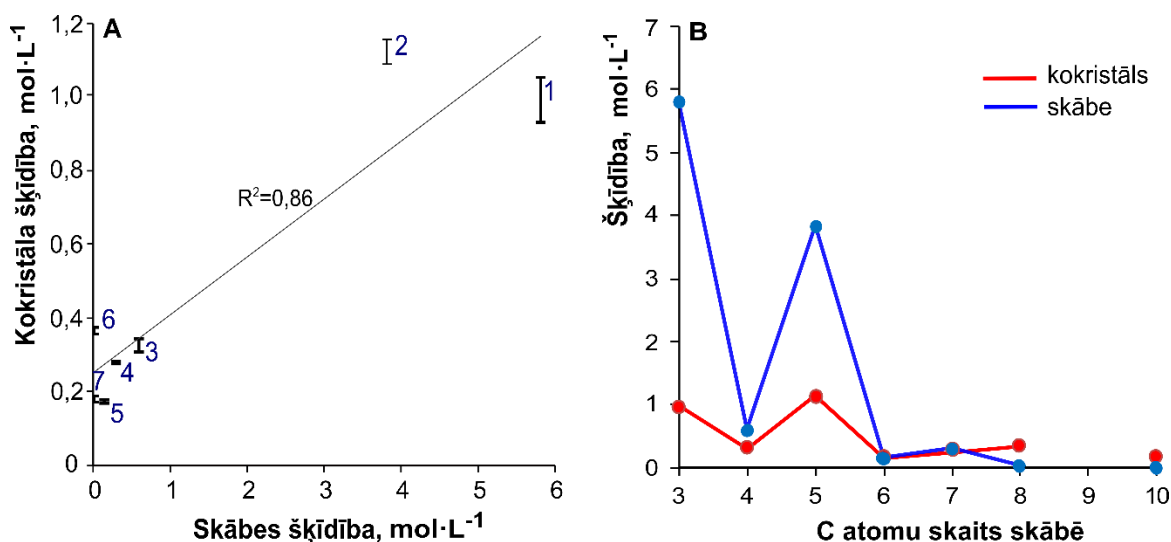
Savienojuma kristāliskās formas molekulārā un kristāliskā struktūra ir saistītas ar tās fizikāli ķīmiskajām īpašībām, piemēram, kušanas temperatūru, šķīdību un stabilitāti. Salīdzinot izoniazīda–suberīnskābes un izoniazīda–sebacīnskābes kokristālu kušanas temperatūras ar citu izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu²² kušanas temperatūrām, novērojama tendence 2:1 kokristālu (izņemot izoniazīda–malonskābes kokristālu) kušanas temperatūrai samazināties, palielinoties C atomu skaitam skābes molekulā (3.23. att.).



3.23. att. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kušanas temperatūras atkarībā no C atomu skaita skābes molekulā. Ar ● apzīmētas no literatūras²² iegūtās kokristālu kušanas temperatūras, ar ○ – mehanoķīmiski iegūto kokristālu kušanas temperatūras, un ar ○ – no termiskās kokristalizācijas DTA rezultātiem iegūtās kokristālu kušanas temperatūras

Interesanti, ka termiskās kokristalizācijas eksperimentos ar DTA noteiktās kušanas temperatūras kokristāliem ar pāra dikarbonskābēm ir augstākas, salīdzinot ar kokristāliem ar nepāra dikarbonskābēm. Šie rezultāti saskan ar literatūrā aprakstītajiem novērojumiem^{173,174,178}, ka kokristāliem ar nepāra dikarbonskābēm bieži ir zemākas kušanas temperatūras, salīdzinot ar pāra skābju kokristāliem. To var skaidrot ar atšķirīgām pāra un nepāra dikarbonskābju konformācijām kokristālu kristāliskajās struktūrās. Pāra dikarbonskābēm (dzintarskābe, adipīnskābe, sebacīnskābe) izoniazīda kokristālu kristāliskajās struktūrās raksturīga planāra konformācija ar karboksilgrupām *trans* pozīcijās, savukārt nepāra dikarbonskābēm (malonskābei, glutārskābei, pimelīnskābei) – saliekta konformācija ar karboksilgrupām gan *cis* (pimelīnskābe), gan *trans* pozīcijās (malonskābe, glutārskābe). Piemēram, izoniazīda–glutārskābes kokristālā glutārskābei ir „saliekta” konformācija ar karboksilgrupām *trans* pozīcijās, kas samazina šī kokristāla stabilitāti, un tā kušanas temperatūra ir ievērojami zemāka par dzintarskābes un adipīnskābes kokristālu kušanas temperatūrām.

Kokristālu šķīdība ūdenī ir atkarīga gan no kristāliskās un molekulārās struktūras, gan arī no skābes lipofilitātes. Kokristāla šķīdību bieži ir iespējams aptuveni novērtēt, ņemot vērā kokristāla veidotāja šķīdību^{36,38,283}, un tā ir apgriezti saistīta ar kokristāla termodinamisko stabilitāti³⁶. Izoniazīda kokristālu šķīdība ūdenī atkarībā no skābes šķīdības attēlota 3.24.A attēlā. Redzams, ka kokristāla šķīdība palielinās līdz ar dikarbonskābes šķīdību.



3.24. att. Izoniazīda kokristālu ar malonskābi (1), glutārskābi (2), dzintarskābi (3), pimelīnskābi (4), adipīnskābi (5), suberīnskābi (6), sebacīnskābi (7) šķīdība ūdenī atkarībā no skābes šķīdības (A) un atkarībā no C atomu skaita skābes molekulā (B)

Izoniazīda–dikarbonskābju kokristāliem šķīdība samazinās, palielinoties skābes alkilķēdes garumam, turklāt nepāra dikarbonskābju kokristālu šķīdība ir labāka par pāra dikarbonskābju kokristālu šķīdību (3.24.B att.). Ņemot vērā, ka izoniazīda–pāra skābju kokristālu un izoniazīda–malonskābes kokristāla stehiometriskā attiecība ir 2:1, izoniazīda–malonskābes un izoniazīda–glutārskābes kokristāla šķīdība ir lielāka par izoniazīda šķīdību (0,85 mol·L⁻¹). Pārējo kokristālu šķīdība ūdenī (mol·L⁻¹) ir mazāka par tīra izoniazīda šķīdību. Salīdzinot ar tīru skābju šķīdību, kokristālu ar īsākajām dikarbonskābēm (malonskābi, dzintarskābi, glutārskābi) šķīdība ir par to mazāka, savukārt garāko skābju kokristālu (ar suberīnskābi un sebacīnskābi) kokristālu šķīdība ir lielāka par tīru skābju šķīdību.

3.2. Izoniazīda–benzoscābes kokristāls

Izoniazīda kokristālu meklējumu eksperimentos tika iegūts izoniazīda–benzoscābes kokristāls. Šī kokristāla iegūšana un īpašības literatūrā iepriekš nav aprakstītas un to izpēte veikta šī darba ietvaros. Eksperimentu gaitā tika novērota izoniazīda–benzoscābes kokristāla patvaļīga veidošanās izejvielu mehāniskā maisījumā un šī kokristāla sadalīšanās, ilgstoši uzglabājot. Lai izskaidrotu šos novērojumus un gūtu priekšstatu par patvaļīgas kokristalizācijas mehānismiem, veikta virkne eksperimentu, izmantojot dažādas fizikālās analīzes metodes. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla iegūšanas, veidošanās kinētikas un mehānismu izpētes eksperimentu plānojuma shēma parādīta P41. attēlā 12. pielikumā.

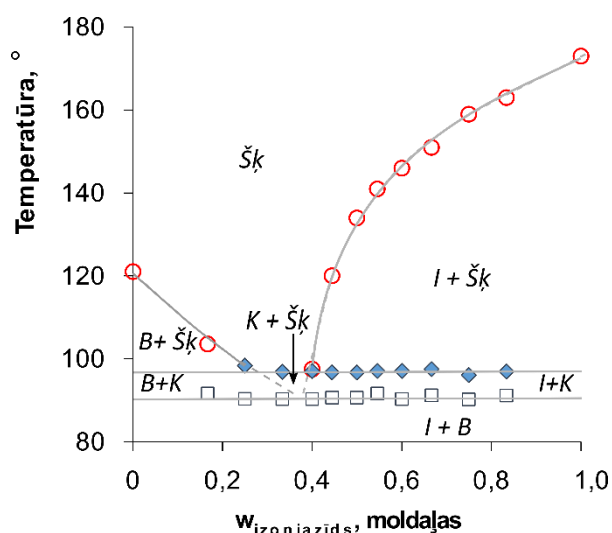
3.2.1. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla iegūšana

Izoniazīda–benzoscābes kokristālu iespējams iegūt, izmantojot dažādas metodes: kristalizējot no etanola un acetonitrila, mehanoķīmiski, izturot šķīdinātāju tvaikos, kā arī ar termiskās metodes palīdzību.

Mehanoķīmiski kokristalizējot izoniazīdu un benzoscābi, novērots, ka reakcija notiek gan bez šķīdinātāja, gan tā klātbūtnē, turklāt, šķīdinātāja klātbūtnē reakcija noris ievērojami ātrāk. Piemēram, lai mehanoķīmiski (bez šķīdinātāja klātbūtnes) iegūtu produktu ar izoniazīda–benzoscābes kokristāla saturu $\geq 90\%$, malšana jāveic aptuveni 100 minūtes. Acetonitrila un etanola pievienošana šo reakciju paātrina 10–20 reizes.

Izoniazīda–benzoscābes kokristālu iegūstot tvaikķīmiski, novērots, ka kokristalizācija noris veiksmīgi gan polāru (ūdens, etanols, acetonitrils), gan arī nepolāru (toluols) šķīdinātāju tvaiku klātbūtnē. Izoniazīda un benzoscābes tvaikķīmiskai kokristalizācijai ūdens tvaiku klātbūtnē bija nepieciešama aptuveni diennakts, savukārt etanola un acetonitrila tvaiku klātbūtnē kokristalizācijas reakcija notika 2–3 stundu laikā.

Lai raksturotu izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanos paaugstinātā temperatūrā, tika veikti DSK eksperimenti. No DSK datiem konstruētā divkomponentu fāžu diagramma (3.25. att.) parāda, ka temperatūrā, kas zemāka par 90 °C pastāv mehāniskais izoniazīda un benzoscābes maisījums (I+B).

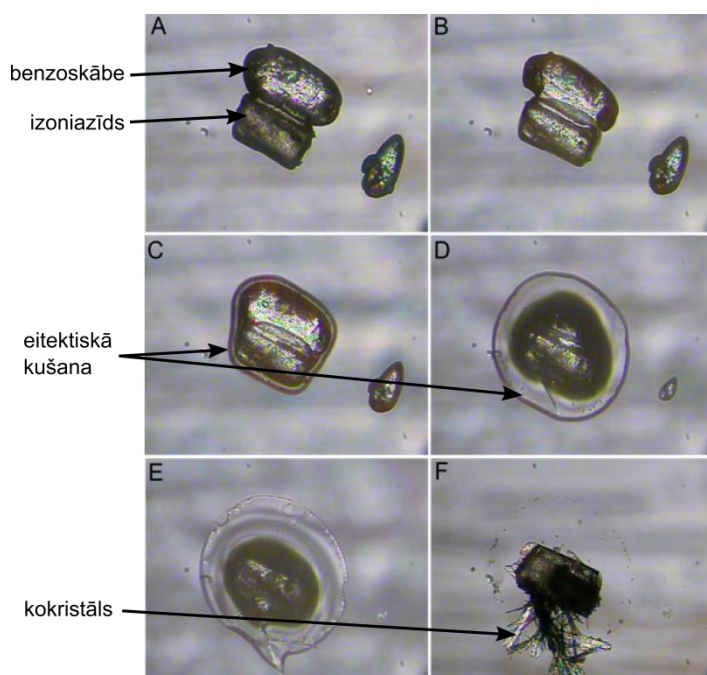


3.25. att. Izoniazīda un benzoscābes divkomponentu fāžu diagramma

Sasniedzot 90 °C temperatūru, notiek kokristāla *K* veidošanās no eitektikas. Temperatūru intervālā starp 90 un 98 °C pastāv vai nu cieto fāžu maisījums (kokristāls un benzoscābe *B+K*, vai arī izoniazīds un kokristāls *I+K*, atkarībā no pārākumā esošā savienojuma) vai arī eitektiskā sastāva tuvumā – kokristāla un šķidrās fāzes maisījums (*K+Šķ*). Pārsniedzot 98 °C temperatūru,

kas atbilst kokristāla kušanai, veidojas šķidrā fāze (Šķ) vai šķidrās fāzes un pārkumā esošā komponenta maisījums. Šī divkomponentu fāžu diagramma parāda, ka izoniazīda–benzoscābes kokristālam termiskā ceļā var iegūt tikai kokristālu ar 1:1 stehiometriju. Tā kā izoniazīda kušanas temperatūra (173 °C) ir ievērojami augstāka par kokristāla kušanas temperatūru, tad likvidusa līkne jau neliela izoniazīda pārkuma gadījumā aug ļoti strauji.

Ar DSK metodi iegūto datu interpretācija tika apstiprināta, izmantojot termomikroskopijas metodi, kura ļāva novērot izoniazīda un benzoscābes eitektisko kušanu un tai sekojošu kokristāla rašanos 90 °C temperatūrā (3.26. att.).



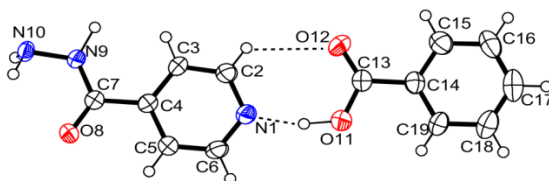
3.26. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās no eitektiskā kausējuma 90 °C pēc 0 min (A); pēc 0,6 min (B); pēc 1,4 min (C); pēc 3,7 min (D); pēc 6,15 min (E); pēc 20 min (E)

Vispirms novēro izoniazīda un benzoscābes kristālu satuvināšanos, kurai seko kušana uz abu kristālu robežvirsmas. Izveidojas šķidrā fāze, kura vēlāk kristalizējas, veidojot kokristālu. Veicot termomikroskopijas eksperimentus temperatūras gradienta režīmā un paaugstinot temperatūru (ar ātrumu 5 °·min⁻¹) no 25 °C līdz izoniazīda kušanas temperatūrai (173 °C), tika novērots, ka eitektiskā kušana sākas, sasniedzot 89 °C temperatūru.

3.2.2. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla kristāliskās struktūras raksturojums

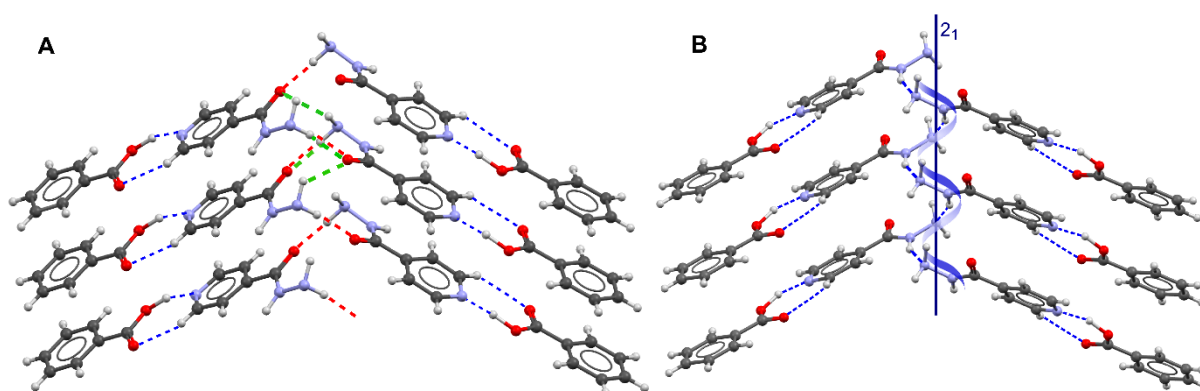
Izoniazīda benzoscābes kokristāla struktūras raksturošana, izmantojot monokristāla rentgenstruktūranalīzi

Izoniazīda–benzoscābes kokristāls kristalizējas monoklīnās singonijas $P2_1$ telpiskajā grupā (P3. tabula 5. pielikumā). Struktūras asimetriskā vienība satur vienu izoniazīda un vienu benzoscābes molekulu (3.27. att.).



3.27. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla molekulārā struktūra un atomu numerācija

Kokristālā benzoscābes karboksilgrupa veido $O-H\cdots N$ ūdeņraža saiti ar izoniazīda piridīna gredzena slāpekļa atomu. Leņķis starp plakni, ko veido benzoscābes karboksilgrupa, un plakni, ko veido piridīna gredzens, ir $7,1^\circ$. Starp otru karboksilgrupas skābekli un piridīna gredzena H atomu veidojas arī vāja $C-H\cdots O$ ūdeņraža saite (3.27. att.), kas nodrošina cikliska supramolekulārā sintona $R_2^2(7)$ rašanos. Katra izoniazīda molekula veido ūdeņraža saites ne tikai ar benzoscābi, bet arī ar divām citām simetriski saistītām izoniazīda molekulām. Izoniazīda molekulu hidrazīda grupas savstarpēji ir savienotas, veidojot amīda–amīda $R_2^2(10)$ homosintona (3.28.A att.).



3.28. att. Ūdeņraža saišu motīvu (A) un hirālas spirālveida struktūras (B) veidošanās izoniazīda–benzoscābes kokristālā

N–H \cdots O ūdeņraža saites, kuras saista izoniazīda amīda grupas, sakārtotas pamīšus ķēdēs *b* kristalogrāfiskās ass virzienā. Kokristāla struktūrā esošo ūdeņraža saišu parametri doti 3.7. tabulā.

3.7. tabula

Ūdeņraža saišu parametri izoniazīda–benzoscābes kokristāla kristāliskajā struktūrā

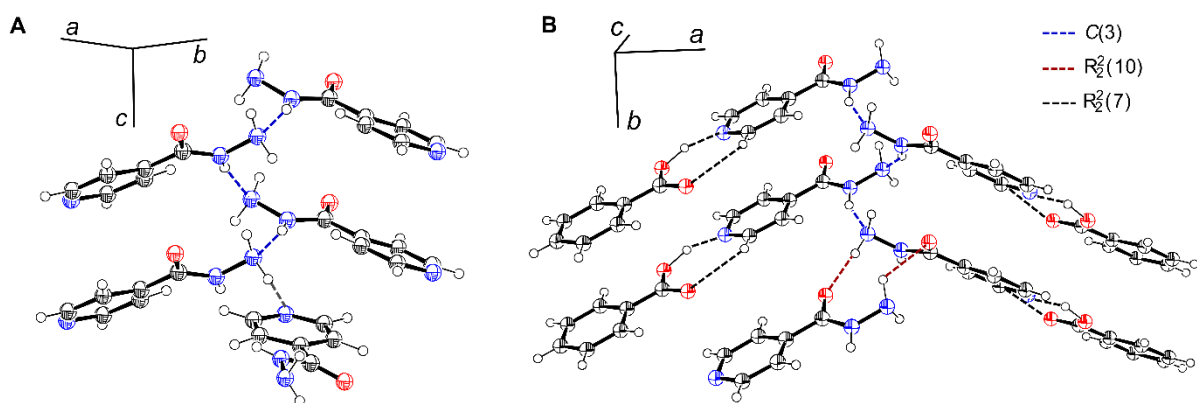
Ūdeņraža saite D–H \cdots A	Saites garums, Å			Saites leņķis, °	Atoma A simetrija
	D–H	H \cdots A	D \cdots A	<D–H \cdots A	
N9–H9 \cdots N10	1,092 (6)	1,846 (5)	2,910 (4)	163,6 (4)	$-x, 1/2+y, 1-z$
N10–H101 \cdots O8	1,025 (5)	2,361 (5)	2,743 (4)	100,7 (3)	<i>Iekšmolekulāra</i>
N10–H101 \cdots O8	1,025 (5)	2,374 (5)	2,987 (4)	117,3 (4)	$-x, -1/2+y, -z$
N10–H102 \cdots O8	0,929 (5)	2,037 (5)	2,965 (4)	175,9 (5)	$-x, 1/2+y, -z$
O11–H11 \cdots N1	1,070 (5)	1,651 (6)	2,684 (4)	160,4 (5)	x, y, z
C2–H2 \cdots O12	0,9300	2,633 (5)	3,293 (5)	128,5 (1)	x, y, z

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla kristāliskā struktūra ir hirāla, lai gan abi kokristālu veidojošie savienojumi – izoniazīds un benzoscābe – ir ahirāli. Par kristāliskās struktūras hiralitāti liecina: 1) tās piederība hirālai telpiskajai grupai $P2_1$; 2) spirālveida vai propellerveida molekulu izkārtojums struktūrā; 3) pretstāvošs (*head-to-head stacking*) molekulu sakārtojums. Izoniazīda–benzoscābes kokristālā veidojas N–H \cdots N saites starp hidrazīda grupām, kuras veido spirālveida $C(3)$ ķēdi ap divkāršo simetrijas asi (3.28.B att.). Izoniazīda–benzoscābes kokristālā visas ar N–H \cdots N ūdeņraža saitēm saistītās $C(3)$ spirālveida ķēdes vērstas vienā virzienā, līdz ar to kokristāla kristāliskā struktūra ir hirāla.

Izoniazīda–benzoscābes kokristālizācijas pētīšana, izmantojot Furjē infrasarkanā spektroskopiju

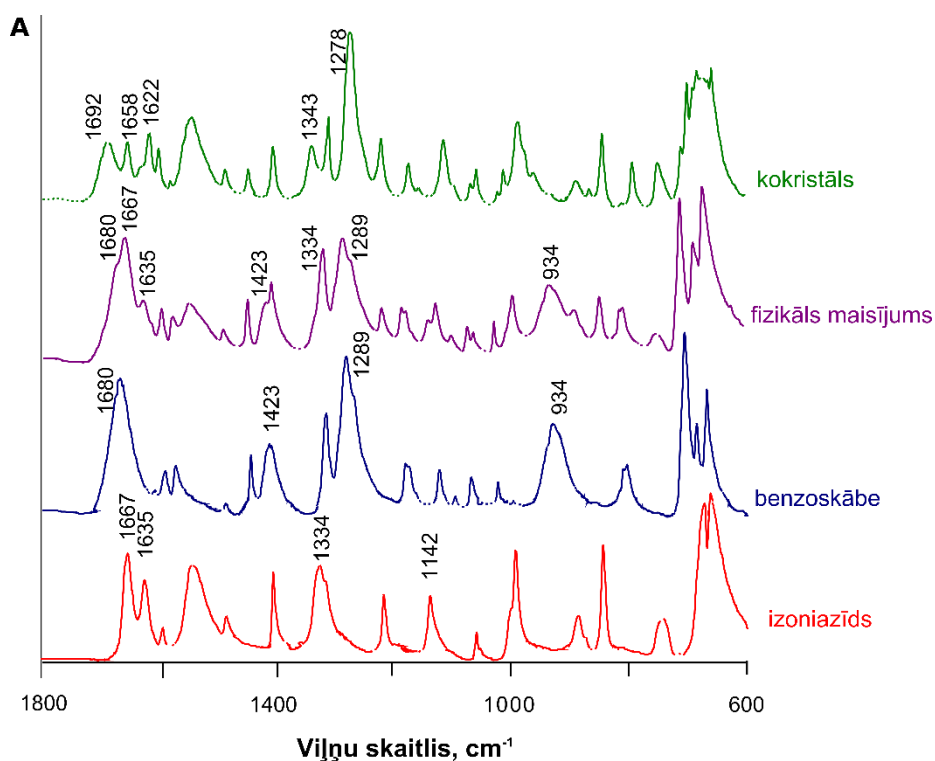
Kokristalizācijas laikā notiekošā ūdeņraža saišu saraušana un jaunu saišu veidošanās FT-IR spektros novērojama kā savienojumu funkcionālajām grupām atbilstošo saišu svārstību frekvences izmaiņas.

Veidojoties izoniazīda–benzoscābes kokristālam, tiek sarautas izoniazīda kristāliskajā struktūrā esošās N–H \cdots N ūdeņraža saites starp hidrazīda grupām (3.29.A att.) un notiek jaunu N–H \cdots O ūdeņraža saišu veidošanās starp šīm pašām grupām (3.29.B att.). N–H \cdots N ūdeņraža saites, kuras veido $C(3)$ sintonu saglabājas kokristāla struktūrā.



3.29. att. C(3) ūdeņraža saišu ķēžu veida motīvu veidošanās izoniazīdā (A) un tā kokristāla ar benzoskābi (B) kristāliskajā struktūrā

Izmaiņas ūdeņraža saišu motīvos izraisa N–H saites absorbcijas joslas nobīdi no 1334 uz 1343 cm^{-1} (3.30. att.) FT-IS spektros, turklāt spektrā vairs nenovēro izoniazīdam raksturīgās N–NH₂ saites svārstības (1142 cm^{-1}).



3.30. att. FT-IS spektru salīdzinājums izoniazīdam, benzoskābei, to mehāniskam maisījumam un kokristālam

Hidrazīda grupas O atoms izoniazīda kristāliskajā struktūrā ūdeņraža saišu veidošanā nepedalās, savukārt kokristāla kristāliskajā struktūrā tas veido divas ūdeņraža saites ar simetriski saistītas izoniazīda molekulas hidrazīda grupas terminālo N–H. FT-IS spektrā C=O saites svārstības šo izmaiņu rezultātā nobīdās no 1667 uz 1658 cm^{-1} .

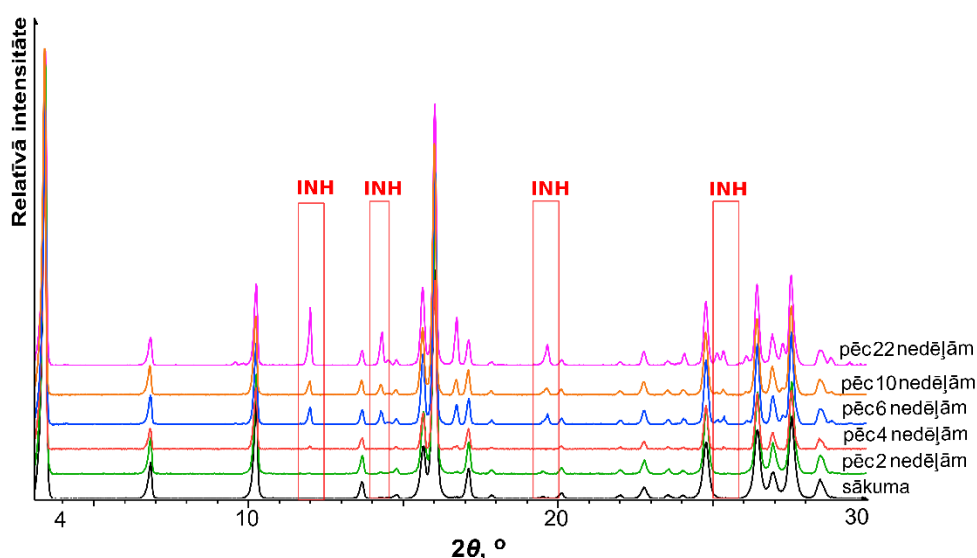
Kokristalizācijas rezultātā N–H···N ūdeņraža saites vietā starp hidrazīda grupu un piridīna gredzenu (izoniazīda kristāliskajā struktūrā) veidojas O–H···N saite starp benzoscābes karboksilgrupu un izoniazīda piridīna gredzenu, kuras rezultātā aromātisko C=N saišu svārstību josla FT-IR spektrā nobīdās no 1635 uz 1622 cm⁻¹. Šīs ūdeņraža saites veidošanās izraisa izmaiņas arī benzoscābes C=O saites svārstībās, nobīdot absorbcijas joslas pozīciju no 1680 uz 1692 cm⁻¹. C–O saites stiepes svārstības joslas pozīcija kokristalizācijas rezultātā no 1289 nobīdās uz 1278 cm⁻¹, savukārt šīs saites liekšanās svārstības, kuras benzoscābes spektrā novērojamas pie 1423 un 934 cm⁻¹, kokristāla spektrā nav novērojamas.

3.2.3. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla fizikāli ķīmiskās īpašības

Izoniazīda–benzoscābes kokristāls tika raksturots, nosakot tā kušanas temperatūru, šķīdību ūdenī un stabilitāti 40 °C temperatūrā un 75% RM.

Kokristāla kušanas temperatūra ir 98 °C, kas ir zemāka gan par izoniazīda kušanas temperatūru (173 °C), gan arī par benzoscābes kušanas temperatūru (122 °C).

Eksperimentāli noteiktā izoniazīda–benzoscābes kokristāla šķīdība ūdenī 22 °C temperatūrā ir 0,53 ± 0,03 mol·L⁻¹, kas ir mazāka par izoniazīda šķīdību (0,85 mol·L⁻¹)²⁸², bet lielāka par benzoscābes (0,03 mol·L⁻¹) šķīdību²⁸². Labākas kokristāla šķīdības iemesls, salīdzinot ar benzoscābi, varētu būt kristāliskā režģa relatīvi zemāka stabilitāte, par ko liecina 40 °C, 75% RM veikto stabilitātes pētījumu rezultāti. Izoniazīda–benzoscābes kokristālam pēc divu nedēļu uzglabāšanas dotajos apstākļos tika novērota tā sadalīšanās par izejvielām, ko apstiprina paraugu pulvera rentgendifrakcijas analīzes rezultāti (3.31. att.).

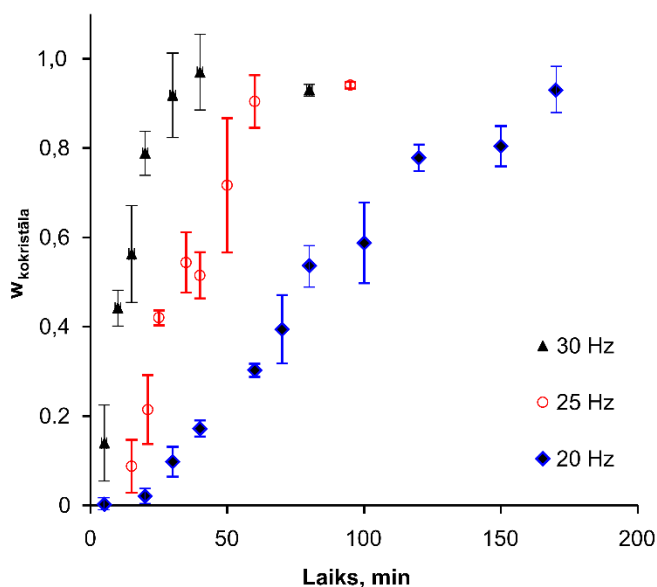


3.31. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas izoniazīda–benzoscābes kokristālam, kas uzglabāts 75% RM 30 °C temperatūrā atkarībā no laika

Stabilitātes ekserimenta produktam tika veikti arī AEŠH-MS mērījumi, un analīžu rezultāti parāda kokristāla sadalīšanās produktu klātbūtni paraugā. Viens no iespējamajiem sadalīšanās produktiem varētu būt N'-(piridil-4-karbonil)-hidrazīds (ar molekulasmasu 242), kura veidošanās izoniazīda paraugos uzglabāšanas laikā aprakstīta arī literatūrā²⁸⁴.

3.2.4. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās kinētika

Izoniazīda un benzoscābes kokristāla mehanokīmiskas veidošanās ātrums ir atkarīgs no tādiem parametriem kā malšanas frekvence un šķīdinātāja pievienošana. Tika novērots, ka kokristalizācija šķīdinātāja klātbūtnē notiek ļoti ātri (dažās minūtēs), neļaujot veikt izvērstus mehanokīmijas kinētikas pētījumus šķīdinātāja klātbūtnē. Līdz ar to izoniazīda–benzoscābes mehanokīmiskas kokristalizācijas kinētika pētīta, izejvielas kopsamaļot lodīšu dzirnavās bez šķīdinātāja pievienošanas. Frekvences ietekme uz kokristalizācijas ātrumu tika novērtēta, kopsamaļšanu veicot ar sekojošām frekvencēm: 20, 25 un 30 Hz. Kokristāla saturs paraugos noteikts rentgendifraktometriski, izmantojot kvantitatīvo analīzi (3.32. att.).

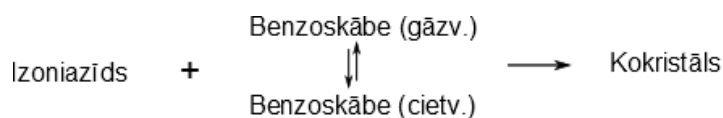


3.32. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla saturs w (masas daļās) atkarībā no laika, kopsaberžot izejvielas ar 20, 25 un 30 Hz frekvenci bez šķīdinātāja pievienošanas

Kā redzams, kokristalizācijas ātrums ir atkarīgs no malšanas frekvences (3.32. att.) un ievērojami pieaug, to palielinot. Piemēram, mehanokīmiska kokristalizācija, maļot ar 30 Hz frekvenci, notiek ātrāk nekā kopsamaļot ar 20 Hz frekvenci. Tā, sākotnējais ātrums, maļot ar 20 Hz frekvenci, bija $0,7 \text{ \%} \cdot \text{min}^{-1}$, maļot ar 25 Hz frekvenci tas bija $1,8 \text{ \%} \cdot \text{min}^{-1}$, savukārt maļot ar 30 Hz frekvenci – $4,1 \text{ \%} \cdot \text{min}^{-1}$. Literatūrā⁸¹ malšanas frekvences ietekme uz reakcijas ātrumu skaidrota ar reaģentu sajaukšanu un ar produkta slāņa atdalīšanu no reaģentu daļiņu

virsmas, kas notiek ātrāk, maļot ar augstāku frekvenci. Turklāt, maļot ar augstāku frekvenci, spēks, kas iedarbojas uz daļiņām, ir lielāks, un rezultātā tiek sasniegts augstāks defektu blīvums, mazāki daļiņu izmēri un lielāki iekšējie spriegumi^{74,75}, palielinot reaģentu iekšējo enerģiju. Lielāks defektu blīvums attiecīgi noved pie aizmetņu skaita pieauguma. Defektu ietekmi uz reakcijas kinētiku apstiprina arī reakcijas aizkaves laiki, kuri samazinās lineāri, palielinot malšanas frekvenci. Piemēram, aizkaves laiks reakcijai, maļot ar 20 Hz frekvenci, ir aptuveni 17 minūtes, maļot ar 25 Hz frekvenci – aptuveni 10 minūtes, savukārt, maļot ar 30 Hz frekvenci – tikai 2,5 sekundes.

Pētot mehanokīmiskas kokkristalizācijas reakcijas lodīšu dzirnavās, jāņem vērā arī temperatūras gradienta veidošanos malšanas laikā un tā ietekmi uz reakcijas kinētiku. Piemēram, eksperimentāli tika noteikts, ka, maļot ar 30 Hz frekvenci, temperatūra malšanas trauka iekšienē 200 minūšu laikā palielinās no 22 līdz 51 °C, savukārt maļot ar 20 Hz frekvenci 200 minūtes – tikai līdz 34 °C. Izoniazīda un benzoscābes mehanokīmiskas kokkristalizācijas reakcijā, palielinoties temperatūrai, palielinās arī benzoscābes tvaika spiediens malšanas traukā²⁸⁵, līdz ar to reakcijas apstākļi visā reakcijas gaitā nav vienādi. Pieņemot, ka benzoscābes tvaika spiediens dotajā temperatūrā ir konstants, var uzskatīt, ka pastāv līdzsvars starp benzoscābi gāzes un cietā fāzē (3.33. att.). Šī līdzsvara dēļ nav iespējams sasniegt pilnīgu kokkristalizāciju.



3.33. att. Izoniazīda un benzoscābes kokkristalizācijas shēma

Tā kā temperatūras palielināšanās un benzoscābes iztvaikošanas rezultātā būtiski mainās reakcijas apstākļi, tad šīs reakcijas kinētikas aprakstīšanai nevar izmantot klasiskos kinētiskos modeļus. Ņemot vērā, ka temperatūra visā parauga tilpumā nav vienmērīga un tās pieauguma ātrums nav konstants, šajā gadījumā nav iespējams izmantot arī neizotermiskos kinētiskos modeļus. Šo iemeslu dēļ neizdevās izveidot jaunu kinētisko modeli mehanokīmiskas kokkristalizācijas kinētikas aprakstīšanai.

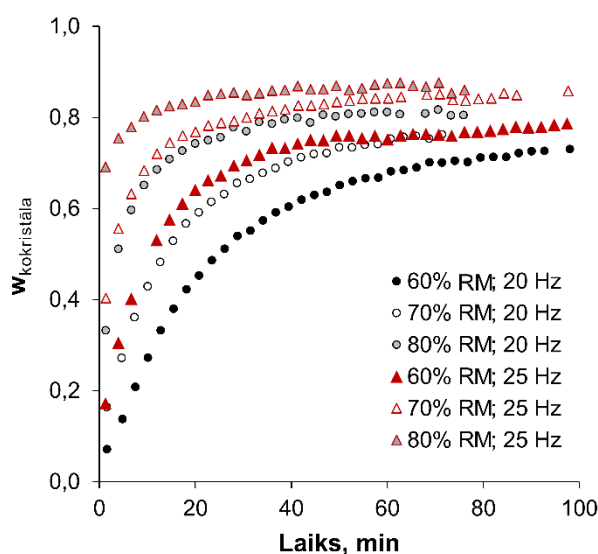
3.2.5. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās mehānismi un kinētika

Eksperimentu laikā novērots, ka arī pēc malšanas eksperimentu pārtraukšanas paraugos turpinās kokkristalizācijas process. Lai noteiktu, kādi faktori ietekmē šo procesu un tā kinētiku, tika pētīta kokkristalizācija atkarībā no laika, izmantojot *in situ* rentgendifraktometriju paaugstinātā relatīvajā mitrumā un temperatūrā. Kinētikas eksperimenti tika pārtraukti, kad

difrakcijas refleksu intensitātes izmaiņas vairs netika konstatētas. Tika novērtēta arī mehanokīmiskās aktivācijas frekvences ietekme uz kokkristalizācijas kinētiku.

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās kinētika no mehanokīmiski aktivēta izejvielu maisījuma paaugstinātā relatīvajā mitrumā

Izoniazīda un benzoscābes kokkristalizācija mehanokīmiski aktivētā paraugā (malšana veikta 5 minūtes ar 20 un 25 Hz frekvenci) tika pētīta 60, 70 un 80% relatīvajā mitrumā 40 °C temperatūrā. Kokristāla saturs paraugā atkarībā no laika dažādos relatīvajos mitrumos attēlots 3.34. attēlā.

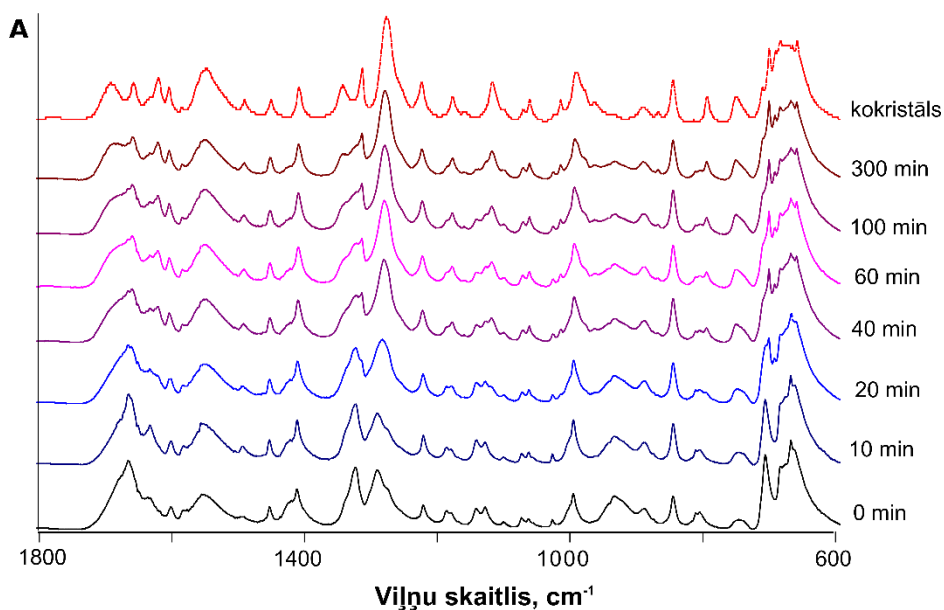


3.34. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla saturs w (masas daļās) atkarībā no izturēšanas laika dažādos relatīvajos mitrumos (60, 70 un 80% RM) 40 °C temperatūrā mehanokīmiski aktivētos paraugos

No 3.34. attēlā parādītajiem kinētikas eksperimentu rezultātiem redzams, ka, pieaugot relatīvajam mitrumam, palielinās arī kokkristalizācijas ātrums. Tā kā ūdens kokkristalizācijas reakcijā nepiedalās kā reaģents (neveidojas kokristāla hidrāts), var spriest, ka tā klātbūtnei ir katalītisks efekts uz reakcijas ātrumu. Šajā gadījumā ar ūdens katalītisko efektu jāsaprot tā plastifikatora īpašības. Ūdenim sorbējoties uz kristālu virsmas, iespējams, tas pavājina mijiedarbības starp izejvielas molekulām, kā rezultātā palielinās molekulu mobilitāte. Tā kā reakcijas sākumā parauga virsma ūdens tvaikam ir viegli pieejama, reakcija noris strauji. Palielinoties reakcijas produkta saturam virsmas slānī, ūdens tvaika difūzija paraugā kļūst apgrūtināta un reakcijas ātrums samazinās.

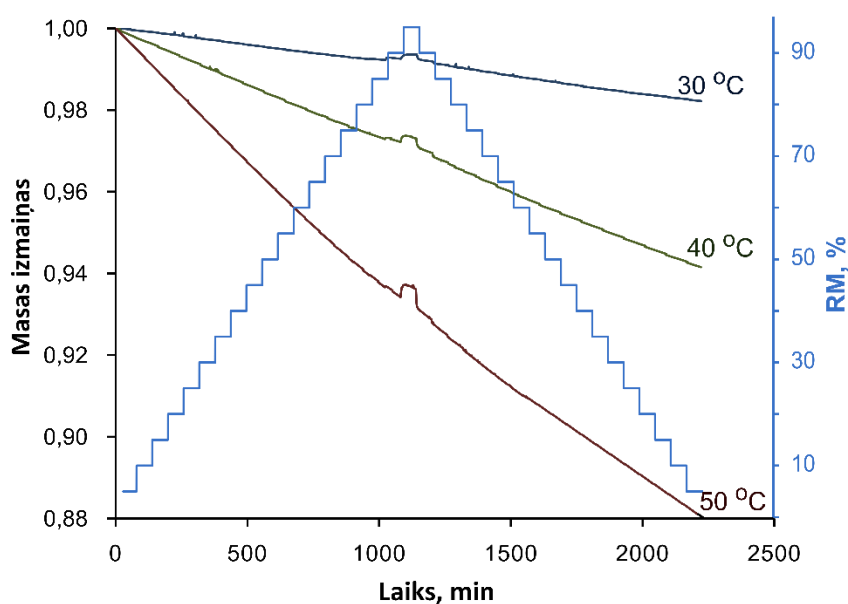
Mitruma ietekmi uz reakcijas ātrumu apstiprina arī pētījumi, izmantojot FT-IR metodi. Izoniazīda un benzoscābes mehāniska maisījuma FT-IR spektru veido izoniazīdam un benzoscābei raksturīgās absorbcijas joslas. Savukārt, ievietojot šo maisījumu eksikatorā ar

≈80% RM un uzglabājot 40 °C temperatūrā, FT-IS spektrā novērojamas izmaiņas – izejvielām raksturīgo absorbcijas joslu intensitātes samazināšanās un jaunu, kokristālam raksturīgu absorbcijas joslu parādīšanās (3.35. att.).



3.35. att. FT-IS spektri izoniazīda un benzoskābes mehāniskam maisījumam, to izturot paaugstinātā temperatūrā un mitrumā (40 °C, ≈97% RH) atkarībā no laika

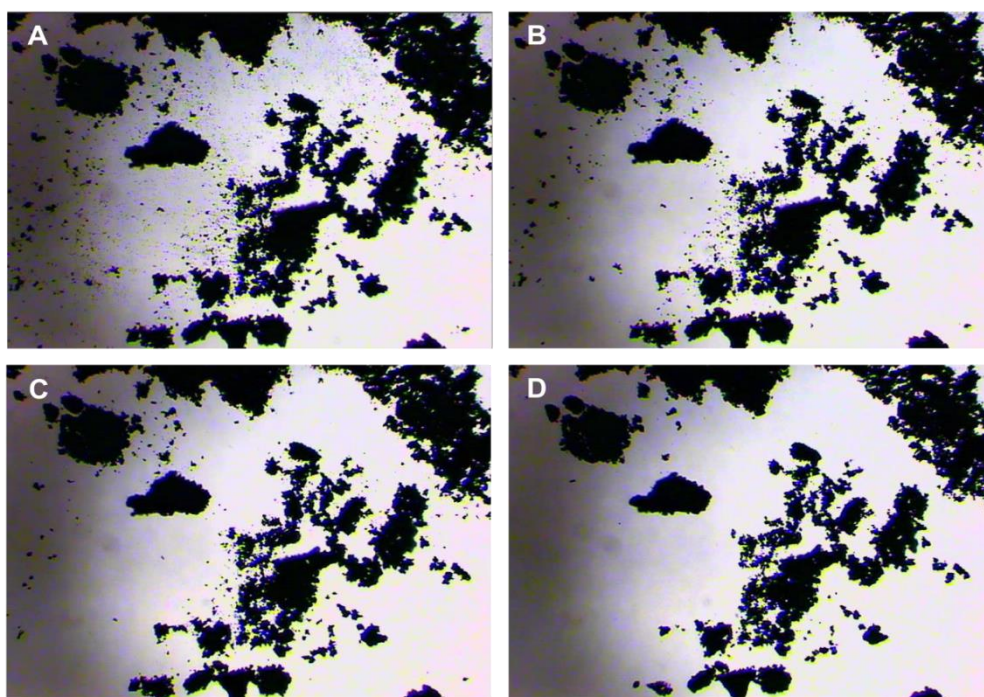
Lai novērtētu ūdens sorbcijas nozīmi kokristalizācijas reakcijā, izoniazīda un benzoskābes mehāniskajam maisījumam tika uzņemtas ūdens dinamiskā tvaika sorbcijas izoterms 30, 40 un 50 °C temperatūrā (3.36. att.). Papildus uzņemta sorbcijas izoterma izoniazīda–benzoskābes kokristālam.



3.36. att. Izoniazīda–benzoskābes mehāniska maisījuma sorbcijas izoterms 30, 40 un 50 °C temperatūrā

Redzams, ka paaugstinātā mitrumā ($RH \geq 85\%$) visiem paraugiem novērojama masas palielināšanās, kas saistīta ar ūdens sorbciju. Ja relatīvais mitrums nepārsniedz 85%, izoniazīda un benzoscābes mehāniska maisījuma absorbētais ūdens daudzums ir pārāk mazs, lai to noteiktu kvantitatīvi. Lai izvērtētu, vai arī nelielam ūdens daudzumam (zem DTS noteikšanas robežas) var piemist plastificējošs efekts, tika aprēķināta ūdens masa, kas nepieciešama 5 μm lielu daļiņu pārklāšanai ar monomolekulāru ūdens slāni. Rezultāti rāda, ka šādas virsmas pārklāšanai nepieciešami tikai 0,26 mg (uz 1 g parauga), kas atbilst 0,026%. Šis ūdens daudzums nepārsniedz DTS noteikšanas kļūdu 0,1%.

DTS eksperimentu laikā visiem paraugiem tika novērota masas samazināšanās, kas saistīta ar benzoscābes sublimāciju. Benzoscābes sublimācijas izpēte ar optisko mikroskopu parāda, ka šis process notiek jau laboratorijas apstākļos (22 °C, 50% RM, 3.37. att.). Mazāko kristālu acīmredzama izzušana tika novērota pēc 2 stundām un turpinājās visa eksperimenta gaitā.



3.37. att. Maltas benzoscābes sublimācija 22 °C temperatūrā: A – sākuma paraugs; B – pēc 2 stundām, C – pēc 4 stundām, D – pēc 20 stundām

3.8. tabulā apkopoti slīpuma koeficienti, kuri raksturo benzoscābes sublimācijas ātrumu atkarībā no temperatūras, un parauga masas pieaugums paaugstinātā mitrumā attiecībā pret fona līniju.

Masas samazināšanās slīpuma koeficients un masas pieaugums (95% RM pret 90% RM) izoniazīda–benzoscābes kokristālam, kā arī to mehāniskam maisījumam

Paraugs	Temperatūra, °C	Slīpuma koeficients, %·min ⁻¹	Masas pieaugums (95% RM pret 90% RM), %
Kokristāls	30	-0,00031	0,1960
Mehānisks maisījums	30	-0,00060	0,3674
Mehānisks maisījums	40	-0,0022	0,2574
Mehānisks maisījums	50	-0,0063	0,2892

No šiem datiem redzams, ka 30 °C temperatūrā masas izmaiņu līknes slīpuma koeficients mehāniskam izoniazīda un benzoscābes maisījumam ir divreiz lielāks kā kokristālam. Tas liecina, ka benzoscābe no kokristāla parauga sublimējas lēnāk kā no mehāniskā maisījuma. Novērojama arī temperatūras ietekme uz benzoscābes sublimēšanās ātrumu – 50 °C temperatūrā slīpuma koeficienta vērtība ir 10 reizes lielāka, salīdzinot ar 30 °C temperatūru.

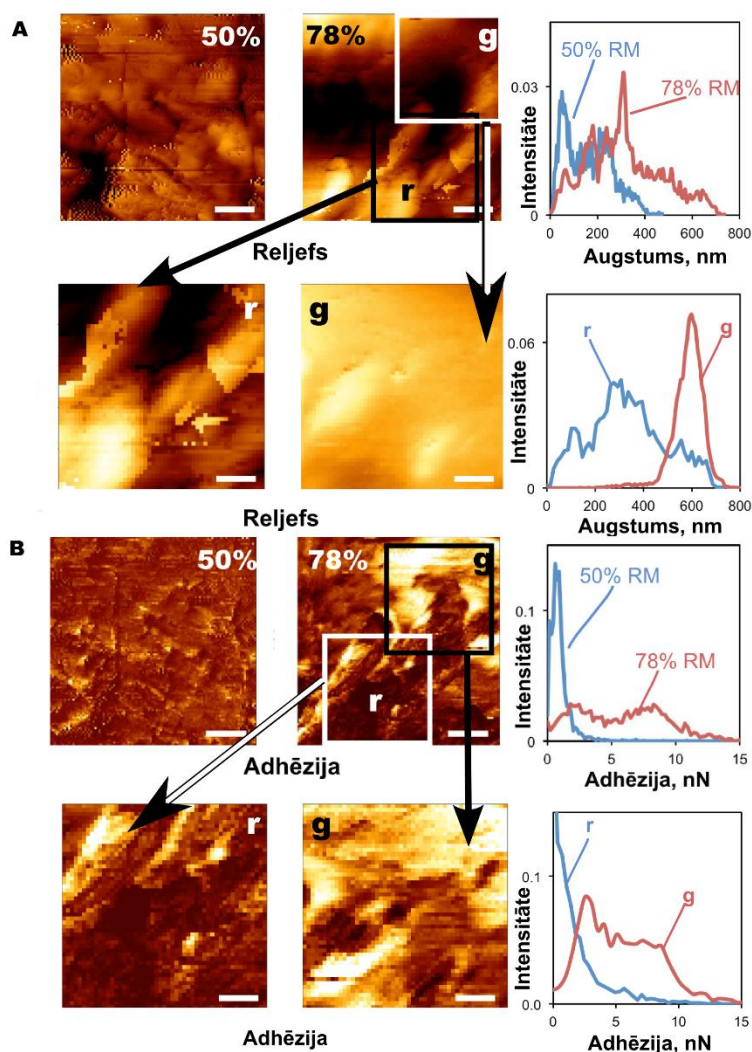
Tā kā benzoscābes sublimācija, paaugstinoties temperatūrai, ievērojami palielinās, pieaug arī tās nozīme reakcijas mehānismā. Novērots, ka tvaika fāzē var pāriet ne tikai tīra, bet arī kokristāla struktūrā saistītā benzoscābe (3.34. att.). Kokristāla sadalīšanās par izejvielām var notikt pēc diviem mehānismiem:

- 1) vispirms kokristāls sadalās par izejvielām, kam seko benzoscābes pāriešana tvaika fāzē;
- 2) benzoscābe sublimējas no kokristāla struktūras, kam seko kokristāla struktūras sabrukšana.

Diemžēl pētījuma ietvaros neizdevās noskaidrot, pēc kura no šiem mehānismiem noris reakcija.

Kokristalizācija uz izoniazīda kristālu virsmas paaugstinātā mitrumā

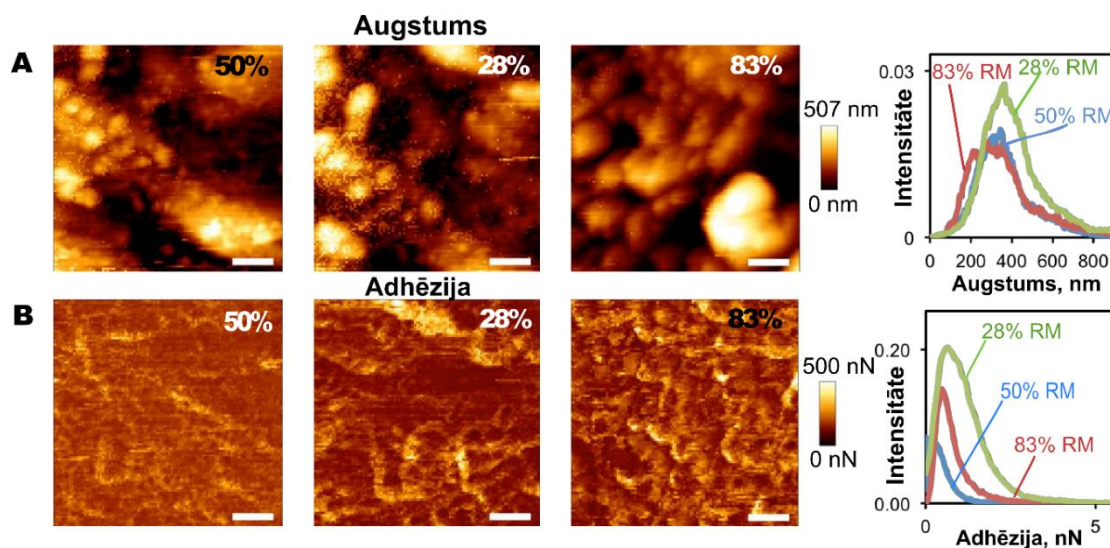
Lai izprastu izoniazīda kristālu virsmas izmaiņas mitruma un benzoscābes tvaiku ietekmē, kas noved pie kokristalizācijas, tika veikti atomspēka mikroskopijas (ASM) pētījumi dažādos relatīvajos mitrumos. Izoniazīda monokristāla virsmas ASM reljefa un adhēzijas kartes laboratorijas apstākļos (50% RM, 24 °C) un paaugstinātā mitrumā (78% RM, 24 °C temperatūrā) salīdzinātas 3.38. attēlā. Izoniazīda kristāla virsma laboratorijas apstākļos ir negluda un uz tās redzami reljefi izvirzījumi (reljefās zonas attēlā apzīmētas ar **r**).



3.38. att. ASM mikrofotogrāfijas, kuras attēlo izoniazīda virsmas reljefu (A) un adhēziju (B) laboratorijas apstākļos (50% RM) un paaugstinātā mitrumā (78% RM)

Tā kā virsmas pētīšanas laikā ASM zondes (adatas) kustību rezultātā šie veidojumi netika pārvietoti, var uzskatīt, ka tie ir raksturīgi dotajai kristāla virsmai. Pēc kristāla izturēšanas paaugstinātā mitrumā 2 dienas uz tā virsmas tika novērotas izmaiņas – palielinājās virsmas heterogenitāte, taču sāka veidoties jaunas gludas zonas (attēlā apzīmēts ar **g**). Paaugstinātā mitrumā izmainās arī virsmas adhēzijas spēks – ūdens tvaika sorbcijas rezultātā vidējais virsmas adhēzijas spēks palielinājās no 0,74 nN 50% RM uz 2,96 nN 78% RM. Turklāt arī virsmas adhēzijas kartēs (3.38.B att.), līdzīgi kā reljefa kartēs (3.38.A att.), novērojama palielināta heterogenitāte, salīdzinot ar kartēm, kuras iegūtas 50% RM. Gludākajiem reģioniem atbilda augstāks adhēzijas spēks, norādot uz virsmas rekristalizāciju, ko veicina mitruma sorbcija. Ūdens tvaika sorbcijas rezultātā palielinās molekulu mobilitāte, kas veicina virsmas pārstrukturēšanos, defektu skaita samazināšanos un enerģētiski izdevīgākas struktūras rašanos.

Lai noteiktu, vai uz izoniazīda kristāla virsmas benzoscābes klātbūtnē var notikt reakcija ar tās tvaikiem, izoniazīda kristāla tiešā tuvumā tika novietots benzoscābes kristāls. Laboratorijas apstākļos (50% RH, 24 °C) un pazeminātā mitrumā (28% RH, 24 °C) uzņemtās ASM reljefa un adhēzijas kartes parāda, ka 2 dienu izturēšana pazeminātā mitrumā kristāla virsmas īpašības būtiski neietekmē un nozīmīgas izmaiņas netika novērotas (3.39. att.).

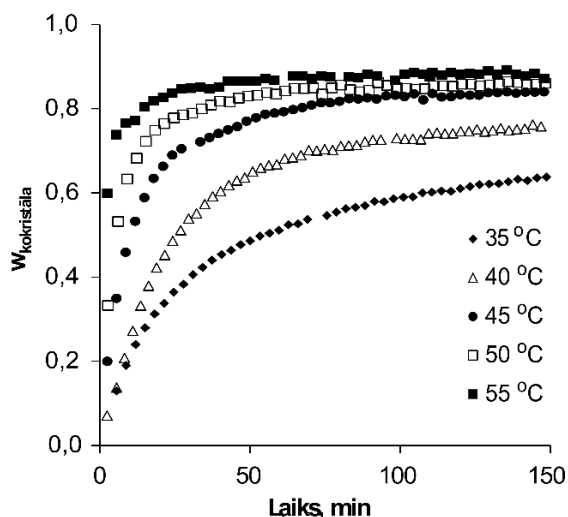


3.39. att. ASM mikrofotogrāfijas, kuras attēlo izoniazīda virsmas reljefa izmaiņas (A) benzoscābes klātbūtnē laboratorijas apstākļos (50% RM), pazeminātā mitrumā (28% RM) un paaugstinātā mitrumā (83% RM), kā arī adhēzijas izmaiņas (B) laboratorijas apstākļos (50% RM), pazeminātā mitrumā (28% RM) un paaugstinātā mitrumā (83% RM)

Izturot šo pašu paraugu paaugstinātā mitrumā (83% RH, 26 °C) benzoscābes klātbūtnē uz izoniazīda virsmas novērota jaunu reljefu izaugumu veidošanās. Tas liecina par izoniazīda reakciju ar benzoscābes molekulām, kura sublimācijas rezultātā deponējas uz izoniazīda kristāla virsmas. Paaugstinātā relatīvajā mitrumā adhēzija uz izoniazīda kristāla virsmas palielinājās (no 0,49 nN 28% RM uz 1,17 nN 83% RM), norādot, ka pieaug arī ūdens sorbcija. Virsmas adhēziju paaugstina arī zemāka virsmas kristāliskuma pakāpe. No šiem rezultātiem var secināt, ka uz izoniazīda kristālu virsmas adsorbētais ūdens padara virsmu plastiskāku, mijiedrobojoties ar izoniazīda molekulām, noārdot kristālrežģa struktūru un palielinot molekulu kustīgumu. Šie procesi noved pie virsmas rekristalizācijas paaugstinātā mitrumā. Ja uz izoniazīda virsmas adsorbējas ne tikai ūdens, bet sublimācijas rezultātā – arī benzoscābe, tad notiek izoniazīda kokristalizācija ar benzoscābi. Šīs patvaļīgās reakcijas ātrums ir atkarīgs no relatīvā mitruma, kurš ietekmē adsorbētā ūdens daudzumu, un no benzoscābes tvaika spiediena, kurš nosaka uz izoniazīda deponētās benzoscābes daudzumu.

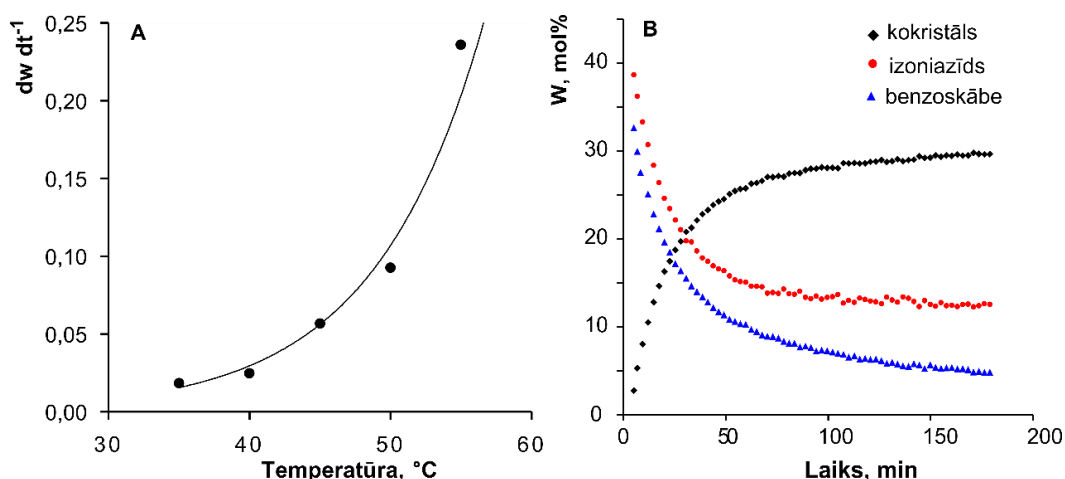
Izoniazīda un benzoscābes kokristalizācijas kinētika no mehanokīmiski aktivēta izejvielu maisījuma paaugstinātā temperatūrā

Lai novērtētu temperatūras ietekmi uz izoniazīda–benzoscābes kokristāla veidošanās ātrumu mehanokīmiski aktivētos paraugos (malšana veikta 5 min ar 20 Hz frekvenci), tika veikti no laika atkarīgi pulvera difraktometrijas eksperimenti 35, 40, 45, 50 un 55 °C temperatūrā. Kokristāla veidošanās kinētiskās līknes (3.40. att.) parāda, ka, paaugstinot temperatūru, reakcijas ātrums būtiski palielinās.



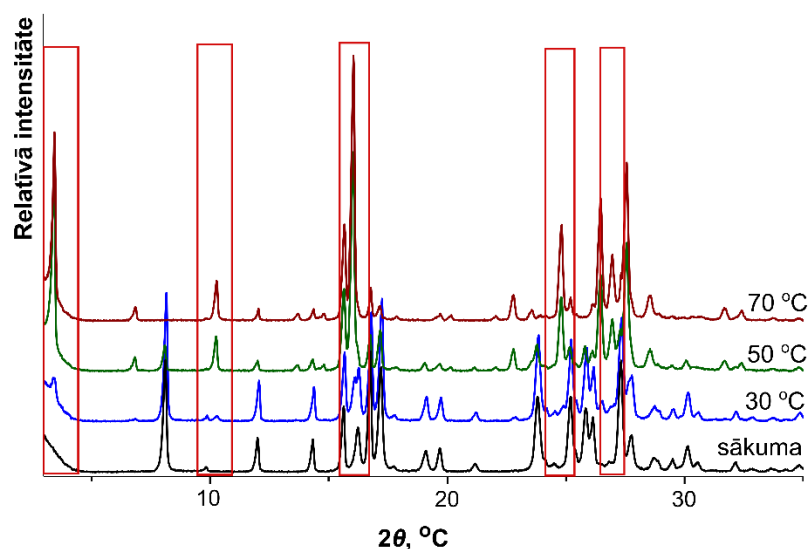
3.40. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla saturs w (masas daļās) mehanokīmiski aktivētos paraugos atkarībā no laika dažādās temperatūrās (35–55 °C)

Salīdzinot kokristalizācijas sākotnējo ātrumu (pieskares $(\frac{dw}{dt})$, kas vilktas katras kinētiskās līknes sākuma daļā) atkarībā no temperatūras, redzams, ka tam ir eksponenciāls raksturs (3.41.A att).



3.41. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristalizācijas reakciju sākotnējais ātrums mehanokīmiski aktivētos (20 Hz, 5 min) paraugos atkarībā no temperatūras (A); izoniazīda, benzoscābes un to kokristāla saturs w kokristalizācijas eksperimenta laikā 40 °C temperatūrā un 60% RM (B)

Paaugstinot temperatūru, palielinās termiskā enerģija, kas tiek pievadīta reakcijai, kā arī palielinās benzoscābes sublimācijas ātrums un tās tvaika spiediens. Pulvera rentgendifrakcijas datu kvantitatīvā analīze aktivētam izejvielu maisījumam (3.41.B att.) norāda, ka kristāliskas benzoscābes saturs paraugā (molu procentos) ir mazāks par gaidāmo un neatbilst reakcijas stehiometrijai. Lai novērtētu, vai kokristalizācija var notikt kopsamaltos izoniazīda–benzoscābes maisījuma paraugos sausā atmosfērā, mehanokīmiski aktivēti izejvielu 1:1 maisījumi tika ilgstoši izturēti eksikatoros ar 0% RM 30, 50 un 70 °C temperatūrā. Paraugu pulvera rentgendifrakcijas dati (3.42. att.) parāda, ka kokristāla saturs 30 °C temperatūrā pēc 24 stundu ilgas izturēšanas palielinājies līdz 12%, savukārt 50 °C temperatūrā – līdz 76%.

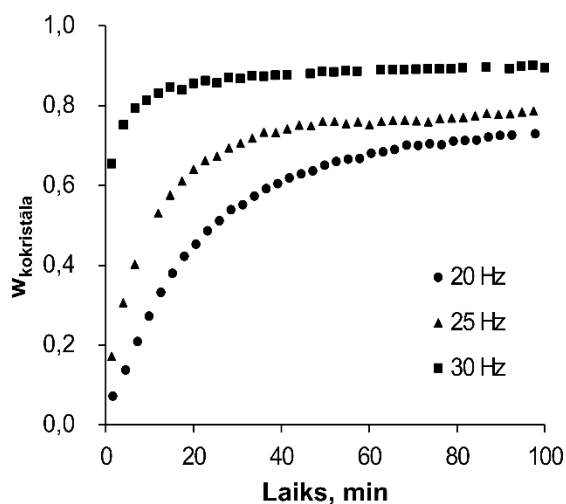


3.42. att. Rentgendifrakcijas ainās mehanokīmiski aktivētam (5 min, 20 Hz) izoniazīda un benzskābes 1:1 maisījumam, to uzglabājot 0% RM, 30, 50 un 70 °C temperatūrā 24 stundas. Kokristālam raksturīgie difrakcijas refleksi apzīmēti ar sarkaniem ierāmējumiem

Savukārt, 70 °C temperatūrā izturēta parauga pulvera rentgendifrakcijas ainā benzskābei raksturīgie refleksi vairs nebija novērojami; paraugs saturēja tikai izoniazīdu un kokristālu. No tā var secināt, ka izoniazīda un benzskābes kokristalizācija ir iespējama arī bez šķīdinātāja tvaika klātbūtnes un reakcija notiek benzskābes sublimācijas rezultātā. Ja paraugus šajos apstākļos uzglabā ilgstoši (līdz 1 mēnesim), novēro kokristāla satura samazināšanos, kas norāda uz tā sadalīšanos par izejvielām.

Malšanas frekvences ietekme uz izoniazīda un benzskābes kokristalizācijas ātrumu

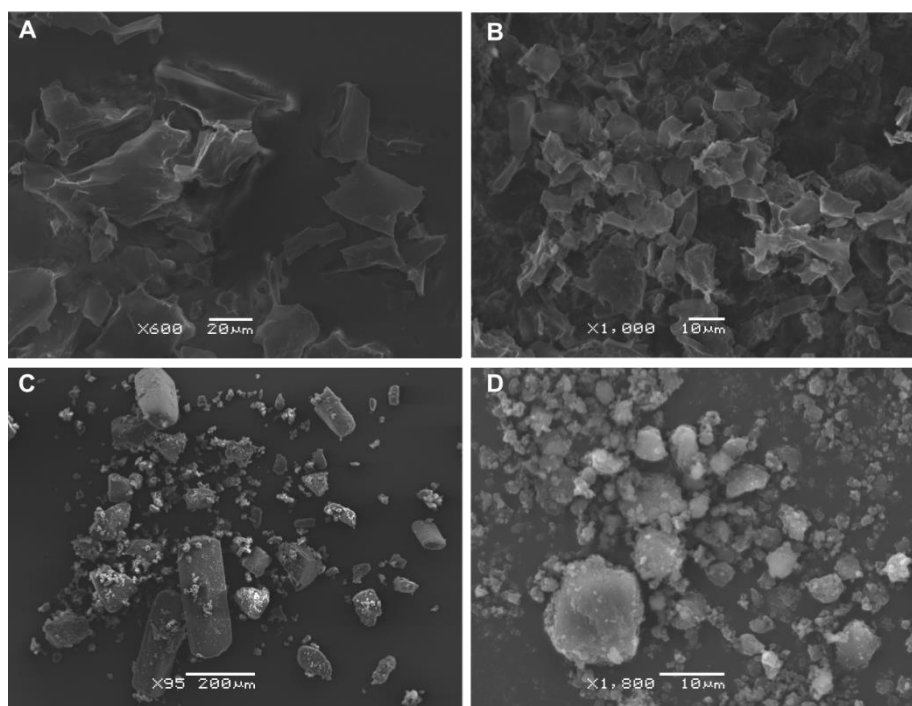
Veicot izoniazīda un benzskābes maisījuma mehanokīmisko aktivāciju, kokristalizācijas reakciju kinētiku iespaido arī malšanas frekvence. Lai novērtētu tās ietekmi uz kokristalizācijas ātrumu un kinētiku, tika veikti *in situ* PRDA mērījumi paraugiem 40 °C temperatūrā 60% RM, kuri iepriekš malti ar 20, 25 un 30 Hz frekvenci. No šiem datiem ar Ritvelda metodi noteikts kvantitatīvais sastāvs atkarībā no laika (3.43. att.).



3.43. att. Kokristāla saturs w atkarībā no laika 40 °C temperatūrā 60% RM izoniazīda un benzoscābes 1:1 maisījumos, kuri aktivēti, kopsamaļot ar 20, 25 un 30 Hz frekvenci

Redzams, ka mehanokīmiski aktivētu komponentu kokristalizācija noris bez aizkaves laika, norādot uz aizmetņu veidošanos malšanas laikā. Rentgendifraktometriski noteikts, ka paraugi, kuri mehanokīmiski aktivēti, kopsamaļot 5 minūtes ar 20 Hz frekvenci un analizēti uzreiz pēc pagatavošanas, nesatur kokristālu nosakāmā daudzumā, savukārt paraugi, kuri kopsamalti ar 30 Hz frekvenci 5 minūtes, satur aptuveni 14% kokristāla. Vieglāku reakcijas norisi, maļot ar augstāku frekvenci, var skaidrot ar daļiņu izmēra samazināšanos, virsmas laukuma palielināšanos, defektu un kristālrežģa iekšējo spriegumu veidošanos. Turklāt, kopsamalšana nodrošina komponentu samaisīšanu paraugā^{74,75}.

Kristālu izmēru un virsmas morfoloģijas izmaiņas malšanas ietekmē pētītas, izmantojot skenējošo elektronu mikroskopiju. Maltu un nemaltu izoniazīda un benzoscābes kokristālu SEM attēli doti 3.44. attēlā.



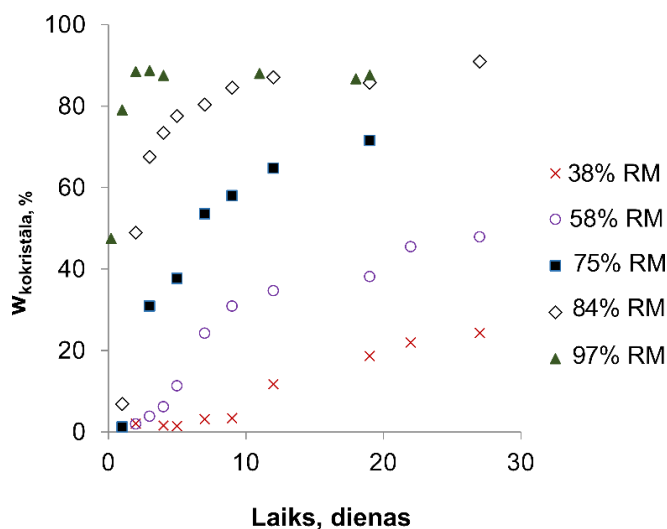
3.44. att. SEM attēli: A – benzoskābei (75–150 μm frakcija), B – benzoskābei pēc mehāniskas aktivācijas lodīšu dzirnavās (30 Hz, 5 min); C – izoniazīdam (75– 50 μm frakcija), D – izoniazīdam pēc mehāniskas aktivācijas lodīšu dzirnavās (30 Hz, 5 min)

3.44. attēls parāda, ka, lai gan izoniazīda un benzoskābes paraugi tika frakcionēti sijājot, to daļiņu izmēri, īpaši izoniazīdam, variē plašā intervālā. Isoniazīda kristāli ir kolonveida, līdz ar to viena no kristāla dimensijām bieži pārsniedz sieta acu izmēru. Redzams arī, ka uz lielāko kristālu virsmas atrodas maza izmēra kristāli, kuri sijāšanas gaitā netiek atdalīti.

Maltu un nemaltu paraugu daļiņu izmēru salīdzinājums parāda, ka malto paraugu daļiņu izmēri ir ievērojami mazāki (aptuveni 10 reizes) par nemaltu paraugu daļiņu izmēriem. Turklāt malšanas rezultātā uz izoniazīda kristālu virsmas parādās defekti, kuri SEM attēlos novērojami kā virsmas negludumi un kristālu formas neregularitāte. Defekti uz kristālu virsmas palielina materiāla sublimāciju un tā reaģētspēju⁸³.

Isoniazīda un benzoskābes kokristalizācija to mehāniskā maisījumā mitruma ietekmē

Isoniazīda un benzoskābes kokristalizācija mehāniskos maisījumos tika pētīta, tos ievietojot eksikatoros ar 38, 58, 75, 84 un 97% RM un izturot 30 °C temperatūrā. Paraugi periodiski tika analizēti rentgendifraktometriski, un ar Ritvelda metodi noteikts to kvantitatīvais sastāvs (3.45. att.).



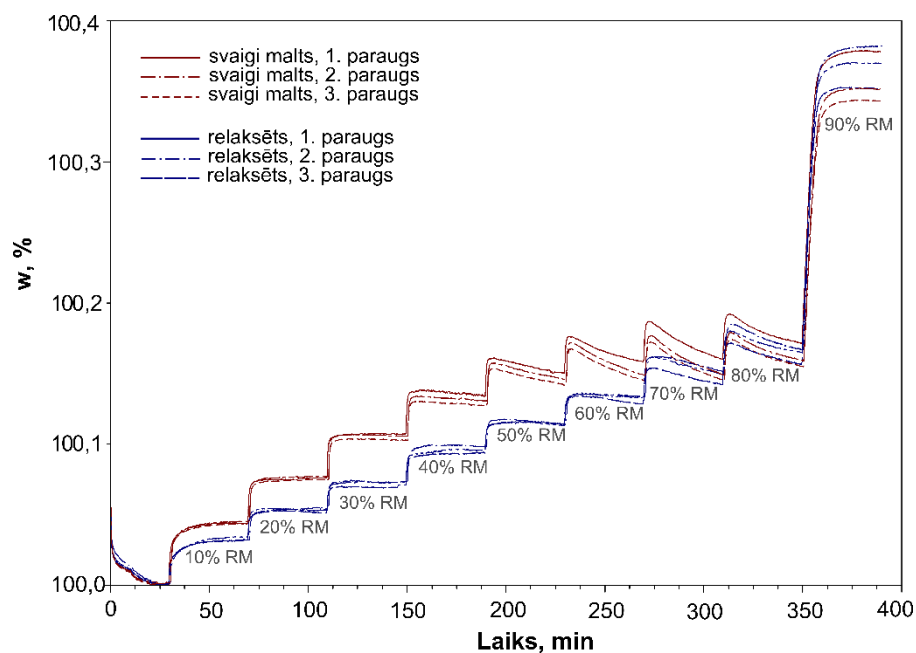
3.45. att. Kokristāla saturs w (masas %) izoniazīda un benzoscābes mehāniskos maisījumos atkarībā no laika dažādos relatīvajos mitrumos

Novērots, ka, palielinoties RM, reakcijas ātrums ievērojami pieaug. Aizkaves laiki, kas novērojami paraugiem 38% RM (9 dienas), 58% RM (2 dienas) un 75% RM (1 diena), liecina, ka aizmetņu veidošanās šajos paraugos notiek lēni, salīdzinot ar paraugiem 84 un 97% RM.

Izvērtējot kokristalizācijas kinētiku izoniazīda un benzoscābes mehāniskos maisījumos (3.45. att.) un mehanokīmiski aktivētos paraugos (3.43. att.), redzams, ka paraugos, kuri nav iepriekš aktivēti, kokristalizācija noris ievērojami lēnāk. Kokristalizācijas reakcijas ātruma izmaiņas atkarībā no parauga aktivācijas apstiprina daļiņu virsmas laukuma un defektu blīvuma ietekmi uz materiāla reaģētspēju un norāda, ka tie paātrina kokristālu veidošanās reakcijas.

Izoniazīda amorfizēšanās izpēte, izmantojot dinamiskā tvaika sorbcijas analīzi

Tā kā amorfā fāze labāk sorbē mitrumu, salīdzinot ar kristāliskām cietvielām, tad nosakot vielu sorbcijas īpašības, iespējams spriest par to kristāliskuma pakāpi. Šī īpašība tika izmantota, lai novērtētu, vai malšana lodīšu dzirnavās var izraisīt izoniazīda kristālu virsmas amorfizēšanos. Lai iegūtu sorbcijas datus, kuri ļautu izvērtēt malšanas ietekmi uz kristālu virsmas īpašībām, izslēdzot daļiņu izmēra faktoru, 6 izoniazīda paraugi tika sagatavoti, tos samaļot lodīšu dzirnavās 30 minūtes ar 30 Hz frekvenci. Trim šādi sagatavotiem paraugiem DTS analīze tika veikta nekavējoties pēc to mehanokīmiskās apstrādes, savukārt atlikušie 3 paraugi tika 24 stundas uzglabāti laboratorijas apstākļos (21±1 °C, 60% RM), tādējādi ļaujot notikt parauga relaksācijai. Ūdens tvaika sorbcijas izoterms gan tikko maltiem, gan 24 stundas relaksētiem paraugiem parādītas 3.46. attēlā.



3.46. att. Dinamiskās tvaika sorbcijas izotermu salīdzinājums izonizāda paraugiem, kas malti (30 Hz, 5 min) tieši pirms sorbcijas eksperimenta (zilā krāsā) un paraugiem, kuri 24 stundas relaksēti laboratorijas apstākļos (sarkanā krāsā)

Lai gan izonizāda ūdens tvaika sorbcija gan svaigi maltiem, gan relaksētiem paraugiem ir neliela, redzams, ka svaigi maltiem paraugiem tā ir salīdzinoši lielāka, norādot uz lielāku amorfās fāzes saturu. Novērojams, ka laika gaitā abu paraugu sorbcijas spējas izlīdzinās, ko var skaidrot ar eksperimenta laikā notiekošo virsmas pārkristalizāciju, kuras rezultātā amorfās fāzes saturs paraugā samazinās.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti, veicot diferenciālās skenējošās kalorimetrijas eksperimentus svaigi maltiem un relaksētiem izonizāda paraugiem. Kušanas entalpijas, kuras iegūtas, integrējot atbilstošos siltumefektus DSK līknēs svaigi maltiem un relaksētiem (4 stundas) paraugiem, dotas 3.9. tabulā. Atbilstošās DSK līknes parādītas P43. un P44. attēlos 14. pielikumā.

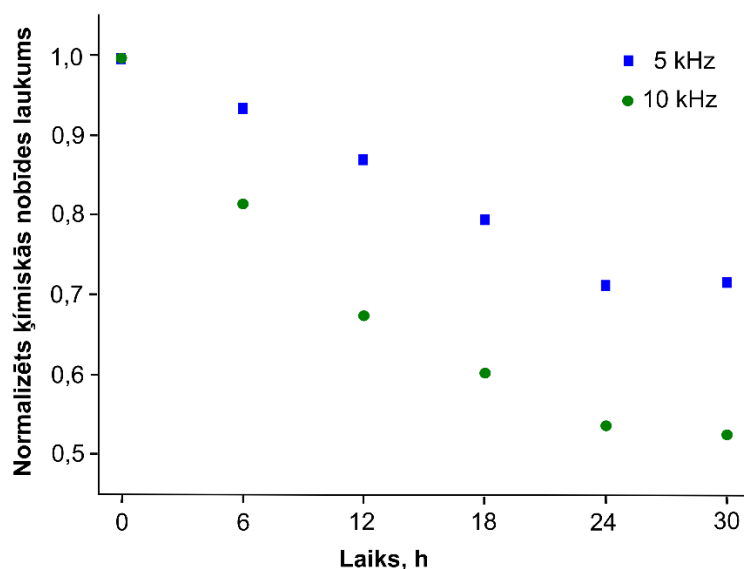
Izoniazīda kušanas entalpijas (un standartnovirze S_n), kuras noteiktas svaigi maltiem (30 Hz, 5 min) un relaksētiem (4 stundas) izoniazīda paraugiem, kā arī nemaltiem paraugiem

Paraugš	Nr. p. k.	Parauga kušanas temperatūra, °C	Kušanas entalpija, J/g·°C		
				vidējā	S_n
Malts	1.	169,8	56,7	48,1	7,9
	2.	171,1	41,1		
	3.	171,1	46,5		
Relaksēts	4.	171,2	250,1	249,6	2,1
	5.	171,4	247,3		
	6.	171,1	251,5		
Nemalts	7.	171,0	249,7	250,2	0,7
	8.	171,2	251,0		
	9.	170,9	249,9		

Šo paraugu DSK līkņu salīdzinājums parāda, ka svaigi maltu paraugu kušanas entalpijas ir ievērojami mazākas par relaksētu paraugu kušanas entalpijām. Kušanas entalpiju samazināšanās maltiem paraugiem saistīta ar daļēju parauga amorfizēšanos mehāniskās apstrādes laikā. Parauga relaksācijas laikā, savukārt, amorfās fāzes saturs samazinās, jo notiek rekristalizācija uz kristālu virsmas, struktūrai sakārtojoties. Iespējams, ka malšana ne tikai izraisa kristālu virsmas amorfizēšanos, bet arī noved pie iekšējo spriegumu un defektu veidošanās kristālos, tādējādi palielinot maltu paraugu iekšējo enerģiju un ievērojami pazeminot kušanas entalpijas.

3.2.6. Izoniazīda–benzoscābes kokkristalizācijas pētījumi, izmantojot cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses metodi

Veicot cKMR analīzes mehanoķīmiski aktivētiem izoniazīda un benzoscābes maisījumiem, novērots, ka cKMR eksperimenta laikā kokkristāla saturs paraugā palielinās. Tā kā cKMR eksperimenti tika veikti 25 °C temperatūrā un gandrīz sausā atmosfērā, tad kokkristalizācijas reakcijai vajadzētu noritēt lēni, bez vērā ņemamām izmaiņām parauga sastāvā (pamatojoties uz 3.42. att. redzamajiem datiem). Tomēr jāņem vērā, ka cKMR mērījumu laikā paraugs tiek pakļauts mehāniskā spēka un termiskās enerģijas iedarbībai, kas veidojas parauga griešanas laikā. Lai novērtētu, cik lielā mērā parauga griešana ietekmē kokkristalizācijas ātrumu, tika veikti pētījumi ar diviem atšķirīgiem ātrumiem – 5 un 10 kHz (P45. un P46. attēli 15. pielikumā). cKMR eksperimentu rezultātu analīze parāda, ka, parauga griešana ar 10 kHz noved pie benzoscābes satura samazināšanās par 50%, savukārt, griešana ar 5 kHz – tikai pie 28% samazināšanās 30 stundu laikā. Benzoscābes saturs paraugā samazinājās, papildzinot parauga griešanas laiku (3.47. att.).

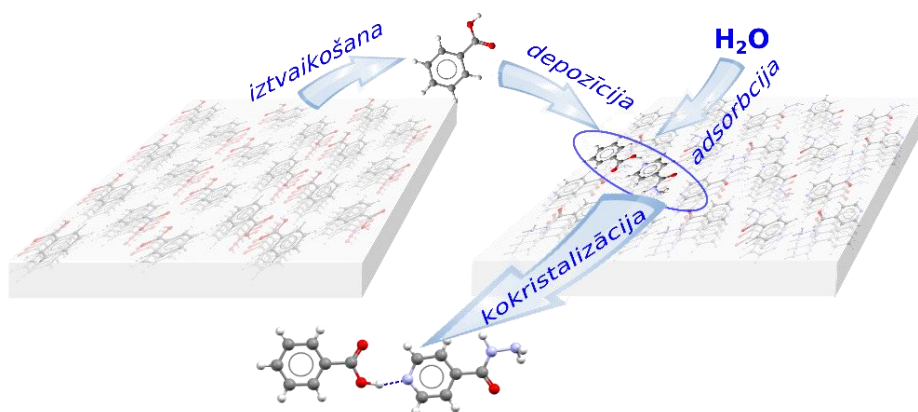


3.47. att. Benzskābes saturs w (masas daļas) samazināšanās mehanoķīmiski aktivētos izoniazīda un benzskābes maisījumos cietfāžu KMR eksperimentu laikā atkarībā no parauga griešanas frekvences: ○ – 10 kHz; ■ – 5 kHz

Vienlaicīgi cKMR spektros novērojama kokristālam raksturīgo ķīmisko nobīžu intensitātes palielināšanās, kas apliecina kokristāla veidošanos. Salīdzinājumam tika veikti cKMR eksperimenti arī izoniazīda un benzskābes mehāniskam maisījumam. Šo paraugu cKMR spektros 18 stundu laikā netika novērotas izmaiņas, ne griežot paraugu ar 5, ne arī ar 10 kHz frekvenci. Tā kā kokristalizācija notika tikai mehanoķīmiski aktivētos paraugos, var secināt, ka kristālu aizmetņu klātbūtnē paraugā ir būtiska nozīme koristālu veidošanās reakcijā arī cKMR eksperimentu apstākļos.

3.2.7. Izoniazīda un benzskābes patvaļīgas kokristalizācijas mehānisms

Iepriekšējās nodaļās aprakstītie izoniazīda un benzskābes kokristalizācijas rezultāti ilustrē patvaļīgu kokristāla veidošanos ar sublimētās spējīgu cietvielu. Šāda veida reakcija starp divām cietām vielām notiek, gaistošākajam savienojumam pārejot gāzes fāzē, tad deponējoties uz otra savienojuma virsmas un reaģējot ar to (3.48. att.).



3.48. att. Izoniazīda un benzoscābes patvaļīgas kokristalizācijas mehānisms: benzoscābes pāriešana gāzes fāzē, nonākšana uz izoniazīda kristālu virsmas (depozīcija) un kokristalizācija, ko veicina ūdens tvaika sorbcija

Darba ietvaros veikto eksperimentu rezultāti parāda, ka patvaļīgas kokristalizācijas reakcijas veicina paaugstināts mitrums, temperatūra un amorfās fāzes vai defektu veidošanās. Mitruma sorbcijas rezultātā palielinās molekulu kustīgums kristālu virsmas slānītī, palielinot savienojuma reaģētspēju. Temperatūras paaugstināšanas rezultātā, savukārt, palielinās gan vielas tvaika spiediens, gan sistēmas iekšējā enerģija, veicinot reakciju norisi. Arī izejvielu mehāniska aktivācija paātrina kokristalizāciju – malšanas rezultātā uz kristālu virsmas veidojas amorfi reģioni ar paaugstinātu molekulu kustīgumu un mitruma sorbcijas spēju. Šajos reģionos kokristalizācijas reakcijas notiek vieglāk, jo izejvielu kristāliskais režģis jau ir daļēji noārdīts, ļaujot molekulām vieglāk pārvietoties un iesaistīties jaunas struktūras veidošanā. Turklāt, izejvielu maisījuma mehāniskas aktivācijas laikā notiek kokristālu aizmetņu veidošanās, par ko liecina salīdzinoši ilgs aizkaves laiks reakcijām mehāniskos maisījumos salīdzinājumā ar strauju kokristalizāciju bez aizkaves laika mehanoķīmiski aktivētos paraugos. Līdz ar to, kokristalizāciju var veiksmīgi realizēt, kopsamaļot izejvielas un tad tās izturot šķīdinātāja tvaikos, tādējādi panākot pilnīgu kokristalizāciju. Tomēr ilgākā periodā kokristāla izejvielas gaistamība var novest pie kokristāla sadalīšanās par izejvielām.

Izoniazīda–benzoscābes kokristalizācijas izpēte ir ļāvusi gan noteikt faktorus, kuri veicina kokristālu veidošanos ar gaistošām organiskām cietvielām, gan arī izprast mehāniskos procesus, kuri noved pie patvaļīgas kokristalizācijas. Iegūtās zināšanas ļauj ne tikai optimizēt kokristālu iegūšanu mehanoķīmiskā un tvaikķīmiskā ceļā, bet arī izvērtēt kokristāla stabilitātes aspektus un paredzēt to sadalīšanos.

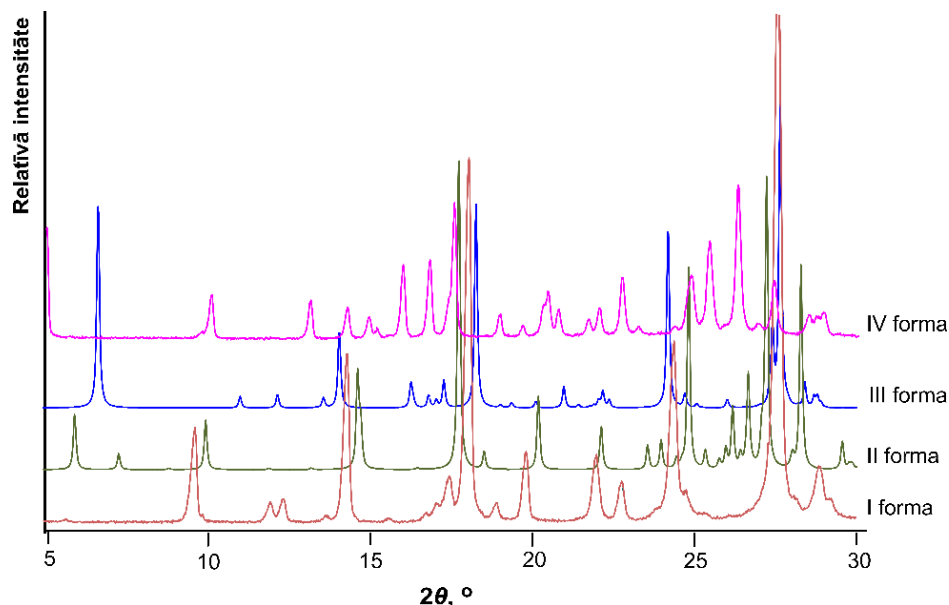
3.3. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāls un tā polimorfās formas

Farmakoloģiskos pētījumos novērots, ka izoniazīdam un kanēļskābei piemīt sinerģētiska iedarbība²⁰⁶, līdz ar to sagaidāms, ka kokristalizācija ar kanēļskābi varētu paaugstināt izoniazīda

bioloģisko aktivitāti²⁰⁶. Izoniazīda un kanēļskābes sinerģētiskā iedarbība ir īpaši nozīmīga multirezistentās tuberkulozes ārstēšanā. Ņemot vērā šos apsvērumus, tika iegūts un raksturots izoniazīda–kanēļskābes kokristāls un tā polimorfās formas.

3.3.1. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla un tā polimorfo formu iegūšana

Izoniazīda–kanēļskābes kokristālam iegūtas četras polimorfās formas: I, II, III un IV; šīm formām raksturīgās pulvera rentgendifrakcijas ainas dotas 3.49. att.



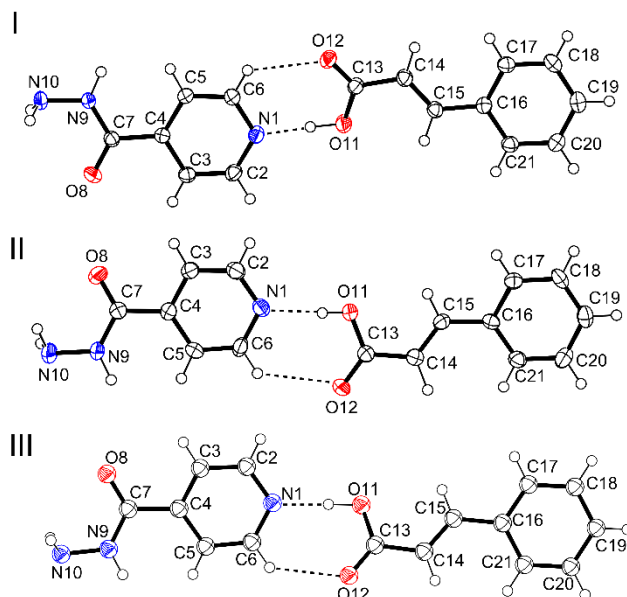
3.49. att. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla I, II, III un IV polimorfo formu pulvera rentgendifrakcijas ainas

Kokristāla I polimorfo formu iespējams iegūt gan kristalizējot no šķīduma, gan arī mehanokīmiskā ceļā. Kristalizācijas eksperimentos šī forma veidojās, lēni iztvaicējot etanola šķīdumu, savukārt mehanokīmijas eksperimentos – kopsamaļot izoniazīdu ar kanēļskābi etanola vai acetonitrila klātbūtnē 1,5 mL malšanas traukos ar 25 Hz frekvenci 25–75 minūtes. II polimorfā forma radās tikai maisījumā ar I formu, kristalizējot no etanola–acetonitrila 2:1 maisījuma, un šīs formas iegūšanu atkārtot neizdevās. Kokristāla III polimorfā forma veidojās, izoniazīdu un kanēļskābi kristalizējot no etilacetāta, savukārt IV formu iegūst mehanokīmijas eksperimentos, kopsamaļot izoniazīdu un kanēļskābi bez šķīdinātāja pievienošanas 5 mL malšanas traukos ar 20–30 Hz frekvenci 50–200 minūtes.

3.3.2. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla polimorfo formu molekulārā un kristāliskā struktūra

Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla I un III polimorfā forma kristalizējas triklīnās singonijas $P\bar{1}$ telpiskajā grupā, savukārt II polimorfā forma kristalizējas monoklīnās singonijas

$P2_1/c$ telpiskajā grupā (P3. tabula 5. pielikumā). Visu trīs polimorfo formu asimetriskā vienība satur vienu izoniazīda un vienu kanēļskābes molekulu (3.50. att.).



3.50. att. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla I, II un III polimorfās formas molekulārā struktūra un atomu numerācija

Salīdzinot molekulu konformāciju, ko raksturo diedrālie leņķi (3.10. tab.), visās trīs kokristāla polimorfajās formās, var redzēt, ka tās ir atšķirīgas, taču šīs atšķirības ir nelielas.

3.10. tabula

Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla polimorfo formu diedrālo leņķu salīdzinājums

Raksturojums	Polimorfā forma		
	I	II	III
Diedrālais leņķis ^a (°)	17,65 (5)	8,9 (1)	28,80 (5)
Diedrālais leņķis C5–C4–C7–N9 ^b (°)	0,3 (2)	12,9 (6)	3,3 (2)
Diedrālais leņķis C4–C7–N9–N10 ^c (°)	–179,9 (1)	174,2 (4)	177,7(1)
Diedrālais leņķis C17(21)–C16–C15–C14 ^d (°)	–6,6 (2)	7,0 (7)	13,2 (2)

^aDiedrālais leņķis starp mazāko kvadrātu plaknēm, kuras izvilktas caur piridīna gredzenu un karboksilgrupu

^{b,c}Diedrālais leņķis izoniazīda molekulā

^dDiedrālais leņķis skābes molekulā

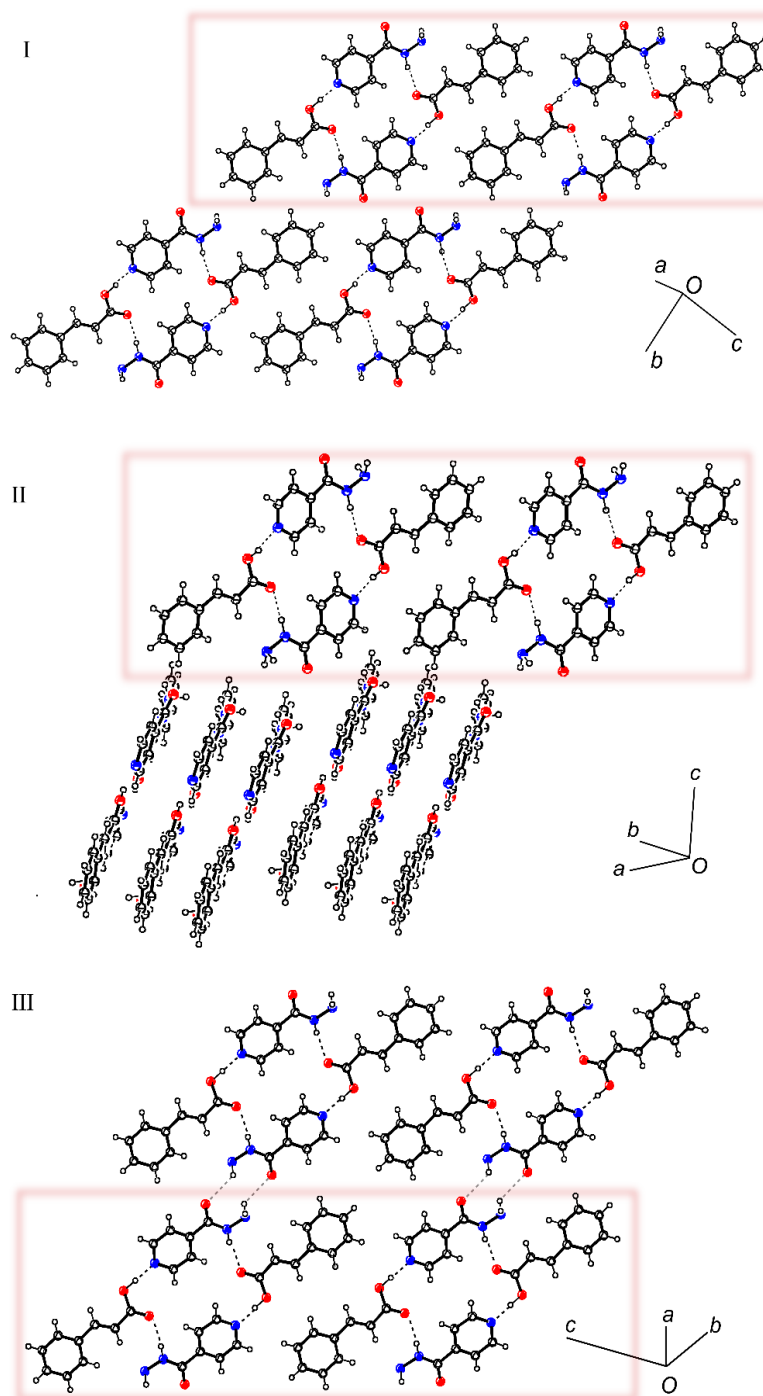
Diedrālais leņķis starp kanēļskābes karboksilgrupu un piridīna gredzenu norāda, ka šīs molekulas ir savstarpēji planāras. Nevienā no polimorfajām formām šis leņķis nepārsniedz 30° un ļauj veidoties vidēji stiprai O–H···N un vājai C–H···O ūdeņraža saitei (3.11. tab.), tādējādi nodrošinot cikliska $R_2^2(7)$ sintona rašanos.

Ūdeņraža saišu ģeometrija izoniazīda–kanēļskābes kokristāla polimorfo formu kristāliskajās struktūrās

Ūdeņraža saite	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	<D–H···A (°)	A atoma simetrija
I polimorfā forma					
N9–H9···O12	0,944(2)	2,050(2)	2,980(2)	168.3(2)	1–x, 1–y, –z
O11–H11···N1	0.997(2)	1,620(2)	2,616(2)	176.3(2)	x, y, z
N10–H102···O12	0,947(2)	2,343(2)	3,166(2)	145.1(2)	x, 1+y, z
C5–H5···O12	0,9300	2,392(2)	3,308(2)	168.3(2)	1–x, 1–y, –z
C6–H6···O12	0,9300	2,542(2)	3,212(2)	129.2(4)	x, y, z
C14–H14···N10	1,018(2)	2,519(2)	3,485(2)	158.2(1)	1–x, 1–y, –z
II polimorfā forma					
N9–H9···O12	0,963(5)	1,963(5)	2,919(4)	171,9(4)	1–x, 1–y, –z
O11–H11···N1	0,820(4)	1,850(8)	2,659(4)	169(4)	x, y, z
C5–H5···O12	0,9300	2,439(5)	3,309(5)	155,7(1)	1–x, 1–y, –z
C6–H6···O12	0,9300	2,580(5)	3,271(5)	131,4(1)	x, y, z
C14–H14···N10	1,044(6)	2,606(6)	3,546(6)	149,6(4)	1–x, 1–y, –z
III polimorfā forma					
N9–H9···O11	0,866(2)	2,151(2)	3,007(2)	169(2)	1–x, 1–y, 2–z
N10–H10A···O11	0,92(2)	2,44(2)	3,331(2)	164,5(2)	–x, 1–y, 2–z
N10–H10B···O11	0,94(2)	2,449(2)	3,275(2)	147,3(2)	x, –1+y, z
N10–H10B···O8	0,94(2)	2,563(2)	3,087(2)	115,7(1)	–x, –y, 2–z
O12–H12···N1	0,820(1)	1,835(1)	2,654(2)	178,6(1)	–1+ x, y, z

Diedrālo leņķu C5–C4–C7–N9 un C4–C7–N9–N10 vērtības izoniazīda molekulā ir savstarpēji līdzīgas visās kokristāla polimorfajās formās, un tās norāda uz izoniazīda molekulas planaritāti. Arī skābes molekulas konformācija visās polimorfajās formas ir tuva planārai, ko apliecina diedrālā leņķa C17(21)–C16–C15–C14 mazās vērtības.

Karboksilgrupas karbonila skābekli ar hidrazīda grupu saista N–H···O saite. Visu minēto ūdeņraža saišu kombinācija un planāra molekulu konformācija nodrošina iespēju veidoties planāriem izoniazīda–kanēļskābes četru molekulu cikliem, kuri ir visu trīs kokristāla polimorfo formu struktūras pamatā. Katra šī kokristāla polimorfā forma no pārējām atšķiras ar izoniazīda–kanēļskābes ciklu savstarpējo novietojumu (3.51. att.).



3.51. att. Izoniazīda un kanēļskābes ciklu sakārtojuma salīdzinājums izoniazīda–kanēļskābes kokristāla I, II un III polimorfās formās

I un III polimorfajā formā visi izoniazīda–kanēļskābes cikli ir savstarpēji paralēli, savukārt II polimorfajā formā diedrālais leņķis starp diviem blakus esošiem cikliem ir $57,0^\circ$. Salīdzinot molekulu pakāšanās blīvumu visām struktūrām, var secināt, ka I un II formas pakojuma indeksi ir līdzīgi (73,1% un 73,3% attiecīgi), savukārt III formas pakojums ir mazāk blīvs – 71,5%. Arī kristalogrāfiskie blīvumi I un II polimorfajai formai ir līdzīgi – $1,400$ un $1,406 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, bet III formas blīvums ir mazāks – $1,373 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

3.3.3. Izoniazīda–kanēļskābes kokristāla salīdzinājums ar izoniazīda–benzoscābes kokristālu

Lai gan benzoscābes un kanēļskābes molekulas ir samērā līdzīgas (tās satur benzola gredzenu un karboksilgrupu), to kokristālu ar izoniazīdu kristāliskās struktūras ievērojami atšķiras. Izoniazīda–benzoscābes kokristālam zināma tikai viena kristāliskā forma, savukārt izoniazīda–kanēļskābes kokristālam tika iegūtas 4 polimorfās formas. Atšķirībā no izoniazīda–benzoscābes kokristāla, kura kristāliskajā struktūrā novērojama ūdeņraža saišu daudzveidība, izoniazīda–kanēļskābes kokristālā novērojami tikai divi ūdeņraža saišu veidi. Starp piridīna gredzenu un skābes grupu veidojas raksturīgā O–H···N saite, un starp izoniazīda hidrazīda grupu un skābes karbonila skābekli veidojas N–H···O saite. Kokristāla III polimorfās formas kristāliskajā struktūrā bez minētajām ūdeņraža saitēm novērojama arī N–H···O saites veidošanās starp izoniazīda molekulām, taču, salīdzinot ar šīm pašām saitēm izoniazīda–benzoscābes kokristāla kristāliskajā struktūrā, saite kanēļskābes kokristālā ir vājāka (3.7. tabula un 3.11. tabula). Turklāt, izoniazīda–benzoscābes kokristāla un izoniazīda kristāliskajās struktūrās ir kopīgas ūdeņraža saites (C(3) sintons), savukārt izoniazīda–kanēļskābes kokristāla un izoniazīda kristāliskajās struktūrās kopēju ūdeņraža saišu nav.

Salīdzinot izoniazīda–kanēļskābes (I formas) un izoniazīda–benzoscābes kokristālu fizikāli ķīmiskās īpašības, redzams, ka izoniazīda–kanēļskābes kokristāls ir stabilāks par izoniazīda–benzoscābes kokristālu. Par to liecina gan augstākā izoniazīda–kanēļskābes kokristāla kušanas temperatūra (132 °C salīdzinot ar 98 °C), gan ievērojami zemākā šķīdība (6,9 g·L⁻¹ salīdzinot ar 137 g·L⁻¹), gan arī labāka stabilitāte uzglabājot 75% RM, 30 °C temperatūrā. Izoniazīda–benzoscābes kokristāls paaugstinātā mitrumā sāka sadalīties jau pēc 2 nedēļām, savukārt izoniazīda–kanēļskābes kokristāla sadalīšanās netika novērota pat pēc 11 nedēļām. Abu kokristālu atšķirīgās stabilitātes iemesls varētu būt saistīts ar skābju termodinamiskajām īpašībām – sublimēšanās entalpiju un piesātināta tvaika spiedienu. Sublimēšanās entalpija benzoscābei²⁸⁶ 298 K temperatūrā ir 91,4 ± 0,5 kJ·mol⁻¹, savukārt kanēļskābei²⁸⁵ tā ir 107,1 ± 0,8 kJ·mol⁻¹, norādot, ka benzoscābe sublimējas vieglāk kā kanēļskābe. Tvaika spiediens benzoscābei ir augstāks kā kanēļskābei (333 K temperatūrā tie ir attiecīgi 5,2 Pa²⁸⁵ un 0,2 Pa²⁸⁶). Līdz ar to izoniazīda–kanēļskābes kokristālam nav novērojama ne patvaļīga veidošanās molekulu mobilitāti veicinošos apstākļos, ne arī benzoscābes gaistamības izraisītā kokristāla sadalīšanās par izejvielām.

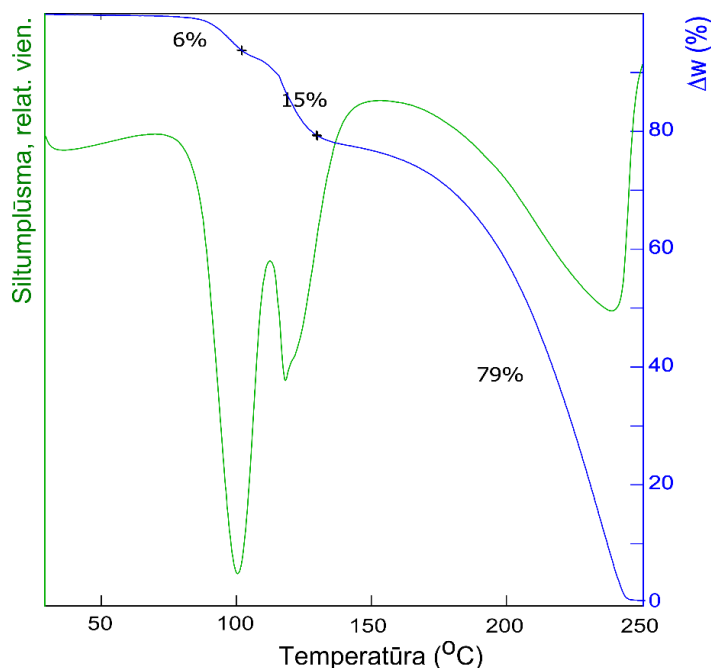
3.4. Nikotīnamīda kokristāli ar 4-aminosalicilskābi un benzoscābi

Nikotīnamīds ir B grupas vitamīns, kurš plaši tiek izmantots kā modeļviela supramolekulāru kompleksu iegūšanā un izpētē, līdz ar to šim savienojumam literatūrā jau ir

aparakstīts ievērojams kristālisko formu skaits, tajā skaitā vairāk nekā 40 kokristāli. Kembridžas Kristalogrāfiskajā datubāzē²³ pieejamo struktūru izpēte liecina, ka lielākajai daļai nikotīnamīda–karbonskābju kokristālu novērojama skābes–piridīna supramolekulāro sintonu (2.G un 2.H att. 2. pielikumā) veidošanās. Kokristālos ar orcinolu, tolfenamskābi un mefenamskābi veidojas arī amīda–piridīna sintons (2.E att. 2. pielikumā) un divi amīda–skābes sintoni (2.I un 2.J. att. 2. pielikumā). Liela daļa šo kokristālu satur arī amīda–amīda homosintonus (2.A un 2.D att. 2. pielikumā), kuri veidojas starp nikotīnamīda molekulām, saistot tās ķēdēs. Balstoties uz šo informāciju, veikti nikotīnamīda kokristālu meklējumi ar karbonskābēm. Kokristālu meklējumu rezultātā izdevās iegūt līdz šim literatūrā neaparakstītu bezūdens 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristālu un nikotīnamīda–benzoscābes kokristālu. Eksperimentu gaitā tika novērots, ka arī nikotīnamīds, līdzīgi kā izoniazīds, ar benzoscābi reaģē patvaļīgi, līdz ar to tika pētīta nikotīnamīda un benzoscābes patvaļīgās kokristāla veidošanās kinētika. Savukārt 4-aminosalicilskābes un nikotīnamīda mehāniskajā maisījumā paaugstinātā mitrumā patvaļīgi veidojās kokristāla hidrāts. Pētīta gan šī hidrāta veidošanās procesa kinētika, gan arī bezūdens formas hidratēšanās kinētika.

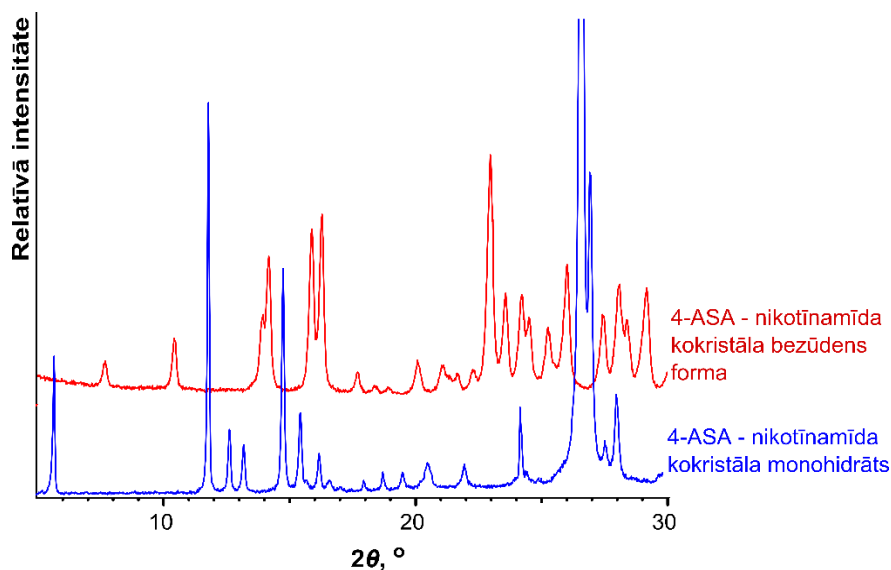
3.4.1. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla iegūšana un raksturošana

Kristalizējot no dažādiem šķīdinātājiem 4-aminosalicilskābi (4-ASA) un nikotīnamīdu laboratorijas apstākļos, veidojās 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāts, kurš jau ir aprakstīts literatūrā¹⁸⁶. Monohidrāta termiskās analīzes (TG/DTA) rezultāti parāda, ka tas dehidratējas aptuveni 100 °C temperatūrā (3.52. att.).



3.52. att. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta TG/DTA līknes

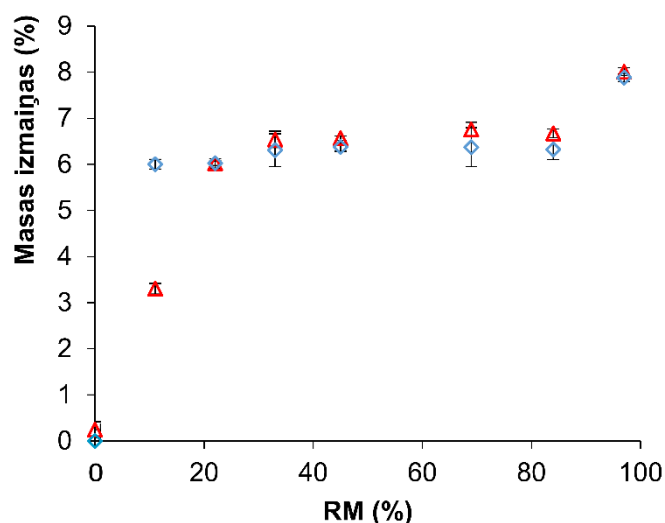
Dehidratācijai atbilstošie masas zudumi ir $\approx 6\%$, kas sakrīt ar teorētisko ūdens saturu kokristālā ($w_{H_2O} = 6,14\%$). Pēc dehidratācijas 115–130 °C temperatūrā notiek kokristāla sadalīšanās par izejvielām, kurai seko 4-aminosalicilskābes sadalīšanās, kuras rezultātā izdalās CO_2 ($\approx 15\%$). Izturot 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta paraugu 80 °C temperatūrā 24 stundas, tika iegūta 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens forma, kuru raksturo 3.53. att. redzamā pulvera rentgendifrakcijas aina.



3.53. att. 4-aminosalicilskābes (4-ASA)–nikotīnamīda kokristāla bezūdens formas un tā monohidrāta (iegūts kristalizējot no šķīduma) difrakcijas ainu salīdzinājums

Veicot 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla mehanokīmisku iegūšanu, tika novērota bezūdens kokristāla un tā monohidrāta maisījuma rašanās. Malšanas laikā pieejamais mitruma daudzums ir atkarīgs no relatīvā mitruma laboratorijā. Eksperimentu laikā tas bija $\approx 50\%$, kas izrādījās pietiekami, lai jau kopsamalšanas rezultātā veidotos arī monohidrāts, tādēļ tika iegūts abu formu maisījums. Šo maisījumu izturot sausā gaisā (virs P_2O_5), rodas tīrs bezūdens kokristāls, savukārt bezūdens kokristālu uzglabājot $\geq 22\%$ relatīvajā mitrumā, notiek kokristāla hidratācija, un veidojas monohidrāts.

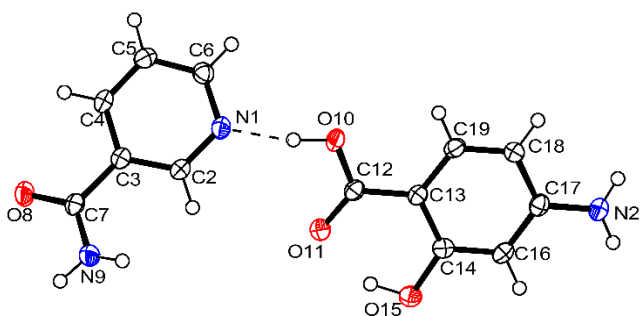
4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla stabilitāte atkarībā no relatīvā mitruma tika raksturota, izmantojot ūdens tvaika sorbcijas–desorbcijas eksperimentus (3.54. att.).



3.54. att. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla ūdens tvaika sorbcijas (◇)–desorbcijas (Δ) izoterma 30 °C temperatūrā

Sorbcijas–desorbcijas izoterma parāda, ka bezūdens kokristāls ir stabils tikai zemā relatīvajā mitrumā un jau 11% RM notiek tā hidratēšanās. Turpretī 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrātu dehidratēt ir iespējams tikai 0% RM. Eksperimentāli novērots, ka šī kokristāla bezūdens formas hidratācija laboratorijas apstākļos notiek jau dažu stundu laikā.

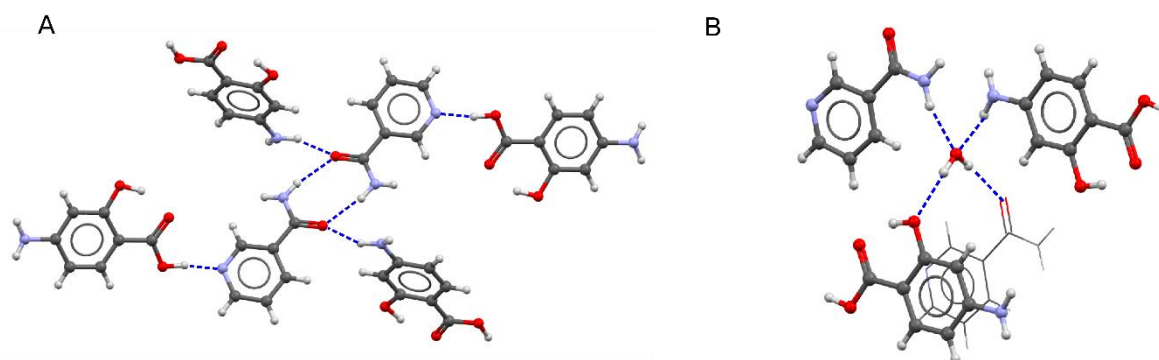
Darba ietvaros 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens formai noteikta tās kristāliskā struktūra, savukārt 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta kristāliskā struktūra ziņota literatūrā¹⁸⁶. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāls kristalizējas monoklīnās singonijas $P2_1/c$ telpiskajā grupā (P5. tabula 16. pielikumā); asimetriskā vienība satur vienu nikotīnamīda un vienu 4-aminosalicilskābes molekulu (3.55. att.).



3.55. att. 4-Aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla molekulārā struktūra un atomu numerācija

Kokristālā nikotīnamīds ieņem *sin* konformāciju ar piridīna N atomu un amīda N atomu nikotīnamīda molekulas vienā pusē. Amīdgrupa ir nedaudz pagriezta attiecībā pret piridīna gredzenu (diedrālais leņķis C2–C3–C7–N9 ir 16,2°).

Kokristālā nikotīnamīda un 4-aminosalicilskābes molekulas ir savstarpēji saistītas ar divu veidu ūdeņraža saitēm. Viena no tām veidojas starp skābes grupu un nikotīnamīda pīridīna gredzenu. Diedrālais leņķis starp plaknēm, kuras veido skābes grupa un pīridīna gredzens, ir 34,6°, līdz ar to stabilizējošā C–H···O saite starp pīridīna gredzenu un karbonila skābekli neveidojas. Otra ūdeņraža saite veidojas starp 4-aminosalicilskābes aminogrupu un nikotīnamīda amīdgrupas skābekli. Šī amīdgrupa piedalās arī amīda–amīda N–H···O homosintona veidošanā, rodoties ūdeņraža saišu motīvam, kuru raksturo $R_2^2(8)$ grafu kopa (3.56.A att.).



3.56. att. Ūdeņraža saišu veidošanās: A) 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens formā un B) 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrātā¹⁸⁶

Ūdeņraža saišu garumu un leņķu vērtības 4-ASA–nikotīnamīda kokristālā apkopotas 3.12. tabulā.

3.12. tabula

Ūdeņraža saišu parametri 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristālā

Ūdeņraža saite	Saites garums, Å			Saites leņķis, °	Atoma A simetrija
	D–H	H···A	D···A		
O10–H10···N1	0,96(2)	1,69(2)	2,644(1)	171(2)	x, y, z
N9–H9A···O8	0,90(2)	2,11(2)	2,996(2)	169,2(2)	$-2 -x, -y, -z$
N20–H20A···O8	0,92(2)	2,18(2)	2,77(2)	145,2(2)	$2 +x, 0,5 -y, 0,5 +z$

Visas ūdeņraža saites, kuras raksturīgas 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens formai, veidojas arī šī kokristāla monohidrātā. Vēl monohidrāta struktūrā papildus veidojas četras jaunas ūdeņraža saites ar ūdens molekulu (3.56.B att.). Viens no ūdens molekulas ūdeņraža atomiem veido ūdeņraža saiti ar 4-aminosalicilskābes molekulas hidroksilgrupas O atomu, savukārt otrs H atoms iesaistās ūdeņraža saites veidošanā ar nikotīnamīda amīdgrupas skābekļa atomu. Vēl divas N–H···O ūdeņraža saites veidojas starp 4-

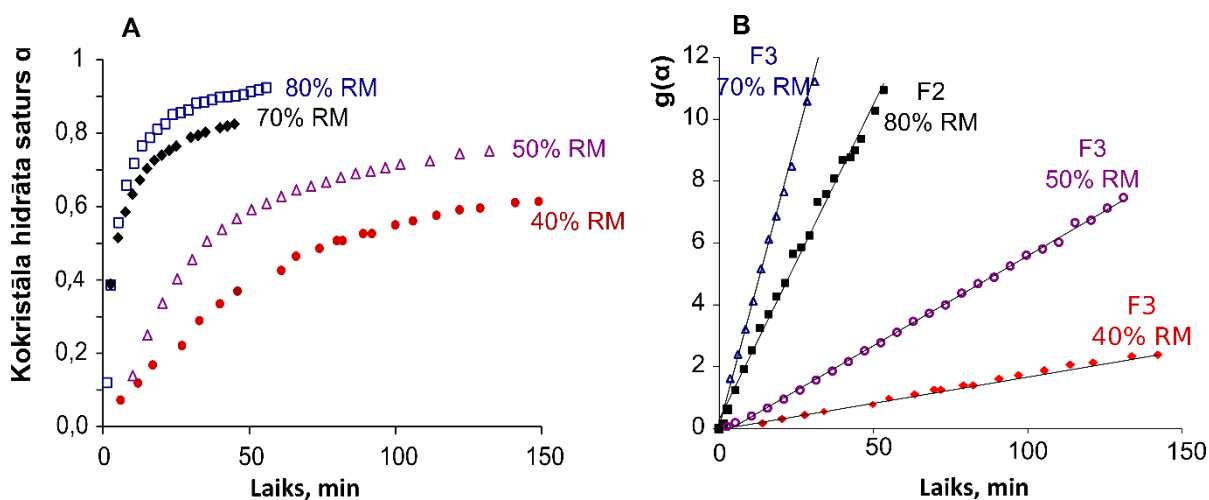
aminoskābes aminogrupu un nikotīnamīda amīdgrupu ar ūdens molekulas skābekļa atomu kā ūdeņraža akceptoru.

Notiekot 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijai, nikotīnamīds maina konformāciju no *sin* uz *anti*. Saskaņā ar blīvuma funkcionālās teorijas aprēķiniem²²⁵, *sin* konformācija ir enerģētiski izdevīgāka par *anti* konformāciju. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla pakojšanās blīvums (73,8%) ir lielāks par tā monohidrāta pakojuma blīvumu (72,0 %). No tā var secināt, ka hidratāta stabilitātes pamatā, salīdzinot ar bezūdens formu, ir enerģētiski izdevīgāka ūdeņražu saišu tīkla veidošanās.

3.4.2. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta veidošanās kinētika

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas kinētika

Enerģētiski izdevīgākais ūdeņraža saišu tīklojums 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratātā, salīdzinot ar tā bezūdens formu, noved pie hidratācijas pat zemā relatīvajā mitrumā, ko apliecina sorbcijas–desorbcijas izoterma. Lai gūtu priekšstatu par šī kokristāla hidratācijas kinētiku un relatīvā mitruma ietekmi uz to, tika veikti *in situ* pulvera rentgendifraktometrijas eksperimenti dažādos relatīvajos mitrumos. Šo pētījumu rezultāti (3.57.A att.) parādīja, ka, palielinoties relatīvajam mitrumam, reakcijas ātrums pieaug.



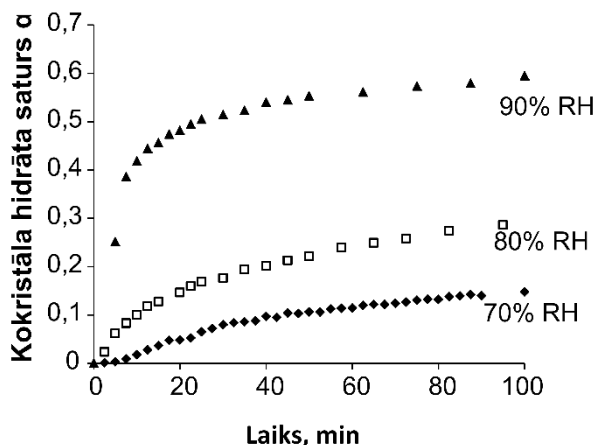
3.57. att. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas ātrums atkarībā no laika dažādos relatīvajos mitrumos (A) un to aprakstošās F cietfāžu kinētisko modeļu integrālās līknes (B) 40 °C temperatūrā

Visprecīzāk 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas kinētiskos datus apraksta F modeļi^{190,191} (3.57.B att.), uz ko norāda augstākas korelācijas koeficientu R^2 vērtības (P6. tabula 17. pielikumā), salīdzinot ar citiem kinētiskajiem modeļiem (P1 tabula 1. pielikumā). Redzams, ka 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas ātrumu līdz 70% RM vislabāk apraksta F3 cietfāžu kinētiskais modelis ($g(\alpha) = \frac{1}{2} \cdot ((1 - \alpha)^{-2} - 1)$),

savukārt, 80% RM visatbilstošākais ir F2 modelis ($g(\alpha) = \frac{1}{1-\alpha} - 1$). F kinētiskie modeļi ir izveidoti, balstoties uz līdzībām ar kinētikas modeļiem šķidrā fāzē. Tiem kā cietfāžu kinētiskajiem modeļiem nav pārlicenoša fizikāla skaidrojuma¹⁹¹. Neskatoties uz to, šie modeļi literatūrā^{71,102} ir vairakkārt tikuši veiksmīgi izmantoti, lai aprakstītu tādu cietfāžu procesus, kuros citi kinētiskie modeļi nesniedz vēlamu rezultātu. Piemēram, F1 kinētiskais modelis izmantots, lai aprakstītu mehanokīmiskas sulfadimidīna–salicilskābes kokristāla veidošanās kinētiku⁷¹ un pirazīna–ftalskābes kokristāla sadalīšanās kinētiku¹⁰². Vairāki literatūrā aprakstīti pētījumi^{86,96} par kokristālu veidošanās mehānismiem liecina, ka tā bieži notiek caur šķidro fāzi. Kokristāla izejvielu kristāli spēj sorbēt mitrumu vai šķīdinātāja tvaikus, uz virsmas veidojot plānu šķīdinātāja slānīti. Uz virsmas adsorbētais šķīdinātājs savukārt šķīdina izejvielas, un veidojas piesātināts šķīdums, no kura kristalizējas kokristāls. Šie novērojumi un F kinētisko modeļu atbilstība hidratācijas kinētikas datiem liecina, ka arī 4-ASA–nikotīnamīda kokristāla hidratācija, iespējams, ietver šķidro fāzi kā reakcijas starpposmu.

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla hidrāta veidošanās no izejvielām kinētika

4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāts var veidoties patvaļīgi no izejvielām to mehāniskā maisījumā 30 °C temperatūrā paaugstinātā mitrumā. Monohidrāta veidošanās ātrums no izejvielām, līdzīgi kokristāla bezūdens formas hidratācijas ātrumam, ir atkarīgs no relatīvā mitruma, un augstākā mitrumā norit ātrāk (3.58. att.).



3.58. att. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta patvaļīgas veidošanās ātrums no izejvielām atkarībā no laika dažādos paaugstinātos mitrumos 30 °C temperatūrā

Klasisko kinētisko modeļu izmantošanas iespējas 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta veidošanās kinētikas aprakstīšanai izvērtētas, ievietojot eksperimentālos datus integrālajos kinētikas vienādojumos un nosakot R^2 vērtības (P7. tabulā 17. pielikumā). Iegūtās R^2 vērtības ļāva secināt, ka 70 un 80% RM kinētiskos datus ir iespējams

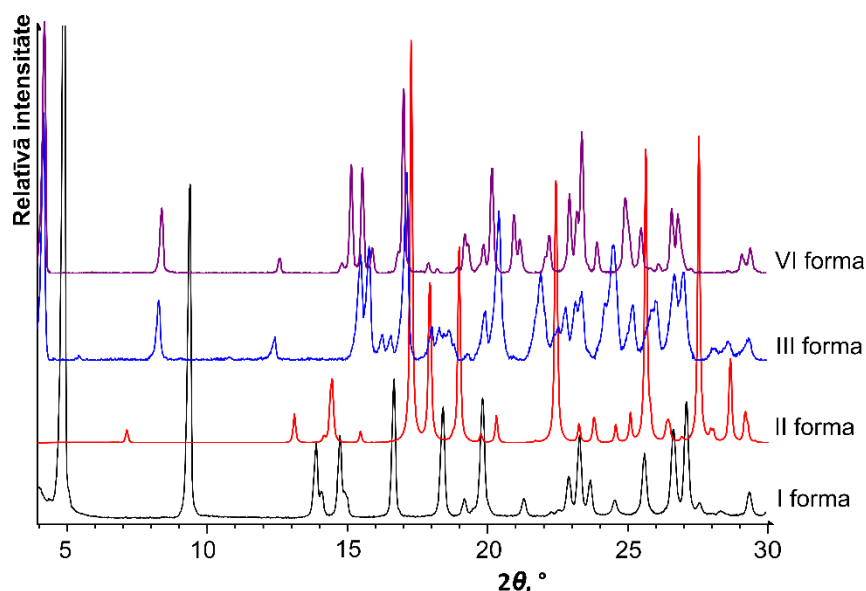
aprakstīt ar difūzijas kinētiskajiem modeļiem: gan D1, gan D2, gan arī D4 deva līdzvērtīgus rezultātus, taču 90% RM neviens no šiem modeļiem nedeļa apmierinošus rezultātus. Kokristāla hidrāta veidošanās no izejvielām paaugstinātā mitrumā ir sarežģīta starpmolekulāra reakcija, kurā piedalās divi reaģenti cietā fāzē un gāzes fāzē esošais ūdens. Zemā relatīvajā mitrumā reakcijas ātrumu nosaka ūdens tvaika pieejamība un tā difūzijas ātrums paraugā. Augstā relatīvajā mitrumā savukārt ūdens tvaiks spēj samērā ātri difundēt paraugā un vairs nav reakcijas ātrumu limitējošais faktors.

Līdzīgi 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla bezūdens formas hidratācijai, arī 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta patvaļīgā veidošanās no izejvielām ūdens tvaika klātbūtnē varētu būt skaidrojama ar hidrāta enerģētiski izdevīgo ūdeņraža saišu tīklojumu, kurā efektīvi iesaistās visi pieejamie ūdeņraža saišu donori un akceptoru. 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta patvaļīgo veidošanos var salīdzināt ar izoniazīda–benzoscābes patvaļīgo kokristalizāciju – šo abu procesu pamatā ir ūdeņraža saišu skaita palielināšanās produktā, salīdzinot ar izejvielām. Šie rezultāti apstiprina ūdeņraža saišu veidošanās nozīmi kristālisko struktūru stabilitātē un norāda, ka tā ir jāņem vērā, apsverot patvaļīgu supramolekulāro reakciju iespējamību.

3.4.3. Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāls un tā polimorfās formas

Nicotīnamīda–benzoscābes kokristāla iegūšana un raksturošana

Nicotīnamīds un benzoscābe kokristalizējas, veidojot 1:1 kokristālu, kuram iespējamās vairākas polimorfās formas. Nikotīnamīda un benzoscābes kokristalizācija veikta ar tvaikķīmisko metodi, termisko metodi, mehanokķīmisko metodi, kā arī kristalizējot no šķīduma, un iegūtas 4 kokristāla polimorfās formas, kuru pulvera rentgendifrakcijas ainas parādītas 3.59. attēlā.



3.59. att. **Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu pulvera rentgendifrakcijas ainas**

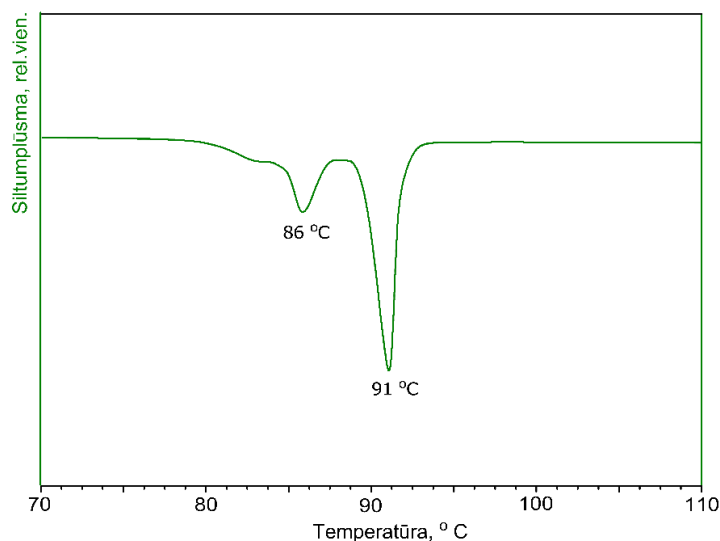
Nikotīnamīda un benzoscābes 1:1 maisījumu uzglabājot šķīdinātāju (ūdens, etanola, acetonitrila, toluola) tvaiku klātbūtnē vienu diennakti, tika novērota jaunas fāzes – nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas – veidošanās. Etanola, acetonitrila un toluola tvaikos pārvēršanās notika pilnīgi, taču ūdens tvaika klātbūtnē pēc 1 dienu ilgas izturēšanas paraugā konstatēta neidentificētas fāzes veidošanās. Tvaikķīmiskajos eksperimentos iegūto produktu pulvera rentgendifrakcijas ainas parādītas P47. attēlā 18. pielikumā.

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfā forma veidojās arī, kristalizējot no etanola. Kristalizācijas rezultātā tika iegūts monokristāls, kurš deva iespēju noteikt nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas kristālisko struktūru.

Mehanoķīmiskā ceļā bija iespējams iegūt gan I polimorfo formu, gan arī divas citas polimorfās formas – II un III – atkarībā no šķīdinātāja izmantošanas. Kopsamaļot izejvielas bez šķīdinātāja, tika iegūta jauna nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfā forma, savukārt kopsamaļot 1,4-dioksāna klātbūtnē veidojās kokristāla I forma ar jaunas – III formas – piemaisījumiem. Arī toluola klātbūtnē veidojās šo abu formu maisījums, taču atšķirībā no 1,4-dioksāna produktā pārakumā bija kokristāla III forma. Šī forma tīrā veidā tika iegūta, izejvielas kopsamaļot etanola, etilacetāta, acetona, metiletilketona klātienē. Mehanoķīmiskās kokristalizācijas produktu pulvera rentgendifrakcijas ainas dotas P48. attēlā 18. pielikumā. Šie rezultāti parāda, ka mehanoķīmiskā metode ir piemērota gan nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla iegūšanai, gan arī polimorfisma kontrolei, kuru iespējams panākt atkarībā no šķīdinātāja pievienošanas. Piemēram, nepolāri šķīdinātāji (toluols, 1,4-dioksāns), kurus

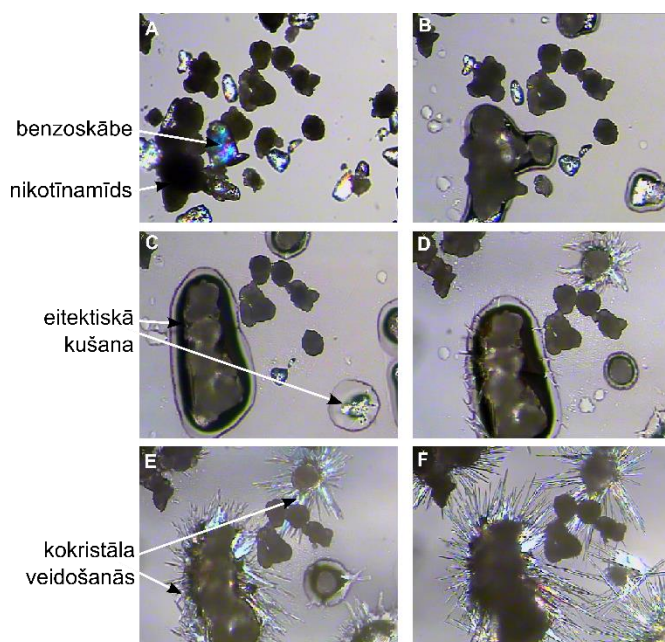
raksturo zemas dielektriskās kontsantes, dipolmomenta un polaritātes indeksa vērtības (P4. tabula 10. pielikumā), veicina nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas rašanos. Polāri šķīdinātāji, piemēram, etanols, acetons, metiletilketons un etilacetāts, kuru dielektriskās kontsantes, dipolmomenta un polaritātes indeksa vērtības ir ievērojami lielākas, stabilizē šī kokristāla III polimorfo formu. Līdz ar to, balstoties uz šķīdinātāju raksturlielumu salīdzinājumu, var spriest par to iespējamo ietekmi uz kokristāla noteiktas polimorfās forma veidošanos mehanoķīmijas eksperimentos šķīdinātāja klātbūtnē.

Nikotīnamīda un benzoscābes kokristāla termiskā kokristalizācija tika veikta, izmantojot DSK un termomikroskopijas metodi. Izejvielu mehāniska maisījuma DSK analīzes rezultāti (3.60. att.) parāda divus izteiktus endotermiskos efektus 86 un 91 °C temperatūrā un mazu endotermisku efektu aptuveni 83,5 °C temperatūrā. Siltumefekts 86 °C temperatūrā atbilst maisījuma eitektiskajai kušanai, savukārt tam sekojošais siltumefekts – termiski iegūtā kokristāla kušanai. Zemākā temperatūrā (83,5 °C) novērojamais edotermiskais efekts varētu atbilst eitektiskajai kušanai ar atšķirīgu stehiometriju.



3.60. att. DSK līkne nikotīnamīda un benzoscābes mehāniskajam maisījumam

Nikotīnamīda un benzoscābes eitektiskā kušana un kokristāla veidošanās no kausējuma tika novērota arī, izmantojot termomikroskopiju (3.61. att.).



3.61. att. Mikrofotogrāfijas, kuras attēlo nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla veidošanos no eitektiskā kausējuma atkarībā no laika 85 °C temperatūrā: 0 min (A); 0,5 min (B); 1,0 min (C); 2,75 min (D); 5 min (E); 8 min (F)

No 3.61. att. redzams, ka 85 °C temperatūrā notiek nikotīnamīda un benzoscābes eitektiskā kušana, kuras rezultātā izveidojas šķidrā fāze. No šīs šķidrās fāzes kristalizējas adatveida nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla kristāli. Lai identificētu termiskās kokristalizācijas produktu, nikotīnamīda un benzoscābes mehāniskais maisījums tika ievietots 85 °C temperatūrā. Pēc stundas iegūtajam produktam tika veikta pulvera rentgendifraktometrijas analīze un noteikts, ka izveidojusies jauna fāze – nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla IV polimorfā forma.

Visām iegūtajām nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfajām formām raksturota termiskā stabilitāte, izmantojot DSK analīzi. Kokristālu termiskās īpašības apkopotas P8. tabulā 19. pielikumā. Noteikta četru iegūto nikotīnamīda–benzoscābes kokristālu savstarpējā relatīvā stabilitāte, katru divu formu 1:1 maisījumu saberžot ar etanola pilienu un novērojot fāžu pārejas. Relatīvās stabilitātes noteikšanas rezultāti apkopoti 3.14. tabulā.

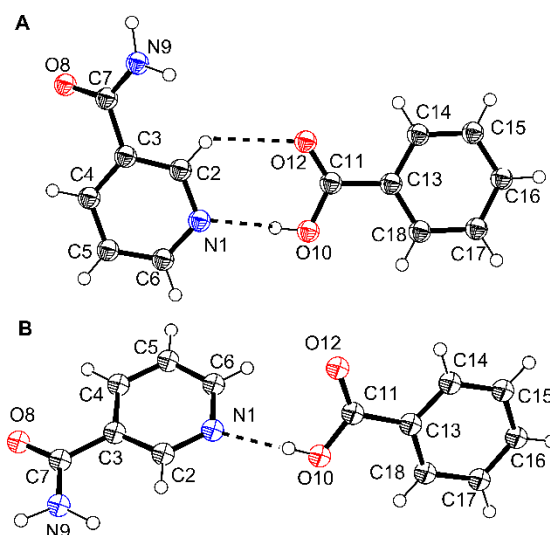
Ūdeņraža saišu parametri nikotīnamīda–benzoscābes kokristālā

Polimorfo formu maisījuma sastāvs	Stabilākā forma
I + II	I
I + III	III
I + IV	I
II + III	III
II + IV	IV
III + IV	III

No nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu relatīvās stabilitātes eksperimentu rezultātiem iespējams izveidot polimorfu relatīvās stabilitātes rindu. Iegūtie rezultāti liecina, ka polimorfu relatīvā stabilitāte samazinās secībā III > I > IV > II.

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu kristāliskā struktūra

Kristāliskās struktūras tika noteiktas nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I un II polimorfajai formai. I formas struktūra noteikta no monokristāla rentgendifrakcijas datiem, savukārt II formas struktūra – no pulvera rentgendifrakcijas datiem. Abas polimorfās formas kristalizējas $P2_1/c$ telpiskajā grupā ar vienu nikotīnamīda un vienu benzoscābes molekulu asimetriskajā vienībā (3.62. att.). Kristalogrāfiskie dati ir apkopoti P5. tabulā 16. pielikumā.



3.62. att. Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I (A) un II (B) polimorfās formas molekulārā struktūra un atomu numerācija

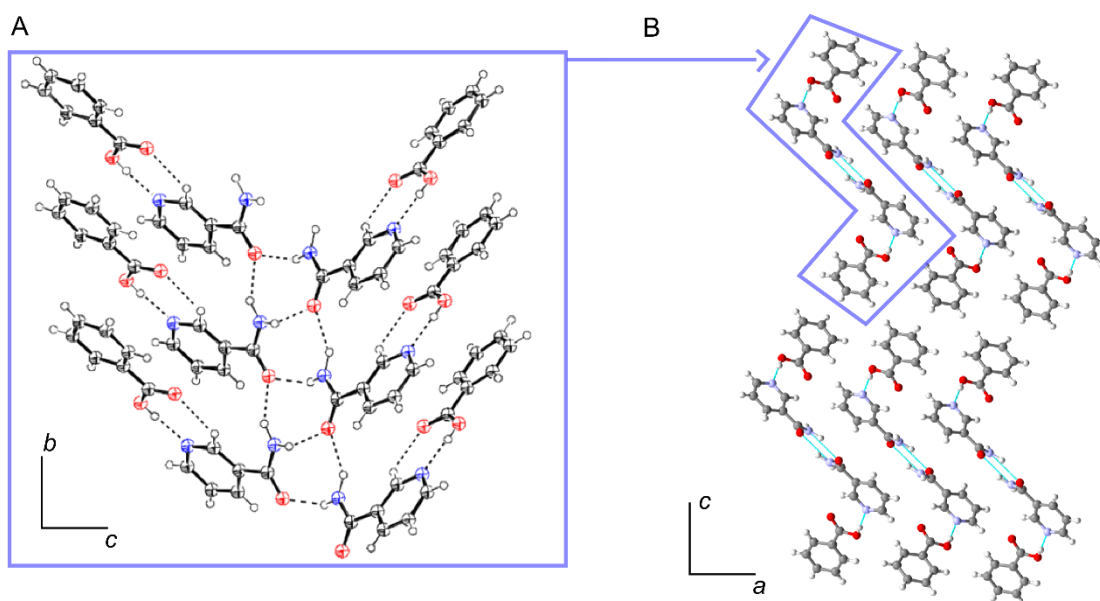
Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas kristāliskajā struktūrā nikotīnamīda molekulas piridīna gredzenu un benzoscābes karboksilgrupu savstarpēji saista O–H···N ūdeņraža saite (3.13. tabula). Diedrālais leņķis starp plaknēm, kuras veido skābes karboksilgrupa un piridīna gredzens, ir $5,6^\circ$, līdz ar to šīs grupas ir koplanāras un veidojas arī

vāja C–H···O saite. Nikotīnamīda amīdgrupas šajā struktūrā ir savstarpēji saistītas ar N–H···O ūdeņraža saitēm (3.13. tabula), veidojot $R_3^2(8)$ motīvus, kuri sakārtoti kāpņu veidā^{279,287} (3.63.A att.) kristalogrāfiskās *b* ass virzienā, veidojot kolonnas. Šīs kolonnas struktūrā ir novietotas paralēli viena otrai un savā starpā ar ūdeņraža saitēm nav saistītas (3.63.B att.).

3.13. tabula

Ūdeņraža saišu parametri nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I formas kristāliskajā struktūrā

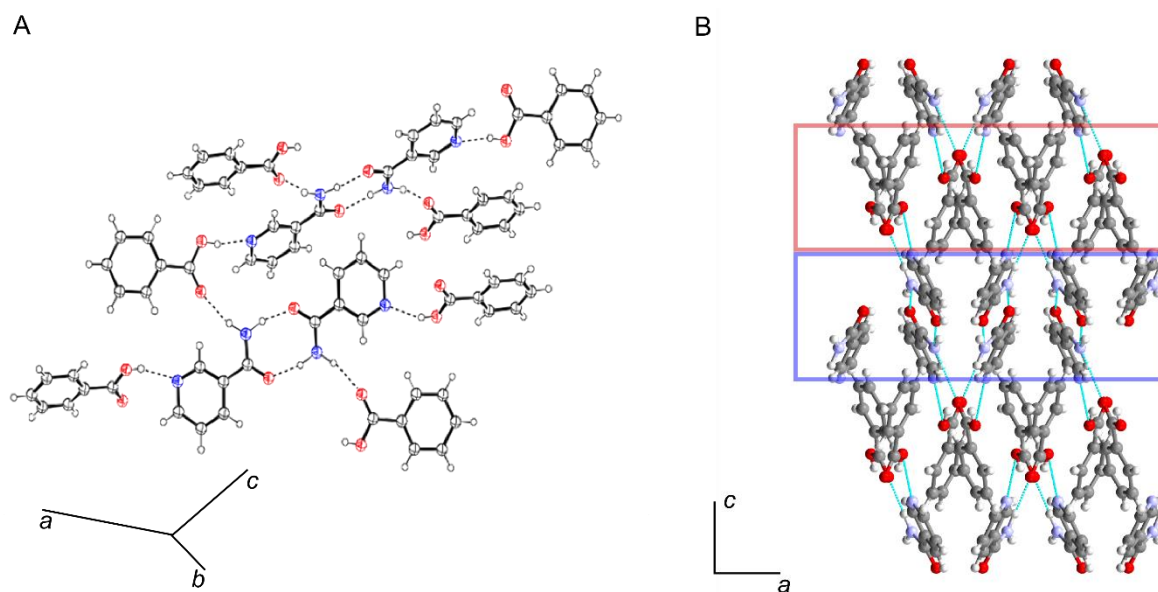
Ūdeņraža saite	Saites garums, Å			Saites leņķis, °	Atoma A simetrija
	D–H	H···A	D···A		
O1–H1···N2	0,821 (5)	1,870 (6)	2,693(3)	178,1 (2)	<i>x</i> , –1+ <i>y</i> , <i>z</i>
O1–H1···N2	0,980 (5)	2,010 (5)	2,895(3)	149,4 (2)	<i>x</i> , 1+ <i>y</i> , <i>z</i>
N1–H1N···O2	1,010 (5)	2,072 (5)	2,976(3)	150,0 (2)	1/2– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1– <i>z</i>
C4–H4···O3	0,9300	2,430 (3)	3,141(4)	133,0 (2)	1/2+ <i>x</i> , 1/2– <i>y</i> , <i>z</i>
C1–H14···O3	0,9300	2,450 (3)	3,147(4)	132,0 (2)	<i>x</i> , 1+ <i>y</i> , <i>z</i>



3.63. att. Ūdeņraža saišu veidošanās (A) un molekulu pakojums (B) nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas kristāliskajā struktūrā

Kokristāla II polimorfās formas kristāliskajā struktūrā, līdzīgi kā I formas struktūrā un citu piridīna gredzenu saturošu savienojumu kokristālos ar skābēm, benzoscābes karboksilgrupa veido O–H···N saiti ar nikotīnamīda piridīna gredzenu. Atšķirībā no I formas struktūras, kurā skābes grupa un piridīna gredzens ir koplanāri, II polimorfās formas struktūrā diedrālais leņķis starp tiem ir 52°. Rezultātā, šajā struktūrā neveidojas vājā C···H–O saite, kura raksturīga citiem darbā aprakstītajiem nikotīnamīda un izoniazīda kokristāliem. Benzoscābes

karboksilgrupas karbonila O atoms veido N–H···O saiti ar vienu no amīdgrupas ūdeņražiem. Otrs amīdgrupas ūdeņradis veido N–H···O saiti ar simetriski saistītas nikotīnamīda molekulas amīdgrupas skābekļa atomu. Šīs ūdeņraža saites veido tipiskos $R_2^2(8)$ sintonus, kuri raksturīgi daudzu nikotīnamīda kokristālu kristāliskajām struktūrām. Ūdeņraža saišu veidošanās nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfajā formā dots 3.64.A attēlā. Kristāliskajā struktūrā benzoscābes un nikotīnamīda molekulas ir sakārtojušās atsevišķos slāņos, kuri ir savstarpēji saistīti ar iepriekš aprakstītajam ūdeņraža saitēm (3.64.B att.)



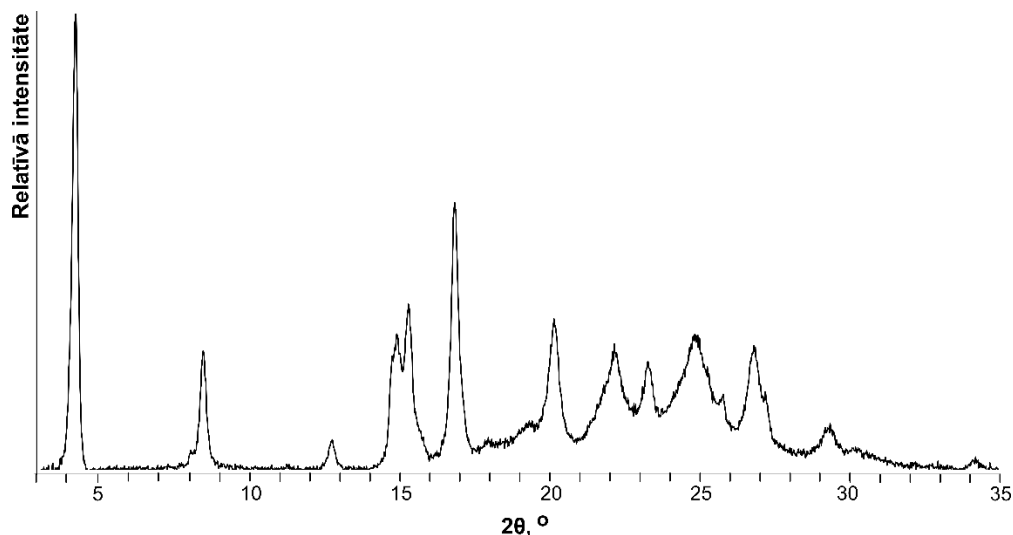
3.64. att. Ūdeņraža saišu veidošanās (A) un molekulu pakojums (B) nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla II polimorfās formas kristāliskajā struktūrā

Abu nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu kristāliskajās struktūrās visi ūdeņraža saišu donori un akceptori ir iesaistīti ūdeņraža saišu veidošanā, turklāt abās struktūrās veidojas gan raksturīgās O–H···N ūdeņraža saites starp skābi un piridīna gredzenu nikotīnamīdā, gan arī N–H···O saites starp nikotīnamīda amīdgrupām.

Nicotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas veidošanās paaugstinātā mitrumā

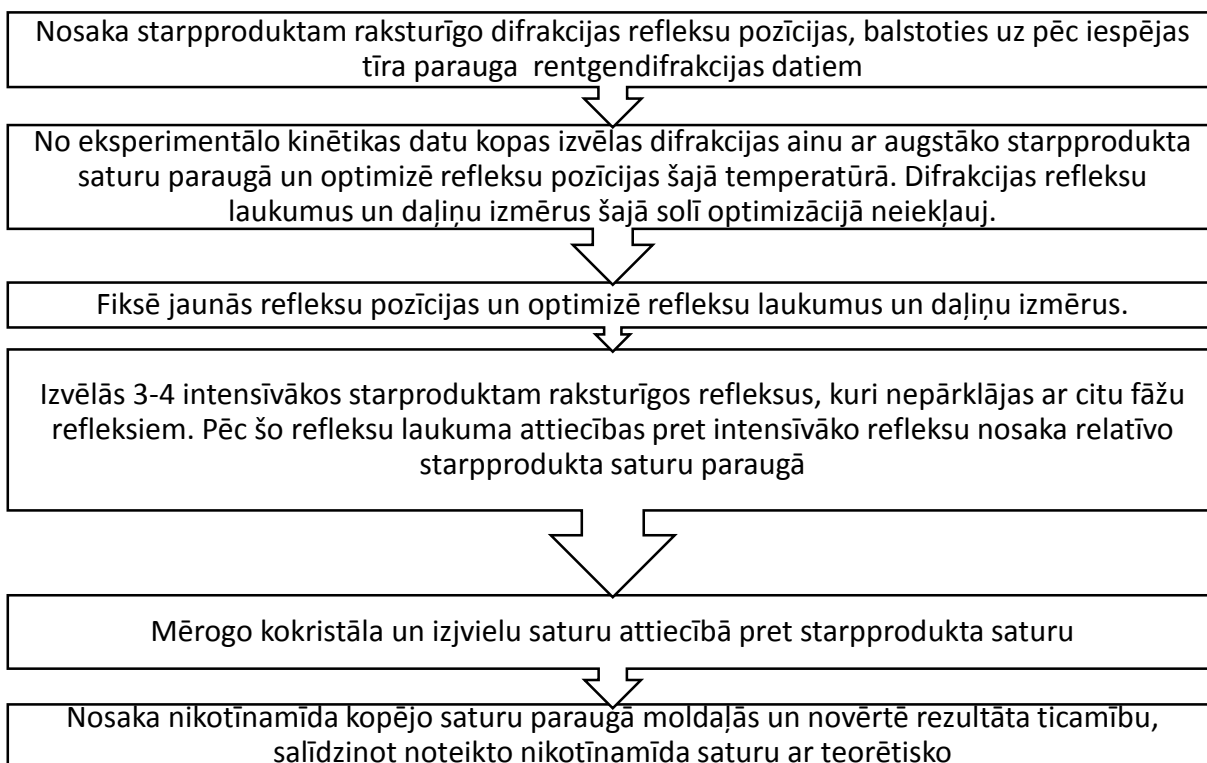
Līdzīgi izoniazīda–benzoscābes kokristālam, kurš paaugstinātā mitrumā veidojas patvaļīgi savu izejvielu mehāniskā maisījumā, arī nikotīnamīdam un benzoscābei tika novērota patvaļīga kokristalizācija. Taču atšķirībā no izoniazīda–benzoscābes kokristāla, šis process norit ar starpprodukta veidošanos. Lai iegūtu pilnīgāku priekšstatu par nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla veidošanos un tās kinētiku, tika veikti *in situ* pulvera rentgenifraktometrijas eksperimenti atkarībā no relatīvā mitruma un temperatūras.

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla veidošanās kinētikas raksturošanai nepieciešams veikt pulvera rentgendifraktometrijas datu kvantitatīvo analīzi. Šajā gadījumā Ritvelda metodes izmantošanu apgrūtināja starpprodukta ar nezināmu struktūru veidošanās eksperimentu gaitā. Papildus eksperimentos tika noskaidrots, ka starpprodukts ir kokristāla (ar 1:1 stehiometriju) nestabila polimorfā forma (V). Lai gan atsevišķos mehanokīmijas eksperimentos izdevās šo formu iegūt tīrā veidā un uzņemt tās pulvera rentgendifrakcijas ainu (3.65. att.), parauga zemais kristāliskums un nestabilitāte neļāva iegūt kvalitatīvus datus kristāliskās struktūras noteikšanai.



3.65. att. **Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla V polimorfās formas (starpprodukta) pulvera rentgendifrakcijas aina**

Lai būtu iespējams iegūt kinētikas datus kokristalizācijas procesa aprakstīšanai, tika veikta Ritvelda rentgenfāžu analīzes metodes pielāgošana izmantošanai paraugiem, kas satur nezināmu starpproduktu. Zinot starpprodukta fāzei raksturīgo difrakcijas refleksu pozīcijas, iespējams veikt Ritvelda analīzi ar programmu TOPAS 4.2., starpproduktu iekļaujot optimizācijā kā atsevišķu fāzi. Šajā gadījumā tiek noteiktas relatīvās masas attiecības tām fāzēm, kurām ir zināmas to kristāliskās struktūras (analīzes shēma dota 3.66. att.)



3.66. att. Principiālā shēma nikotīnamīda un benzoscābes kokkristalizācijas kinētikas datu kvantitatīvajai analīzei

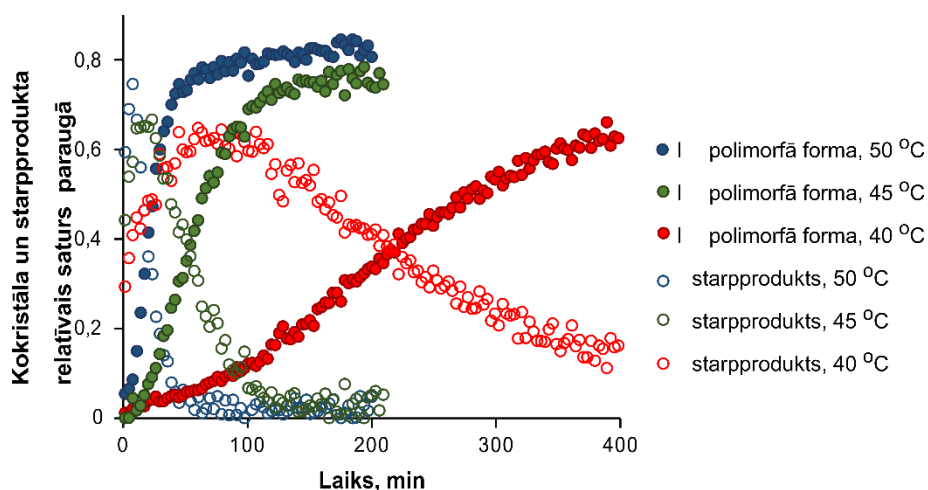
Starpprodukta fāzes saturs paraugā optimizācijas gaitā netiek noteikts, taču tiek noteikti šai fāzei atbilstošo refleksu laukumi un citu fāžu relatīvās attiecības. Ņemot vērā šo informāciju, nikotīnamīda un benzoscābes kokkristalizācijas dati tika papildus optimizēti un mērogoti. Starpprodukta saturs paraugā no Ritvelda analīzes datiem tika aprēķināts, ņemot vērā, ka difrakcijas refleksu laukumi ir atkarīgi no fāzes satura paraugā. Katrā eksperimentālajā temperatūrā nepieciešams optimizēt starpprodukta difrakcijas refleksu pozīcijas, jo temperatūras ietekmē notiek refleksu nobīde.

Tā kā nikotīnamīda saturs paraugā moldaļās praktiski nemainās, to var aprakstīt ar vienādojumu:

$$W_{nik.kopējais} = W_{nik.} + W_{nik.kokr.} + W_{nik.starpprod.}$$

kur $W_{nik.kopējais}$ – nikotīnamīda kopējais saturs paraugā moldaļās; $w_{nik.}$ – kristāliska nikotīnamīda saturs paraugā moldaļās; $w_{nik.kokr.}$ – nikotīnamīda saturs kokristāla fāzē moldaļās; $w_{nik.starpprod.}$ – nikotīnamīda saturs starpproduktā moldaļās. Optimizācijas ceļā iespējams noteikt mērogošanas faktoru, kurš dod vislabāko atbilstību teorētiskajam nikotīnamīda saturam paraugā. Laika gaitā iespējama neliela nikotīnamīda relatīvā satura palielināšanās paraugā benzoscābes iztvaikošanas dēļ, taču tā kā eksperimenti tika veikti atvērta sistēmā, novērtēt gāzes fāzē pārgājušo benzoscābes daudzumu nav iespējams.

Kinētikas datu kvantitatīvās analīzes rezultātā nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas veidošanās caur starpproduktu kinētikas dati attēloti 3.67. attēlā.



3.67. att. Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla starpprodukta un I polimorfās formas relatīvais saturs paraugā 40, 45 un 50 °C temperatūrā un 60% RM

Kā redzams, 60% RM paaugstinātā temperatūrā kokristāla veidošanās nikotīnamīda un benzoscābes mehāniskā maisījumā sākas tūlīt pēc parauga ievietošanas rentgendifraktometra mitrumkamerā. Jau pirmās pulvera rentgendifrakcijas ainas uzņemšanas laikā (< 2min) 40–50 °C temperatūrā paraugā izveidojas ievērojams starpprodukta daudzums, kurš turpināja palielināties, līdz sasniedza aptuveni 60–65 %. Pēc tam starpprodukta saturs paraugā samazinājās un strauji palielinājās galaprodukta – nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfās formas – saturs paraugā. Šie novērojumi liecina, ka nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla I polimorfā forma varētu veidoties no starpprodukta. Redzams, ka temperatūra būtiski ietekmē kokristalizācijas ātrumu: 40 °C temperatūrā sešu stundu laikā kokristāla (I formas) saturs paraugā sasniedz aptuveni 60 %, savukārt 50 °C temperatūrā jau stundas laikā paraugā izveidojas ≈75 % kokristāla I formas. Salīdzinot nikotīnamīda–benzoscābes patvaļīgas kokristalizācijas ātrumu izejvielu mehāniskā maisījumā ar izoniazīda–benzoscābes patvaļīgās reakcijas ātrumu, ir redzams, ka nikotīnamīda gadījumā reakcija notiek ātrāk. 3.45. attēlā redzams, ka izoniazīda–benzoscābes kokristāla saturs paraugā pēc mēnesi ilgas uzglabāšanas 30 °C temperatūrā un 58% RM sasniedza tikai ≈45%. Ņemot vērā iepriekšējos novērojumus, kuri apliecina molekulas lieluma ietekmi uz kokristalizācijas ātrumu, var spriest, ka nikotīnamīda kokristalizācijas ātrums varētu būt lielāks par izoniazīda kokristalizācijas ātrumu, jo nikotīnamīda molekula ir mazāka, un līdz ar to – kustīgāka par izoniazīda molekulu. Otrs aspekts, ar ko iespējams saistīt kokristalizācijas ātrumu, ir izejvielu kristālrežģa stabilitāte, no kuras ir atkarīgas tādas fizikāli ķīmiskās īpašības kā kušanas temperatūra un šķīdība.

Nikotīnamīda kušanas temperatūra ir 128–131 °C, kas ir nedaudz zemāka par izoniazīda kušanas temperatūru (171–173 °C), liecinot par nikotīnamīda kristālrežģa zemāku stabilitāti, salīdzinot ar izoniazīdu. To apliecina arī abu savienojumu šķīdība ūdenī²⁸² – nikotīnamīdam tā ir 500 g·L⁻¹, savukārt izoniazīdam – 110 g·L⁻¹. Ņemot vērā, ka kokkristalizācijas reakcijas ātrums ir atkarīgs no relatīvā mitruma, sagaidāms, ka lielāka nikotīnamīda šķīdība novedīs pie ātrākas kokkristalizācijas reakcijas.

Novērojumi par nikotīnamīda un izoniazīda kokkristalizāciju ar karbonskābēm norāda, ka patvaļīgas kokkristalizācijas reakcijas var ietekmēt dažādi faktori, tajā skaitā vielu molekulu kustīgums, to fizikāli ķīmiskās īpašības, kā arī ārēji apstākļi, piemēram, temperatūra un relatīvais mitrums. Lai gan zinātniskajā literatūrā patvaļīgas kokkristalizācijas reakcijas līdz šim ir aplūkotas kā atsevišķi fenomenāli gadījumi^{97,157,227}, mūsu novērojumi liecina, ka mazu molekulu patvaļīga kokkristalizācija ir varbūtīga un pat sagaidāma atkarībā no savienojumu īpašībām. Šo reakciju patvaļīgo norisi var saistīt arī ar strukturāliem apsvērumiem. Dažādu kristālisko struktūru izpēte un salīdzināšana norāda^{26,28}, ka supramolekulāro heterosintonu veidošanās ir varbūtīgāka par homosintonu veidošanos. Piemēram, cikliskā $R_2^2(7)$ sintona starp piridīna gredzenu un karboksilgrupu veidošanās varbūtība ir 91%, savukārt cikliskā $R_2^2(8)$ sintona starp divām karboksilgrupām veidošanās varbūtība ir tikai 33%²⁵. Turklāt, nikotīnamīda kristāliskajā struktūrā katra nikotīnamīda molekula veido četras ūdeņraža saites, savukārt, nikotīnamīda–benzoscābes kokkristāla I formas struktūrā katra nikotīnamīda molekula piedalās piecu vidēji stipru un vienas vājas (C–H···O) ūdeņraža saites veidošanā. Līdzīgi, izoniazīda kristāliskajā struktūrā katra izoniazīda molekula veido četras ūdeņraža saites, turklāt hidrazīda grupas skābeklis neiesaistās ūdeņraža saišu veidošanā. Izoniazīda–benzoscābes kristāliskajā struktūrā, savukārt, katra izoniazīda molekula veido septiņas vidēji stipras un vienu vāju ūdeņraža saiti.

SECINĀJUMI

1. Izoniazīda un nikotīnamīda kokristālus ar karbonskābēm iespējams iegūt ar dažādām metodēm – kristalizējot no šķīduma, mehanokīmiski, termoķīmiski un tvaikķīmiski. Šo kokristālu iegūšanas pamatā ir robustas vidēji stipras O–H···N ūdeņraža saites veidošanās starp karboksilgrupu un piridīna gredzenu.
2. Izstrādāta jauna metode kokristālu meklējumiem, kura balstīta uz izejvielu maisījumu izturēšanu organisko šķīdinātāju tvaikos. Šādā veidā ir iespējams iegūt izoniazīda kokristālus ar dikarbonskābēm, ja skābes alkilķēdes garums nepārsniedz 6 oglekļa atomus. Izmantojot šo metodi, ir iespējams iegūt kokristālu jaunas polimorfās formas, kuru veidošanās ir atkarīga no šķīdinātāja izvēles.
3. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu mehanokīmiskas un tvaikķīmiskas veidošanās ātrums ir atkarīgs no oglekļa atomu skaita skābes molekulā, un skābēm ar nepāra oglekļa atomu skaitu tas ir lielāks kā skābēm ar pāra oglekļa atomu skaitu. Līdzīgi, dikarbonskābes, kuras satur nepāra skaitu oglekļa atomu, ar izoniazīdu eitektiski kūst zemākās temperatūrās par skābēm, kuras satur pāra skaitu oglekļa atomu.
4. Salīdzinot izoniazīda kokristālu ar dikarbonskābēm ($3 \leq C_n \leq 10$) kristāliskās struktūras, secināts, ka supramolekulāro sintonu veidošanās un kokristāla stehiometrija ir atkarīga no oglekļa atomu skaita dikarbonskābē. Kokristālos ar dikarbonskābēm, kuras satur nepāra oglekļa atomu skaitu, starp izoniazīda hidrazīda grupām veidojas ķēdes veida ūdeņraža saišu motīvi un trīsdimensionāls ūdeņraža saišu tīkls. Savukārt, kokristālos ar dikarbonskābēm, kuras satur pāra skaitu oglekļa atomu, veidojas gredzenveida sintoni, un struktūra sastāv no divdimensionāliem slāņiem.
5. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu fizikāli ķīmiskās īpašības ietekmē gan to kristāliskā struktūra, gan kokristāla veidotāja (dikarbonskābes) īpašības. Kušanas temperatūras izoniazīda–dikarbonskābju kokristāliem ar 2:1 stehiometriju samazinās, palielinoties oglekļa atomu skaitam skābes molekulā. Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu šķīdība ūdenī palielinās līdz ar kokristāla lipofilitātes samazināšanos.
6. Izoniazīda–kanēļskābes kokristālam raksturīga polimorfo formu daudzveidība, kuras pamatā ir līdzīgu ar ūdeņraža saitēm saistītu ciklisku četru molekulu (skābe–bāze–skābe–bāze) asociātu veidošanās. Kokristāla polimorfo formu kristāliskās struktūras savstarpēji atšķiras ar šo asociātu telpisko izvietojumu.
7. Izoniazīda un nikotīnamīda kokristālu ar benzoskābi patvaļīgu veidošanos izejvielu maisījumos veicina benzoskābes pāriešana gāzes fāzē, kuras rezultātā palielinās tās molekulu kustīgums cietajā fāzē un tās tvaika spiediens. Šādos apstākļos iespējama

kokristalizācija uz izoniazīda kristālu virsmas. Reakciju paātrina arī paaugstināts mitrums, jo ūdens tvaiks darbojas kā plastifikators, palielinot izoniazīda molekulu kustīgumu virsmas slānī.

8. Kokristāla veidošanos izoniazīda un benzoscābes maisījumā var paātrināt, maisījumu mehāniski aktivējot. Parauga aktivācijas laikā tiek radīti kokristāla kristālu aizmetņi, kuri ievērojami paātrina kokristalizācijas reakciju. Vienlaicīgi reakciju veicina arī defektu veidošanās kristālītu virsmā, kuras rezultātā palielinās molekulu mobilitāte kristālītu virsmas slānī.
9. Paaugstināts relatīvais mitrums veicina patvaļīgu 4-aminosalicilskābes–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta veidošanos no kokristāla izejvielām. Reakcijas kinētika ir atkarīga no relatīvā mitruma un temperatūras. Zemā relatīvajā mitrumā šīs reakcijas kinētiku nosaka ūdens tvaika difūzija paraugā.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetti, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row, T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152.
2. Cincić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7524–7525.
3. Tothadi, S.; Sanphui, P.; Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5293–5302.
4. Alhalaweh, A.; George, S.; Bostr, D.; Velaga, S. P.; Boström, D. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 4847–4855.
5. Ueto, T.; Takata, N.; Muroyama, N.; Nedu, A.; Sasaki, A.; Tanida, S.; Terada, K. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 485–494.
6. Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 2229–2238.
7. Karki, S.; Friščić, T.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S.; Grinding, L. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 347–354.
8. Jayasankar, A.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N. *J. Pharmaceutical Sci.* **2010**, *99*, 3977–3985.
9. Aitipamula, S.; Vangala, V. R.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5858–5863.
10. Braga, D.; D'Agostino, S.; Dichiarante, E.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. - An Asian J.* **2011**, *6*, 2214–2223.
11. Desiraju, G. R. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1997**, *2*, 451–454.
12. Desiraju, G. R. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 2311–2327.
13. Thalladi, V. R.; Goud, B. S.; Hoy, V. J.; Allen, F. H.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R.; Howard, J. A. K.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **1996**, 401.
14. Lemmerer, A.; Adsmond, D. A.; Bernstein, J. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2011–2019.
15. Etter, C.; Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
16. Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1990**, *46*, 256–262.
17. Babu, N. J.; Reddy, L. S.; Nangia, A. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 417–434.

18. Priimagi, A.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686–2695.
19. Vartanian, M.; Lucassen, A. C. B.; Shimon, L. J. W.; van der Boom, M. E. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 786–790.
20. Desiraju, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290–296.
21. Vishweshwar, P.; Thaimattam, R.; Jaskólski, M.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **2002**, 1830–1831.
22. Lemmerer, A.; Bernstein, J.; Kahlenberg, V. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2856–2864.
23. Allen, F. H. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2002**, *58*, 380–388.
24. Gražulis, S.; Chateigner, D.; Downs, R. T.; Yokochi, A. F. T.; Quirós, M.; Lutterotti, L.; Manakova, E.; Butkus, J.; Moeck, P.; Le Bail, A. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 726–729.
25. Nangia, A. *J. Chem. Sci.* **2009**, *122*, 295–310.
26. Allen, F. H.; Samuel Motherwell, W. D.; Raithby, P. R.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Motherwell, W. D. S.; Raithby, P. R.; Shields, G. P. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 25–34.
27. Galek, P. T. A.; Fábíán, L.; Allen, F. H. *Acta Crystallogr. B.* **2009**, *65*, 68–85.
28. Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4533–4545.
29. Schartman, R. R. *Int. J. Pharm.* **2009**, *365*, 77–80.
30. Ma, K.; Zhang, Y.; Kan, H.; Cheng, L.; Luo, L.; Su, Q.; Gao, J.; Gao, Y.; Zhang, J. *Pharm. Res.* **2014**, *31*, 1766–1778.
31. Chiarella, R. A.; Davey, R. J.; Peterson, M. L. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1223–1226.
32. Nehm, S. J.; Rodríguez-Spong, B.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 592–600.
33. Grossjohann, C.; Eccles, K. S.; Maguire, A. R.; Lawrence, S. E.; Tajber, L.; Corrigan, O. I.; Healy, A. M. *Int. J. Pharm.* **2012**, *422*, 24–32.
34. Feng, Y.; Dang, L.; Wei, H. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2068–2078.
35. Ainouz, A.; Authelin, J.; Billot, P.; Lieberman, H. *Int. J. Pharm.* **2009**, *374*, 82–89.
36. Bethune, S. J.; Huang, N.; Jayasankar, A.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 3976–3988.
37. Horst, J. H.; Cains, P. W. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2537–2542.
38. Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2252–2264.
39. Alhalaweh, A.; Velaga, S. P. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3302–3305.
40. Jayasankar, A.; Reddy, L. S.; Bethune, S. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 889–897.

41. Leysens, T.; Springuel, G.; Montis, R.; Candoni, N.; Veessler, S. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 1520–1530.
42. Seaton, C. C.; Parkin, A.; Wilson, C. C.; Blagden, N. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 47–56.
43. Croker, D. M.; Foreman, M. E.; Hogan, B. N.; Maguire, N. M.; Elcoate, C. J.; Hodnett, B. K.; Maguire, A. R.; Rasmuson, Å. C.; Lawrence, S. E. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 869–875.
44. Zhang, S.; Rasmuson, Å. C. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1153–1161.
45. Huang, N.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 2050–2053.
46. Habgood, M.; Deij, M. A.; Mazurek, J.; Price, S. L.; ter Horst, J. H. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 903–912.
47. Gagniere, E.; Puel, F.; Mangin, D.; Valour, J.-P.; Rivoire, A.; Galvan, J.-M.; Monnier, O.; Klein, J.-P. *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1039–1044.
48. Huang, N.; Rodríguez-Hornedo, N. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 5409–5422.
49. Alhalaweh, A.; Sokolowski, A.; Rodríguez-Hornedo, N.; Velaga, S. P. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 3923–3929.
50. Yu, Z. Q.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 2382–2387.
51. Yamashita, H.; Hirakura, Y.; Yuda, M.; Teramura, T.; Terada, K. *Pharm. Res.* **2013**, *1*, 70–80.
52. Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Manin, N. G.; Vener, M. V.; Shishkina, A. V.; Lermontov, A. S.; Perlovich, G. L. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 6803–6814.
53. Caira, M. R.; Bettinetti, G.; Sorrenti, M.; Catenacci, L. *J. Pharmaceutical Sci.* **2003**, *92*, 2164–2176.
54. Guo, K.; Sadiq, G.; Seaton, C.; Davey, R.; Yin, Q. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 268–273.
55. Yu, Z. Q.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H.; Ang, W. H. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 4525–4532.
56. Kojima, T.; Tsutsumi, S.; Yamamoto, K.; Ikeda, Y.; Moriwaki, T. *Int. J. Pharm.* **2010**, *399*, 52–59.
57. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413–447.
58. Dhumal, R. S.; Kelly, A. L.; York, P.; Coates, P. D.; Paradkar, A. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 2725–2733.

59. Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Velaga, S. P.; Fernandes, A. C.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *53*, 156–164.
60. Hildebrand, J. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1950**, *36*, 7–15.
61. Mohammad, M. A.; Alhalaweh, A.; Velaga, S. P. *Int. J. Pharm.* **2011**, *407*, 63–71.
62. Hansen, C. M. *The Three Dimensional Solubility Parameter and Solvent Diffusion Coefficient*; Danish Technical Press: Copenhagen, 1967; p. 101.
63. Jankowski, W.; Gdaniec, M.; Połoński, T. *Acta Crystallogr. Sect. C* **2006**, *62*, o492–o494.
64. Rager, T.; Hilfiker, R. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3237–3241.
65. Zhang, G. G. Z.; Henry, R. F.; Borchardt, T. B.; Lou, X. *J. Pharmaceutical Sci.* **2007**, *96*, 990–995.
66. Rodríguez-Hornedo, N.; Nehm, S. J.; Seefeldt, K. F.; Pagán-Torres, Y.; Falkiewicz, C. *J. Mol. Pharm.* **2006**, *3*, 362–367.
67. Childs, S. L.; Rodríguez-Hornedo, N.; Reddy, L. S.; Jayasankar, A.; Maheshwari, C.; McCausland, L.; Shipplett, R.; Stahly, B. C. *CrystEngComm*, 2008, *10*, 856–864.
68. Padrela, L.; Rodrigues, M. A.; Velaga, S. P.; Matos, H. A.; de Azevedo, E. G. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *38*, 9–17.
69. Trask, A. V.; van de Streek, J.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 2233–2241.
70. Etter, M. C.; Frankenbach, G. M. *Chem. Mater.* **1989**, *1*, 10–12.
71. Caira, M. R.; Nassimbeni, L. R.; Wildervanck, A. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 2213–2216.
72. Friščić, T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3493.
73. Bysouth, S. R.; Bis, J. A.; Igo, D. *Int. J. Pharm.* **2011**, *411*, 169–171.
74. Delogu, F.; Deidda, C.; Mulas, G.; Schiffini, L.; Cocco, G. *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5121–5124.
75. Liu, X.; Liu, G.; Zhao, H.; Zhang, Z.; Wei, Y.; Liu, M.; Wen, W.; Zhou, X. *J. Phys. Chem. Solids* **2011**, *72*, 1245–1250.
76. Hu, Y.; Erxleben, A.; Hodnett, K. B.; Li, B.; McArdle, P.; Rasmuson, Å. C.; Ryder, A. C. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3404–3413.
77. Newman, A.; Zografí, G. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 1–10.
78. Jayasankar, A.; Somwangthanaroj, A.; Shao, Z. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2381–2392.
79. Michalchuk, A. A. L.; Tumanov, I. A.; Boldyreva, E. V. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 6403–6412.

80. Chieng, N.; Hubert, M.; Saville, D.; Rades, T.; Aaltonen, J. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2377–2386.
81. Ma, X.; Yuan, W.; Bell, S. E. J.; James, S. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1585–1587.
82. Karki, S.; Friščić, T.; Jones, W. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 470–481.
83. Djikaev, Y.; Ruckenstein, E. *J. Phys. Chem.* **2008**, *112*, 1621–1627.
84. Stillinger, F. H.; Weber, T. A. *Science* **1984**, *225*, 983–989.
85. Sacchetti, M. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *103*, 1–12.
86. Jayasankar, A.; Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 360–372.
87. Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 732–734.
88. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2004**, 890–891.
89. Friščić, T.; Fábíán, L.; Burley, J. C.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S. *Chem. Commun.* **2006**, 5009–5011.
90. Manin, A. N.; Voronin, A. P.; Drozd, K. V.; Manin, N. G.; Bauer-brandl, A.; Perlovich, G. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *65*, 56–64.
91. Lu, E.; Rodríguez-Hornedo, N.; Suryanarayanan, R. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 665–668.
92. 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. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1697–1712.
93. Friščić, T. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 7599–7605.
94. Cheung, E. Y.; Kitchin, S. J.; Harris, K. D. M.; Imai, Y.; Tajima, N.; Kuroda, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14658–14659.
95. Weyna, D. R.; Shattock, T.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1106–1123.
96. Maheshwari, C.; Jayasankar, A.; Khan, N. A.; Amidon, G. E.; Rodríguez-Hornedo, N. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 493–500.
97. Arora, K. K.; Tayade, N. G.; Suryanarayanan, R. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 982–989.
98. Good, D.; Miranda, C.; Rodríguez-Hornedo, N. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 1181–1189.
99. Eddleston, M. D.; Lloyd, G. O.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8075–8077.
100. Eddleston, M. D.; Madusanka, N.; Jones, W. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2865–2870.
101. Eddleston, M. D.; Thakuria, R.; Aldous, B. J.; Jones, W. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2859–2864.
102. Arhangel'skis, M.; Lloyd, G. O.; Jones, W. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 5203–5208.
103. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64*, 112–122.
104. Steiner, T. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
105. Kabsch, W. *J. Appl. Crystallogr.* **1988**, *21*, 67–72.

106. Burla, M. C.; Giacobozzo, C.; Polidori, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *43*, 825–836.
107. Schultheiss, N.; Newman, A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2950–2967.
108. Cowan, J. A.; Howard, J. A. K.; Mason, S. A.; McIntyre, G. J.; Lo, S. M. F.; Mak, T.; Chui, S. S. Y.; Cai, J.; Cha, J. A.; Williams, I. D. *Acta Crystallogr. C.* **2006**, *62*, o157–o161.
109. Lapidus, S. H.; Stephens, P. W.; Arora, K. K.; Shattock, T. R.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 4630–4637.
110. David, W. I. F.; Shankland, K. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 52–64.
111. Karki, S.; Fábrián, L.; Frišćić, T.; Jones, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3133–3136.
112. Heiden, S.; Tröbs, L.; Wenzel, K.-J.; Emmerling, F. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 5128–5129.
113. Childs, S. L.; Chyall, L. J.; Dunlap, J. T.; Smolenskaya, V. N.; Stahly, B. C.; Stahly, G. *P. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13335–13342.
114. Padrela, L.; de Azevedo, E. G.; Velaga, S. P. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2012**, *38*, 923–929.
115. Bish, D. L.; Howard, S. A. *J. Appl. Crystallogr.* **1988**, *21*, 86–91.
116. Gilmore, C. J.; Barr, G.; Paisley, J. *J. Appl. Crystallogr.* **2004**, *37*, 231–242.
117. Chipera, S. J.; Bish, D. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2002**, *35*, 744–749.
118. Bergmann, J.; Kleeberg, R.; Haase, a.; Breidenstein, B. *Mater. Sci. Forum* **2000**, *347-349*, 303–308.
119. Cheary, R. W.; Coelho, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1992**, *25*, 109–121.
120. Dinnebier, R. E.; Billinge, J. S. *Powder Diffraction: Theory and Practice*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008, p. 414.
121. Toby, B. H. *Powder Diffr.* **2012**, *21*, 67–70.
122. Chipera, S. J.; Bish, D. L. *Adv. Mater. Phys. Chem.* **2013**, *3*, 47–53.
123. Khan, M.; Enkelmann, V.; Brunklaus, G. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 3213–3223.
124. Li, Z. J.; Abramov, Y.; Bordner, J.; Leonard, J.; Medek, A.; Trask, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8199–8210.
125. Cherukuvada, S.; Nangia, A. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2579–2588.
126. Paudel, A.; Geppi, M.; Den Mooter, G. Van. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *1*–28.
127. Nunes, T. G.; Viciosa, M. T.; Correia, N. T.; Danède, F.; Nunes, R. G.; Diogo, H. P. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 727–737.
128. Tsaggeos, K.; Masiera, N.; Niwicka, A.; Dokorou, V.; Siskos, M. G.; Skoulika, S.; Michaelides, A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2187–2194.

129. Kolodziejczyk, K.; Grzybowska, K.; Wojnarowska, Z.; Dulski, M.; Hawelek, L.; Paluch, M. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 3199–3209.
130. Gunasekaran, S.; Sailatha, E.; Seshadri, S.; Kumaresan, S. *Indian J. Pure Appl. Phys.* **2009**, *47*, 12–18.
131. Shevchenko, A.; Miroshnyk, I.; Pietila, L.; Haarala, J.; Salmia, J.; Sinervo, K.; Mirza, S.; Veen, B. Van; Kolehmainen, E.; Yliruusi, J. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 1–8.
132. Zhang, G.-C.; Lin, H.-L.; Lin, S.-Y. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2012**, *66*, 162–169.
133. Hsu, P.-C.; Lin, H.-L.; Wang, S.-L.; Lin, S.-Y. *J. Solid State Chem.* **2012**, *192*, 238–245.
134. McClure, W. F.; Davies, A. M. C. *Mikrochim. Acta* **1988**, *94*, 93–96.
135. Vazhnova, T.; Lukyanov, D. B. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 11291–11296.
136. Ibrahim, M.; Nada, A.; Kamal, D. E. *Indian J. Pure Appl. Phys.* **2005**, *43*, 911–917.
137. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohganz, H.; Strachan, C.; Rades, T.; Gordon, K. C. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 80–87.
138. Earnest, C. M. *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 1471A – 1486A.
139. Thakuria, R.; Cherukuvada, S.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3944–3953.
140. Schultheiss, N.; Smit, J. P.; Hanko, J. A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *38*, 498–503.
141. Kunte, G. V.; Ail, U.; Ajikumar, P. K.; Tyagi, A. K.; Shivashankar, S. A.; Umarji, A. M. *Bull. Mater. Sci.* **2011**, *34*, 1633–1637.
142. Cheng, W.-T.; Lin, S.-Y. *Int. J. Pharm.* **2008**, *357*, 164–168.
143. Tsutsumi, S.; Iida, M.; Tada, N.; Kojima, T.; Ikeda, Y.; Moriwaki, T.; Higashi, K.; Moribe, K.; Yamamoto, K. *Int. J. Pharm.* **2011**, *421*, 230–236.
144. Chadha, R.; Bhandari, S.; Haneef, J.; Khullar, S.; Mandal, S. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 8375–8389.
145. Viertelhaus, M.; Hilfiker, R.; Blatter, F.; Neuburger, M. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2220–2228.
146. Bán, M.; Bombicz, P.; Madarász, J. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *95*, 895–901.
147. Cherukuvada, S.; Babu, N. J.; Nangia, A. **2011**, *100*, 3233–3244.
148. Barrall, E. M.; Gernert, J. F.; Porter, R. S.; Johnson, J. F. *Anal. Chem.* **1963**, *35*, 1837–1840.
149. Caira, M. R.; Bourne, S. A.; Samsodien, H.; Engel, E.; Liebenberg, W.; Stieger, N.; Aucamp, M. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2541–2551.
150. Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, *41*, 1604–1611.
151. Bruni, G.; Milanese, C.; Bellazzi, G.; Berbenni, V.; Cofrancesco, P.; Marini, A.; Villa, M. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *89*, 761–766.
152. Lappalainen, M.; Karppinen, M. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, *102*, 171–180.

153. Gill, P. S.; Sauerbrunn, S. R.; Reading, M. *J. Therm. Anal.* **1993**, *40*, 931–939.
154. Singh, S. K.; Jalali, F. A.; Aldén, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 499–505.
155. Chen, D.; Dollimore, D. *Thermochim. Acta* **1996**, *272*, 75–85.
156. Lu, J.; Rohani, S. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1269–1275.
157. Ibrahim, A. Y.; Forbes, R. T.; Blagden, N. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 1141–1152.
158. André, V.; Duarte, M. T.; Braga, D.; Grepioni, F. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3082–3090.
159. Campione, M.; Moret, M.; Sassella, A. In *Modern Research and Educational Topics in Microscopy*; Méndez-Vilas, A.; Díaz, J., Eds.; 2007; pp. 520–527.
160. Malkin, A. J.; Kuznetsov, Y. G.; McPherson, A. *J. Cryst. Growth* **1999**, *196*, 471–488.
161. Butt, H.-J.; Cappella, B.; Kappl, M. *Surf. Sci. Rep.* **2005**, *59*, 1–152.
162. Thakuria, R.; Eddleston, M. D.; Chow, E. H. H.; Lloyd, G. O.; Aldous, B. J.; Krzyzaniak, J. F.; Bond, A. D.; Jones, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 10541–10544.
163. Cassidy, A. M. C.; Gardner, C. E.; Jones, W. *Int. J. Pharm.* **2009**, *379*, 59–66.
164. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Int. J. Pharm.* **2006**, *320*, 114–123.
165. Sun, C. C.; Hou, H. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1575–1579.
166. McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1888–1897.
167. Shiraki, K.; Takata, N.; Takano, R.; Hayashi, Y.; Terada, K. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2581–2592.
168. Jain, A.; Yalkowsky, S. H. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 2562–2618.
169. Abramowitz, R.; Yalkowsky, S. H. *Pharm. Res.* **1990**, *7*, 942–947.
170. Katritzky, A. R.; Jain, R.; Lomaka, A.; Petrukhin, R.; Maran, U.; Karelson, M. *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 261–265.
171. Bond, A. D. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 104–114.
172. Thalladi, V. R.; Nüsse, M.; Boese, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9227–9236.
173. Thompson, L. J.; Voguri, R. S.; Male, L.; Tremayne, M. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 4188–4195.
174. Braga, D.; Dichiarante, E.; Palladino, G.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R.; Pellegrino, L. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 3534–3536.
175. Bond, A. D. *CrystEngComm* **2006**, *8*, 333–337.
176. Orola, L.; Veidis, M. V.; Mutikainen, I.; Sarcevic, I. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 4009–4016.
177. Walsh, R. D. B.; Bradner, M. W.; Fleischman, S.; Morales, L. A.; Moulton, A. B.; Rodríguez-Hornedo, N.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **2003**, 186–187.

178. Vishweshwar, P.; Nangia, A.; Lynch, V. M. *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 783–790.
179. Ivasenko, O.; Perepichka, D. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 191–206.
180. Cheney, M. L.; Weyna, D. R.; Shan, N.; Hanna, M.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J. *J. Pharmaceutical Sci.* **2011**, *100*, 2172–2181.
181. Smith, A. J.; Kavuru, P.; Wojtas, L.; Zaworotko, M. J.; Shytle, R. D. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 1867–1876.
182. Bak, A.; Gore, A. N. U.; Yanez, E.; Stanton, M.; Tufekcic, S.; Syed, R.; Akrami, A.; Rose, M.; Surapaneni, S.; Bostick, T.; King, A.; Neervannan, S.; Ostovic, D.; Koparkar, A. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 3942–3956.
183. Hickey, M. B.; Peterson, M. L.; Scoppettuolo, L. A.; Morrisette, S. L.; Remenar, J. F.; Zhang, Z.; Tawa, M. D.; Vetter, A.; Guzman, H.; Haley, S.; Zaworotko, M. J.; Guzmán, H.; Almarsson, O. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *67*, 112–119.
184. Blagden, N.; de Matas, M.; Gavan, P. T.; York, P. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 617–630.
185. Shevchenko, A.; Bimbo, L. M.; Miroshnyk, I.; Haarala, J.; Jelínková, K.; Syrjänen, K.; van Veen, B.; Kiesvaara, J.; Santos, H. A.; Yliruusi, J. *Int. J. Pharm.* **2012**, *436*, 403–409.
186. Cherukuvada, S.; Bolla, G.; Sikligar, K.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1551–1557.
187. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1013–1021.
188. Bučar, D.-K.; MacGillivray, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 32–33.
189. Vangala, V. R.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 759.
190. Khawam, A.; Flanagan, D. R. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 17315–17328.
191. Khawam, A.; Flanagan, D. R. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 472–498.
192. Šesták, J.; Berggren, G. *Thermochim. Acta* **1971**, *3*, 1–12.
193. Pérez-Maqueda, L. A.; Criado, J. M.; Sanchez-Jiménez, P. E. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12456–12462.
194. Sheth, A. R.; Zhou, D.; Muller, F. X.; Grant, D. J. W. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 3013–3026.
195. Khawam, A.; Flanagan, D. R. *Thermochim. Acta* **2005**, *429*, 93–102.
196. Freeman, E. S.; Carroll, B. *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 394–397.
197. June, M. A. Y.; Liu, G.; Zhao, H.; Liu, X.; Wang, W. *J. Appl. Spectrosc.* **2011**, *78*, 342–350.
198. Friščić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A. A.; Jones, W. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 388–403.

199. Singh, A. K.; Kumar, R. P.; Pandey, N.; Singh, N.; Sinha, M.; Bhushan, A.; Kaur, P.; Sharma, S.; Singh, T. P. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 1569–1576.
200. Bhat, T. N.; Singh, T. P.; Vijayan, M. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1974**, *30*, 2921–2922.
201. Sevukarajan, M.; Sodanapalli, R.; Thanuja, B.; Nair, R. *J. Biomed. Sci.* **2011**, *3*, 397–402.
202. Schwab, C. E.; Tuschl, H. *Hum. Exp. Toxicol.* **2003**, *22*, 607–615.
203. Rastogi, N.; Goh, K. S.; Horgen, L.; Barrow, W. W. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **1998**, *21*, 149–157.
204. Lemmerer, A.; Bernstein, J.; Kahlenberg, V. *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, *41*, 991–997.
205. Grobely, P.; Mukherjee, A.; Desiraju, G. R. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 4358–4364.
206. Chen, Y.-L.; Huang, S.-T.; Sun, F.-M.; Chiang, Y.-L.; Chiang, C.-J.; Tsai, C.-M.; Weng, C.-J. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2011**, *43*, 188–194.
207. Lemmerer, A. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2465–2478.
208. Lemmerer, A.; Bernstein, J.; Kahlenberg, V. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 5692–5708.
209. Wan, S. H.; Pentikainen, P.; Azarnoff, D. L. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **1974**, *2*, 1–12.
210. Barich, D. H.; Clawson, J. S.; Stueber, D.; Strohmeier, M.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 11375–11379.
211. Caira, M. R. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1992**, *22*, 193–200.
212. Connelly, P. R.; Kadiyala, I.; Stavropoulos, K.; Yuegang, Z.; Johnston, S.; Bhisetti, G. R.; Jurkauskas, V.; Rose, P. Co-crystals and pharmaceutical compositions comprising the same. EP2463284, 2012.
213. André, V.; Braga, D.; Grepioni, F.; Duarte, M. T. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 5108–5116.
214. Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 323–338.
215. Starr, P. *Am. Heal. Drug Benefits* **2015**, *8*, 13.
216. Jarzemska, K. N.; Hoser, A. A.; Kamiński, R.; Madsen, A. Ø.; Durka, K.; Woźniak, K. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 3453–3465.
217. Wright, W. B.; King, G. S. D. *Acta Crystallogr.* **1954**, *7*, 283–288.
218. Li, J.; Bourne, S. A.; Caira, M. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1530–1532.
219. Sowa, M.; Ślepokura, K.; Matczak-Jon, E. *Acta Crystallogr. C.* **2012**, *68*, o262–o265.
220. Thompson, L. J.; Voguri, R. S.; Cowell, A.; Male, L.; Tremayne, M. *Acta Crystallogr. C.* **2010**, *66*, o421–o424.
221. Das, B.; Baruah, J. B. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 5522–5532.

222. Lemmerer, A.; Bernstein, J. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2029.
223. Stewart, W. E.; Siddall, T. H. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517–551.
224. Olsen, R. A.; Liu, L.; Ghaderi, N.; Johns, A.; Hatcher, M. E.; Mueller, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10125–10132.
225. Báthori, N. B.; Lemmerer, A.; Venter, G. A.; Bourne, S. A.; Caira, M. R. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 75–87.
226. Seefeldt, K. F.; Miller, J.; Alvarez-Núñez, F.; Rodríguez-Hornedo, N. *J. Pharmaceutical Sci.* **2007**, *96*, 1147–1158.
227. Ervasti, T.; Aaltonen, J.; Ketolainen, J. *Int. J. Pharm.* **2015**, *486*, 121–130.
228. Schultheiss, N.; Newman, A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2950–2967.
229. K. Ma, Y. Zhang, H. Kan, L. Cheng, L. Luo, Q. Su, J. Gao, Y. Gao and J. Zhang, *Pharm. Res.*, 2014, **31**, 1766–1778.
230. Aakeröy, C. B.; Forbes, S.; Desper, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17048–17049.
231. Fábíán, L.; Hamill, N.; Eccles, K. S.; Moynihan, H. a.; Maguire, A. R.; McCausland, L.; Lawrence, S. E. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 3522–3528.
232. Sevukarajan, M.; Sodanapalli, R.; Thanuja, B.; Nair, R. *J. Biomed. Sci.* **2011**, *3*, 397–402.
233. Mashhadi, S. M. A.; Yunus, U.; Bhatti, M. H.; Tahir, M. N. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1076*, 446–452.
234. Greenspan, L. *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1977**, *81*, 89–96.
235. Otwinowski, Z.; Minor, W. In *Methods in Enzymology, Vol. 276: Macromolecular Crystallography, part A*; Carter, C. W.; Sweet, J. & R. M.; Eds.; Academic Press: New York, 1997; Vol. 276, pp. 307–326.
236. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
237. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
238. Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44*, 1281–1284.
239. Cooper, R. I.; Thompson, A. L.; Watkin, D. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *43*, 1100–1107.
240. Spek, A. L. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148–155.
241. Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; Wood, P. A.; van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466–470.
242. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *45*, 849–854.
243. Bruno, I. J.; Cole, C. J.; Kessler, M.; Luo, J.; Motherwell, W. D. S.; Purkis, L. H.; Smith, B. R.; Taylor, R. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 2133–2144.

244. Altomare, A.; Cuocci, C.; Giacobazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Corriero, N.; Falcicchio, A. *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 1231–1235.
245. Altomare, A.; Campi, G.; Cuocci, C.; Eriksson, L.; Giacobazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Werner, P.-E. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 768–775.
246. 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. *J. Phys. Condens. Matter* **2009**, *21*, 395502.
247. David, W. I. F.; Shankland, K.; van de Streek, J.; Pidcock, E.; Motherwell, W. D. S.; Cole, J. C. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 910–915.
248. Heiko, H.; Torsten, J. *Laser Focus World* **2012**, *48*, 25–30.
249. Bräuniger, T.; Wormald, P.; Hodgkinson, P. In *Current Developments in Solid State NMR Spectroscopy*; Springer Vienna: Vienna, 2002; p. 69–74.
250. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Peterson, M. L.; Hickey, M. B.; Shattock, T. R.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **2005**, *10*, 4601–4603.
251. Elbagerma, M. A.; Edwards, H. G. M.; Munshi, T.; Scowen, I. J. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *397*, 137–146.
252. Atta, N. F.; Galal, A.; Ahmed, R. A. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2011**, *6*, 5097–5113.
253. Nagano, K.; Tsukahara, H.; Kinoshita, H.; Tamura, Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 797–805.
254. Stahl, H. P.; Wermuth, C. G. *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection, and Use*; Wiley-VCH: Zurich, 2002; p. 374.
255. Jellinek, H. H. G.; Wayne, M. G. *J. Phys. Chem.* **1951**, *55*, 173–180.
256. *Tuberculosis* **2008**, *88*, 137–138.
257. Yadav, G. D.; Joshi, S. S.; Lathi, P. S. *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *36*, 217–222.
258. Daneshfar, A.; Baghlani, M.; Sarabi, R. S.; Sahraei, R.; Abassi, S.; Kaviyan, H.; Khezeli, T. *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *313*, 11–15.
259. Apelblat, A.; Manzurola, E. *J. Chem. Thermodyn.* **1990**, *22*, 289–292.
260. Manzurola, E.; Sheva, B. *J. Chem. Thermodyn.* **1989**, *21*, 1005–1008.
261. Zhang, H.; Yin, Q.; Liu, Z.; Gong, J.; Bao, Y.; Zhang, M.; Hao, H.; Hou, B.; Xie, C. *J. Chem. Thermodyn.* **2014**, *77*, 91–97.
262. Li, H.; Liu, J.; Zhu, J.; Zhao, L.; Zhang, Y. *Russ. J. Phys. Chem. A* **2011**, *85*, 1472–1474.

263. Li, H.; Zhu, J.; Hu, G.; Jiang, P.; Zhao, L.; Zhang, Y. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 1443–1445.
264. Mao, Z.; Sun, X.; Luan, X.; Wang, Y.; Liu, G. *Chinese J. Chem. Eng.* **2009**, *17*, 473–477.
265. Mandala, V. S.; Loewus, S. J.; Mehta, M. A. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 3340–3344.
266. Zhang, H.; Xie, C.; Liu, Z.; Gong, J.; Bao, Y.; Zhang, M.; Hao, H.; Hou, B.; Yin, Q. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 18458–18465.
267. Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R.; Palladino, G.; Polito, M. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 879–881.
268. Braga, D.; Palladino, G.; Polito, M.; Rubini, K.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 10149–10159.
269. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 3rd ed.; Wiley-VCH, 2004; p. 646.
270. Bilde, M.; Barsanti, K.; Booth, M.; Cappa, C. D.; Donahue, N. M.; Emanuelsson, E. U.; McFiggans, G.; Krieger, U. K.; Marcolli, C.; Topping, D.; Ziemann, P.; Barley, M.; Clegg, S.; Dennis-Smith, B.; Hallquist, M.; Hallquist, Å. M.; Khlystov, A.; Kulmala, M.; Mogensen, D.; Percival, C. J.; Pope, F.; Reid, J. P.; Ribeiro da Silva, M. A. V.; Rosenoern, T.; Salo, K.; Soonsin, V. P.; Yli-Juuti, T.; Prisle, N. L.; Pagels, J.; Rarey, J.; Zardini, A. A.; Riipinen, I. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4115–4156.
271. Cappa, C. D.; Lovejoy, E. R.; Ravishankara, A. R. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3099–3109.
272. Bilde, M.; Svenningsson, B.; Mønster, J.; Rosenørn, T. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 1371–1378.
273. Bruns, E. A.; Greaves, J.; Finlayson-Pitts, B. J. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 5900–5909.
274. Boterashvili, M.; Lahav, M.; Shankar, S.; Facchetti, A.; van der Boom, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11926–11929.
275. Tong, C.; Blanco, M.; Goddard, W. A.; Seinfeld, J. H. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 3941–3949.
276. Xu, D.; Redman-Furey, N. *Int. J. Pharm.* **2007**, *339*, 175–188.
277. Abraham, M. H.; Platts, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3484–3491.
278. Lemmerer, A. *Acta Crystallogr. Sect. C* **2011**, *C67*, o92–o99.
279. Nagahama, S.; Inoue, K.; Sada, K.; Miyata, M.; Matsumoto, A. *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 247–256.
280. Aakeröy, C. B.; Hussain, I.; Desper, J. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 474–480.
281. Stanton, M. K.; Bak, A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3856–3862.

282. Yalkowsky, S. H.; Yan, H. *Handbook of Aqueous Solubility Data*; CRC Press: Florida, 2003; p. 1496.
283. Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1028–1032.
284. Bhutani, H.; Singh, S.; Vir, S.; Bhutani, K. K.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; Jindal, K. *C. J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, *43*, 1213–1220.
285. Monte, M. J. S.; Santos, L. M. N. B. F.; Fulem, M.; Fonseca, J. M. S.; Sousa, C. A. D. *J. Chem. Eng. Data* **2006**, *51*, 757–766.
286. Monte, M. J. S.; Hillesheim, D. M. *J. Chem. Thermodyn.* **1999**, *31*, 1443–1456.
287. Sonar, V. N.; Parkin, S.; Crooks, P. A. *Acta Crystallogr. C.* **2012**, *68*, o405–o407.

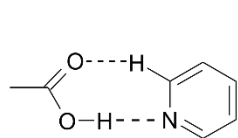
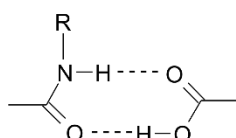
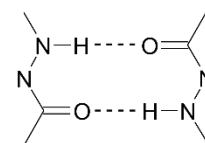
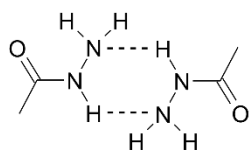
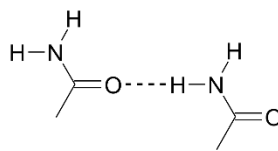
PIELIKUMI

1. pielikums

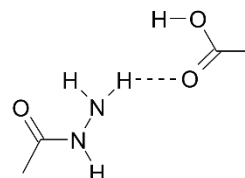
P1. tabula

Cietfāžu reakciju kinētiskie modeļi

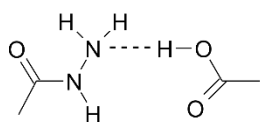
Modelis	Funkcija diferenciālā formā $f(\alpha)$	Funkcija integrālā formā $g(\alpha)$
P2 (otrās pakāpes)	$2\alpha^{\frac{1}{2}}$	$\alpha^{\frac{1}{2}}$
P3 (trešās pakāpes)	$3\alpha^{\frac{2}{3}}$	$\alpha^{\frac{1}{3}}$
P4 (ceturtās pakāpes)	$4\alpha^{\frac{3}{4}}$	$\alpha^{\frac{1}{4}}$
A2 (Avrami-Jerofejeva)	$2(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{1}{2}}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{1}{2}}$
A3 (Avrami-Jerofejeva)	$3(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{2}{3}}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{1}{3}}$
A4 (Avrami-Jerofejeva)	$4(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{3}{4}}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{\frac{1}{4}}$
B1	$\alpha(1 - \alpha)$	$\ln\left[\frac{\alpha}{1 - \alpha}\right]$
R2 (2D fāžu robežvirsmā)	$2(1 - \alpha)^{\frac{1}{2}}$	$[1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{2}}]$
R3 (3D fāžu robežvirsmā)	$3(1 - \alpha)^{\frac{2}{3}}$	$[1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{3}}]$
D1 (1D difūzija)	$\frac{1}{2}\alpha$	α^2
D2 (2D difūzija)	$[- \ln(1 - \alpha)]^{-1}$	$[(1 - \alpha) \ln(1 - \alpha)] + \alpha$
D3 (3D difūzija, Jandera vienādojums)	$\frac{3(1 - \alpha)^{\frac{2}{3}}}{2(1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{3}})}$	$[1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{3}}]^2$
D4 (Ginstilinga-Brounšteina vienādojums)	$\frac{3}{2}((1 - \alpha)^{-\frac{1}{3}} - 1)$	$1 - \left(\frac{2\alpha}{3}\right) - (1 - \alpha)^{\frac{2}{3}}$
F0/R1 (nulltās pakāpes reakcija)	1	α
F1 (pirmās kārtas mehānisms)	$(1 - \alpha)$	$-\ln(1 - \alpha)$
F2 (otrās kārtas mehānisms)	$(1 - \alpha)^2$	$(1 - \alpha)^{-1} - 1$
F3 (trešās kārtas mehānisms)	$(1 - \alpha)^3$	$\frac{1}{2}((1 - \alpha)^{-2} - 1)$

 $R_2^2(7)$  $R_2^2(8)$  $R_2^2(10)$  $R_2^2(6)$ 

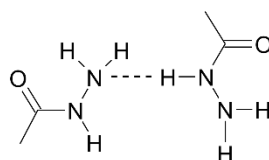
C(4)



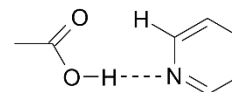
D



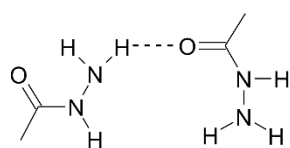
D



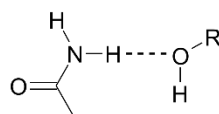
C(3)



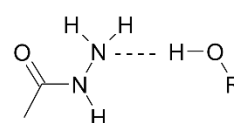
D



C(5)

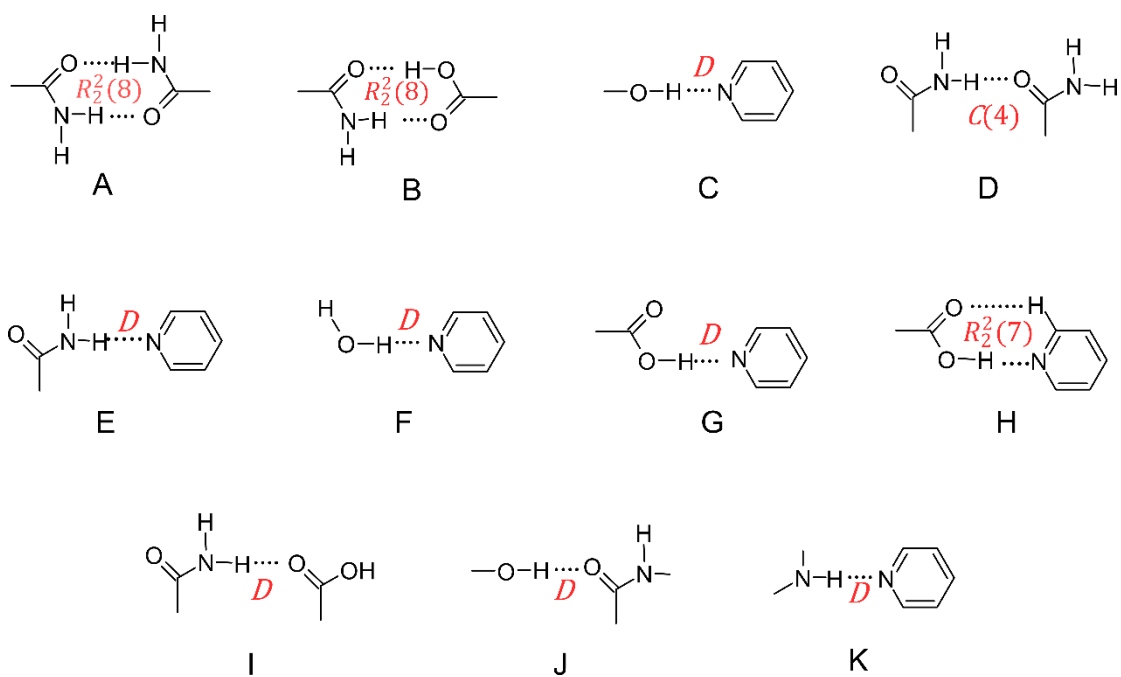


D

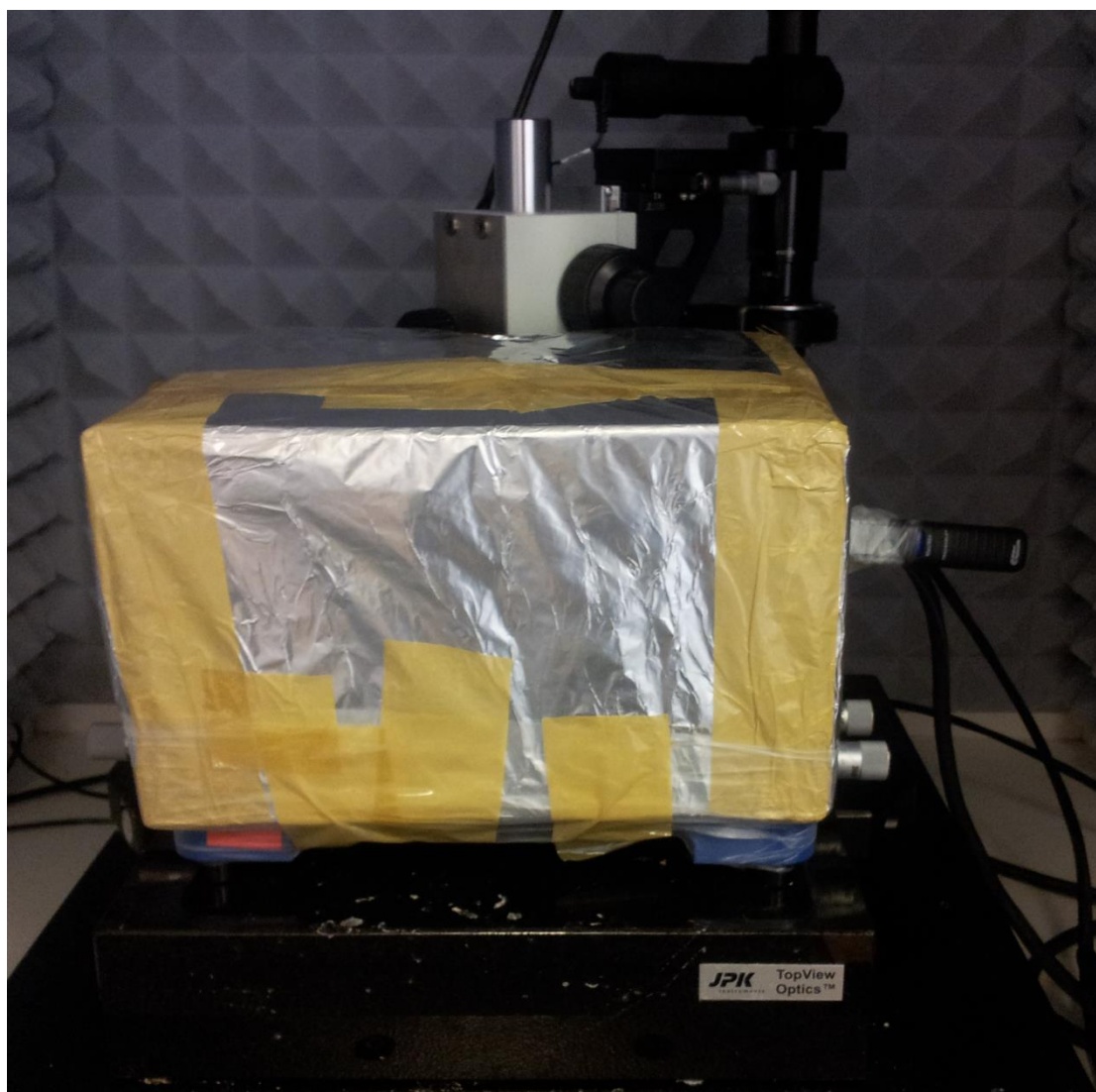


D

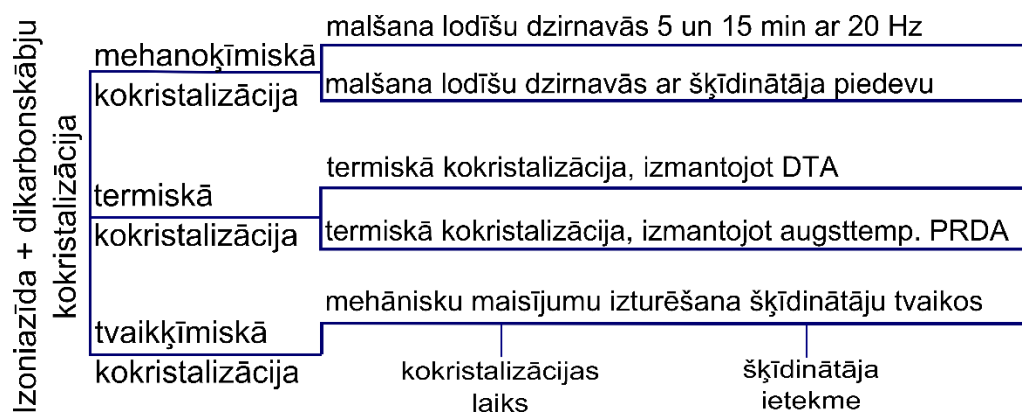
Pl. att. Biežāk sastopamie supramolekulārie sintoni izoniazīda kokristālos ar karbonskābēm



P2. att. Biežāk sastopamie supramolekulārie sintoni nikotīnamīda kokristālos ar karbonskābēm



P3. att. Pašgatavotā mitrumkamera atomspēka mikroskopijas mērījumiem paaugstinātā mitrumā



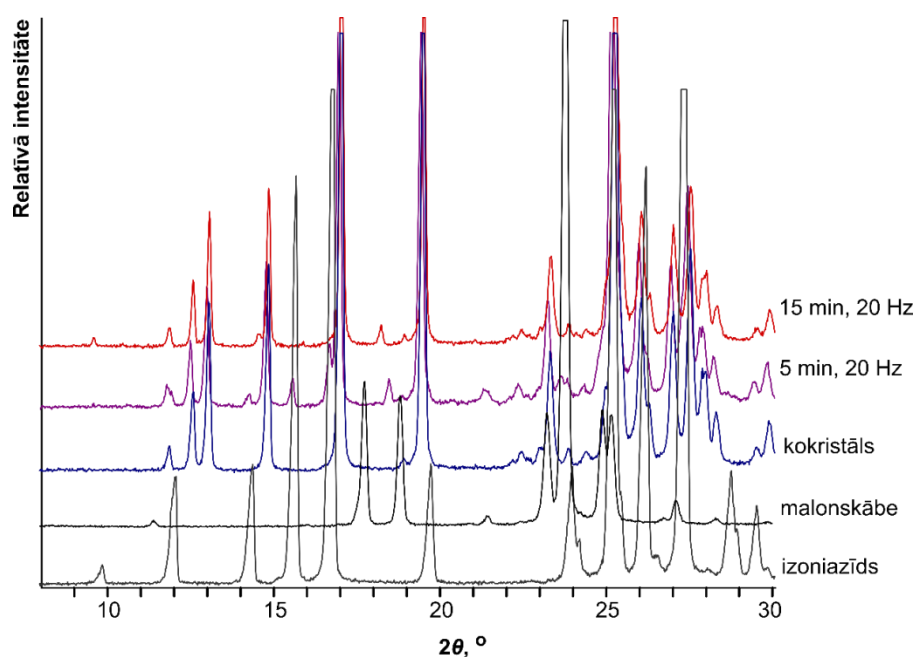
P4. att. Izoniazīda un dikarbonskābju kokristālu iegūšanas pētījumu shēma

Izoniazīda–dikarbonskābju kokristālu kristālisko struktūru noteikšanas dati

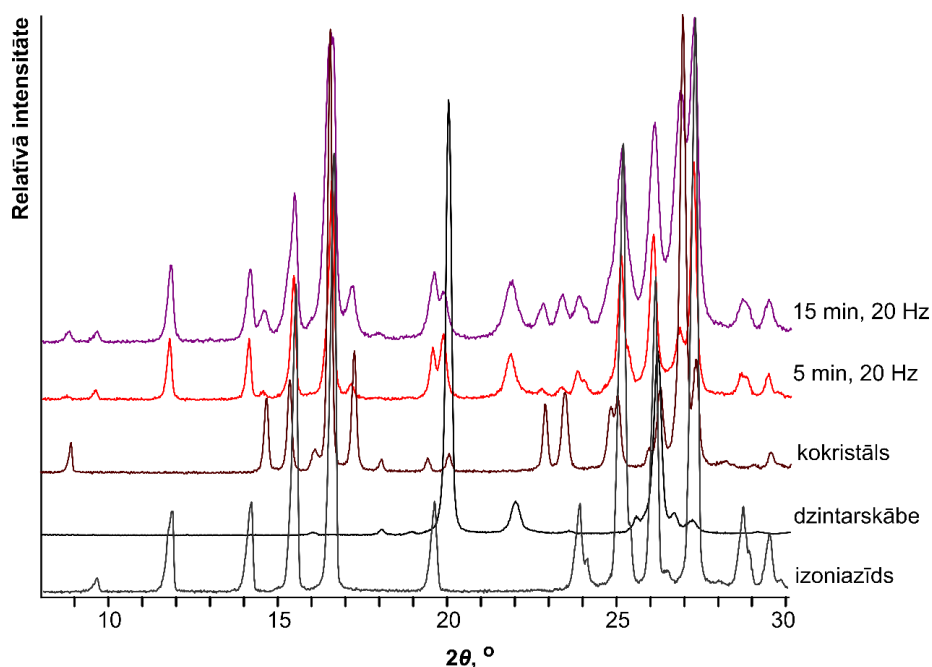
Kokristāls	Izoniazīds– adipīnskābe (II forma)	Izoniazīds– sebacīnskābe	Izoniazīds– suberīnskābe (I forma)	Izoniazīds– suberīnskābe (II forma)
Ķīmiskā formula	C ₆ H ₁₀ O ₄ · (C ₆ H ₇ N ₃ O) ₂	C ₁₀ H ₁₈ O ₄ · (C ₆ H ₇ N ₃ O) ₂	C ₈ H ₁₄ O ₄ · (C ₆ H ₇ N ₃ O) ₂	C ₈ H ₁₄ O ₄ · (C ₆ H ₇ N ₃ O) ₂
Singonija	monoklīna	triklīna	triklīna	monoklīna
Telpiskā grupa	<i>P2₁/c</i>	<i>P1</i>	<i>P1</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>M_r</i>	420,43	476,54	448,48	448,48
<i>a</i> (Å)	16,20(1)	6,8942(6)	6,8989(2)	48,643(1)
<i>b</i> (Å)	7,378(7)	7,1004(6)	7,4686(3)	10,111(1)
<i>c</i> (Å)	8,793(6)	12,4475(1)	21,375(9)	9,086(1)
<i>α</i> (°)	90,000	104,455(4)	84,096(1)	90,000
<i>β</i> (°)	105,08(3)	92,400(3)	82,381(1)	90,25(1)
<i>γ</i> (°)	90,000	95,106(4)	89,843(2)	90,000
<i>V</i> (Å ³)	1014,8(1)	586,40(9)	1085,77(7)	4468,7(7)
<i>Z</i>	2	1	2	8
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	–	0,100	0,103	0,100
<i>D_{apr}</i> (g cm ⁻³)	1,376	1,349	1,372	1,316
Parametru skaits	–	158	289	838
Refleksu skaits	–	2710	3747	10639
Refleksu skaits, kuriem <i>I</i> > 2σ	–	1613	2889	4337
wR (visiem datiem)	0,0622	0,1600	0,1296	0,5110
R (<i>I</i> > 2σ)	0,0448	0,0617	0,0453	0,1755
GOF	7,98	1,040	0,957	1,409

Izoniazīda–benzoscābes kokristāla un izoniazīda–kanēļskābes kokristāla polimorfo formu kristāliskās struktūras noteikšanas dati

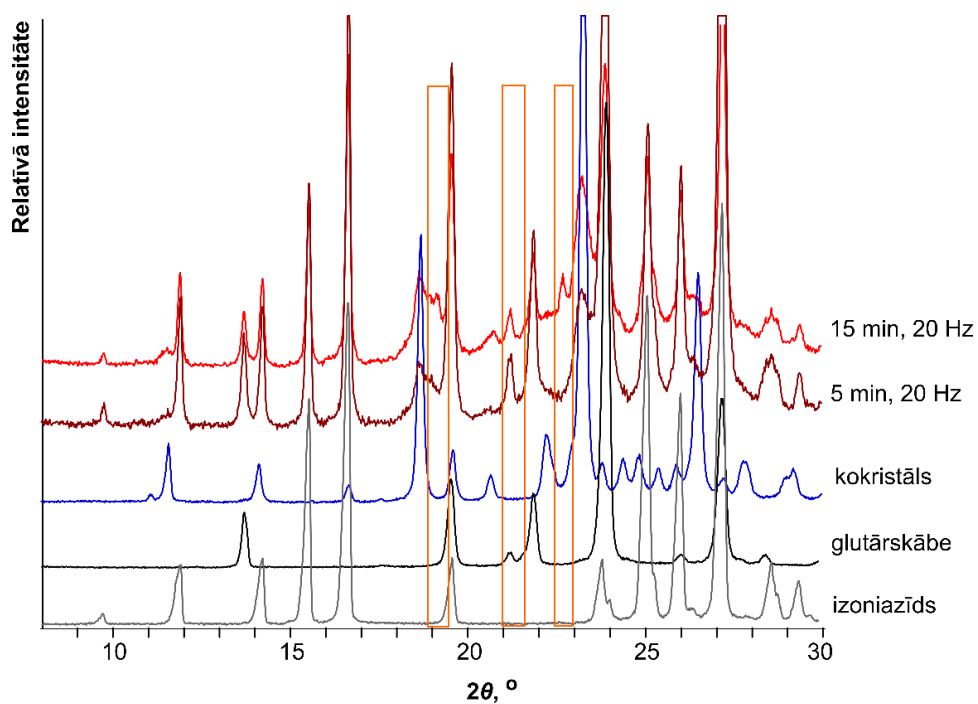
Kokristāls	Izoniazīds – benzoscābe	Izoniazīds–kanēļskābe (I forma)	Izoniazīds–kanēļskābe (I forma)	Izoniazīds–kanēļskābe (I forma)
Ķīmiskā formula	C ₆ H ₇ N ₃ O· C ₇ H ₆ O ₂	C ₉ H ₈ O ₂ · C ₆ H ₇ N ₃ O	C ₉ H ₈ O ₂ · C ₆ H ₇ N ₃ O	C ₉ H ₈ O ₂ · C ₆ H ₇ N ₃ O
singonija	monoklīna	triklīna	monoklīna	triklīna
Telpiskā grupa	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>M_r</i>	259,26	285,30	285,30	285,30
<i>a</i> (Å)	25,815(1)	7,4573(3)	14,9124(8)	6,4872 (2)
<i>b</i> (Å)	3,8880(6)	9,5154(4)	3,7468(2)	8,1478 (4)
<i>c</i> (Å)	6,1323(6)	10,1737(3)	24,309(2)	13,5603 (1)
<i>α</i> (°)	90	96,904(3)	90	95,169 (1)
<i>β</i> (°)	88,416(4)	103,264(2)	96,975(2)	101,111 (1)
<i>γ</i> (°)	90	101,946(2)	90	98,638 (2)
<i>V</i> (Å³)	615,27(12)	676,70(5)	1348,18(1)	690,08 (4)
<i>Z</i>	2	2	4	2
<i>μ</i> (mm⁻¹)	0,102	0,100	0,100	0,100
<i>D_{apr}</i>(g cm⁻³)	1,400	1,400	1,406	1,408
Parametru skaits	188	190	197	202
Refleksu skaits	2080	3561	2395	3145
Refleksu skaits, kuriem <i>I</i>>2σ	1360	2630	1308	2430
w<i>R</i> (visiem datiem)	0,1329	0,1436	0,2012	0,123
<i>R</i> (<i>I</i>>2σ)	0,0623	0,0504	0,0693	0,045



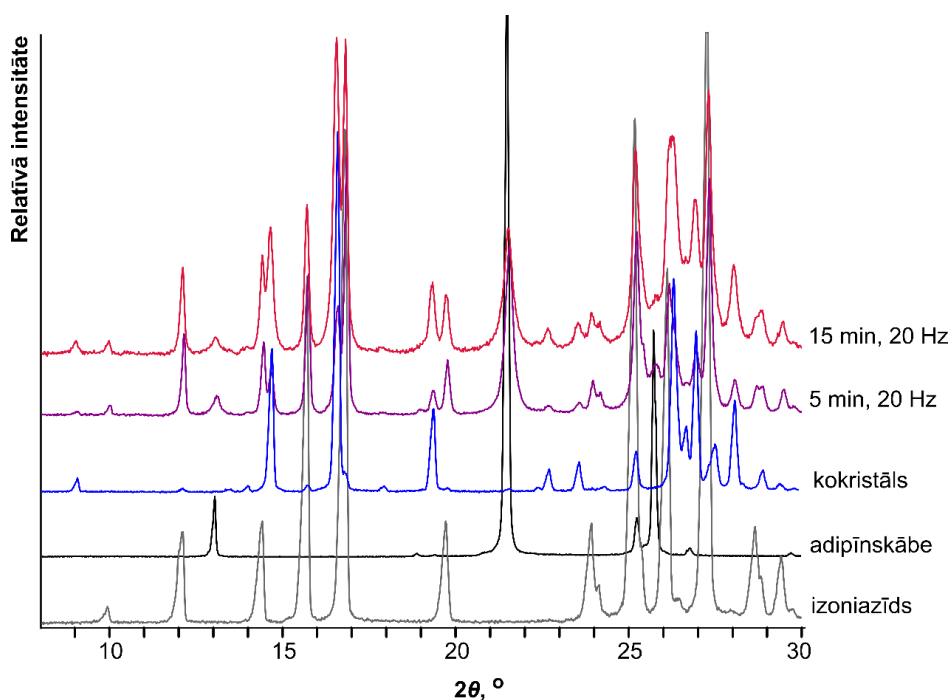
P5. att. Izoniazīda un malonskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla pulvera rentgendifrakcijas ainām



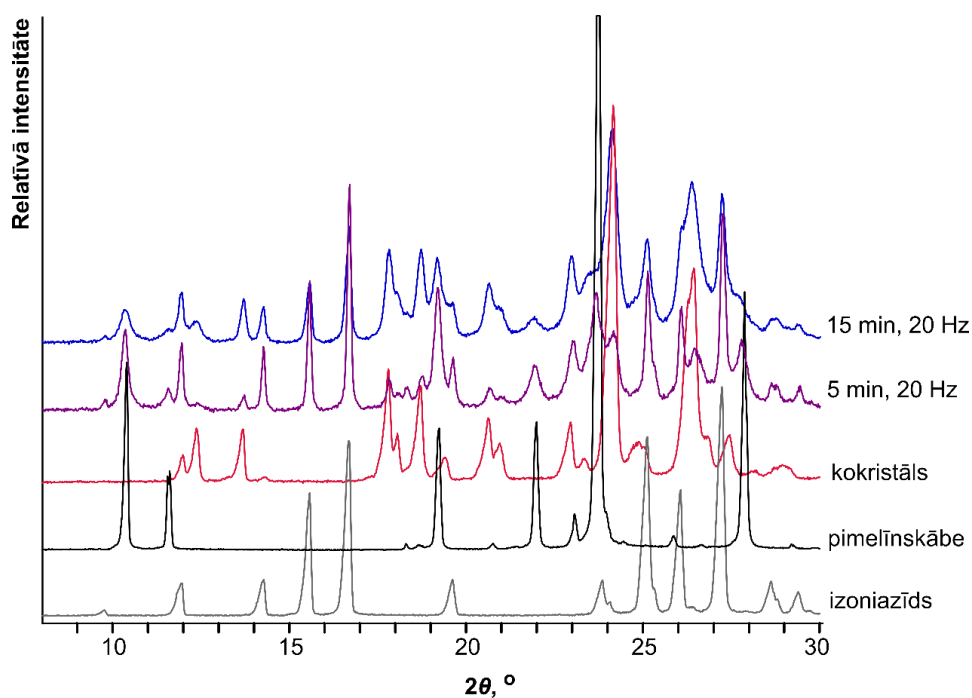
P6. att. Izoniazīda un dzintarskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla pulvera rentgendifrakcijas ainām



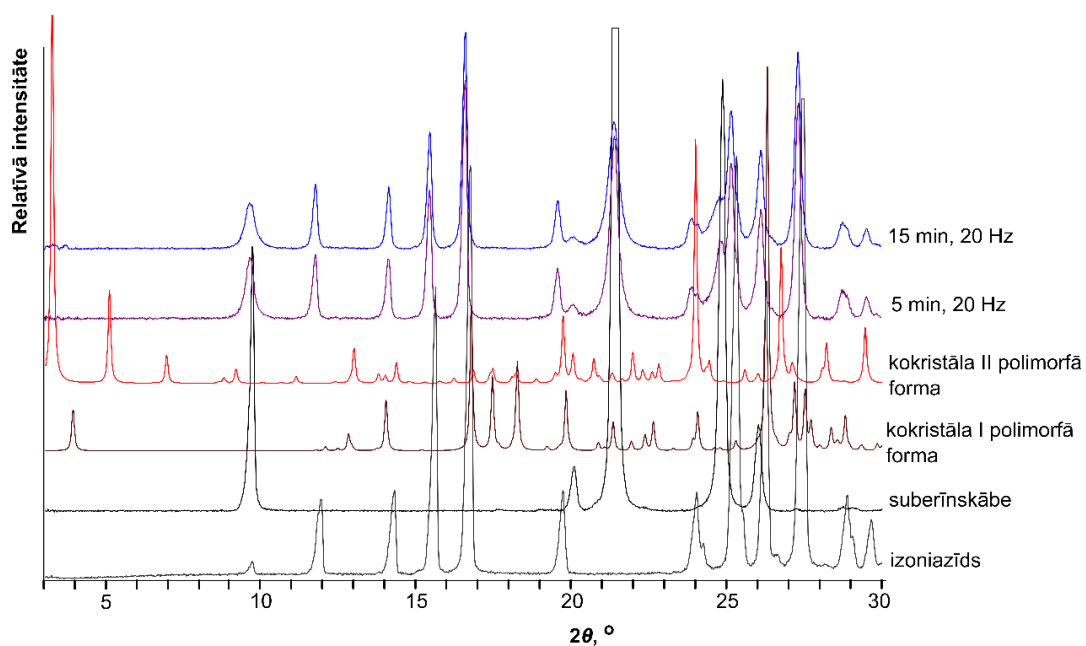
P7. att. Izoniazīda un glutārskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla pulvera rentgendifrakcijas ainām



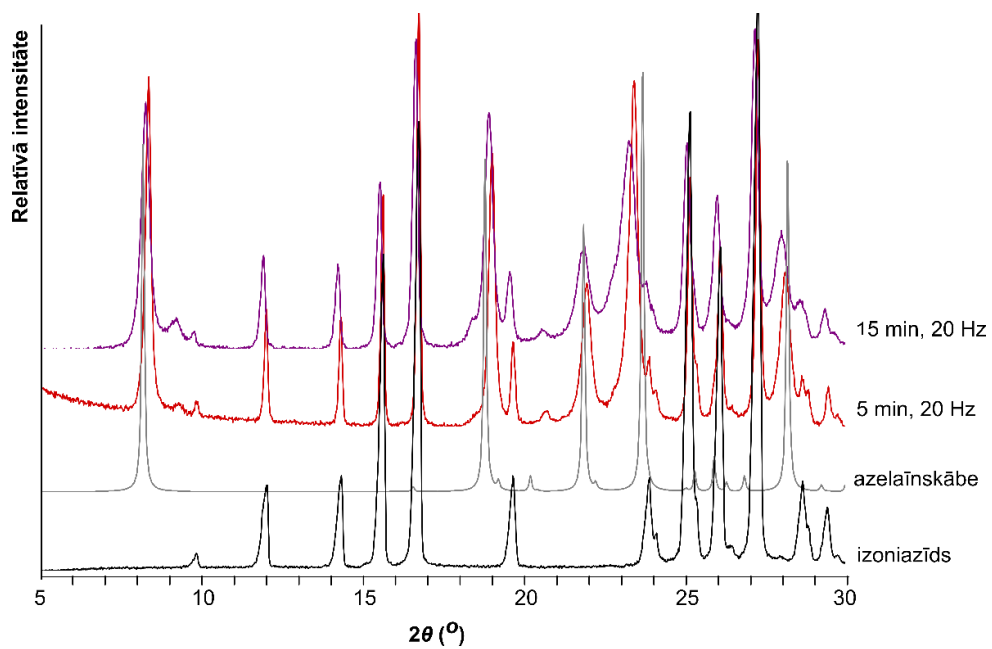
P8. att. Izoniazīda un adipīnskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla pulvera rentgendifrakcijas ainām



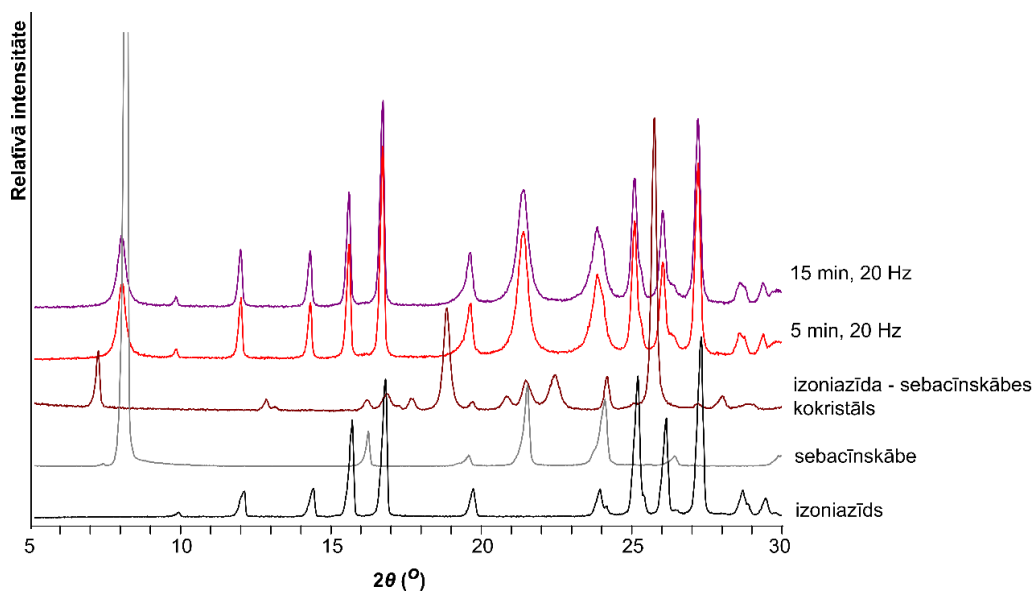
P9. att. Izoniazīda un pimelīnskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla pulvera rentgendifrakcijas ainām



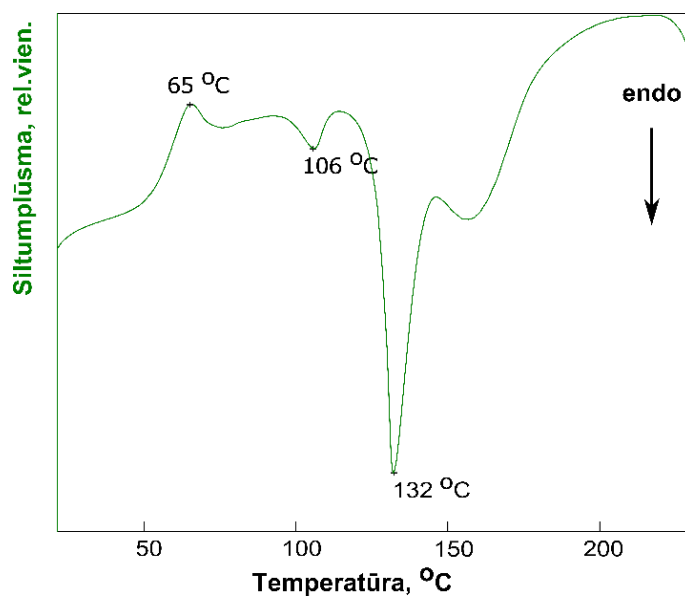
P10. att. Izoniazīda un suberīnskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu un kokristāla abu polimorfo formu (I un II) pulvera rentgendifrakcijas ainām



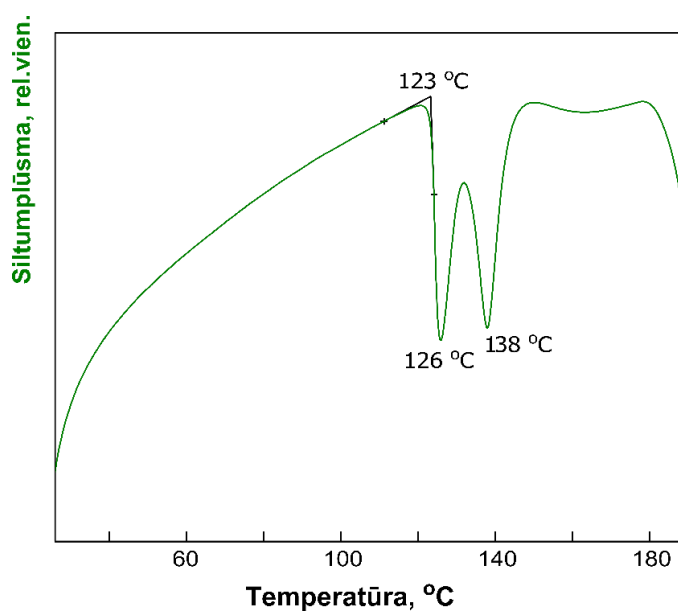
P11. att. Izoniazīda un azelaīnskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu rentgendifrakcijas ainām



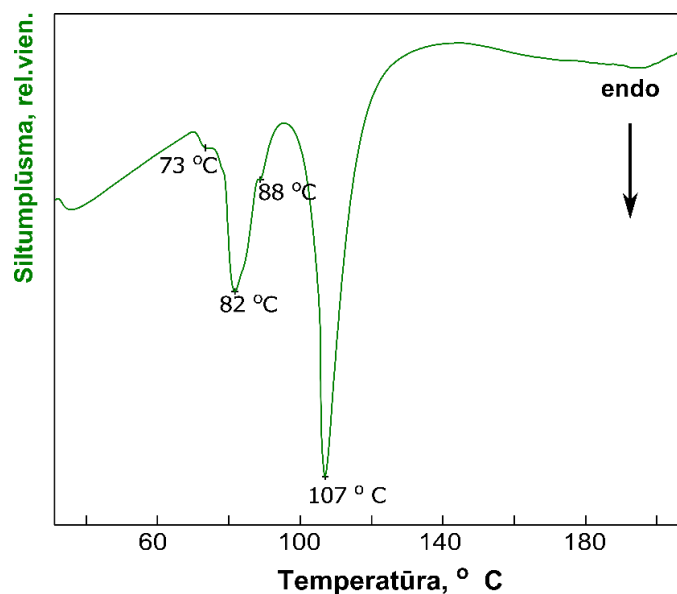
P12. att. Izoniazīda un sebacīnskābes maisījuma malšanas (5 un 15 minūtes ar 20 Hz frekvenci) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar izejvielu rentgendifrakcijas ainām



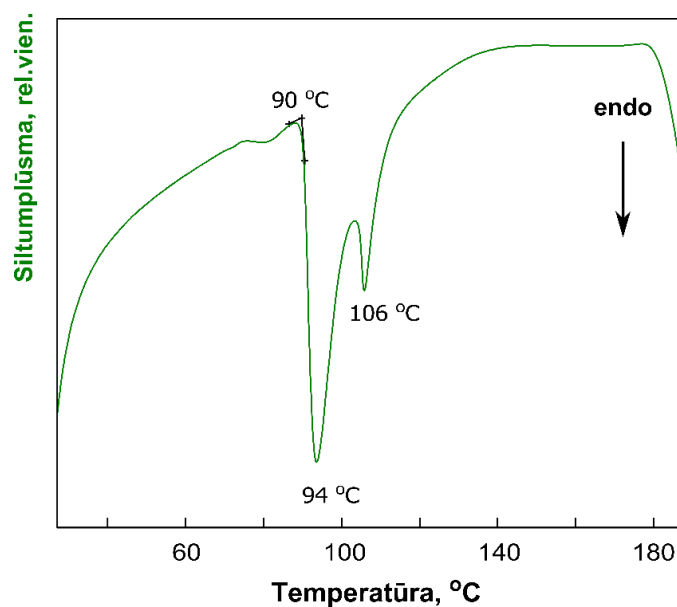
P13. att. Izoniazīda un malonskābes 1:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eksotermisku kokristāla veidošanos no eitektikas 65 °C temperatūrā



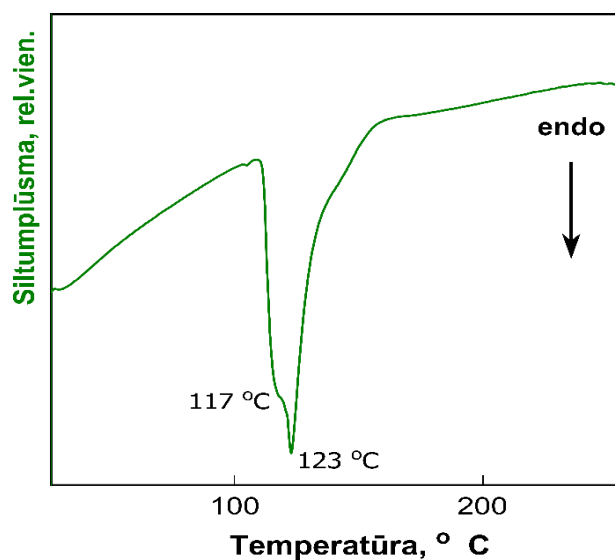
P14. att. Izoniazīda un dzintarskābes 2:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 126 °C temperatūrā un tai sekojošu kokristāla kušanu 138 °C temperatūrā



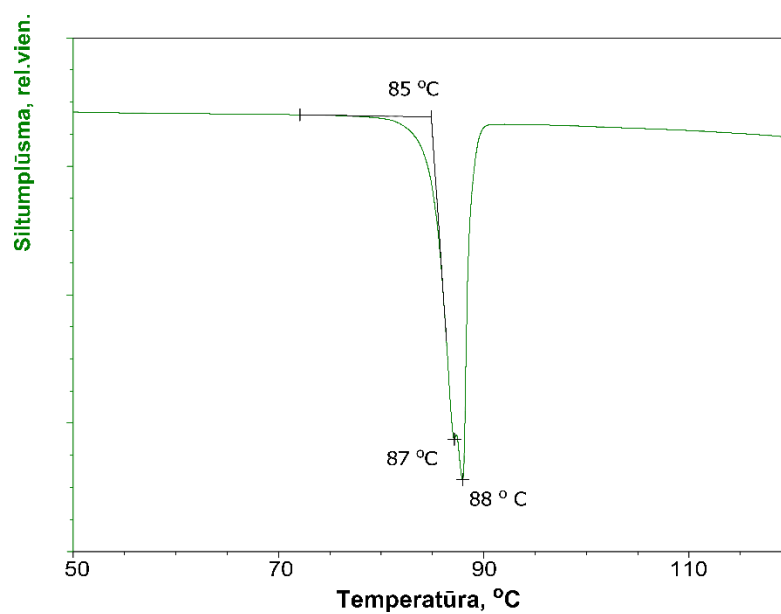
P15. att. Isoniazīda un glutārskābes 1:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 82 °C temperatūrā un tai sekojošu kokristāla kušanu 107 °C temperatūrā



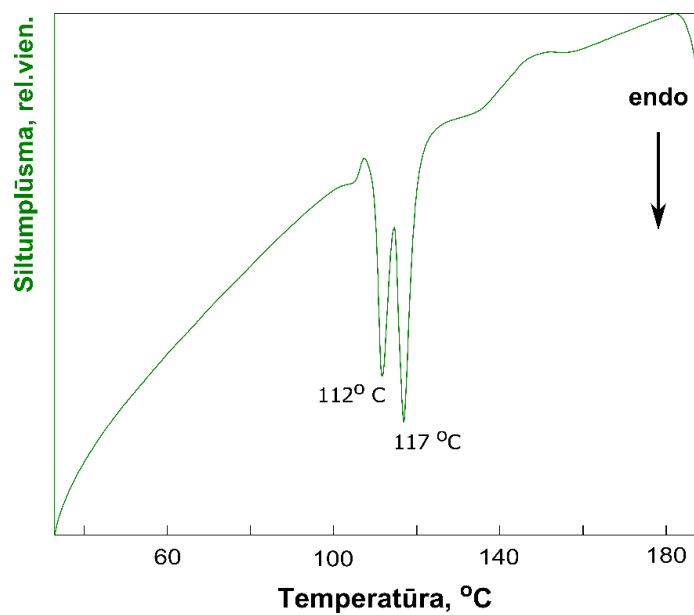
P16. att. Isoniazīda un pimelīnskābes 1:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 94 °C temperatūrā un un tai sekojošu kokristāla kušanu 106 °C temperatūrā



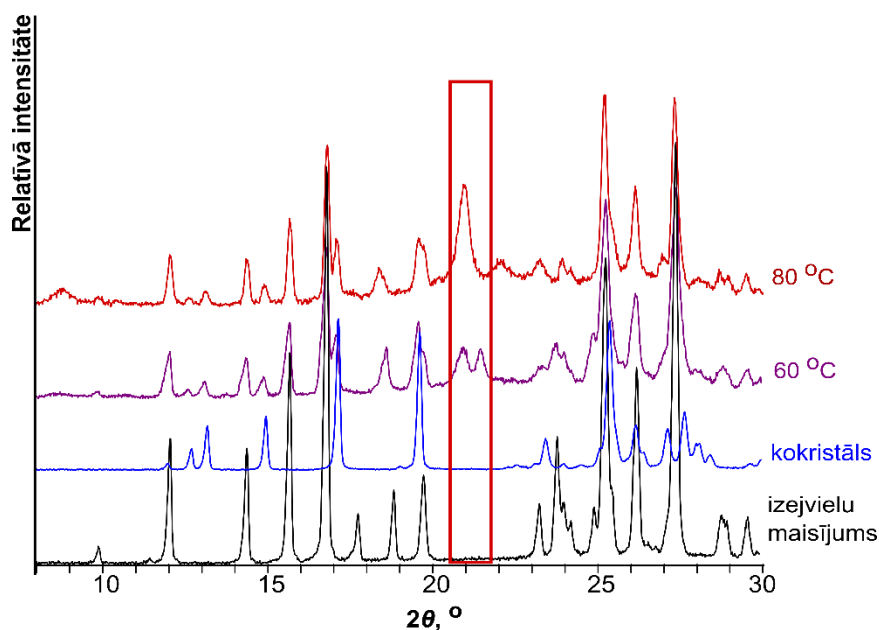
P17. att. Izoniazīda un suberīnskābes 2:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 117 °C temperatūrā un un tai sekojošu kokristāla kušanu 123 °C temperatūrā



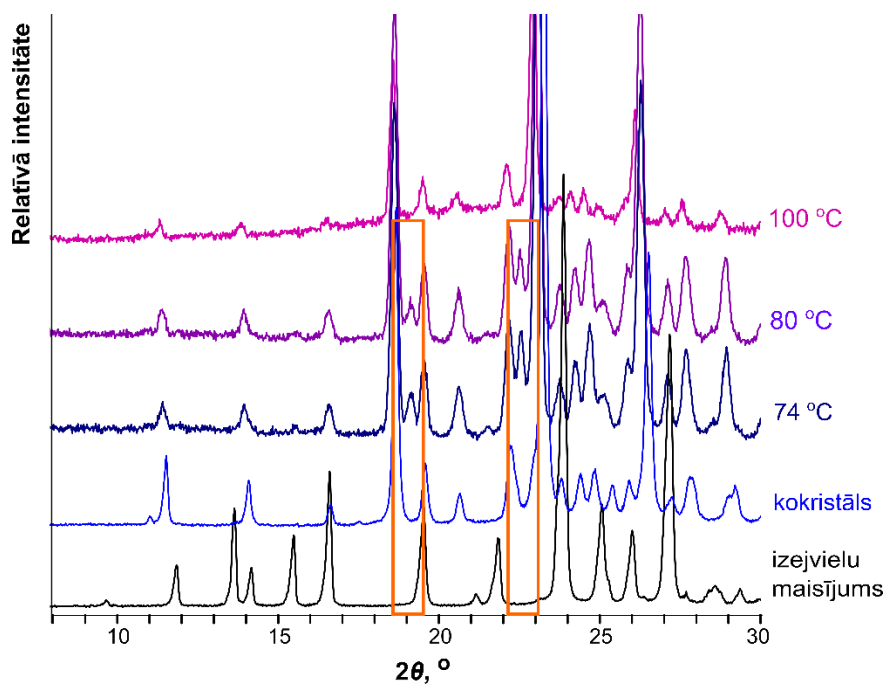
P18. att. Izoniazīda un azelaīnskābes 1:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 87 °C temperatūrā un un tai sekojošu kokristāla kušanu 88 °C temperatūrā



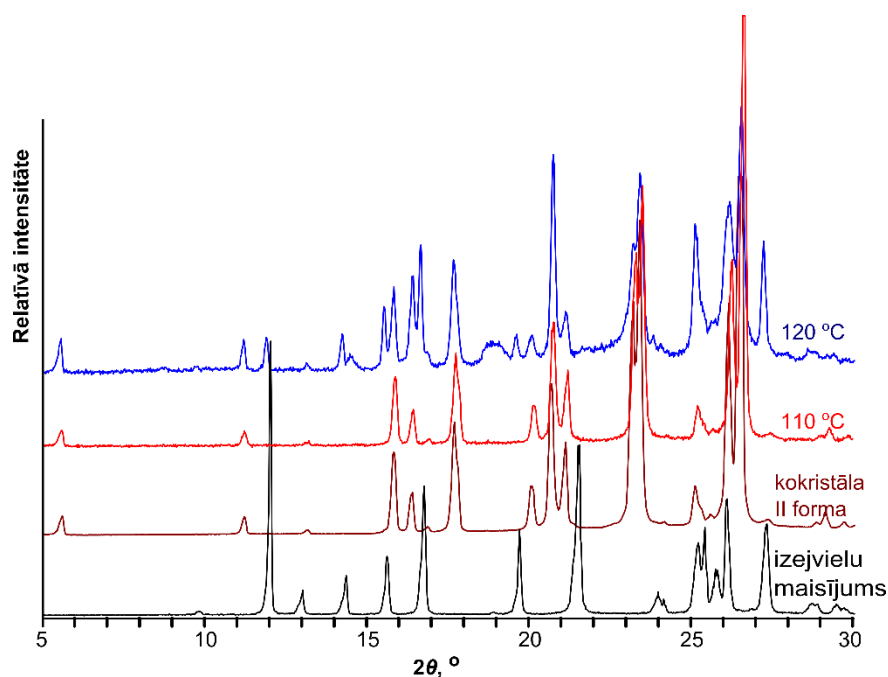
P19. att. Isoniazīda un sebacīnskābes 2:1 fizikāla maisījuma DTA līkne, kura parāda abu komponentu eitektisko kušanu 112 °C temperatūrā un un tai sekojošu kokristāla kušanu 117 °C temperatūrā



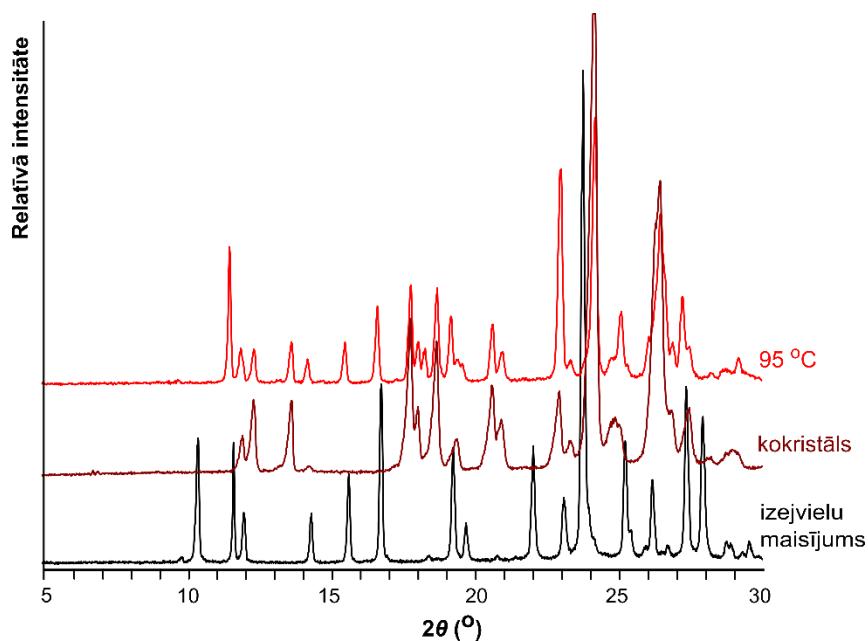
P20. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda–malonskābes kokristāla veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



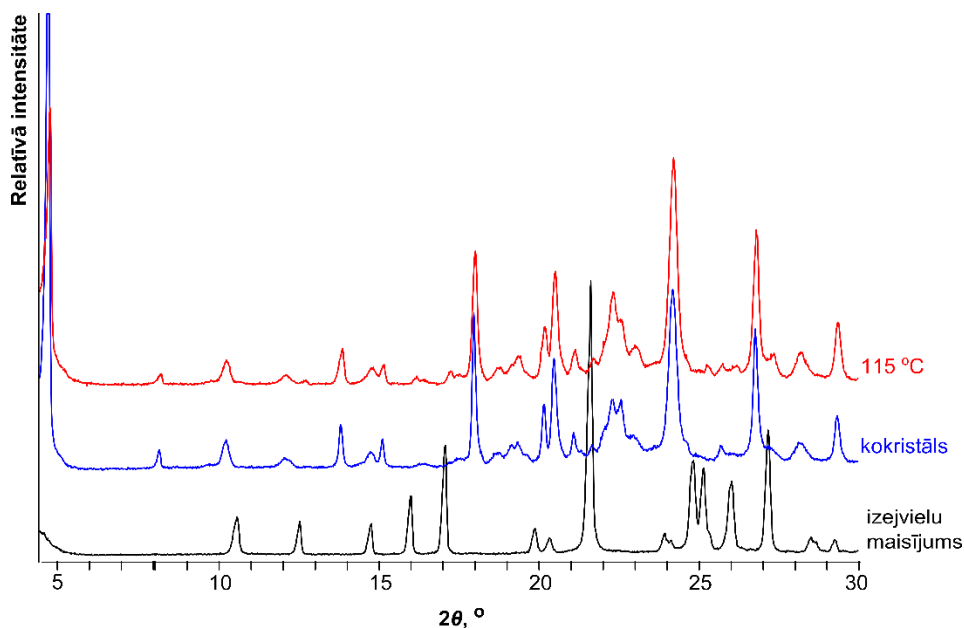
P21. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda–glutārskābes kokristāla veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



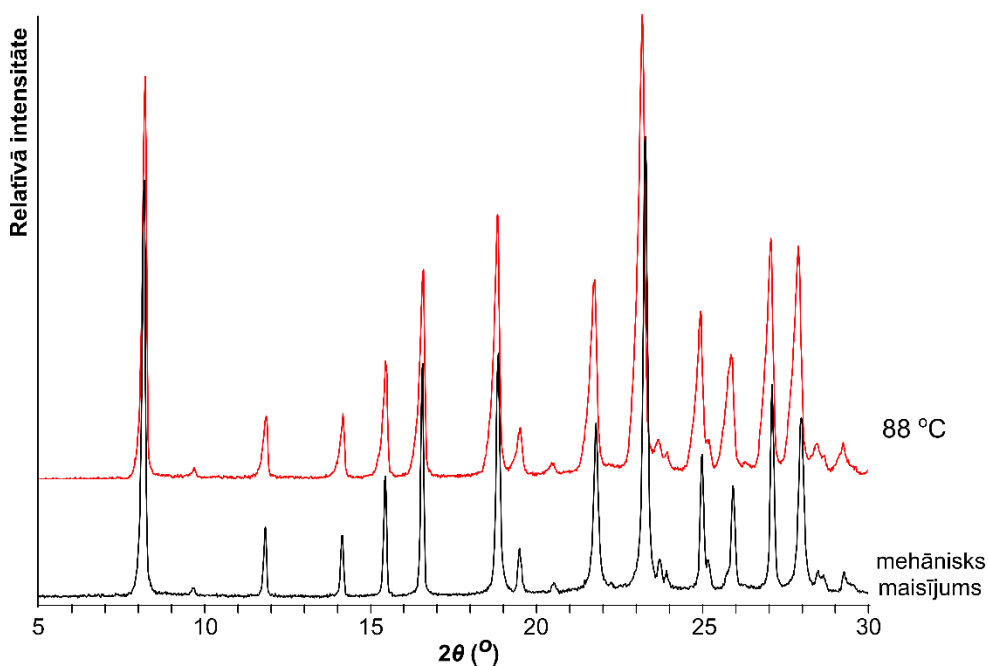
P22. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda–adipīnskābes kokristāla (II polimorfās formas) veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla II formas pulvera difrakcijas ainām



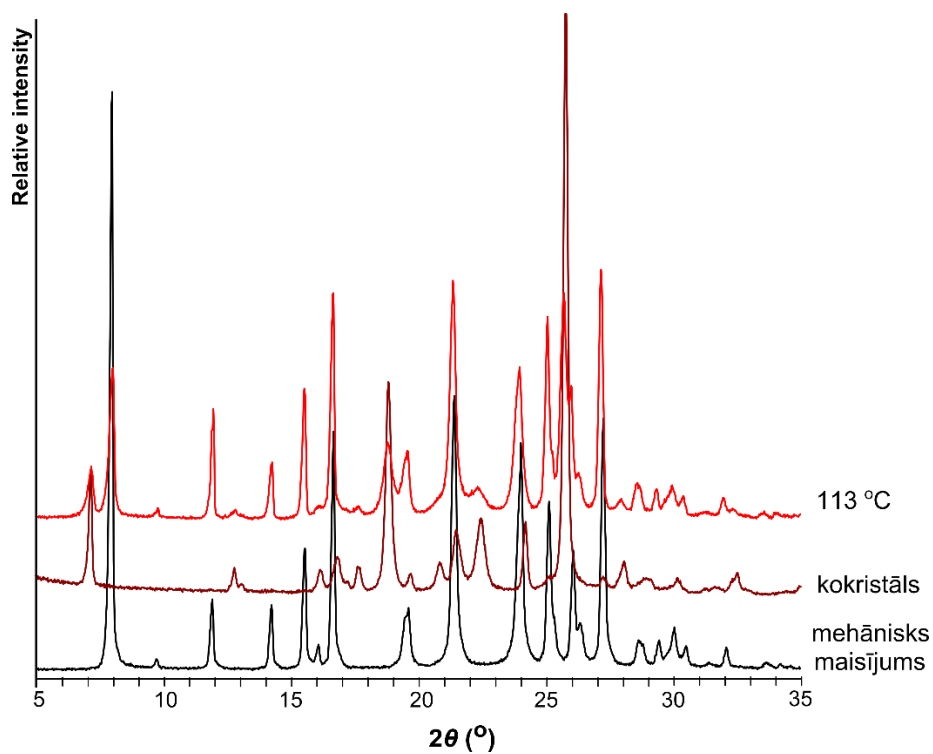
P23. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda–pimelīnskābes kokristāla veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



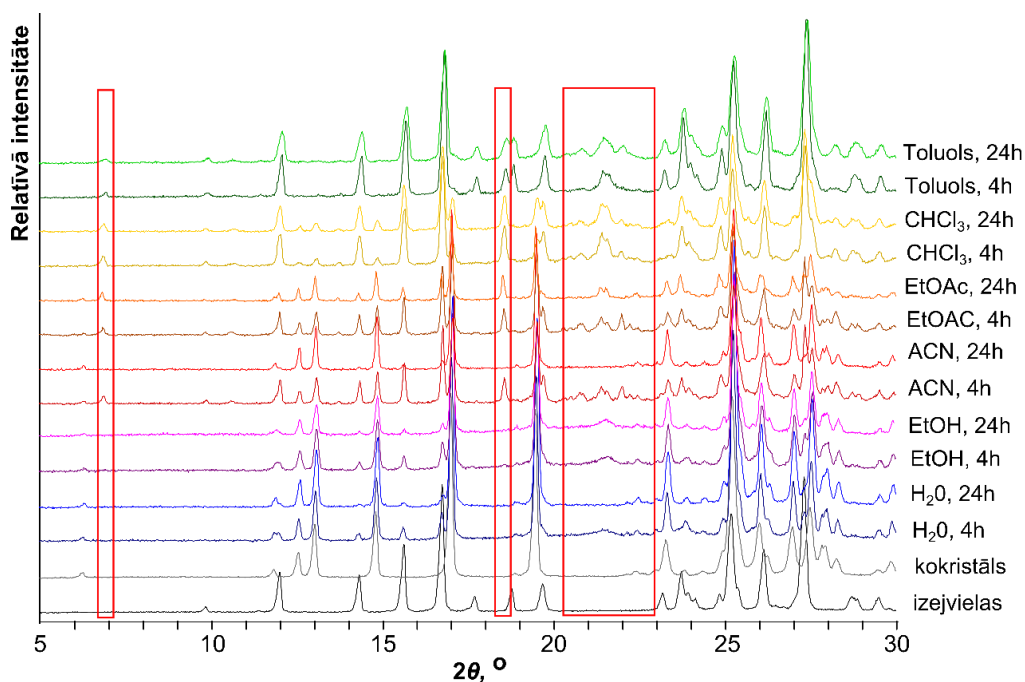
P24. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda–suberīnskābes kokristāla veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



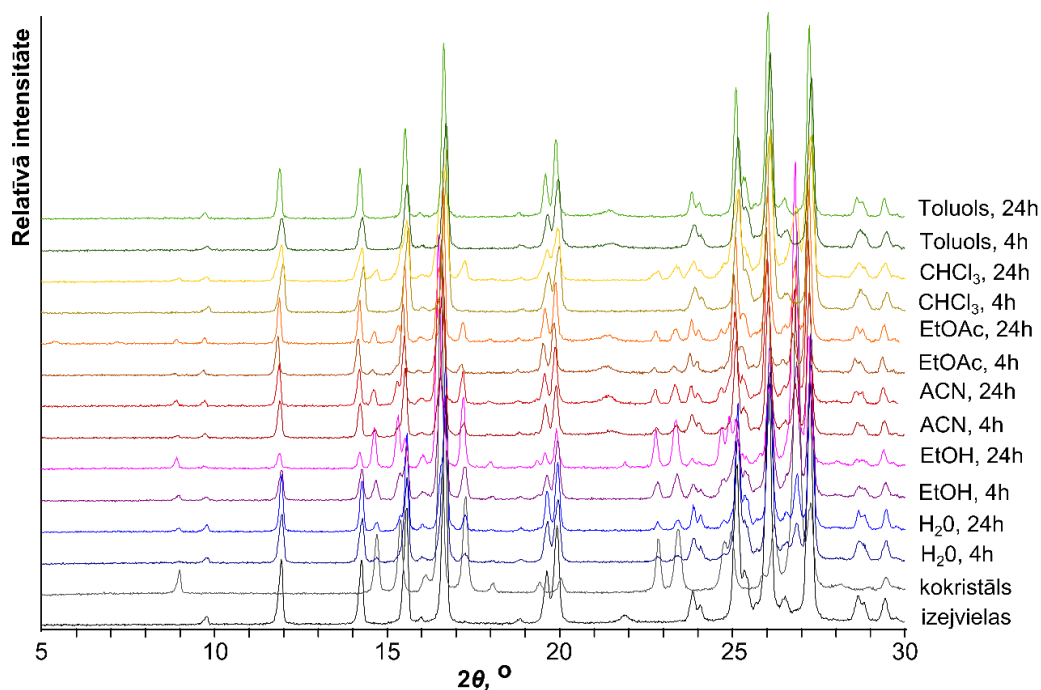
P25. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un azelaīnskābes termiskās kokristalizācijas eksperimenta produktu, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma difrakcijas ainu



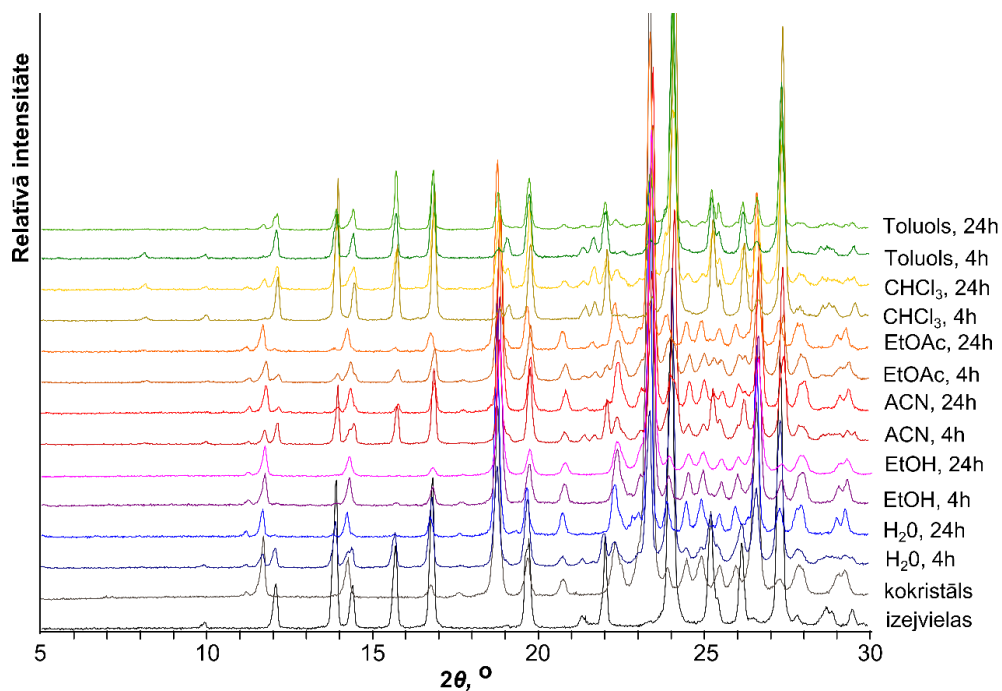
P26. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda-sebacīnskābes kokristāla veidošanos izejvielu mehāniskā maisījumā paaugstinātā temperatūrā, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



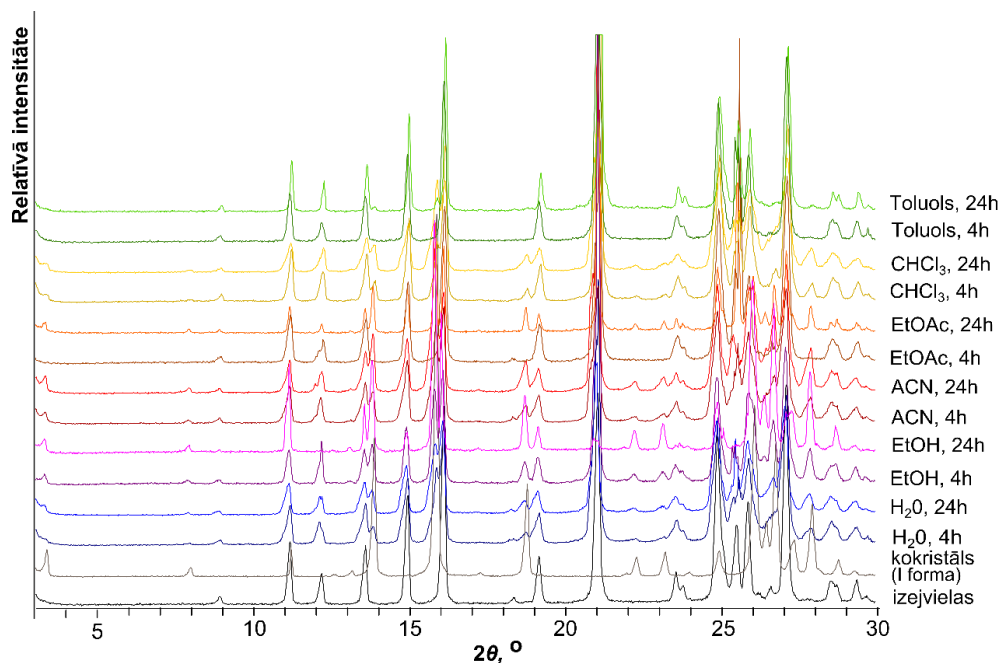
P27. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un malonskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām. Ar sarkaniem rāmjiem apzīmētas neidentificētu refleksu pozīcijas



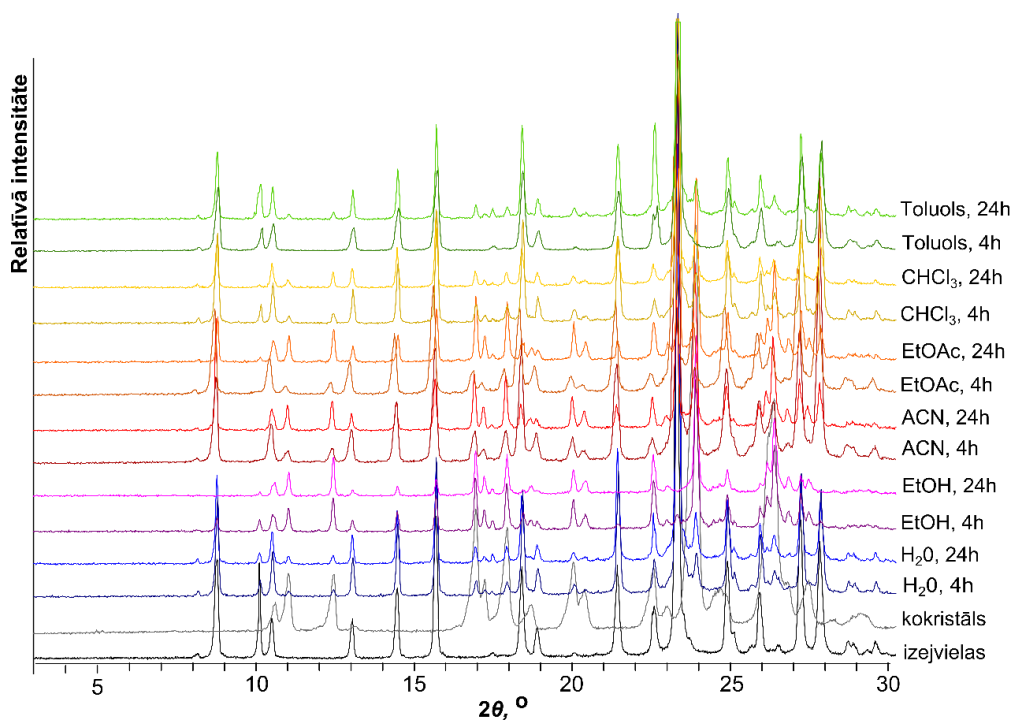
P28. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un dzintarskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



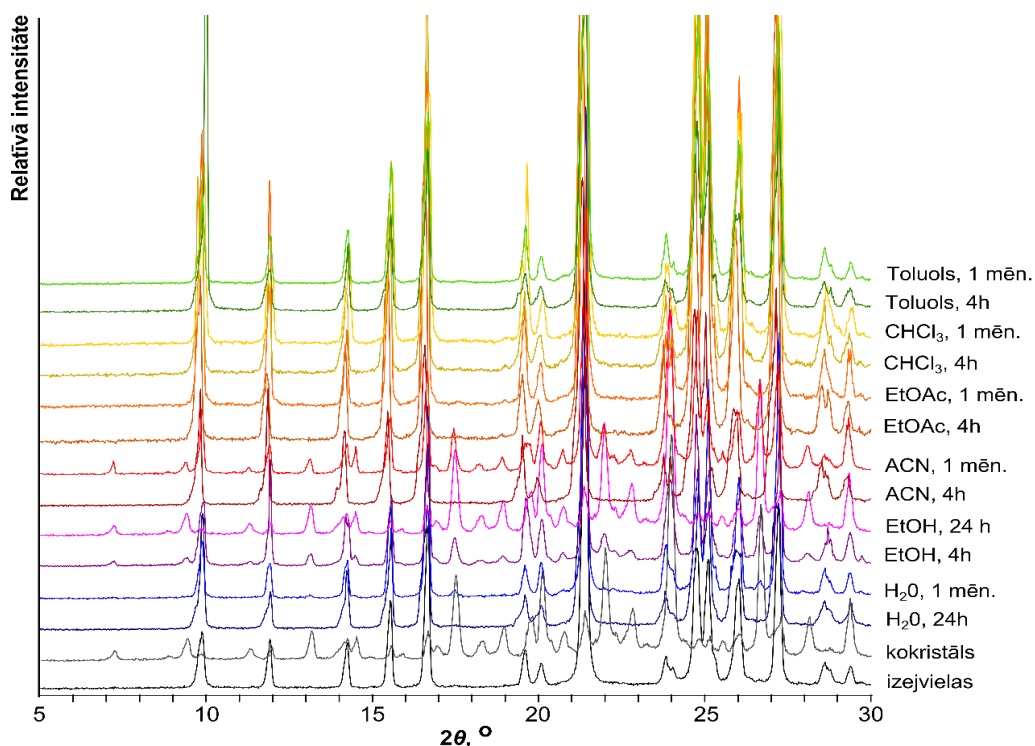
P29. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un glutārskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



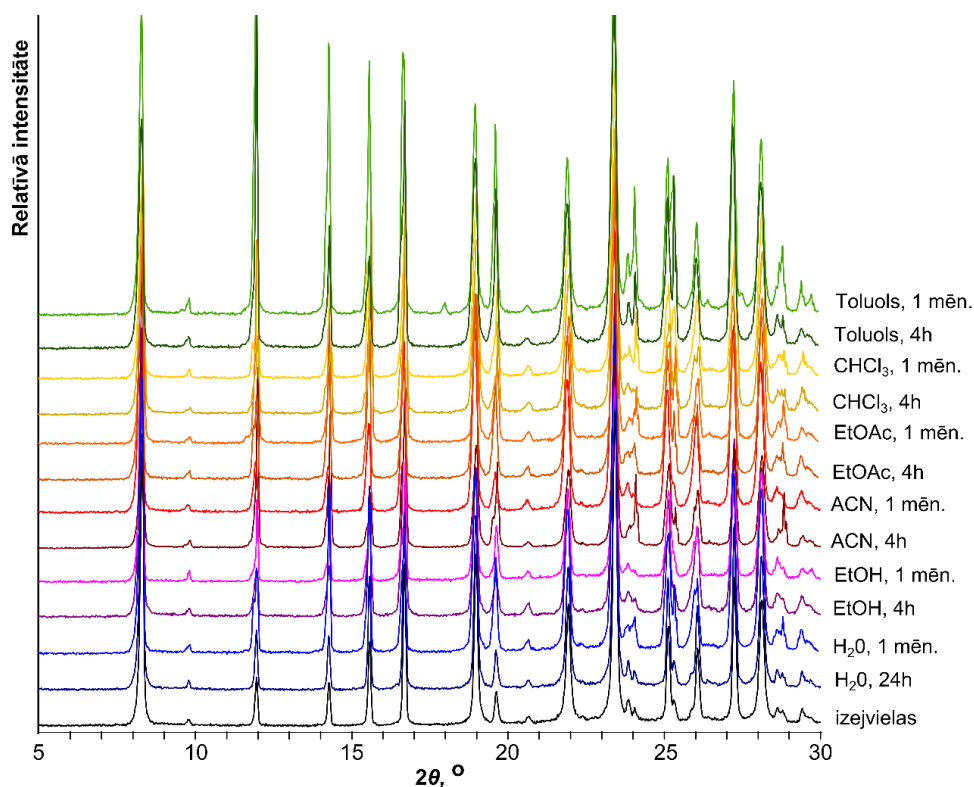
P30. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un adipīnskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



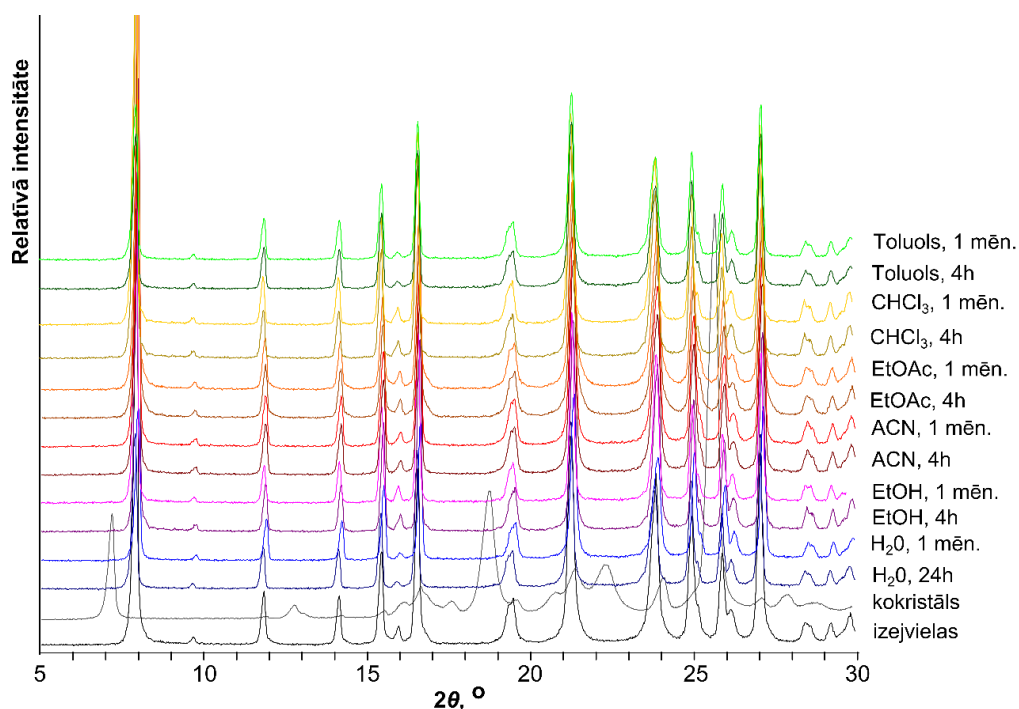
P31. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un pimelīnskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



P32. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un suberīnskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām



P33. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un azelaīnskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma difrakcijas ainām



P34. att. Pulvera rentgendifraktogrammas, kuras raksturo izoniazīda un sebacīnskābes tvaikšķīmisko eksperimentu produktus šķīdinātāju (ūdens – H₂O; etanola – EtOH; acetonitrila – ACN; etilacetāta – EtOAc; hloroforma – CHCl₃ un toluola) tvaiku klātbūtnē, salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un kokristāla difrakcijas ainām

Eksperimentos izmantoto šķīdinātāju molekulārie raksturlielumi

Šķīdinātājs	SIEA ¹	SIED	$\alpha^2(\alpha)^3$	$\beta^2(\beta)^3$	n^1	π^1	π^3
Ūdens	0,0	-45,7	1,17 (1,17)	0,47 (0,47)	1,33	0,45	1,09
Etanols	-36,4	-11,3	0,37 (0,86)	0,48 (0,75)	1,36	0,42	0,54
Acetonitrils	-18,6	0,0	0,07 (0,19)	0,32 (0,40)	1,34	0,90	0,66
Etilacetāts	-15,7	0,0	0,00 (0,00)	0,45 (0,45)	1,37	0,62	0,45
Hloroforms	-1,2	0,0	0,15 (0,20)	0,02 (0,10)	1,45	0,49	0,69
Toluols	0,0	0,0	0,00 (0,00)	0,14 (0,11)	1,50	0,52	0,49
2-butanons	-20,4	0,0	0,00	0,45	1,38	0,70	
1,4-dioksāns	-48,7	0,0	0,00 (0,00)	0,64 (0,37)	1,42	0,75	0,49
Acetons	-30,5	0,0	0,00 (0,08)	0,49 (0,48)	1,36	0,7	0,62
Šķīdinātājs	γ^1	ϵ^1	μ^1	η^1	σ^1	PI ¹	VT ¹
Ūdens	104,7	78,4	1,9	0,9	45,8	8,8	100
Etanols	31,6	24,6	1,7	1,1	26,4	4,3	78
Acetonitrils	41,3	37,5	3,9	0,4	24,1	5,8	82
Etilacetāts	33,7	6,1	1,8	0,4	18,3	4,4	77
Hloroforms	38,4	4,8	1,0	0,5	19,0	4,1	61
Toluols	40,2	2,3	0,4	0,6	18,4	2,4	111
2-butanons	34,5	18,4	2,8	0,4	18,8	4,4	80
1,4-dioksāns	47,1	2,2	0,0	1,21	20,2	2,2	101
Acetons	33,8	20,7	2,9	0,3	19,8	5,1	56

SIEA – Entalpijas virsmas integrālis mijiedarbībām starp akceptora atomiem molekulā un donoru

SIED – Entalpijas virsmas integrālis mijiedarbībām starp donora atomiem molekulā un akseptoru

α – Ūdeņraža saišu donoru aciditāte

β – Ūdeņraža saišu akseptoru bazicitāte

VOL – Intrinsic volume of the molecule, Å³

¹ D. Xu and N. Redman-Furey, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 339, 175–188.

² M. H. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.*, **1993**, 6, 660–684.

³ Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 3rd ed.; Wiley-VCH, **2004**.

N – Refrakcijas indekss

π – Polarizējamība

γ – Virsmas spraigums

ε – Dielektriskā konstante

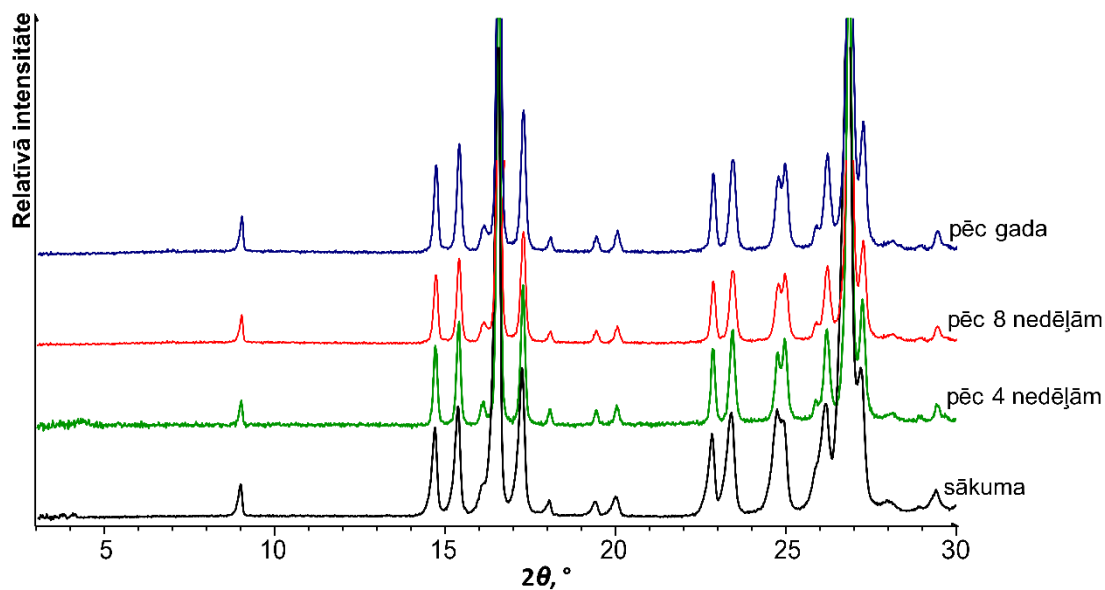
μ – Dipolmoments, Debaji

η – Viskozitāte, c.p.

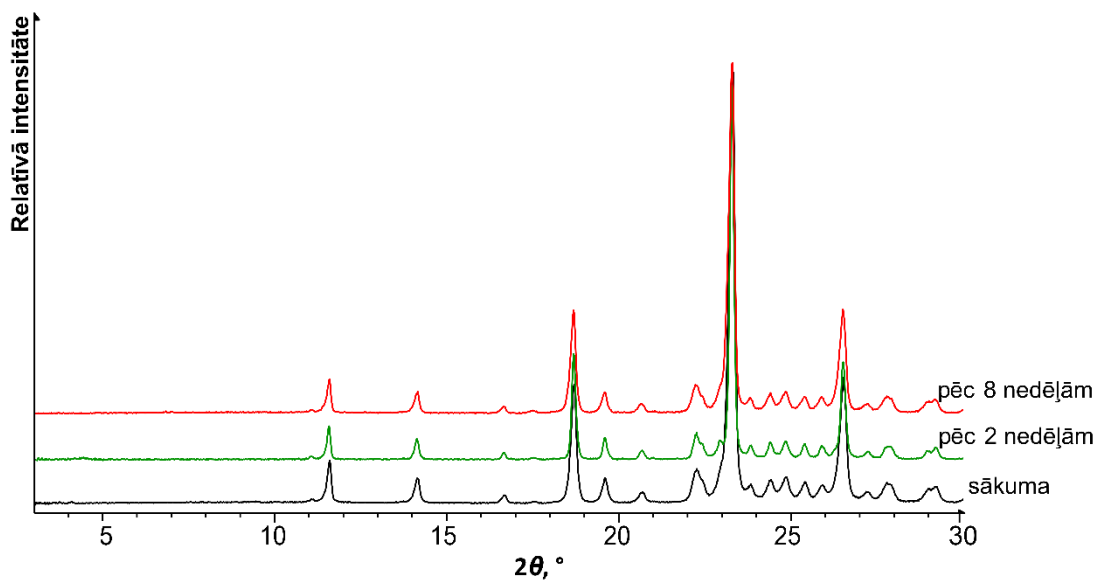
σ – Hildebranda šķīdība, $(\text{J cm}^{-3})^{0.5}$

PI – Polaritātes indekss, Sneideri

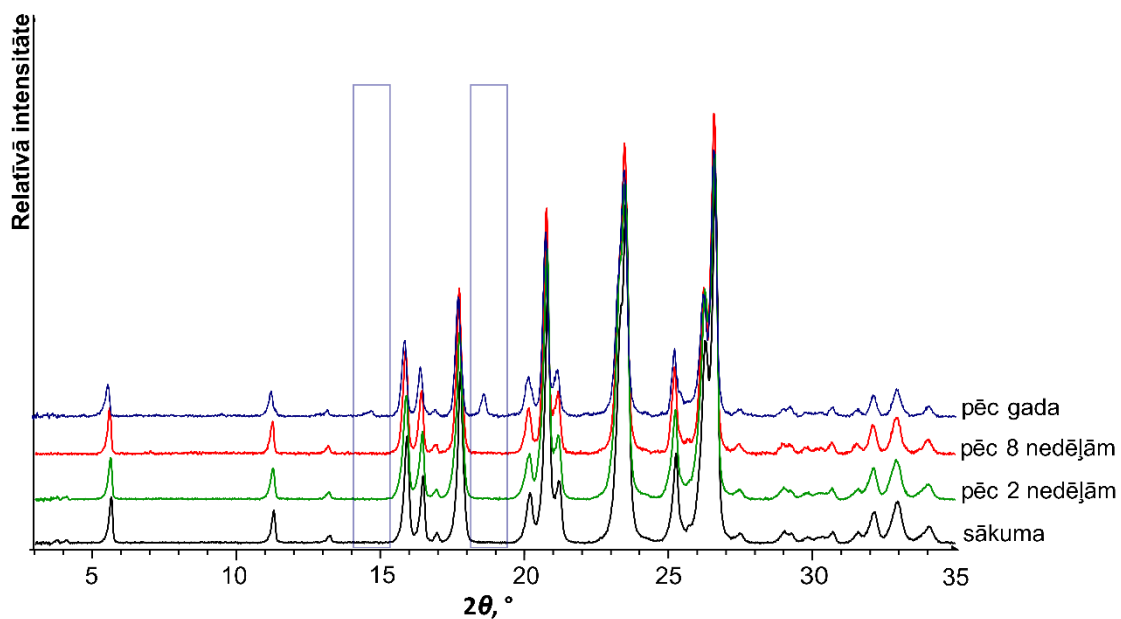
VT – Viršanas temperatūra, °C



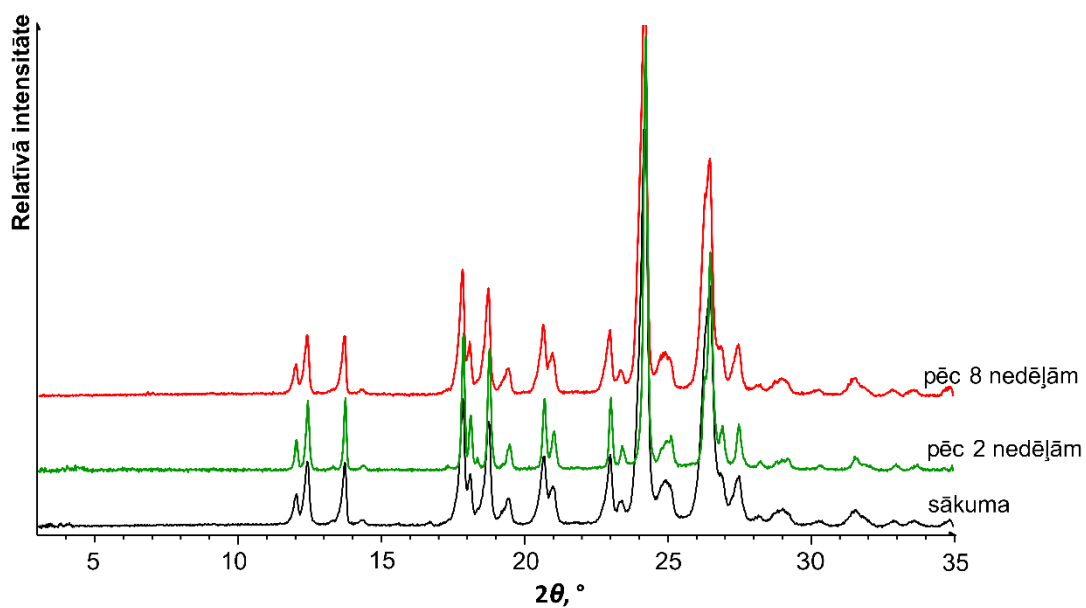
P35. att. Isoniazīda–dzintarskābes kokristāla stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās atkarībā no laika



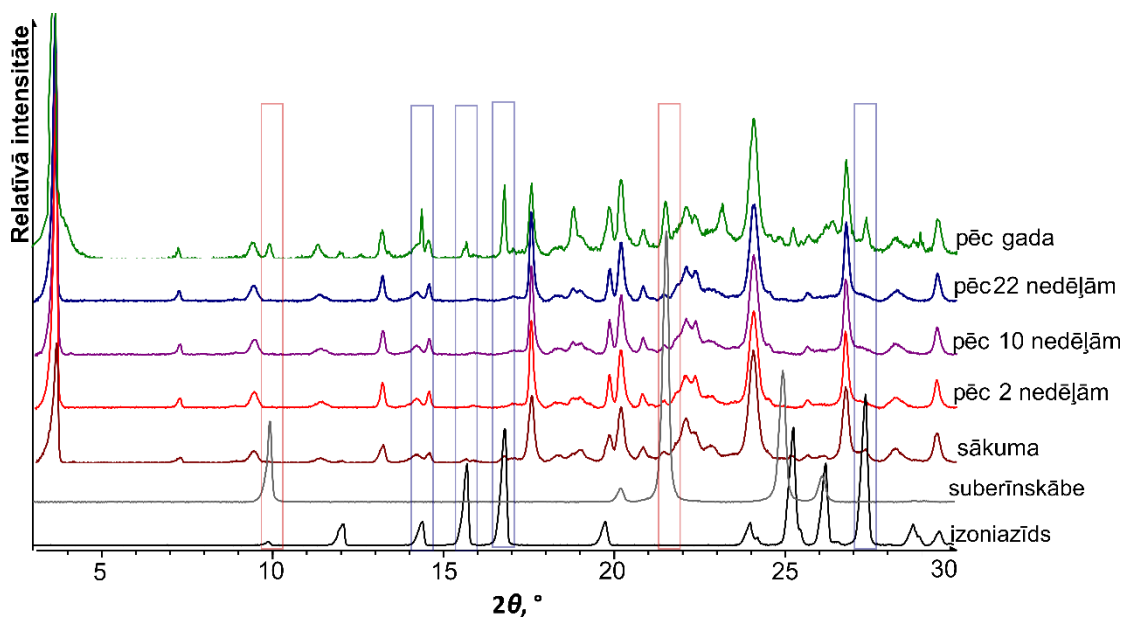
P36. att. Isoniazīda–glutārskābes kokristāla stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās atkarībā no laika



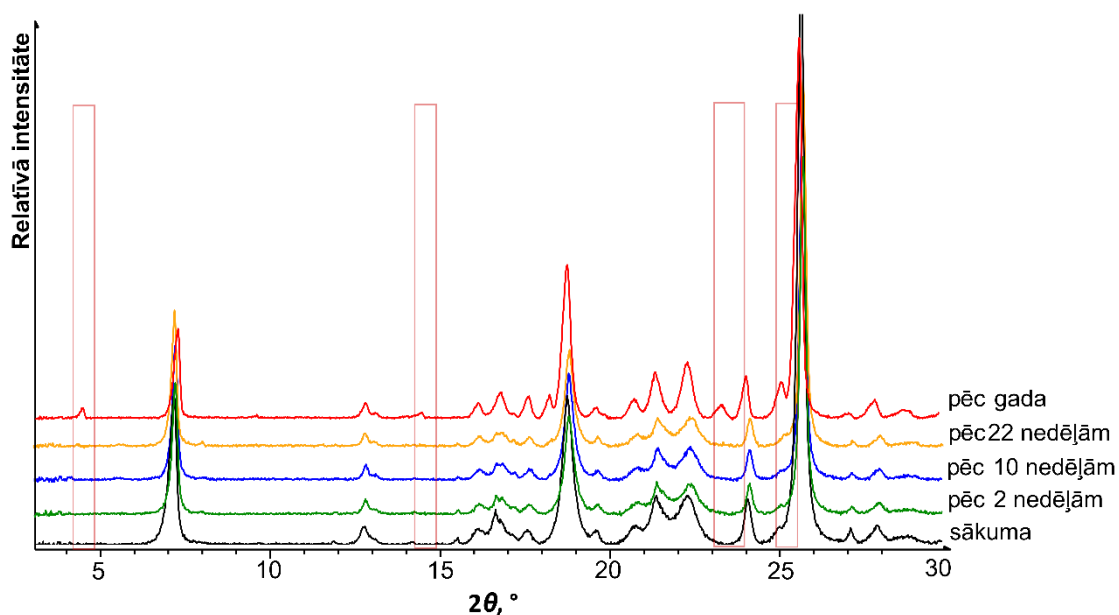
P37. att. Isoniazīda–adipīnskābes kokristāla (II formas) stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās atkarībā no laika. Ar ziliem rāmjiem apzīmētas neidentificētas fāzes difrakcijas refleksu pozīcijas gadu ilga stabilitātes eksperimenta produkta rentgendifraktogrammā



P38. att. Isoniazīda–pimelīnskābes kokristāla stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās atkarībā no laika



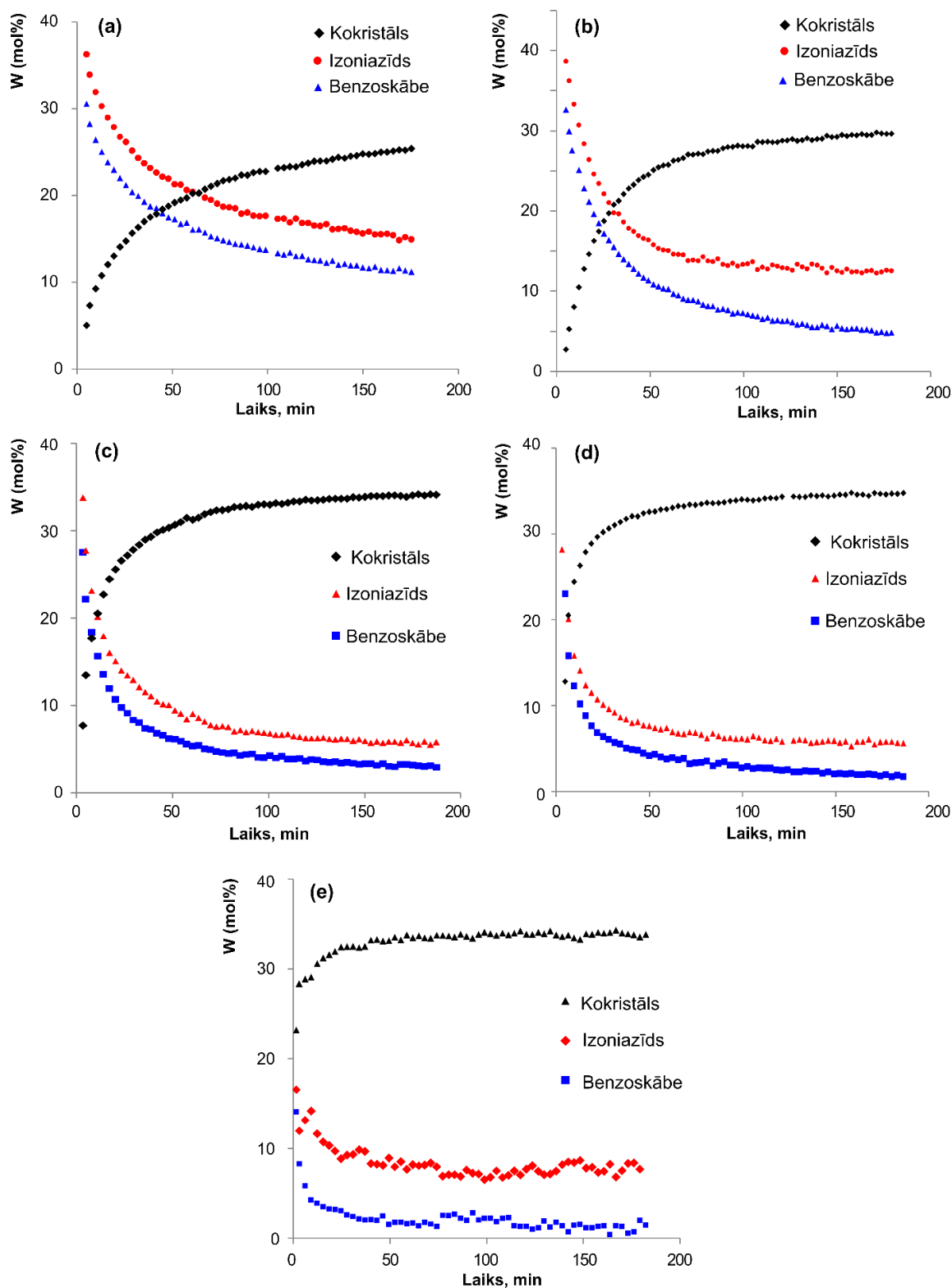
P39. att. Izoniazīda–suberīnskābes kokristāla stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu atkarībā no laika. Ar ziliem rāmjiem atzīmētas gadu ilgā stabilitātes eksperimenta produkta rentgendifrakcijas ainā novērojamo izoniazīda difrakcijas refleksu pozīcijas, savukārt ar sarkaniem rāmjiem – suberīnskābes refleksu pozīcijas



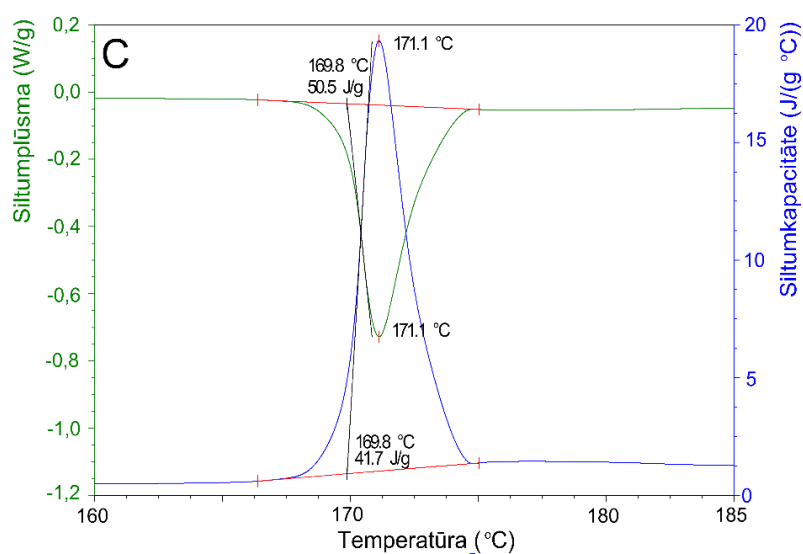
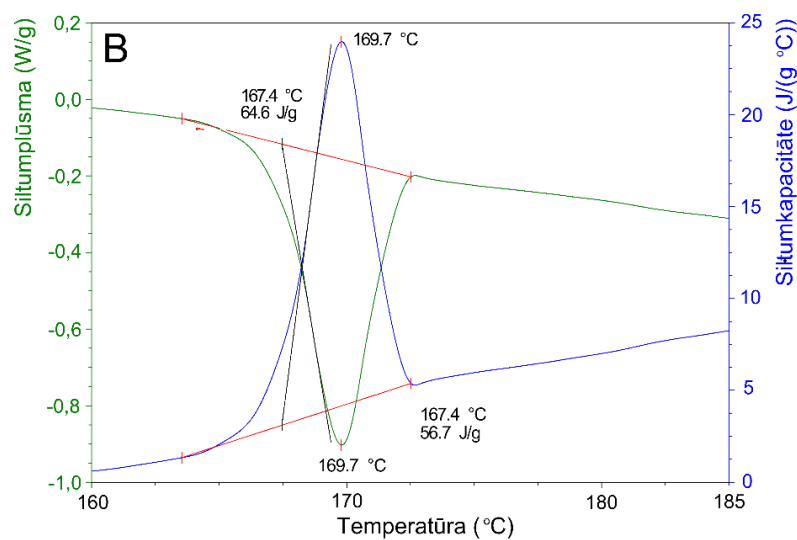
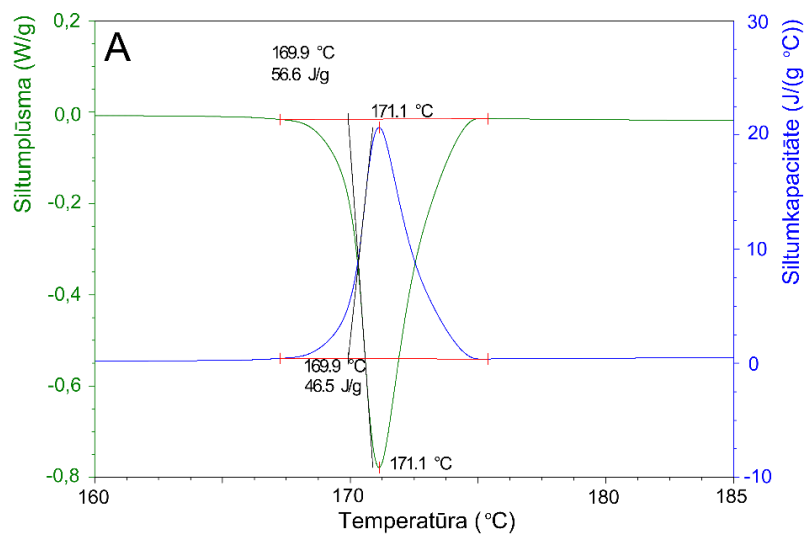
P40. att. Izoniazīda–sebacīnskābes kokristāla stabilitātes eksperimenta (75% RM, 30 °C) produktu pulvera rentgendifrakcijas ainu atkarībā no laika. Ar sarkaniem rāmjiem apzīmētas neidentificētas fāzes difrakcijas refleksu pozīcijas gadu ilga stabilitātes eksperimenta produkta rentgendifraktogrammā

Izoniazīda + benzoscābes kokristalizācija	mehanoķīmiskā	malšana lodīšu dzirnavās ar šķīdinātāja piedevu	
	kokristalizācija	kokristalizācijas kinētika atkarībā no malšanas frekvences	
		RM ietekme	kinētikas pētījumi ar <i>in situ</i> PRDA
			DTS sorbcijas noteikšanai
		ASM virsmas izmaiņu pētīšanai	
	mehanoķīmiski ierosināta kokristalizācija	temperatūras ietekme	kinētikas pētījumi ar <i>in situ</i> PRDA
			kokristalizācijas eksperimenti sausā gaisā, paaugstinātā temperatūrā
		malšanas frekvences	kinētikas pētījumi ar <i>in situ</i> PRDA
			SEM daļiņu izmēru noteikšanai
		ietekme	DSK amorfizēšanās pētīšanai
	patvaļīga kokristalizācija		kokristalizācijas kinētika atkarībā no RM
			mehānisku maisījumu izturēšana šķīdinātāju tvaikos
termiskā kokristalizācija		divkomponentu fāžu diagramma no DSK datiem	
		karstās virsmas mikroskopijas eksperimenti	

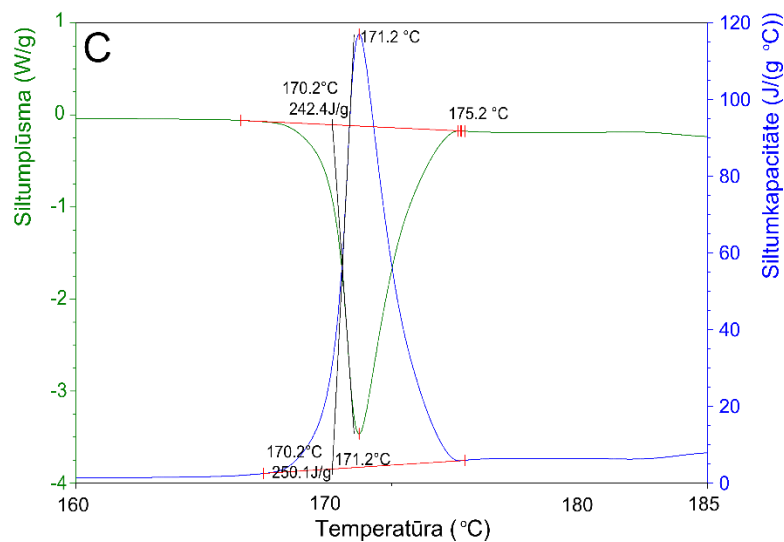
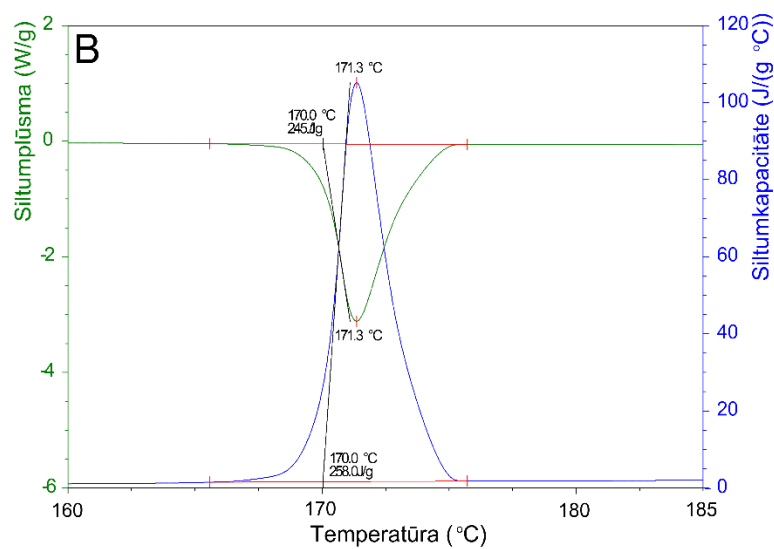
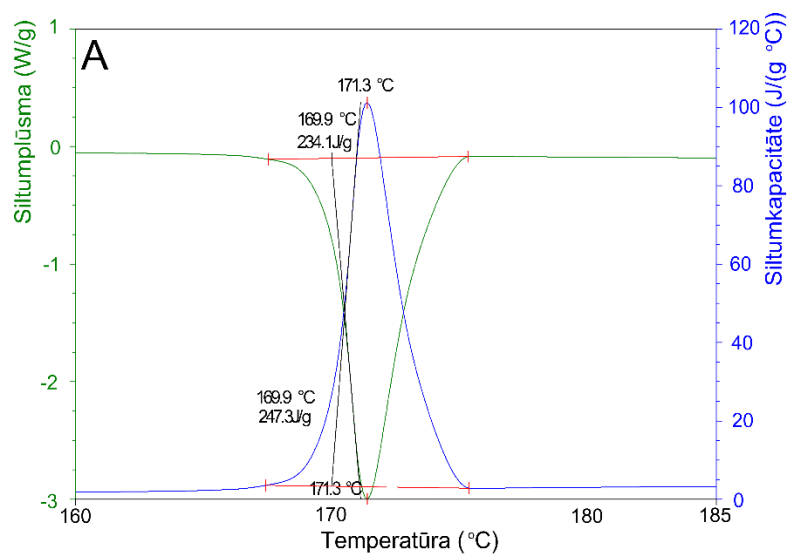
P41. att. Izoniazīda–benzoscābes kokristāla iegūšanas pētījumu shēma



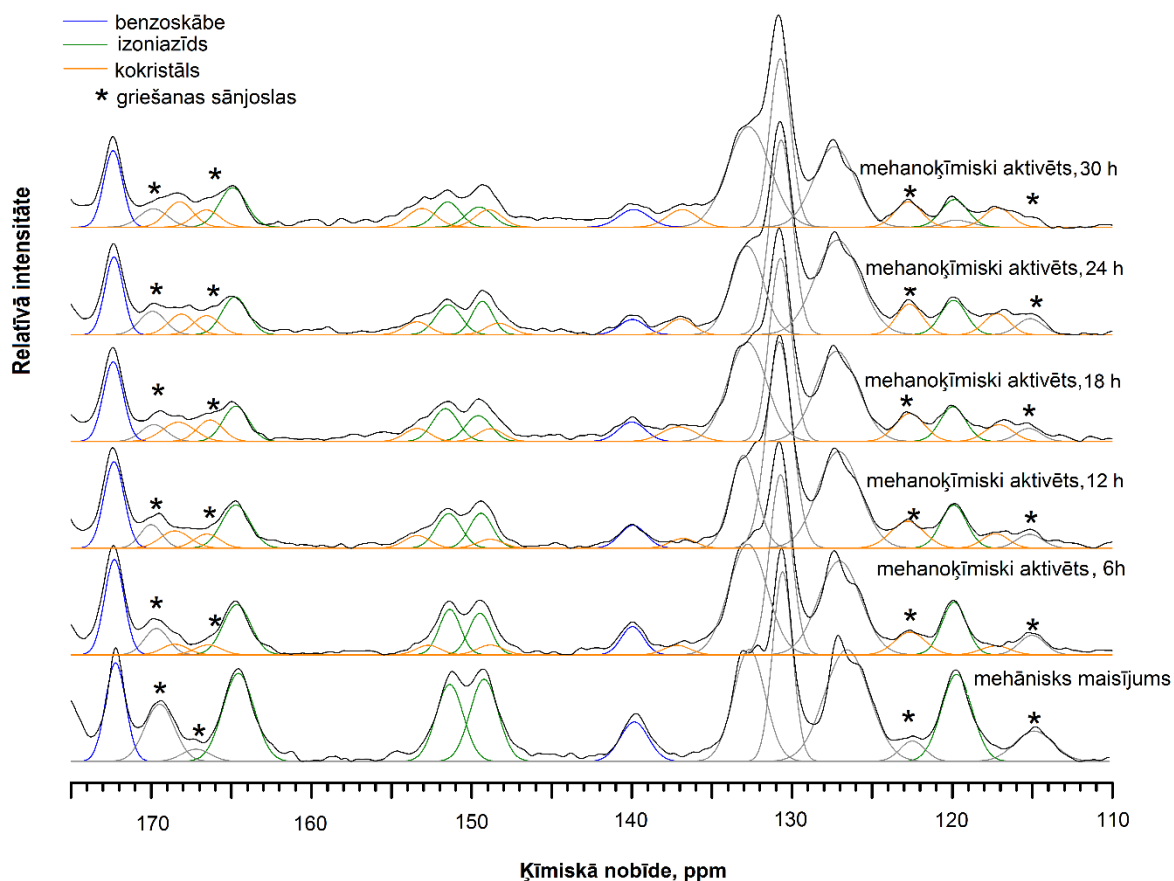
P42. att. Izoniazīda, benzoskābes un to kokristāla saturs w kokristalizācijas eksperimenta laikā 35 (a) 40 (b), 45 (c), 50 (d) un 55 (e) °C temperatūrā un 60% RM mehanokīmiski aktivētos (20 Hz, 5 min) paraugos



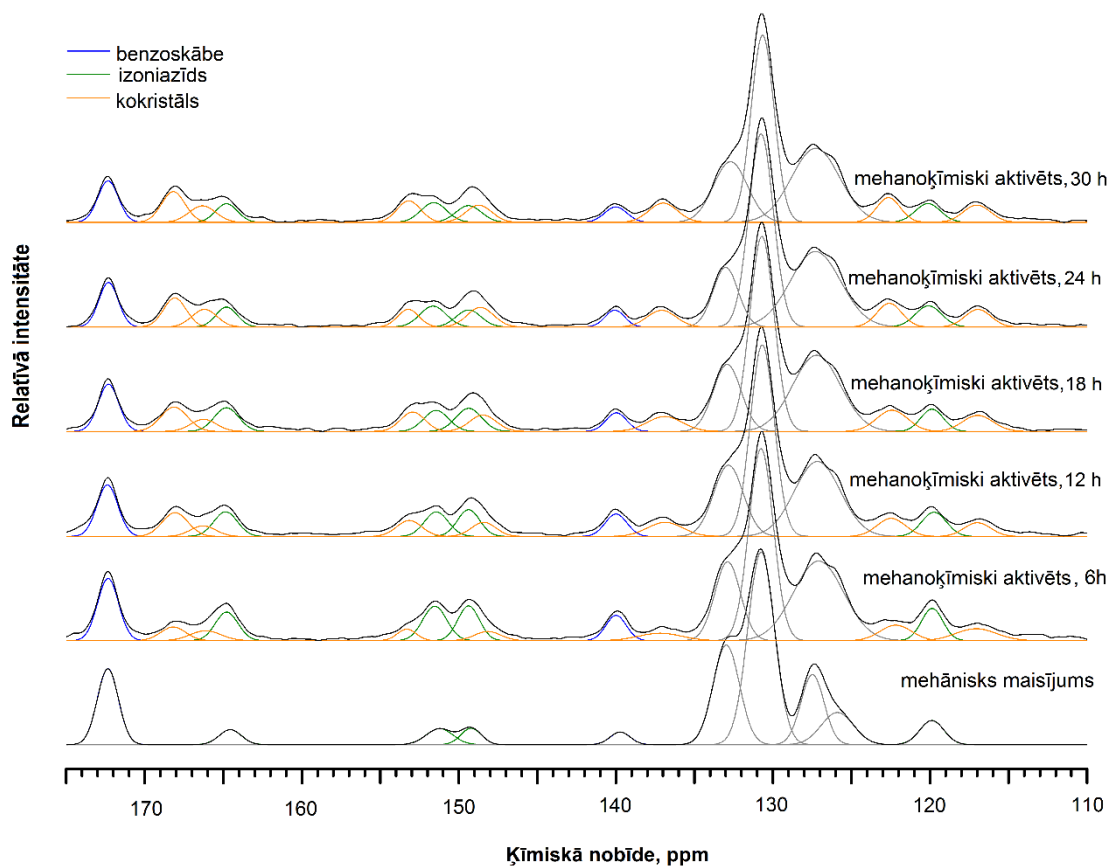
P43. attēls. Svaigi maltu (30 Hz, 30 min) izoniazīda paraugu kušanas DSK līknes. A, B un C attēli parāda trīs eksperimenta atkārtojumus



P44. attēls. Relaksētu (4 stundas laboratorijas apstākļos – ≈50% RM, 22 °C temperatūrā) izoniazīda paraugu kušanas DSK līknes. A, B un C attēli parāda trīs eksperimenta atkārtojumus



P45. att. Isoniazīda un benzoskābes mehanokīmiski aktivēta (5 min, 20 Hz) maisījuma cKMR spektri pēc 6, 12, 18, 24 un 30 stundām (griešanas frekvence “magiskajā leņķī” – 5 kHz)



P46. att. Izoniazīda un benzoskābes mehanokīmiski aktivēta (5 min, 20 Hz) maisījuma cKMR spektri pēc 6, 12, 18, 24 un 30 stundām (griešanas frekvence “maģiskajā leņķī” – 10 kHz)

Nikotīnamīda kokristālu kristāliskās struktūras noteikšanas dati

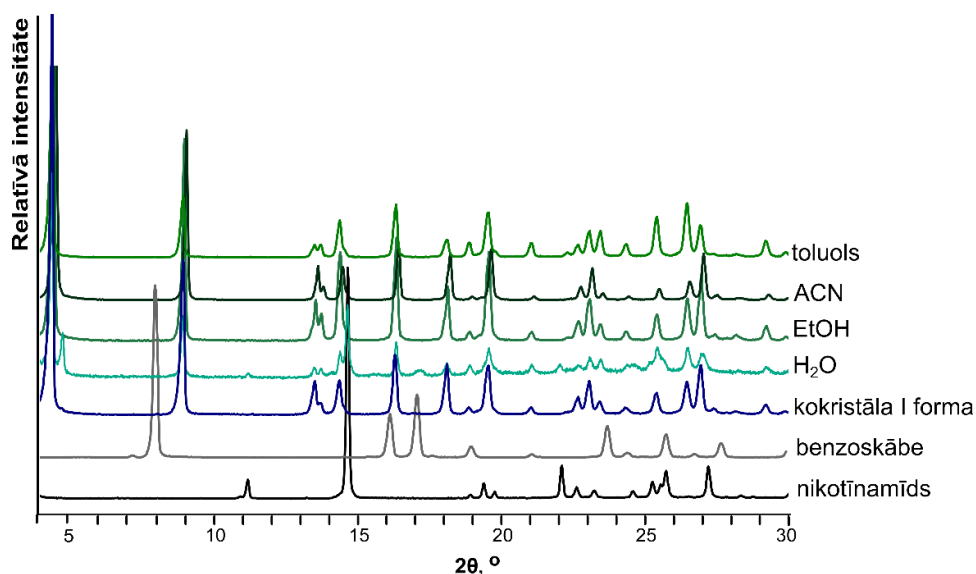
Kokristāls	4-aminosalicilskābe– nikotīnamīds	Nikotīnamīds– benzoscābe (I forma)	Nikotīnamīds– benzoscābe (II forma)
Ķīmiskā formula	$C_7H_7NO_3 \cdot C_6H_6N_2O$	$C_6H_6N_2O \cdot C_7H_6O_2$	$C_6H_6N_2O \cdot C_7H_6O_2$
singonija	monoklīna	monoklīna	monoklīna
Telpiskā grupa	$P2_1/c$	$P2_1/a$	$P2_1/c$
M_r	275,26	245,25	245,25
a (Å)	4,5858(1)	12,724(2)	13,5133
b (Å)	12,2600(4)	4,9952(10)	7,2156
c (Å)	21,2600(6)	19,437(4)	13,4450
α (°)	90,00	90,00	90,00
β (°)	94,044	90,944(6)	115,244
γ (°)	90,00	90,00	90,00
V (Å ³)	1225,45 (7)	1235,2(4)	1185,8
Z	4	4	4
μ (mm ⁻¹)	0,113	0,099	0,099
D_{apr} (g cm ⁻³)	1,492	1,319	1,363
Parametru skaits	205	166	–
Refleksu skaits	2900	1813	–
Refleksu skaits, kuriem $I > 2\sigma$	2368	1390	–
wR (visiem datiem)	0,0971	0,1792	2,62
R ($I > 2\sigma$)	0,0379	0,0620	1,91
GOF	1,029	1,388	0,144

Klasisko cietfāžu kinētisko modeļu R^2 vērtības 4-ASA–nikotīnamīda kokristāla hidratācijas datiem

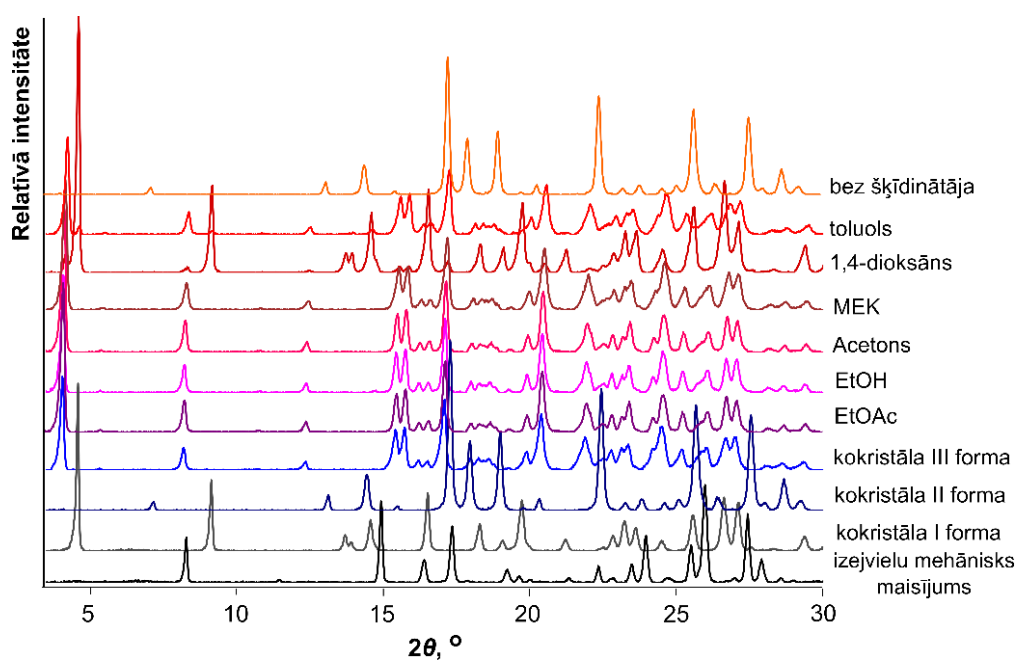
	RH (%)			
	40	50	70	80
Modelis	R^2			
P2	0,8	0,7	0,7	0,5
P3	0,90	0,8	0,8	0,6
P4	0,8	0,7	0,7	0,5
A2	0,90	0,8	0,8	0,8
A3	0,96	0,91	0,90	0,90
A4	0,88	0,8	0,8	0,7
R2	0,93	0,8	0,8	0,8
R3	0,94	0,90	0,90	0,8
D1	0,97	0,90	0,8	0,8
D2	0,98	0,94	0,89	0,8
D3	0,92	0,8	0,8	0,6
D4	0,990	0,95	0,90	0,90
F1	0,96	0,91	0,90	0,90
F2	0,990	0,98	0,98	0,995
F3	0,994	0,9990	0,9990	0,97

Klasisko cietfāžu kinētisko modeļu R^2 vērtības 4-ASA–nikotīnamīda kokristāla monohidrāta patvaļīgas veidošanās no izejvielām kinētikas datiem

Modelis	RH, %		
	70	80	90
	R^2		
P2	0,8	0,8	0,6
P3	0,93	0,90	0,6
P4	0,75	0,7	0,5
A2	0,85	0,8	0,6
A3	0,9	0,93	0,7
A4	0,8	0,8	0,6
R2	0,94	0,9	0,7
R3	0,94	0,92	0,7
D1	0,991	0,990	0,7
D2	0,992	0,990	0,8
D3	0,94	0,91	0,7
D4	0,992	0,990	0,8
F1	0,94	0,93	0,7
F2	0,95	0,95	0,8
F3	0,96	0,96	0,90



P47. att. Nikotīnamīda un benzoskābes tvaikķīmiskās iegūšanas produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās salīdzinājumā ar izejvielu un nikotīnamīda–benzoskābes kokristāla I polimorfās formas pulvera rentgendifrakcijas ainām



P48. att. Nikotīnamīda un benzoskābes mehanaķīmiskās iegūšanas produktu pulvera rentgendifrakcijas ainās salīdzinājumā ar izejvielu mehāniska maisījuma un nikotīnamīda–benzoskābes kokristāla I, II un III polimorfo formu pulvera rentgendifrakcijas ainām

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfo formu termiskās īpašības

Nikotīnamīda–benzoscābes kokristāla polimorfā forma	Kušanas temperatūra, °C	Kušanas entalpija, J·g⁻¹
I	91	-126
II	—*	—*
III	92	-129
IV	91	-116

*86 °C temperatūrā notiek fāžu pāreja uz IV formu