

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE



**Kaspars Veldre**

**LATVIJAS RŪPNIECĪBAI AKTUĀLU  
FARMACEITISKI AKTĪVO VIELU  
KRISTĀLSOLVĀTI**

Promocijas darbs

Darba zinātniskais vadītājs,  
Dr.ķīm., asoc. prof. Andris Actiņš

RĪGA, 2013

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā no 2008. līdz 2012. gadam ar iepriekš veiktām iestrādnēm. 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.



**LATVIJAS**  
**UNIVERSITĀTE**  
ANNO 1919

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

**Darba forma:** promocijas darbs ķīmijas zinātnes nozarē, fizikālās ķīmijas apakšnozarē

**Darba zinātniskais vadītājs:** *Dr. ķīm., asoc. prof. Andris Actiņš*

**Darba recenzenti:**

- 1) Dr.ķīm. asoc. prof. Pēteris Mekšs; Latvijas Universitāte Ķīmijas fakultāte;
- 2) Dr. ķīm., prof. Māris Turks, Rīgas Tehniskā universitāte;
- 3) Dr. ķīm. Ronalds Zemribo, Latvijas Organiskās sintēzes institūts.

Promocijas darba aizstāvēšana paredzēta Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē 2013. gada 21. martā Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē Kr. Valdemāra ielā 48.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā Raiņa bulvārī 19.

# SATURS

Ievads	6
Darbā izmantotie saīsinājumi	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	11
1.1. Kristālisko formu termodinamika	12
1.2. Solvātu veidošanās molekulārie aspekti un kristāliskā struktūra	18
1.3. Solvātu klasifikācija	19
1.4. Solvātu fāžu pāreju kinētika	27
1.5. Solvātu pētīšanā izmantotās instrumentālās metodes, retgendifraktometrija	35
1.6. Pētījumos izmantotās vielas	38
1.6.1. Detomidīna hidrogēnhlorīds	38
1.6.2. Medetomidīna hidrogēnhlorīds	39
1.6.3. Flekainīda bāze un flekainīda acetāts	41
1.6.4. Ipidakrīna hidrogēnhlorīds	41
1.6.5. Mildronāts	42
1.6.6. Kalcija dobezilāts	44
1.6.7. Imatinibs	45
1.6.8. Tianeptīnskābes nātrija sāls	46
1.6.9. Olanzapīns	47
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	50
2.1. Izmantotā aparatūra	50
2.2. Paraugu sagatavošana mērījumiem	52
2.3. Izmantotie reaģenti	54
2.4. FAV kristālisko formu iegūšana	54
2.4.1. Detomidīna un medetomidīna hidrogēnhlorīdu kristālisko formu iegūšana	54
2.4.2. Flekainīda acetāta un flekainīda bāzes kristālisko formu iegūšana	56
2.4.3. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu iegūšana	57
2.4.4. Mildronāta kristālisko formu iegūšana	58
2.4.5. Kalcija dobezilāta kristālisko formu iegūšana	59
2.4.6. Imatiniba hidrogēnhlorīda un tā kristālisko formu iegūšana	61
2.4.7. Tianeptīnskābes nātrija sāls formu iegūšana	61
2.4.8. Olanzapīna kristālisko formu iegūšana	63

2.5. Farmaceutiski aktīvo vielu izturēšana noteiktas temperatūras un mitruma apstākļos, stāvokļa diagrammas konstruēšana	63
2.6. Kristāliskā režģa parametru aprēķināšana	66
2.7. Kristāliskās struktūras noteikšana izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas datus	68
2.8. Monokristālu iegūšana	69
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	70
3.1. FAV kristālhidrātu iegūšana un sastāva noteikšana	71
3.1.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālhidrāti	71
3.1.2. (±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas	72
3.1.3. Deksmetomidīna hidrogēnhlorīda formu iegūšana un sastāva noteikšana	73
3.1.4. Mildronāta kristāliskās formas	73
3.1.5. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālhidrātu iegūšana un sastāva analīze	74
3.1.6. Flekainīda bāzes kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana	78
3.1.7. Kalcija dobezilāta kristālisko formu iegūšana	81
3.1.8. Imatiniba hidrogēnhlorīda kristālisko formu iegūšana	85
3.2. Hidratācijas-dehidratācijas kinētikas pētījumi	88
3.2.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pāreju kinētika	89
3.2.2. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pāreju kinētikas pētījumi	91
3.3. Kristālhidrātu stabilitātes novērtēšana	98
3.3.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte	98
3.3.2. Metomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte	100
3.3.3. Mildronāta kristālisko formu stabilitātes pētījumi	101
3.4. FAV apstrāde ar organiskiem šķīdinātājiem, iegūto formu sastāva noteikšana	105
3.4.1. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana ar organiskajiem šķīdinātājiem	104
3.4.2. Flekainīda bāzes organisko šķīdinātāju solvātu iegūšana un sastāva noteikšana	107
3.4.3. Flekainīda acetāta kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana	109
3.4.4. Imatiniba hidrogēnhlorīda kristalizācija no spirtiem	115

3.4.5. Tianeptīnskābes nātrija sāls formu iegūšana un pārvērtības	116
3.4.6. Olanzapīna kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana	119
3.5. Režģa parametru un kristāliskās struktūras noteikšana izvēlētām fāzēm	122
3.5.1. Detomidīna, (±)-medetomidīna un imatiniba hidrogēnhlorīdu kristālisko formu režģa parametru aprēķināšana	122
3.5.2. Flekainīda bāzes kristālisko formu režģa parametru un struktūras aprēķināšana	124
3.5.3. Flekainīda acetāta formu režģa parametru aprēķināšana	126
3.5.4. Kalcija dobezilāta kristālisko formu parametru aprēķināšana un struktūras noteikšana	128
3.5.5. Olanzapīna spirtu solvātu starpplakņu attālumu noteikšana	129
SECINĀJUMI	131
LITERATŪRAS SARAKSTS	133
1. PIELIKUMS	
2. PIELIKUMS	
PUBLIKĀCIJU KOPIJAS	

## IEVADS

Mūsdienās aizvien pieaugošās konkurences apstākļos farmaceitiski aktīvo vielu (turpmāk FAV) tirgū pastāv pieprasījums pēc jaunu, efektīvāku medikamentu izstrādes, jau zināmo medikamentu pilnveidošanas un to kvalitātes uzlabošanas. Pēdējos 15-20 gadus kā viena no prasībām, ko izvirza aktīvajām vielām, ir noteikta kristāliskā modifikācija. Izvēles pamatā ir tādi faktori kā fizikālās īpašības, ķīmiskā stabilitāte, farmaceitiskā iedarbība un ražošanas tehnoloģiskās iespējas.

Atšķirīgu kristālisko modifikāciju pastāvēšana var kalpot savienojuma patentspējas veicināšanai. Ražotājam ir nepieciešams apzināt un raksturot savienojuma visas kristāliskās modifikācijas, lai aizsargātu tirgus intereses un nepieļautu, ka konkurenti patentē neizpētītu formu, kā, piemēram, ranitidīna hidrogēnhlorīda gadījumā (farmaceutiskais preparāts pazīstams ar tirgus nosaukumu Zantac), kad konkurējošās kompānijas gan mēģināja iegūt citas polimorfās formas, gan izveidot citu patentētās polimorfās formas iegūšanas metodi, lai ražotu ar patentu aizsargātus medikamentus [1].

Noteiktas kristāliskās formas izvēlei rūpnieciskajā ražošanā ir liela nozīme, jo tā var ietekmēt tālāko ražošanas procesu (tabletēšana, fasēšana) un glabāšanas apstākļu izvēli. Jaunu kristālsolvātu iegūšana var uzlabot medikamenta biopieejamību vai arī samazināt izmaksas tā ražošanai un uzglabāšanai. Bez tam, sadalot FAV kristālsolvātus, dažkārt var iegūt bezsolvāta polimorfās formas, kuru veidošanās nav novērota kristalizācijā no šķīdinātājiem. Kristālsolvātu veidošanās var būt nevēlama aktīvās substances iegūšanā, īpaši pēdējā kristalizācijas stadijā, un līdz ar to kristālsolvātu veidošanās ir jākontrolē.

Kristālsolvātu pētījumi ir nozīmīgi ne tikai no praktiskā viedokļa, bet arī no zinātniskā skatījuma, jo ir nepieciešams attīstīt teoriju par FAV kristālisko struktūru un īpašībām, ietverot kristāliskās struktūras saistību ar formu termodinamisko stabilitāti, kristālisko fāžu pāreju formālo kinētiku un fāžu pārejas procesa mehānisma pētījumus, it īpaši ar kristālsolvātu piedalīšanos.

### **Tēmas aktualitāte**

Šis pētījums ir vērsts uz farmaceitiski aktīvajām vielām, kas ir nozīmīgas Latvijas tautsaimniecībai. Tās ražo vai ražošanu plāno uzsākt Latvijas farmācijas uzņēmumi ("Grindeks", "MedPro" un "Olainfarm"). Darba gaitā veikti kristālisko formu meklējumi, kā arī iegūto formu stabilitātes apgabalu novērtēšana. Šiem pētījumiem ir praktiska nozīme, jo, pamatojoties uz tiem, ir iespēja izvēlēties ražošanai piemērotāko kristālisko formu, optimizēt šīs formas iegūšanas tehnoloģiju, noteikt optimālos glabāšanas un transportēšanas apstākļus un izstrādāt starpproduktu un galaprodukta kvalitātes kontroles metodes. Darbā veiktajiem pētījumiem ir arī zinātniska nozīme, sniedzot ieguldījumu pētīšanas metožu attīstībā.

## Darba mērķis

Promocijas darba mērķis ir noskaidrot Latvijas farmācijas rūpniecībai aktuālu FAV spēju veidot kristālsolvātus, noteikt šo solvātu stabilitāti, aprakstīt savstarpējās fāžu pārejas un kristālisko struktūru. Pētāmie objekti izvēlēti pēc vairākiem parametriem:

- aktualitātes Latvijas farmācijas rūpniecībai;
- pēc solvātu skaita un daudzveidības, sākot ar vienkāršākiem hidrātiem (detomidīna hidrogēnhlorīds un tā monohidrāts) un beidzot ar sarežģītākiem, vairākas solvātu formas veidojošiem savienojumiem (ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas).

Mērķa sasniegšanai izvirzīti un veikti šādi **darba uzdevumi**:

- noskaidrot hidrātu un bezūdens formu līdzsvara apstākļus, kā arī pilnveidot līdzsvara apstākļu noteikšanas metodes (pētāmie objekti – medetomidīns, detomidīns un mildronāts), lietojot matemātiskos un lielu datu masīvu apstrādes paņēmienus (detomidīna, ipidakrīna hidrogēnhlorīdu pētījumi);
- attīstīt fāžu pāreju procesu mehānismu teoriju, sasaistot fāžu pāreju temperatūras un siltumefektus ar izmaiņām vielu kristāliskajā struktūrā;
- noteikt iegūto kristālsolvātu sastāvu un to fizikālķīmiskās īpašības, aplūkojot arī sāļu un solvātu vienlaicīgas veidošanās iespējas (pētāmais objekts flekainīda acetāts);
- veikt izvēlētu fāžu kristāliskā režģa parametru un struktūras noteikšanu pēc pulvera rentgendifraktometrijas datiem, saistīt iegūtos parametrus ar FAV fizikālķīmiskajām īpašībām.

Darba **novitāte** formulējama šādi:

- darbā iegūtas un izpētītas vairāk kā 20 līdz šim neaprakstītas kristāliskās formas;
- izmantojot vairākus cietfāžu kinētikas modeļus, aprakstītas kristālisko formu fāžu pārejas, noteiktas formu dehidratācijas entalpijas un aktivācijas enerģijas;
- noskaidroti iespējamie kristālisko formu piemaisījumi kalcija dobezilāta, flekainīda acetātā, ipidakrīna hidrogēnhlorīdā;
- izmantojot pulvera difrakcijas datus, noteikta flekainīda bāzes kristāliskā struktūra;
- izmantojot monokristālu difrakcijas metodi, noteikta kalcija dobezilāta hidrāta struktūra.

## Darba praktiskā nozīme

Promocijas darba izstrādes gaitā:

- iegūtas jaunas un līdz šim neaprakstītas farmaceitiski aktīvo vielu kristāliskās formas (kristālsolvāti un bezsolvāta formas);

- jau zināmām FAV kristāliskajām formām noteikti un precizēti stabilitātes apstākļi, kas ļauj izteikt norādījumus vēlamās formas iegūšanai, uzglabāšanai un transportēšanai, novēršot nevēlamo formu veidošanos.

### Pētījuma rezultātu aprobācija

Pētījuma rezultātu galvenais saturs apkopots piecos zinātniskajos rakstos. Pētījumu rezultāti prezentēti piecās starptautiskajās zinātniskajās konferencēs, un publicētas piecas konferenču tēzes.

Darbā iekļautās zinātniskās publikācijas:

1. **Veldre K., Actiņš A.** ( $\pm$ )-Medetomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāta dehidratācija. *Latvijas Ķīmijas žurnāls*, 2008, 4, 341.-351. lpp.
2. **Veldre K., Actiņš A., Eglīte Z.** Flecainide acetate acetic acid solvates, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100 (2), 604-601 p.
3. **Veldre K., Actiņš A., Jaunbergs J.** Dehydration of detomidine hydrochloride, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 44, 273-280 p.
4. **Dubnika A., Veldre K., Actins A., Lescenko J.** Phase Transitions of Ipidacrine Hydrochloride Polymorphs and Hydrates. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2011, 2, 21-27 p.
5. **Veldre K., Eglīte Z., Actiņš A., Zvirgzdiņš A., Rozenberga L., Tamanis E.** Polymorphism and solvates of flecainide base. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, (pieņemta publicēšanai).

Starptautisko konferenču tēzes:

1. **Veldre K., Actiņš A., Eglīte Z.** Polymorphism and solvates of flecainide acetate. *In: 11th Conference on Pharmacy & Applied Physical Chemistry*, Innsbruck, Austria, February 7-10, 2010. Abstracts. Innsbruck, 2010, p. 84.
2. **Veldre K., Actiņš A., Kalniņa A.** Thermal stability of 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate. *In: 9th conference on solid state chemistry*, Prague, Czech Republic, September 10-15, 2010. Abstracts. Prague, 2010, p. 231.
3. **Veldre K., Dubnika A., Actiņš A. et. al.** Crystalline forms of ipidacrine hydrochloride. *In: 3rd International Conference on Drug Discovery & Therapy*, Dubai, UAE, February 7-10, 2011, Abstracts: Current Medicinal Chemistry, 2011, p. 222.
4. **Veldre K., Actiņš A., Zvirgzdiņš A. et. al.** Polymorphism and solvates of flecainide base. *In: 10th Annual Pharmaceutical Powder X-ray Diffraction Symposium*, Lyon, France, May 16-19, 2011. Abstracts. Lyon, 2011, p. 20.
5. **Veldre K., Eglīte Z., Actiņš A.** Phase transitions of ipidacrine hydrochloride crystalline forms. *In: 12th Conference on Pharmacy & Applied Physical Chemistry*, Graz, Austria, May 5-9, 2012. Abstracts. Graz, 2012, p. 85.



## **Pateicība**

Autors izsaka vislielāko pateicību zinātniskā darba vadītājam Dr. ķīm., asoc. prof. Andrim Actiņam par atbalstu un sniegtajām zināšanām vairāku gadu garumā; vadītajiem un konsultētajiem bakalaura un maģistra programmu studentiem par sadarbību promocijas darba tapšanā.

Pateicība arī Latvijas Universitātei par finansiālu atbalstu Eiropas Sociālā fonda projekta „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” ietvaros.

## DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

DH – dihidrāts

DMF – dimetilformamīds

DMSO – dimetilsulfoksīds

DSK – diferenciāli skanējošā kalorimetrija

DTA – diferenciāli termiskā analīze

EtOH – etanols

FAV – farmaceutiski aktīvās vielas

Fleka – flekainīds

IPD – ipidakrīns

IS – infrasarkanā spektrometrija, infrasarkanais starojums

KMR – kodolmagnētiskā rezonanse

LU – Latvijas Universitāte

MeOH – metanols

MH – monohidrāts

MTBE – metil-*tert*-butilēteris

OLZ – olanzapīns

PH – pentahidrāts

PXRD – pulvera rentgendofraktometrija

RM – relatīvais gaisa mitrums

TG – termogravimetrija

TH – trihidrāts

THF – tetrahidrofurāns

XRF – rentgenfluorescences spektrometrija

## 1.LITERATŪRAS APSKATS

Cietvielas var pastāvēt amorfas fāzes veidā vai vairākās kristāliskās modifikācijās, no kurām var izdalīt trīs grupas: vielu polimorfās formas, kristālsolvātus un kokristālus. Kristālsolvāti ir cietas vielas, kas veidojas šķīdinātāju fizikālķīmiskā mijiedarbībā ar cietas vielas molekulām vai joniem, šķīdinātāja molekulām iekļaujoties noteiktās pozīcijās kristāliskajā struktūrā, ko parasti var aprakstīt ar simetrijas elementu palīdzību. Vispārīgā veidā kristālsolvātu veidošanos no farmaceitiskajām vielām var attēlot ar vienādojumu (1.1.):



Mainoties ārējiem apstākļiem, solvāti var pārveidoties par citām cietas vielas modifikācijām. Piemēram, solvātu desolvatācijā var veidoties bezsolvāta polimorfās formas, pie tam šajā gadījumā novērota arī tādu bezsolvāta formu veidošanās, kuras nav izdevies iegūt ar citām metodēm. Veicot kristālsolvātu pārkristalizāciju no šķīdinātājiem kopā ar citu vielu, ir iespējama kokristālu veidošanās, kuros pastāv fizikālķīmiska mijiedarbība starp divu cietu vielu (standartapstākļos) molekulām, atomiem vai joniem, kas veido kopīgu kristālisko režģi [2]. Vecākā literatūrā kristālsolvātus un kokristālus uzskatīja par vielas pseidopolimorfajām formām, jo, atšķirībā no polimorfajām formām, tām var būt atšķirīgs ķīmiskais sastāvs, piemēram, šķīdinātāja molekulu skaits [3,4]. Mūsdienās solvātus iesaka saukt par solvatomorfēm [5].

Ilgstoši karsējot vai mehāniskas iedarbības, parasti beršanas, rezultātā no kristālsolvātiem veidojas cietvielas amorfā fāze (piemēram, azitromicīna un kalcija fenoproprēna gadījumā [3,4]), kas, savukārt, var tālāk veidot amorfus vai kristāliskus solvātus. Amorfiem solvātiem raksturīgs ir mainīgs (nestehiometrisks) sastāvs, kamēr starp kristāliskajiem solvātiem ir gan stehiometriski, gan nestehiometriski savienojumi [6]. Dažkārt kā cietvielas formas atzīmē arī sāļus, taču tos nav iespējams iegūt no pārējām cietvielas fāzēm, neveicot ķīmiskās reakcijas. Tomēr FAV sāļiem ir ārkārtīgi liela nozīme, jo vairumā gadījumu tie izceļas ar labāku šķīdību ūdenī kā pašas FAV [7].

Visiem kristālisko vielu veidiem ir iespējams polimorfisms, tas ir, viela ar vienādu ķīmisko sastāvu kristalizējas vairākos atšķirīgas struktūras kristālos. Polimorfisma parādība izplatītāka ir bezsolvāta formām, retāk tā novērojama arī kristālsolvātiem [8].

**Metodes solvātu iegūšanai.** Pilnīgāk ir izstrādātas metodes hidrātu iegūšanai [6], kas veidojas: 1) visvienkāršākajā gadījumā – kristalizācijā no ūdens vai ūdeni saturošiem šķīdinātājiem; atdzesējot karstu ūdens šķīdumu, parasti veidojas hidrāts ar maksimālo ūdens saturu; 2) veicot FAV suspendēšanu ūdenī; 3) veicot FAV paraugu izturēšanu apstākļos ar paaugstinātu relatīvo mitrumu; 4) saberžot FAV paraugu ūdens klātbūtnē. Citu šķīdinātāju solvātu iegūšanai metodes ir līdzīgas, papildus var atzīmēt, ka bieži novēro solvātu veidošanos, veicot šķīdinātāju apmaiņu, pārkristalizējot jau iegūtus solvātus no cita šķīdinātāja [6]. Minēto metodi plaši izmanto izostrukturālo [9] un jaukto solvātu iegūšanai. Parasti jaukta tipa solvāti veidojas ar diviem šķīdinātājiem, kuriem ir savstarpēji salīdzināmas polaritātes. Zināmi arī gadījumi, kad

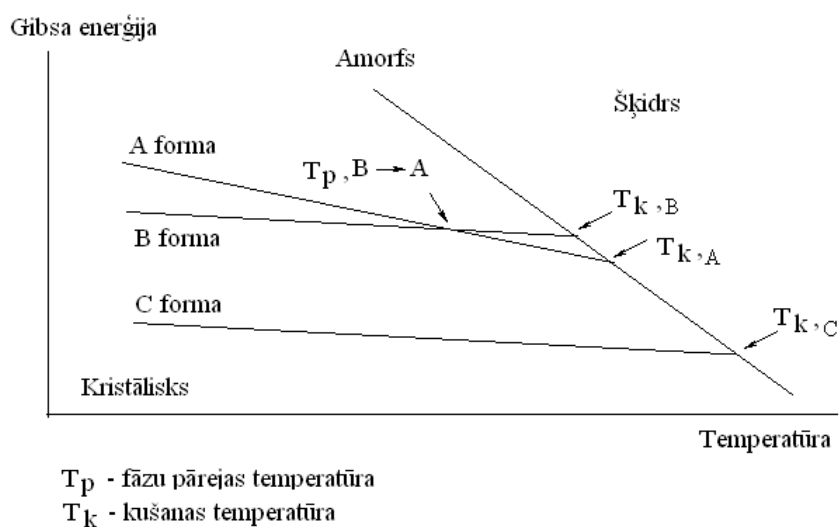
viens no diviem šķīdinātājiem ir nepieciešams, lai stabilizētu kristālisko struktūru, aizpildot tajā brīvās vietas [6], bet otrs saistās atlikušajos tukšumos starp FAV un šķīdinātāja molekulām.

### 1.1. Kristālisko formu termodinamika

Kristāliskās formas farmaceitiskajiem preparātiem viena no otras atšķiras ne tikai ar atomu izvietojumu kristālos, līdz ar to arī ar starpmolekulāro iedarbību, kristālu formu, blīvumu, termodinamisko stabilitāti, kušanas temperatūru, optiskajām īpašībām, šķīdību, šķīšanas ātrumu un bioloģisko aktivitāti. Reizēm dažādām kristāliskajām formām atšķiras tikai šķīšanas ātrums. Taču tas farmakoloģiskajā praksē ir ļoti nozīmīgs, jo medikamentam organismā esošais receptors ir jāsasniedz konkrētā brīdī.

Kā jau minēts, vielas kristāliskās formas savā starpā atšķiras ar termodinamisko stabilitāti, kas mainās atkarībā no ārējiem apstākļiem. Ja viela veido kristālsolvātus, tad kristālisko modifikāciju stabilitāti ietekmē arī šķīdinātāja tvaiku spiediens un šķīdinātāja daba.

Attēlā 1.1. dota iedomātas vielas Gibbsa enerģijas – temperatūras diagramma. Kristāliskās formas A, B, C ir termodinamiski stabilākas (ar zemāku Gibbsa enerģiju) par amorfo fāzi. Tas skaidrojams ar to, ka kristāliskajā fāzē starp molekulām (atomiem) ir mazāks attālums un sistēma samazina savu blīvumu, kā arī starp atomiem pastāv mijiedarbības (pievilkšanās un atgrūšanās spēki) visos trijos telpas virzienos.



**1.1.att. Vielas Gibbsa enerģijas – temperatūras diagramma, kur forma C ir termodinamiski stabila visā temperatūru diapazonā līdz kušanas temperatūrai, A un B ir metastabilās formas, kas var pāriet viena otrā, mainoties temperatūrai; kāda no apskatītajām formām var būt arī kristālsolvāts**

No termodinamikas viedokļa kristālisko formu sistēmas iedala monotropiskās un enantiotropiskās sistēmās. Šīs sistēmas apraksta ar enerģijas – temperatūras un spiediena – temperatūras diagrammām [10].

Pastāv iespēja, ka no nestabilākās kristāliskās modifikācijas radīsies stabilākā, kuras Gibbsa enerģija ir mazāka. Lai šī pārvērtība notiktu, nepieciešams pārvarēt aktivācijas enerģijas barjeru.

To var izdarīt divos veidos: mainot temperatūru vai šķīdinātāja tvaiku spiedienu. Aktivācijas enerģiju būtiski samazina vēlamās formas kristālu aizmetņu ievadīšana reakcijas maisījumā [11].

**Enantiotropija.** Ja divu kristālisko formu sistēmā tās abas ir stabilas katrā kādā noteiktā temperatūru intervālā, tad tās sauc par enantiotropiskām sistēmām un šādu divu cietu fāžu sistēmu – par enantiotropisku. Šādā sistēmā iespējama atgriezeniska pāreja starp divām cietajām fāzēm un eksistē noteikta formu pārejas temperatūra – brīvo enerģiju līknes krustojas pirms kušanas vai desolvatācijas temperatūras [8]. Kušanas temperatūru definē kā temperatūru, kurā Gibbsa enerģijas izobāra krusto šķidrās fāzes Gibbsa enerģijas izobāru.

1.1. attēlā parādītās vielas A un B formas ir saistītas enantiotropiski. Pārejas punktā abiem polimorfem ir vienādas brīvās enerģijas – tās ir līdzsvarā. Temperatūrās, kas ir zem pārejas punkta, polimorfs B ir stabils cietā fāzē, jo tā brīvā enerģija ir mazāka nekā polimorfam A, tātad šajās temperatūrās kristāliskā (polimorfā) forma A var pārvērsties par formu B. Attiecīgi temperatūrās, kas ir virs pārejas punkta, stabila cietā fāze ir polimorfam A, jo tā brīvā enerģija šajā intervālā ir mazāka nekā polimorfam B, tātad šajās temperatūrās polimorfs A var pārvērsties par polimorfo (kristālisko) formu B [6].

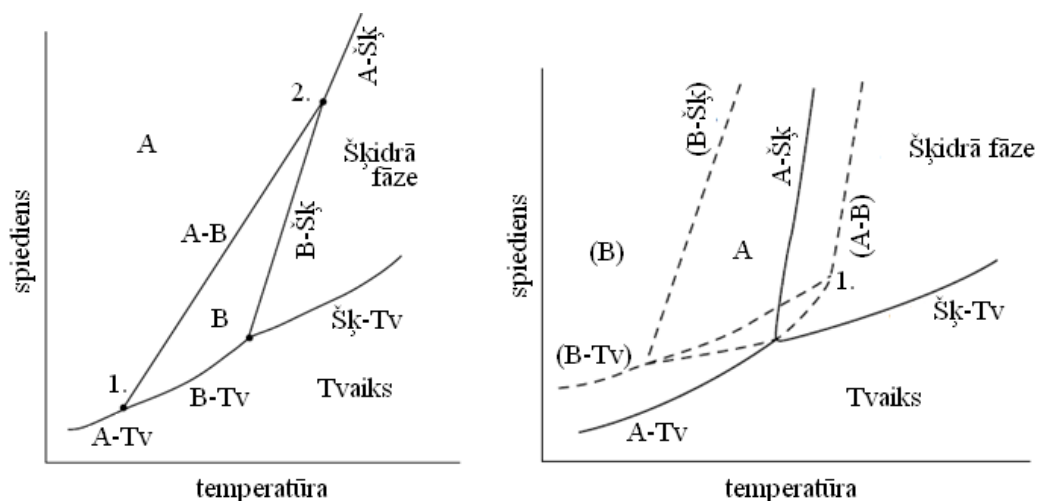
**Monotropija.** Ja divu kristālisko formu sistēmā tikai viena forma ir stabila temperatūrās, kas ir zemākas par kušanas temperatūru, un otra kristāliskā forma ir nestabila šajā temperatūru intervālā, tad apskatītā kristālisko formu sistēma ir monotropiska. 1.1. attēlā parādītās vielas A un C formas, kā arī B un C formas savstarpēji ir saistītas monotropiski, kur C forma ir termodinamiski stabilāka visā temperatūru intervālā līdz kušanas temperatūrai [6].

Monotropiskā sistēmā vienmēr pastāv varbūtība, ka kristālisko formu maisījumā šīs formas pārvērtīsies par termodinamiski stabilāko formu, tomēr pāreja sistēmā cietā fāze – cietā fāze norisinās tikai tādos apstākļos, ja ir pietiekama enerģija aktivācijas enerģijas barjeras pārvarēšanai. Gadījumā, ja enerģija nav pietiekama, nestabilā fāze var pastāvēt praktiski neierobežotu laiku (metastabilais stāvoklis). Monotropiskā sistēmā pārejas punkts  $T_p$  ir virtuāls fāžu pārejas punkts, jo tas atrodas augstāk par abu kristālisko formu kušanas temperatūrām un realitātē netiek sasniegts [6].

Zināšanas par kristālisko formu termodinamiskajām īpašībām ir īpaši svarīgas farmaceitiskajā rūpniecībā, jo dod iespējas izvērtēt optimālos glabāšanas apstākļus, kā arī riskus (iespējamās kristālisko formu pārvērtības, mainoties temperatūrai un/vai gaisa mitrumam) [12,13].

1.2. attēlā dotas spiediena – temperatūras (stāvokļa) diagrammas vienkomponenta kristālisko formu sistēmai. Enantiotropijas gadījumā novēro, ka eksistē fāžu līdzsvara stāvoklis  $C_A-C_B$  un katrai kristāliskajai formai ir noteikts stabilitātes apgabals. Sistēmā ir divi trīskāršie punkti, trīskāršais punkts Nr.1 raksturo līdzsvaru starp cietvielas polimorfem A un B un tvaiku, bet trīskāršais punkts Nr.2 raksturo līdzsvaru starp polimorfem A un B un šķidro fāzi. Apgabalā zem trīskāršā punkta Nr.1 polimorfam A ir zemāks tvaika spiediens un tas ir līdzsvarā ar tvaika

fāzi. Virs trīskāršā punkta Nr.1 līdzsvarā ir polimorfs B un vielas tvaiks. Zem trīskāršā punkta pastāv līdzsvars starp polimorfo formu B un šķidro fāzi, virs šī punkta līdzsvarā ir forma A un šķidrā fāze. Starp abiem trīskāršajiem punktiem ir līdzsvars starp polimorfiem A un B [6].



1.2. att. Enantiotropiskas (pa kreisi) sistēmas un monotropiskas (pa labi) sistēmas spiediena – temperatūras diagrammas. Nepārtrauktās līnijas atbilst stabilajām fāzēm, pārtrauktās – metastabilajām fāzēm.

Apzīmējumi: A, B – polimorfās formas (cietā fāze), Šķ – šķidrā fāze, Tv – tvaika fāze, 1,2 – trīskāršie punkti [6]

Monotropiskas sistēmas gadījumā polimorfajai formai B nav termodinamiskās stabilitātes apgabala, tā visā temperatūras diapazonā līdz kušanas temperatūrai ir metastabila. Šādai formu sistēmai trīskāršais punkts Nr.1 nav ar noteiktu vērtību un eksperimentāli nekad netiek sasniegts, jo abu polimorfo formu kušanas temperatūras ir zemākas par trīskāršā punkta vērtību.

Lai novērtētu polimorfo formu sistēmas kā monotropiskas vai enantiotropiskas, var piemērot vairākas likumsakarības [6,13], kas apkopotas 1.1. tabulā. **Fāžu pārejas entalpijas likums.** Ja endotermiska fāžu pāreja novērojama konkrētā temperatūrā, tad divi polimorfi ir saistīti enantiotropiski, savukārt, ja novērojama eksotermiska fāžu pāreja, tad abi polimorfi ir saistīti monotropiski. Bieži polimorfu pārejas ātrums ir pārāk mazs, lai precīzi varētu izmērīt pārejas entalpiju, tādēļ tā vietā var piemērot kušanas siltuma likumu, kur izmanto polimorfu kušanas siltumu starpību [13].

**Kušanas siltuma likums.** Ja polimorfam ar augstāku kušanas temperatūru ir zemāks kušanas siltums, tad divi polimorfi ir enantiotropiski saistīti, pretējā gadījumā sistēma ir monotropiska. Analizējot promocijas darba rezultātus, secināts, ka gadījumā, ja analizējamās formas ir divi solvāti ar vienu un to pašu šķīdinātāju un stehiometrisko sastāvu, kas dehidratējas par vienu un to pašu kristālisko formu, tad var salīdzināt šo formu dehidratācijas temperatūras un dehidratācijas entalpijas. Ja solvātam ar augstāku dehidratācijas temperatūru ir lielāka dehidratācijas entalpija, tad minētie solvāti ir saistīti monotropiski.

**Kušanas entropijas likums.** Ja polimorfam ar augstāku kušanas temperatūru ir zemāka kušanas entropija, tad divi polimorfi ir enantiotropiski saistīti. Kušanas entropiju izsaka kā kušanas siltuma un kušanas temperatūras attiecību.

1.1. tabula

**Sakarības starp divu polimorfu formu fizikālajiem parametriem enantiotropisku un monotropisku sistēmu gadījumā. (Forma A ir ar augstāku kušanas temperatūru nekā forma B) [13]**

Enantiotropijas gadījumā	Monotropijas gadījumā
Pārejas temperatūra < kušanas temperatūra formai A	Pārejas temperatūra > kušanas temperatūra formai A
Formas A stabilitātes temperatūra > pārejas temperatūra	Forma A stabila visā temperatūru intervālā
Formas B stabilitātes temperatūra < pārejas temperatūra	
Atgriezeniska formu pāreja	Neatgriezeniska formu pāreja
Formas A šķīdība ir lielāka zem pārejas temperatūras	Šķīdība formai A vienmēr ir zemāka kā formai B
Formas A šķīdība zemāka virs pārejas temperatūras	
Pāreja no formas B uz formu A ir endotermiska	Pāreja no formas B par formu A ir eksotermiska
$\Delta H_f^A < \Delta H_f^B$	$\Delta H_f^A > \Delta H_f^B$
Smaile IS spektrā formai A ir pie lielākiem viļņu skaitļiem nekā formai B	Smaile IS spektrā formai A ir pie mazākiem viļņu skaitļiem nekā formai B
Blīvums formai A < blīvums formai B	Blīvums formai A > blīvums formai B

**Siltumkapacitātes likums.** Divu polimorfu sistēma ir enantiotropiska, ja polimorfam ar augstāku kušanas temperatūru ir arī augstāka siltumkapacitāte dotajā temperatūrā. Savukārt, ja sistēma ir monotropiska, tad polimorfam ar augstāku kušanas temperatūru ir zemāka siltumkapacitāte. Tā kā dažādiem polimorfiem ir līdzīgas siltumkapacitātes (to noteikšanas kļūdu robežās), tad siltumkapacitātes likuma pielietošana ir ierobežota [13].

**Blīvuma likums.** Sistēmās, kurās neveidojas ūdeņraža saites, 0K temperatūrā stabilākajam polimorfam ir vislielākais blīvums, jo tā molekulās ir stiprāki iekšmolekulārie van der Vālsa spēki. Pamatojoties uz šo likumu, ciešākai kristālu struktūrai ir zemāka brīvā enerģija, tomēr dažos gadījumos starpmolekulārās ūdeņraža saites kompensē van der Vālsa enerģijas zudumus un stabilizē zema blīvuma polimorfus [13].

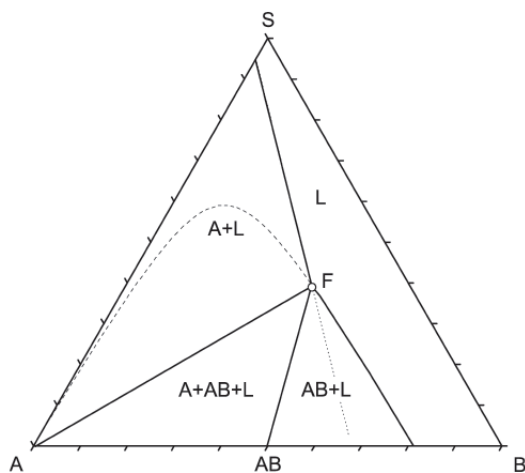
**IS starojuma likums.** Ja kristālam, kurā veidojas ūdeņraža saites, pirmā absorbcijas josla IS spektrā ir novērojama pie lielākām frekvencēm (viļņa skaitļiem) nekā otrai modifikācijai, tad minētajai formai ir lielāka entropija, un tas nozīmē, ka kristāls ir nesakārtotāks un līdz ar to –

mazāk stabils [13]. Šo likumu praktiski var lietot, nosakot formu stabilitāti zemās temperatūrās, bet, tā kā analīzei tiek izmantota tikai pirmā absorbcijas josla, ir novērojamas atkāpes no šī likuma [13].

Ja sistēmā ir vairākas kristāliskās modifikācijas, tad likumus monotropijas noteikšanai var pielietot jebkurām divām kristāliskajām formām [13]. Sakarības starp kristālisko formu fizikālajiem parametriem monotropisku un enantiotropisku sistēmu gadījumā parādītas 1.1. tabulā.

Vielu fāžu pārejas var iedalīt pirmās un otrās kārtas pārejās, kur praktiski visas FAV kristālisko formu pārejas ir pirmās kārtas. Saskaņā ar P.Erenfesta klasifikāciju (1933) pirmās kārtas fāžu pārejas ir tādas, kurās pārejas punktā abu līdzsvarā esošo stāvokļu molārās Gibbsa enerģijas ir vienādas, bet atšķiras atvasinājumi, piemēram, īpatnējā siltumietilpība, blīvums u.c. [14,15]. Tādējādi abas fāzes var eksistēt vienlaicīgi līdzsvara apstākļos (fāžu pārejas temperatūrā), bet, nedaudz mainoties ārējiem apstākļiem (temperatūrai, spiedienam, magnētiskajam laukam u.c.), tās var pāriet viena otrā, piemēram, karsējot cēzija hlorīdu 752 K temperatūrā, notiek kristāliskās struktūras maiņa no primitīvās CsCl tipa kristāliskās struktūras uz skaldņcentrējuma NaCl struktūru [15]. Pirmās kārtas fāžu pārejas norisinās ar siltuma uzņemšanu vai izdalīšanu, bet maisījuma temperatūra fāžu pārejas laikā saglabājas konstanta.

Augstāku kārtu fāžu pārejas ir tādas, kurās molārās Gibbsa enerģijas un tās (n-1) kārtas atvasinājums ir nepārtraukts, bet n-tās kārtas atvasinājums pēc temperatūras un spiediena fāžu pārejas punktā ir pārtraukta funkcija [15]. Piemērs otrās kārtas fāžu pārejām ir dzelzs magnetizācija.



**1.3.att. Stāvokļa diagramma, ko veido ciets savienojums A, šķidrums B un to savstarpēji veidots savienojums AB, cits šķīdinātājs S (apzīmējums L atbilst šķidrajai fāzei) [16]**

Gadījumā, ja, analizējot līdzsvarā esošu maisījumu sastāvu starp dažādām fāzēm, ir atrodami vairāk kā divi stāvokļi, tad tas parasti norāda uz vairāku komponentu sistēmu. Par šādām vairākkomponentu sistēmām arī jāuzskata vielas bezsolvāta forma un solvatētā forma, jo šajā gadījumā komponenti ir vismaz divi – analizējamā viela un šķīdinātājs. Komponentu skaita palielināšanās nosaka to, ka šādā gadījumā visu līdzsvaru attēlošanai ir nepieciešams konstruēt



telpisku stāvokļa diagrammu, dažos gadījumos var izlīdzēties arī ar Gibbsa-Rozeboma trijstūrī, kurā attēlo maisījumā esošās fāzes [16,17]. No tā var izvairīties gadījumā, ja viens no parametriem, piemēram, šķīdinātāja tvaiku spiediens visa eksperimenta gaitā ir konstants (eksperimenti, piemēram, tiek veikti pie noteikta relatīvā gaisa mitruma istabas temperatūrā) [6]. Vairākkomponentu sistēmas stāvokļa diagrammas piemērs parādīts 1.3. attēlā. Šajā diagrammā A ir cieta viela (piem., FAV), B šķidrums (piem., šķīdinātājs), bet AB šo vielu savstarpēji veidots savienojums – solvāts, S – cits sistēmai pievienotais šķīdinātājs (piem., ūdens). Ar pārtraukto līniju dota savienojuma A šķīdības līkne [17].

Solvātu gadījumā parasti konstruē stāvokļa diagrammas atkarībā no šķīdinātāja tvaiku spiediena un temperatūras. Tādējādi šīs diagrammas dod iespēju raksturot līdzsvarus starp solvāta un bezsolvāta formām [18]. Vienkāršākā ir šādu diagrammu konstruēšana hidrātu gadījumā, jo ūdens tvaika spiedienu var nodrošināt ar dažādām metodēm. Kā populārākās metodes noteikta ūdens tvaika spiediena nodrošināšanai minamas: 1) dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumi (tvaika spiediens mainās atkarībā no sērskābes masas daļas, kas nedaudz var mainīties arī eksperimenta norises laikā); 2) piesātināti sāļu šķīdumi (ūdens tvaika spiediens atkarīgs no sāls koncentrācijas šķīdumā, kas eksperimenta laikā tiek nodrošināta konstanta) [19]; 3) mitruma kameras [20].

Plašāk apskatīta ir stehiometrisko solvātu termodinamika, kam ir tendence pakļauties vienam un tam pašam principam, kur līdzsvara konstante, kas formāli apraksta  $A(\text{ciets}) + m\text{H}_2\text{O} \rightarrow A \cdot m\text{H}_2\text{O}$ , tiek definēta kā:

$$K_h = \frac{a[A \cdot m\text{H}_2\text{O}(\text{ciets})]}{a[A(\text{ciets})] \cdot a[\text{H}_2\text{O}]^m} \quad (1.2.)$$

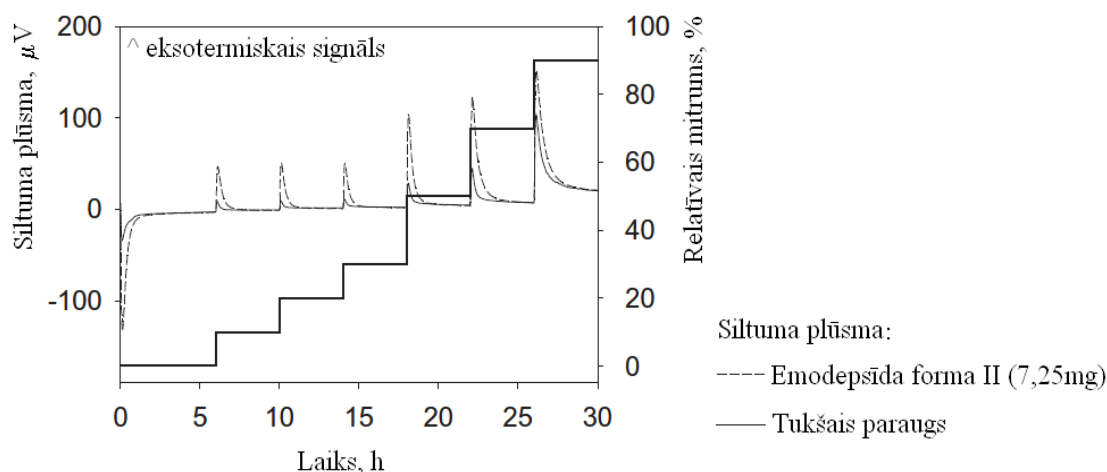
kur  $a[A \cdot m\text{H}_2\text{O}(\text{ciets})]$  un  $a[A(\text{ciets})]$  attiecīgi hidrāta un bezūdens formas aktivitātes cietā fāzē. Ja ūdens aktivitāti izsaka kā ūdens tvaika parciālo spiedienu  $p/p_s$ , tad vienādojumu (1.3) var pārveidot kā:

$$p/p_s = a[\text{H}_2\text{O}] = \left( \frac{a[A \cdot m\text{H}_2\text{O}(\text{ciets})]}{a[A(\text{ciets})] \cdot K_h} \right)^{1/m} \quad (1.3.)$$

Attiecība  $p/p_s$  ir relatīvais gaisa mitrums. Vienādojums (1.3.) parāda, ka pastāv sakarība starp hidratētās (solvatētās) formas un bezsolvāta līdzsvaru, un to ietekmē šķīdinātāja tvaiku spiediens. Tā arī ir būtiska atšķirība starp solvātu un bezsolvāta formu līdzsvaram [6].

Nestehiometrisko solvātu gadījumā sastāvu parasti nosaka ar termiskajām analīzes metodēm [21,22]. Ērtākais literatūrā aprakstītais variants nestehiometrisko hidrātu raksturošanai ir to izturēšana noteikta mitruma apstākļos un siltuma plūsmas izmaiņu mērīšana. Šāda metode angļu valodā izdotajā zinātniskajā literatūrā pazīstama ar apzīmējumu "*perfusion calorimetry*". Vispirms paraugi tiek dehidratēti, tos karsējot sausa slāpekļa plūsmā, pēc tam pakāpeniski tiek palielināts ūdens tvaika spiediens un sekots līdzī FAV sastāva izmaiņām. Līdzīgā veidā var

pakāpeniski palielināt arī citu šķīdinātāju tvaiku saturu un tad sekot atbilstošo solvātu veidošanās procesam [21]. 1.4. attēlā parādīta veterinārijā izmantota preparāta emodepsīda hidratācija, mērot siltuma plūsmas izmaiņas pieaugoša relatīvā mitruma apstākļos. Solvāta sastāvu var novērtēt pēc siltumefekta izmaiņām, salīdzinot tās parauga un tukša analizējamā kausiņa gadījumā.



1.4.att. Emodepsīda formas II (nestehiometriskais hidrāts) siltuma plūsmas līknes 25°C temperatūrā atkarībā no relatīvā gaisa mitruma [21]

## 1.2. Solvātu veidošanās molekulārie aspekti un kristāliskā struktūra

Šķīdinātājs ar cieto vielu var saistīties dažādos veidos. Vienkāršākais veids ir tā adsorbēcija uz virsmas. Šāds šķīdinātāja saistīšanās veids ir atgriezenisks, un, mainoties ārējiem apstākļiem, (temperatūrai) viegli norisinās šķīdinātāja izdalīšanās no vielas. Otrs veids ir šķīdinātāja molekulu ieslēgumi kristāliskajā fāzē. Abos minētajos veidos starp šķīdinātāju un FAV notiek tikai fizikāla mijiedarbība. Šo abu saistību veidā pievienotais šķīdinātāja daudzums gan parasti nesastāda vairāk par 0,5% (masas daļās) no FAV masas un veido tā sauktos atlikušos šķīdinātājus, kas ražošanas procesā paliek FAV sastāvā pēc kristalizācijas. Ja adsorbētā veidā ir saistīts ūdens, tad to dēvē par higroskopisko mitrumu [23]. Šādos gadījumos šķīdinātāja un cietās vielas īpašības būtiski nemainās. Trešais mijiedarbību veids ir šķīdinātāja kristalizēšanās kopā ar cieto vielu, pēc tam šķīdinātājs ir ieslēgts vielas kristāliskajā struktūrā, un starp to un FAV molekulām darbojas starpmolekulārie spēki, tādējādi rodas vielas solvāti.

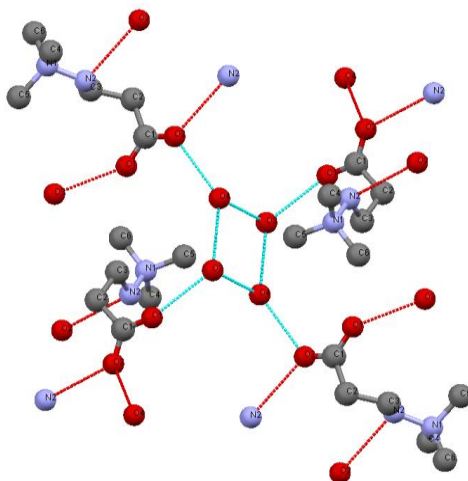
Veidojoties solvātiem, FAV termodinamiskā stabilitāte pieaug, jo šķīdinātāja molekulas parasti mijiedarbojas ar aktīvo vielu, radot spēcīgākas starpmolekulārās mijiedarbības nekā vairumam FAV molekulu savā starpā. Tādējādi var izskaidrot solvātu veidošanos gadījumos, ja vien ir pieejams šķīdinātājs, piemēram, daudzas FAV gaisa mitruma ietekmē veido kristālhidrātus, jo ūdens molekulas stabilizē to kristālisko struktūru, nodrošinot papildus saites starp vielu molekulām.

Mūsdienās ir izstrādātas vairākas datorprogrammas, kas nodrošina iespēju paredzēt vielas polimorfās formas [24], taču iespējamo solvātu paredzēšana un apraksts ar šīm programmām

sagādā grūtības [25]. Tas skaidrojams ar daudzu faktoru ietekmi uz solvātu veidošanos, kas jāņem vērā aprēķinos, piemēram, izmantotais šķīdinātājs, šķīdinātāja aktivitāte, temperatūra un kristalizācijas veids [26]. Solvātu veidošanos var paredzēt, ja ievēro, ka solvāti veidojas gadījumos, ja molekulās ir nevienmērīgs donoru un akceptoru sadalījums. Tādā gadījumā šķīdinātāja molekulas, veidojoties solvātam, izlīdzina donoru un akceptoru daudzumu kristāliskajā struktūrā [27].

Literatūrā [28] aprakstīta 1,3,5-benzol-tri(4-piridīn)karboksiamīda solvātu veidošanās. Savienojuma molekulā ir seši protonu akseptori un trīs protonu donori. Lai šo atšķirību kompensētu, kristāliskajā struktūrā tiek iekļautas šķīdinātāja molekulas. Konstatēta divu monohidrātu veidošanās, kas no struktūras viedokļa atšķiras ar karboksiamīda molekulu slāņu novietojumu. Abi šie monohidrāti ir arī piemērs kristālsolvātu polimorfismam, kas ir salīdzinoši reta parādība. Konstatēta arī karboksiamīda metanola solvāta veidošanās (attiecībā 1 trikarboksiamīds · 3 MeOH), kas istabas temperatūrā ir nestabils un atkarībā no apstākļiem pārvēršas par vienu no diviem monohidrātiem.

Līdzīga situācija novērojama aprakstītajām [29] 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) propionāta (mildronāta) kristāliskajām formām. Minētās FAV molekulā ir trīs protonu akseptori un viens to donors, kā rezultātā, lai stabilizētu kristālisko struktūru, veidojas mildronāta dihidrāts, kas ir istabas temperatūrā termodinamiski stabilā forma. 1.5. attēlā parādīta hipotētisko ūdeņraža saišu veidošanās 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) propionāta dihidrāta kristāliskajā struktūrā.

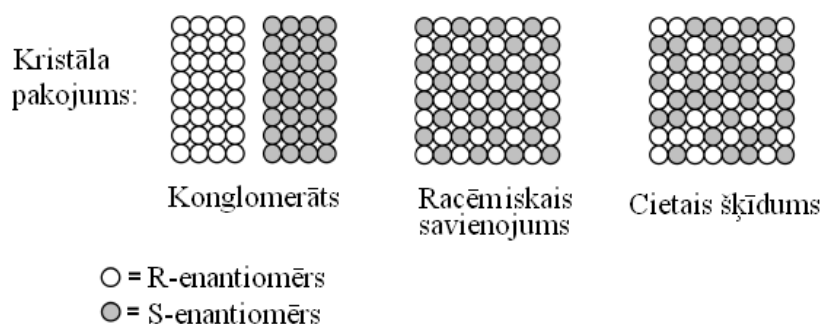


1.5.att. Hipotētiskās ūdeņraža saites 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta struktūrā (ūdens molekulas saistās ar karboksilgrupu O4–H··O2 un O3–H··O1; iespējama arī savstarpēja saistība starp ūdens molekulām un iekšmolekulārās ūdeņraža saites FAV molekulā) [29]

**Kristāliskā struktūra.** Aptuveni trešā daļa FAV kristalizējas  $P2_1/c$  simetrijas grupā, kamēr plaši izplatītas ir arī  $P2_12_12_1$ ,  $P2_1$  un  $P\bar{1}$  grupas. Hidrātu gadījumā izplatītākā ir  $P2_12_12_1$  (aptuveni  $\frac{1}{4}$  daļa visu FAV hidrātu) simetrijas grupa, kamēr iepriekš minētās arī ir plaši sastopamas [6].

Daudzas no farmaceitiski aktīvajām vielām ir optiski aktīvas, un medicīniskās iedarbības ziņā ir iespējamas trīs situācijas: 1) vēlamā farmaceitiskā iedarbība piemīt tikai vienam no enantiomēriem, bet otrs izomērs ir nevēlams (piemēram, talidomīds, kura R izomērs darbojas iemidzinoši, bet S izomērs ir teratogēns [30]); 2) ārstnieciskās īpašības piemīt vienam no izomēriem, bet nav novērota otra enantiomēra kaitīga iedarbība (piemēram, opiāti [30]); 3) ārstnieciskās īpašības piemīt abiem izomēriem. Pēdējā situācija novērota šajā darbā pētītajam savienojumam flekainīda acetātam [31]. Minētajā otrajā un trešajā gadījumā FAV bieži izmanto racēmisko maisījumu veidā.

Kristalizējoties racemātiem, var notikt spontāna izomēru sadalīšanās, veidojoties racēmiskajam konglomerātam, kas satur vienādu daudzumu S un R izomēru kristālus (konglomerāts ir optiski neaktīvs), bet katrs enantiomērs veido individuālus kristālus [32,33]. Pārējās iespējas ir racēmiskā savienojuma (literatūrā [34] piedāvāts nosaukt kā racēmisko fāzi) veidošanās, kas vienā kristāliskajā struktūrā satur abu enantiomēru molekulas. Novērota ir arī cieto šķīdumu veidošanās [34]. Kristālu pakojums visos trijos gadījumos shematiski parādīts 1.6. attēlā.

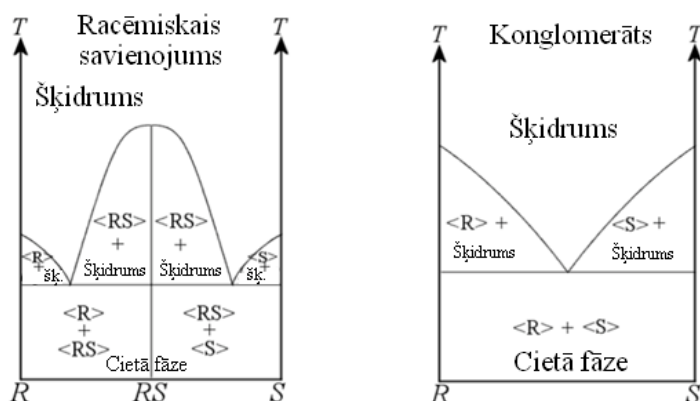


1.6. att. Kristālu pakojums racēmiskā savienojuma, konglomerāta un cietā šķīduma gadījumā [32]

Racēmisko savienojumu un racēmisko konglomerātu izšķiršanai lieto kalorimetrijas metodi, kurā salīdzina R un S izomēru divfāžu maisījuma kušanas temperatūras [33,35-37]. Gadījumā, ja veidojas racēmiskais savienojums, tad tā kušanas temperatūra parasti ir augstāka nekā tīriem enantiomēriem [33]. Savukārt racēmiskā konglomerāta gadījumā tā kušanas temperatūra ir zemāka par tīru enantiomēru kušanas temperatūrām [33,37]. Reti, bet var būt situācijas, kad veidojas metastabili racēmiskie savienojumi vai konglomerāti, kas nepakļaujas šīm likumsakarībām [35]. Shematiskas divkomponentu diagrammas konglomerāta un racēmiskā savienojuma gadījumā ir parādītas 1.7. attēlā.

Racēmiskie savienojumi parasti kristalizējas centrosimetrisku kristālu veidā, bet konglomerātiem šāda kristalizācija nav raksturīga. Konglomerāti, tāpat kā tīri enantiomēri, var kristalizēties tikai kādā no 1.2. tabulā minētajām 65 telpiskajām grupām. No šīm 65 grupām var izdalīt vēl 22, kuras tiek sauktas par enantiomorfām telpiskajām grupām. Ja viens no enantiomēriem kristalizējas vienā no šādām grupām, tad otrs enantiomērs kristalizēsies otrā pārī ietilpstošajā grupā (piemēram,  $P3_1$  un  $P3_2$  telpiskās grupas veido vienu pāri) [34,38]. Jāpiebilst arī,

ka ir iespējama ahirālu savienojumu kristalizēšanās optiski aktīvās elementāršūnās. Šādā gadījumā optiskā aktivitāte rodas no molekulu savstarpējā novietojuma kristāliskajā struktūrā [38]. Racēmiskā savienojuma gadījumā novērota hirālu molekulu kristalizācija tādās telpiskajās grupās, kurās elementāršūnai nepiemīt optiskā aktivitāte. Kā piemēru šādai situācijai var minēt meflohinīnija hidrogēnhlorīda hidrātu, kas kristalizējas C2/c telpiskajā grupā [39].



1.7. att. Divkomponentu sistēmas racēmiskā savienojuma un konglomerāta veidošanās gadījumā [37]

1.2. tabula

Telpiskās grupas, kurās ir iespējama optiski aktīvo vielu un racēmisko konglomerātu kristalizācija [38]

Kristālu klase (singonija)	Telpiskās grupas
triklīnā	P1
monoklīnā	P2, P2 <sub>1</sub> , C2
ortorombiskā	P222, P222 <sub>1</sub> , P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> , C222 <sub>1</sub> , C222, F222, I222, I2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
tetragonālā	P4, P4 <sub>1</sub> *, P4 <sub>3</sub> *, P4 <sub>2</sub> , I4, I4 <sub>1</sub> , P422, P42 <sub>1</sub> 2, P4 <sub>1</sub> 22*, P4 <sub>3</sub> 22*, P4 <sub>2</sub> 22, P4 <sub>2</sub> 2 <sub>1</sub> 2, P4 <sub>3</sub> 2 <sub>1</sub> 2*, P4 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2*, I422, I4 <sub>1</sub> 22
trigonālā	P3, P3 <sub>1</sub> *, P3 <sub>2</sub> *, R3, R32, P312, P321, P3 <sub>1</sub> 21*, P3 <sub>2</sub> 21*, P3 <sub>2</sub> 12*, P3 <sub>1</sub> 12*
heksagonālā	P6, P6 <sub>1</sub> *, P6 <sub>5</sub> *, P6 <sub>2</sub> *, P6 <sub>4</sub> *, P6 <sub>3</sub> , P622, P6 <sub>1</sub> 22*, P6 <sub>5</sub> 22*, P6 <sub>2</sub> 22*, P6 <sub>4</sub> 22*, P6 <sub>3</sub> 22
kubiskā	P23, P2 <sub>1</sub> 3, F23, I23, I2 <sub>1</sub> 3, P432, P4 <sub>2</sub> 32, P4 <sub>3</sub> 32*, P4 <sub>1</sub> 32*, F432, F4 <sub>1</sub> 32, I432, I4 <sub>1</sub> 32

\* enantiomorfas telpiskās grupas

### 1.3. Solvātu klasifikācija

Solvātus iedala pēc šķīdinātāja veida – izšķir hidrātus un solvātus ar organiskajiem šķīdinātājiem. Kristālhidrātu izdalīšanu atsevišķi no visa solvātu klāsta nosaka to lielā daudzveidība, jo novērots, ka kristālhidrātus veido aptuveni viena trešā daļa FAV [40]. Kristālhidrātu salīdzinoši biežo veidošanos nosaka fakts, ka ūdens brīvā veidā ir sastopams gaisā (gaisa mitrums) un kā piemaisījums ir vairākiem organiskajiem šķīdinātājiem. Ūdens molekulu iekļaušanos kristāliskajā struktūrā sekmē ūdens molekulu mazais izmērs un vairākas iespējas ūdeņraža saites veidošanā, jo ūdens molekula var būt gan protonu donors, gan to akceptors.

Literatūrā [41] minēts, ka aptuveni 33% organisko savienojumu veido hidrātus, kamēr citu šķīdinātāju iekļaušanās organisko vielu kristāliskajā struktūrā novērojama tikai ~10% gadījumu. Iespējamās arī situācijas, kad veidojas jaukta tipa solvāti, kuri satur ūdens molekulas un kādu organisko šķīdinātāju.

Papildus arguments hidrātu izdalīšanai no citu FAV solvātu klāsta ir ekonomiskie apsvērumi, jo organisko šķīdinātāju gadījumā vēl jāapskata iespējama toksiskums. Ūdens klātbūtne gaisā arī bieži nosaka, ka FAV uzglabāšanas apstākļos hidrāti ir termodinamiski stabilāka viela stāvoklis, bet organisko vielu solvāti ir metastabilas formas. Šķīdinātāja iespējamā toksiskuma dēļ farmācijas rūpniecības praksē parasti cenšas izvairīties no gatavo vielu lietošanas organisko solvātu veidā [42]. Metastabilo kristālisko formu gadījumā vienmēr pastāv risks notikt fāžu pārejai (piemēram, hidrāta veidošanās procesam). Dažkārt solvātu iegūšanai var izmantot arī vairāku šķīdinātāju maisījumus, kas tādējādi ļauj mainīt šķīdinātāju īpašības kā, piemēram, to savstarpējo šķīdību, polaritāti, ūdenraža saites veidošanās donora un akceptora īpašībām [6].

Lai arī organisko vielu solvāti jeb solvatomorfi ir mazāk nozīmīgi farmaceitiskajā praksē, tomēr tie ir svarīgi, jo: 1) solvāts var būt priekšpēdējā stadija ražošanas procesā; 2) solvātu veidošanās var izmantot FAV attīrīšanai; 3) solvātu kristālu morfoloģija var būt piemērota farmaceitiskajai ražošanai; 4) solvāti bieži ir vienīgās stabilās kristāliskās modifikācijas, kurām ir iespējams iegūt monokristālus; 5) solvāti var kalpot kā intelektuālais īpašums, tie ir patentspējīgi [4].

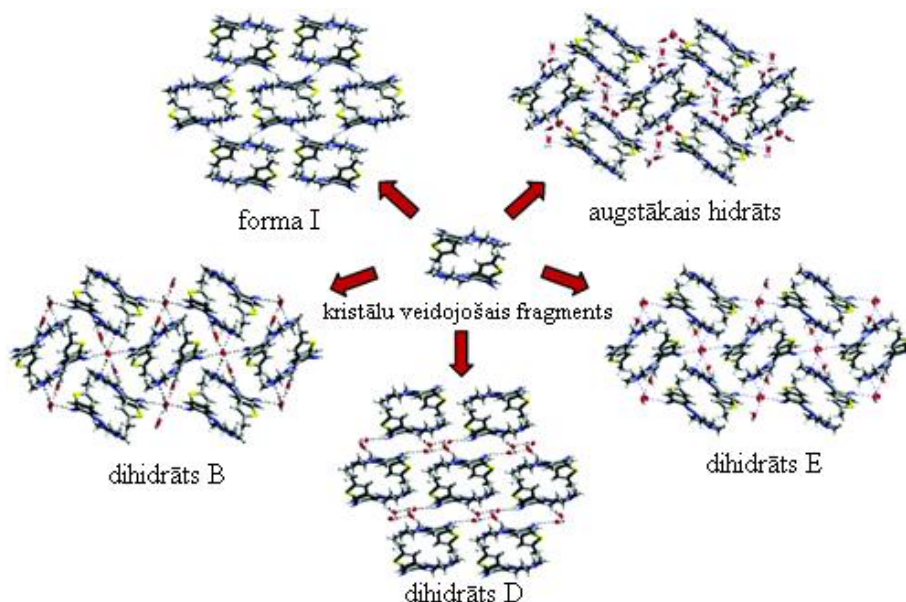
Otrs solvātu klasifikācijas veids (bez iedalījuma hidrātos un organisko vielu solvātos) ir pēc šķīdinātāja daudzuma uz vienu molu FAV – stehiometriskie solvāti ar noteiktu šķīdinātāja saturu un nestehiometriskie solvāti, kuros šķīdinātāja saturs viegli mainās atkarībā no ārējiem apstākļiem. Stehiometriskajos solvātos šķīdinātāja molekulu skaitam uz vienu formulvienību FAV nav jābūt veselam skaitlim, taču attiecībai ir jāsauglabājas nemainīgai neatkarīgi no solvāta veidošanās apstākļiem. Šķīdinātāja molekulas šajos solvātos ir nozīmīga kristāliskā režģa daļa, kas ir svarīga FAV molekulu savstarpējai saistībai. Stehiometrisko solvātu desolvatācijas rezultātā vienmēr veidojas jaunas kristāliskās struktūras vai amorfā fāze. Tipiskākie solvātu pārstāvji ir monosolvāti, bieži izplatīti ir arī solvāti, kas satur divas, trīs, 0,5 un 1,5 šķīdinātāju molekulas uz vienu FAV formulvienību (molekulu) [43,44].

Nestehiometriskie solvāti ir ieslēguma tipa savienojumi, kam veidojoties kristālu struktūra izmainās mazāk nekā stehiometrisko solvātu gadījumā, jo šķīdinātājs novietojas struktūrā esošajos kanālos. Parasti šādus solvātus veido molekulas, kuras nevar izveidot blīvu pakojumu. Šķīdinātāja un FAV attiecība šādos solvātos ir stipri atkarīga no šķīdinātāja tvaika spiediena un temperatūras [45].

Pēc šķīdinātāja molekulu novietošanās kristāliskajā struktūrā vielu kristālsolvātus sīkāk var iedalīt trīs grupās, kas savstarpēji atšķiras pēc saistības starp šķīdinātāja molekulām un FAV. Šie

veidi ir izolētas vietas solvāti, kanālu solvāti un metālu jonu asociātu solvāti. Plašāk šāda klasifikācija ir lietota hidrātu gadījumā [45], bet to var piemērot arī citu šķīdinātāju solvātiem.

Izolētas vietas solvātos šķīdinātāja molekulas nav saistītas savā starpā ar ūdeņraža saitēm, tas ir, starp tām nepastāv praktiski nekāda mijiedarbība. Piemērs vielai, kas veido izolētas vietas solvātus, ir paracetamols [45]. Pie izolētas vietas solvātiem pieder arī olanzapīna dihidrāta polimorfās formas, to struktūras parādītas 1.8. attēlā [46].



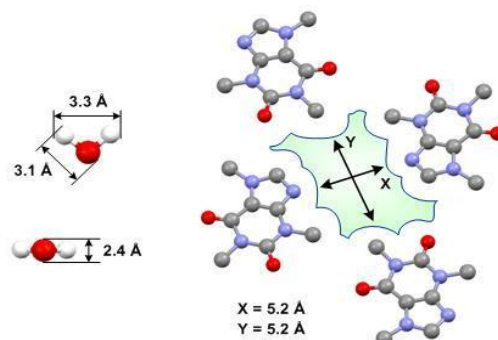
1.8. att. Olanzapīna dihidrātu, bezūdens formas un augstākā hidrāta kristāliskās struktūras fragmenti [46]

**Kanālveida solvātos** šķīdinātāja molekulas savā starpā saista ūdeņraža saites, un tās veido nepārtrauktas ķēdes, kas novietojušās kanālos, ko veido FAV molekulas. Šis hidrātu (solvātu) veids FAV ir ļoti izplatīts. Parasti kanālu diametrs "saimnieka" (šajā gadījumā FAV) kristāliskajā struktūrā ir 5-10 Å, kas ir pietiekami liels, lai tajā ievietotos šķīdinātāju molekulas [47,48]. Ūdens molekulas izmēri tiek vērtēti robežās ap 3 Å. 1.9. attēlā parādīts kofeīna molekulu novietojums ap kanālu, ko tā molekulas veido. Tālāk šajos kanālos ievietojas ūdens molekulas, un veidojas 4/5-hidrāts [47]. Vērtējot šāda tipa hidrātu lietošanas iespējas farmācijas rūpniecībā, jāsecina, ka tiem ir priekšrocības tādēļ, ka tās parasti ir vielas termodinamiski stabilākās formas, bet ir arī zināmi trūkumi, no kuriem kā galvenais ir jāmin to sastāva atkarība no ārējiem apstākļiem, kas farmaceitiskajam preparātam nav pieļaujams. No FAV kanālveida hidrāti pazīstami tādām vielām kā kofeīnam, teofilīnam, ampilīnam un citām vielām [47-49].

Lai identificētu kanālveida solvātus, ne vienmēr ir nepieciešams noteikt pilnu kristālisko struktūru. Šādus hidrātus var identificēt pēc pulvera difrakcijas ainām, jo dažādi hidratētā stāvoklī mainās starpplakņu attālumi, kas pulvera rentgendifraktogrammā izpaužas kā difrakcijas refleksu nobīdes [50].

Kanālveida solvāti ir interesanti arī no pētījumu viedokļa, jo nelielas struktūras parametru atšķirības var būtiski mainīt kristālhidrāta stabilitāti [50]. Ūdens molekulu saistības veids arī nav

viennozīmīgs, jo ūdens molekulas un "saimnieka" molekulu noteiktas funkcionālās grupas var būt saistītas ar ūdeņraža saitēm (teofilīna monohidrāts [51]) vai arī ūdens molekulas var būt izvietotas haotiski (minētais kofeīna 4/5-hidrāts [6]). Tam izskaidrojums ir atšķirīgs kanālu izmērs kofeīna un teofilīna kristālhidrātu molekulās, kur kofeīnam gadījumā kanālu izmērs ir lielāks.



**1.9. att. Kofeīna molekulu izvietojums apkārt to veidotajam kanālam, norādīti arī kanāla un ūdens molekulu izmēri [47]**

No kanālveida solvātu (hidrātu) klāsta dažkārt izdala paplašinātu kanālu solvātus, planāros solvātus vai dehidratētus solvātus (desolvāti), kas ir bezsolvāta formas ar līdzīgu kristālisko struktūru kā solvātiem.

**Paplašinātu kanālu** solvātiem raksturīga spēja uzņemt papildus šķīdinātāja molekulas. Hidratācijas vai dehidratācijas procesos paplašinātu kanālu hidrātu kristāliskais režģis var attiecīgi izplesties vai sarauties. Tādējādi atkarībā no ūdens satura kristāliskajā struktūrā mainās vielas režģa parametri [6,48], šādi hidrāti parasti ir nestehiometriski.

**Planāros solvātos** šķīdinātāja molekulas ir lokalizējušās divdimensionālā kārtībā – planāri. Kā piemēru var minēt ibuprofēna nātrija sāls dihidrātu [6].

**Desolvatētus solvātus jeb izomorfos desolvātus** var pieskaitīt pie jebkura no iepriekš minētajiem veidiem, tomēr biežāk novērojama to veidošanās no kanālveida solvātiem. Šajā fāzē kristāliskā struktūra saglabājas, taču, aizejot šķīdinātāja molekulām, samazinās tās blīvums [6].

**Jonu asociātu solvāti.** Jonu asociātu solvātus parasti veido ūdens molekulas, kas ir novietojušās apkārt metāla jonam, veidojot koordinētu sistēmu. Metāla – ūdens mijiedarbība ir ļoti spēcīga, tādēļ jonu asociātu hidrātu dehidratācijas temperatūras, salīdzinot ar citiem hidrātiem, ir ļoti augstas. Šo hidrātu sadalīšanās temperatūras ir tuvas neorganisko kristālhidrātu sadalīšanās temperatūrām. Kā piemēru var minēt kalcija kalteridolu [6].

Solvātu, pamatā hidrātu, klasifikācijai var izmantot arī ūdeņraža saišu enerģijas [6,18], tomēr šajā gadījumā problēmas sagādā šīs enerģijas noteikšanai. Lai atbildētu uz minēto jautājumu, nepieciešama kristāliskās struktūras analīze. Analizējot Kebridžas kristālu struktūru datubāzi, noskaidrots, ka ir iespējami dažādi ūdeņraža saišu veidošanās varianti, proti, pēc tā, kādi atomi (N, O, F) veido ūdeņraža saites un kas katrā gadījumā ir protonu donors un akceptors [52].

**Šķīdinātāju izvēle.** Ne visi šķīdinātāji spēj veidot solvātus ar attiecīgo vielu. Tomēr ir svarīgi noskaidrot, vai to veidošanās notiek, jo, piemēram, dažādiem farmaceitiski aktīvo vielu solvātiem



var būt atšķirīga ietekme uz organismu. Šāda analīze būtu ļoti laukietilpīga lielā šķīdinātāju skaita dēļ. Tādēļ vairākus šķīdinātājus ar līdzīgām īpašībām cenšas apvienot grupās, tā solvātu veidošanās izpēti paātrinot, izmantojot šķīdinātājus no dažādām grupām [53-55].

Šobrīd literatūrā tiek izmantoti septiņi galvenie šķīdinātāju raksturojošie parametri: 1) elektronu donorās un akceptorās īpašības, veidojoties ūdeņraža saitēm; 2) polaritāte; 3) dipolmoments; 4) dielektriskā konstante; 5) viskozitāte; 6) virsmas spraigums un 7) kohezīvās enerģijas blīvums. Balstoties uz šiem parametriem, biežāk lietotie deviņdesmit seši šķīdinātāji iedalīti 15 grupās, kas parādītas 1.3. tabulā. Šīs grupas izveidotas ar statistikas metodēm, analizējot minētos šķīdinātāju raksturojošos parametrus [55], minētā tabula izmantota par pamatu arī vairākos dotajā darbā iekļautos pētījumos.

1.3. tabula

**Biežāk lietoto šķīdinātāju iedalījums grupās, balstoties šķīdinātājus raksturojošiem parametriem (elektronu donorās īpašības, polaritāte, viskozitāte, virsmas spraigums u.c.) [55]**

Grupā numurs	Šķīdinātāji
1.	Cikloheksāns, mezitilēns, dekalīns, p-ksilols, m-ksilols, tetrahlorogleklis, toluols, n-pentāns, n-heksāns, n-heptāns, n-oktāns, tetrahlorekāns, benzols, n-dekāns, n-dodekāns, oglekļa disulfīds
2.	Butilamīns, dietilēteris, metil- <i>terc</i> -butilēteris, trietilamīns, diizpropilēteris, dibutilēteris, 1,4-dioksāns
3.	Tetrahidrofurāns, hloroforms, anizols, o-dihlorbenzols, etilformiāts, trihlorekāns, metilbenzoāts, jodbenzols, hlorbenzols, metiletanoāts, dimetildisulfīds, 1,1-dihlorekāns, fluorbenzols, etilpentilēteris, etilacetāts, 1,2 – dihllorekāns, 1,2-dibrometāns, 1-jodbutāns, 1,1,1-trihlorekāns, propiletanoāts, dietilsulfīds, dihlormetāns, butiletanoāts, metilmetanoāts, bromoforms, dibrommetāns
4.	2-metilpropanols-1, butanols-2, m-krezols, 2-metoksietanols, butanols-1, propānskābe, morfolīns, 2-metilpropanols-2, pentanols-1, pentānskābe, etiķskābe, propanols-2, propanols-1, oktanols-1, etanols
5.	Butanons, 2,4-dimetilpiridīns, acetofenons, 2,6-dimetilpiridīns, pentanons-3, pentanons-2, 4-metilpiridīns, acetons, cikloheksanons, heksanons-2, ciklopentanons, heptanons-2, 4-metil-2-pentanons, piridīns
6.	N-metil-2-pirolidīns, N,N-dimetilformamīds, N,N-dimetilacetamīds, dimetilsulfoksīds,
7.	Benzonitrils, propānnitrils, acetonitrils, butānnitrils, nitrometāns
8.	Anilīns, benzilspirts
9.	Skudrskābe
10.	Etilēnglikols
11.	Metanols
12.	Dietilamīns
13.	Dijodmetāns
14.	Glicerīns
15.	Ūdens

Katrā grupā šķīdinātāji sakārtoti, sākot ar grupai pēc īpašībām raksturīgāko šķīdinātāju. Pārbaudot iespējamo solvātu veidošanos, ieteicams izvēlēties grupā pirmo šķīdinātāju, taču var arī

izmantot katras grupas visbiežāk lietoto šķīdinātāju, kas daudzos gadījumos ir vienkāršāk izpildāms. Iegūstot rezultātus par vielas solvātu ar vienu šķīdinātāju, var sagaidīt, ka līdzīgus rezultātus iegūs arī ar citiem šķīdinātājiem, kas atrodas tajā pašā grupā. Jāievēro, ka, iedalot šķīdinātājus, ir izmantoti tīru vielu raksturlielumi, tādēļ šķīdinātāju maisījumi var būt ar atšķirīgām solvātu veidošanas īpašībām [55].

Jāņem vērā, ka solvātu veidošanās ir samērā sarežģīts kinētisks process un daudzi kinētiskie faktori nevar būt iekļauti kā šķīdinātāju raksturojoši parametri. Šādi kinētiskie faktori ir, piemēram, kristālu aizmetņu veidošanās ātrums un kristālu augšanas ātrums [55].

Izvēloties šķīdinātājus FAV ražošanā, jāņem vērā arī tāds faktors kā šķīdinātāja viršanas temperatūra, jo augsti virstošie šķīdinātāji ir grūti atdalāmi no FAV matricas. Šā iemesla dēļ FAV ražošanā cenšas neizmantot tādus šķīdinātājus kā DMSO vai glicerīnu, lai gan tie labprāt veido ūdeņraža saites un tādējādi saistās ar FAV molekulām [6].

Dažkārt kristalizācijai izmanto šķīdinātāju maiņas metodi, pievienojot reakcijas maisījumam tā saukto anti-šķīdinātāju, kuram ir krasi atšķirīga polaritāte. Šādos apstākļos samazinās FAV šķīdība, reakcijas maisījumā veidojas kristāli. Kristalizāciju var ierosināt arī, izmantojot anti-šķīdinātāja tvaikus, kas difundē analizējamajā šķīdumā un izraisa kristalizāciju. Etanolam anti-šķīdinātājs ir, piemēram, cikloheksāns, bet acetnam – trešējais butilēteris [56].

FAV ražotājiem ir jāievēro vēl viena šķīdinātāju klasifikācija, kas noteikta Starptautiskajā saskaņošanas konferencē (angļu val. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) un kas balstās uz šķīdinātāju toksiskumu un metabolismu cilvēka organismā. Šīs šķīdinātāju lietošanas pieļaujamās normas un izveidotie noteikumi ir spēkā kopš 1998. gada [6,57]. Šajā gadījumā šķīdinātāji ir sadalīti četrās grupās. Pirmo grupu veido savienojumi, kas ir kancerogēni vai ļoti kaitīgi apkārtējai videi. No šo savienojumu izmantošanas farmācijas praksē ir jāizvairās vai arī to papildus nepieciešams pamatot, minēto šķīdinātāju izmantošana ir pieļaujama vienīgi gadījumā, ja citi mazāk kaitīgi šķīdinātāji nedod vēlamo efektu. Pie pirmās šķīdinātājiem klases pieder benzols, tetrahlorogleklis, dihloretāna izomēri un 1,1,1-trihloretāns [57].

Otrā grupa ir ierobežotas lietošanas šķīdinātāji, jo tiem ir noteiktas koncentrācijas (masas daļās), kuras šķīdinātāju saturs gatavajā produkcijā nedrīkst pārsniegt. Nosakot šīs koncentrācijas, tiek ņemta vērā medikamenta dienas deva (dienā nedrīkst uzņemt vairāk par 50 mg šķīdinātāja, vairākiem šķīdinātājiem šis ierobežojums ir vēl mazāks). No biežāk lietotajiem šķīdinātājiem pie otrās klases pieder hloroforms, acetnitrils, dihloretāns, N,N-dimetilformamīds, 1,4-dioksāns, metanols, toluols u.c. šķīdinātāji. Trešajā klasē ir šķīdinātāji, kuru dienas deva drīkst pārsniegt 50 mg (labas ražošanas prakses standarti gan to nerekomendē) un kuri tiek uzskatīti par drošiem (piemēram, ūdens) [57].

Ceturtajā klasē ietilpst visi tie šķīdinātāji, par kuru iedarbību uz organismu nav informācijas. Ja ražotājs vēlas izmantot kādu no šiem šķīdinātājiem, tad jāpierāda, ka tas nav patērētājam kaitīgi [57].

Promocijas darbā apskatīti paši populārākie šķīdinātāji (raksturīgākie pārstāvji) no 1.3. tabulā dotajiem, par kuriem ir izrādīta vai varētu tikt izrādīta Latvijas zāļu ražotāju interese, tādējādi šķīdinātāju izvēlē ņemts vērā gan to iedalījums no fizikālķīmisko īpašību viedokļa, gan no praktiskās lietošanas iespējām.

#### 1.4. Solvātu fāžu pāreju kinētika

Izmantojot solvatētās formas farmācijas rūpniecībā, rodas nepieciešamība noskaidrot, kādos apstākļos notiek solvāta desolvatācija. Šajā gadījumā nepieciešams saprast arī fāžu pārejas kinētiku. Kinētikas pētījumi ir arī viena no precīzākajām metodēm, lai novērtētu līdzsvara apstākļus starp dažādām kristāliskajām formām [3,58], jo līdzsvara apstākļos kristālisko formu pārejas ātrumi ir vienādi.

Lai analizētu polimorfo formu pāreju kinētiku, var izmantot deviņus dažādus kinētiskos modeļus [59,60], tai skaitā šajā darbā izmantota LU Ķīmijas fakultātē jau apbērtā metode [61].

Lai precīzi noteiktu savienojuma kristālisko modifikāciju līdzsvara ūdens tvaika parciālo spiedienu izvēlētajās temperatūrās, eksperimentāli iegūtās rentgendifraktogrammas kvantitatīvi izvērtē pēc fāžu sastāva izmaiņas raksturojošā parametra  $Z_{\text{eksp}}$ :

$$Z_{\text{eksp}} = \frac{h_1 - h_2}{h_1 + h_2} \quad (1.4.)$$

kur  $Z_{\text{eksp}}$  – fāžu sastāva izmaiņas raksturojošais parametrs;

$h_1$  – vienas formas difrakcijas refleksa intensitāte rentgendifraktogrammā;

$h_2$  – otras formas difrakcijas refleksa intensitāte rentgendifraktogrammā.

Parametra  $Z$  atkarību no laika parasti apraksta eksponentfunkcija:

$$Z_{\text{teor}} = Z_{\infty} - (Z_{\infty} - Z_0) \cdot e^{-k \cdot t} \quad (1.5.)$$

kur  $Z_{\text{teor}}$  – teorētiski aprēķināts lielums, kas raksturo divu fāžu attiecības izmaiņas;

$Z_{\infty}$  – divu fāžu sastāvu raksturojošais parametrs apstākļos, kad izmaiņas vairs nav konstatējamas;

$Z_0$  – divu fāžu sastāvu raksturojošais parametrs pie  $t = 0$ ;

$k$  – koeficients, kas raksturo fāžu pārejas ātrumu;

$t$  – laiks, h [61].

$Z_{\text{teor}}$ . un  $Z_{\text{eksp}}$ . atbilstību panāk, izmantojot *MS Excel* pievienojumprogrammu *Solver*, kuras pamatā ir optimizācijas uzdevuma risināšana pēc mazāko kvadrātu metodes. Šajā gadījumā tiek noteikta mazākā vērtība noviržu kvadrātu summai starp eksperimentālajām  $Z$  vērtībām un aprēķinātajām parametra  $Z$  vērtībām (1.6.):

$$S^2 = \sum (Z_{\text{eksp.}} - Z_{\text{teor.}})^2 \quad (1.6.)$$

Izvēloties  $Z_\infty$  diapazonā no -1 līdz 1, ar *Solver* programmu nosaka konstantes  $k$ ,  $Z_\infty$  un  $Z_0$ , no kurām, izmantojot vienādojumu (1.7.), var aprēķināt fāžu pārejas ātruma konstanti  $k'$ :

$$k' = k \cdot (Z_\infty - Z_0) \quad (1.7.)$$

No fāžu pāreju līknēm aprēķinātās fāžu pārejas konstantes  $k'$  var izmantot, lai piemeklētu dažādus empīriskus vienādojumus (1.8.-1.10.), ko var optimizēt un noteikt starpfāžu līdzsvara ūdens tvaika parciālos spiedienus  $p_0$  (mm Hg) [6].

$$k' = a(p - p_0)^3 | p - p_0 |^n \quad (1.8.)$$

$$k' = b[e^{\alpha \cdot (p - p_0)} - e^{-\beta \cdot (p - p_0)}] \quad (1.9.)$$

$$k' = A(p - p_0) + B(p - p_0)^2 + C(p - p_0)^3 \quad (1.10.)$$

kur  $p$  – ūdens tvaika parciālais spiediens, mm Hg;

$p_0$  – līdzsvara ūdens tvaika parciālais spiediens, mm Hg;

$A, B, C, a, b, \alpha, \beta, n$  – citi optimizējamie parametri.

Lai izvēlētos vienādojumu, ar kuru konkrētā gadījumā aprakstīt pārvērtību procesu, katrā gadījumā aprēķina standartnovirzi  $S_n$ . Pārvērtību aprakstam izvēlas vienādojumu, kuram standartnovirze ir vismazākā.

Ja iegūtās līdzsvara spiedienu vērtības attēlo koordinātās  $p_0 - T$ , tiek iegūta analizētā savienojuma stāvokļa diagrammas līnija, ko var aprakstīt ar vienādojumu (1.11.):

$$p_0 = a \cdot e^{-\Delta H(p_{\text{pārejas}}) / RT} \quad (1.11.)$$

kur  $p_0$  – līdzsvara ūdens tvaika parciālais spiediens, mm Hg;

$a$  – koeficients, mm Hg

$\Delta H$  – fāžu pārejas procesa entalpija, J/mol;

$R$  – universālā gāzu konstante,  $R = 8,314 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$ ;

$T$  – temperatūra, K.

Doto vienādojumu (1.7.) ir iespējams linearizēt koordinātās  $\ln p - 1/T$  un veikt rezultātu statistisko apstrādi [61].

Lai noskaidrotu fāžu līdzsvara apstākļus, tas ir, kādā mitrumā un temperatūrā izpildās augstāk minētais nosacījums, parasti izmanto izotermiskās pētījumu metodes. Šīs metodes ietver eksperimentu veikšanu ar pētāmo vielu noteiktas temperatūras un attiecīga gaisa mitruma apstākļos, nosakot fāžu pārejas konstantes  $k$ , no kurām pēc tam aprēķina līdzsvara ūdens tvaika spiedienus. Fāžu pāreju ātruma konstantes var noteikt, piemērojot dažādus cietfāžu kinētikas modeļus [59,62-63].

Minētie cietfāžu pārejas modeļi ir izveidoti, pamatojoties uz divām metodēm – analizējot cietfāžu pārejas gan izotermiskā, gan neizotermiskā režīmā.

Izotermiskajās metodēs fāžu pārejas pēta konstantā temperatūrā. Šīs metodes ir līdzīgas tām, kas tiek lietotas klasiskajā kinētikā, kur iegūst koncentrāciju izmaiņas laikā. Atšķirība ir tāda, ka cietfāžu kinētikā nosaka pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  izmaiņas atkarībā no laika.

Neizotermiskajās metodēs paraugus karsē ar vienu vai vairākiem konstantiem karsēšanas ātrumiem, novērojot fāžu sastāva izmaiņas. Izmantojot šīs metodes, iegūst datus par pārvēršanās pakāpi atkarībā no temperatūras.

Cietfāžu kinētikas reakcijās nav iespējams definēt koncentrāciju, tāpēc to aizstāj ar pārvēršanās pakāpi  $\alpha$ . Ja reakcija ietver parauga masas zudumus, tad pēc parauga masas izmaiņām kontrolē fāžu sastāvu. Lai noteiktu masas izmaiņas, izmanto termogravimetrisko analīzi. Vēl viena metode, ko var lietot fāžu sastāva izmaiņu konstatēšanai, ir siltuma izmaiņu mērīšana, kur pētījumus veic ar diferenciāli termiskās analīzes (DTA) metodi. Masas zudumu vai siltuma plūsmas dati tiek izmantoti, lai aprēķinātu pārvēršanās pakāpi ( $\alpha$ ). Pārvēršanās pakāpes robežas ir no nulles līdz vienam. Izotermiskās termogravimetriskās analīzēs pārvēršanās pakāpei  $\alpha$  jebkurā laika momentā var izteikt kā [64]:

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_\infty} \quad (1.12.)$$

kur  $\alpha$  - pārvēršanās pakāpe laikā  $t$ ;  
 $m_0$  - parauga sākuma masa, g;  
 $m_t$  - parauga masa laikā  $t$ , g;  
 $m_\infty$  - parauga beigu masa, g.

Izmantojot jebkuru citu metodi, piemēram, IS spektrometriju un citas, ar kurām iespējams noteikt kristāliskās formas, mērītie parametri tiek pārveidoti pārvēršanās pakāpē  $\alpha$ . Pārvēršanās pakāpes atkarību no laika vispārīgā gadījumā var izteikt:

$$\frac{d\alpha}{dt} = f(\alpha) \quad (1.13.)$$

$$g(\alpha) = kt \quad (1.14.)$$

kur  $f(\alpha)$  - diferenciālais reakcijas ātruma vienādojums;  
 $g(\alpha)$  - integrālais reakcijas ātruma vienādojums;  
 $k$  - reakcijas ātruma konstante.

Cietfāžu reakciju ātrums ir atkarīgs ne tikai no izejvielu satura maisījumā, bet arī no reakcijas mehānisma, kur var izšķirt vairākas stadijas:

- 1) *nukleācija*. Ātrumu limitējošā stadija ir kristālu aizmetņu veidošanās un to augšana. Fāžu pārejas ātrums ir atkarīgs no kristālu aizmetņu veidošanās ātruma.
- 2) *ģeometriskā forma*. Kristālu aizmetņu veidošanās notiek uzreiz, un reakcijas limitējošā stadija ir slāņu veidošanās uz kristāla noteiktos virzienos.
- 3) *difūzija*. Ātrumu limitējošā stadija ir reaģentu difūzija uz reakcijas vietu vai produkta difūzijas no reakcijas vietas;

4) *reakcijas pakāpe*. Pārvērtību kinētiskie vienādojumi ir balstīti uz reakcijas pakāpi un reakcijā iesaistīto molekulu skaitu.

Lai ņemtu vērā visus iepriekšminētos parametrus, Šestaks un Bergrens piedāvāja  $g(\alpha)$  izteikt kā [64-65]:

$$g(\alpha) = \alpha^m(1 - \alpha)^n(-\ln(1-\alpha))^q \quad (1.15.)$$

kur  $m$ ,  $n$ ,  $q$ , ir empīriskas konstantes, kas raksturo katra procesa ietekmi uz kopējo reakcijas ātrumu.

Tā kā parasti reakcijas ātrums nav atkarīgs no visiem parametriem vienlaicīgi, tad, lai nebūtu jānosaka lieki parametri, vienādojumu (1.15.) var vienkāršot, izveidojot 20 ātruma izteiksmes, kas attēlotas 1.4. tabulā.

1.4. tabula

Ātruma izteiksmes dažādiem cietfāžu reakciju modeļiem [64,66]

Modelis	Diferenciālā forma	Integrētā forma
	$f(\alpha)=1/k \cdot d\alpha/dt$	$g(\alpha)=kt$
<b>Kristālu augšanas modeļi</b>		
Pakāpes funkcija (P2)	$2\alpha^{(1/2)}$	$\alpha^{(1/2)}$
Pakāpes funkcija (P3)	$3\alpha^{(2/3)}$	$\alpha^{(1/3)}$
Pakāpes funkcija (P4)	$4\alpha^{(3/4)}$	$\alpha^{(1/4)}$
Avarami–Jerofejeva ( <i>Avarami-Erofeyev</i> ) (A2)	$2(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/2}$
Avarami–Jerofejeva (A3)	$3(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{2/3}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/3}$
Avarami–Jerofejeva (A4)	$4(1-\alpha)[- \ln(1-\alpha)]^{3/4}$	$[- \ln(1-\alpha)]^{1/4}$
Prouta–Tomkinsa ( <i>Prout-Tompkins</i> ) (B1)	$\alpha(1-\alpha)$	$\ln[\alpha/(1-\alpha)]+c^1$
<b>Ģeometrisko pārvērtību modeļi</b>		
Pārvērtības laukuma (R2)	$2(1-\alpha)^{1/2}$	$[1-(1-\alpha)^{1/2}]$
Pārvērtības tilpuma (R3)	$3(1-\alpha)^{2/3}$	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]$
<b>Difūzijas modeļi</b>		
1–D Difūzijas (D1)	$1/(2\alpha)$	$\alpha^2$
2–D Difūzijas (D2)	$[- \ln(1-\alpha)]^{-1}$	$[(1-\alpha)\ln(1-\alpha)]+\alpha$
3–D Difūzijas – Jandera ( <i>Jander</i> ) (D3)	$[3(1-\alpha)^{2/3}]/[2(1-(1-\alpha)^{1/3})]$	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$
Ginstlinga–Brounšteina ( <i>Ginstling-Brounshtein</i> ) (D4)	$(3/2((1-\alpha)^{-1/3}-1))$	$1-(2\alpha/3)-(1-\alpha)^{2/3}$
<b>Reakcijas pakāpes modeļi</b>		
Nultās pakāpes (F0/R1)	1	A
Pirmās pakāpes (F1)	$(1-\alpha)$	$-\ln(1-\alpha)$
Otrās pakāpes (F2)	$(1-\alpha)^2$	$(1-\alpha)^{-1}-1$
Trešās pakāpes (F3)	$(1-\alpha)^3$	$0,5[(1-\alpha)^{-2}-1]$

<sup>1</sup>c– integrēšanas konstante, kas empīriski raksturo kristālu aizmetņu (piesējuma) daudzumu

Ātruma izteiksmju matemātiskajā izvedumā uzskata, ka izejvielas kristālu izmērs reakcijas laikā samazinās, un to rādusū jebkurā laika momentā vispārīgā veidā var izteikt ar vienādojumu (1.16.):

$$r = r_o - kt \quad (1.16.)$$

kur  $r$  – daļiņas rādusū laikā  $t$ ;

$r_o$  – sākotnējais rādusū.

Tālāk tiek vienkāršots arī pārvēršanās pakāpes vienādojums (1.12.), ņemot vērā, ka reakcijas beigās izejvielas masa ir  $m_\infty \approx 0$ , iegūst:

$$\alpha = \frac{m_o - m_t}{m_o} \quad (1.17.)$$

Tuvinājumā pieņemot, ka kristālu forma ir cilindriska (var pieņemt arī vairākas citas formas),  $n$  daļiņu masu var aprēķināt pēc formulas (1.18.).

$$m = N \cdot \rho \cdot H \cdot \pi \cdot r^2 \quad (1.18.)$$

kur  $m$  – vielas daļiņu vidējā masa;

$N$  – vielas daļiņu skaits;

$\rho$  – vielas daļiņas blīvums;

$H$  – cilindriskās daļiņas augstums.

Savukārt sfēriskām daļiņām masu var aprēķināt pēc formulas (1.19.).

$$m = \frac{4}{3} \cdot N \cdot \rho \cdot \pi \cdot r^3 \quad (1.19.)$$

Ievietojot iegūtās masas aprēķināšanas formulas vienādojumā (1.18.), cilindrisku daļiņu gadījumā iegūst, ka (formula 1.20. cilindriskām daļiņām):

$$\alpha = \frac{N \cdot \rho \cdot H \cdot \pi \cdot r_o^2 - N \cdot \rho \cdot H \cdot \pi \cdot r^2}{N \cdot \rho \cdot H \cdot \pi \cdot r_o^2} \Rightarrow \alpha = 1 - \frac{r^2}{r_o^2} \quad (1.20.)$$

bet sfērisku daļiņu gadījumā (formula 1.21.):

$$\alpha = \frac{\frac{4}{3} N \cdot \rho \cdot \pi \cdot r_o^3 - \frac{4}{3} N \cdot \rho \cdot \pi \cdot r^3}{\frac{4}{3} N \cdot \rho \cdot h \cdot \pi \cdot r_o^3} \Rightarrow \alpha = 1 - \frac{r^3}{r_o^3} \quad (1.21.)$$

Ievietojot izteiksmi (1.16.) vienādojumos (1.20.) un (1.21.) un tos pārveidojot, rezultātā cilindrisku daļiņu gadījumā iegūst pārvērtību laukuma modeli (R2), bet sfērisku daļiņu gadījumā – pārvērtību tilpuma modeli (R3; skat. 1.4. tabulu). Gadījumā, ja kristālu forma ir kubiska, iegūst pārvērtību tilpuma modeli (R3). Citi ģeometrisko pārvērtību modeļi (citas kristālu formas) parasti netiek aplūkoti. Minētajos reakcijas modeļos limitējošā stadija ir produkta slāņa veidošanās uz kristāla noteiktos virzienos [64]. Reakcijās, kuras apraksta ģeometrisko pārvērtību modeļi, liela nozīme ir vielas daļiņu izmēriem (rādusam, skat. formulas (1.16.-1.21.)). Mainoties daļiņu izmēriem, var mainīties arī reakcijas ātruma konstante un citi reakcijas parametri [64,67].

Lai noteiktu cietfāžu reakcijas raksturojošo modeli, zīmē grafikus koordinātēs  $g(\alpha) = f(t)$  un novērtē modeļa atbilstību eksperimentālajiem datiem, salīdzinot atbilstošās  $R^2$  vērtības un standartnovirzi [64]. Kad noteikta reakcijas ātruma konstante  $k$ , var noteikt citus reakcijas parametrus, piemēram, izmantojot Arēnīusa vienādojumu, aprēķināt pārvērtības aktivācijas enerģiju.

Visbiežāk cietfāžu reakcijas var aprakstīt ar kristālu augšanas modeļiem, kuros limitējošā stadija ir produkta kristālu veidošanās un augšana. Tā sākas vietās, kur ir mazāka aktivācijas enerģija, piemēram, defekti uz kristālu virsma u.tml. Šajos pārvērtību modeļos parasti ir jāsasniedz noteikta reakcijas produktu kristālu aizmetņu kritiskā masa, kad vairs nevar notikt aizmetņu pārvēršanās atpakaļ par izejvielu [64].

Ģeometriskos pārvērtību modeļos pieņem, ka kristālu augšana notiek uz kristāla virsmas vienmērīgi visos telpas virzienos. Atkarībā no kristālu formas var iegūt dažādus matemātiskos modeļus [64]. Difūzijas modeļos reakcijas ātrumu nosakošā stadija ir izejvielu (piemēram, šķīdinātāja tvaiku) difūzija uz reakcijas norises vietu.

Atšķirībā no gāzēm un šķidrumiem, cietfāžu pāreju reakcijas notiek starp molekulām, kuru pārvietošanās reakcijas maisījumā ir ierobežota. Difūzijas kontrolētajās reakcijās (atbilst tā sauktie difūzijas modeļi) produkta veidošanās ātrums samazinās proporcionāli slāņa biezumam, ko šis produkts veido uz izejvielas virsmas. Tipisks difūzijas kontrolētu reakciju piemērs ir cietas vielas mijiedarbība ar šķidrām vai gāzveida vielām, kas var difundēt caur cietvielas struktūrā esošajiem kanāliem [68].

Vienkāršākais no difūzijas modeļiem, kas apzīmēts kā viendimensionāls difūzijas modelis, apraksta bezgalīgu līdzenu plakni, kuru neietekmē formas faktori un kur pārvēršanās pakāpe ir tieši proporcionāla produkta slāņa biezumam. Divdimensionālu difūzijas modeļi iegūst, pieņemot, ka daļiņas ir cilindriskas un difūzija notiek radiāli caur šo daļiņu virsmu. Trīsdimensionāls difūzijas modelis balstās uz pieņēmumu, ka daļiņas ir sfēriskas [64,67]. Ginstlinga-Brounšteina modelis ir vēl viens trīsdimensionālā difūzijas modeļa veids, kurā apskata radiālu difūziju sfērisku daļiņu gadījumam [67].

Reakcijas pakāpes modeļi ir līdzīgi tiem, ko izmanto homogēno sistēmu kinētikā. Šajā gadījumā ātruma vienādojumi ir balstīti uz reakcijas pakāpi un reakcijā iesaistīto molekulu skaitu [64,67].

Cietfāžu pāreju pētīšanas metodes. Cietfāžu reakciju fāžu pāreju pētīšanai parasti lieto divu veidu metodes – vielas karsēšanu izotermiskā vai neizotermiskā režīmā [64,69].

Izotermiskā režīmā vielu karsē vienā noteiktā temperatūrā, kamēr neizotermiskajās metodēs paraugus karsē ar vienu vai vairākiem karsēšanas ātrumiem, novērojot to fāžu sastāva izmaiņas. Neizotermiskajā metodē parauga temperatūru jebkurā laika momentā var izteikt ar formulu (1.22.):



$$T = T_o + \beta \cdot t \quad (1.22.)$$

kur  $T$  – temperatūra laikā  $t$ , K;

$T_o$  – karsēšanas sākuma temperatūra, K;

$\beta$  – karsēšanas ātrums, K/min;

$t$  – laiks, min.

Izmantojot neizotermiskās metodes, iegūst datus par pārvēršanās pakāpes atkarību no temperatūras [70]. Neizotermiskajās cietfāžu pārejas pētīšanas metodēs nav iespējams noteikt reakcijas ātruma konstantes, taču no eksperimentālajiem datiem parasti var noteikt trīs reakcijas norisi raksturojošos parametrus: aktivācijas enerģiju, pirmseksponeciālo faktoru un ātruma modeli. Lai šajās metodēs iegūtu ticamus rezultātus, eksperimentus jāatkārto, izvēloties dažādus karsēšanas ātrumus un salīdzinot katrā eksperimentā iegūtos datus [64], tāpat svarīgi katrā no karsēšanas režīmiem veikt vairākus eksperimentus.

Neizotermiskajās metodēs reakcijas ātrumu vispārīgā veidā var izteikt kā

$$\frac{d\alpha}{dT} = \frac{A}{\beta} e^{-\frac{E_a}{RT}} f(\alpha) \quad (1.23.)$$

kur  $f(\alpha)$  – atbilstošais reakcijas ātruma diferenciālvienādojums.

$$g(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_0^T e^{-\frac{E_a}{RT}} dT = \frac{AE_a}{\beta R} p(x) \quad (1.24.)$$

kur  $p(x)$  – temperatūras/eksponenciālais integrālis  $\int_x^\infty \frac{e^{-x}}{x^2} dx$ , kuram nav matemātiska risinājuma, tādēļ tā izteikšanai izmanto dažādus matemātiskos tuvinājumus [64,71].

Lai noteiktu reakcijas kinētiskos parametrus, ir izstrādātas vairākas metodes. Četras biežāk lietotās metodes ir: 1) tiešā diferenciālā metode; 2) Frīmana-Kerola metode; 3) Kouta-Redferna metode un 4) Kisindžera metode [64].

Tiešā diferenciālā metode balstās uz vienādojumu (1.23.), ko iegūst, logaritmējot (1.23.) [64]:

$$\ln \frac{d\alpha / dT}{f(\alpha)} = \ln \frac{A}{\beta} - \frac{E_a}{RT} \quad (1.25.)$$

Frīmana-Kerola metodē lieto vienādojumu (1.26.) un, tāpat kā tiešajā diferenciālajā metodē, izmanto informāciju par reakcijas modeli. Atšķirībā no tiešās diferenciālās metodes, netiek izmantots lielums  $A/\beta$ , kas pārvērtības norises gaitā tāpat saglabājas konstants.

$$\frac{\Delta \ln \frac{d\alpha}{dT}}{\Delta T^{-1}} = \frac{\Delta \ln f(\alpha)}{\Delta T^{-1}} - \frac{E_a}{R} \quad (1.26.)$$

Kouta-Redferna metodes izstrādē noteicošais ir temperatūras integrāļa (skat. vienādojumu 1.24.) tuvinājums asimptotiskajā rindā. Pēc matemātisko pārveidojumu izdarīšanas

vienādojums iegūst formu (1.27.), kur  $g(\alpha)$  – reakcijas integrētā ātruma izteiksme [64]. Kouta-Redferna metodē parametru noteikšanai var izmantot arī skaitliskās integrēšanas metodi [72].

$$\ln \frac{g(\alpha)}{T^2} = \ln \left( \frac{AR}{\beta E_a} \left[ 1 - \left( \frac{2RT_{\text{exp}}}{E_a} \right) \right] \right) - \frac{E_a}{RT} \quad (1.27.)$$

Kisindžera metode ir no modeļa neatkarīgā metode, kurā pamata postulāts nosaka, ka reakcijas ātrums ir vislielākais gadījumā, ja ātruma vienādojuma otrais atvasinājums ir vienāds ar nulli. Matemātisko pārveidojumu rezultātā tiek iegūts vienādojums:

$$\frac{E_a \beta}{RT_m^2} = A \cdot (n \cdot (1 - \alpha)_m^{n-1}) \cdot e^{-\frac{E_a}{RT_m}} \quad (1.28.)$$

kur  $T_m$  – temperatūrā apstākļos, kad reakcijas ātrums ir vislielākais, K;

$\alpha_m$  – pārvēršanās pakāpe punktā, kur reakcijas ātrums ir vislielākais.

Vienādojumu (1.28.) pārvēršot logaritmiskā formā iegūst:

$$\ln \frac{\beta}{T_m^2} = \ln \left( \frac{AR (n \cdot (1 - \alpha)_m^{n-1})}{E_a} \right) - \frac{E_a}{RT_m} \quad (1.29.)$$

Eksperimentālos punktus atliek koordinātēs, kur uz  $y$  ass ir vienādojuma (1.29.) kreisās puses izteiksme, bet uz  $x$  ass  $T^{-1}$ . Caur atliktajiem punktiem velk taisni. No taisnes virziena koeficienta aprēķina aktivācijas enerģiju [64]. Lai gan Kisindžera metode izstrādāta reakcijas pakāpju modeļiem, vienādojumu (1.29.) var izmantot jebkura ātruma modeļa gadījumā [64].

Bez apskatītajām četrām matemātiskās analīzes metodēm eksistē arī tā sauktās izokonversijas metodes [73], kurās analizē reakcijas norisi pie noteiktām, bet vienādām pārvēršanās pakāpēm. Šādi tiek iegūtas aktivācijas enerģijas vērtības atkarībā no pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  [74]. Daudzi autori gan šīs metodes novērtē kritiski, jo, lai gan šīs metodes dod iespēju noteikt kinētiskos parametrus sarežģītos gadījumos, tomēr iegūtajām vērtībām nav fizikālas jēgas [75,76]. Fizikāls pamats atšķirīgām aktivācijas enerģijām ir gadījumā, ja paralēli dehidratācijai norisinās citas izmaiņas kristāliskajā struktūrā. Šāda situācija novērojama, piemēram, fenoprofēna kalcija sāls gadījumā, kuram noteiktas dehidratācijas aktivācijas enerģijas ir 309 kJ/mol 50-60°C temperatūru intervālā, un 123 kJ/mol 60-80°C temperatūru intervālā [77]. Autori to skaidro ar kristāliskās struktūras noārdīšanos ~60°C temperatūrā un amorfās fāzes veidošanos. Zemākās temperatūrās notiek ūdens atdalīšana no kristāliskās struktūras, bet augstākās temperatūrās ūdens tiek atdalīts no amorfās fāzes un kristāliskās fāzes maisījuma.

**Saliktas cietvielu reakcijas.** Cietfāžu pārvērtības var notikt vairākās stadijās [78,79], tās var būt atgriezeniskas vai paralēlas reakcijas, kad no izejvielas rodas vairāki produkti, vai arī virknes reakcijas. Šādos procesos katrai individuālajai stadijai ir sava ātruma konstante, savukārt pārvēršanās pakāpe atkarībā no laika ataino visu atsevišķo procesu summu. Paralēlās reakcijās pārvēršanās pakāpes atkarību no laika izsaka vienādojums (1.30.):

$$\frac{d\alpha}{dt} = k_1 f_1(\alpha) + k_2 f_2(\alpha) \quad (1.30.)$$

Virknēs reakciju gadījumā tiek lietots vienādojums (1.31.), kurš aprakstīts literatūrā [80]. Vienādojuma risināšanai izmantota skaitliskās integrēšanas Runge-Kutas metode, kura šajā darbā lietota arī vienādojuma (1.30.) risināšanai.

$$w_I = w_{I,\infty} - (w_{I,\infty} - w_{I,0})e^{-kt} \quad (1.31.)$$

kur  $w_I$  – formas I masas daļa laikā  $t$ ;  
 $w_{I,0}$  – formas I masas daļa sākotnējā paraugā;  
 $w_{I,\infty}$  – formas I masas daļa pārvērtību beigās;  
 $k$  – fāžu pāreju ātruma konstante.

### 1.5. Solvātu pētīšanā izmantotās instrumentālās metodes, rentgendifraktometrija

Kristālisko formu pētījumiem izmanto dažādas metodes, kuras var iedalīt trijās grupās: 1) rentgendifrakcijas metodes (pie šīs grupas pieder monokristālu rentgendifraktometrija un pulvera rentgendifraktometrija – PXRD); 2) termiskās analīzes metodes (pieder termogravimetrija, diferenciāli skanējošā kalorimetrija (DSK), diferenciāli termiskā analīze (DTA), karstā stāvokļa mikroskopija); 3) spektrometriskās metodes (pie šīm metodēm pieder cietā stāvokļa kodolmagnētiskā rezonances spektrometrija (NMR), Ramana spektrometrija; infrasarkanās (IR) gaismas spektrometrija) [6]. Vēl specifiski kristālsolvātu gadījumā var izmantot tādas metodes kā gāzu hromatogrāfija (šķīdinātāju satura noteikšanai) [81] un Karla Fišera titrēšanu (ūdens satura noteikšanai) [82].

Promocijas darbā kā pamata metode kristālsolvātu pētījumiem izmantota pulvera rentgendifrakcijas metode, kas savas sarežģītības un modificēšanas iespēju dēļ jāapskata tuvāk, kamēr pārējās metodes darbā izmantotas to standarta izpildījumā.

Rentgendifraktometrija. Pulvera difrakcijas metodes attīstība pēdējā desmitgadē vērsta paraugu izmēra samazināšanas virzienā (izmantojot kapilāru paraugu turētājus, var analizēt paraugus ar masu <1mg) un ātrdarbības uzlabošanā. Ātrdarbības palielināšana lielākoties notiek uzlabojot starojuma detektēšanu, jo klasiskos scintilācijas detektorus pakāpeniski nomaina pozīcijas jutīgie detektori (piem., *Bruker Lynxeye*), tādējādi dodot iespēju reģistrēt difragēto starojumu nevis vienā leņķī, bet leņķu intervālā. Fluorescentu paraugu gadījumā var izmantot arī enerģijas dispersijas detektorus, kas reģistrē tikai noteiktas enerģijas starojumu (*Bruker Sol-XE* detektors) [83].

Otrs difrakcijas metodes attīstības virziens (bez ātrdarbības palielināšanas) mūsdienās ir datu apstrādes metožu pilnveidošana, uzlabojot kvantitatīvās pulvera rentgenfāžu analīzes iespējas un paverot ceļu aizvien sarežģītāku savienojumu kristāliskās struktūras noteikšanai pēc pulvera difrakcijas datiem [84].

Lai veiktu cietfāžu maisījumu kvantitatīvo analīzi, jānosaka difrakcijas signālu intensitātes, kas ir tieši proporcionālas analizējamās fāzes koncentrācijai paraugā [85], piemēram, divu fāžu A un B maisījumā, A formas signālu intensitātes ar masas daļām saista šāda sakarība (1.36.):

$$\frac{I_A}{(I_A)_o} = \frac{w_A \mu_A}{w_A \mu_A + \mu_B (1 - w_A)} \quad (1.32.)$$

kur  $I_A$  – A formas raksturīgo refleksu difrakcijas intensitāte;

$w_A$  – A formas masas daļa analizējamā maisījumā;

$(I_A)_o$  – A formas raksturīgā refleksa difrakcijas intensitāte tīras A formas rentgendifraktogrammā;

$\mu_A, \mu_B$  – attiecīgi A un B formas masas pavājinājuma (absorbcijas) koeficienti,  $\text{cm}^2/\text{g}$ .

Izteiksmi (1.32.) var ērti lietot fāžu maisījumu analīzei, ja abu fāžu masas pavājinājuma koeficienti ir vienādi, piemēram, elementu alotropisko maisījumos vai vielas kristāliskās un amorfās fāzes maisījumos. Masas pavājinājuma koeficients ir atkarīgs no vielas elementsastāva, piemēram, aprēķinot mildronāta kristālisko formu pavājinājuma koeficientus pēc rokasgrāmatas [86] datiem, iegūst, ka bezūdens formai A masas pavājinājuma koeficients  $\mu_A = 5,9 \text{ cm}^2/\text{g}$ , monohidrātam M  $\mu_M = 6,3 \text{ cm}^2/\text{g}$ , bet dihidrātam  $\mu_A = 6,7 \text{ cm}^2/\text{g}$ .

Aprēķinot fāžu sastāvu pēc formulas (1.32.), ņemot vērā pavājinājuma koeficientus un neievērojot masas pavājinājuma koeficientu atšķirības, absolūtā kļūda noteikta kā 3%, kamēr kvantitatīvās difrakcijas metodes kļūda ir ~5% (no intensitāšu mērījumiem), tāpēc FAV kristālhidrātu pētījumos var pieņemt, ka visu formu masas pavājinājuma koeficienti ir praktiski vienādi, un vienādojumu (1.32.) var pārveidot par vienādojumu (1.33.):

$$\frac{I_A}{(I_A)_o} = w_A \quad (1.33.)$$

Izmantojot iepriekšminētās kvantitatīvās analīzes metodes, praktiski nav iespējams izvairīties no dominējošās kristālu orientācijas, kas var veidoties parauga sagatavošanas vai pārkristalizācijas reakcijas maisījumā laikā un kas var mainīt raksturīgo difrakcijas refleksu intensitātes. Lai iespējamo dominējošo orientāciju ņemtu vērā, kvantitatīvo analīzi veic, izmantojot pilnu difrakcijas ainas profilu [84,87]. Šiem mērķiem difrakcijas signālu intensitātes  $Y$  tiek sadalītas pa  $2\theta$  asi bezgalīgi mazos soļos  $i$ , iegūstot, ka:

$$Y(2\theta_i) = B(2\theta_i) + \sum_{k=1}^N S_k \sum_j I_{jk} \cdot P(2\theta_i)_{jk} \quad (1.34.)$$

kur  $B(2\theta_i)$  ir difrakcijas ainas fona funkcija (visbiežāk  $n$ -tās kārtas Čebiševa polinoms),  $P(2\theta_i)$  - difrakcijas refleksa profila funkcija (Gausa, Lorenca, pseido-Voigta u.c.),  $S_k$  - mēroga faktors.

Katrā solī  $i$  aprēķina difraktogrammas intensitāti  $Y$ , ko optimizē tā, lai tiku sasniegta vislabākā sakritība starp eksperimentāli iegūtās difraktogrammas un pēc vienādojuma (1.34.) aprēķinātās difraktogrammas intensitātēm. Šādu analīzi veic, izmantojot optimizācijas

datorprogrammas, no kurām plašākās iespējas piedāvā programma *TOPAS4* [84], kurā pastāv iespēja izmantot arī difrakcijas signālu integrālās intensitātes (laukumus), tādējādi mazinot daļiņu izmēru ietekmi uz analīzes pareizību [84,87].

Modernākais kvantitatīvās analīzes variants ir Ritvelda analīze, kurā analīzei izmanto arī kristāliskās struktūras datus. Ritvelda metodei attīstoties, tika izveidota iespēja rīkoties pretējā virzienā – no tīras fāzes pulvera difrakcijas ainās ar daudzparametru optimizācijas metodi aprakstīt vielas kristālisko struktūru [88-90].

Struktūras informācija ir nepieciešama teorijas attīstīšanai par FAV uzbūvi, stabilitāti un iedarbības mehānismiem. Vadošā metode struktūras noteikšanā ir monokristālu difraktometrija, taču pēdējā desmitgadē strauji attīstās arī struktūras aprēķini pēc PXRД datiem [88-90]. Noteiktās vielas struktūras tiek saglabātas \*.cif datņu veidā un apkopotas Kebridžas kristālu struktūru datubāzē. Izmantojot atbilstošas programmas (piem., *Mercury* [91]) no struktūras datiem var simulēt pulvera rentgendifraktogrammas, kuras, savukārt, tālāk var izmantot iegūto vielu identifikācijai vai kvantitatīvās analīzes mērķiem *TOPAS4* vidē [84,87,92].

Lai aprēķinātu vielas struktūru pēc PXRД datiem, izstrādātas vairākas datorprogrammas, kas veic optimizācijas uzdevuma risināšanu, piemēram, jau minētā *TOPAS* (versija 4.0, nodrošina pulvera difraktogrammas indeksēšanu, režģa parametru aprēķināšanu un precizēšanu, kā arī struktūras optimizēšanu vienkāršākiem savienojumiem) [84,92]. Līdzīgā veidā darbojas arī programmas *EXPO 2009* [93], *McMile* [94] un *Winplotr* [95,96], no kurām pēdējo var ērti izmantot difraktogrammas indeksēšanai un režģa parametru aprēķināšanai, bet *EXPO*, lietojot tiešās metodes vai simulētās atdzišanas algoritmu, dod iespēju rēķināt savienojumu struktūru. Lai sekmīgi varētu veikt režģa parametru (vēlāk arī struktūras) aprēķināšanu, pulvera rentgendifrakcijas ainai ir jāatbilst vairākiem nosacījumiem [97]:

Lai aprēķinātu, vielas struktūru pēc PXRД datiem, izstrādātas vairākas datorprogrammas, kas

- 1) tai ir jābūt uzņemtai ar monohromatisku starojumu;
- 2) signāliem jābūt ar pietiekami lielu intensitāti (parasti vismaz 10 000 impulsi intensīvākajam refleksam), lai nodrošinātu signālu izdalīšanu no fona;
- 3) tai ir jābūt ar pietiekami mazu soļa platumu, tas ir, jānosaka difragētā starojuma intensitāte pēc iespējas mazākos leņķa intervālos (kā optimālākais tiek izvērsts  $0,007^\circ$  plats solis).

Mūsdienās attīstās arī PXRД metode kombinācijā ar citām analīzes metodēm, piemēram, termiskajām metodēm (karsēšanas kameras, mitruma kameras), kā arī optiskajām metodēm – karstā stāvokļa mikroskopija.

LU Ķīmijas fakultātē veiktajos pētījumos, kas bijuši kā iestrādnes arī šī promocijas darba veikšanā, ļoti higroskopisku paraugu gadījumā piedāvāts izmantot paraugu pārklāšanu ar 5-10 μm biezu polietilēna plēvi, lai novērstu šķīdinātāju iztvaikošanu un gaisa mitruma iedarbību.

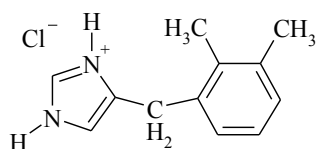
Šādā veidā sagatavotiem paraugiem difraktogrammās parādās papildus reflekss pie  $2\theta = 21,5^\circ$  (Cu  $K_\alpha$  starojums).

## 1.6. Pētījumos izmantotās vielas

### 1.6.1. Detomidīna hidrogēnhlorīds

Detomidīns (detomidīna hidrogēnhlorīds) ir preparāts veterinārajā medicīnā, ko lieto lielo dzīvnieku, galvenokārt zirgu, ārstēšanai. Farmaceutisko vielu tirgū detomidīnu pazīst ar nosaukumu *Dormosedan* (sākotnējais ražotājs *Orion Pharma*, Somija) [98]. Detomidīna ķīmiskais nosaukums ir 4-(2,3-dimetilbenzil)-imidazola hidrogēnhlorīds. Tā struktūrformula parādīta 1.10. attēlā [99].

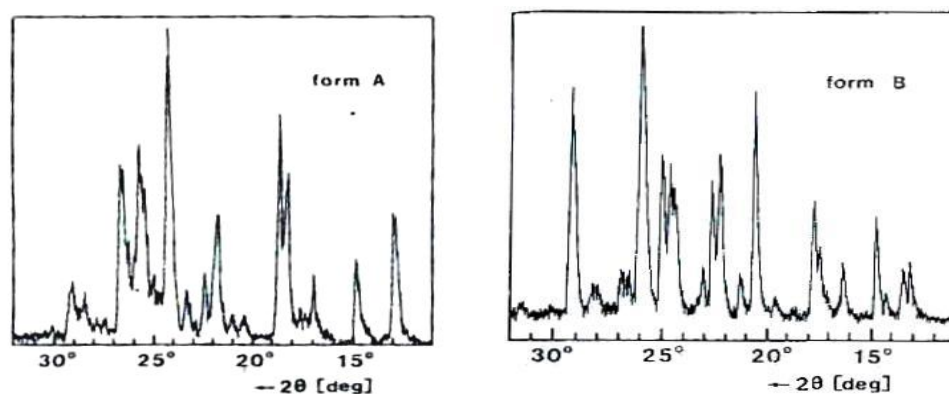
Detomidīna hidrogēnhlorīds ir balts, higroskopisks, kristālisks pulveris, kas labi šķīst ūdenī, metanolā, grūtāk šķīst metilēnhlorīdā un praktiski nešķīst acetonā [99]. Tā molekulformula ir  $C_{12}H_{15}ClN_2$ , molmasa – 222,7 g/mol.



1.10. att. Detomidīna hidrogēnhlorīda struktūrformula [99]

Literatūrā detomidīna hidrogēnhlorīdam ir aprakstītas divas kristāliskās formas – detomidīna monohidrāts (hidratētā forma, apzīmēta kā B forma) un detomidīna bezūdens forma (apzīmēta kā A forma). Šo formu rentgendifraktogrammas parādītas 1.11. attēlā;  $50^\circ\text{C}$  temperatūrā 40% relatīvā gaisa mitruma apstākļos divu stundu laikā novēro hidratētās formas pāreju par bezūdens formu. Tāpat var novērot arī pretējo pāreju, izturot bezūdens formu istabas temperatūrā 80% relatīvā gaisa mitruma apstākļos [99,100].

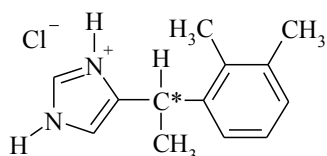
Detomidīna hidrogēnhlorīda hidratētā kristāliskā forma kristalizējas monoklīnās singonijas kristālu veidā ar kristāliskā režģa parametriem:  $a = 11,690(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,929(9) \text{ \AA}$ ,  $c = 14,652(9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 105,48(5)^\circ$ ,  $Z = 4$  un telpisko grupu  $P2_1/c$  (kristāliskā režģa parametri noteikti, izmantojot monokristālu rentgendifraktometrijas metodi) [100].



1.11.att. Detomidīna bezūdens formas (A) un hidratētās formas (B) rentgendifraktogrammas [100]

## 1.6.2. Medetomidīna hidrogēnhlorīds

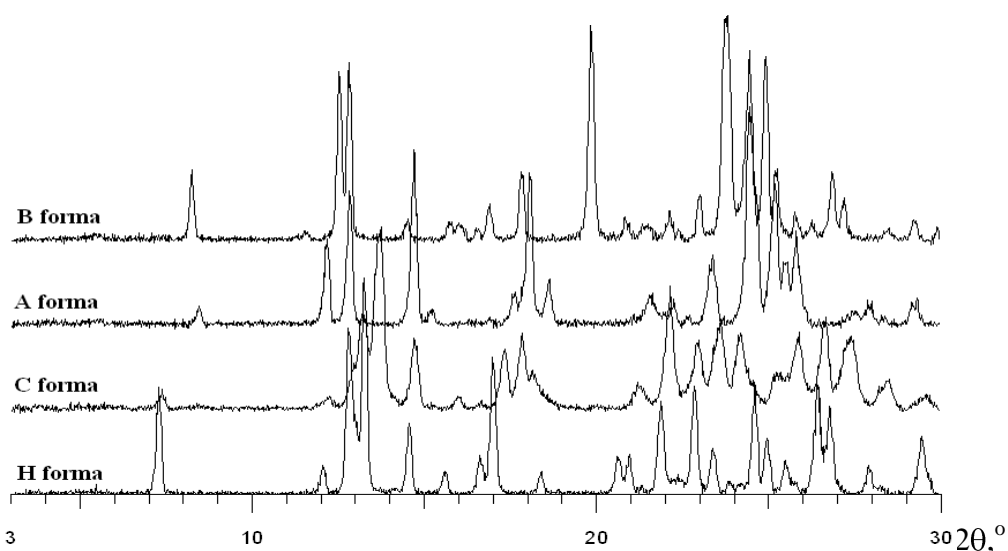
Medetomidīns ((±)-medetomidīna hidrogēnhlorīds) ir analgētiskais preparāts, kuru arī izmanto veterinārajā medicīnā. Tas ir balts, kristālisks pulveris ar nomierinošu, sāpes remdējošu iedarbību. Savienojuma ķīmiskais nosaukums ir 4-[1-2,3-dimetilfenil)-etil]-1H-imidazola hidrogēnhlorīds, molekulārā formula  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$  ( $M = 237,7 \text{ g/mol}$ ), savienojuma struktūrformula parādīta 1.12. attēlā [101,102]. Medetomidīna bāzi pievieno kuģu krāsai (pazīstama ar tirdzniecības nosaukumu *Selektepe*, ražo uzņēmums *I-tech* Zviedrijā), kur palīdz novērst kuģu apaugšanu ar baktērijām un jūraszālēm [103].



1.12. att. Medetomidīna hidrogēnhlorīda struktūrformula [101]

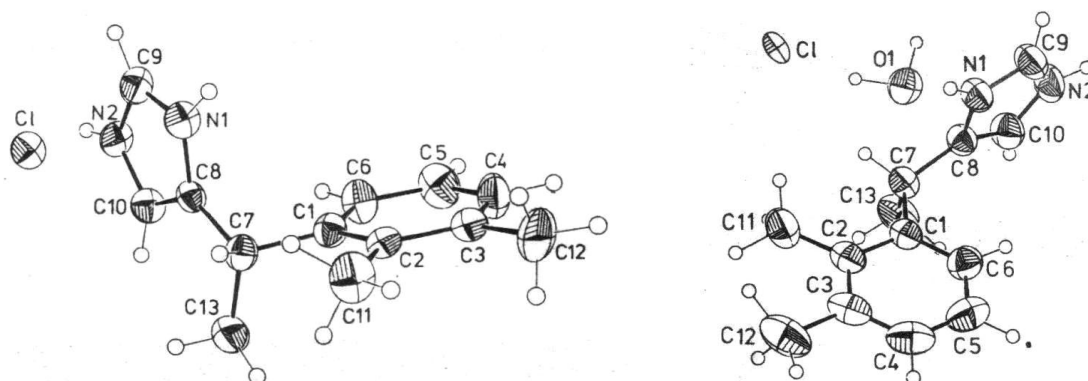
Medetomidīna hidrogēnhlorīda kušanas temperatūra ir 167-176 °C, tas labi šķīst ūdenī, spirtā un hloroformā, slikti acetona, bet praktiski nešķīst dietilēterī. Medetomidīna hidrogēnhlorīds ir ķīmiski stabils, tas ļauj šo savienojumu lietot arī šķīdumu veidā [98,101].

Medetomidīna molekulā ir hirālais oglekļa atoms, un biežāk farmācijas praksē tas tiek lietots racemāta veidā. Racēmiskajam medetomidīna hidrogēnhlorīdam ir iegūtas četras polimorfās un pseidopolimorfās formas. To apzīmēšanai izmantoti burti A, B, C un H, kur A un B – medetomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens formas, C – medetomidīna hidrogēnhlorīda pushidrāts (noteikts ar gravimetriskiem mērījumiem) un H – medetomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāts. Medetomidīna kristālisko formu rentgendifraktogrammas parādītas 1.13. attēlā.



1.13. att. Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu rentgendifraktogrammas

Literatūrā [102] aprakstīta arī medetomidīna hidrogēnhlorīda hidratētās formas H un bezūdens formas B kristāliskā struktūra, kas noteikta, izmantojot monokristālu rentgendifrakcijas metodi. Molekulu konformācijas abās kristāliskajās struktūrās redzamas 1.14. attēlā.

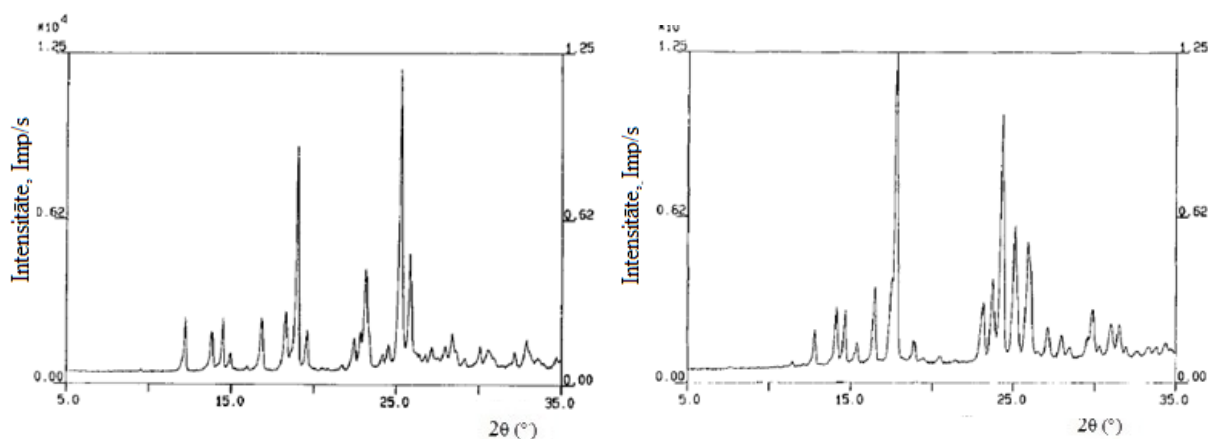


1.14. att. Medetomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens formas B (pa kreisi) un hidratētās formas H (pa labi) struktūra [102]

Medetomidīnu parasti pārdod kā šķīdumu injekcijām (veterinārais medikaments *Domitor*, kas satur abus optisko izomērus, kopējā medetomidīna hidrogēnhlorīda koncentrācija ir ap 0,5 g/L). Dzīvnieku organismos tas inhibē noradrenālīna izdalīšanos, un pēc medetomidīna ievadīšanas novēro palēninātu sirdsdarbību un elpošanu, tāpēc to lieto dzīvnieku, galvenokārt suņu un kaķu, anestēzijai pirms operācijām [98].

Pierādīts, ka no abiem vielas optiskajiem izomēriem farmaceutiskā aktivitāte piemīt tikai vienam no medetomidīna hidrogēnhlorīda izomēriem – deksmedetomidīnam (S izomērs jeb (+)-4-[1-2,3-dimetilfenil)-etil]-1H-imidazola hidrogēnhlorīds). Tas kā aktīvā viela ietilpst vai *Dexdor*, *Precedex* (tikai S izomērs) sastāvā. Otram izomēram (R) farmaceutiskās īpašības nepiemīt, bet nav novērotas arī nevēlamas blakusparādības [98].

Literatūrā [104] aprakstītas arī deksmedetomidīna kristāliskās formas – bezūdens (A forma) un monohidrāts (B forma), to pulvera difraktogrammas redzamas 1.15. attēlā. Sintēzes rezultātā parasti tiek iegūta deksmedetomidīna monohidrāta modifikācija, kura tiek izmantota gatavās produkcijas ražošanā. Bezūdens kristālisko fāzi var iegūt, sildot monohidrātu 105 °C temperatūrā apmēram 30 minūtes. Paaugstināta relatīvā mitruma apstākļos (100% RM) bezūdens deksmedetomidīna hidrogēnhlorīds 30 minūšu laikā pārvēršas par hidrāta formu [104].

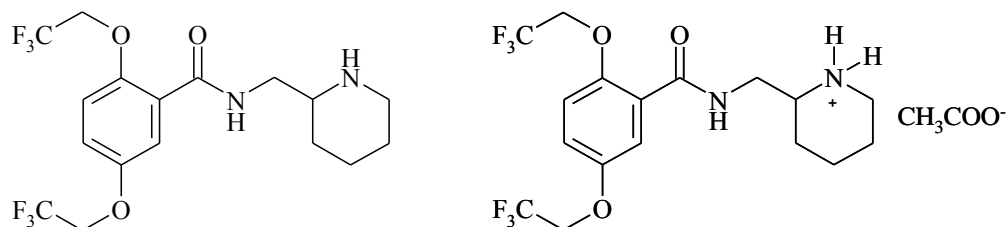


1.15. att. Deksmetomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens formas (pa kreisi) un monohidrāta (pa labi) pulvera difrakcijas ainas, Cu K $\alpha$  starojums [104]



### 1.6.3. Flekainīda bāze un flekainīda acetāts

Flekainīda bāze jeb N-(2-piperidinilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamīds ir balta kristāliska viela, kuras molmasa ir 414,34 g/mol. Flekainīda bāze pastāv divu optisko izomēru formā un parasti tiek izmantota racēmiskā maisījuma veidā. Apstrādājot flekainīda bāzi ar skābēm, iegūst tā sāļus, no kuriem farmācijas praksē izmanto flekainīda acetātu. Flekainīda bāzes un acetāta struktūrformulas parādītas 1.16. attēlā [31].



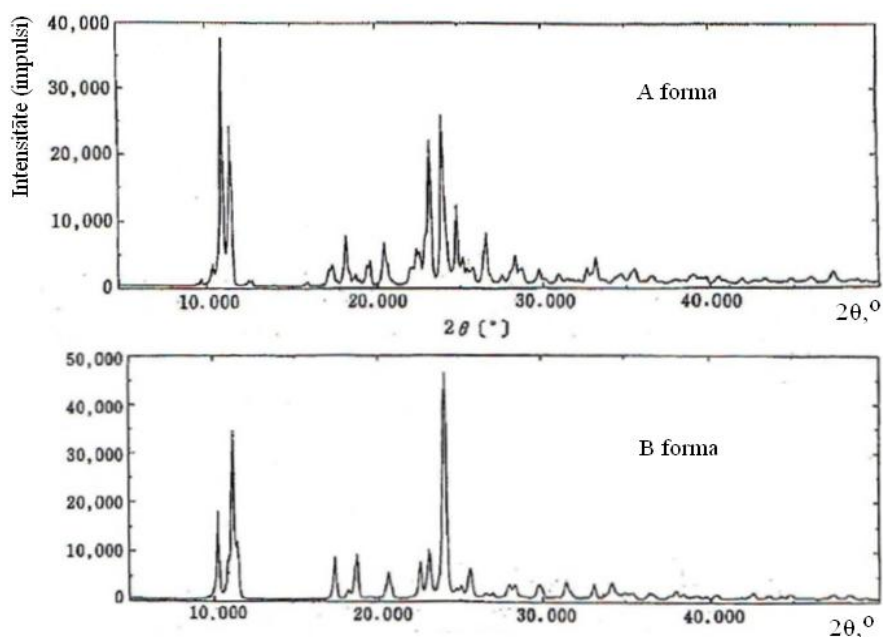
1.16. att. Flekainīda bāzes (pa kreisi) un flekainīda acetāta (pa labi)struktūrformulas [31]

Flekainīda acetāts ir farmaceitiski aktīvā viela, ko izmanto sirds aritmijas ārstēšanai. Tas ķīmiski regulē nātrija jonu plūsmu sirds muskuļu šūnās. Flekainīda acetātu satur tādi medikamenti kā *Tambacor*, *Almarytm*, *Apocard*, *Ecrinal*, *Flecaine* [98]. Ārstnieciskās īpašības piemīt abiem optiskajiem izomēriem, tādēļ kā medikamentu izmanto to racēmisko maisījumu. Flekainīda monoacetāts ir balta kristāliska viela bez smaržas, tās molmasa ir 474,40 g/mol, kušanas temperatūra ir 145-147°C [31].

### 1.6.4. Ipidakrīna hidrogēnhlorīds

Ipidakrīna (ipidakrīna hidrogēnhlorīda) ķīmiskais nosaukums ir 2,3,5,6,7,8-heksahidro-1H-ciklopentān[b]hinolīn-9-amīna hidrogēnhlorīds, tomēr tas plašāk pazīstams ar nosaukumiem: ipidakrīns, ipidakrīna hidrogēnhlorīds, amiridīns, NIK-247, amiridīna hidrogēnhlorīds. Tirdzniecībā tiek lietots nosaukums *Neiromidin*. Parasti šo savienojumu izmanto monohidrāta veidā, tā ķīmiskā formula ir C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (M = 242,76 g/mol), struktūrformula ir attēlota 1.17. attēlā [98,105]. Ipidakrīna hidrogēnhlorīds ir balts vai gandrīz balts sīkkristālisks pulveris, kas labi šķīst ūdenī (0,14 g/mL) un lielākajā daļā organisko šķīdinātāju (metanolā 0,25 g/mL, skudrskābē 1,43 g/mL), slikti šķīst hloroformā (0,003 g/mL) un dietilēterī (<0,0001 g/mL). Kušanas temperatūra – 274°C (kūst ar sadalīšanos) [105,106].

No biomedicīniskās iedarbības viedokļa ipidakrīna hidrogēnhlorīds ir takrīna (pirmais sintezētais [107] acetilholīnesterāzes infibitors ar centrātu iedarbību) atvasinājums, kas pirmoreiz sintezēts Bioloģiski Aktīvo Savienojumu Nacionālajā Izpētes Centrā Krievijā. Ipidakrīna farmakoloģiskos pētījumus ir veikušas vairākas zinātnieku grupas, lielākoties Krievijā un Japānā, pētījumos parādot, ka ipidakrīns veiksmīgi ir lietojams dažādu amnēzijas tipu ārstēšanai grauzējiem. Tas atjauno un stimulē mācīšanās un atmiņas procesus, kā arī ipidakrīnu izmanto arī Alcheimera sindroma un plānprātības ārstēšanai [107].



1.17. att. Ipidacrīna hidrogēnchlorīda bezūdens formas struktūrformula un monohidrāta formu A un B pulvera rentgendifraktogrammas [106]

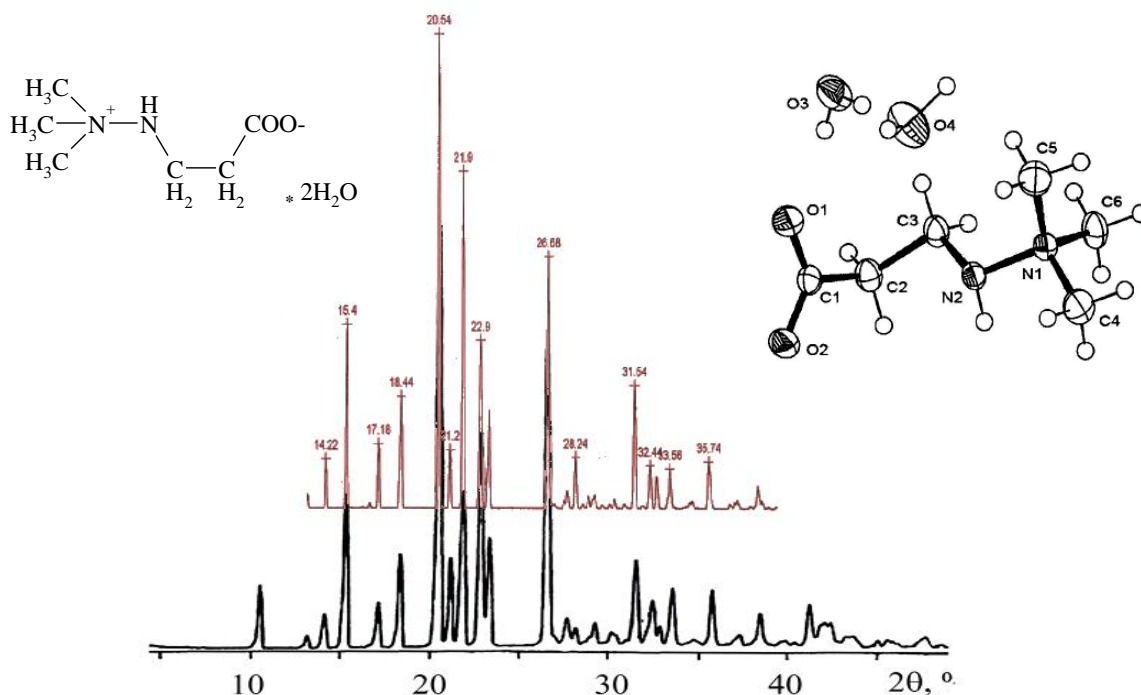
Samērā plašs ipidacrīna fizikāli-ķīmisko īpašību un stabilitātes pētījums veikts Japānā [106]. Šajos pētījumos konstatēts, ka ipidacrīna monohidrāts pastāv divās polimorfajās formās (A un B). Abu formu pulvera difrakcijas ainas ir redzamas 1.17. attēlā. Darbā [106] novērtēta arī abu monohidrāta formu stabilitāte un konstatēts, ka A forma ir vielas termodinamiski stabilā modifikācija (stabila istabas temperatūrā 20-90% RM), bet B forma ir metastabila. Metastabilā B forma veidojas pārkristalizācijas procesā no šķīdinātājiem (metanola un etiķskābes maisījums) pēc organisko šķīdinātāju atdestilēšanas [106].

Literatūrā [106] norādīts, ka metastabilais ipidacrīna B monohidrāts pēc uzņemtajām DSK/TG līknēm sāk zaudēt ūdeni 80°C temperatūrā, bet ipidacrīna A monohidrāts ūdeni sāk strauji zaudēt salīdzinoši tikai 90°C temperatūrā.

### 1.6.5. Mildronāts

Mildronāts ir A/S „Grindeks” ražotais oriģinālprodukts, kas pēc ķīmiskā sastāva ir 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāts. Tā ir balta kristāliska viela, kas labi šķīst ūdenī, sliktāk organiskos šķīdinātājos. Paaugstināta gaisa mitruma klātbūtnē piesaista gaisā esošo ūdeni un pārvēršas par šķīdumu.

Literatūrā [108] minēts, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionātu iegūst, reaģējot 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) alkilpropionātiem ar stipri vai vidēji bāziskiem anjonītiem. Par šķīdinātājiem sintēzē parasti izmanto spirtus: metanolu un etanolu. Pirms kristalizācijas karsto reakcijas maisījumu apstrādā ar izopropilspirtu un atdzesē, bezkrāsainos kristālus filtrē un pārkristalizē no etanola. Mildronāts no spirta šķīdumiem kristalizējas dihidrāta  $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$  veidā, un šī kristāliskā forma ir stabila arī istabas temperatūrā. Iegūtās dihidrāta molekulas struktūrformula ir parādīta 1.18. attēlā.

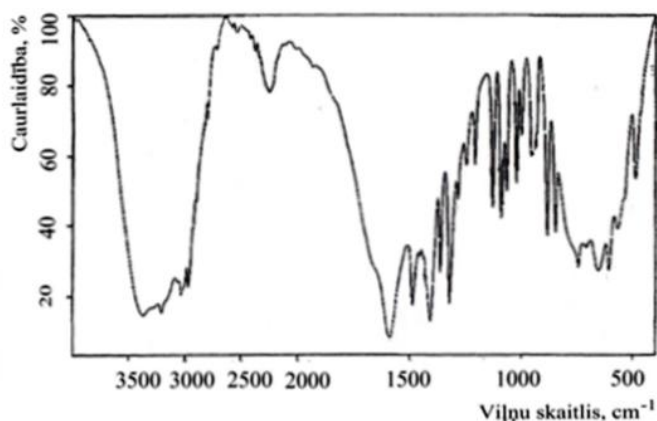


1.18. att. 3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta struktūrformula, tā pulvera difrakcijas ainas: sarkanā krāsā – aprēķināta pēc struktūras datiem no literatūras [29], melnā krāsā – dota literatūras avotā [109] un molekulas konformācija [110]

Kristāliskā struktūra mildronātam noteikta ar monokristālu rentgenstruktūranalīzi (Latvijas Organiskās Sintēzes institūts, (LOSI) 1983), vēlāk struktūra precizēta (LOSI, 2006-2011, A. Mišņovs [110]) un noteikta atkārtoti, izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas datus [29]. Dihidrāta pulvera difrakcijas ainas no dažādiem avotiem [29,109] parādītas 1.18. attēlā.

2010. gadā Ķīnas Tautas Republikā iesniegts patents [109], kurā dotās kristāliskās formas rentgendifraktogramma (skat. 1.18. att.) sakrīt ar pēc kristāliskās struktūras datiem aprēķināto mildronāta rentgendifraktogrammu. Patentā apgalvots, ka iegūtā mildronāta kristāliskā forma nav higroskopiska un izceļas ar augstu termisko stabilitāti, kas ir pretrunā šajā doktora darbā iegūtajiem rezultātiem (skat. 3. nodaļu).

Patentā [109] minēto mildronāta kristālisko formu var iegūt, izšķīdinot mildronāta dihidrātu ūdenī un žāvējot to pazeminātā spiedienā 30-35°C temperatūrā. Iegūtās kristāliskās formas infrasarkanās (turpmāk tekstā – IS) gaismas spektrs ir dots 1.19. attēlā, raksturīgākie signāli ir novērojami pie viļņu skaitļiem: 3368; 3207; 3037; 2974; 1586; 1486; 1407 un 1321  $\text{cm}^{-1}$ . IS spektrā redzamā absorbcijas josla pie 3207-3037 $\text{cm}^{-1}$ , kas atbilst funkcionālajai grupai O-H, jo šīs grupas signāls dod platu joslu, visticamāk liecina par ūdens molekulu klātbūtni analizētajā kristāliskajā formā. Funkcionālajai grupai N-H atbilst viņu skaitlis 3368  $\text{cm}^{-1}$ . Spektrā redzamas C-O un C-H funkcionālo grupu absorbcijas joslas attiecīgi pie viļņu skaitļiem 1321-1586  $\text{cm}^{-1}$  un 2974  $\text{cm}^{-1}$ .



1.19. att. Mildronāta formas ar, iespējams, pazeminātu higroskopiskumu IS spektrs [109]

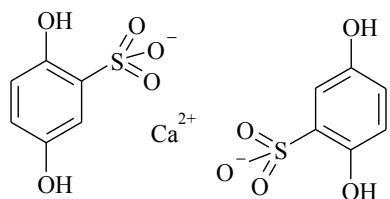
Bioloģisko īpašību ziņā mildronāts ir tiešs analogs dabas produktam –  $\gamma$ -butirotetaīnam, kas piedalās holīna sintēzē un kas atrodams katrā cilvēka šūnā. Taču, atšķirībā no  $\gamma$ -butirotetaīna, mildronāts ir termiski stabilitāks, un tas grūtāk oksidējas. Preparātam ir izteikta kardioprotektīva darbība, sirds mazspējas gadījumā tas uzlabo miokarda kontraktilitāti, paaugstina toleranci pret fizisko slodzi [111].

### 1.6.6. Kalcija dobezilāts

Farmaceutiski aktīvā viela kalcija dobezilāts ir hidroskopiska, kristāliska viela bez smaržas [112]. Parasti tā ir balta, bet dažkārt tai piemīt bēša vai rozā nokrāsa, kas pastiprinās gaisa mitruma iedarbībā. Tas labi šķīst ūdenī un etanolā, praktiski nešķīst ēterī [112].

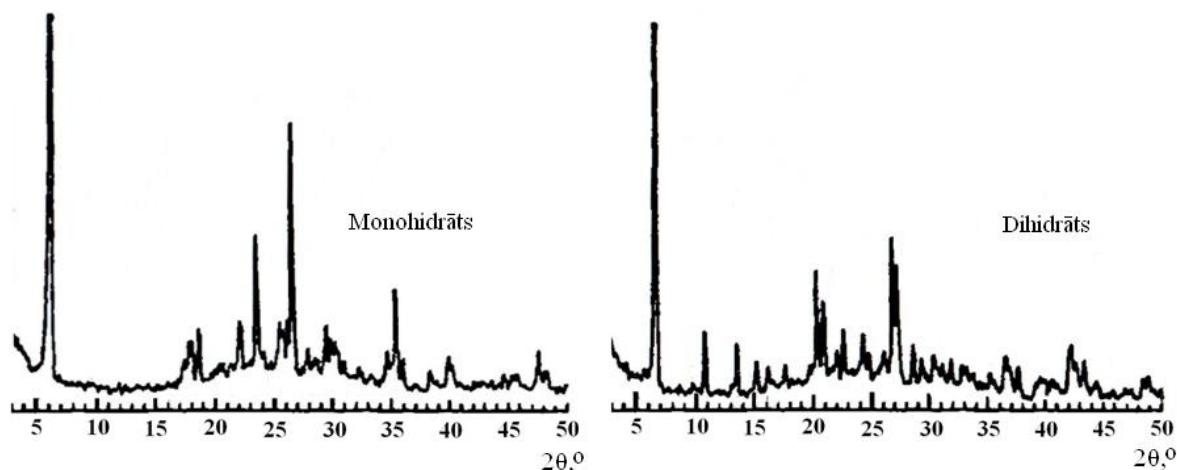
Kalcija dobezilātu lieto medicīnā kapilāru caurlaidības un dažādu perifērās ainsrites traucējumu gadījumā. Kalcija dobezilātam piemīt antioksidanta īpašības, tas palēnina prostoglandīnu un tromboksānu sintēzi, tādējādi samazinot trombocītu un eritrocītu agregāciju, kā arī asins viskozitāti [113].

Pēc IUPAC nomenklatūras kalcija dobezilāta nosaukums ir kalcija 2,5-dihidroksi-benzolsulfonāts,  $C_{12}H_{10}O_{10}S_2Ca$ ,  $M=418,4$  g/mol, tā struktūrformula ir redzama 1.20. attēlā.



1.20. att. Kalcija dobezilāta struktūrformula

Medicīnā kā farmaceutiski aktīvā viela tiek izmantots kalcija dobezilāta monohidrāts [112,113], taču ir zināms arī kalcija dobezilāta dihidrāts [114]. Kalcija dobezilāta monohidrāta un dihidrāta rentgendifraktogrammas attēlotas 1.21. attēlā. Kalcija dobezilāta monohidrāta rentgendifraktogrammā raksturīgie difrakcijas signāli ir pie  $2\theta = 5,8; 18,2; 21,8; 23,8; 26,3; 35,8; 39,7^\circ$  ( $CuK_\alpha$  starojums). Kalcija dobezilāta dihidrāta rentgendifraktogrammā raksturīgie difrakcijas signāli ir pie  $2\theta = 6,8; 10,9; 13,3; 15,3; 20,1; 27,3; 36,6^\circ$  [114].



1.21. att. Kalcija dobezilāta monohidrāta un kalcija dobezilāta dihidrāta rentgendifrakto-grammas (CuK<sub>α</sub> starojums) [114]

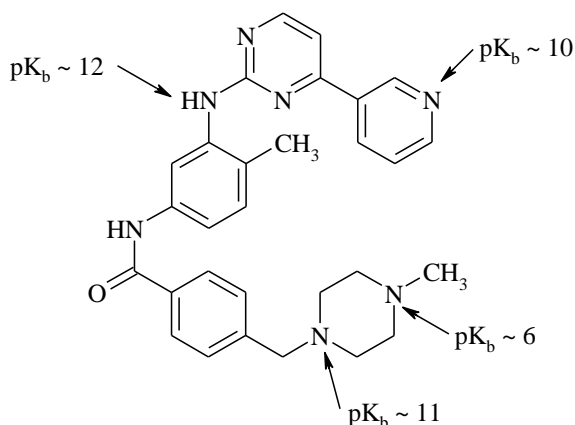
Pēc diferenciāli termiskās analīzes datiem kalcija dobezilāta monohidrāta masas zudums temperatūras intervālā no 100 līdz 180°C ir 4,19%. Kalcija dobezilāta monohidrāts sāk dehidratēties temperatūras intervālā no 134°C līdz 180°C, otrs endotermiskais maksimums ir novērojams 212°C temperatūrā, tas atbilst savienojuma kušanai [114].

### 1.6.7. Imatinibs

Imatiniba ķīmiskais nosaukums ir 4-[(4-metilpiperazīn-1-il)metil]-N-[4-metil-3-[(4-piridīn-3-il-pirimidīn-2-il)amino]fenil]benzamīds. Molekulārā formula - C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O, molmasa - 493,6 g/mol. Imatiniba bāzi apstrādājot ar skābēm, veidojas tās sāļi. Ķīmiskās sintēzes rezultātā iegūtais imatinibs tiek apstrādāts ar organisku vai neorganisku bāzi (pH robežās no 9-10), kā rezultātā veidojas imatiniba bāze. Kā FAV tiek izmantots imatiniba mezilāts (metānsulfonskābes sāls), ko iegūst no imatiniba bāzes. Imatiniba bāzes struktūrformula ir parādīta 1.22. attēlā [115,116].

Imatiniba mezilātu lieto dažu vēža veidu ārstēšanai. Imatiniba mezilātu ar nosaukumu *Gleevec* (ASV) vai *Glivec* (Eiropā) piedāvā farmakoloģijas kompānija *Novartis*. Tas selektīvi iedarbojas uz šūnām, kurām ir ģenētiskie defekti, kas ir raksturīgi audzējiem [117].

Imatiniba mezilāts ir baltas, balti brūnganas vai dzeltenīgas krāsas kristālisks pulveris, kas šķīst ūdenī, ja pH ≤ 5,5, bet sārmainos šķīdumos ir šķīst slikti (veidojas imatiniba bāze). FAV labi šķīst metanolā, etanolā un dimetilsulfoksīdā, bet praktiski nešķīst *n*-oktanolā, acetonā un acetonitrilā. Kušanas temperatūra imatiniba mezilātam ir 223 °C α formai un 217 °C β formai [118]. Imatiniba hidrogēnhlorīds teorētiski var veidoties kā piemaisījums mezilātam, tas ūdenī šķīst sliktāk, pārējos minētajos šķīdinātajos šķīdība hlorīdam ir līdzīga kā mezilātam.

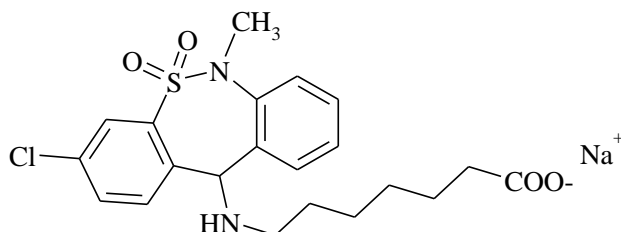


1.22. att. Imatiniba bāzes struktūrformula un atbilstošās aminogrupu pK<sub>b</sub> vērtības (25°C) [115,116]

### 1.5.8. Tianeptīnskābes nātrija sāls

Tianeptīns (ķīmiskais nosaukums: 7-[(3-hlor-6,11-dihloro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepīn-11-il)amino]heptānskābes-S,S-dioksīds) jeb tianeptīnskābe [119] ir FAV, kas kā nātrija sāls ietilpst medikamentu *Coaxil* un *Stablon* sastāvā.

Tianeptīnskābes nātrija sāls ir pulverveida viela baltā vai dzeltenā krāsā. Tās molekulārā formula ir C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S, savienojuma struktūrformula parādīta 1.23. attēlā. Pārdošanā esošais tianeptīnskābes nātrija sāls ir amorfā formā.



1.23. att. Tianeptīnskābes nātrija sāls struktūrformula

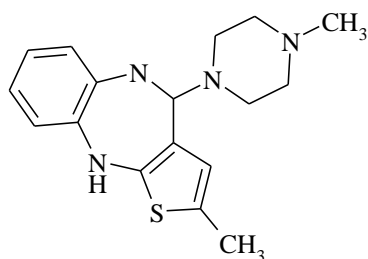
Tianeptīns medicīnā tiek izmantots kā efektīvs antidepresants, kam praktiski nav novērojamas blakusparādības. Tam piemīt arī nomierinoša iedarbība, kas ir piemērota, ārstējot neirotiskus, gados vecākus pacientus un pacientus ar alkohola atkarības problēmām [120].

Apstrādājot tianeptīnskābes nātrija sāli ar skābēm, veidojas tianeptīnskābes stabilā modifikācija A vai metastabilā modifikācija B. Ja skābe ņemta lielākā pārākumā, veidojas atbilstošie tianeptīnija sāļi [119].

### 1.5.9. Olanzapīns

Olanzapīna (molekulformula C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S, M=312,4 g/mol) ķīmiskais nosaukums ir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tiofēn[2,3-b][1,5]benzodiazepīns, tā struktūrformula ir parādīta 1.24. attēlā. Tirdzniecībā to pazīst ar nosaukumu *Zyprexa* vai arī kā sastāvdaļu medikamentā *Symbyax* [98,121]. Olanzapīns ir dzeltena pulverveida viela bez smaržas, praktiski nešķīst ūdenī, tā kušanas temperatūra ir 195°C [122]. Tas ir antipsihotisks, pretmānijas un

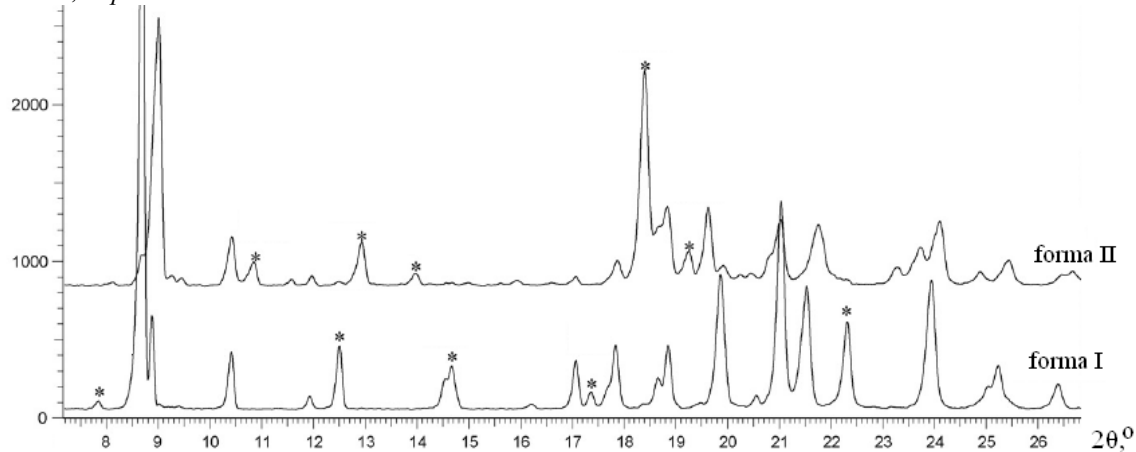
garastāvokli stabilizējošs līdzeklis, kam piemīt plaša farmakoloģiskā iedarbība uz vairākām receptoru sistēmām [123].



#### 1.24.att. Olanzapīna struktūrformula [122]

Olanzapīnam literatūrā ir minētas vairāk nekā 25 dažādas kristāliskās formas, no kurām farmācijas rūpniecībā nozīmīgas ir bezūdens polimorfās formas I un II [121,124] (šo formu pulvera rentgendifraktogrammas parādītas 1.25. attēlā; eksistē arī vairākas citas bezsolvēta formas), dihidrāts (apzīmēts kā D) [125] un vairākas citas formas, kurām daļai precīzs sastāvs nav publicēts [126].

Intensitāte, imp.



#### 1.25. att. Olanzapīna polimorfo formu I un II rentgendifraktogrammas, ar \* atzīmēti formu raksturīgie difrakcijas refleksi [121]

Olanzapīna forma II veidojas pēc sintēzes, veicot produkta mazgāšanu ar etilacetātu un pārkristalizējot to no acetonitrila [122,127]. Formas I iegūšana ir aprakstīta patentā [124], olanzapīna formu I var iegūt, 270 g olanzapīna formu II izšķīdinot 2700 mL bezūdens etilacetāta. Maisījumu karsē līdz 76°C, tad turpina karsēt vēl 30 min, pēc tam maisījumu atdzesē līdz 25°C un filtrē pazeminātā spiedienā, iegūstot formu I (~200 g) [124]. Visā temperatūru intervālā olanzapīna forma I ir termodinamiski stabilākā modifikācija, un tā tiek izmantota olanzapīna tablešu izgatavošanā. Darbos [46] un [124] abu bezūdens formu apzīmējumi atšķiras [128]. Promocijas darbā izmantoti apzīmējumi, kas doti jaunākajā literatūrā [46], jo šādu praksi piekopt arī citi autori [128] un tā ir pamatojama ar formu stabilitāti.

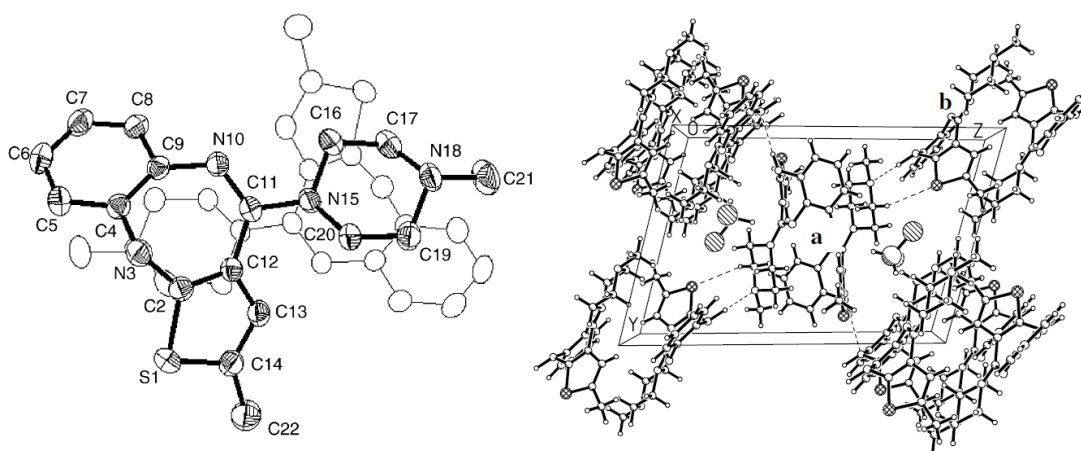
Olanzapīna dihidrātu D var iegūt, olanzapīna formas II paraugu izšķīdinot ūdenī un iegūto maisījumu maisot piecas dienas istabas temperatūrā. Iegūtos kristālus filtrē pazeminātā spiedienā. Dihidrāta D sastāvā ir 10,2 % (pēc masas) ūdens [125].

Bez nosauktajām kristāliskajām modifikācijām eksistē vēl citas olanzapīna formas, kas minētas avotos [126,129]. Daudzām no tām precīzs sastāvs nav noteikts. Pārskats par literatūrā dotajām olanzapīna kristāliskajām formām redzams 1.5. tabulā.

1.5. tabula

**Olanzapīna kristāliskās formas [126], kas veidojas, to kristalizējot no dažādiem organiskajiem šķīdinātājiem**

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Forma	Ūdens saturs, masas %	Kopējais masas zudums karsējot, %	Forma (fāze), kas veidojas zaudējot šķīdinātāju
1.	Izobutanols	Z	3,6	9,5	II
2.	Acetons/H <sub>2</sub> O	Q	9,0	12,4	II
3.	Dioksāns/H <sub>2</sub> O	Q	5,7	8,9	II
4.	DMSO/H <sub>2</sub> O	Q	11,7	~11	II
5.	Metilēnhlorīds/H <sub>2</sub> O	G	7,0	12,1	V
6.	MTBE	H	10,3	16,8	II
7.	Etiķskābe/H <sub>2</sub> O + pēc tam amonjaks	X	11,3	13-15	K(karsējot)
8.	HCl/H <sub>2</sub> O + pēc tam amonjaks	Y	8,5	8,5	Y
9.	Etilacetāts/toluols + pēc tam ūdens	J	10,6	10,7	S(karsējot)
10.	Formas II izturēšana 1 mēnesi 100% RM	S	4,2		



1.26. att. Olanzapīna molekulu veidotais dimērs [128] un olanzapīna dihlorometāna pussolvāta kristālrežģa pakojums [130]

Novērota arī olanzapīna, ūdens un organisko šķīdinātāju jaukto solvātu veidošanās. Piemēram, darbā [130] aprakstīts olanzapīna-ūdens-etanola solvāts (stehiometrija 2:2:1) un olanzapīna-ūdens-butān-2-ola solvāts (stehiometrija 1:1:1), dihlorometāna pussolvāts, noteiktas šo formu kristāliskās struktūras (pirmajiem diviem solvātiem konstatēta monoklīnā singonija,  $Z=4$ , pēdējam – triklīnā,  $Z=2$ ). Raksturīgs visu minēto solvātu struktūras elements ir olanzapīna dimēri, kas veidojas N-metilpiperazīna C-H saišu un benzola vai tiofēna gredzenu  $\pi$  elektronu mijiedarbības rezultātā. Mijiedarbības enerģija tiek vērtēta aptuveni 36 kJ/mol. Šķīdinātāju molekulas novietojās tukšajās vietās starp centrosimetriskajiem dimēriem, bet ne dimēru iekšienē



[128,130]. Olanzapīna dimēra telpiskā struktūra un tā molekulu pakojums dihlormetāna pussolvātā parādīts 1.26. attēlā. Līdzīga stehiometrija kā ūdens-etanola solvātā ir arī ūdens-izopropanola solvātā [131].

Pārskats par promocijas darbā iekļautajām FAV ir dots 1.6. tabulā.

1.6. tabula

**Pārskats par promocijas darbā iekļautajām farmaceitiski aktīvajām vielām**

Nr. p.k.	Farmaceitiski aktīvā viela	Promocijas darbā veikto FAV pētījumu virziens				
		Solvātu sastāva noteikšana	Hidratācija, dehidratācija	Jaunas kristāliskās formas	Režģa parametru un struktūras noteikšana	Nestehiometriskie solvāti
1.	Detomidīna hidrogēnhlorīds		X		X	
2.	Medetomidīna hidrogēnhlorīds		X	X	X	X
3.	Flekainīda acetāts	X		X	X	
4.	Flekainīda bāze	X		X	X	X
5.	Ipidakrīna hidrogēnhlorīds	X	X	X		
6.	Mildronāts	X	X	X	X	
7.	Kalcija dobezilāts	X		X	X	
8.	Imatinība hidrogēnhlorīds	X		X	X	
9.	Tianeptīna nātrija sāls					X, amorfā fāze
10.	Olanzapīns	X		X		

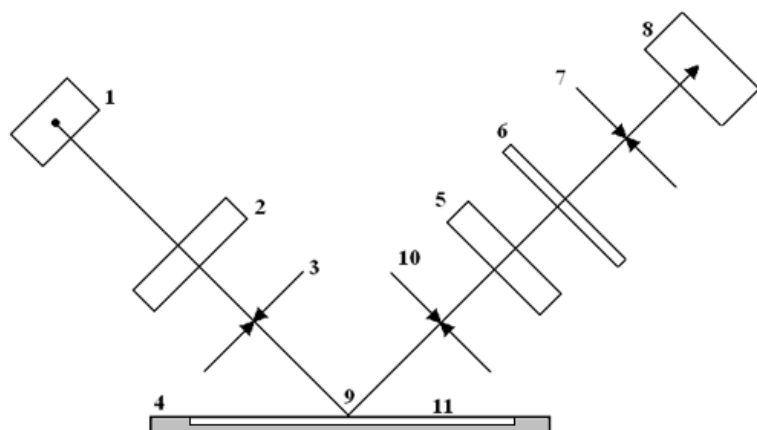
Analizētās vielas ir dažādu organisko savienojumu klašu pārstāvji, bet tās visas ir FAV, kurām novērota solvātu veidošanās ar šķīdinātājiem, kā arī tās ir aktuālas Latvijas farmācijas uzņēmumiem, jo šīs FAV ir ieviestas vai plānots ieviest ražošanā. Mildronāta kristālisko formu gadījumā jāsaskaras ar tiešu interesi no ārvalstu farmācijas kompānijām un zinātniskajiem institūtiem [109].

Lai arī apskatītās FAV ir jau zināmas un publicētas, daudzos gadījumos ir atrodama informācija tikai par fāzēm un to skaitu, bet trūkst ziņu par solvātu, tajā skaitā hidratu, stabilitātes apgabaliem, fāžu pāreju mehānismiem un kinētiku. Ir situācijas, kad FAV aprakstīta tikai stabilākā vai divas stabilākās kristāliskās formas. Dažos gadījumos, gluži pretēji, patentēto kristālisko formu skaits ir mākslīgi palielināts uz nestehiometrisko solvātu rēķina, kā rezultātā rodas nepieciešamība pēc papildus pētījumiem.

## 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻĀ

### 2.1. Izmantotā aparātūra

**Rentgendifraktometrs *Bruker D8 Advance*** ir daudzfunkcionāla zinātniski pētnieciska iekārta, kas nosaka difrakcijas refleksu pozīcijas ar augstu precizitāti ( $\pm 0,001^\circ$ ). Tajā apvienots rentgenstarojuma avots, difrakcijas ainas reģistrēšanas iekārta un atbilstoša datorprogramma iekārtas vadībai (*XRD Commander 12*). Rentgendifraktometra optiskā shēma parādīta 2.1. attēlā.



2.1. att. Rentgendifraktometra optiskā shēma: 1 - rentgenlampa; 2, 5 – Sollera kolimatori; 3 – diverģences sprauga; 4 – kivete (parauga trauciņš); 6 – Ni  $K_\beta$  starojuma filtrs; 7 – detektora sprauga; 8 – detektors; 9 – goniometra ass; 10 – pretizkliedes sprauga; 11 – paraugs

Darbā izmantotie rentgendifraktometra pamata darba režīmi apkopoti 2.1. tabulā. Apstarošanas sākuma leņķis mainās atkarībā no analizējamā parauga. Tas atkarīgs no difrakcijas refleksu atrašanās vietas rentgendifraktogrammā. Parasti analīzei izmantots leņķa intervāls no  $2\theta=2^\circ$  vai  $3^\circ$  līdz  $30^\circ$  vai  $35^\circ$ .

2.1. tabula

#### Rentgendifraktometra Bruker D8 Advance darba režīms

Raksturlielumi	Parametri
Starojums	Cu $K_\alpha$ ( $\lambda = 1,5418\text{Å}$ )
$K_\beta$ filtrs	0,02 mm bieza niķeļa folija
Anodspriegums, kV	40
Anodstrāva, mA	40
Spraugas: diverģences, mm	1
pretizkliedes, mm	1
uztvērējsprauga, mm	0,6
Solis, $^\circ$	0,02
Soļa ilgums	0,5s/solis

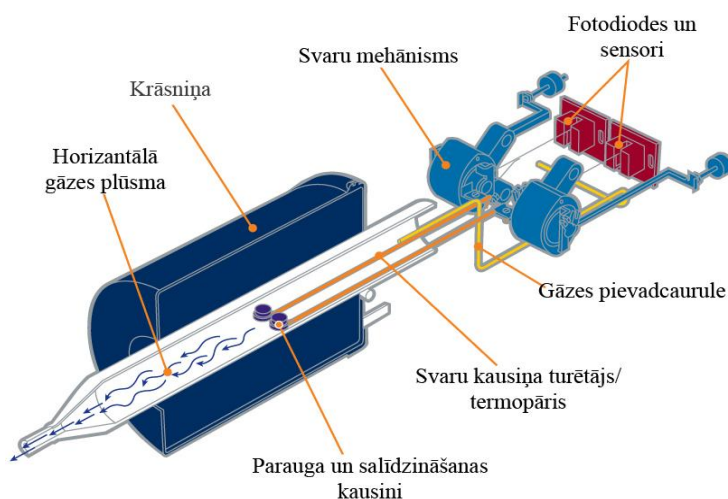
\* Vairāku difrakcijas ainas iegūšanai izmantots arī pozīcijas jutīgais detektors *LynxEye(Bruker)*, mainot spraugu platumus uz 0,6 mm diverģences spraugai un 8,0 mm pretizkliedes spraugai, un soļa ilgumu uz 0,1s uz soli.

Ja rentgendifraktogrammu paredzēts izmantot režģa parametru un struktūras aprēķināšanai, tad to uzņem, izmantojot šaurākas diverģences, pretizkliedes un detektora spraugas, attiecīgi 0,6 mm,

0,6 mm un 0,2 mm, kas samazina difrakcijas refleksu platumu, tādējādi uzlabojot smaiļu izšķiršanas spēju un pozīcijas noteikšanas iespējas. Spraugu sašaurināšana samazina arī difragētā starojuma intensitāti, tāpēc, lai nodrošinātu pietiekamu signāla – fona attiecību, rentgendifraktogrammas uzņem atkārtotā režīmā ar kopējo skaitīšanas laiku ap 15 s uz soli. Atsevišķos gadījumos difrakcijas ainas uzņemtas, izmantojot sekundārā stara grafitā monohromatoru.

**DTA/TG iekārta *Exstar6000 TG/DTA6300* (Seiko Instruments Inc., Japāna).** Darba režīms: sākuma temperatūra 25-30°C, beigu temperatūra 150-300°C, karsēšanas ātrums 1-5°C/min, alumīnija svaru kausiņi. Karsēšanas beigu temperatūra ir intervālā 200-350°C, tās izvēle ir atkarīga no analizējamā parauga, jo katrai no vielām siltumefektus un masas izmaiņas novēro pie atšķirīgām temperatūrām. Parasti visas DTA/TG līknes uzņemtas līdz vielu kušanas temperatūrai un vēl papildus 30-50°C intervālā. Karsēšanas ātrums termogravimetrijā parasti ir izvēlēts 5°C/min, mazāki karsēšanas ātrumi lietoti neizotermiskās kinētikas pētījumiem.

Izmantotās DTA/TG iekārtas principiālā shēma parādīta 2.2. attēlā.



2.2. att. DTA/TG iekārtas principiālā shēma [132]

**IS spektrometrs *Avatar 330 FT-IR spectrometer*** ir ASV uzņēmuma *Thermo Nicolet* ražota iekārta. IS spektru uzņemšanā kā salīdzināšanas paraugs izmantots bezūdens kālija bromīds. Uzņemšanas režīms: 500-4000  $\text{cm}^{-1}$ , izšķiršanas spēja 2  $\text{cm}^{-1}$ . Dažos gadījumos izmantots arī *Ati Matison Genesis Series* spektrometrs, kas atrodas A/S „Grindeks”.

**Karla Fišera titrēšanas iekārta *Metrohm 799 GPT Titrino*.** Titrēšanā izmantota kulonometriskā metode, iekārtas vadība un rezultātu apstrāde veikta programmā *Tiamo 1.2.1-43*., kurā izvēlēta standarta analīzes metode *Water in solids*; dozators *800 Dosino*; magnētiskais maisītājs *803 Ti Stand*; sensors – dubultais platīna elektrods. Karla Fišera reaģents ar koncentrāciju 5 mg/mL (*Hydranal-Composite 5, Fluka*).

**Rentgenfluorescences spektrometrs *Bruker S8 Tiger*** ir viļņu dispersijas rentgenfluorescences spektrometrs, kas dod iespēju noteikt elementu kvalitatīvo un kvantitatīvo saturu analizējamās vielas paraugā. Iekārtā kā primārā starojuma avotu izmanto rodija rentgenlampu. Pulverveida paraugus analizē caur 5  $\mu\text{m}$  biezu polipropilēna plēvi, paraugu apstarošanas laukuma diametrs ir 8 mm vai

28 mm - atkarībā no analizējamā parauga daudzuma. Analīzei izmanto iekārtas standarta programmas *Best detection* vai *Full analysis*. Rentgenfluorescences spektrometrija darbā lietota, lai novērtētu hlora satura izmaiņas ipidakrīna paraugos.

**Cita izmantotā aparatūra:**

- 1) analītiskie svāri *BOECO BPB 31*, maksimālā masa 200 g,  $d \pm 0,01\text{mg}$ ;
- 2) termostats *Memmert Universal Oven (Mettler GmbH&Co)*, temperatūras precizitāte  $\pm 1^\circ\text{C}$ , temperatūras intervāls 25-250°C;
- 3) termostats *LMS Series 3-100*, temperatūras precizitāte  $\pm 3^\circ\text{C}$ , temperatūras intervāls 5-110°C;
- 4) Hidrauliskā prese *Fuxart PR-25*, parauga diametrs 1 vai 3 cm, maksimālais spiediens 20 tonnas uz norādīto parauga izmēru;
- 5) daļiņu izmēru noteikšanas iekārta *Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd)*; darba režīms: mērīšanas laiks 3 s, mērīšanas diapazons 0,020-2000  $\mu\text{m}$ ; daļiņu izmēru noteikšanas precizitāte  $\pm 10\%$  (iekārta atrodas A/S "Grindeks");
- 6) orbitālās homogenizēšanas dzirnavas *Retsch MM 301 (Retsch GmbH)*;
- 7) termometrs – higrometrs *Easylog 24 RFT (Greisinger electronic GmbH)*, temperatūras mērīšanas precizitāte  $\pm 0,3^\circ\text{C}$ , mitruma mērīšanas precizitāte  $\pm 3\%$ ;
- 8) pH metrs – milivoltmetrs pH – 673.M. pH diapazons no 1 līdz 14 pH, iedaļas vērtība 0,2 pH vienības. Stikla elektrods *3III ГОМЕЛБ, 3СЛ-43-07, ТУ25.05.2234-77* un Ag/AgCl salīdzināšanas elektrods *3BJ-IM 3.1* ar piesātinātu kālija hlorīda šķīdumu kā elektrolītu;
- 9) DSK mērījumi veikti izmantojot iekārtu: *DSC 823e, METTLER TOLEDO*, paraugu masa 5-8 mg, karsēšana veikta alumīnija kausiņos, kas kristālsolvātu analīzes gadījumā caurdurti ar adatu, karsēšanas intervāls 30-120°C, karsēšanas ātrums 5°C/min. Iekārta atrodas A/S "Grindeks".
- 10) kalcija dobezilāta struktūras noteikšanai izmantots monokristālu difraktometrs *Nonius Kappa CCD (Bruker AXS GmbH, Germany)* ar MoK $\alpha$  starojumu (0,71073 Å). Datu iegūšana veikta 193 K temperatūrā. Temperatūras nodrošināšanai izmantota *Oxford Cryosystems Cryostream Plus* iekārta. Kristāla struktūras aprēķiniem lietota *Shelxs97* programmu pakete (*Sheldrick, 2008*). Datu apstrādei izmantota *DENZO/SCALEPACK (University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, HKL Denzo and Scalepack, USA, 1997)* un *Shelx97* programmatūra. Difraktometrs atrodas Latvijas Organiskās Sintēzes Institutā.

## 2.2. Paraugu sagatavošana mērījumiem

**Rentgendifraktometrijai** paraugus sagatavo, vispirms tos smalki saberžot pietā, līdz iegūst pulverveida vielu. Iegūto sīkkristālisko pulveri iepresē kivetē tā, lai viela atrastos vienā līmenī ar kivetes sānu malām (tas nepieciešams, lai novērstu iespējamās nobīdes rentgendifraktogrammās), un,

analizējot viegli gaistošu šķīdinātāju solvātus vai higroskopiskus paraugus, paraugus pārsedz ar 10 µm biezu polietilēna plēvi, novēršot iespējamo parauga sadalīšanos laboratorijas gaisā. Paraugiem, kuri ir īpaši jutīgi pret gaisa mitruma iedarbību, sagatavošanu veic organiskā stikla sausā boksā ar gaisa relatīvo mitrumu <5%, ko nodrošina ar noteiktas koncentrācijas sērskābes šķīdumu palīdzību.

Kiveti ar paraugu iestiprina difraktometra paraugu turētājā tā, lai kivetes virsma pieskartos pie trijiem parauga turētāja atbalstiem. Uzņem rentgendifraktogrammu, izmantojot *XRD Commander* programmu, pēc tam uzņemto rentgendifraktogrammu apstrādā programmā *EVA12*.

**Diferenciāli termiskajai analīzei** vielas paraugu pārbauda ar difraktometrijas metodes palīdzību, tikai tad to analizē ar DTA/TG iekārtu. Vispirms iekārtas vadības programmā *Muse Measurement 5.2* ieregulē nulles stāvokli. Pēc tam vienā no kausiņiem pārnēs analizējamo vielu, apmēram 10-15 mg, aizver karsēšanas kameru un pagaida 30-60 sekundes, līdz masas rādījumi stabilizējas, norāda karsēšanas ātrumu (parasti 5°C/min), izturēšanas laiku maksimālajā temperatūrā (parasti 5 min), kā arī karsēšanas temperatūras intervālu. Paraugu sagatavošana aizņem aptuveni 60-80 s, šis laiks dažos gadījumos ir jāņem vērā, ja ir novērojama strauja FAV hidratācija/dehidratācija. Rezultātus apstrādā, izmantojot *Muse Standard Analysis 5.2* programmu.

**Infrasarkanajai spektrometrijai** vielas paraugu pārbauda ar rentgendifraktometrijas palīdzību - ja paraugs ir tīra vēlamā kristāliskā forma, tad iesver aptuveni 1 mg parauga un 400 mg bezūdens KBr (*Across Organics*), tos saberž un 100 mg iegūtā maisījuma sapresē praktiski caurspīdīgā tabletē. KBr analīzei tiek sagatavots iepriekš, karsējot 2 bar spiedienā 120°C temperatūrā 4 stundas. Gadījumā, ja paraugs ir ļoti higroskopisks, tā beršanu ar KBr veic sausa gaisa atmosfērā.

**Karla Fišera titrēšanai** vielas paraugu pārbauda ar rentgendifraktometrijas palīdzību - ja paraugs ir praktiski tīra nepieciešamā kristāliskā modifikācija, nosver aptuveni 0,5-1,0 g parauga ar precizitāti 0,01 mg, pārnēs titratora šūnā, programmā norādot precīzo masu, un izšķīdina bezūdens metanolā. Datu apstrādi veic, izmantojot programmu *Tiamo 1.2.1-43*, aprēķiniem izmanto iepriekš noteiktu Karla Fišera reaģenta titru (mg ūdens uz mL reaģenta).

**Paraugu sagatavošana rentgenfluorescences analīzei.** Parauga trauciņā ieklāj polipropilēna plēvi ar biezumu 5 µm un ieber pulverveida paraugu. Tad parauga trauciņu ievieto parauga turētājā, ko savukārt ieliek viļņu dispersīvās rentgenfluorescences iekārtas izvēlētajā pozīcijā. Izvēlas parauga turētāju ar noteiktu apstarojamās virsmas diametru un spektrometra vadības programmā norāda analīzes parametrus: parauga sagatavošanas veidu, analizējamās virsmas diametru un analīzei izmantojamo metodi.

**Paraugu sagatavošana potenciometriskai titrēšanai.** Noteiktu masu analizējamās kristāliskās fāzes (0,5-1,0 g, sverot uz analītiskajiem svāriem) pārnēs mērkolbā un šķīdina dejonizētā ūdenī. 10 mL sagatavotā šķīduma titrē ar iepriekš standartizētu nātrija hidroksīda šķīdumu (~0,1 mol/L), mēra pH atkarībā no pievienotā NaOH šķīduma tilpuma. Titrēšanu atkārtoti 3 reizes.

### 2.3. Izmantotie reaģenti

Pārskats par darbā pētītajām farmaceitiskajām vielām ir dots 2.2. tabulā.

2.2. tabula

#### Pārskats par darbā pētītajām farmaceitiskajām vielām

Nr.p.k.	Farmaceitiski aktīvā viela	Ražotājs	Pamatvielas saturs	No ražotāja saņemtā modifikācija
1.	Detomidīna hidrogēnhlorīds	A/S Grindeks	>99 %	Bezūdens formas un monohidrāta maisījums
2.	(±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīds	A/S Grindeks	>99%	Bezūdens formu A un B maisījums
3.	Flekainīda acetāts	A/S Grindeks	99,5 %	I forma
4.	Flekainīda bāze	A/S Grindeks	98,8 %	I <sub>b</sub> forma un tās hidrāts
5.	Ipidakrīna hidrogēnhlorīds	A/S Grindeks	99%	Ipidakrīna hidrogēnhlorīda A forma
6.	Mildronāts	A/S Grindeks	>99%	Dihidrāts
7.	Kalcija dobezilāts	SIA Med Pro	>99%	Monohidrāts ar dihidrāta piemaisījumiem (< 5 %)
8.	Imatiniba hidrogēnhlorīds	A/S Grindeks	>99%	Imatiniba mezilāts
9.	Tianeptīna nātrija sāls	A/S Grindeks	>99%	Amorfā fāze
10.	Olanzapīns	A/S Grindeks	>99%	Forma I

Bez FAV darbā lietoti daudzi organiskie šķīdinātāji un palīgvielas, kas nepieciešamas vielas modifikāciju savstarpējai maiņai un sāļu iegūšanai vai sagraušanai. Izmantotas skābes: sālsskābe, sērskābe (mitruma nodrošināšanai), etiķskābe (etānskābe), bāze – nātrija hidroksīds, un vairāku neorganisko sāļu šķīdumi. Skābju koncentrācijas nosaka, veicot to blīvuma mērījumus un pēc rokasgrāmatas [133] datiem ar interpolācijas metodi nosakot atbilstošu koncentrāciju.

Visas izmantotās palīgvielas un organiskie šķīdinātāji ir ķīmiski tīri, pamatvielas saturs >99%. Šo vielu bīstamības raksturojumi (R frāzes) un drošības prasību apzīmējumi (S frāzes) apkopoti 1. pielikumā [134].

Darbā izmantots dejonizēts ūdens, tā elektrovadītspēja mazāka par 0,3 μS, iegūts laboratorijā ar iekārtu *Adrona Crystal5*.

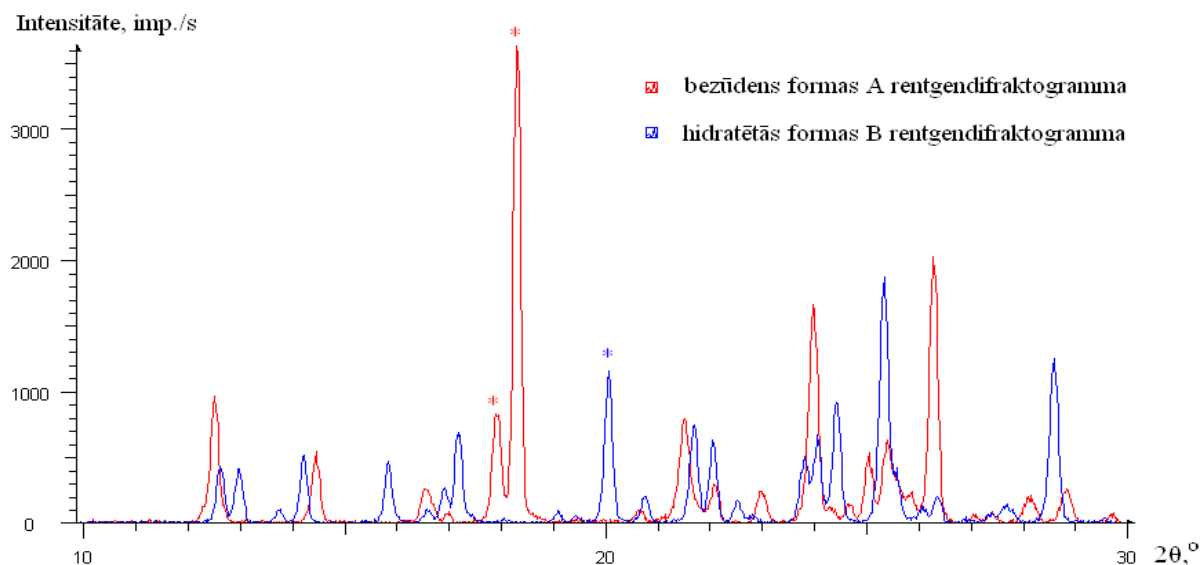
### 2.4. FAV kristālisko formu iegūšana

#### 2.4.1. Detomidīna un medetomidīna hidrogēnhlorīdu kristālisko formu iegūšana

No A/S „Grindeks” saņemtais detomidīna hidrogēnhlorīda paraugs ir bezūdens formas un monohidrāta maisījums. Lai no šī detomidīna hidrogēnhlorīda formu maisījuma iegūtu bezūdens formu, maisījumu plānā slānī (biezums <3 mm) 1 stundu karsē 105°C temperatūrā. Ar rentgendifraktometrijas metodi pārlicinās, ka veidojas detomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens forma

(A) ar raksturīgo difrakcijas refleksu pāri pie  $2\theta=17,9^\circ$  un  $18,3^\circ$ , hidratētās formas piemaisījumi netiek konstatēti.

Lai iegūtu detomidīna hidrogēnhlorīda hidratēto formu, no A/S „Grindeks” saņemto detomidīna kristālisko formu maisījumu vai bezūdens formu (~0,5 g) apstrādā ar dejonizētu ūdeni (4-5 pilieni), to beržot piestā līdz pastveida konsistencei, un iegūto masu žāvē gaisā (aptuveni 10-15 minūtes). Ar rentgendifraktometrijas metodi pārlicinās, ka veidojas hidratētā forma (B) ar raksturīgo difrakcijas refleksu pie  $2\theta=20,1^\circ$  un A formas piemaisījumi netiek konstatēti. Iegūto abu tīro formu rentgendifraktogrammas parādītas 2.3. attēlā. Ar zvaigznītēm atzīmēti raksturīgie difrakcijas refleksi.



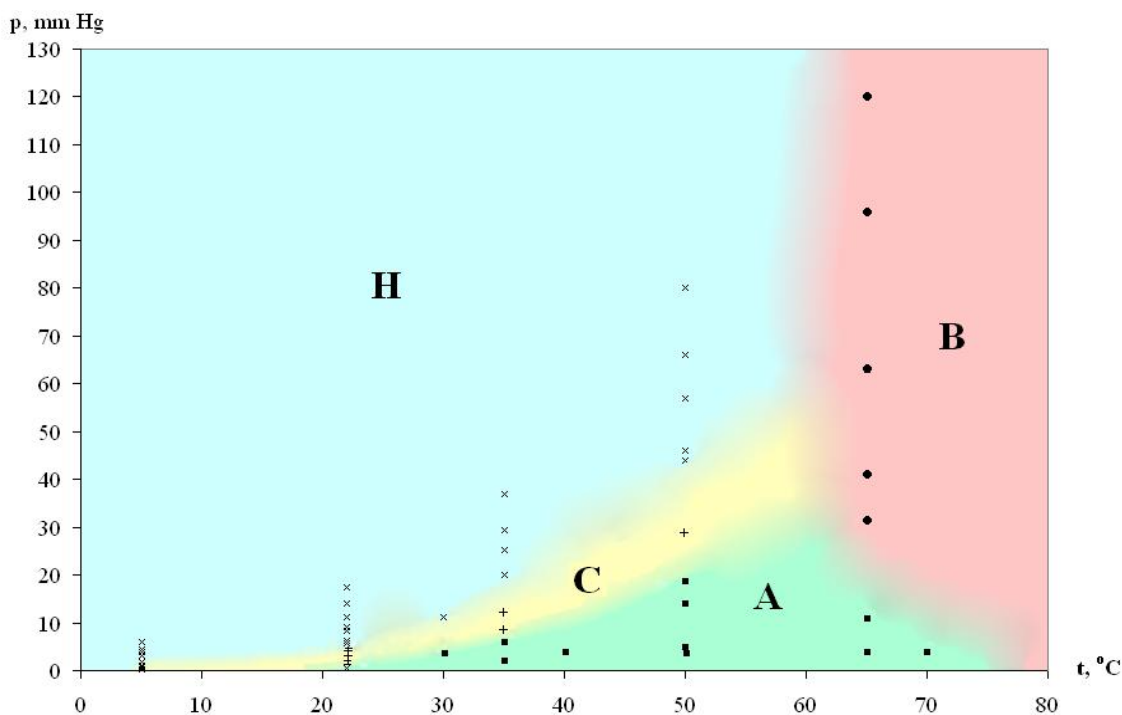
2.3. att. Detomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens formas un hidratētās formas rentgendifraktogrammas

No A/S „Grindeks” saņemtais ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīda paraugs ir abu bezūdens polimorfo formu A un B maisījums. Lai no šī maisījuma iegūtu hidratēto kristālisko formu H, saņemtajam maisījumam (~0,5 g) pievieno 3-5 pilienus dejonizēta ūdens un iegūto masu berž ahāta piestā, līdz iegūst viendabīgu konsistenci, iegūto pastu gaisā izžāvē.

( $\pm$ )-Medetomidīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu A iegūst, karsējot hidratēto formu  $50-60^\circ\text{C}$  temperatūrā (relatīvais gaisa mitrums 20%). Šādā veidā iegūtā polimorfā forma ir stabila un nepārvēršas par B formu, pat karsējot to 400 dienas  $70^\circ\text{C}$  temperatūrā.

Savukārt polimorfā forma B veidojas vienas dienas laikā no hidratētās formas, to karsējot  $100^\circ\text{C}$  temperatūrā. Tāpat B formu ir iespējams iegūt, karsējot A un B formu maisījumu, tikai šādā gadījumā A formas pāreja par B formu notiek ~80 stundu laikā ( $100^\circ\text{C}$ ).

Kā visvienkāršākā metode C formas iegūšanai darba gaitā tika konstatēta hidratētās formas izturēšana  $30^\circ\text{C}$  temperatūrā (gaisa mitrums 20%), kā rezultātā ~20 stundu laikā rodas C forma, kas šādos apstākļos ir stabila, taču, nedaudz palielinoties gaisa mitrumam, sāk pārvērsties par H vai A formu. Darba izstrādes gaitā noskaidroti un 2.4. attēlā doti temperatūras un ūdens tvaika spiediena apstākļi, kas ir piemērotākie ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīda formu iegūšanai, izturot H formu norādītajā mitruma un temperatūras režīmā.



2.4. att. Dinamiskos apstākļos iegūtā ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīda stāvokļa diagramma

#### 2.4.2. Flekainīda acetāta un flekainīda bāzes kristālisko formu iegūšana

No A/S "Grindeks" saņemtā flekainīda bāze ir apzīmēta kā flekainīda bāzes forma I<sub>b</sub>. Tālākajos pētījumos noskaidrots, ka šī forma ir termodinamiski stabilākā flekainīda bāzes modifikācija laboratorijas temperatūrā (temperatūru intervālā līdz ~35°C), bet gaisa mitruma iedarbībā tā absorbē ūdeni, veidojot nestehiometrisko hidrātu I<sub>b</sub>'.

**Flekainīda bāzes formas II<sub>b</sub> iegūšana.** Karsējot flekainīda bāzi līdz ~120°C temperatūrai, novērojama tās kušana 95-98°C temperatūrā. Lēni atdzesējot (ātrums 5°C/h) šķīdro fāzi līdz 80°C temperatūrai, veidojas jauna kristāliskā modifikācija, kas apzīmēta kā flekainīda bāzes forma II<sub>b</sub>.

**Flekainīda bāzes formas III<sub>b</sub> iegūšana.** Karsējot flekainīda bāzes formu I<sub>b</sub> diennakti 100°C temperatūrā, veidojas jauna kristāliskā fāze, kas apzīmēta kā flekainīda bāzes forma III<sub>b</sub>.

**Flekainīda bāzes forma IV<sub>b</sub>** veidojas, ja flekainīda bāzes formu I<sub>b</sub> karsē vairāk nekā 5 dienas 100°C. Lai pārlicinātos, ka iegūtā forma tiešām ir jauna flekainīda bāzes kristāliskā modifikācija, nevis kāds iespējamais sadalīšanās produkts, pēc tālāk dotā apraksta veikta arī flekainīda bāzes izvēlētu solvātu (piemēram, etanola solvāts) iegūšana no IV<sub>b</sub> formas. Iegūtais etanola solvāts neatšķiras atkarībā no tā, vai lietota bāzes IV<sub>b</sub> vai I<sub>b</sub> modifikācija. Tas ļauj secināt, ka iegūtā kristāliskā fāze ir cita flekainīda bāzes forma.

**Flekainīda bāzes hidrāta I<sub>b</sub>' iegūšana.** No A/S "Grindeks" saņemto flekainīda bāzi saberž piestā. Daļu iegūtā pulvera saber sverglāzītēs (aptuveni 0,5 g katrā), bet pārējo iepresē kivetēs. Sverglāzītes un kivetes novieto eksikatoros, kuros ielieti dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumi, kas nodrošina noteiktu, atšķirīgu gaisa mitrumu, un iztur šādos apstākļos 3 dienas. Eksperimentu atkārto, termostatējot eksikatorus arī citās temperatūrās. Veidojas flekainīda bāzes hidrāts ar dažādu hidratācijas pakāpi (noskaidrots, veicot DTA/TG mērījumus un Karla Fišera titrēšanu).



Hidrāta veidošanās novērota tikai no flekainīda bāzes formas I<sub>b</sub>, tāpēc tas apzīmēts kā I<sub>b</sub>' forma. Darba 3. nodaļā apskatīta arī šo formu struktūru līdzība.

**Flekainīda bāzes solvātu iegūšana.** Beržot piestā, flekainīda bāzi apstrādā ar attiecīgo šķīdinātāju, lai sākotnēji veidotos šķidrās konsistences suspensija. Pēc pārākumā pievienotā šķīdinātāja iztvaikošanas, veidojas kristāliskā fāze, kuru pārbauda ar rentgendifraktometrijas metodi; ja konstatē citas kristāliskās formas veidošanos, ar DTA/TG metodi pārliedzinās, ka paraugi satur neiztvaicēto šķīdinātāju. Lai iegūtu flekainīda bāzes kristālsolvātus ar augstākajiem spirtiem (oktān-1-olu, nonān-1-olu, dekān-1-olu), veic flekainīda bāzes pārkristalizēšanu no šiem šķīdinātājiem.

No A/S „Grindeks” saņemtais flekainīda acetāts (monoacetāts) ir praktiski tīra tā termodinamiski stabilākā modifikācija, apzīmēta kā forma I.

**Flekainīda seskviacetāta (pusotracetāta) iegūšana.** Flekainīda monoacetātu, beržot piestā, apstrādā ar 30% etiķskābi tā, lai veidotos šķidrās konsistences suspensija. Pēc etiķskābes pārākuma iztvaikošanas veidojas kristāliskā fāze (parasti monoacetāta un seskviacetāta maisījums). Ja nepieciešams to vēl vienu reizi apstrādā ar 30% etiķskābi. Iegūto kristālisko formu pārbauda ar rentgendifraktometra palīdzību. Konstatē praktiski tīras seskviacetāta fāzes veidošanos, kuras sastāvu nosaka ar DTA/TG metodi un potenciometrisko titrēšanu.

**Flekainīda triacetāta iegūšana.** Flekainīda monoacetātu, beržot piestā, apstrādā ar ledus etiķskābi, kas ņemta pārākumā, tā, lai veidotos šķidrās konsistences suspensija. Ļaujot iztvaikot etiķskābes pārākumam, veidojas kristāliska forma, kuru pārbauda ar rentgendifraktometru. Konstatē jaunas kristāliskās fāzes veidošanos, kuras sastāvu nosaka ar DTA/TG metodi un titrimetriski.

**Flekainīda acetāta formas II iegūšana.** Flekainīda acetāta forma II veidojas, izturot seskviacetātu 4 dienas 40°C temperatūrā. Formas II veidošanās novērota, karsējot pusotracetātu 60-100°C temperatūrās, bet, palielinoties karsēšanas temperatūrai, pieaug arī monoacetāta un flekainīda bāzes polimorfo formu piemaisījumu daudzums.

**Flekainīda acetāta solvātu iegūšanas mēģinājumi.** Flekainīda acetātu, beržot piestā, apstrādā ar attiecīgo šķīdinātāju, kas ņemts tik daudz, lai sākotnēji veidotos šķidrās konsistences suspensija. Ļaujot iztvaikot pārākumā pievienotajam šķīdinātājam, veidojas kristāliska viela, kuras fāžu sastāvu pārbauda ar rentgendifraktometra palīdzību.

#### **2.4.3. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu iegūšana**

No A/S „Grindeks” saņemtais ipidakrīna hidrogēnhlorīds ir tīra monohidrāta A forma, tā rentgendifraktogramma sakrīt ar literatūrā [106] doto A formas difraktogrammu.

**Monohidrāta B formas iegūšana.** Monohidrātu B var iegūt no jebkuras kristāliskās formas (izņemot monohidrātu A un formu C, ja tā satur A formas kristālu aizmetņus). Ipidakrīna bezūdens formas vai nestehiometriskie hidrāti ātri piesaista ūdeni, un rodas monohidrāts B. Monohidrāts B

laboratorijas gaisā ir stabils un, tāpat kā monohidrāts A, par citām formām nepārvēršas, to uzglabājot pat 5-6 mēnešus (22°C, mitrums 40-50%).

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda C formas iegūšana.** C formu var iegūt no monohidrāta A, to vai nu karsējot 100°C temperatūrā 1 stundu, vai arī 90°C temperatūrā 1,5 stundas. Tāpat C formas veidošanās novērota, karsējot ipidakrīna hidrogēnhlorīda A formu 30°C temperatūrā eksikatorā virs sērskābes šķīduma, kurā skābes masas daļa >85% (RM mazāks par 0,3%). Izņemot kivetu no eksikatora, to pārse dz ar polietilēna plēvi, lai viela nepiesaistītu gaisa mitrumu.

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda D formas iegūšana.** D formu var iegūt no monohidrāta A un C formas. D forma rodas, vai nu monohidrātu A karsējot 120°C temperatūrā 2 stundas, vai arī karsējot 100°C temperatūrā aptuveni 1 stundu iepriekš iegūto C formu. Tāpat D formas veidošanās novērota, izturot monohidrātu A 30°C temperatūrā eksikatorā virs fosfora(V) oksīda. Arī D formas gadījumā pirms rentgendifraktometriskās analīzes, izņemot kivetu no eksikatora, to pārse dz ar polietilēna plēvi, lai viela nepiesaistītu no gaisa mitrumu.

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda E formas iegūšana.** Izturot ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta formu B 30-40 min 120-160°C temperatūrā, veidojas jauna fāze, kas apzīmēta kā E forma. E formas veidošanās novērojama arī no A formas, kā arī zemākās temperatūrās eksikatorā virs fosfora(V) oksīda, bet abos gadījumos E formas iegūšanai nepieciešams ilgāks laiks (3-5 dienas). E forma ir higroskopiska, tāpēc arī šīs formas rentgendifraktogrammas uzņem, ar PE plēvi pārse gtiem paraugiem.

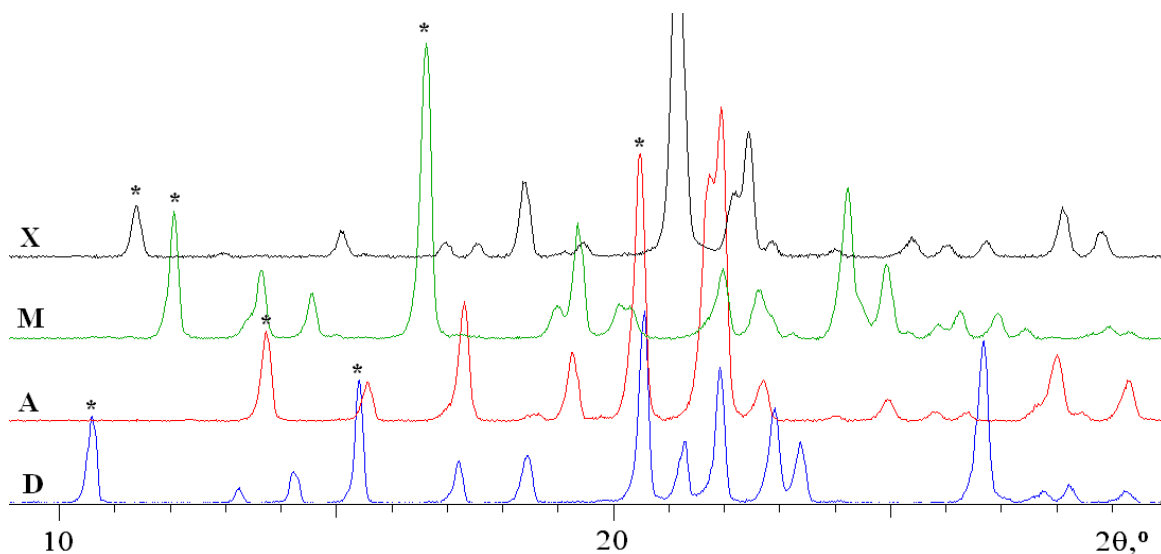
**G formas iegūšana.** Ipidakrīna hidrogēnhlorīda G formu var iegūt no monohidrāta A un E formas. No A monohidrāta G forma rodas, to karsējot 160°C temperatūrā 3 dienas, bet no F formas tā rodas, karsējot 160°C temperatūrā 1 dienu.

#### 2.4.4. Mildronāta kristālisko formu iegūšana

No A/S "Grindeks" saņemtais mildronāta paraugs ir tīra šīs vielas D forma, kas pēc ķīmiskā sastāva ir 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāts. Darba gaitā konstatēta vēl triju dažādu kristālisko formu veidošanās, kas apzīmētas ar burtiem A (bezūdens forma), M (monohidrāts) un X (monohidrāta metastabilā modifikācija). Visu minēto formu rentgendifrakcijas ainas parādītas 2.5. attēlā.

**Bezūdens formas A iegūšana.** No ražotāja saņemto dihidrāta formu karsē plānā slānī 60°C temperatūrā 2-3 stundas, novēro jaunas kristāliskās fāzes veidošanos. A formu var iegūt, karsējot dihidrātu arī citās temperatūrās, piemēram, 50°C temperatūrā nepieciešama ~ 20 stundas ilga karsēšana. Ja šo laika periodu samazina, tad tiek iegūts A, D un M formu maisījumu. Savukārt, palielinot karsēšanas temperatūru, novērojama pakāpeniska 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)-propionāta sadalīšanās (raksturīga amīnu smarža), neveidojoties cietiem sadalīšanās produktiem. Piemēram, izturot tīru D formu 100°C temperatūrā, kristāliskā forma A veidojas vienas stundas laikā, tā nesatur

ar rentgendifrakcijas metodi identificējamus piemaisījumus. Laika periodu, kurā D forma pārvēršas par A, var samazināt, izturot D formas paraugus sausa gaisa atmosfērā, tas ļauj samazināt arī karsēšanas temperatūru un tādējādi novērst mildronāta sadalīšanos.



2.5. att. 3–(2,2,2–Trimetilhidrazīnija)propionāta kristālisko formu rentgendifraktogrammas (ar \* atzīmēti formu raksturīgie difrakcijas refleksi)

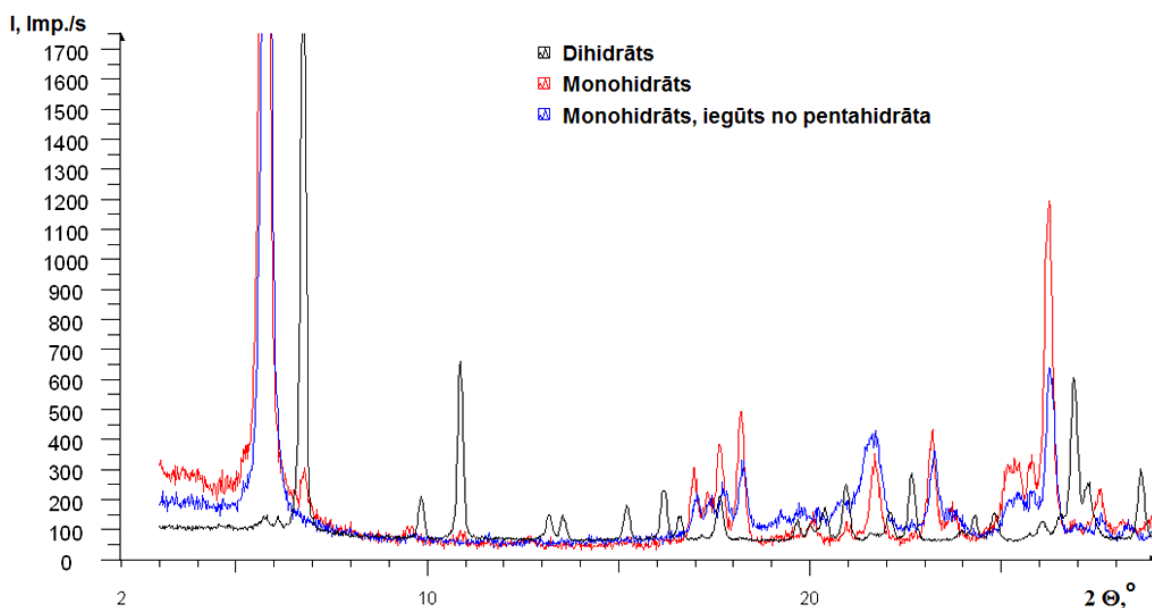
**Monohidrāta M iegūšana.** Mildronāta bezūdens kristālisko formu M var iegūt, izturot tīras D vai A kristāliskās formas noteiktas temperatūras un mitruma apstākļos (skat. tālāk darba 3. nodaļu). Piemēram, kristāliskā forma M veidojas, izturot formu D 70°C temperatūrā virs ~60 % sērskābes šķīduma vai arī šo formu iegūst, apstrādājot mildronāta bezūdens formu A ar etanolu (96%).

Veicot mildronāta kristalizāciju no tā piesātināta šķīduma metanolā, novērota arī X formas veidošanās. X forma ir nestabila un, atkarībā no ārējiem apstākļiem, 10 min laikā pārvēršas par A vai D formu. Veicot atkārtoti X formas iegūšanu, vairumā gadījumu novērota monohidrāta M veidošanās, bet dažos gadījumos rodas arī A un D formu maisījums. Tā kā ir apgrūtināta X formas iegūšana, tad plašāk šā darba ietvaros tā nav pētīta.

#### 2.4.5. Kalcija dobezilāta kristālisko formu iegūšana

Uzņemot rentgendifraktogrammas no SIA "MedPro" saņemtajiem kalcija dobezilāta paraugiem, konstatēts, ka paraugi satur kalcija dobezilāta monohidrātu (turpmāk apzīmēts kā MH), rentgendifraktogramma praktiski pilnībā sakrīt ar literatūrā [114] doto rentgendifraktogrammu. Paraugi satur arī nelielus dihidrāta (turpmāk apzīmēts kā DH) piemaisījumus, par ko liecina difrakcijas reflekss pie  $2\theta=6,8^\circ$  (skat. atbilstošās difrakcijas ainas 2.6. attēlā). Tālāk saņemtos MH paraugus izmanto, lai iegūtu tīras kalcija dobezilāta hidrātu formas.

**Kalcija dobezilāta pentahidrāta iegūšana.** Jebkuru no kalcija dobezilāta mazāk hidratētajām formām (parasti MH) piestā apstrādā ar dejonizētu ūdeni, līdz veidojas pasta, ko žāvē gaisā. Pentahidrāta (turpmāk tekstā PH) veidošanās novērota arī, veicot kalcija dobezilāta pārkristalizēšanu no ūdens šķīdumiem.



2.6. att. Saņemtā kalcija dobezilāta monohidrāta parauga, no pentahidrāta iegūtā monohidrāta MH un dihidrāta DIH rentgendifraktogrammas

**Tīras kalcija dobezilāta monohidrāta formas iegūšana.** Praktiski tīru MH formu var iegūt, kalcija dobezilāta pentahidrātu izkarsējot 100°C temperatūrā 10-15 stundas (skat. 2.6. att. atbilstošo rentgendifraktogrammu). Salīdzinot ar saņemtā monohidrāta rentgendifraktogrammu, šajā difraktogrammā nav difrakcijas refleksa pie  $2\theta=6,8^\circ$ , kas atbilst dihidrātam (DH; tā forma I).

**Kalcija dobezilāta dihidrāta iegūšana.** Kalcija dobezilāta DH var iegūt no PH, to karsējot 70-90°C temperatūrā 13-15 stundas. Izturot pentahidrātu vairāk kā 13 stundas 70°C temperatūrā, iegūst dihidrāta II formu ( $D_2H$ ). Izturot PH 80°C temperatūrā, galvenokārt veidojas dihidrāta forma I ( $D_1H$ ). Savukārt 90°C temperatūrā, atkarībā no PH paraugu izturēšanas laika, veidojas  $D_1H$ ,  $D_2H$  vai abu dihidrāta formu maisījums. Izturot vēl ilgāku laiku norādītajās temperatūrās, notiek tālāka dehidratācija, rodas arī kalcija dobezilāta MH piemaisījumi.

**Kalcija dobezilāta trihidrāta iegūšana.** Trihidrātu (TH) tīrā veidā var iegūt, izturot PH 5°C temperatūrā ~120 stundas. Trihidrāta veidošanās šādos apstākļos novērota arī no kalcija dobezilāta bezūdens jeb A formas, šajā gadījumā TH rodas 2-3 mēnešu laikā. Trihidrāts veidojas arī, PH izturot gaisa atmosfērā. Pentahidrāta dehidratācijas laikā var veidoties arī cita sastāva kalcija dobezilāta hidrāti.

**Bezūdens kalcija dobezilāta formu iegūšana.** Kalcija dobezilāta bezūdens jeb A formu iegūst no MH (vai jebkuras citas kalcija dobezilāta kristāliskās formas, tikai tādā gadījumā nepieciešams ilgāks karsēšanas laiks), to karsējot 130-230°C temperatūrā. Karsējot 130°C temperatūrā, MH par bezūdens formu pārvēršas apmēram 14 stundu laikā, bet 160°C temperatūrā MH pāreja par A formu notiek 4-6 stundu laikā. Ja karsēšanas temperatūru palielina līdz 230°C, praktiski tīras bezūdens formas veidošanās novērojama jau pēc vienas stundas.

Karsējot MH 150-160°C temperatūrā mazāk kā 1 stundu, bez A formas veidojas arī bezūdens forma B, kas, turpinot karsēšanu, izzūd. B fāzes veidošanos novēro arī PH paraugiem eksikatorā virs fosfora(V) oksīda 20-70°C temperatūrā. Iegūtā B forma laboratorijas gaisa mitruma apstākļos salīdzinoši ātri pārvēršas par D<sub>1</sub>H formu, kas apgrūtina B formas rentgendifraktogrammu un termogrammu uzņemšanu (nepieciešams pārsegt ar PE plēvi). Tīru B formu izdevās iegūt, PH izturot eksikatorā 60°C temperatūrā virs fosfora(V) oksīda ~ 96 stundas.

#### **2.4.6. Imatiniba hidrogēnhlorīda un tā kristālisko formu iegūšana**

No A/S "Grindeks" saņemtais imatinibs ir mezilāta formā. Lai no tā iegūtu imatiniba hidrogēnhlorīdu, vispirms pagatavo imatiniba bāzi, ko pēc tam pārvērš par imatiniba hidrogēnhlorīdu.

**Imatiniba bāzes iegūšana.** Imatiniba bāzi iegūst, izšķīdinot imatiniba mezilātu metanolā un pārākumā pievienojot nātrija hidroksīda šķīdumu metanolā. Sākoties kristalizācijai, pievieno ūdeni, lai tā notiktu ātrāk un pilnīgāk. Iegūtos kristālus nofiltrē, izžāvē un tiem uzņem rentgendifraktogrammu, lai pārlicinātos, ka neveidojas citas kristāliskās formas. Salīdzinot ar literatūru [115], konstatēts, ka veidojusies imatiniba bāze.

**Imatiniba hidrogēnhlorīda iegūšana.** Imatiniba hidrogēnhlorīdu iegūst, imatiniba bāzei pievienojot sālsskābes šķīdumu stehiometriskā attiecībā 1:1 un iegūto suspensiju intensīvi maisot 30 min. Pēc tam iegūto šķīdumu atstāj kristalizēties istabas temperatūrā 3 diennaktis, iegūto cieto fāzi nofiltrē un smalki saberž pietā, iepresē kivetē un ar rentgendifrakcijas metodi pārlicinās, vai nav veidojusies jauna kristāliskā fāze. Izmantojot rentgenspektrometrijas metodi, nosaka aptuvenu hlora saturu paraugā.

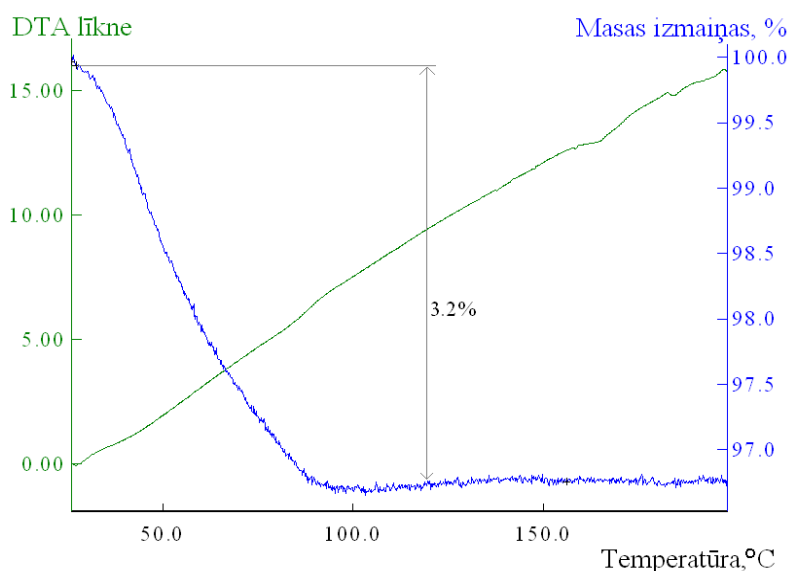
Atkārtojot imatiniba hidrogēnhlorīda iegūšanu, izmantojot citu skābes – bāzes attiecību, var iegūt imatiniba dihidrogēnhlorīdu un imatiniba trihidrogēnhlorīdu. Par to veidošanos pārlicinās, izmantojot pulvera rentgendifraktometriju, rentgenfluorescences spektrometriju un DTA/TG metodes.

Lai iegūtu imatiniba hidrogēnhlorīda kristālsolvātus, imatiniba hidrogēnhlorīdu apstrādā pietā ar izvēlēto šķīdinātāju, līdz veidojas netekoša pasta, to žāvē gaisā. Dažos gadījumos veic imatiniba hidrogēnhlorīda kristalizāciju no izvēlētajiem šķīdinātājiem.

#### **2.4.7. Tianeptīnskābes nātrija sāls formu iegūšana**

No A/S "Grindeks" saņemtais tianeptīna nātrija sāls ir tā amorfā modifikācija, kas satur nelielus (<5%) kristāliskās fāzes piemaisījumus. Lai iegūtu pilnībā amorfū modifikāciju, 150-200 mg tianeptīna nātrija sāls ievieto orbitālajā homogenizētā dzirnavā un 90 min krata ar 30 Hz frekvenci. Par amorfās fāzes veidošanos pārlicinās, paraugam uzņemot rentgendifraktogrammu un amorfās fāzes DTA/TG līkni, kurā nav novērojama izteikta kušanas temperatūra (karsēšanas ātrums 5°C/min; skat. 2.7. att.).

Lai iegūtu tianeptīna nātrija sāli ar lielāku kristāliskās formas saturu nekā saņemtajā izejmateriālā vai, iespējams, arī tā kristālisko formu, saņemto tianeptīna sāls paraugu iztur dažāda gaisa mitruma un temperatūras apstākļos. Dažāda mitruma nodrošināšanai vienu paraugu iztur virs ūdens, otru – virs sērskābes, trešo – virs fosfora(V) oksīda, ceturto atstāj gaisā, istabas temperatūrā. Lai analizētu tianeptīna nātrija sāls pārvērtības dažādās temperatūrās, paraugus karsē 40; 50; 60; 80; 100; 120 un 150°C temperatūrā, pēc tam paraugiem uzņem rentgendifraktogrammas un diferenciāli termiskās analīzes līknes.



2.7. att. Orbitālajā homogenizēšanas dzirnavās amorfizēta tianeptīnskābes nātrija sāls DTA/TG līknes (karsēšanas ātrums 5°C/min)

Lai iegūtu tianeptīna sāls, iespējams, kristālisko formu vai kādu hidratēto formu, aptuveni 0,5 g saņemtajā tianeptīnskābes nātrija sāls saberž piestā, pievienojot 3 pilienus ūdens, līdz izveidojas pastai līdzīga masa, ko žāvē gaisā. Par hidratu veidošanos pārliecinās, uzņemot rentgendifraktogrammas un DTA līknes. Kristāliskās formas meklējumos līdzīgā veidā rīkojas ar organiskajiem šķīdinātājiem. Vārglāzē iesver ~0,3 g tianeptīna, to lēnām izšķīdina kādā no izmantotajiem organiskajiem šķīdinātājiem (acetons, dihloretāns, dihlorometāns, THF, metiletilketons), iegūto šķīdumu ievieto gaisa termostatā, lai nodrošinātu izotermisku šķīdinātāja iztvaikošanu. Pēc kāda laika šķīdinātājs ir pilnība iztvaikojis, un ir iegūta sausa balta vai dzeltenīga cietviela. Iegūto cieto fāzi pārbauda ar pulvera rentgendifrakcijas metodi.

Literatūrā [135; 136] norādīts, ka, lai iegūtu kristāliskas vielu modifikācijas var izmantot paaugstinātu spiedienu tādējādi izraisot FAV kristalizāciju. Šim nolūkam piestā saberž ~0,2 g tianeptīna, kuru pārnes hidrauliskās preses presformā, ieregulē spiedienu (130-140 bar) un iztur noteiktu laiku (līdz 1 diennaktij). Pēc tam paraugu izņem no presformas un, neveicot beršanu, kas var izraisīt parauga amorfizēšanos, uzņem pulvera rentgendifraktogrammu.

#### 2.4.8. Olanzapīna kristālisko formu iegūšana

Literatūrā [122-128] ir aprakstīta vairāku olanzapīna kristālisko formu iegūšana, tai skaitā vairāku kristālsolvātu iegūšana, kur jaunu kristālisko formu veidošanās lielākoties notiek, veicot olanzapīna termodinamiski stabilās formas (darbā apzīmēta kā forma I) apstrādi ar dažādiem šķīdinātājiem, tai skaitā, mainot arī vides pH.

Lai gan olanzapīns veido hidrātus, laboratorijas gaisā (22°C, ~50% relatīvais mitrums) tas ūdeni nepiesaista, tāpēc strādāt ar olanzapīnu, tas ir, veikt tā kristālisko formu iegūšanu, var laboratorijas gaisā.

Šajā darbā kristālisko formu iegūšanai nelielu daudzumu olanzapīna parauga saberž piestā, tam lēnām pievienojot šķīdinātāju; iegūto suspensiju berž tik ilgi, līdz paraugs ir izžuvis. Pulverveida vielu pārnes kivetē un uzņem rentgendifraktogrammu, lai pārlicinātos par konkrētas kristāliskās fāzes veidošanos.

#### 2.5. Farmaceutiski aktīvo vielu izturēšana noteiktas temperatūras un mitruma apstākļos, stāvokļa diagrammas konstruēšana

Lai noskaidrotu FAV kristālisko formu termodinamiskās stabilitātes apgabalus, vispirms veic priekšmēģinājumus, kuros noskaidro aptuvenus katras formas veidošanās apstākļus, kā arī temperatūru intervālu un spiedienu kādā šīs formas veidojas no hidratētās formas. Šāda tipa pētījumi veikti sekojošām farmaceutiski aktīvajām vielām: detomidīna un (±)-medetomidīna hidrogēnhlorīdiem un 3-(2,2,2-trimetil-hidrazīnija)propionātam (mildronātam).

Sākotnēji tīru maksimāli hidratēto formu iztur laboratorijas gaisā un, izmantojot pulvera difrakcijas metodi, seko kristālisko fāžu sastāva izmaiņām. Tad hidratēto fāzi ievieto gaisa termostatā un iztur dažādās temperatūrās: 22; 30; 40; 50; 60 un 70°C. Izturēšanu veic tik ilgi, līdz fāžu sastāvs nemainās. Ja izmaiņas vispār netiek novērotas, izturēšanu turpina 5-7 dienas. Pēc tam hidratēto formu iztur eksikatoros virs dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumiem, lai nodrošinātu noteiktu ūdens tvaika parciālspiedienu. Parasti izvēlas 30; 40; 50; 60; 70; 80%, kā arī koncentrētas (~95 %) sērskābes šķīdumus. Eksikatorus iztur laboratorijas temperatūrā un arī vairākās paaugstinātās temperatūrās (līdz 70°C temperatūrai). Ja novērojamas straujas fāžu pārejas, difraktogrammas tiek uzņemtas ik pēc 60 min intervāla. Šādos gadījumos kļūdas, kas radušās parauga analīzes laika dēļ, var sastādīt pat 10% no kopējā reakcijas laika, tādēļ aprēķinos ir veikta laika korekcija rentgendifraktogrammas uzņemšanas laikam un parauga uzsilšanas laikam (15-20 min).

Ūdens tvaika spiediena noteikšanai izmantoti grafiki, kas sastādīti, izmantojot rokasgrāmatas [133] datus. Ja rokasgrāmatā nebija attiecīgo datu, tad līknes konstruēšanai tie aprēķināti, izmantojot vienādojumu (2.1):

$$\left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}\right) \cdot \ln p = \frac{1}{T} \cdot (\ln p_1 - \ln p_2) + \frac{1}{T_1} \ln p_2 - \frac{1}{T_2} \ln p_1 \quad (2.1.)$$

kur  $p_1, p_2$  – ūdens tvaika parciālspeidiens temperatūrās  $T_1$  un  $T_2$ ;

$T$  – temperatūra (K), kurā jānosaka ūdens tvaika parciālspeidiens  $p$ .

Kad priekšmēģinājumos noskaidroti kristālisko formu veidošanās apgabali, veic mērījumus precīzai fāžu pārejas temperatūras noskaidrošanai. Pagatavo hidratētās formas un bezūdens formas maisījumus daudzumu attiecībā 1:1, ko iztur noteiktos apstākļos, mainot temperatūru (solis 5-10°C). un sērskābes masas daļas šķīdumā (solis 5%).

Sagatavojot maisījumus, abas kristāliskās formas homogenizē aptuveni 5 minūtes, kratot sverglāzītē, un pēc tam, kā aprakstīts 2.2. nodaļā, iepresē kivetē. Sagatavotajam paraugam uzņem rentgendifraktogrammas un pēc formulas (1.33.) nosaka katras formas masas daļu. Pēc svēršanas rezultātiem aprēķināto un rentgendifraktometriski noteikto masas daļu salīdzinājums parādīts 2.3. tabulā, kur analizēti vienas eksperimentu sērijas rezultāti detomidīna hidrogēnhlorīdam. Kā redzams, tad pēc abām metodēm noteiktās masas daļas atšķiras maksimāli par 5-6% (absolūtās vērtībās), un šīs atšķirības varētu būt skaidrojamas ar maisījumu neviendabīgumu, kā arī tās ietver sevī nenoteiktību, kas rodas pulvera rentgendifrakcijas signālu intensitāšu mērījumos un sastāva noteikšanā pēc izvēlētu difrakcijas refleksu intensitātēm.

2.3. tabula

#### Pagatavo detomidīna kristālisko formu maisījumu sastāvs un gravimetriskās un rentgendifraktometriskās analīzes rezultāti

Nr. p.k.	$w_{H_2SO_4}$ , %	A formas masa, g	B formas masa, g	w(A), % #	w(B), % #	I(A), imp./s	I(B), imp./s	w(A), % *	w(B), % *
1.	35	0,0386	0,0620	38	62	895	465	38	62
2.	40	0,0517	0,0706	42	58	1212	560	41	59
3.	75	0,0512	0,0654	44	56	1078	465	43	57
4.	65	0,0652	0,0758	46	54	1114	442	45	55
5.	55	0,0532	0,0551	49	51	1349	548	44	56
6.	60	0,0710	0,0720	50	50	1343	395	52	48
7.	70	0,0653	0,0868	43	57	1100	419	46	54
8.	50	0,0753	0,0657	53	47	1125	253	59	41

# - pēc svēršanas datiem aprēķinātās masas daļas

\* - masas daļas, kas noteiktas, veicot kvantitatīvo rentgenfāžu analīzi

$I_0(A) = 3650$  imp./s,  $I_0(B) = 1173$  imp./s

Jāatzīmē, ka veicot maisījumu rentgendifraktometrisko analīzi, veikta abu formu masas daļu normalizēšana tā, lai abas aprēķinātās masas daļas kopā sastādītu 100%. Šāda metode aprakstīta arī literatūrā [44]. Normalizāciju veic sekojoši: 1) pēc vienādojuma (1.33.) aprēķina formu A un B masas daļas  $w_A$  un  $w_B$ ; 2) pēc vienādojuma (2.2.) aprēķina normalizācijas koeficientu  $k_n$ :

$$k_n = \frac{1}{w_A + w_B} \quad (2.2.)$$

3) sākotnējās intensitātes reizina ar normalizācijas koeficientu, iegūstot normalizētās intensitātes, kas uzrādītas 2.3. tabulā kā masas daļas, kas noteiktas, veicot kvantitatīvo rentgenfāžu analīzi.



Ar pulvera difrakcijas metodi analizētie paraugi pēc pirmās rentgendifraktogrammas uzņemšanas tika ievietoti atpakaļ termostatā, lai turpinātu karsēšanu. Fāžu sastāva izmaiņas šajos paraugos konstatētas, mērot intensitāšu izmaiņas abu kristālisko formu raksturīgajiem difrakcijas refleksiem. Piemēram, detomidīna hidrogēnhlorīda A formai pie  $2\theta=18,3^\circ$  un B formai pie  $2\theta=20,1^\circ$  (skat. 2.3. att.). Normalizētās intensitāšu vērtības izmantotas, lai pēc formulām (1.4.)-(1.11.) noteiktu līdzsvara ūdens tvaika parciālos spiedienus.

Līdzīgā veidā rīkojas arī ar ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīda un mildronāta kristāliskajām formām, pagatavojot maisījumus no katrām divām formām. ( $\pm$ )-Medetomidīna hidrogēnhlorīdam gan forma A, gan forma B ir bezūdens formas, tādējādi to savstarpējā pāreja nav saistāma ar ūdens tvaika parciāls spiediena maiņu, apskatīt tikai šo formu savstarpējo stabilitāti dažādās temperatūrās. Taču arī šajā gadījumā līdzsvara iestāšanos neizdotos novērot, kas norāda, ka viena forma (šajā gadījumā B forma) ir stabilāka par otru visā temperatūru intervālā no  $5^\circ\text{C}$  līdz  $100^\circ\text{C}$ .

**Kinētikas pētījumi neizotermiskā režīmā.** Lai veiktu fāžu pāreju kinētikas pētījumus neizotermiskā režīmā, nepieciešams uzņemt DTA/TG līknes ar dažādiem karsēšanas ātrumiem. No iegūtajiem datiem vispirms nosaka pārvēršanas pakāpi  $\alpha$  (vienādojums 1.13.) un parauga temperatūru  $T$  jebkurā laika sprīdī (vienādojums 1.22.).

Kinētisko datu analīzei izmantotas izokonversijas metodes. Ozavas, Flinna un Vola metodē (turpmāk OFV) salīdzina laiku, pēc kura atkarībā no karsēšanas ātruma  $\beta$  reakcijas maisījumā tiek sasniegtas noteiktas pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  vērtības. Šī metode balstās uz to, ka vienādojuma (1.25.) risināšanā izmanto Doila tuvinājumu, kurā temperatūras integrāļa logaritmu apraksta vienādojums (2.3.) [64]:

$$\lg p(x) \approx -2,315 - 0,2467 x \quad (2.3.)$$

Logaritmējot vienādojumu (1.24.), iegūst:

$$\lg g(\alpha) = \lg \frac{AE_a}{\beta R} + \lg p(x) = \lg \frac{AE_a}{\beta R} - 2,315 - 0,457 x \quad (2.4.)$$

Aizstājot  $x$  ar  $E_a/RT$  un pārveidojot vienādojumu, iegūst:

$$\lg \beta = \lg \frac{A \cdot E_a}{g(\alpha) \cdot R} - 2,315 - 0,457 \frac{E_a}{R \cdot T} \quad (2.5.)$$

Vienādojumu (2.5.) attēlojot grafiski, kur  $x = 1/T$  un  $y = \lg \beta$ , iegūst taisni, kuras virziena koeficients satur  $E_a$  pie noteiktas pārvēršanās pakāpes [64].

Izmantojot vienādojumus (2.4.) un (2.5.), noteiktas aktivācijas enerģijas detomidīna hidrogēnhlorīda dehidratācijai pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām robežās no 0,1 līdz 0,9. 2.6. attēlā parādīts OFV metodes grafiks gadījumā, ja  $\alpha = 0,10$ .

Bez OFV metodes var lietot arī modificēto Kouta-Redferna metodi [64], kas ir izokonversijas metode un kurā aprēķiniem izmanto vienādojumu (2.6.), grafiski attēlojot  $\ln(\beta/T^2)$  atkarībā no  $1/T_\alpha$ ,

kur  $T_\alpha$  - temperatūra kādā tiek sasniegta noteikta pārvēršanās pakāpe [64]. Iegūtās taisnes virziena koeficients satur  $E_a$ , tādējādi var iegūt sakarību starp aktivācijas enerģijām un pārvēršanās pakāpi.

$$\ln \frac{\beta}{T^2} = \ln \left( \frac{AR}{E_a g(\alpha)} \left[ 1 - \left( \frac{2RT_{\text{exp}}}{E_a} \right) \right] \right) - \frac{E_a}{RT} \quad (2.6.)$$

Ipidakrīna hidrogēnhlorīda dehidratācijas kinētikas analīzei izmantota arī Kisindžera metode. Kisindžera metode ir no modeļa neatkarīgā metode, kur datu apstrādei izmanto vienādojumu (1.29.).

**Reakcijas kinētiskā modeļa noskaidrošana.** Izotermiskajās metodēs, lai spriestu par fāžu pāreju mehānismu, analizē reakcijas norises apraksta iespējas ar kādu no 1.4. tabulā dotajiem kinētiskajiem modeļiem, zīmē grafikus, kas attēlo  $g(\alpha) = f(t)$ . Iegūtos grafikus izvērtē pēc noviržu kvadrātu summas un/vai korelācijas koeficienta kvadrāta. Detomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāta dehidratāciju vislabāk apraksta 3-D Difūzijas - Jandera (D3) modelis (skat. 1.4. tabulu), bet ipidakrīna hidrogēnhlorīda gadījumā tas ir Avrami-Jerofejeva modelis.

## 2.6. Kristāliskā režģa parametru aprēķināšana

Savienojumu kristāliskās struktūras risināšanu pēc pulvera rentgendifrakcijas datiem var iedalīt vairākos posmos:

- 1) atbilstošas kvalitātes pulvera difrakcijas ainas iegūšana (šim nolūkam uzņem difrakcijas ainu lēnākā režīmā (> 10 s uz soli; ja nepieciešams, izmanto šaurāku diverģences un pretizkliedes spraugu, lai uzlabotu difrakcijas refleksu izšķiršanas spēju);
- 2) difrakcijas ainas indeksēšana un kristāliskā režģa parametru aprēķināšana, šajā stadijā katram difrakcijas signālam piešķir Millera indeksu vērtības;
- 3) kristāliskā režģa parametru precizēšana, telpiskās grupas noteikšana;
- 4) kristāliskās struktūras risināšana, kas sevī ietver atomu koordināšu optimizēšanu;
- 5) iegūto risinājumu pārbaude, simulējot atbilstošās pulvera difrakcijas ainas un salīdzinot tās ar eksperimentāli iegūtajām; struktūras parametru izvērtējums.

Lai veiktu difraktogrammas indeksēšanu, izmantojot datorprogrammu *Raw File Exchange*, iegūtās difraktogrammas datnes pārveido tā, lai tās varētu izmantot programmā *Winplotr* [95,96]. Šajā programmā veic automātisku difrakcijas refleksu meklēšanu, pirms tam norādot automātiskās meklēšanas parametrus (minimālās intensitāšu starpības difraktogrammas punktam ar līdzās esošiem punktiem). Pēc meklēšanas uzdevuma pabeigšanas vizuāli pārlicinās par atrasto difrakcijas refleksu pareizību; ja nepieciešams, pievieno automātiski neatrastos difrakcijas signālus. Difrakcijas refleksus saglabā tabulas veidā un sastāda optimizācijas uzdevumu, norādot izmantojamo signālu skaitu, maksimālās režģa parametru vērtības, izmantoto rentgenstarojuma viļņu garumu,  $2\theta$  absolūto kļūdu, iespējamo rentgendifraktogrammas nobīdes optimizēšanu, minimālo *FOM* (*Figure of Merits*) indeksa vērtību. Jāpiebilst, ka, mēģinot aprēķināt režģa parametrus, sākotnēji ir lietderīgi uzdot to maksimāli iespējamās vērtības lielākas, bet pēc tam pakāpeniski mainīt uz mazākām. Savukārt, ja optimizācijas

rezultātā netiek iegūts risinājums, tad režģa parametru maksimālās vērtības un  $2\theta$  kļūdu var vēl palielināt, bet minimālo FOM (angļu val. *figure of merits*) vērtību – samazināt. FOM aprēķināšanā izmanto formulu (2.7.):

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} \frac{N}{N_{iesp}} \quad (2.7.)$$

kur  $F_N$  – FOM vērtība (pēc Smita-Šnaidera);

$N$  – eksperimentālo līniju skaits;

$\Delta 2\theta$  – vidējā kļūda, °;

$N_{iesp}$  – teorētiski iespējamo difrakcijas refleksu skaits (aprēķina, izejot no konkrētās telpiskās grupas, *Winplotr* programmā no iespējamās singonijas) [137].

Režģa parametru aprēķināšana var ilgt no dažām sekundēm līdz pat vairākām stundām. Rēķināšanas ilgumu visbūtiskāk ietekmē singonijas izvēle (jo augstāka simetrija, jo mazāks risināšanas laiks) un norādītie elementāršūnas izmēri. Aprēķinātos rezultātus programma saglabā vairākās jaunizveidotās datnēs. Izmantojot šīs datnes, programma *Winplotr* piedāvā iespēju konstruēt salīdzinājuma diagrammu, kurā pēc aprēķinātajām režģa parametru vērtībām tiek ģenerēta teorētiskā difraktogramma un difrakcijas refleksu pozīcijas, kas tiek salīdzinātas ar eksperimentāli iegūto difraktogrammu. Šajā programmā nav iekļautas funkcijas fona līnijas aprakstam. Lai indeksēšana būtu sekmīga, ir jāizskaidro visi difrakcijas ainās redzami signāli. Iespējams, papildus signālu parādīšanās skaidrojama tādējādi, ka *Winplotr* programma aprēķina visas iespējamās refleksu pozīcijas, neņemot vērā telpiskajās grupās pastāvošos dzēšanas likumus, kas minēti literatūrā [86].

Kad aprēķināti kristāliskā režģa parametri un pārbaudīta to atbilstība eksperimentālajai difrakcijas aintai, veic kristāliskā režģa parametru precizēšanu (monoklīnās singonijas gadījumā var būt nepieciešams mainīt vietām kristāliskā režģa parametrus  $a$  un  $c$ ) un nosaka telpisko grupu. Šim nolūkam izmanto programmu *TOPAS4*.

Programmas *TOPAS4* darbības pamatā ir optimizācijas uzdevuma risināšana, kurā aprēķinātā difrakcijas aina kā modelis tiek pieskaņota eksperimentālajai. Kvantitatīvi to raksturo atlikuma kļūdas vērtība  $R_{wp}$  (angļu literatūrā *residual error*), kas optimizācijas gaitā samazinās. Parasti  $R_{wp}$  izsaka procentos (par labiem rezultātiem uzskatāmi tādi, kur  $R_{wp}$  ir zem 10%, sarežģītāku operāciju gadījumā arī zem 20% [84]), un to aprēķina pēc formulas (2.8.):

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{\sum w_m Y_{o,m}^2}} \quad (2.8.)$$

kur  $Y_{o,m}$  un  $Y_{c,m}$  – attiecīgi eksperimentāli noteiktās un aprēķinātās intensitātes punktā  $m$ ,

$w_m$  – konkrētā eksperimentālā punkta  $m$  ieguldījums, ko statistiski aprēķina, izmantojot vienādojumu (2.9.):

$$w_m = \frac{1}{\sigma(Y_{o,m})^2} \quad (2.9.)$$

kur  $\sigma(Y_{o,m})$  - eksperimentāli noteiktās difrakcijas refleksa intensitātes kļūda punktā  $m$ .

Difrakcijas refleksu intensitāšu mērīšanas kļūdas parasti novērtē kā  $\pm \sqrt{Y_{o,m}}$ .

Vienlaikus ar parametru precizēšanu programma piemeklē arī vienādojumu fona līnijas aprakstīšanai, parasti tam tiek izvēlēts  $n$ -pakāpes Čebiševa polinoms, kur  $n$  ir robežās no 2 līdz 4. Tāpat, ja nepieciešams, veic arī difraktogrammas nobīdes korekciju, kas var rasties parauga sagatavošanas procesā, un rentgenstarojuma pavājinājuma korekciju. Izdarot korekcijas, ņem vērā arī iekārtas iestatījumus, kuru aprakstam izmanto empīriskus parametrus, kas noteikti, analizējot ražotāja piedāvātos standartus.

Telpiskās grupas noteikšanā var ievērot arī to statistisko sadalījumu, jo aptuveni 80% kristalizējas vienā no šādām piecām telpiskajām grupām:  $P2_1/c$ ,  $P\bar{1}$ ,  $P2_12_12_1$ ,  $P2_1$  un  $C2/c$  (lai gan kopējais telpisko grupu skaits ir 230) [138].

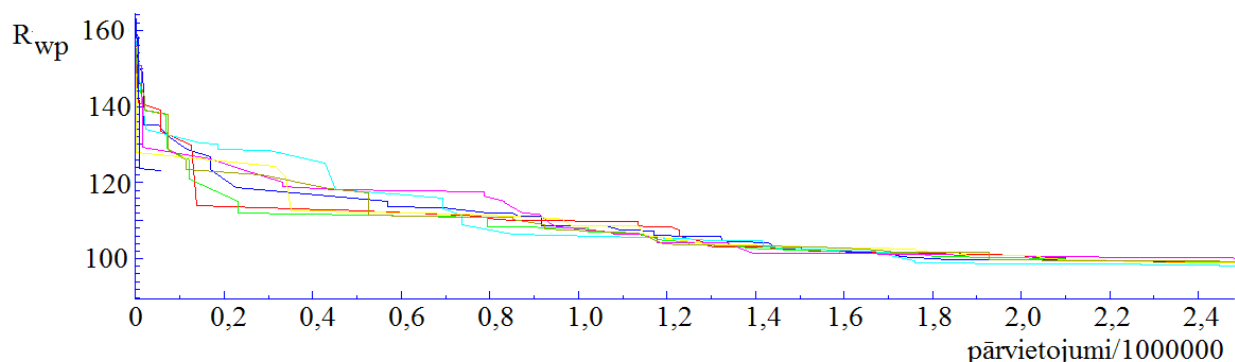
## 2.7. Kristāliskās struktūras noteikšana, izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas datus

Gadījumā, ja nav izdevies iegūt kristāliskās fāzes monokristālus (tā tas ir lielākajai daļai promocijas darbā apskatīto FAV), kas būtu piemēroti analīzei, tad pastāv iespēja aprēķināt savienojuma kristālisko struktūru pēc pulvera rentgendifraktometrijas datiem. Lai varētu veikt struktūras aprēķinus PXRD datiem, difraktogrammā jābūt pietiekamam skaitam (vismaz 20-25) intensīvu un izšķīramu difrakcijas refleksu. Šā iemesla dēļ praktiski nav iespējama struktūras aprēķināšana imatiniba un ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām formām. Izmantojot ar PXRD metodi iegūtos difrakcijas datus, darba gaitā ir izdevies aprēķināt struktūru flekainīda bāzes formai  $I_b$ , bet paralēli LU veiktos pētījumos noskaidrota struktūra mildronāta kristāliskajām formām [29].

Kristālisko formu struktūras noteikšanai izmantota datorprogramma *EXPO2009* [93], aprēķini veikti pēc simulētās atdzišanas algoritma, kurā molekulas modeli, kas izveidots \*.mol datnes veidā, pārvieto pa elementāršūnu, kuras parametri un telpiskā grupa iepriekš noteikti ar *Winplotr* un *TOPAS4* programmām, meklējot labāko sakritību aprēķinātajai struktūrai ar uzņemto difraktogrammu. Programma optimizācijas laikā no ievadītajiem datiem paralēli risina 10 optimizācijas uzdevumus, samazinot atlikuma kļūdas vērtību. Atlikuma kļūdas samazināšanās optimizācijas gaitā parādīta 2.8. attēlā.

Katrā no 10 paralēlajiem optimizācijas procesiem izveido \*.cif datni, kas satur informāciju par kristāliskās vielas struktūru. Iegūtās datnes apskata programmās *Mercury* [91] un *TOPAS4* [84,92], kur izvērtē pēc pulvera datiem simulētās un eksperimentālās difraktogrammas sakritību, kā arī molekulas novietojumu no stērisko traucējumu viedokļa, ja nepieciešams, veic atkārtotu struktūras

risināšanu, par sākuma parametriem izvēloties iepriekš iegūto \*.cif datni. Šādi turpina, līdz iegūtās struktūras labākais sakrītības faktors ar eksperimentālo difrakcijas ainu vairs neuzlabojas.



2.8. att.  $R_{wp}$  izmaiņas atkarībā no molekulas pārvietojumu skaita elementāršūnā (katra krāsa atbilst vienam paralēlam optimizācijas risinājumam), parādīti ~25% no kopējā optimizācijas uzdevuma risināšanas laika

Galarezultātā iegūtās \*.cif datnes augšupielādē vietnē <http://checkcif.iucr.org/> (International Union of Crystallography piedāvāts pakalpojums, atsauce 26.05.2012.), kur arī tiek veikts to izvērtējums no kristalogrāfijas viedokļa.

Programma *EXPO2009* piedāvā iespējas risināt struktūru ne tikai izmantojot simulētās atdzišanas algoritmu, bet arī tiešās metodes [97]. Šajā gadījumā problēmas rodas jau ar organisko savienojumu molekulas modeļa izveidošanu un vielas ķīmiskās struktūras definēšanu. Tiešās metodes vairāk piemērotas ir neorganisko vielu struktūru risināšanai.

## 2.8. Monokristālu iegūšana

Gadījumos, ja vielas kristāliskā forma veidojas kristalizācijas ceļā, nevis pēc apstrādes ar šķīdinātāju piestā, veikta atkārtota kristalizācija, šķīdinātāju lēni iztvaicējot, ar mērķi iegūt konkrētās vielas monokristālus. Šādā veidā ir izdevies iegūt kalcija dobezilāta kristālhidrāta monokristālus, kuru analīze veikta Latvijas Organiskās Sintēzes institūtā sadarbībā ar S.Beļakovu.

Citu vielu gadījumā monokristālu iegūšana bijusi nesekmīga, jo lēnas iztvaicēšanas gadījumā veidojas polikristālisks pulveris vai šķiedrveida kristālu kopums, kurā ir praktiski neiespējami izdalīt atsevišķus monokristālus. Šķiedrveida kristālu veidošanās novērojama flekainīda bāzes un flekainīda acetāta kristālisko formu gadījumā. Otrs gadījums nesekmīgai monokristālu audzēšanai ir viskozas masas veidošanās kristalizācijas gaitā, jo FAV šķīdība izvēlētajā šķīdinātājā ir pietiekami liela, lai kristalizācija nesāktos. Šāda situācija novērojama, kristalizējot ipidakrīna hidrātus no ūdens šķīdumiem.

### 3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Promocijas darbā apskatītas desmit farmaceitiski aktīvās vielas (FAV) vai to ražošanas starpprodukti. Visas apskatītās vielas ražo Latvijas farmācijas uzņēmumi, tādēļ darbā iegūtie rezultāti ir nozīmīgi ražošanas procesa un gatavo formu glabāšanas un transportēšanas apstākļu pilnveidošanai. Apskatītās vielas pārstāv dažādas organisko savienojumu klases, kā arī ir izmantojamas medicīnā dažādu saslimšanu ārstēšanā – ir gan sirds aritmijas līdzekļi, gan nervu sistēmu nomierinoši vai stimulējoši preparāti, kā arī veterinārmedicīnā izmantojami produkti.

Visām apskatītajām FAV kopīga ir to spēja veidot kristālsolvātus, tai skaitā kristālhidrātus. Minētā apsvēruma dēļ darbā nav iekļauts tāds medikaments kā ftorafūrs (starptautiskais nosaukums tegafūrs), kurš ir A/S "Grindeks" ražotais oriģinālprodukts, bet kuram solvātu veidošanās nav novērota.

Darba rezultātā iegūtas un pētītas 10 farmaceitiski aktīvo vielu 50 kristāliskās formas, no kurām 25 literatūrā nav iepriekš aprakstītas. Visiem preparātiem realizēta kristālisko formu iegūšanas programma, meklējot dažādus to kristālsolvātus, FAV apstrādājot gan ar ūdeni, gan organiskajiem šķīdinātājiem. Pārskats par visām darbā iegūtajām kristāliskajām formām dots 3.1. tabulā. Pēc pētījumu apjoma no visa FAV klāsta var izdalīt savienojumus, kuri šajā darbā pētīti plašāk, tas ir, veikta ne tikai savienojuma kristālisko formu iegūšana, bet noteikti arī to stabilitātes apstākļi un dažos gadījumos arī kristāliskā struktūra. No dotā vielu klāsta jāatzīmē detomidīna hidrogēnhlorīds, ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīds, flekainīda bāze un flekainīda acetāts, ipidakrīna hidrogēnhlorīds un mildronāts.

3.1. tabula

#### Darbā iegūtās un pētītās FAV kristāliskās formas

Nr.p.k.	Farmaceutiski aktīvā viela	Kristāliskās formas, to raksturojums
1.	Detomidīna hidrogēnhlorīds	A – bezūdens forma B – monohidrāts
2.	( $\pm$ )-Medetomidīna hidrogēnhlorīds	A, B – bezūdens polimorfās formas H – monohidrāts C – pushidrāts *
3.	Flekainīda bāze	I <sub>b</sub> , II <sub>b</sub> , III <sub>b</sub> , IV <sub>b</sub> – bezsolvāta formas * I <sub>b</sub> formas nestehiometriskais hidrāts – apzīmēts kā I <sub>b</sub> '*
4.	Flekainīda acetāts	I, II * – bezsolvāta polimorfās formas (Forma I apzīmēta arī kā monohidrāts, sīkāk kristālisko formu neuzsverot) Pusotracetāts (seskviacetāts), triacetāts (solvāti ar etiķskābi) *
5.	3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) propionāts (mildronāts)	A – bezsolvāta forma, D – dihidrāts M, X – monohidrātu formas *
6.	Kalcija dobezilāts	A, B * – bezūdens, PH – pentahidrāts *, TH – trihidrāts *, D1H, D2H * – dihidrāti MH - monohidrāts

Nr.p.k.	Farmaceutiski aktīvā viela	Kristāliskās formas, to raksturojums
7.	Ipidakrīna hidrogēnhlorīds	A, B – monohidrāti C, D – nestehiometriski hidrāti * E – bezsolvāta forma * F – nestehiometriskais hidrāts * G – bezsolvāta forma (izomorfa desolvāts) * Ūdens/metanola, ūdens/DMF un hloroforma solvāti *
8.	Imatiniba hidrogēnhlorīds	Imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāts, nestehiometriskais hidrāts* un seskvihidrāts *.
9.	Tianeptīna nātrija sāls	Tianeptīnskābes nātrija sāls nestehiometriskie hidrāti un izomorfie desolvāti * , kas ir maisījumā ar vielas amorfo fāzi.
10.	Olanzapīns	Etilmetilketona solvāts, dioksāna solvāts un DMF solvāts. (daļa *) Solvāti alkanolu rindā no metanola līdz dekanolam. (daļa *)

Iepriekš literatūrā neaprašītās formas atzīmētas ar \*.

Promocijas darbā var izdalīt četrus galvenos veikto pētījumu virzienus: 1) FAV kristālhidrātu iegūšanu un sastāva noteikšanu; 2) kristālhidrātu stabilitātes novērtēšanu un hidratācijas-dehidratācijas kinētikas pētījumus; 3) FAV kristālsolvātu iegūšanu ar organiskiem šķīdinātājiem un to sastāva noteikšanu; 4) kristāliskās struktūras noteikšanu izvēlētām fāzēm.

### 3.1. FAV kristālhidrātu iegūšana un sastāva noteikšana

#### 3.1.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālhidrāti

Darba gaitā iegūtas jau iepriekš zināmās detomidīna hidrogēnhlorīda bezūdens A un hidratētās B formas (skat. 1.6.1. un 2.4.1. nodaļu). Kristalizējot detomidīna hidrogēnhlorīdu no organiskajiem šķīdinātājiem, jaunu kristālisko formu veidošanās nav konstatēta. Pārkristalizējot detomidīna hidrogēnhlorīdu no *n*-butanola un absolūtā etanola, veidojas detomidīna bezūdens forma, bet kristalizācijā no N,N-dimetilformamīda 60°C rodas bezūdens forma, savukārt no toluola un acetona 100°C temperatūrā kristalizējas bezūdens un hidratētās formas maisījums.

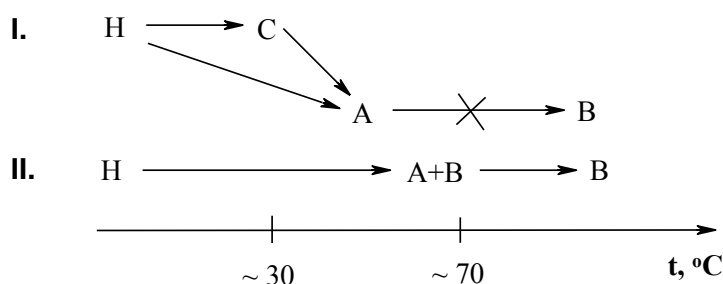
Lai precizētu detomidīna hidrogēnhlorīda hidratētās formas sastāvu, uzņemta tā DTA/TG līkne, karsējot detomidīna hidrogēnhlorīda hidratētā forma zaudē 7,4% ūdens, kas atbilst detomidīna hidrogēnhlorīda monohidrātam. Ūdens zaudēšana notiek strauji un vienā stadijā, kas norāda, ka dehidratācijā nerodas citas cietfāzes kā vien bezūdens forma. Tas apstiprināts arī, sekojot dehidratācijas gaitai ar difrakcijas metodi, jo dehidratācijā rodas bezūdens formas un monohidrāta maisījums, citas fāzes nav konstatētas. Detomidīna hidrogēnhlorīda pastāvēšana tikai

divās kristāliskajās modifikācijās dod iespēju noteikt abu formu līdzsvara apstākļus, jo abu minēto formu pāreja notiek bez starpsavienojumu un starpproduktu veidošanās, kā arī ir atgriezeniska.

### 3.1.2. (±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas

Pēc 2.4.1. nodaļā aprakstītās metodikas ir izdevies iegūt četras (±)-medetomidīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas: A, B, C un H forma. Šo formu difraktogrammas atbilst 1.25. attēlā dotajām, bet difraktogrammās vairāku signālu intensitātes un pozīcijas atšķiras no publikācijā [101] norādītajām, atšķirības skaidrojamas ar neprecīzu uzņemto rentgendifraktogrammu aprakstu darbā [101]. Šis apgalvojums ir pamatots arī ar hidratētās H formas struktūras datiem no darba [102]; aprēķinot pulvera difraktogrammu pēc struktūras datiem noskaidrots, ka tā sakrīt ar promocijas darbā eksperimentāli iegūto rentgendifraktogrammu.

Vairāku (±)-medetomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pastāvēšanu un to savstarpējās pārvērtības ir iespējams izskaidrot tādējādi, ka, pie zemākām temperatūrām karsējot H formu, veidojas pushidrāta C forma (vai arī C formas un A formas maisījums), kas, karsēšanu turpinot, pārvēršas par A formu, termodinamiski stabilākajai B formai nemaz neveidojoties (skat. I situāciju 3.1. att.). Augstākās temperatūrās, realizējot H formas pāreju par kādu no bezūdens formām, rodas B forma, veidojoties arī A formas piemaisījumiem, kas, pateicoties termodinamiski stabilās B formas kristālu aizmetņu klātbūtnei, pārkristalizējas par B formu (situācija II, 3.1. att.).



#### 3.1.att. (±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pārejas, karsējot hidratēto formu H

Ja augstās temperatūrās karsē tīru A formu, B forma neveidojas, jo paraugā nav termodinamiski stabilākās formas kristālu aizmetņu, kas izsauktu fāžu pāreju. Piemēram, karsējot (±)-medetomidīna hidrogēnhlorīda A formu 70°C temperatūrā, tā saglabājas neizmainītā veidā pat 6 mēnešus, kamēr, karsējot 70°C temperatūrā A un B formu maisījumu, kas sajaukts attiecībā 1:1, tas pārvēršas par praktiski tīru B formu vienas nedēļas laikā.

(±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīda B forma veidojas arī, veicot tā kristalizāciju no karstiem organiskajiem šķīdinātājiem, piemēram, no karsta bezūdens acetona.

Lai noteiktu iegūto formu kristālisko formu sastāvu, veikta to termogravimetriskā analīze, kur konstatēts, ka H forma karsējot zaudē 7,1% masas, kamēr C formai karsēšanas laikā masas zudums ir 3,5%. Tādējādi pierādīts, ka šīs formas ir attiecīgi detomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāts un pushidrāts, A un B formām masas zudumi TG līknēs nav novērojami.



### 3.1.3. Deksmetomidīna hidrogēnhlorīda formu iegūšana un sastāva noteikšana

No A/S „Grindeks” saņemtais deksmetomidīna hidrogēnhlorīda paraugs ir bezūdens forma, kas satur aptuveni 2% hidrāta formas piemaisījumu, no kā var atbrīvoties, karsējot paraugu plānā slānī 105°C temperatūrā 1-2 stundas. Apstrādājot vielu pietā ar ūdeni, iegūta kristāliskā forma, kas literatūrā [104] aprakstīta kā monohidrāts, norādītais masas zudums karsējot ir 7,2-7,9%. Aprēķinātais ūdens saturs deksmetomidīna hidrogēnhlorīda monohidrātā ir 7,1%.

Promocijas darbā konstatēts, ka atkarībā no žāvēšanas ilguma, temperatūras un gaisa mitruma ūdens saturs deksmetomidīna hidrogēnhlorīda struktūrā mainās no 3% līdz 1%, bet difrakcijas ainā izmaiņas nav konstatētas, un tā saskan ar darbā [104] doto difrakcijas ainu. Tas liecina par nestehiometriskā deksmetomidīna hidrāta veidošanos, kas darbā [104] nav konstatēts.

Hidrāta forma laboratorijas gaisā (22°C, 30-40% RM) ir stabila un par bezūdens formu divu mēnešu laikā nepārvēršas, ūdens saturs šajā formā svārstās ap 2-2,5%. Arī bezūdens formas pārvēršanās par hidrāta formu laboratorijas gaisā divu mēnešu laikā nav novērota.

### 3.1.4. Mildronāta kristāliskās formas

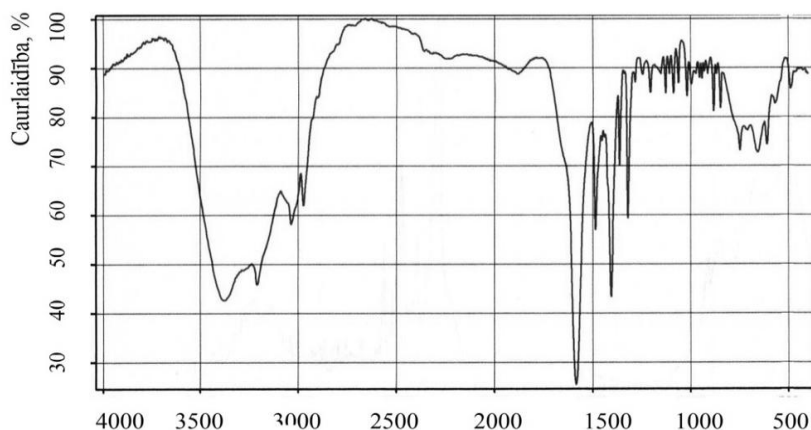
Promocijas darbā iegūtas un aprakstītas četras mildronāta kristāliskās formas (A, D, M un X), no kurām plašāk pētītas D, M un A formas. Šo formu rentgendifraktogrammas parādītas 2.5. attēlā.

A/S „Grindeks” ražotais farmaceitiskais preparāts mildronāts ir dihidrāts jeb D forma. Karsējot D formu 60°C temperatūrā 2-3 stundas, veidojas bezūdens kristāliskā forma A. Šī forma ir higroskopiska un laboratorijas gaisā (22°C, 50% RM) viegli pārvēršas atpakaļ par D formu. Mildronāta monohidrātu (M forma) iegūst, apstrādājot mildronāta bezūdens formu A ar etanolu (96%). M forma atkarībā no temperatūras un ūdens tvaika spiediena strauji pārvēršas par D formu vai A formu.

Iegūto mildronāta kristālisko modifikāciju sastāvs noskaidrots, izmantojot DTA/TG metodi. D formas DTA/TG līknē novērojams viens endotermisks signāls temperatūru intervālā no 40°C līdz 70°C, un tam atbilstošais masas zudums ir 18±2% (mērījumu skaits  $n = 3$ ,  $\alpha = 95\%$ ), kas atbilst 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrātam. Karsējot mildronāta kristālisko formu M, termogrammā novērojams viens endotermisks signāls, kam atbilstošais masas zudums ir 8,3% (vidēji 9,1±1,0%,  $n=3$ ,  $\alpha=95\%$ ), kas liecina, ka analizētā substance ir monohidrāts. Kristāliskajai formai A apskatītajā temperatūru intervālā 40-120°C DTA/TG līknēs siltumefekti un masas zudumi nav novēroti. Karsējot temperatūrās virs 150°C (ilgstošā karsēšanā, sākot no 120°C), novērojama mildronāta termiska sadalīšanās.

Darbā iegūts mildronāta D formas IS spektrs (3.2. att.), kas sakrīt ar 1.19. attēlā doto mildronāta IS spektru [109], kurš, savukārt, uzņemts mildronātam ar pazeminātu higroskopiskumu (pēc darba [109] autoru domām). Spektrā novērojama plaša absorbcijas josla

apgabālā no 3600-3100  $\text{cm}^{-1}$ , kas atbilst O-H saišu un N-H saišu svārstībām. Norādītā spektru un difrakcijas ainu sakritība apstiprina, ka darbā [109] aprakstītā forma ir mildronāta dihidrāts, nevis līdz šim neaprakstīta mildronāta kristāliskā modifikācija.

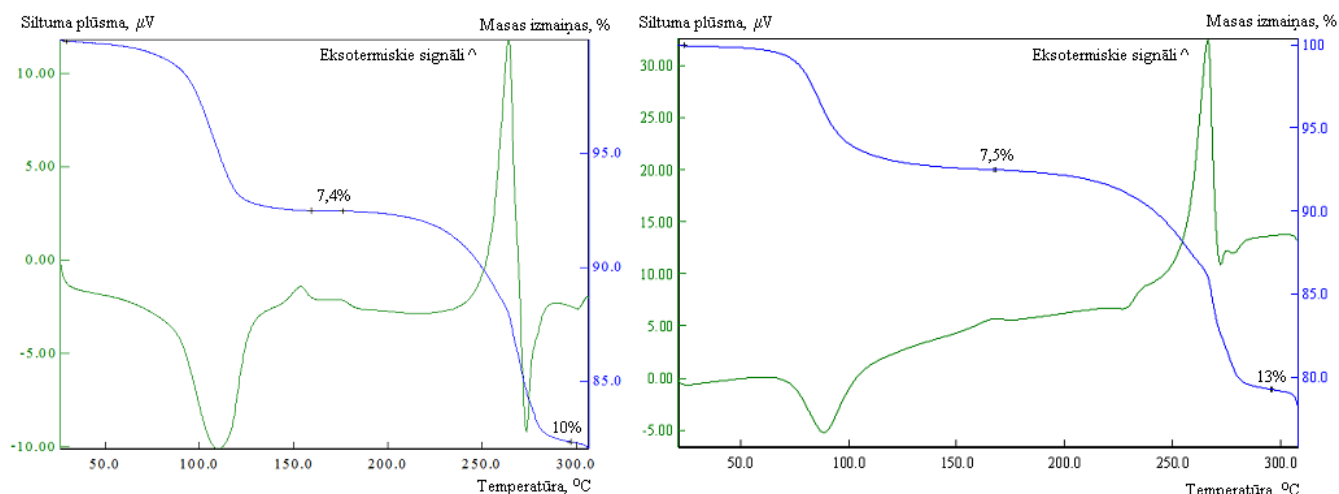


3.2. att. Mildronāta dihidrāta IS spektrs

Apstrādājot ir 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionātu ar organiskajiem šķīdinātājiem (etanol, metanols, acetons, izopropanols, DMF), solvātu veidošanās nav novērota. Tas skaidrojams tādējādi, ka mildronāta struktūra ir sakārtota, bet tajā ir pietiekami lieli kanāli, lai saistītu ūdens molekulas, bet to izmēri ir pārāk mazi organisko šķīdinātāju molekulām.

### 3.1.5. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālhidrātu iegūšana un sastāva analīze

No A/S „Grindeks” saņemtā ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta rentgendifrakto-gramma atbilst publikācijā [106] dotajai monohidrāta A rentgendifraktogrammai, pēc DTA/TG mērījumiem konstatēts, ka savienojums zaudē 7,4% masas, kas atbilst ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrātam (teorētiski aprēķinātais ūdens saturs 7,41%).



3.3. att. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta A formas (pa kresi) un B formas (pa labi) DTA/TG līknes

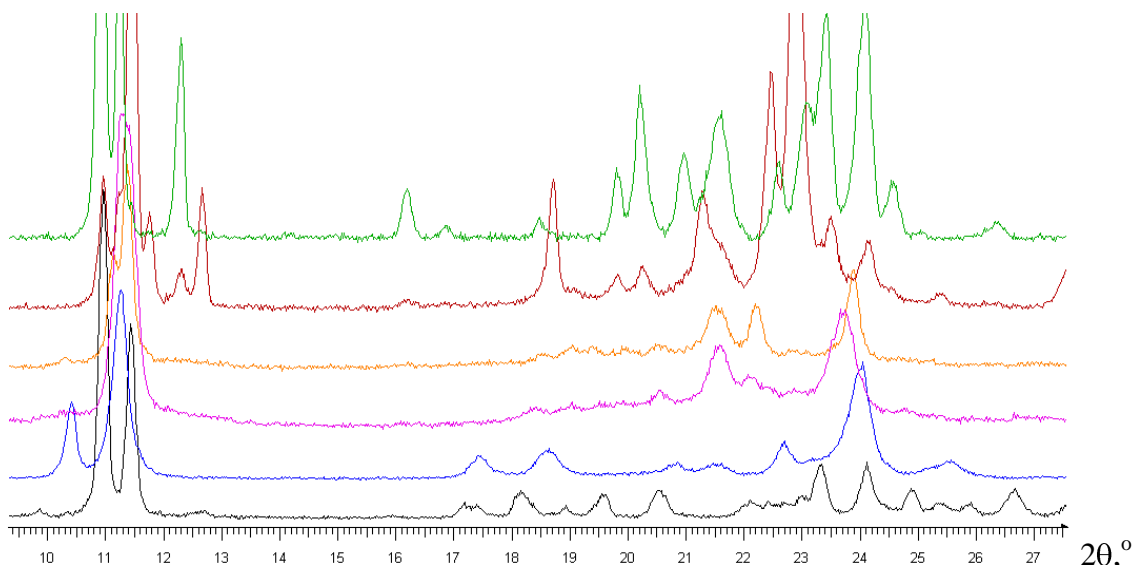
Monohidrāta A dehidratācija notiek temperatūru intervālā no 40°C līdz 150°C, tam DTA līknē atbilst endotermisks efekts (3.3. att.). Sasniedzot 175°C temperatūru, hidrogēnhlorīds sāk sadalīties, par to liecina papildus 10% masas zudums, kas atbilst aptuveni 0,7 molu hlorūdeņraža

aiziešanai no ipidakrīna hidrogēnhlorīda molekulas. Kā apstiprinājums sadalīšanās procesam kalpo rentgenfluorescences spektrometrijas rezultāti, kas norāda hlora daudzuma samazināšanos analizējamajā paraugā. Ipidakrīna bāze kūst 274°C temperatūrā. Šis process novērojams visām ipidakrīna formām, un tas sakrīt ar literatūras [106] datiem. Eksotermiskais efekts, kas novērojams ipidakrīna DTA līknē pirms kušanas temperatūras, visticamāk skaidrojams ar ipidakrīna bāzes kristalizāciju.

Uzņemot ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta B formas DTA/TG līknes un salīdzinot tās ar A formas DTA/TG līknēm, var novērot, ka B formai ir zemāka dehidratācijas temperatūra (<100°C) nekā A formai. Atšķiras arī dehidratācijas entalpijas, kur B formai ir zemāka dehidratācijas entalpija nekā A formai. Analogi kā bezsolvāta polimorfo formu gadījumā, kad apskata formu kušanas temperatūru un kušanas entalpiju atšķirības (1.1. tabula), kristālsolvāta polimorfo formu gadījumā var salīdzināt desolvatācijas temperatūru un desolvatācijas entalpiju, tādējādi piemērojot likumības par formu monotropiju un enantiotropiju (šāda pieeja literatūrā nav aprakstīta). Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrātu formas A un B savā starpā ir saistītas monotropiski, un A ir termodinamiski stabilā forma visā temperatūru intervālā līdz dehidratācijas temperatūrai. Šos rezultātus apstiprina arī literatūrā [106] publicētie dati, kur formu stabilitāte novērtēta ar citām metodēm.

A forma ir stabila, arī uzglabājot to laboratorijas apstākļos (22°C, 40-50% RM), tā nemaina savu sastāvu pēc 6 mēnešu glabāšanas. Izturot monohidrātu A un B maisījumu gaisā 1 dienu, sastāvs praktiski nemainās, bet ilgākā laika posmā (vismaz 7 dienas) novērojama monohidrāta A satura palielināšanās. Temperatūru intervālā līdz dehidratācijas temperatūrai (~100°C), pievienojot monohidrāta A un B maisījumam ūdeni, tas pārvēršas par monohidrātu A. Aprakstītās pārvērtības apstiprina augstāk minēto A formas stabilitāti, salīdzinot ar B formu.

Ipidakrīna hidrogēnhlorīda hidrāta formas izturot paaugstinātā temperatūrā, tās pakāpeniski zaudē ūdeni. Pirmās kristāliskās struktūras izmaiņas novēro, karsējot monohidrāta A formu 100°C temperatūrā vienu stundu, tad rodas ipidakrīna hidrogēnhlorīda C forma. Vēl ipidakrīna C formu var iegūt, karsējot A formu zemākās temperatūrās ilgāku laiku (>1 h). Ipidakrīna C formai novērojami trīs izteikti difrakcijas refleksi pie  $2\theta$  11,4; 21,5 un 23,7° (3.4. att.). Karsējot iegūto C formu 100°C temperatūrā 2-3 stundas, veidojas D forma. Ipidakrīna D formai novērojami izteikti refleksi pie  $2\theta$  11,4; 11,1; 21,5; 22,2 un 23,9° (3.4. att.). Iegūtās ipidakrīna C un D formas gaisā strauji piesaista mitrumu un veido ipidakrīna monohidrātu B, bet gadījumos, ja pie C formas ir A formas piemaisījumi, hidratācijā veidojas termodinamiski stabilākā A forma. Šie novērojumi liecina, ka B formas veidošanās notiek kinētisku apsvērumu dēļ, bet gadījumā, ja reakcijas vidē ir A formas kristālu aizmetņi, samazinās tās veidošanās aktivācijas enerģija un rodas termodinamiski stabilākā forma.



3.4. att. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu A (♦), B (◆), C(♦), D(◆), E(♦) un G(◆) rentgendifraktogrammas (difrakcijas refleksi pie  $2\theta=21,5^\circ$  atbilst polietilēna plēvei)

Apskatot 3.4. attēla dotās difrakcijas ainas, redzams, ka ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu C un D rentgendifraktogrammas ir līdzīgas (vairāki difrakcijas refleksi pārklājas), kas norāda uz formu kristāliskās struktūras līdzību, savukārt nelielais refleksu skaits un fona līnijas pacēlumā  $2\theta$  apgabalā  $15-25^\circ$  liecina par amorfās fāzes klātbūtni.

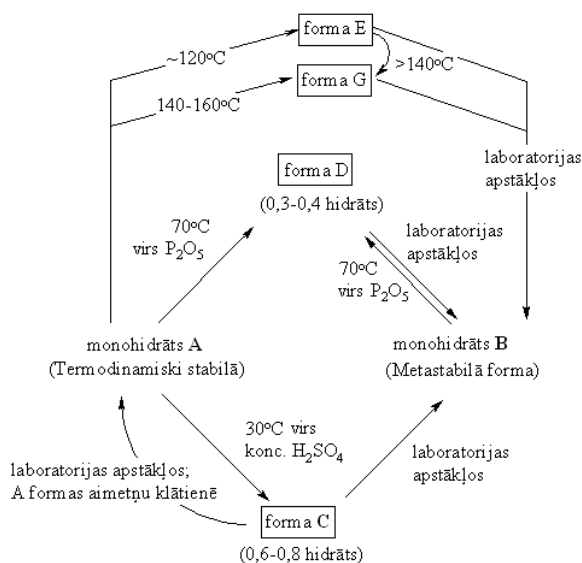
Turpinot ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta A karsēšanu augstākās temperatūrās -  $160^\circ\text{C}$ , pēc trim diennaktīm rodas kristāliskā forma G. Iegūtajai G formai raksturīgi difrakcijas refleksi pie  $2\theta$   $10,9; 20,2; 22,6; 23,4$  un  $24,1^\circ$  (3.4. att.), karsējot ilgāk, difrakcijas aina nemainās.

Visas termiskajā apstrādē iegūtās ipidakrīna kristāliskās formas, tās izturot laboratorijas gaisā ( $22^\circ\text{C}$ , 50% RM), pārvēršas par monohidrātu B, tādēļ, lai iegūtu šo formu rentgendifraktogrammas, paraugus pārklāj ar PE plēvi. Monohidrāta B formas difrakcijas ainā novērojami izteikti refleksi pie  $2\theta$   $10,5; 11,4; 17,6; 18,8; 22,9$  un  $24,2^\circ$ . Promocijas darbā iegūtās monohidrāta B difrakcijas ainas sakrīt ar iepriekš publicētajiem rezultātiem [106]. Karsējot monohidrātu B vienu dienu  $120^\circ\text{C}$  temperatūrā, veidojas bezūdens ipidakrīna forma E. Šai formai ir izteikti difrakcijas refleksi pie  $2\theta$   $11,4$  un  $23,4^\circ$  (3.4. att.). E formu var iegūt arī no monohidrāta A, to karsējot  $120^\circ\text{C}$  temperatūrā trīs līdz četras dienas eksikatorā virs fosfora(V) oksīda.

3.5. attēlā shematiski parādītas ipidakrīna formu pārejas no monohidrātiem A un B, tās karsējot, kā arī to pārvērtības laboratorijas apstākļos.

Visām iegūtajām ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām fāzēm veikta DTA/TG analīze. C formai masas zudums, kas saistīts ar desolvatāciju, novērojams temperatūru intervālā  $45-150^\circ\text{C}$ . Vidēji masas zudums C formai ir 4,9%, kas mainās intervālā  $\pm 0,9\%$ . Savukārt D formas masas zudums svārstās robežās ap 2,5% ( $\pm 0,5\%$ ). Šāds mainīgs ūdens saturs norāda uz abu kristālisko formu nestehiometrisko dabu, ko apstiprina arī difrakcijas refleksu nobīdes mitrā gaisā, atkārtoti uzņemtās abu formu rentgendifraktogrammās. Ūdens saturs mainās robežās no 0,3 mol līdz

0,4 mol uz vienu ipidakrīna hidrogēnhlorīda formulvienību D formas gadījumā un robežās no 0,6 līdz 0,8 mol uz vienu FAV formulvienību C formas gadījumā.



<b>A</b>	monohidrāts
<b>B</b>	monohidrāts
<b>C</b>	0,6-0,8 hidrāts
<b>D</b>	0,3-0,4 hidrāts
<b>E</b>	izomorfais desolvāts (var saturēt līdz 0,3 mol ūdens)
<b>G</b>	bezūdens forma

### 3.5. att. Ipidakrīna kristālisko formu savstarpējās pārejas un kristālisko formu sastāvs

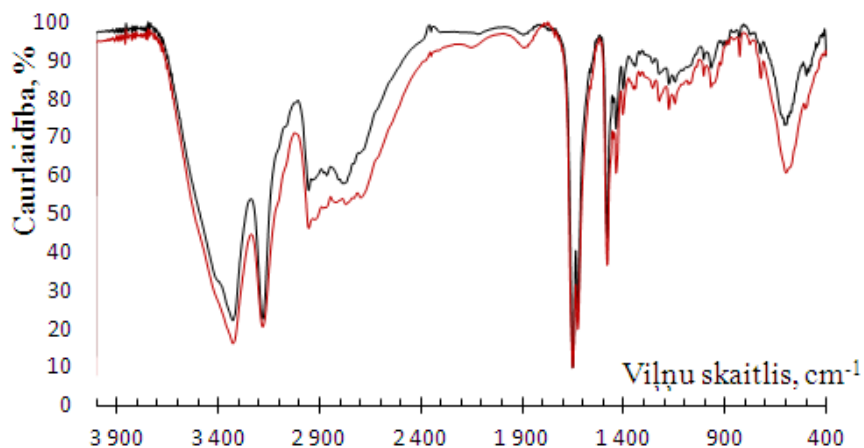
E formas TG līknes parāda, ka karsējot tiek zaudēti 1-5% ūdens. Šāds mainīgs ūdens saturs (līdz 0,3 mol ūdens uz vienu molu ipidakrīna hidrogēnhlorīda), norāda, ka E forma ir nestehiometriskais solvāts, kas stipri pazemināta relatīvā gaisa mitruma apstākļos (virs fosfora(V) oksīda) veido izomorfo desolvātu. Maksimālais ūdens saturs E formā ir tuvs ūdens saturam D formā, bet šīs formas, spriežot pēc to pulvera difrakcijas ainām, ir strukturāli atšķirīgas.

G formas DTA/TG līknēs arī redzams ūdens zudums, bet tas ir robežās no 1-3%. Spriežot pēc pacēluma TG līknes sākuma daļā, viela šādu ūdens daudzumu piesaista parauga sagatavošanas procesā. Tādējādi jāsecina, G forma ir ipidakrīna hidrogēnhlorīda bezūdens forma.

Ipidakrīna E un G formu maisījumu izturot 1 dienu 120°C un 160°C temperatūrās, rodas tīra G forma. Tas norāda, ka bezūdens G forma ir stabilāka nekā bezūdens E forma (tās izomorfais desolvāts). Šāds secinājums apstiprinās arī, ja E un G formu maisījumam pievieno bezūdens acetonu vai toluolu (šķīdinātājus, kuros ipidakrīna hidrogēnhlorīds šķīst un ar kuriem neveido solvātus). Šādā gadījumā no abu formu maisījuma rodas ipidakrīna hidrogēnhlorīda G forma. Laboratorijas apstākļos (20°C, 50% RM) ipidakrīna E un G formu maisījums aptuveni pusstundas laikā pārvēršas par praktiski tīru monohidrātu B.

Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrātu A un B IS spektri (KBr tabletē) doti 3.6. attēlā. Monohidrāta A IS spektrā intensīvākās absorbcijas joslas ir atbilst N-H saišu un ūdens molekulas O-H saistes svārstībām pie 3324 cm<sup>-1</sup>, NH<sub>2</sub> vibrācijas svārstībām pie 3175 cm<sup>-1</sup>, simetriskajām un asimetriskajām CH saišu valences svārstībām pie 2950 un 26776 cm<sup>-1</sup>, NH<sub>2</sub> deformācijas svārstībām pie 1650 cm<sup>-1</sup>, piridīna gredzena C=C saišu svārstībām pie 1622 un 1478 cm<sup>-1</sup>, O-H saites deformācijas svārstībām pie 966 un 603 cm<sup>-1</sup>.

Ipidakrīna monohidrāta A formas IS starojuma absorbcijas spektrs sakrīt ar literatūrā [106] doto monohidrāta IS spektru. Līdzīgs ir arī monohidrāta B IS absorbcijas spektrs (3.6. att.). Tas skaidrojams tādējādi, ka molekulās ir vienādas funkcionālas grupas un abas formas satur ūdeni. Ar IS spektrometriju abas monohidrātu formas nav atšķiramas. Nelielās atšķirības intensitātēs ir skaidrojams ar atšķirīgu analīzei ņemtā parauga daudzumu.



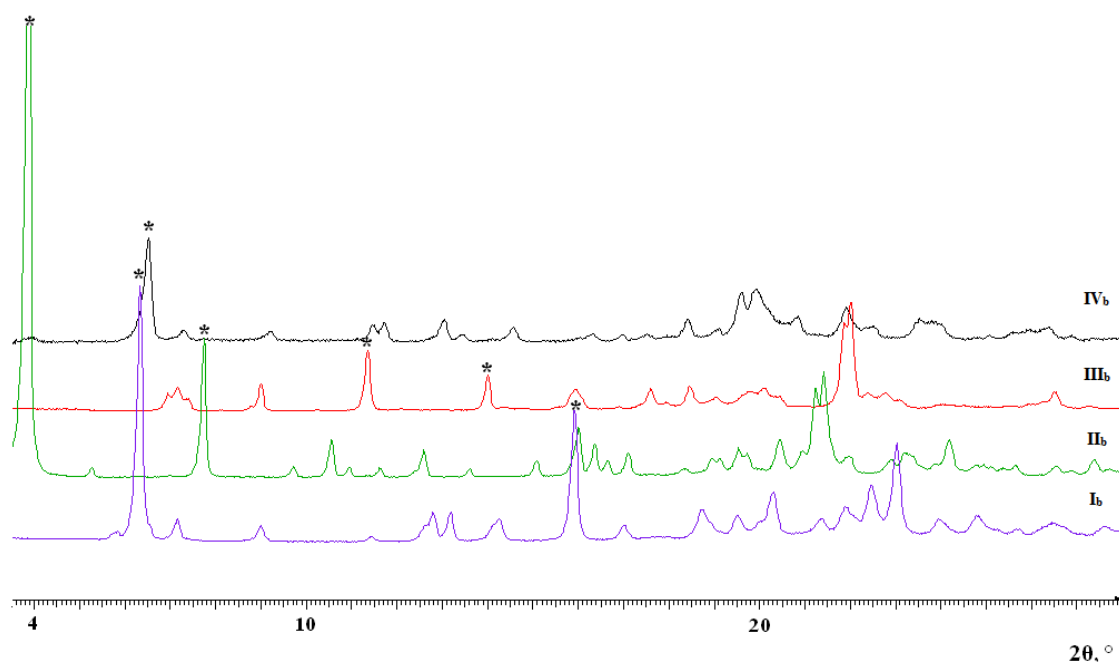
3.6. att. Ipidakrīna monohidrāta A un B formu IS spektru salīdzinājums (melnā krāsā monohidrāta A IS spektrs, sarkanā krāsā – monohidrāta B spektrs)

Salīdzinot pārējo ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu IS spektrus, novērots, ka visos gadījumos ir vienas un tās pašas absorbcijas joslas, kuras rada ipidakrīna hidrogēnhlorīds. Mainās vienīgi absorbcijas joslas intensitāte apgabalā no 3600-2500  $\text{cm}^{-1}$ , kas atbilst O-H grupas svārstībām. Piemēram, C formai ir izteikts absorbcijas maksimums absorbcijas apgabalā 3550-3300  $\text{cm}^{-1}$ , savukārt E un G formai tas nav izteikts, kas liecina par mazu ūdens saturu vielā. Tādējādi iegūtie rezultāti savstarpēji apstiprina DTA/TG mērījumu rezultātus.

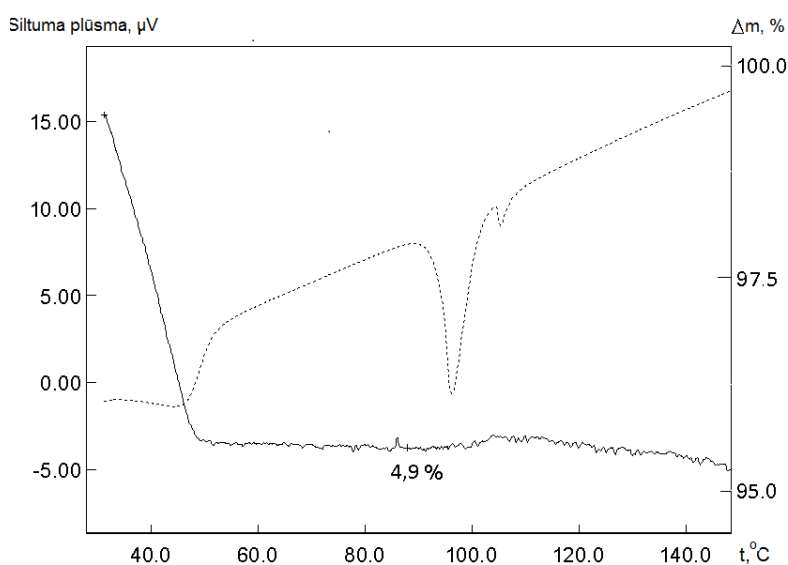
### 3.1.6. Flekainīda bāzes kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana

Darba gaitā iegūtas četras flekainīda bāzes polimorfās formas, kas apzīmētas ar  $I_b$ ,  $II_b$ ,  $III_b$  un  $IV_b$ . Šo kristālisko formu identificēšanā izmantota pulvera rentgendifraktometrija (3.7. att.). Formas  $I_b$  raksturīgākie refleksi ir pie  $2\theta$  6,4 un 16,0°, formas  $II_b$  - pie 3,9 un 7,9°, formas  $III_b$  - pie 11,3 un 14,0°, bet formas  $IV_b$  raksturīgākais reflekss ir pie 6,6°. Ņemot vērā atsevišķu formu difrakcijas refleksu pārklāšanos, analizējot fāžu maisījumus jāvadās arī pēc katras fāzes raksturīgo difrakcijas refleksu iztrūkuma.

Visas aprakstītās flekainīda bāzes formas ir bezsolvāta formas (noteikts ar termogravimetrijas analīzi), bet dažos gadījumos, pēc formas  $I_b$  izturēšanas mitrā gaisā, DTA/TG līknēs parādās endotermisks efekts, kuru pavada masas izmaiņas (3.8. att.) aptuveni 5-10% robežās. Tālākie endotermiskie signāli pie 95 un 104°C atbilst attiecīgi flekainīda bāzes fāžu pārejām – sākotnēji no  $I_b$  rodas  $III_b$  forma, bet pēc tam novērojama tās kušana.



3.7. att. Flekainīda bāzes polimorfo formu rentgendifraktogrammas, ar \*atzīmēti formu raksturīgie difrakcijas refleksi



3.8. att. Flekainīda bāzes formas I<sub>b</sub> TG (—) un DTA (·····) līknes, uzņemtas pēc formas I<sub>b</sub> izturēšanas mitrā gaisā (50% RM)

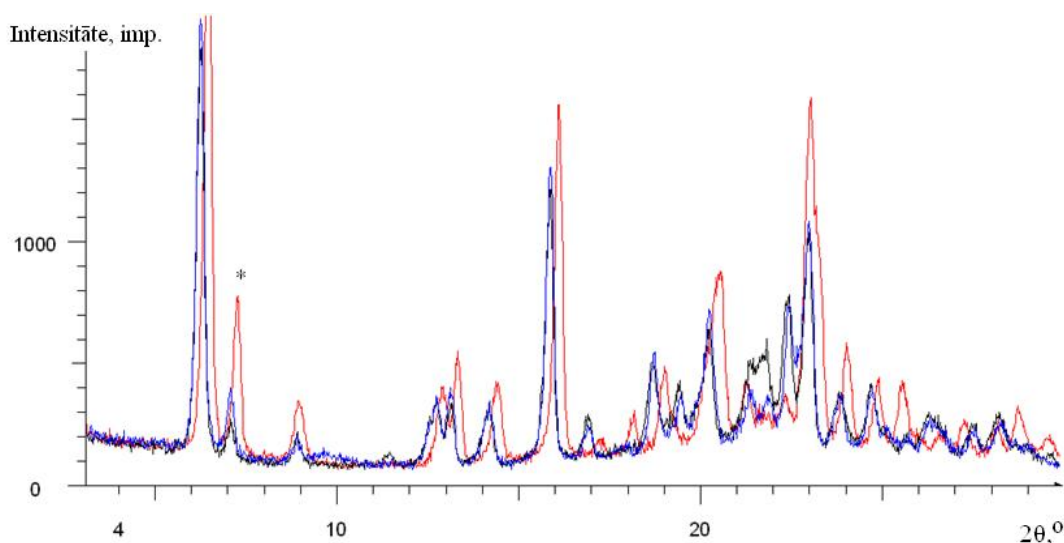
Fāžu sastāva izmaiņas konstatētas arī, veicot flekainīda bāzes karsēšanu līdz 50-60°C temperatūrai un izturot flekainīda bāzes I<sub>b</sub> formu virs sērskābes šķīdumiem laboratorijas temperatūrā (22°C). Pēc izturēšanas pazemināta mitruma apstākļos novērojamas paraugu difrakcijas refleksu nobīdes. Tas rada aizdomas, ka, piesaistot gaisa mitrumu, veidojas nestehiometrisks solvāts. Lai pārliecinātos, ka minētās struktūras un masas izmaiņas izraisa flekainīda bāzes nestehiometriskā saistīšanās ar ūdeni, veikta Karla Fišera titrēšana, kurā noskaidrots, ka flekainīda bāzes struktūrā var iekļauties līdz 2,3 moliem ūdens uz vienu molu flekainīda bāzes, kas atbilst ūdens masas daļai 10%.

Izturot flekainīda bāzes formu  $I_b$  eksikatoros ar dažādu ūdens tvaika spiedienu un temperatūru un pēc tam veicot DTA/TG analīzi ūdens kvantitatīvā sastāva noteikšanai, iegūti 3.2. tabulā dotie rezultāti. Novērojams, ka ūdens saturs flekainīda bāzes struktūrā mainās pakāpeniski, bet ūdens molekulu skaits uz vienu molu flekainīda bāzes ir robežās no 0,03 līdz 2,3 mol. Šie rezultāti un novērotās difrakcijas refleksu nobīdes (3.9. att.) apstiprina solvāta nestehiometrisku dabu.

3.2. tabula

**Ūdens flekainīda bāzes struktūrā atkarībā no temperatūras un ūdens tvaika spiediena**

22 °C		30 °C		40 °C	
p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%	p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%	p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%
14,09	9,00	25,80	9,20	44,80	8,40
9,51	5,20	17,26	5,00	30,80	5,20
4,37	4,50	8,23	4,30	14,74	3,40
0,83	0,76	1,65	0,90	3,13	1,30
50 °C		60 °C		70 °C	
p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%	p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%	p(H <sub>2</sub> O), mm Hg	w(H <sub>2</sub> O),%
75,00	9,00	121,70	8,300	191,90	5,60
52,50	6,10	86,10	6,00	139,30	5,80
25,70	1,60	43,50	0,40	70,30	0,60
7,39	0,80	9,65	0,12	16,08	0,20



3.9. att. Flekainīda bāzes rentgendifraktogrammas bezūdens formai  $I_b$  (sarkanā krāsā) un paraugiem, kas satur ūdeni (zilā un melnā krāsā), ar \* atzīmēts signāls, kuram novērojamas vislielākās intensitātes izmaiņas, mainoties ūdens saturam

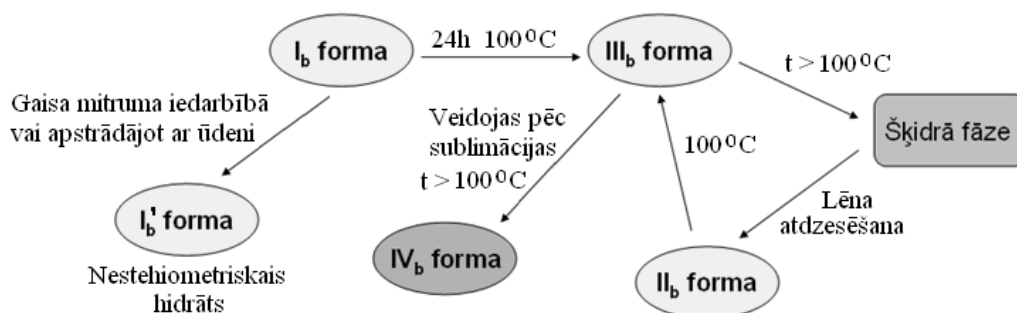
3.9. attēlā bezūdens flekainīda bāzes rentgendifraktogrammā novērojams reflekss pie difrakcijas leņķa  $2\theta=7,07^\circ$ , bet ūdeni saturošiem paraugiem šī refleksa intensitāte samazinās, tomēr sakarību refleksa augstuma atkarībai no ūdens satura flekainīda bāzes kristāliskajā struktūrā nav izdevies konstatēt. Difrakcijas refleksu nobīdes ūdeni saturošiem flekainīda bāzes  $I_b$  paraugiem, palielinoties ūdens saturam, ir virzienā uz mazākiem  $2\theta$  leņķiem, kas norāda uz



starpplakņu attālumu palielināšanos, jo starp FAV atomu slāņiem novietojas ūdens molekulas. Hidrāta nestehiometriskais raksturs un novērotās izmaiņas rentgendifrakcijas ainā norāda uz flekainīda bāzes hidrāta piederību kanālveida hidrātiem, bet bezūdens flekainīda bāzes forma  $I_b$ , kas rodas pēc nestehiometriskā hidrāta desolvatācijas, ir jāuzskata par flekainīda bāzes hidrāta izomorfo desolvātu, jo pēc dehidratācijas tas saglabā flekainīda bāzes veidoto kristālisko struktūru. Strukturālās līdzības dēļ ar  $I_b$  veidotais nestehiometriskais hidrāts apzīmēts kā  $I_b'$ . Hidrātu veidošanās no citām flekainīda bāzes polimorfajām formām nav novērota. Tas varētu būt skaidrojams ar atšķirīgu šo formu kristālisko struktūru, kurā nav kanālu, lai tajos varētu ievietoties ūdens molekulas, kā arī ūdens molekulas nespēj noārdīt flekainīda bāzes kristālisko struktūru, jo tā ūdenī praktiski nešķīst. Savukārt flekainīda bāze labi šķīst spirtos, un pēc to mijiedarbības ar visām flekainīda bāzes polimorfajām formām veidojas solvāti.

Ūdens molekulu klātbūtni flekainīda bāzes  $I_b'$  kristāliskajā struktūrā apstiprina arī IS spektrometrijas rezultāti. Absorbcijas josla pie  $3350\text{ cm}^{-1}$  atbilst O-H grupas svārstībām ūdens molekulās, tā nav novērota bezūdens flekainīda bāzes formu IS spektros.

Flekainīda bāzes polimorfo formu iegūšanā (2.4.2. nodaļa) un apstrādē ar ūdeni novērotās pārvērtības parādītas shēmā 3.10. attēlā.



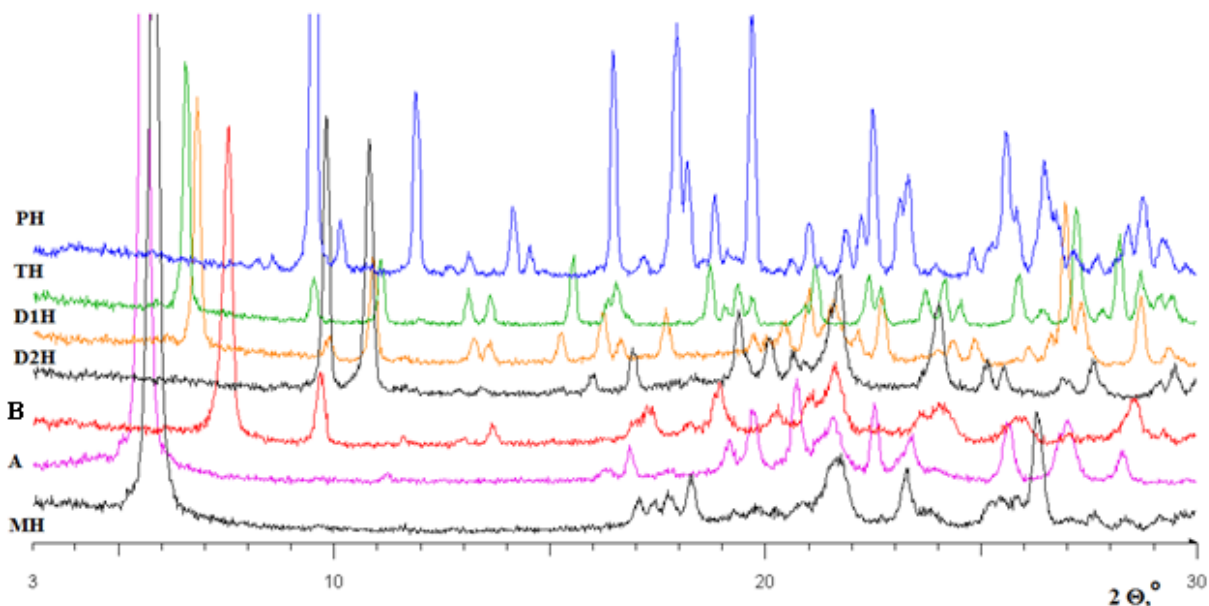
3.10. att. Flekainīda bāzes kristālisko formu savstarpējās pārejas

Veicot bāzes formu stabilitātes pētījumus, noteikts, ka termodinamiski stabilākā flekainīda bāzes forma istabas temperatūrā ir  $I_b$ , bet paaugstinātā temperatūrā stabilākā ir  $III_b$  forma. Flekainīda bāzes polimorfo modifikāciju  $I_b$  un  $III_b$  sistēma ir enantiotropiska, jo  $I_b$  forma (vai atbilstošais šīs formas nestehiometriskais hidrāts  $I_b'$ ) ir stabila istabas temperatūrā, bet  $III_b$  forma ir stabila augstākās temperatūrās. Pēc formu  $I_b$  un  $III_b$  maisījumu pārvērtībām, apstrādājot to ar toluolu, novērtēti abu formu līdzsvara apstākļi un konstatēts, ka  $40\pm 5^\circ\text{C}$  temperatūrā abu formu stabilitāte ir līdzīga. Formas  $II_b$  un  $IV_b$  maisījumā ar formām  $I_b$  un  $III_b$ , apstrādājot ar šķīdinātājiem, atkarībā no izturēšanas temperatūras veido formas  $I_b$  vai  $III_b$ .

### 3.1.7. Kalcija dobezilāta kristālisko formu iegūšana

No SIA "MedPro" saņemtais kalcija dobezilāts ir tā hidrātu maisījums. Veicot saņemta kalcija dobezilāta apstrādi pēc 2.4.5. nodaļā dotās metodikas, noskaidrots, ka tas veido vairākus

hidrātus: monohidrātu (apzīmēts kā MH), dihidrātu (divas polimorfās formas – D1H un D2H), trihidrātu (TH) un pentahidrātu (PH), kā arī pastāv tā bezūdens formas – A un B. 3.11. attēlā parādītas visu iegūto kalcija dobezilāta kristālisko formu rentgendifraktogrammas.

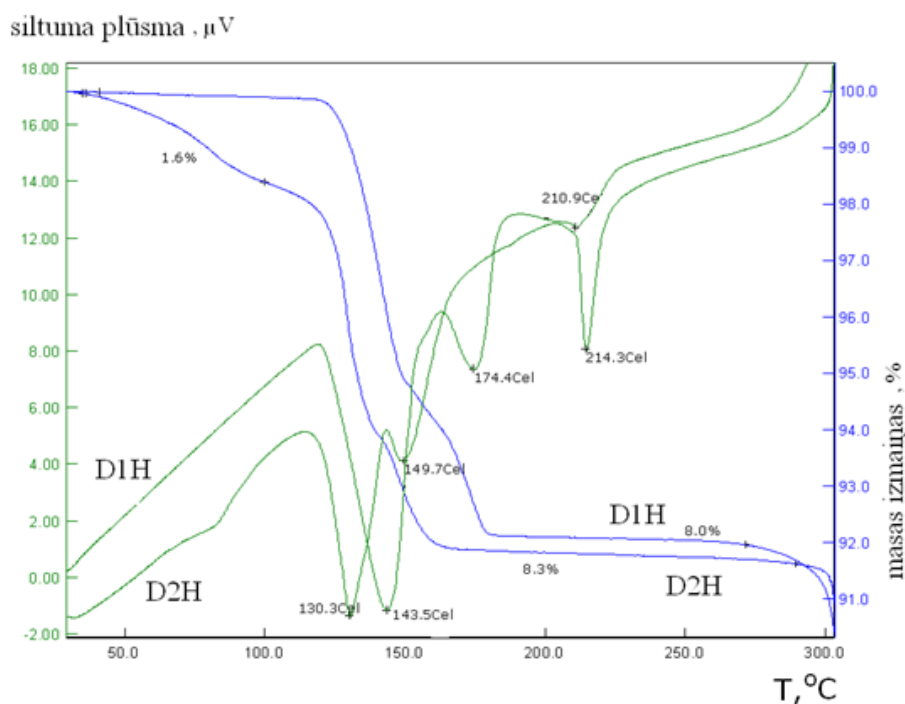


3.11. att. Kalcija dobezilāta bezūdens formu A un B, monohidrāta (MH), dihidrātu (D1H un D2H), trihidrāta (TH) un pentahidrāta (PH) difraktogrammas

Ar mērķi noskaidrot kalcija dobezilāta kristālisko formu sastāvu, veikta tā formu DTA/TG analīze. Laboratorijas apstākļos iegūtā kalcija dobezilāta monohidrāta DTA/TG līknes norāda, ka masa tiek zaudēta vienā stadijā temperatūru intervālā 130-150°C un masas zudums atkārtoti uzņemtajiem monohidrāta paraugiem ir intervālā no 3,9 līdz 4,3%. Zaudētā masa atbilst vienam molam ūdens uz vienu molu kalcija dobezilāta.

Apstrādājot saņemto kalcija dobezilātu pietā ar ūdeni, veidojas kalcija dobezilāta pentahidrāts (PH). Karsējot PH 13-15 stundas 70-90°C temperatūrā, veidojas kalcija dobezilāta dihidrāts. Darba gaitā identificētas divas dihidrāta formas: D1H un D2H. D1H forma veidojas, karsējot pentahidrātu 80-90°C temperatūrā, un tās difrakcijas ainā ir raksturīgs reflekss pie  $2\theta=6,79^\circ$ , kurš nav novērojams D2H formas rentgendifraktogrammā. To, ka abas formas ir dihidrāti, apstiprina DTA/TG analīzes dati, jo gan D1H, gan D2H, spriežot pēc TG līknes, ir 8-8,3 % masas zudums, kas atbilst divām ūdens molekulām uz vienu kalcija dobezilāta formulvienību. Abām kalcija dobezilāta dihidrāta polimorfajām formām pēc IS spektru datiem ir izteiktas O-H saišu absorbcijas joslas absorbcijas apgabalā  $3550-3100\text{ cm}^{-1}$ . Salīdzinot abu formu DTA/TG līknes, var secināt, ka D1H formas dehidratācijas temperatūra ir augstāka (130-180°C) nekā D2H formai, kam pakāpeniska dehidratācija sākas jau 50°C temperatūrā. Salīdzinot atbilstošās entalpiju vērtības (signālu laukumus DTA līknēs), var novērot, ka D1H dehidratācijas entalpijas ir lielākas nekā D2H formai. Piemērojot dihidrāta polimorfajām formām 1.1. tabulā dotās likumsakarības par enantiotropiju–monotropiju, jāsecina, ka D1H forma termodinamiski

stabilākā forma temperatūru intervālā līdz dehidratācijas temperatūrai un abu dihidrāta formu sistēma ir monotropiska.



3.12. att. Kalcija dobesilāta dihidrāta polimorfo formu D1H un D2H DTA/TG līknes

Triju endotermisko signālu parādīšanās abu dihidrāta formu DTA līknē skaidrojama ar to pakāpenisku dehidratāciju (divi signāli temperatūru intervālā līdz 180°C), kamēr trešais signāls 210-214°C temperatūrā atbilst bezūdens formu kušanai.

Pentahidrāts ūdeni zaudē arī zemākās temperatūrās par 70-90°C, bet šādos apstākļos fāžu pāreja notiek salīdzinoši ilgāk. Piemēram, 160 stundas 40°C temperatūrā izturēta pentahidrāta difrakcijas ainā parādās D1H formas intensīvākais difrakcijas signāls (pie  $2\theta=6,79^\circ$ ), bet pēc divu nedēļu ilgas karsēšanas novēro pilnīgu pentahidrāta pāreju par termodinamiski stabilo formu D1H. Karsējot 50°C temperatūrā, sākotnēji novēro formu D1H un D2H maisījuma veidošanos, bet tas, turpinot karsēšanu, divu nedēļu laikā pārvēršas par D1H formu.

Karsējot kalcija dobesilāta pentahidrātu temperatūrās virs 100°C, novēro kalcija dobesilāta monohidrāta formas veidošanos, kas, atšķirībā no saņemtā monohidrāta, nesatur dihidrāta piemaisījumus. Tādējādi, lai atbrīvotos no ražošanas procesā iegūtajiem dihidrāta (D1H forma) piemaisījumiem, kalcija dobesilātu, ja nepieciešams, var karsēt 100°C temperatūrā. Monohidrāta veidošanās, karsējot kalcija dobesilāta augstākos hidratus, novērojama temperatūrās līdz 130°C, bet arī šajos apstākļos tas pēc ~16 stundu karsēšanas pāriet bezūdens formā A.

Kalcija dobesilāta trihidrāts veidojas, izturot pentahidrāta formu 5°C temperatūrā vairāk kā 100 stundas. Šādos apstākļos novērota arī tā veidošanās no bezūdens formas, taču process notiek vairāku mēnešu laikā. Iegūtais kalcija dobesilāta trihidrāts ir stabils divus mēnešus laboratorijas gaisa atmosfērā (20°C, 50% RM), bet, mainoties gaisa mitrumam, var pārvērsties par dihidrāta vai

pentahidrāta formu. Kalcija dobezilāta trihidrāta rentgendifraktogrammās raksturīgie difrakcijas refleksi novērojami pie  $2\theta$  6,56; 11,1; 16,6; 21,2; 22,4; 22,7; 23,7 un 24,2°.

Pēc DTA/TG analīzes datiem trihidrāts zaudē masu divās stadijās. Pirmajā stadijā temperatūras intervālā 50-100°C tiek zaudēti 4,0% ūdens (atbilst 1 mol ūdens uz 1 mol kalcija dobezilāta), bet otrajā stadijā līdz 170°C tas zaudē atlikušos 2 mol ūdens.

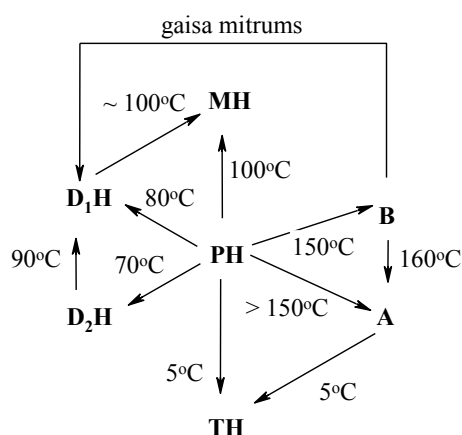
Kalcija dobezilāta pentahidrāta raksturīgie difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  9,45; 10,2; 11,9; 14,2; 14,6 un 19,7°. Pēc DTA/TG analīzes datiem pentahidrāts zaudē 16,9-17,5% masas, kas atbilst 4,7-4,9 molekulām ūdens. Ūdens masas zaudēšana notiek divās līdz trīs stadijās - atkarībā no karsēšanas ātruma. Ja karsēšanas ātrums ir 10°C/min, dehidratācija notiek divās stadijās. Pentahidrāts pirmajā stadijā līdz 150°C temperatūrai pārvēršas par monohidrātu, zaudējot 4 mol ūdens uz vienu molu kalcija dobezilāta, bet otrajā stadijā - atdod atlikušo molu ūdens, pārejot bezūdens formā. Karsējot pentahidrātu ar ātrumu 5°C/min, dehidratācija norisinās trīs stadijās. Pirmajā stadijā pentahidrāts zaudē 10% masas, kas atbilst trim moliem ūdens, un veidojas dihidrāts, kas otrajā stadijā pārvēršas par monohidrātu, bet trešajā stadijā notiek monohidrāta pāreja par kalcija dobezilāta bezūdens formu.

Karsējot kalcija dobezilāta hidratētās formas temperatūrās virs 120°C, veidojas tā bezūdens forma A, kuras raksturīgie difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  5,60; 16,3; 16,9; 19,2; 19,8 un 27,0°. DTA/TG analīzes dati apliecina, ka kalcija dobezilāta A forma ir bezūdens forma, jo masas zudums līdz 105°C temperatūrai ir 0,5% robežās, kas skaidrojams kā higroskopiskais mitrums paraugā. Praktiski tīru kalcija dobezilāta bezūdens formu A var iegūt, karsējot kalcija dobezilāta pentahidrātu un citas kalcija dobezilāta hidratētās formas gan 160°C, gan 230°C temperatūrā, bet atšķiras tikai nepieciešamais parauga karsēšanas laiks.

Bez bezūdens kalcija dobezilāta A formas iegūta arī forma B, kura laboratorijas gaisā strauji pārvēršas par termodinamiski stabilāko dihidrāta D1H formu, sagādājot grūtības formas identificēšanā. Lai noteiktu ūdens saturu kalcija dobezilāta paraugā, tas divas stundas izturēts DTA iekārtas svaru kausiņā laboratorijas gaisā, pēc tam izkarsēts līdz 230°C, pārvēršot to par A formu. Šādā veidā iegūtajās DTA/TG līknēs pirmo 1,5 h laikā novērojams masas pieaugums 8% apjomā, pēc tam masa vairs nemainās. Karsējot paraugu līdz 230°C, tas zaudē 8,3% masas. Iegūtie hidratācijas rezultāti norāda, ka B forma piesaista 8% gaisa mitruma un pārvēršas par D1H formu (noteikts ar difrakcijas metodi, analizējot pēc hidratācijas DTA/TG iekārtā iegūto vielu). Karsējot D1H forma zaudē nelielu daudzumu ūdens, nekā piesaistīja B forma, jo pirms karsēšanas svaru kausiņā B forma jau bija daļēji saistījusi mitrumu.

Karsējot bezūdens formu A un B formu maisījumu (veidojas pirmajās 5-20 min 150°C temperatūrā, atūdeņojot pentahidrātu), tas pārvēršas par A formu, kas ir termodinamiski stabilākā kalcija dobezilāta modifikācija. B formas veidošanās, augstākās temperatūrās dehidratējot kalcija dobezilāta monohidrātu, nav novērojama, jo notiek stabilās A formas veidošanās.

Kalcija dobezilāta kristālisko formu pārvērtības var aprakstīt ar 3.13. attēlā redzamo shēmu. No kalcija dobezilāta pentahidrāta praktiski var iegūt visas pārējās kalcija dobezilāta formas, bet, apstrādājot kalcija dobezilāta jebkuru kristālisko formu ar ūdeni, veidojas pentahidrāts. Nav izslēgta arī cita sastāva kristālisko formu veidošanās. Veicot kalcija dobezilāta kristalizāciju no ūdens šķīdumiem, piemēram, laboratorijas apstākļos (22°C) no kalcija dobezilāta veidojas tā 3,5-hidrāta (septiņas ūdens molekulas uz diviem moliem kalcija dobezilāta) kristāli, bet šādas formas veidošanās nav novērota, apstrādājot kalcija dobezilāta pulverveida paraugus.



3.13. att. Kalcija dobezilāta kristālisko formu savstarpējās pārvērtības (apstrādājot jebkuru kalcija dobezilāta formu ar ūdeni, iegūst kalcija dobezilāta pentahidrātu)

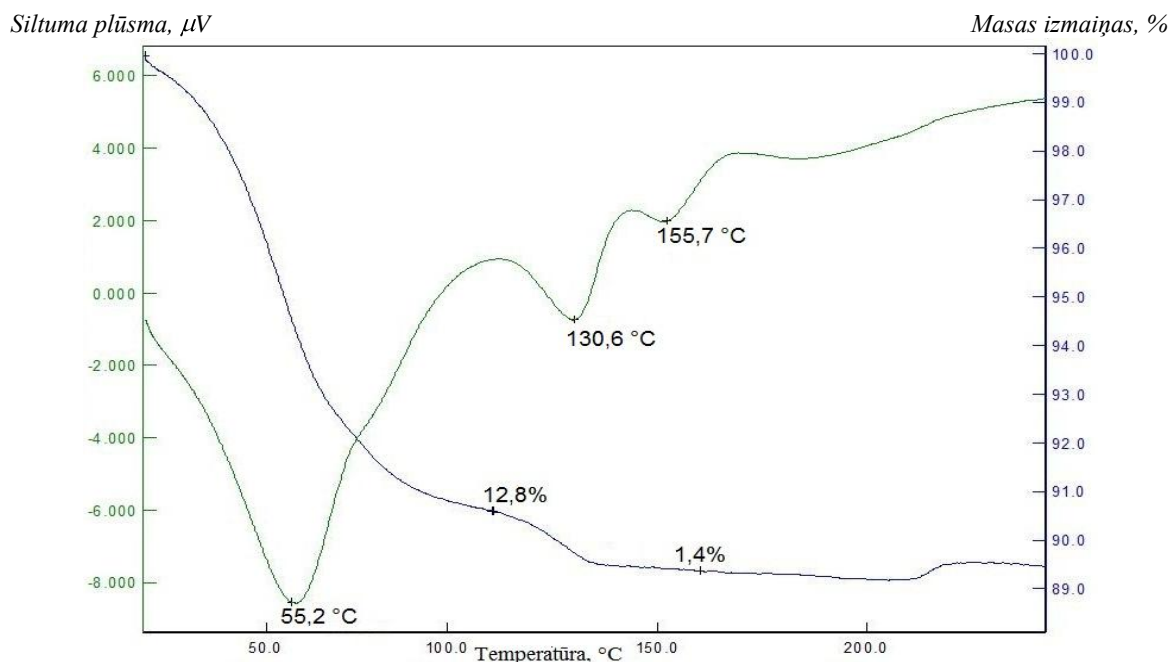
Kalcija dobezilāta bezūdens formu (A formu) apstrādājot ar dažādiem organiskajiem šķīdinātājiem, novērota solvāta veidošanās ar etanolu (99%), bet solvātu veidošanās nav novērota ar pārējiem izmantotajiem šķīdinātājiem: metanolu, propanolu, heksānu, 1,4-dioksānu, hloroformu, acetonu, N,N-dimetilformamīdu, glicerīnu, *n*-heksanolu, benzilspirtu. Kalcija dobezilāta etanola solvāta difrakcijas ainā raksturīgākie refleksi ir pie  $2\theta$  13,7; 14,14; 18,5; 23,0; 26,8 un 27,6°, un tas satur 1 mol etanola uz 1 mol kalcija dobezilāta.

### 3.1.8. Imatiniba hidrogēnhlorīda kristālisko formu iegūšana

No A/S "Grindeks" saņemtā imatiniba forma ir tā mezilāts, bet imatiniba hidrogēnhlorīda iegūšana aprakstīta darba eksperimentālajā daļā (2.4.6. nodaļa). Iegūtajai imatiniba bāzei novērtēta tās termiskā stabilitāte, uzņemot DTA/TG līknes. Karsējot līdz 200°C temperatūrai, imatiniba bāze zaudē aptuveni 0,4% no savas masas, kas skaidrojams kā higroskopiskais mitrums. Temperatūrās, kas pārsniedz 200°C, novēro bāzes termisku sadalīšanās.

Imatiniba hidrogēnhlorīdu iegūst, imatiniba bāzei pievienojot sālsskābi stehiometriskā attiecībā un reakcijas maisījumam pēc vajadzības pievienojot dejonizētu ūdeni tā, lai radies imatiniba hidrogēnhlorīds pilnībā izšķīstu. Par imatiniba hidrogēnhlorīda veidošanos pārliecinās ar rentgenspektrālo analīzi, nosakot, ka hlora masas daļa paraugā ir 7%, ja kā matricu izmanto imatiniba bāzes pentahidrātu ( $C_{29}H_{31}N_7O \cdot 5H_2O$ ); šāds hlora saturs atbilst teorētiski aprēķinātajam (6,7%). Lai noskaidrotu iegūtās vielas masas zudumu, uzņemtas DTA/TG līknes (3.14. att.), no

kurām redzams, ka līdz 120°C temperatūrai viela zaudē 12,8% (masas daļās), bet līdz 160°C temperatūrai - vēl 1,4%, kopā zaudējot 14,2%, kas atbilst piecām ūdens molekulām uz vienu imatiniba hidrogēnhlorīda formulvienību. Pirmie divi endotermiskie efekti DTA līknē, attiecīgi pie 55°C un 130°C, ir skaidrojami ar ūdens zaudēšanu. Savukārt endotermiskais efekts ap 155°C norāda uz vielas pāreju no kristāliskā stāvokļa amorfajā stāvoklī, bet tas nav saistāms ar imatiniba bāzes veidošanos, jo arī 160°C temperatūrā karsētiem imatiniba hidrogēnhlorīda paraugiem ar rentgenfluorescences metodi noteiktais hlora saturs ir aptuveni 7%.



3.14. att. Imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāta DTA/TG līknes

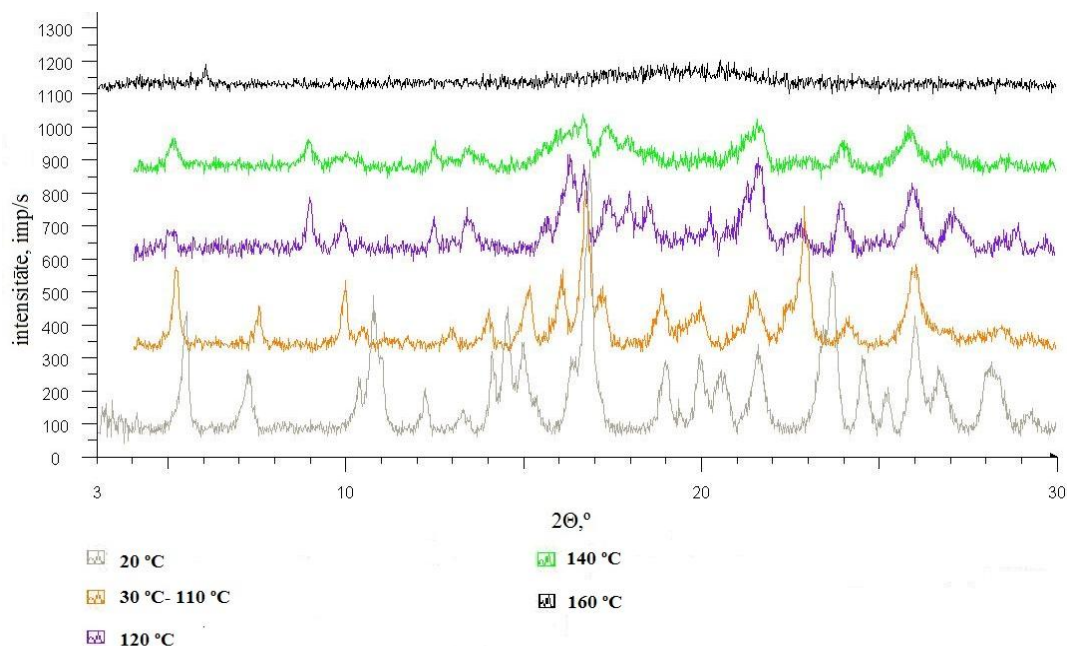
Spektrometrijas rezultāti netieši norāda, ka masas zudums 14,2% apmērā ir ūdens zaudēšana. Lai iegūtu pilnīgu apstiprinājumu par ūdens saturu vielā, veikta Karla Fišera titrēšana. Titrēšanas rezultāti norāda, ka imatiniba hidrogēnhlorīds satur 14,4% ūdens, tādējādi ar divām principiāli atšķirīgām metodēm apstiprināts, ka sintēzē iegūtā viela ir imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāts.

Papildus vēl iegūts imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāta IS spektrs. Spektrā ap 3400  $\text{cm}^{-1}$  ir redzamas O-H grupas valences svārstības. Šo svārstību parādīšanās IS spektrā skaidrojama ar to, ka analizējamā viela satur ūdeni. Ap 3300  $\text{cm}^{-1}$  ir redzams N-H grupas svārstības, savukārt ap 3000  $\text{cm}^{-1}$  novērojamas aromātiskā gredzena C-H saites svārstības. C=O grupas svārstības ir novērojams pie 1700  $\text{cm}^{-1}$ , bet pie 1600  $\text{cm}^{-1}$  redzams  $\pi$  saites signāls no aromātiskā gredzena; ap 1400  $\text{cm}^{-1}$  ir redzamas metilgrupas C-H saites svārstības.

Tālākos imatiniba hidrogēnhlorīda pētījumus var iedalīt trijās daļās: 1) termiskā apstrāde; 2) apstrāde ar hlorūdeņraža pārākumu; 3) apstrāde ar organiskajiem šķīdinātājiem (skat. 3.4. nodaļu).

**Imatiniba hidrogēnhlorīda termiskās apstrādes rezultāti.** Lai iegūtu imatiniba hidrogēnhlorīdu ar mazāku ūdens saturu un iespējamo bezūdens formu, viela pakāpeniski karsēta

no 30°C līdz 160°C temperatūrā gaisa termostatā, katru dienu paaugstinot temperatūru par 10°C, pēc karsēšanas paraugam uzņemta rentgendifraktogramma un DTA/TG līknes. Izlases veidā raksturīgākās rentgendifraktogrammas parādītas 3.15. attēlā.



3.15. att. Imatiniba hidrogēnhlorīda rentgendifraktogrammas pēc karsēšanas norādītajās temperatūrās

Kā redzams 3.15. attēlā, karsējot imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrātu, jau 30°C temperatūrā paraugam ir novērojamas difrakcijas ainu izmaiņas, kuras nemainās, karsēšanu turpinot līdz 110°C temperatūrai. Difrakcijas izmaiņas sāk novērot paraugam, kas karsēts 120°C temperatūrā. Turpinot karsēšanu augstākā temperatūrā, viela lēnām amorfizējas, līdz 160°C temperatūrā difrakcijas ainā vairs nav izteiktu difrakcijas signālu. Paralēli veiktie DTA/TG mērījumi uzrāda, ka imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāts satur stehiometriski un nestehiometriski saistītu ūdeni, jo līdz 110°C temperatūrai karsētiem paraugiem ir atšķirīgi masas zudumi, bet no 110°C līdz 160°C karsētiem paraugiem masas zudumi ir vienādi (1,3%). Nestehiometriski saistīto ūdeni imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāts zaudē līdz 110°C temperatūrai, bet pēc 110°C temperatūras tas zaudē stehiometriski saistīto ūdeni. Temperatūrās virs 160°C viela pilnībā dehidratējas un tās kristāliskā struktūra noārdās. Šie dati arī izskaidro atšķirīgās rentgendifraktogrammas, kas attēlotas 3.15. attēlā. Tā kā laboratorijas temperatūrā (22°C) viela satur salīdzinoši vairāk nestehiometriski saistītā ūdens kā 30°C temperatūrā, tad difrakcijas aina ir atšķirīga, jo, pārejot uz augstāku temperatūru, krasi samazinās ūdens saturs. Viela praktiski nemaina difrakcijas ainu, karsējot to temperatūrās no 30 līdz 110°C, jo šajā laikā tā zaudē nestehiometriski saistīto ūdeni. 3.15. attēlā redzamā difraktogramma pēc parauga karsēšanas 110°C temperatūrā atbilst stehiometriskajam imatiniba hidrogēnhlorīda hidrātam, kurā ir 0,4 mol ūdens uz 1 mol imatiniba hidrogēnhlorīda. Šie 0,4 mol ūdens ir nepieciešami kristāliskās struktūras stabilizēšanai. Kristāliskas bezūdens fāzes veidošanās darba gaitā nav

novērota. Ūdens satura izmaiņas imatiniba hidrogēnhlorīda sastāvā atkarībā no karsēšanas temperatūras noteiktas, izmantojot DTA/TG analīzes iekārtu, tās apkopotas 3.3. tabulā.

3.3. tabula

**Imatiniba hidrogēnhlorīda masas zudumi, to karsējot no 30 līdz 160°C temperatūrai, un savienojuma struktūrā atlikušais ūdens molekulu skaits**

Temperatūra, °C	Masas zudums, % (TG/DTA)	Atlikušais ūdens molekulu skaits uz 1 imatiniba hidrogēnhlorīda formulvienību
30	-	-
40	9,9	1,24
50	10,4	1,10
60	11,0	0,94
70	11,8	0,72
80	12,2	0,60
90	12,5	0,52
100	12,7	0,46
110	12,9	0,41
120	13,5	0,23
130	14,0	0,09
140	14,1	0,06
150	14,2	0,03
160	14,3	0,00

**Imatiniba dihidrogēnhlorīda un trihidrogēnhlorīda iegūšana.** Apstrādājot imatiniba hidrogēnhlorīdu ar sālsskābes pārākumu, novēro dihidrogēnhlorīda un trihidrogēnhlorīda veidošanos. Pēc imatiniba bāzes apstrādes ar sālsskābi stehiometriskā attiecībā sālsskābe: imatiniba bāze = 2:1 un tai sekojošas kristalizācijas novēro spilgti dzeltenu kristālu veidošanos, bet pēc apstrādes ar sālsskābi attiecībā 3:1 iegūst oranžu pulverveida vielu, turklāt, palielinoties apstrādē izmantotajam sālsskābes daudzumam, viela amorfizējas. Apstrādājot imatiniba bāzi ar sālsskābi stehiometriskajā attiecībā 1:4, arī novēro trihidrogēnhlorīda veidošanos. Imatiniba dihidrogēnhlorīda un trihidrogēnhlorīda veidošanās apstiprināta ar potenciometrisko titrēšanu.

Apstrādājot imatiniba bāzi ar gāzveida hlorūdeņradi, veidojas amorfa fāze, kurā pēc rentgenfluorescences spektra konstatēts, ka hlora saturs tajā ir aptuveni 3 reizes lielāks nekā trihidrogēnhlorīdā, un viela karsējot zaudē ~20% masas, pie kam DTA/TG līknes raksturs norāda, ka lielākā daļa hlorūdeņraža ir sorbēta uz parauga virsmas, nevis saistīta ar jonu saitēm.

### 3.2. Hidratācijas-dehidratācijas kinētikas pētījumi

Vairāku FAV hidrāti veidojas un sadalās, mainoties vielu iegūšanas un apstrādes apstākļiem, kā arī jāreķinās ar to sastāva izmaiņām gaisa mitruma un temperatūras ietekmē. No promocijas darbā apskatītajām vielām hidrātus gaisa mitruma iedarbībā veido detomidīna, medetomidīna, ipidakrīna hidrogēnhlorīdi, mildronāts un flekainīda bāze. Tādējādi rodas nepieciešamība pēc hidrātu veidošanās vai sadalīšanās ātruma izpēti, kas dažkārt dod iespēju novērtēt arī formu savstarpējo stabilitāti.



### 3.2.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pāreju kinētika

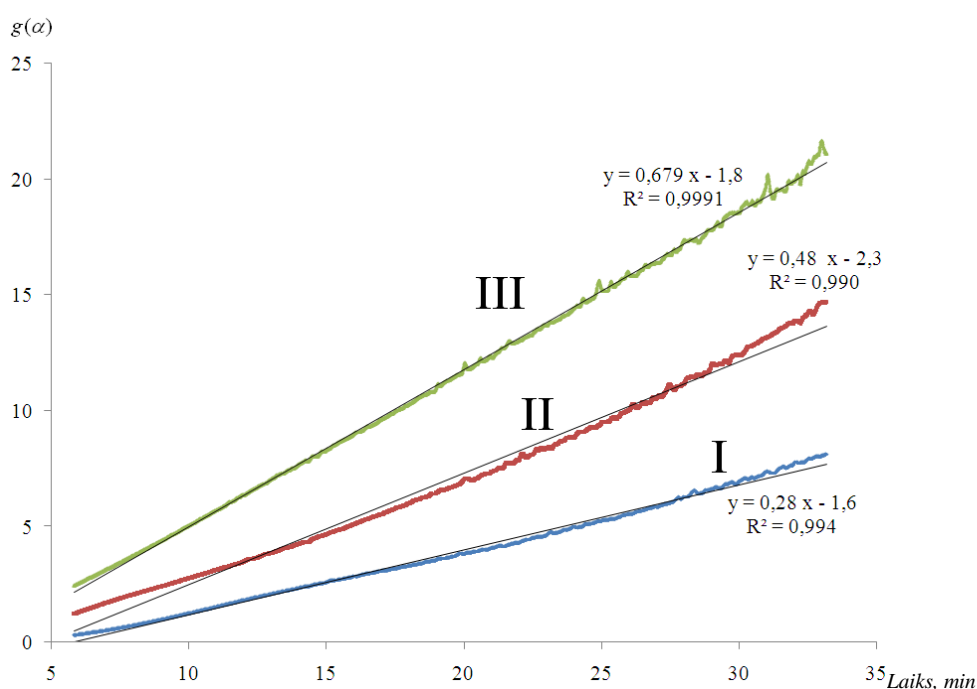
Kā minēts 3.1.1. nodaļā, detomidīnam iegūtas divas kristāliskās formas – bezūdens forma A un monohidrāts B, kuras savstarpēji var pārvērties viena otrā. Šo formu savstarpējās pārejas apskatītas no kinētiskā viedokļa, nosakot fāžu pāreju ātruma konstantes un aktivācijas enerģiju.

Aktivācijas enerģijas noteikšanai izmantota DTA/TG metode un mērītas FAV masas izmaiņas laikā, izturot to noteiktas temperatūras apstākļos. Sākotnēji šim nolūkam lietota karsēšana izotermiskos apstākļos un atbilstošā cietfāžu reakcijas modeļa (no 1.4. tabulas) piemeklēšana.

Straujākās masas izmaiņas detomidīna B formas DTA/TG līknē novērojamas temperatūru intervālā starp 60 un 80°C, tādējādi izotermiskās kinētikas pētījumiem izvēlētas 65; 70°C un 75°C temperatūras.

Detomidīna hidrogēnhlorīda paraugi minētajās temperatūrās karsēti līdz konstantai masai (masas izmaiņas nebija novērojamas vismaz 30 min). Aprakstot novērotās izmaiņas ar reakcijas ātruma modeļiem, augstāko korelāciju dod otrās pakāpes reakciju kinētiskais modelis (F2, 1.4. tabula). Aprēķinot reakcijas ātruma konstantes, izmantotas tikai hidratētās formas pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  intervālā no 30 līdz 90%. Šāda izvēle jāizdara, jo eksperimenta pirmajās 5-7 minūtēs novērojamas temperatūras svārstības (DTA/TG karsēšanas kameras uzsilšana), savukārt, ja  $\alpha > 90\%$ , masas izmaiņas ir nelielas un salīdzināmas ar DTA/TG iekārtas kļūdu.

Pārvēršanās pakāpes, kas izteikta ar otrās pakāpes kinētisko modeli (F2), atkarība no laika parādīta 3.16. attēlā. Eksperimentālo datu atbilstība konkrētajam ātruma modelim nosaka, ka dehidratācijas ātrumu nosakošā stadija, ja  $\alpha > 0,30$ , ir difūzija un reaģējošās daļiņas tuvinājumā var aprakstīt kā sfēriskas.



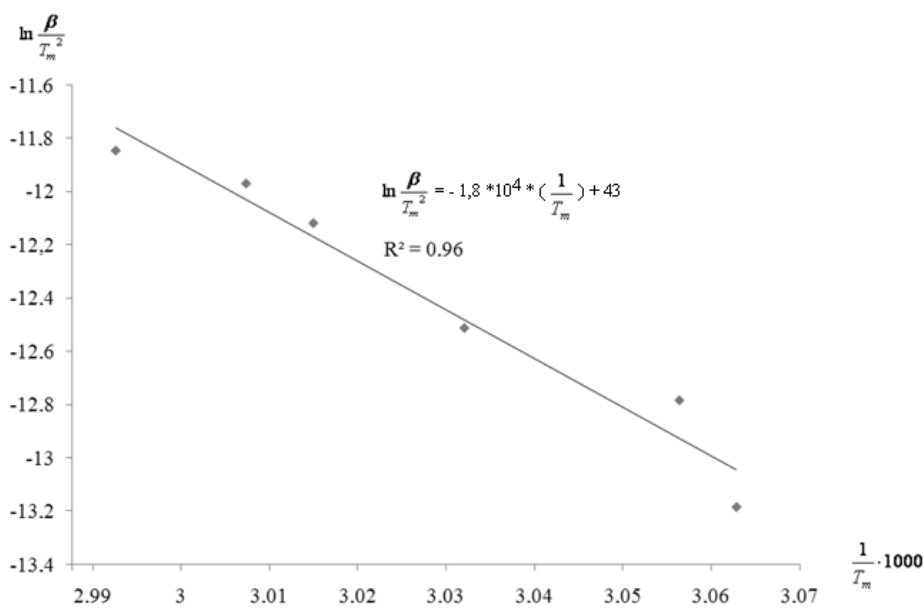
3.16. att. Pārvēršanās pakāpes, kas izteikta ar otrās pakāpes kinētisko modeli, atkarība no laika; I – 65°C temperatūrā, II – 70°C temperatūrā, III – 75°C temperatūrā; atbilstošie taisņu virziena koeficienti ir pārvērtības ātruma konstantes

Aprēķinot reakcijas aktivācijas enerģiju pēc Arrēniusa vienādojuma, iegūst 87 kJ/mol ( $\pm 10\%$ ). Iegūtā aktivācijas enerģijas vērtība ir vidējā aktivācijas enerģija gadījumā, ja pārvēršanās pakāpe  $\alpha$  ir lielāka par 30%, tomēr tā nesniedz pilnu priekšstatu par desolvatācijas norisi, kas ir vairāku procesu vienlaicīgas norises rezultāts. Pie tam kristālu aizmetņu veidošanās, kristālu augšanas un difūzijas ieguldījums desolvatācijas kinētikā mainās līdz ar pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  maiņu. Lai šīs izmaiņas novērtētu jālieto neizotermiskās pētījumu metodes.

No plašā neizotermisko metožu klāsta darbā izmantota Kissindžera metode [64; skat. 1.4. nodaļu], kas izstrādāta tādu cietfāžu reakciju kinētikas analīzei, kuras apraksta modeļi  $f(\alpha)=(1-\alpha)^n$ . Pie šādiem modeļiem pieder arī detomidīna hidrogēnhlorīda dehidratāciju aprakstošais otrās pakāpes reakciju modelis F2.

Kissindžera metode ir maksimālā ātruma metode, grafiskā formā aktivācijas enerģiju nosaka pēc vienādojuma (1.29.). Maksimālais ātrums no eksperimentālajiem datiem noteikts kā lielākā pārvēršanās pakāpes izmaiņa starp diviem datu punktiem (visos mērījumos dati reģistrēti ar 0,5 s intervālu). Maksimālajam pārvēršanās ātrumam atbilstošā temperatūra  $T_m$  izvēlēta kā lielākā temperatūra starp diviem dotajiem datu punktiem. Šādā veidā noteikta dehidratācijas procesa aktivācijas enerģijas vērtība ir 152 kJ/mol ( $\pm 10\%$ ), atbilstošais grafiks parādīts 3.17. attēlā.

Jāatzīmē, ka pēc Kissindžera metodes noteiktā aktivācijas enerģijas vērtība ir ievērojami lielāka nekā tā, kas noteikta, izmantojot izotermālās metodes. Iegūtās atšķirības var skaidrot ar to, ka pēc Kissindžera metodes noteiktā aktivācijas enerģija apraksta reakcijas posmu, kad reakcijas ātrums ir maksimālais (līdz 55°C), bet izotermālās analīzes metodes apraksta reakciju pie lielām pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  vērtībām, kad reakcijas maisījumā ir daudz kristālu aizmetņu, kas tādējādi pazemina aktivācijas enerģiju.



3.17. att. Grafiks aktivācijas enerģijas noteikšanai pēc Kissindžera metodes,  $\ln(\beta/T_m^2)$  atkarībā no  $1/T_m$ , kur  $\beta$  - karsēšanas ātrums,  $T_m$  – temperatūra, kad reakcijas ātrums ir maksimālais

Papildus lietotas arī no modeļa neatkarīgās metodes: Ozavas, Flina un Vola (OFV) metode un modificētā Kouta-Redferna metode. Aktivācijas enerģijas, kas iegūstas, izmantojot abas minētās metodes, ir apkopotas 3.4. tabulā, relatīvās kļūdas  $\pm 5\%$ . Iegūtie rezultāti ir līdzīgi, noteiktās aktivācijas enerģijas vērtības samazinās no  $\sim 280$  kJ/mol (ja  $\alpha=0,10$ ) līdz  $\sim 115$  kJ/mol (ja  $\alpha=0,90$ ). Abas metodes apstiprina aktivācijas enerģijas atkarību no pārvēršanās pakāpes. Tas norāda, ka dehidratācijas process ir salikta cietfāžu reakcija ar reakcijas gaitā mainīgu ātrumu nosakošo stadiju. Otrs iemesls aktivācijas enerģijas samazināšanās faktam ir kristālu aizmetņu skaita pieaugums reakcijas maisījumā.

3.4. tabula

**Detomidīna hidrogēnhlorīda dehidratācijas reakcijas aktivācijas enerģijas ( $E_A$ ), kas noteiktas ar OFV metodi un modificēto Koata-Redferna (KR) metodi atkarībā no  $\alpha$**

$\alpha$	$E_A$ , kJ/mol OFV metode	$E_A$ , kJ/mol modificētā KR metode	$\alpha$	$E_A$ , kJ/mol OFV metode	$E_A$ , kJ/mol modificētā KR metode
0,10	272	280	0,55	178	190
0,15	251	259	0,60	176	175
0,20	237	244	0,65	166	165
0,25	224	230	0,70	151	153
0,30	215	221	0,75	134	141
0,35	207	213	0,80	129	130
0,40	198	202	0,85	122	123
0,45	192	196	0,90	115	116
0,50	178	189			

### 3.2.2. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu pāreju kinētikas pētījumi

Darba izstrādes laikā veikti ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu pāreju kinētikas pētījumi, kuru mērķis ir novērtēt formu savstarpējo stabilitāti. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas C, D, E, un G laboratorijas gaisā strauji (10-30 min) pārvēršas par monohidrāta formām. Kinētikas pētījumiem var sagatavot ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu maisījumus, pa pāriem sajaucot kristāliskās formas, tomēr ne visos gadījumos maisījuma veidošanās ir iespējama. Sajaucot ipidakrīna hidrogēnhlorīda C formu (iegūta, karsējot A) un monohidrātu B, notiek maisījuma strauja pārvēršanās par termodinamiski stabilāko A monohidrāta formu. Tāpat atšķirīgā ūdens satura un straujo pārvērtību dēļ nav iespējama B un D formas maisījuma, kā arī A un C formas maisījuma pagatavošana. Stabils ir maisījums, ko izdodas pagatavot no abām monohidrāta formām A un B, taču ilgstošas uzglabāšanas laikā var notikt spontāna šī maisījuma pāreja par termodinamiski stabilāko A formu. Minētā fāžu pāreja ir spontāna un nav atkarīga no temperatūras (20-60°C) un mitruma apstākļiem.

Vairāku sagatavoto ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu maisījumu pārvērtības apkopotas 3.5. tabulā. Turpmākiem kinētikas pētījumiem izvēlētas tīras A un B formas, lai apskatītu šo formu dehidratācijas kinētiku, variējot temperatūru.

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu maisījumu sākotnējais sastāvs un to pārvērtību galaprodukti**

Maisījuma sākuma sastāvdaļas	Galaprodukts/-i
A+B	A+B
A+C	A
A+D	A+D (turot gaisā A+B)
B+C	A+B
B+D	B
C+D	Difrakcijas refleksi pārklājas

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta A dehidratācijas kinētikas pētījumi izotermiskā režīmā.** Kinētikas pētījumiem izvēlēts izotermisks režīms 90; 100; 110; 120; 130 un 140°C temperatūrā, izmantojot DTA/TG. Temperatūrās zem 90°C ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas A dehidratācija nenotiek, savukārt temperatūrās virs 140°C dehidratācija notiek pārāk strauji (1-2 min), lai to varētu analizēt ar pieejamo DTA/TG iekārtu. Noteiktie dehidratācijas ātruma modeļi un ātruma konstantes apkopotas 3.6. tabulā. Modeļu noteikšanai un ātruma konstanšu aprēķināšanai izmantots pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  intervāls no 0,30 līdz 0,90.

90°C temperatūrā ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas A dehidratācija notiek ~30 min laikā. Tās norisi vislabāk apraksta pārvērtību tilpuma (R3) modelis. Šajā temperatūrā notiek formas A pāreja par formu D.

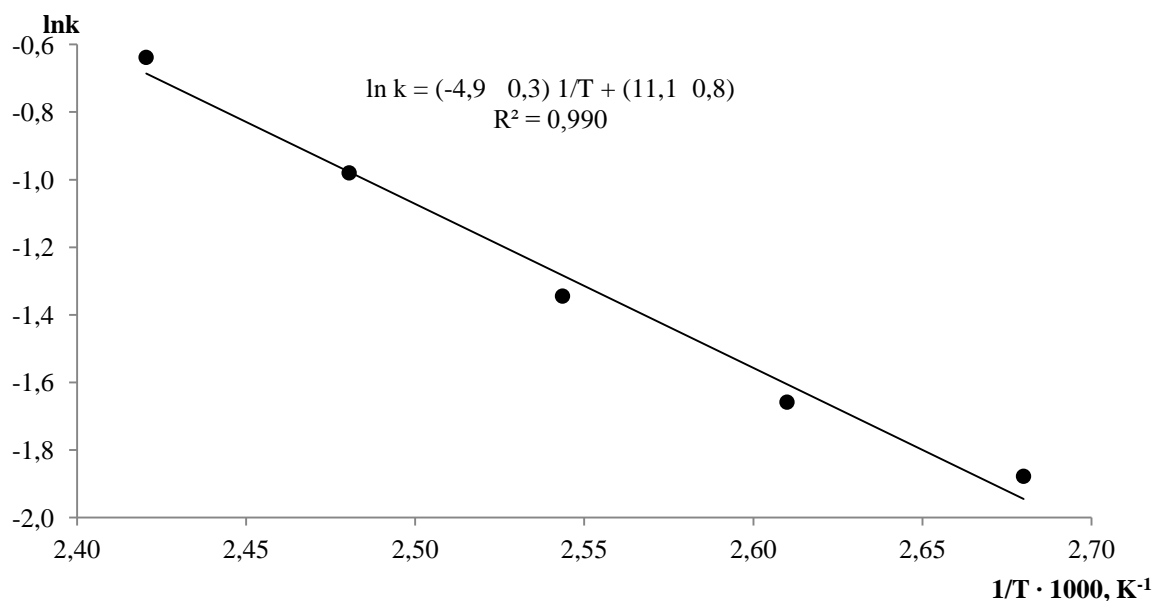
No 100 līdz 140°C temperatūrai ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas A dehidratācija notiek daudz straujāk (mazāk nekā 7 min) un veidojas kristāliskā forma G. Palielinoties temperatūrai, dehidratācijas ātrums palielinās, uz ko norāda arī reakcijas ātruma konstantes palielināšanās. Pārvērtības apraksta Avarami–Jerofejeva modeļi (A2 un A3), kas norāda uz kristālu augšanu kā procesa limitējošo stadiju.

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta formas A dehidratācijas kinētikas pētījumu rezultāti izotermiskā režīmā (mērījumu skaits n =5; ticamības līmenis p = 95%)**

Temperatūra, °C	Ātruma modelis	Vidējā ātruma konstante, min <sup>-1</sup>
90	R3	0,0185 ± 0,0006
100	A2	0,153 ± 0,006
110	A3	0,190 ± 0,009
120	A3	0,261 ± 0,009
130	A3	0,375 ± 0,008
140	A3	0,528 ± 0,007

Pārvērtības no 100 līdz 140°C temperatūrai notiek ļoti ātri, kā dēļ var rasties kļūdas mērījumu nolasišanā, jo eksperimenta sākumā notiek temperatūrās stabilizācija. Tomēr, tā kā eksperimentālo punktu skaits ir pietiekami liels (datu reģistrācija notiek ik pēc 0,5 s), rezultātiem ir augsta korelācija un atkārtojamība. Attēlojot noteiktās ātruma konstantes Arrēniusa koordinātēs

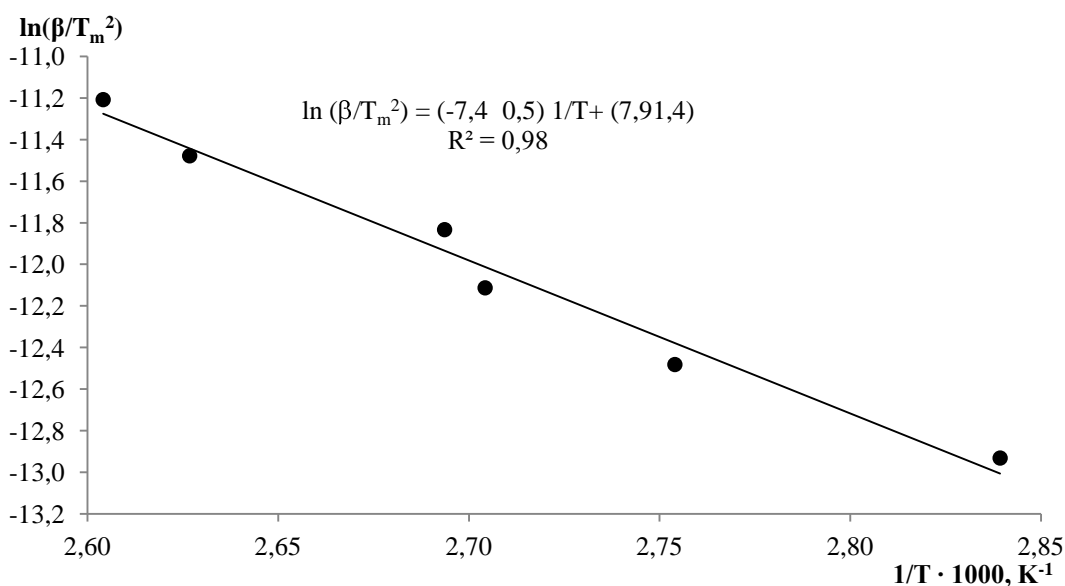
un nosakot formas A dehidratācijas aktivācijas enerģiju (tās noteikšanai lietots 100-140°C temperatūras intervāls), iegūst, ka aktivācijas enerģija ir  $41 \pm 3$  kJ/mol, skat. 3.18. attēlu.



3.18. att. Ipidakrīna hidrogēnhlorīdu A-G formu pārejas ātruma konstantes atkarība no temperatūras Arrēniusa koordinātēs

#### Ipidakrīna hidrogēnhlorīda A dehidratācijas kinētikas pētījumi neizotermiskā režīmā.

Izmantojot Kisindžera metodi, kristāliskās formas A dehidratācijas gadījumā iegūst grafiku, kas parādīts 3.19. attēlā. No grafika noteiktā aktivācijas enerģijas vērtība ir  $62 \pm 4$  kJ/mol. Formas A dehidratācijas aktivācijas enerģijas vērtības, kas iegūtas neizotermiskā režīmā un izotermiskā režīmā, atšķiras, kas, līdzīgi kā detomidīna hidrogēnhlorīda gadījumā, skaidrojams ar lielāku iegūstamās formas kristālaizmetņu skaitu. Neizotermiskajā metodē iespējama arī formas D kā starpprodukta rašanās.



3.19. att. Grafiks ipidakrīna hidrogēnhlorīda A formas dehidratācijas aktivācijas enerģijas noteikšanai pēc Kisindžera metodes,  $\ln(\beta/T_m^2)$  atkarībā no  $1/T_m$ , kur  $\beta$  - karsēšanas ātrums,  $T_m$  – temperatūra, kad reakcijas ātrums ir maksimālais

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda formas B dehidratācijas kinētikas pētījumi izotermiskā režīmā.** Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskajai formai B pētīta dehidratācijas kinētika izotermiskā režīmā 70; 80; 90; 100; 110; 120; 130 un 140°C temperatūrās, izmantojot DTA/TG iekārtu. Iegūtie rezultāti apkopoti 3.7. tabulā. Visās temperatūrās ipidakrīna hidrogēnhlorīda formas B dehidratācija noris mazāk nekā 5 min laikā un to vislabāk apraksta pārvērtību tilpuma (R3) modelis.

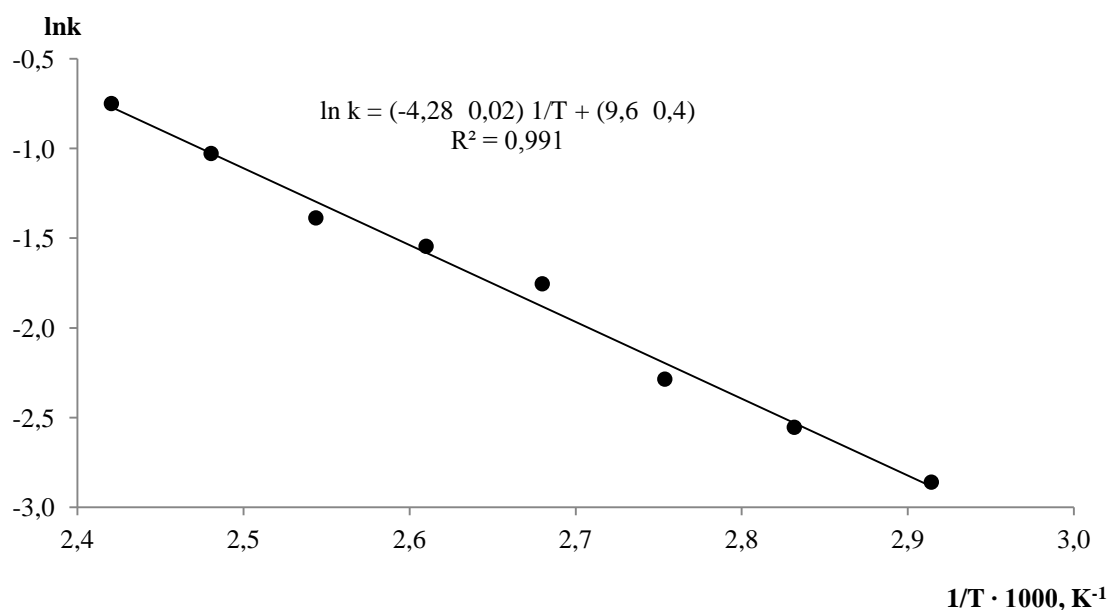
3.7. tabula

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta formas B dehidratācijas tiešās ( $k_1$ ) un atgriezeniskās ( $k_{-1}$ ) reakcijas ātruma konstantes (mērījumu skaits  $n = 5$ ,  $p = 95\%$ )**

Temperatūra, °C	Vidējā ātruma konstante $k$ , $\text{min}^{-1}$ *	$k_1$ , vidējā, $\text{min}^{-1}$	$k_{-1}$ , vidējā, $\text{min}^{-1}$
70	0,057 ± 0,002	0,061 ± 0,008	0,013 ± 0,002
80	0,078 ± 0,003	0,084 ± 0,008	0,005 ± 0,003
90	0,102 ± 0,004	0,108 ± 0,009	0,010 ± 0,003
100	0,173 ± 0,002	0,178 ± 0,008	0,0085 ± 0,0013
110	0,213 ± 0,009	0,225 ± 0,009	0,0156 ± 0,0013
120	0,250 ± 0,008	0,230 ± 0,004	0,0047 ± 0,0007
130	0,358 ± 0,006	0,39 ± 0,03	0,036 ± 0,013
140	0,472 ± 0,016	0,55 ± 0,05	0,05 ± 0,02

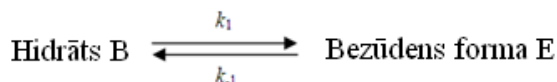
\* reakcijas ātruma konstante neatgriezeniska procesa gadījumā

Noteiktās neatgriezeniskā procesa ātruma konstantes izmanto aktivācijas enerģijas noteikšanai pēc Arrēnusa grafika. Grafika zīmēšanai izmantotas vidējās ātruma konstantes vērtības, kas iegūtas visās izmantotajās temperatūrās. Iegūtais Arrēnusa grafiks dots 3.20. attēlā, noteiktā aktivācijas enerģija procesa ātrumu nosakošajai stadijai ir  $35,6 \pm 1,4$  kJ/mol, kas ir zemāka par ūdens iztvaikošanas entalpiju eksperimenta apstākļos (ūdens tvaikošanas entalpija mainās no 44 kJ/mol 25°C līdz 39 kJ/mol 130°C temperatūrā [139]).



3.20. att. Ipidakrīna hidrogēnhlorīdu B-E formu pārejas ātruma konstantes atkarība no temperatūras Arrēnusa koordinātēs

Apskatot procesus, kuri novērojami B formas dehidratācijā, jāsecina, ka tā ir atgriezeniska reakcija, jo vienlaicīgi notiek gan B dehidratācija par E formu (rodas arī D formas piemaisījumi), gan E formas pārvēršanās atpakaļ par B formu, jo, karsējot monohidrātu B 70°C temperatūrā, pilnīga tā pārvēršanās par citām formām nenotiek. Aprakstītās ātruma konstantes neatgriezeniskam procesam ir šķietamās ātruma konstantes novērotajai pārvērtībai. Nosakot katras stadijas ātruma konstantes, jāapskata process:



Attēlotajam procesam pārvēršanās pakāpes ( $\alpha$ ) vērtības vispārīgā veidā var izteikt ar vienādojumiem (3.1.), (3.2.) un (3.3.):

$$\alpha_1 = \frac{m_E}{m_E + m_B} \quad (3.1.)$$

$$\alpha_2 = \frac{m_B}{m_E + m_B} \quad (3.2.)$$

$$\alpha_1 + \alpha_2 = \frac{m_E}{m_E + m_B} + \frac{m_B}{m_E + m_B} = 1 \quad (3.3.)$$

kur  $\alpha_1$  - pārvēršanās pakāpe hidratātam B par bezūdens formu E;  $\alpha_2$  – pārvēršanās pakāpe bezūdens formai E par hidrātu B;  $m_E$  – bezūdens formas E masa;  $m_B$  – hidratētās formas B masa.

Atgriezeniskā procesā kopējo pārvērtības ātrumu var aprēķināt, no produkta rašanās ātruma atņemot produkta pārvēršanās par izejvielu ātrumu. Ja kristālisko formu pārejas notiek pēc pārvērtību tilpuma (R3) modeļa, piemērojot minēto sakarību cietfāžu modeļiem diferenciālajā formā, iegūst izteiksmi (3.4.):

$$\frac{d\alpha}{dt} = 3 \cdot k_1 (1 - \alpha_1)^{\frac{2}{3}} - 3 \cdot k_{-1} (1 - \alpha_2)^{\frac{2}{3}} \quad (3.4.)$$

No vienādojuma (3.3.) izsakot, ka  $\alpha_2 = 1 - \alpha_1$  un attiecinot vienādojumu (3.4.) uz reakcijas produktu, iegūst formulu (3.5.) atgriezeniskas ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko pārejas aprakstam, ja gan tiešās, gan apgrieztās reakcijas norisi apraksta pārvērtību tilpuma (R3) modelis.

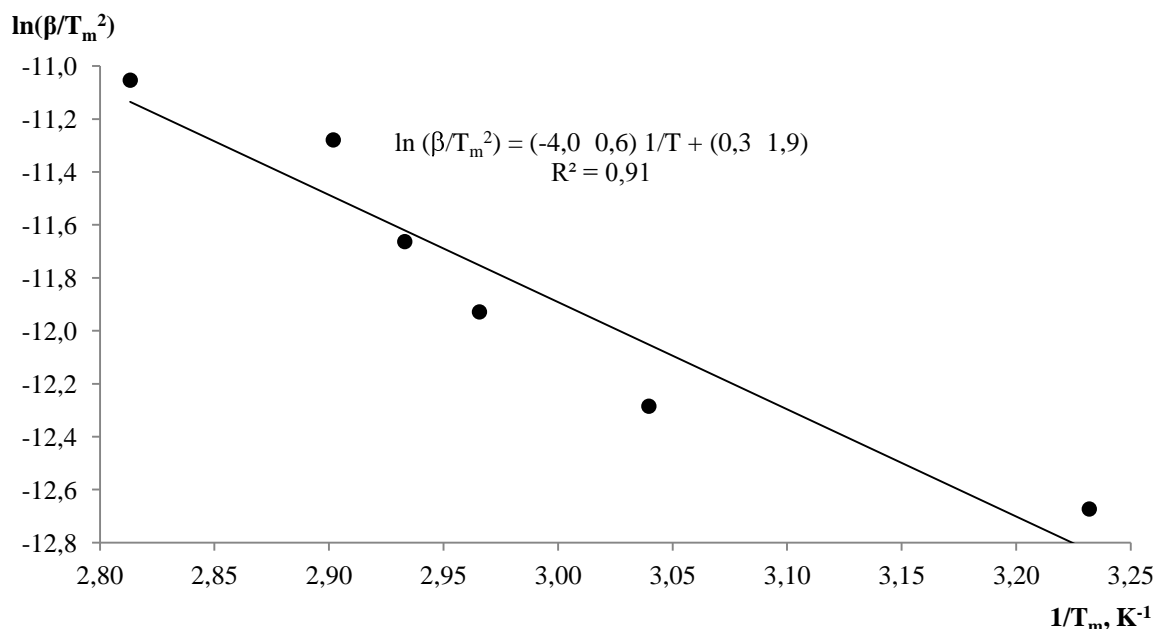
$$\frac{d\alpha}{dt} = 3k_1(1 - \alpha)^{\frac{2}{3}} - 3k_{-1}\alpha^{\frac{2}{3}} \quad (3.5.)$$

Vienādojuma risināšana veikta, izmantojot Runge–Kutas metodi, optimizējot nosakāmos parametrus  $k_1$  (raksturo dehidratācijas ātrumu) un  $k_{-1}$  (raksturo hidratācijas ātrumu) datorprogrammā *MS Excel* ar pievienojumprogrammu *Solver*.

Iegūtie rezultāti ir parādīti 3.7. tabulā. Salīdzinot šos rezultātus ar rezultātiem, kas iegūti neapgriezeniska procesa gadījumā, var secināt, ka B formas dehidratācijas tiešā procesa ātruma konstante ir nedaudz lielāka, nekā noteikts iepriekš, bet abu konstanšu ( $k_1$  un  $k_{-1}$ ) starpība ir

praktiski vienāda ar šķietamajām ātruma konstantēm. Apgrieztā procesa (hidratācijas) ātruma konstantes, kas noteiktas pēc aprakstītās metodes, ir mazas, to vērtības ir tuvas kļūdas vērtībai, īpaši augstās temperatūrās, kur dehidratācijas reakcija ir uzskatāma par neatgriezenisku. Šādā veidā parādīts, ka cietfāžu reakciju kinētiskos vienādojumus var pārveidot un lietot atgriezenisku fāžu pāreju aprakstam.

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda formas B dehidratācijas kinētikas pētījumi neizotermiskā režīmā.** Izmantojot Kisindžera metodi ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas B dehidratācijas pētīšanai neizotermiskā režīmā, iegūst grafiku, kas parādīts 3.21. attēlā. No grafika noteiktā aktivācijas enerģijas vērtība ir  $34 \pm 5$  kJ/mol, kas kļūdu robežās sakrīt ar izotermiskos apstākļos noteikto, kas skaidrojams ar to, ka no formas B dehidratācijas procesos rodas formas E un D, kurām eksperimenta apstākļos ir praktiski vienāds ūdens saturs. Termodinamiski nestabilās formas B dehidratācijas aktivācijas enerģija ir zemāka par stabilās formas A aktivācijas enerģiju.



3.21. att. Grafiks ipidakrīna hidrogēnhlorīda B formas dehidratācijas aktivācijas enerģijas noteikšanai pēc Kisindžera metodes,  $\ln(\beta/T_m^2)$  atkarībā no  $1/T_m$ , kur  $\beta$  - karsēšanas ātrums,  $T_m$  – temperatūra, kad reakcijas ātrums ir maksimālais

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu C un D hidratācijas kinētikas pētījumi.** Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas C, D, E un G laboratorijas apstākļos pārvēršas metastabilajā ipidakrīna hidrogēnhlorīda monohidrāta formā B vai termodinamiski stabilajā formā A (veidojas no formas C, ja atbilstošie kristālu aizmetņi).

Hidratācijas kinētikas pētījumiem izmantota DTA/TG metode, jo minēto formu hidratācija notiek 5-10 min laikā, kas ir salīdzināms ar rentgendifraktogrammas uzņemšanas laiku. Kristālisko formu hidratācijas kinētikas pētīšanai izmantota vielas karsēšana izotermiskā režīmā



25; 35 un 45°C temperatūrā. Noteiktās šķietamās reakciju ātruma konstantes visu formu dehidratācijai norādītajās temperatūrās ir apkopotas 3.8. tabulā.

3.8. tabula

**Ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu C, D, E un G hidratācijas kinētikas pētījumu rezultāti izotermiskā režīmā (mērījumu skaits n =5, ticamības līmenis p = 95%)**

Temperatūra, °C	C formas hidratācija		D formas hidratācija	
	Ātruma modelis	Vidējā ātruma konstante, min <sup>-1</sup>	Ātruma modelis	Vidējā ātruma konstante, min <sup>-1</sup>
25	R3	0,032 ± 0,003	R3	0,021 ± 0,002
35	R3	0,022 ± 0,003	R3	0,0158 ± 0,0006
45	D3	0,0119 ± 0,0006	R3	0,0130 ± 0,0018
Temperatūra, °C	E formas hidratācija		G formas hidratācija	
	Ātruma modelis	Vidējā ātruma konstante, min <sup>-1</sup>	Ātruma modelis	Vidējā ātruma konstante, min <sup>-1</sup>
25	R3	0,040 ± 0,003	R3	0,036 ± 0,004
35	R3	0,030 ± 0,002	R3	0,0295 ± 0,0004
45	D1	0,045 ± 0,006	R3	0,018 ± 0,002

Vairumā gadījumu ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu A un B veidošanos no mazāk hidratētajām formām vislabāk apraksta pārvērtību tilpuma (R3) modelis, augstākā temperatūrā (45°C) E formas un C formas dehidratācijas aprakstam var izmantot difūzijas modeļus D1 un D3, kas norāda, ka ātrumu nosakošā stadija šādos apstākļos ir ūdens molekulu difūzija kristāliskajā struktūrā. R3 modeļa gadījumā limitējošā stadija ir produkta slāņa veidošanās uz izejvielas virsmas. Ātruma konstantes samazināšanās, pieaugot temperatūrai, cietfāžu hidratācijas reakcijās aprakstīta arī literatūrā [140]. To var skaidrot ar ūdens molekulu lielāku enerģiju, kā rezultātā nespēj veidoties stabilas ūdeņraža saites starp ūdens molekulām un FAV. Visu kristālisko formu hidratācijas reakciju ātruma konstantes ir līdzīgas.

Novērotā situācija, kad, pieaugot temperatūrai, samazinās reakcijas ātruma konstante, liecina, ka ipidakrīna hidrogēnhlorīda formu hidratācijas procesu būtiski neietekmē aktivācijas enerģijas barjeras pārvarēšana, bet, iespējams, galvenā loma ir ūdens molekulu sorbcijai un difūzijai vielas kristāliskajā režģī.

Analizētās ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas hidratējas, veidojot monohidrātus A un B, no kuriem sākotnējās formas iespējams iegūt tikai pazemināta gaisa mitruma apstākļos, tādēļ var uzskatīt, ka formas formu hidratācijas gaitā pretējā reakcija (monohidrātu dehidratācija) praktiski nenotiek.

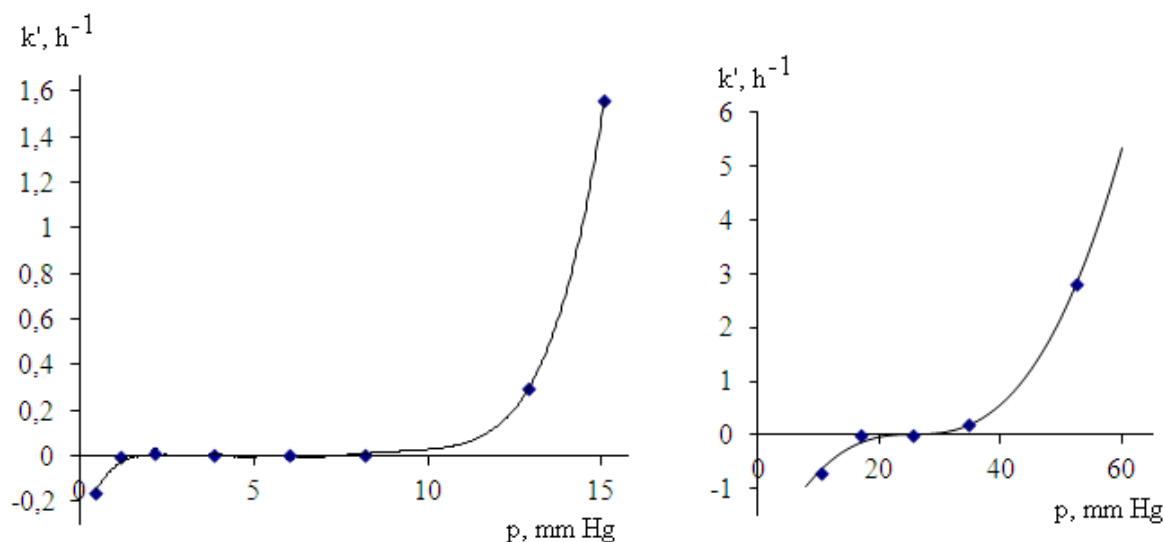
### 3.3. Kristālhidrātu stabilitātes novērtēšana

FAV kristālisko formu stabilitāte ir viens no būtiskākajiem faktoriem, lai izšķirtos par formas ieviešanu ražošanā, jo tai ir jābūt stabilai ražošanas un uzglabāšanas apstākļos. Formu kinētisko stabilitāto var novērtēt, izturot formas nepieciešamajos apstākļos ilgu laiku un sekojot fāžu sastāva izmaiņām, bet termodinamisko stabilitāti raksturo formu līdzsvara apstākļi.

#### 3.3.1. Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte

Detomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitātes apstākļu novērtēšanai izmantota 1.4. un 2.5. nodaļās aprakstītā metodika. 3.22. attēlā parādītas fāžu pāreju ātruma konstantes, kas noteiktas pēc vienādojuma (1.8.) atkarībā no ūdens tvaika parciālā spiediena. Palielinoties ūdens tvaika spiedienam, palielinās arī hidratācijas reakcijas ātruma konstantes, bet pie mazām ūdens tvaika spiediena vērtībām hidratācijas ātruma konstante ir kļūst negatīva, kas norāda, ka šādos apstākļos notiek vielas dehidratācija.

Iegūtajās līknēs līdzsvara spiediena tuvumā ir paplašināts apgabals, kurā fāžu pārvērtības nenotiek, kas skaidrojams ar histerēzi – ūdens molekulu kondensēšanos un sorbciju kristāliskajā struktūrā. Tā ievērojami apgrūtina precīzas līdzsvara spiediena vērtības noteikšanu, jo līdzsvara nosacījums, ka hidratācijas (B formas veidošanās) un dehidratācijas (A formas veidošanās) ātrumi ir vienādi, izpildās plašā ūdens tvaika spiedienu intervālā. 50°C temperatūrā ūdens tvaika spiediena intervāls, kur fāžu pārejas praktiski nenotiek, ir šaurāks nekā 23,5°C temperatūrā, līdz ar to var secināt, ka augstākās temperatūrās līdzsvara ūdens tvaika spiedienu var noteikt precīzāk (šādos apstākļos histerēzei ir mazāka ietekme).

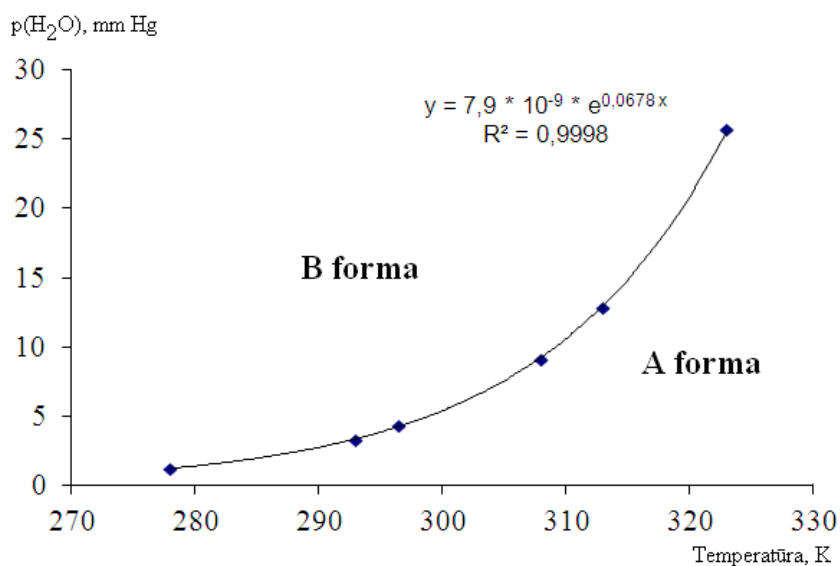


3.22. att. Detomidīna hidrogēnhlorīda hidratācijas šķietamās ātruma konstantes atkarībā no ūdens tvaika spiediena 23,5°C temperatūrā (pa kreisi) un 50°C temperatūrā (pa labi)

Kā piemērotākais vienādojums, kas apraksta fāžu pāreju kinētiku, ir izvēlēts (1.8.). Tas noteikts, aprēķinot ūdens līdzsvara tvaika spiedienus, izmantojot vienādojumus (1.8.)-(1.10.) un

salīdzinot iegūtās korelācijas koeficienta  $R^2$  vērtības. Vienādojuma (1.8) gadījumā novērojama vislabākā korelācija starp eksperimentālajiem un aprēķinātajiem ( $R^2 > 0,990$ ) datiem.

Veicot optimizācijas uzdevuma risināšanu pēc vienādojuma (1.9.), iegūts, ka līdzsvara ūdens tvaika spiediens ir 1,27 mm Hg 5°C temperatūrā; 3,28 mm Hg 20°C; 4,36 mm Hg 23.5°C; 9,12 mm Hg 35°C, 12,90 mm Hg 40°C un 25,74 mm Hg 50°C temperatūrā. Tā kā histerēzes dēļ šķietamā līdzsvara apgabals ir plašāks 5°C temperatūrā, tad šajos apstākļos noteiktais līdzsvara gaisa mitrums ir ar vislielāko kļūdu, un tas netiek izmantots dehidratācijas entalpijas aprēķiniem (atbilstošais punkts tikai atzīmēts stāvokļa diagrammā). Attēlojot iegūtos datus, proti, līdzsvara ūdens tvaika spiedienus atkarībā no temperatūras, konstruē vielas stāvokļa diagrammu, kas parādīta 3.23. attēlā.



3.23. att. Detomidīna hidrogēnhlorīda hidratētās un bezūdens formas līdzsvara ūdens tvaika spiediena atkarība no temperatūras

Iegūtās līdzsvara spiediena vērtības un temperatūru saista sakarība (3.6.):

$$p = p_0 \cdot e^{(-\Delta H / RT)} = 7,9 \cdot 10^{-9} \cdot e^{0,0678 \cdot T}, \quad (3.6.)$$

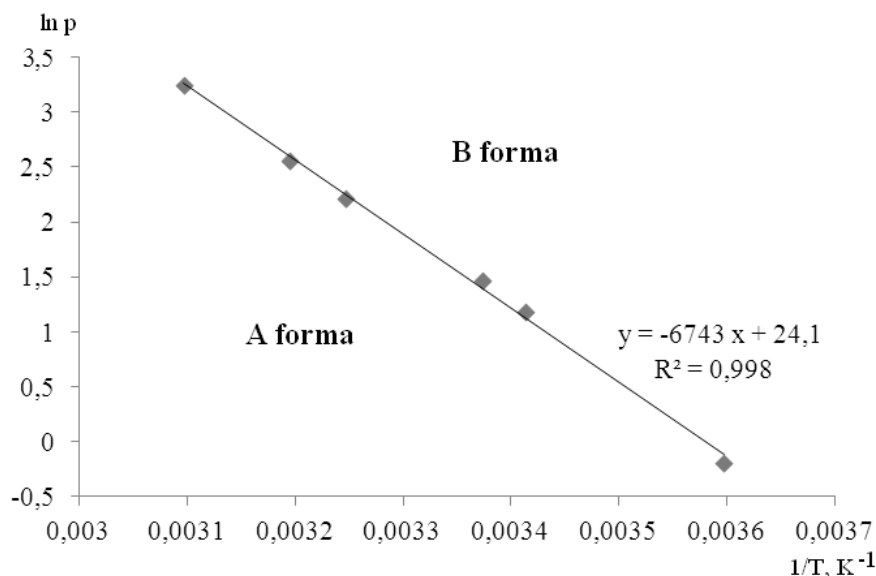
kur  $p$  – līdzsvara ūdens tvaika parciālspeidiens (mm Hg),  $p_0$  – empīriskā konstante (mm Hg),  $T$  – absolūtā temperatūra (K).

Vienādojumu (3.6.) linearizējot koordinātēs  $\ln(p) = f(1/T)$ , iegūst Van't Hofa vienādojumu (3.7.), kurš dod iespēju noteikt dehidratācijas entalpiju (skat. 3.24. att.).

$$\ln p = \left(-\frac{\Delta H}{R}\right) \cdot \frac{1}{T} + \ln p_0 \quad (3.7.)$$

Vienādojuma virziena koeficients noteikts, izmantojot *MS Excel* funkciju *Linest*, ar kuras palīdzību novērtēta arī tā kļūda,  $k'' = -(67,4 \pm 1,7) \cdot 10^2$  K (relatīvā kļūda 2,5 %). Aprēķinot fāžu pārejas entalpiju, iegūta vērtība  $56,1 \pm 1,4$  kJ/mol, kas ir līdzīga citu FAV dehidratācijas entalpiju vērtībām literatūrā [61]. Dehidratācijas entalpijas noteikšanai izmantota arī DTA/TG metode, ar kuru noteikts, ka detomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāta dehidratācijas entalpijas ir  $51,0 \pm 0,7$  kJ/mol. Abos gadījumos dehidratācijas entalpija ir lielāka par ūdens iztvaikošanas

entalpiju (mainās no 44 kJ/mol 25°C līdz 39 kJ/mol 130°C temperatūrā), kas liecina, ka FAV hidrāta formā molekulārā līmenī pastāv saistība starp detomidīna molekulām un ūdens molekulām.



3.24. att. Līdzsvara ūdens tvaika spiediena atkarība no temperatūras linearizēta koordinātēs  
 $\ln p = f(1/T)$

### 3.3.2. Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte

Medetomidīna hidrogēnhlorīda gadījumā formu termodinamiskās stabilitātes novērtēšana ir ierobežota, jo, sajaucot pa pāriem vielas kristāliskās modifikācijas, novēro pārējo divu formu veidošanos. Sajaucot hidratētās formas H un C un izturot tās palielināta mitruma apstākļos (virs 35% sērskābes šķīduma), veidojas forma H, savukārt mazāka mitruma apstākļos (virs 70% sērskābes šķīduma) novērojama ne tikai C formas, bet arī A formas veidošanās. Šajā gadījumā B formas veidošanās netiek konstatēta.

B formas veidošanās novērota no hidratēto formu maisījumiem augstākās temperatūrās (>65°C), pie tam jo augstāka ir temperatūra, jo vairāk B formas veidojas. Tas norāda, ka A un B formu veidošanās notiek ar dažādiem ātrumiem, kur A rodas ātrāk (pārvērtības kinētiskais produkts). A formas kinētisko stabilitāti pretstatā B termodinamiskajai stabilitātei apliecina arī noteiktās aktivācijas enerģijas. Aktivācijas enerģijas noteikšanai izmanto vienādojumu (3.8.), kas minēts darbā [141]:

$$m_t = m_{eqm} + (m_0 - m_{eqm}) \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3.8.)$$

kur  $m_t$  – izejvielas (sākotnējās formas) masa pēc laika  $t$ , kas pagājis kopš karsēšanas sākuma,  $m_0$  – izejvielas masa pārvērtības sākumā,  $m_{eqm}$  – masa līdzsvara momentā,  $k$  – fāžu pārejas ātruma konstante.

Izdalot vienādojuma (3.8.) abas puses ar kopējo masu  $m_{tot}$ , vienādojumu var pārveidot (pieņemot, ka masa pārvērtības laikā praktiski nemainās):

$$w_t = w_{eqm} + (w_0 - w_{eqm}) \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3.9.)$$

Ja notiek neatgriezeniska izejvielas pārvēršanās par produktu, kā tas konstatēts arī šajā gadījumā, tad  $w_{eqm}=0$  un vienādojumu (3.9.) pārveido par klasisko pirmās pakāpes reakcijas vienādojumu:

$$\frac{w_t - w_{eqm}}{w_0 - w_{eqm}} = e^{-k \cdot t} \quad \Rightarrow \quad \ln \frac{w_0}{w_t} = k \cdot t \quad (3.10.)$$

Masas daļas noteiktas rentgendifraktometriski, kā aprakstīts 2.5. nodaļā, reakcijas ātruma konstantes nosaka grafiski, atliekot  $\ln(w)$  atkarībā no laika. Dehidratācijas reakciju ātruma konstantes, kas noteiktas no trim paralēlajiem mērījumiem (atšķirības starp tiem 5-10%), apkopotas 3.9. tabulā.

3.9. tabula

**Medetomidīna hidrogēnhlorīda H formas dehidratācijas procesa ātruma konstantes dažādās temperatūrās (relatīvais gaisa mitrums 35% rēķinot uz 20°C; mērījumu skaits n=3)**

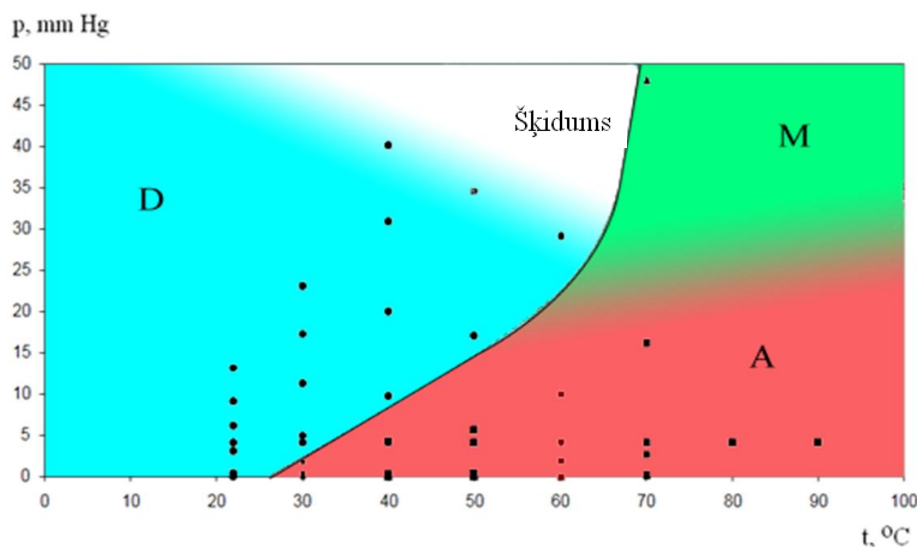
Temperatūra, °C	Forma, kas veidojas pārvērtības beigās	H → C k, min <sup>-1</sup>	C → A k, min <sup>-1</sup>
50	A	0,17	0,0013
60	A	0,24	0,0051
70	A	0,51	0,024
90	A	1,1	0,20

Attēlojot grafiski noteiktos lielumus Arrēniusa koordinātēs ( $\ln k = f(1/T)$ ), nosaka procesa aktivācijas enerģiju. Iegūst, ka aktivācijas enerģija ir attiecīgi  $47 \pm 4$  kJ/mol pārejai H → C un  $124 \pm 5$  kJ/mol pārejai H → A.

Nosakot aktivācijas enerģiju polimorfo formu pārejai A → B, rīkojas analogiski: izmanto vienādojumu (3.10.) un Arrēniusa vienādojumu. Fāžu pārejas aktivācijas enerģija ir  $170 \pm 17$  kJ/mol apstākļos, ja izejas maisījumā tiek sajauktas A un B formas attiecībā 1:1 (tīra A pārvēršanās par B notiek ar lielu aizkavēšanās laiku, jo nav atbilstošu kristalizācijas centru). B formas veidošanās aktivācijas enerģiju tiešā veidā noteikt nav izdevies, jo eksperimenta apstākļos tā notiek, rodoties arī A formas piemaisījumiem.

### 3.3.3. Mildronāta kristālisko formu stabilitātes pētījumi

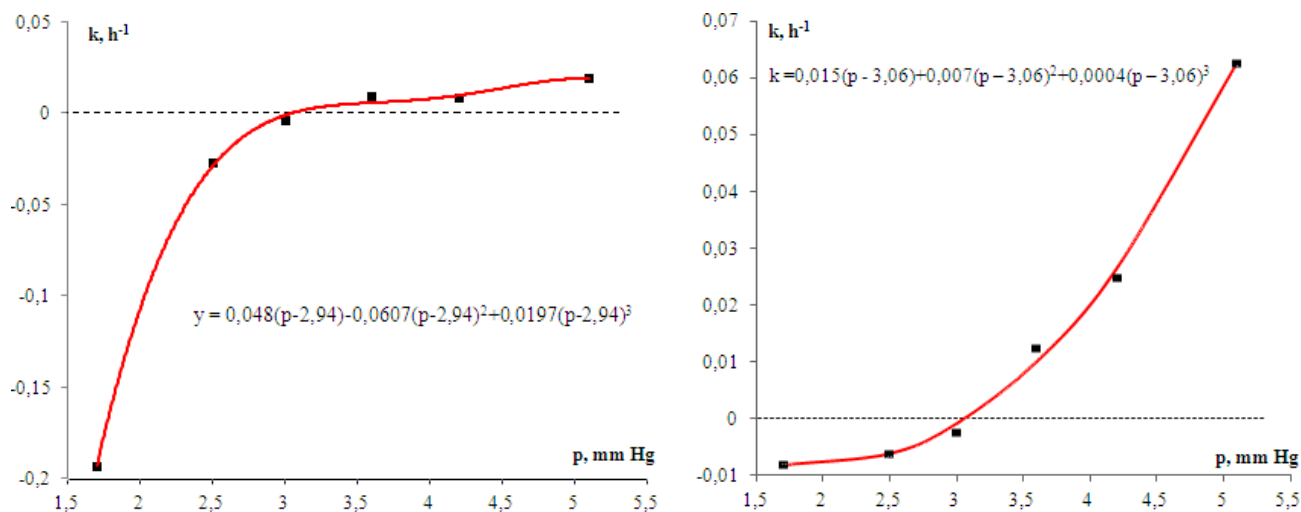
Izturot mildronāta kristāliskās formas dažāda mitruma un temperatūras apstākļos, notiek fāžu sastāva izmaiņas - no tīrajām A un D formām veidojas to un M formas maisījumi. Lai noteiktu maisījuma sastāvu, izmantoti formu raksturīgie difrakcijas refleksi (skat. 2.5. attēlu). No 2.5. attēla redzams, ka praktiski visi A difrakcijas refleksi sakrīt ar kādu no M vai D formas refleksiem, tādēļ atkarībā no tā, ar kuru no formām tā ir maisījumā, kvantitatīvai analīzei izvēlas atšķirīgus signālus. Piemēram, ja A un M formu maisījumā kvantitatīvai analīzei tiek izmantoti signāli  $2\theta$  13,70 un 19,21°, bet, ja A forma ir maisījumā ar D formu, analīzei tiek izmantoti signāli pie  $2\theta$  17,30 un 20,49°.



3.25. att. Dinamiskos apstākļos iegūtā mildronāta kristālisko formu stāvokļa diagramma (D – dihidrāts, M – monohidrāts, A – bezūdens forma)

Lai konstruētu mildronāta aptuveno stāvokļa diagrammu, kur novērtēta formu kinētiskā stabilitāte, mildronāta dihidrātu D izturēja dažādās temperatūrās un ūdens tvaika spiedienos. Kristāliskās formas, kas veidojās norādītajos apstākļos, parādītas 3.25. attēlā. Dinamiskos apstākļos iegūto stabilitātes diagrammu var izmantot, veicot kristālisko formu atkārtotu iegūšanu. Pēc kinētiskās stabilitātes rezultātiem nevar novilkt krasu robežu starp monohidrāta (M) un bezūdens formas (A) veidošanās apgabaliem, tādēļ attēlota ar izpludinātu līniju (3.25. att.).

Lai precīzāk noteiktu mildronāta kristālisko formu ūdens tvaika parciālo spiedienu izvēlētajās temperatūrās, eksperimentāli iegūtās rentgendifraktogrammas analizētas pēc 2.5. nodaļā aprakstītās metodikas. Mildronāta kristālisko formu fāžu ātruma konstanšu atkarību no ūdens tvaika spiediena apraksta vienādojums (1.10.), kura parametrus nosaka, izmantojot optimizāciju pēc mazāko klātbūtnes. 3.26. attēlā parādīta reakcijas ātruma konstanšu atkarībā no tvaika spiediena 30°C temperatūrā.



3.26. att. Mildronāta pārvēršanās procesa ātruma konstantes atkarībā no ūdens tvaika spiediena 30°C temperatūrā (grafiks pa kreisi atbilst D/M formu pārejai, bet pa labi M/A formu pārejai)

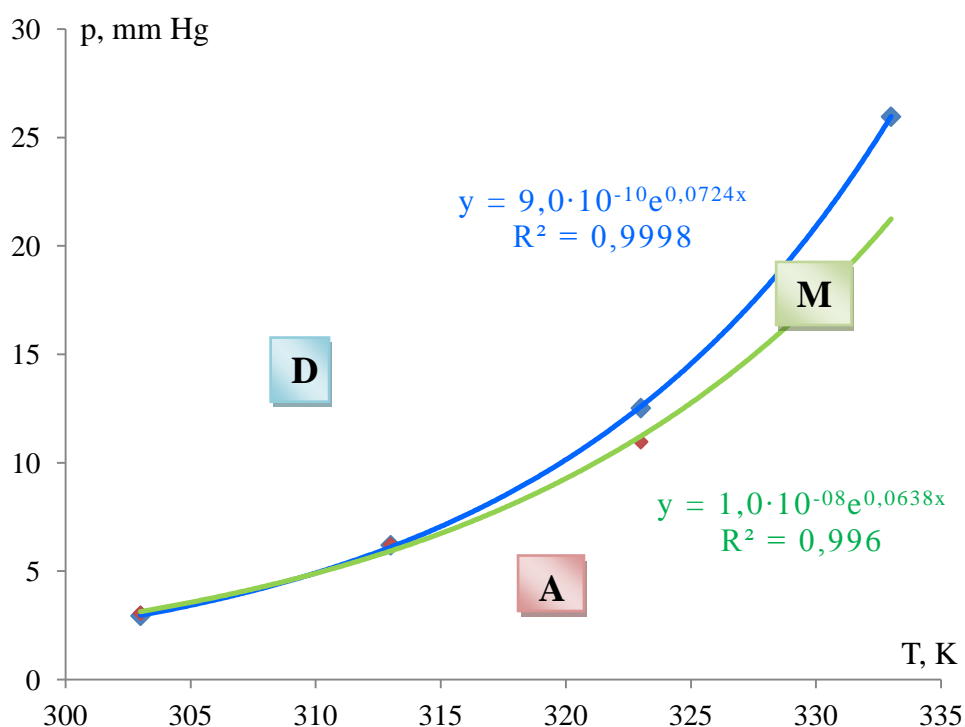
Noteiktās līdzsvara tvaika spiediena vērtības apkopotas 3.10. tabulā. Apskatot šos datus, var secināt, ka līdz 40°C temperatūrai kristālisko formu līdzsvāri A → M un M → D iestājas praktiski pie vienāda ūdens tvaika spiediena un kristāliskā forma M šajā apgabalā nav stabila.

3.10. tabula

### Mildronāta kristālisko formu līdzsvara ūdens tvaika spiedienu vērtības

Pārvērtība	A → M			M → D			
Temperatūra, °C	30°C	40°C	50°C	30°C	40°C	50°C	60°C
p, mm Hg	3,06	6,22	10,96	2,94	6,20	12,52	25,96

50°C temperatūrā lielāks līdzsvara ūdens tvaika spiediens ir kristālisko formu pārvērtībām starp M un D formām. Fāžu pāreja starp kristāliskajām formām A un M 60°C temperatūrā vairs nenotiek, jo šajā temperatūrā mildronāta kristāliskā forma A ir termodinamiski stabila pie darbā izmantotajiem gaisa mitrumiem un ūdens tvaika spiedieniem. Izmantojot 3.9. tabulas datus, līdzsvara tvaika spiedienus attēlo grafiski koordinātēs  $p=f(T)$  (skat. 3.27. att.).



3.27. att. Mildronāta kristālisko formu M un D (process M → D) un līdzsvara ūdens tvaika spiediena atkarība no temperatūras (zilā līnija) un kristālisko formu M un A (process A → M) līdzsvara ūdens tvaika spiediena atkarība no temperatūras (zaļā līnija)

Iegūto līdzsvara spiedienu vērtības atkarību no temperatūras apraksta vienādojumi:

$$p(D \rightarrow M) = 9,0 \cdot 10^{-10} \cdot e^{0,0724 \cdot T} \quad (3.11.)$$

$$p(A \rightarrow M) = 1,0 \cdot 10^{-8} \cdot e^{0,0638 \cdot T} \quad (3.12.)$$

kur p – līdzsvara spiediens (mm Hg), T – temperatūra (K).

Linearizējot iegūtos rezultātus koordinātēs  $\ln p=f(1/T)$ , iegūst Van't Hofa vienādojumu (3.7.), ko izmanto entalpijas aprēķināšanai. Noteiktās entalpiju vērtības ir sekojošas: D formas dehidratācijai par M formu  $\Delta H(D \rightarrow M) 60,7 \pm 1,1$  kJ/mol un M formas dehidratācijai par A formu  $\Delta H(M \rightarrow A) 52 \pm 2$  kJ/mol.

Kopējā mildronāta dehidratācijas entalpija ir:

$$\Delta H(\text{dehidratācijas}) = \Delta H(M \rightarrow A) + \Delta H(D \rightarrow M) = 52 + 60,7 = 113 \text{ kJ/mol} \quad (3.13.)$$

Darba gaitā noteikta arī mildronāta dehidratācijas entalpija, izmantojot DTA metodi. Lai notiktu pilnīga mildronāta dihidrāta dehidratācija, nepieciešamā enerģija ir 107 kJ/mol. Ar abām metodēm noteiktās entalpijas ir tuvas. Dihidrāta formas dehidratācijas entalpija ir aptuveni divas reizes lielāka kā monohidrāta dehidratācijas entalpija, un, rēķinot uz 1 mol ūdens, tā sakrīt ar citu molekulāro kristālhidrātu dehidratācijas entalpijām.



### 3.4. FAV apstrāde ar organiskiem šķīdinātājiem, iegūto formu sastāva noteikšana

#### 3.4.1. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana ar organiskajiem šķīdinātājiem

Piestā apstrādājot bezūdens ipidakrīna hidrogēnhlorīdu ar organiskajiem šķīdinātājiem, konstatēta triju solvātu veidošanās: iegūti ipidakrīna hidrogēnhlorīda metanola, hloroforma un N,N-dimetilformamīda solvāti. Savukārt, apstrādājot ipidakrīna hidrogēnhlorīdu ar acetonu, dihloretānu, dihloformetānu, etanolu, heksānu, tetrahidrofurānu un etilformiātu, solvātu veidošanās nav novērota un viela saglabājas bezūdens formā. Apstrādājot ipidakrīna hidrogēnhlorīdu ar butilacetātu, butanolu, 1,4-dioksānu un etilacetātu, veidojas ipidakrīna B monohidrāts, bet pēc apstrādes ar *n*-propanolu un izopropanolu, veidojas C forma, kas skaidrojams ar nelielu ūdens daudzuma saturu izmantotajos šķīdinātājos. Pārskats par ipidakrīna hidrogēnhlorīda bezūdens G formas apstrādi ar organiskajiem šķīdinātājiem ir dots 3.11. tabulā.

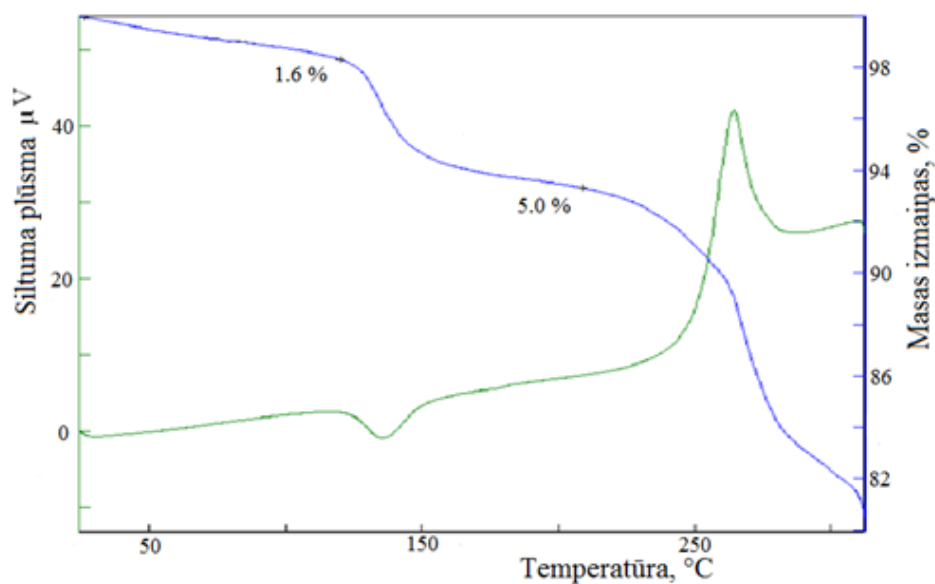
3.11. tabula

#### Kristāliskās fāzes, kas veidojas, apstrādājot ipidakrīna hidrogēnhlorīda bezūdens formu G ar norādītajiem organiskajiem šķīdinātājiem

Šķīdinātājs	Iegūtā kristāliskā forma
Acetons	Bezūdens ipidakrīns
Butilacetāts	Monohidrāts B
Dihloretāns	Bezūdens ipidakrīns
Dihloformetāns	Bezūdens ipidakrīns
Dimetilformamīds	Solvāts
Dimetilsulfoksīds	Kristalizācija nenotiek
Dioksāns	Monohidrāts B
Etanols	Bezūdens ipidakrīns
Etilacetāts	Monohidrāts B
Etilformiāts	Bezūdens ipidakrīns
Heksāns	Bezūdens ipidakrīns
Hloroforms	Solvāts
Izopropanols	C forma
Metanols	Solvāts
<i>n</i> -butanols	Monohidrāts B
<i>n</i> -Oktanols	Kristalizācija nenotiek*
<i>n</i> -Propanols	C forma
Tetrahidrofurāns	Bezūdens ipidakrīns

\*vienā gadījumā novērota solvāta veidošanās, bet tas laboratorijas apstākļos sadalās par monohidrātu B.

**Iegūto ipidakrīna hidrogēnhlorīda solvātu raksturojums.** Apstrādājot ipidakrīna hidrogēnhlorīdu ar metanolu, veidojas tā metanola solvāts, par ko liecina izmaiņas vielas rentgendifraktogrammā un DTA/TG līknē novērojami masas zudumi (3.28. att.). Salīdzinot to ar dotajām tīru formu (3.4. att.) rentgendifraktogrammām, novēro, ka iegūtā difrakcijas aina nesakrīt ne ar vienu iepriekš aprakstīto difrakcijas ainu. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda metanola solvātam izteiktākie refleksi novērojami pie  $2\theta$  vērtībām 5,3; 10,3; 11,2 un 24,4°.



3.28. att. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda metanola solvāta DTA/TG līkne

Salīdzinot 3.28. attēlā redzamo metanola solvāta DTA/TG līkni ar bezūdens ipidakrīna hidrogēnhlorīda DTA/TG līkni, novēro, ka masas zaudēšana no metanola solvāta notiek divos etapos - pirmajā posmā notiek ūdens zaudēšana  $1,5(\pm 0,2)\%$ , ko apstiprina arī Karla Fišera titrēšanas rezultāti, bet otrajā stadijā notiek metanola zaudēšana  $5,0(\pm 1,0)\%$ . Aptuveni 260-270°C temperatūrā novērojams eksotermisks signāls, kas liecina par hidrogēnhlorīda sadalīšanos un bāzes kristalizāciju, šāds signāls ir novērojams visās ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu DTA/TG līknēs. Noteiktais ipidakrīna hidrogēnhlorīda solvāta sastāvs atbilst 1 mol ūdens un 2 mol metanola uz 5 mol ipidakrīna hidrogēnhlorīda, savienojuma formulu var pierakstīt kā  $5\text{IPD}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ , kur IPD ir ipidakrīna hidrogēnhlorīds. Iegūto solvātu precīzāk jānosauc par ipidakrīna hidrogēnhlorīda ūdens/metanola jaukto solvātu.

Novērota arī ipidakrīna hidrogēnhlorīda solvāta veidošanās ar N,N-dimetilformamīdu (DMF). Tā izteiktākie difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  difrakcijas leņķiem 4,25; 8,75; 10,9; 12,1; 24,1 un  $25,7^\circ$ , bet pēc DTA/TG datiem noteikts, ka viela karsējot zaudē  $18(\pm 2)\%$  masas. TG līknē novēroti divi posmi -pirmajā posmā notiek ūdens zaudēšana (1,3%), bet otrajā – organiskā šķīdinātāja zaudēšana (16,5%). Pēc DTA/TG analīžu rezultātiem noskaidrots, ka uz 5 mol ipidakrīna hidrogēnhlorīda ir 3 mol DMF un 1 mol ūdens, kas apstiprināts arī ar Karla Fišera titrēšanu. Aprakstītā solvāta formulu var pierakstīt kā  $5\text{IPD}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 3\text{DMF}$ .

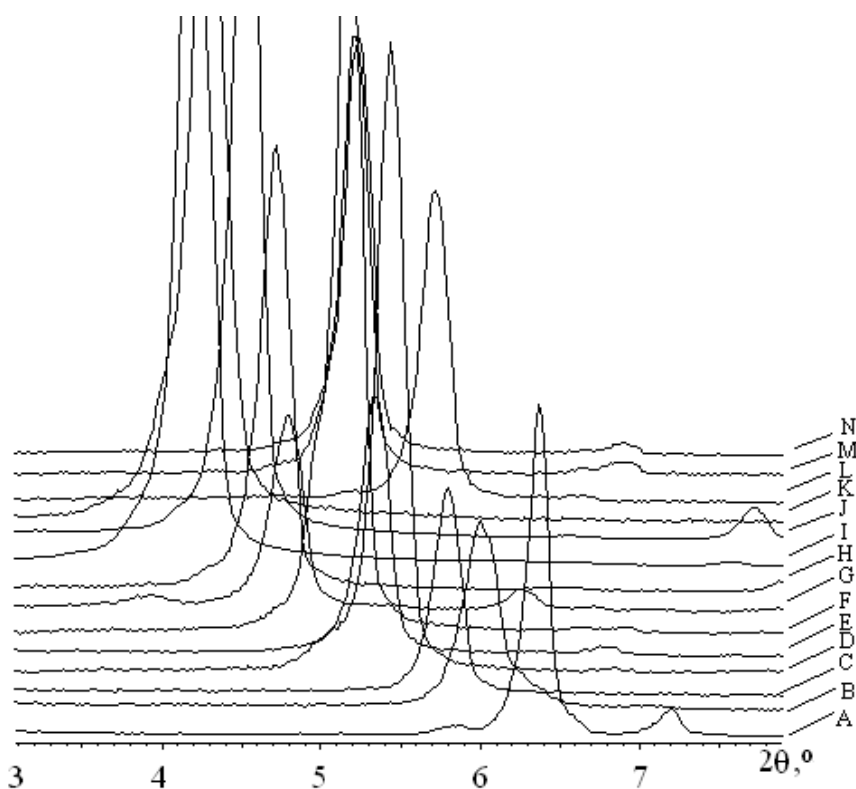
Ipidakrīna hidrogēnhlorīda hloroforma solvātam izteiktākie difrakcijas refleksi novērojami pie  $2\theta$  difrakcijas leņķiem 8,02; 13,5; 16,1; 19,4; 21,6 un  $23,2^\circ$ . Pēc DTA/TG līknēm noteikts, ka viela, karsējot līdz 135°C, zaudē  $42(\pm 2)\%$  masas, bet ūdens saturs vielā, kas noteikts ar Karla Fišera titrēšanu, ir tikai 0,4%. Šādu ūdens daudzumu var uzskatīt par higroskopisko mitrumu, un aprakstīto solvātu veido tikai ipidakrīna hidrogēnhlorīds un hloroforms, kur uz 1 mol ipidakrīna

hidrogēnhlorīda ir 1,4 mol hloroforma, pie kam 1,1 mol šķīdinātāja izdalās no struktūras, karsējot iegūto solvātu līdz 115°C, bet vēl 0,3 mol - karsējot līdz 160°C.

Iegūto solvātu stabilitāte novērtēta, tos vienu nedēļu izturot laboratorijas gaisā (22°C, 50% RM) un virs koncentrētas sērskābes šķīduma (22°C). Pēc izturēšanas virs koncentrētas sērskābes kristālisko formu izmaiņas nav novērotas, kas liecina, ka solvāti šādos apstākļos ir kinētiski stabili. Pēc izturēšanas laboratorijas gaisā novēro, ka no ipidakrīna hidrogēnhlorīda ūdens/DMF solvāta rodas monohidrāts A, bet hloroforma solvāta sadalīšanās noved pie B monohidrāta veidošanās. Izturot laboratorijas apstākļos nedēļu ipidakrīna ūdens/metanola solvātu, tas nemaina sastāvu, bet, izturot ilgāk kā vienu nedēļu paaugstināta mitruma (>50% RM) apstākļos, ūdens saturs pakāpeniski palielinās, kā rezultātā rodas monohidrāts B.

### 3.4.2. Flekainīda bāzes organisko šķīdinātāju solvātu iegūšana un sastāva noteikšana

Flekainīda bāzei novērota solvātu veidošanās ar vairumu no izmantotajiem šķīdinātājiem – solvāti veidojas ar visiem izmantotajiem spirtiem, ieskaitot izospirtus, daudzvērtīgos un aromātiskos spirtus, kā arī ar acetonitrilu, dimetilsulfoksīdu un N,N-dimetilformamīdu.



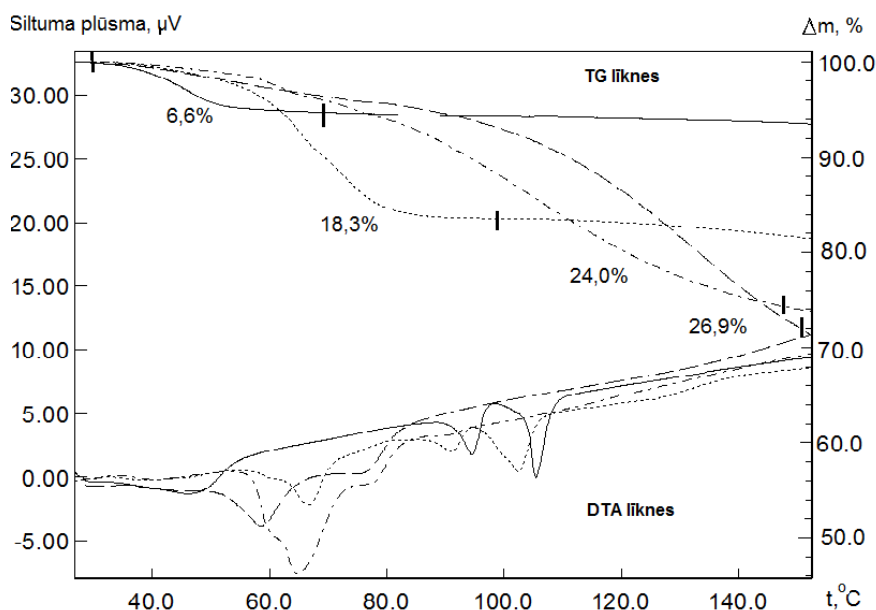
3.29. att. Flekainīda bāzes formas I<sub>b</sub> un tās spirtu kristālsolvātu rentgenifraktogrammas, kur A – flekainīda bāzes forma I<sub>b</sub>, B – metanola solvāts, C – etanola solvāts, D – propanola-1 solvāts, E – butanola-1 solvāts, F – pentanola-1 solvāts, G – heksanola-1 solvāts, H – heptanola-1 solvāts, I – oktanola-1 solvāts, J – nonanola-1 solvāts, K – dekanola-1 solvāts, L – izopropanola solvāts, M – izopentanola solvāts, N – 2-metilbutanol-1 solvāts

Flekainīda bāzei veidojot solvātus ar alifātiskajiem spirtiem, pieaugot oglekļa atomu skaitam spirta molekulās (palielinoties to molekulu izmēriem) no metanola līdz oktanolam, pieaug arī solvāta kristāliskā režģa starpplakņu attālumi, par ko liecina raksturīgākā difrakcijas refleksa

nobīde mazāko leņķu virzienā (3.29. att.). Nonān-1-ola un dekān-1-ola gadījumā šī sakarība nav spēcīgā, kas skaidrojams ar minēto spirtu molekulu spēju veidot vairākas konformācijas. Ar dažādu konformāciju veidošanos var skaidrot arī flekainīda bāzes augstāko spirtu (oglekļa atomu skaits  $\geq 10$ ) solvātu amorfizēšanos, to difrakcijas ainās novērojami tikai daži difrakcijas refleksi.

Lai noskaidrotu iegūto solvātu kvantitatīvo sastāvu, tie analizēti ar DTA/TG metodi. Visās iegūtajās termogravimetriskajās līknēs novērojams viens masas zudumam atbilstošs signāls temperatūrā, kas palielinās līdz ar šķīdinātāja viršanas temperatūras pieaugumu (3.30. att.). Solvātu pārvērtības karsēšanas gaitā var skaidrot tādējādi, ka vispirms notiek šķīdinātāja iztvaikošana (endotermisks efekts DTA līknē), kā rezultātā veidojas flekainīda bāzes  $I_b$  forma. Otrs endotermiskais signāls atbilst flekainīda bāzes formu fāžu pārejām (parasti konstatē kristālisko formu  $III_b$  un  $IV_b$  maisījuma veidošanos). Trešais endotermiskais signāls atbilst flekainīda bāzes kušanai. Tālāk, turpinot karsēšanu virs  $150^\circ\text{C}$ , novērojama flekainīda bāzes sadalīšanās. Ja termiskā analīze veikta ar mazāku karsēšanas ātrumu ( $1^\circ\text{C}/\text{min}$ ), tad formas  $I_b$  veidošanās netiek novērota, jo rodas šajā temperatūru diapazonā stabilākā bāzes forma  $III_b$ .

Augstākajiem spirtiem kā, piemēram, heptanolam un nonanolam, desolvatācija norisinās vienlaicīgi ar flekainīda bāzes polimorfo formu pārejām un kušanu, tāpēc DTA līknēs abiem procesiem atbilstošie endotermiskie signāli ir saplūduši.



3.30. att. Flekainīda bāzes metanola solvāta (—), pentanola solvāta (.....), heptanola solvāta (— · —) un nonanola solvāta (- - -) DTA (apakšā) / TG (augšā) līknes

DTA/TG analīzē noskaidrots, ka visi apskatītie flekainīda bāzes spirtu solvāti pēc noteiktajiem masas zudumiem karsēšanas gaitā satur vienu molu attiecīgā šķīdinātāja uz vienu molu flekainīda bāzes. Noteiktie solvātu masas zudumi (%) un tiem atbilstošā šķīdinātāja un flekainīda bāzes daudzumu attiecība parādīta 3.12. tabulā. Novērtējot iegūto solvātu daudzveidību, redzams, ka flekainīda bāze veido stabilus solvātus ar polāriem protoniem šķīdinātājiem, kā arī ar šķīdinātājiem, kas spēj veidot ūdeņraža saites. No lietotajiem

šķīdinātājiem flekainīda bāzei solvātu veidošanās nav novērota ar esteriem, toluolu, dihlormetānu, tetrahloroglekli, acetonu, dietilēteri, tetrahidrofurānu un formaldehīdu. Šiem šķīdinātājiem raksturīga zema polaritāte, un tie ir viegli gaistoši.

3.12. tabula

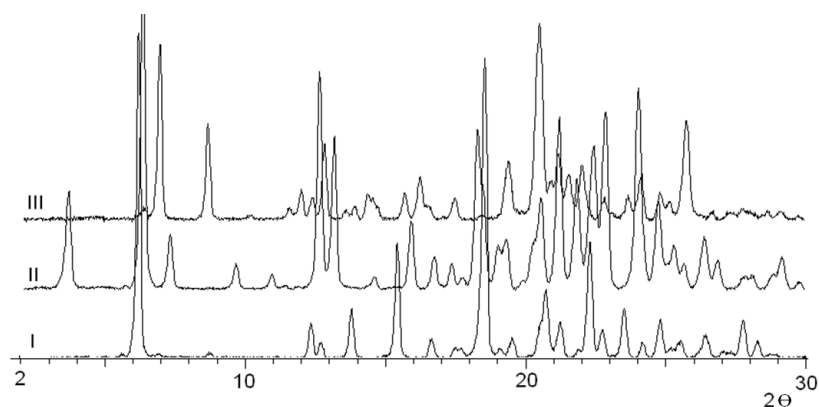
#### Flekainīda bāzes solvātu termiskās analīzes (DTA/TG) rezultāti

Nr. p. k.	Šķīdinātājs	Masas zudums, % ( $d \pm 0,1\%$ )	Šķīdinātāja un flekainīda bāzes daudzumu attiecība (N)
1.	Metanols	6,6	0,91
2.	Propān-1-ols	12,3	0,97
3.	Pentān-1-ols	18,3	1,05
4.	Heptān-1-ols	22,6	1,04
5.	Nonān-1-ols	26,9	1,06
6.	2-Metilbutān-1-ols	16,6	0,94
7.	Benzilspirts	21,0	1,02
8.	Dimetilsulfoksīds	15,5	0,97
9.	Dimetilformamīds	13,8	0,90
10.	Acetonitrils	8,3	0,91

#### 3.4.3. Flekainīda acetāta kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana

Flekainīda bāzi apstrādājot ar etiķskābi, veidojas flekainīda acetāts, kam ir iegūtas divas polimorfās formas, kuras apzīmētas kā flekainīda acetāta forma I un forma II. Noskaidrots, ka forma I ir termodinamiski stabilākā forma visā temperatūru intervālā līdz kušanas temperatūrai.

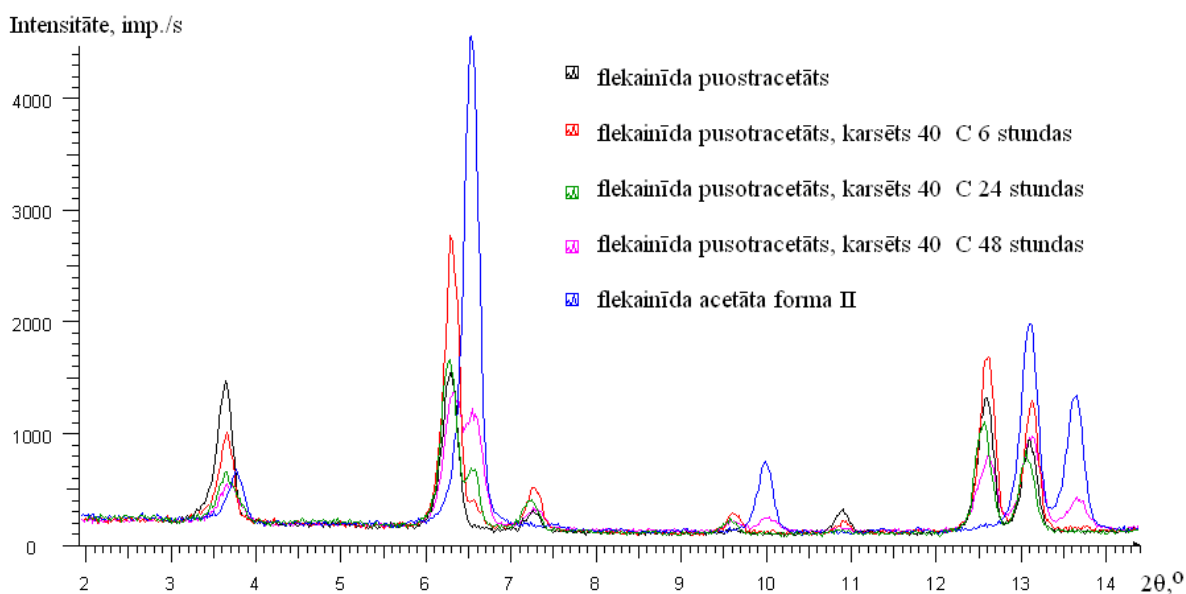
No A/S "Grindeks" saņemtais flekainīda acetāts ir tīra forma I, ko, apstrādājot piestā ar ledus etiķskābi, iegūst flekainīda triacetātu, bet, izmantojot 30% etiķskābi, novēro seskviacetāta veidošanos. Šāds flekainīda acetāta kristālsolvātu sastāvs apstiprināts, veicot flekainīda kristālisko formu potenciometrisku titrēšanu un DTA/TG analīzi. Iegūto flekainīda acetāta un etiķskābes solvātu rentgendifraktogrammas ir parādītas 3.31. attēlā.



3.31. att. Flekainīda acetāta un tā etiķskābes kristālsolvātu rentgendifraktogrammas, kur I – flekainīda monoacetāts (forma I), II – flekainīda seskviacetāts, III – flekainīda triacetāts

Flekainīda acetāta forma II veidojas, četras dienas 40°C temperatūrā sadalot flekainīda seskviacetātu. Zemākās temperatūrās seskviacetāta sadalīšanās notiek lēnāk un rodas praktiski tīra flekainīda monoacetāta forma I. Karsējot flekainīda seskviacetātu augstākās temperatūrās, novēro

arī formas II veidošanos, taču šādos apstākļos notiek tās daļēja vai pilnīga pāreja par monoacetāta formu I, bet temperatūrās virs 80°C novērojama flekainīda acetāta sadalīšanās un bāzes polimorfo formu veidošanās (atkarībā no karsēšanas ilguma un temperatūras rodas formas I<sub>b</sub> un III<sub>b</sub>). 3.32. attēlā parādīta flekainīda seskviacetāta pakāpeniska pāreja par flekainīda acetāta formu II, kur, notiekot pārejai, samazinās intensitāte difrakcijas refleksam 2θ=6,3° (atbilst seskviacetātam), bet palielinās intensitāte difrakcijas refleksam 2θ=6,5°, kas ir intensīvākais difrakcijas reflekss monoacetāta formai II.



3.32. att. Flekainīda seskviacetāta pārejas par flekainīda acetāta formu II rentgendifrakto-grammas

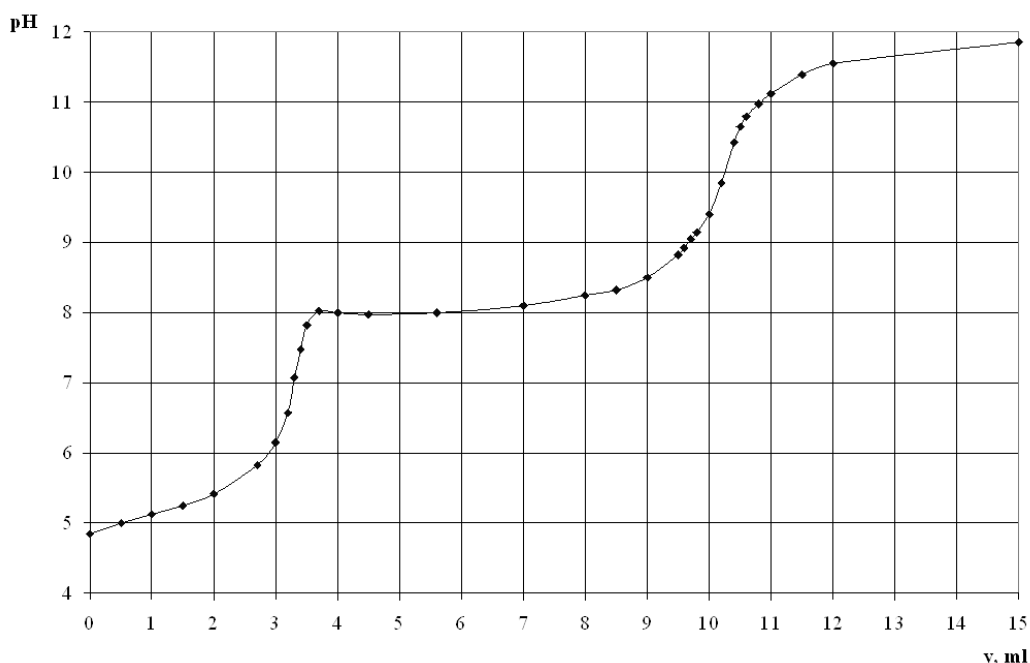
Flekainīda monoacetāta (formas I) potenciometriskās titrēšanas ar standartizētu nātrija hidroksīda šķīdumu līknē novērojams viens lēcienis. Titrēšanu var aprakstīt ar vienādojumu (3.14.), kur ar *Fl* apzīmē flekainīda bāzes molekulu.



Lēcienam titrēšanas līknē atbilstošā daudzumu attiecība flekainīda monoacetāts : nātrija hidroksīds ir 1:1 (precīzāk, 1:0,97). Aprēķinot titrēšanai ņemto flekainīda acetāta formas II daudzumu, noteikts, ka lēcienam atbilstošā daudzumu attiecība flekainīda acetāta II forma : NaOH šķīdums ir 1:1 (precīzāk, 1:0,98). Abu formu titrēšanas līkņu līdzīgā forma un stehiometriskā attiecība nosaka, ka tās abas ir flekainīda monoacetāta formas un šajās formās flekainīda bāze ir saistījusies ar etiķskābi sāls veidā (pH apstākļos, kad izlietota puse no titrēšanai nepieciešamā NaOH daudzuma, pārsniedz etiķskābes šķīduma pK<sub>a</sub>).

Titrējot flekainīda seskviacetātu ar standartizētu nātrija hidroksīda šķīdumu, titrēšanas līknē novērojami divi lēcieni, kam atbilstošā tilpumu attiecība ir 1:3,1. Flekainīda seskviacetāta titrēšanas līkne ir redzama 3.33. attēlā. Ņemot vērā titrēšanai izmantoto flekainīda seskviacetāta masu, konstatē, ka pirmajam lēcienam atbilstošā daudzumu attiecība flekainīda seskviacetāts :

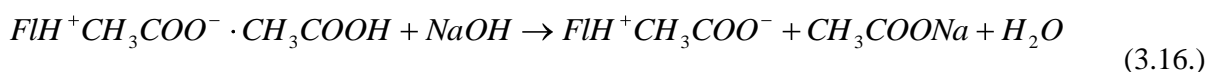
NaOH ir 1:0,5 (precīzāk, 1:0,47), bet otrajam lēcienam atbilstošā daudzumu attiecība flekainīda seskviacetāts : NaOH ir 1:1,5 (precīzāk, 1:1,46). Šī attiecība parāda, ka flekainīda seskviacetāta struktūrā uz vienu molu flekainīda ir viens mols sāls veidā saistītas etiķskābes un 0,5 mol solvāta veidā saistītas skābes.



3.33. att. Flekainīda seskviacetāta potenciometriskās titrēšanas līkne (pH atkarībā no NaOH šķīduma tilpuma)

Divi lēcieni novērojami arī flekainīda triacetāta potenciometriskās titrēšanas līknēs. Šajā gadījumā abu stadiju titrēšanai nepieciešamo nātrija hidroksīda šķīduma tilpumu attiecība ir 2:3. Iegūtie titrēšanas rezultāti parāda, ka pēc apstrādes ar ledus etiķskābi flekainīda kristāliskajā struktūrā uz vienu molu flekainīda ir viens mols sāls veidā saistītas etiķskābes un divi moli etiķskābes, kas saistīti solvāta veidā.

Flekainīda seskviacetāta un triacetāta sastāvā esošās etiķskābes titrēšanas līknei ir divas pakāpes. Pirmajā pakāpē titrējot etiķskābi, kas pie flekainīda nav piesaistīta sāls veidā titrēšanas gaitā pH mainās tāpat kā ūdens šķīdumā titrējot brīvu etiķskābi. Otrajā pakāpē flekainīda triacetāta titrēšanas līkne atbilst vājas skābes ar  $pK_a = 8,4$  titrēšanai, kas norāda, ka titrējamā etiķskābe veido ar sāli ar flekainīda bāzi. Titrēšanas laikā notiekošās reakcijas var aprakstīt ar vienādojumiem (3.15.) un (3.16.).



Iegūtie flekainīda acetāta kristālsolvāti (seskviacetāts un triacetāts) istabas temperatūrā ir relatīvi stabili, to stabilitāte ir pietiekama pētījumu veikšanai, taču, glabājot laboratorijas apstākļos, tie sadalās. No flekainīda seskviacetāta pēc 4-6 dienām veidojas kristāliskā fāze

(acetāta forma II), kas, ja maisījumā ir formas I kristālu aizmetņi, tālāk pārvēršas, veidojot flekainīda acetāta formu I. Ja kristālu aizmetņu nav, pārvērtības netika novērotas, gadu izurot formu II laboratorijas apstākļos. Flekainīda triacetāts gaisā ir stabilāks - tas aptuveni 20 dienu laikā pārvēršas par flekainīda acetāta formu I. Flekainīda acetāta formas II veidošanās no triacetāta nav konstatēta.

Lai ar citu metodi novērtētu flekainīda acetāta polimorfu un kristālsolvātu sastāvu, veikta DTA/TG analīze. Pēc noteiktajiem masas zudumiem aprēķināta etiķskābes un flekainīda bāzes daudzumu attiecība (N), kuras rezultāti apkopoti 3.13. tabulā un kuri apstiprina ar potenciometrisko titrēšanu noteikto formu sastāvu.

3.13. tabula

### Flekainīda kristālisko formu termiskās analīzes rezultāti

Flekainīda acetāta solvāts	Numurs	Masas zudums, %		Atbilstošā etiķskābes un flekainīda bāzes molu attiecība (N)		Vidējā etiķskābes un flekainīda bāzes molu attiecība	
		A*	B**	A*	B**	A*	B**
Monoacetāts (Forma I)	1.		12,30		0,97		0,99±0,04
	2.		12,60		0,99		
	3.		13,00		1,02		
Monoacetāts (Forma II)	1.		13,6		1,07		1,08 ± 0,02
	2.		13,5		1,07		
	3.		13,8		1,09		
	4.		14,0		1,11		
	5.		13,4		1,06		
Seskviacetāts	1.	6,20	17,20	0,52	1,44	0,51±0,02	1,5±0,2
	2.	6,00	18,80	0,50	1,58		
	3.	6,09	17,90	0,51	1,50		
Triacetāts	1.	18,12	28,16	1,79	2,79	1,9±0,2	2,9±0,3
	2.	19,90	30,50	1,97	3,02		
	3.	19,40	28,50	1,92	2,82		

A\* -masas zudumi, kas atbilst solvāta veidā saistītās etiķskābes izvaikošanai;

B\*\* - masas zudumi, kas atbilst visas saistītās etiķskābes izvaikošanai

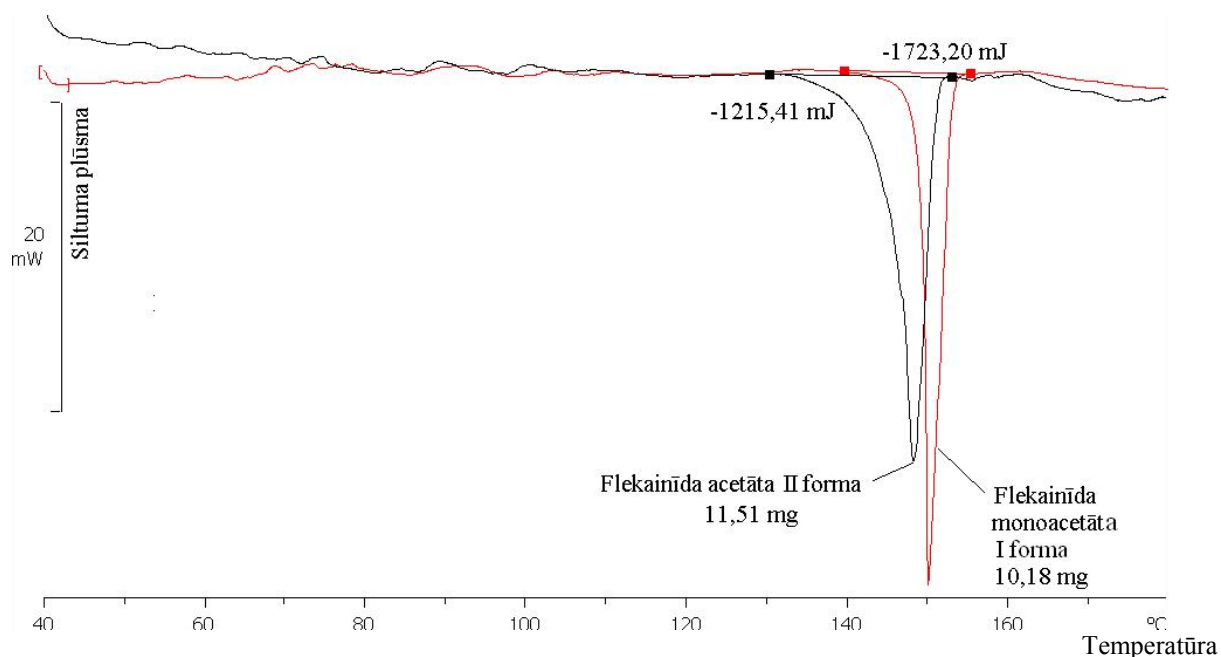
Flekainīda acetāta formu I un II DTA/TG līknēs novērotie masas zudumi 13,6 % un 13,0 % apmērā atbilst zaudētai vienai etiķskābes molekulai (precīzāk, flekainīda bāzes attiecība pret etiķskābi ir attiecīgi 1:1,07 un 1:1,02). Tādējādi, karsējot flekainīda acetātu 120°C, notiek tā sadalīšanās par flekainīda bāzi un etiķskābi. Ja karsēšanu veic 160°C temperatūrā, novērojama flekainīda bāzes termiska sadalīšanās.

Lai noskaidrotu, vai iegūtā flekainīda acetāta forma II nesatur ūdeni, ar ko varētu būt izskaidrojama daļa masas zudumu DTA/TG analīzē, veikta Karla Fišera titrēšana. Iegūtie rezultāti apkopoti 3.23. tabulā. Noteikts, ka vidējais ūdens saturs flekainīda acetāta formas II paraugos ir 0,19±0,08%. Šāds ūdens saturs ir skaidrojams ar parauga higroskopisko mitrumu.



Darbā uzņemtas flekainīda monoacetāta I un II formas un seksviacetāta DSK līknes, kurā novērojams endotermisks signāls, kas atbilst savienojumu kušanai. Flekainīda acetāta formu I un II līknēs nav novērojams endotermisks signāls, kas atbilst solvāta veidā saistītās etiķskābes zaudēšanai. Tas novērojams tikai flekainīda seksviacetāta DSK līknē ar maksimumu aptuveni 95°C temperatūrā. Iegūtie rezultātu sakrīt ar DTA/TG rezultātiem.

Formai II kušanas endotermiskais signāls ir ar maksimumu pie 148-149°C, bet formai I tas ir pie 150-151°C (3.34. att.). Iegūtie dati ļauj kvalitatīvi novērtēt abu minēto formu termodinamisko stabilitāti, jo zināms, ka termodinamiski nestabilajām formām ir zemākas kušanas temperatūras nekā stabilākajām formām.



3.34. att. Flekainīda monoacetāta formas I un formas II DSK līknes

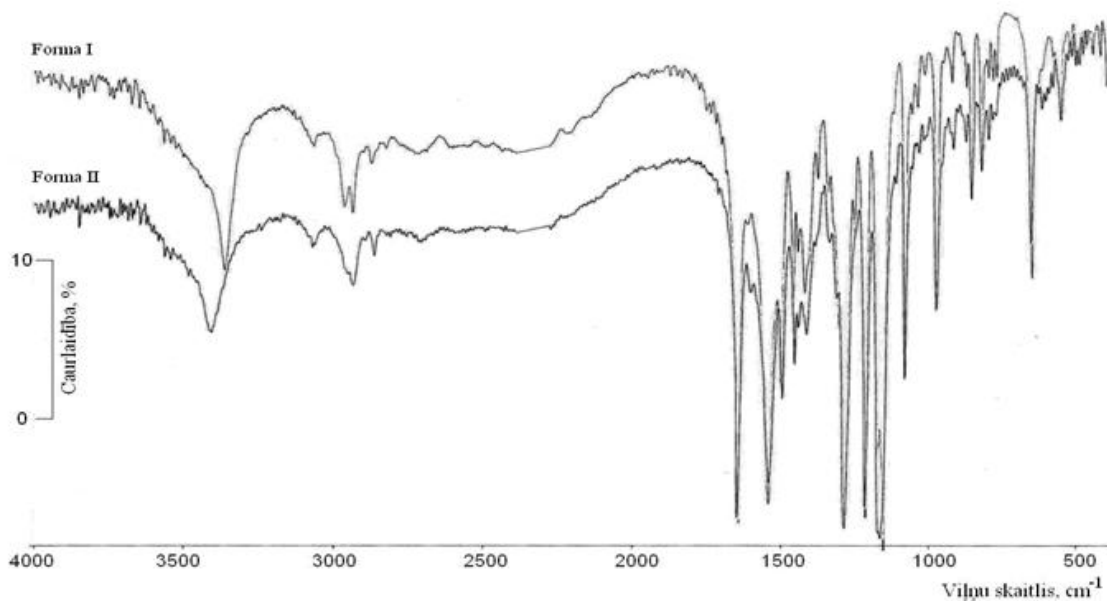
Aprēķinot iegūst, ka flekainīda monoacetāta formas I kušanas siltums ir vidēji 75 kJ/mol, bet flekainīda acetāta formas II kušanas siltums ir vidēji 50 kJ/mol. Novērotais, ka augstākā temperatūrā kūstošajai formai ir lielāks kušanas siltums, norāda, ka abas flekainīda acetāta formas I un II ir saistītas monotropiski, kur forma I ir termodinamiski stabilākā modifikācija.

Flekainīda acetāta formas II analīzei izmantota arī IS spektrometrija. Iegūtie abu formu – flekainīda acetāta formas I un II, IS spektri salīdzināti ar CRS (*chemical reference Standard, CRS*) spektru flekainīda monoacetātam.

Flekainīda monoacetāta formas I un flekainīda acetāta CRS standarta IS spektri savstarpēji pārklājas. Flekainīda acetāta formas II un CRS standarta (tātad arī monoacetāta formas I) IS spektri atšķiras ar N-H saišu svārstībām (aptuveni 3400 cm<sup>-1</sup>). Tas izskaidrojams ar atšķirīgu iekšmolekulāro ūdeņražu saišu veidošanos. Formu I un II IS spektri doti 3.35. attēlā.

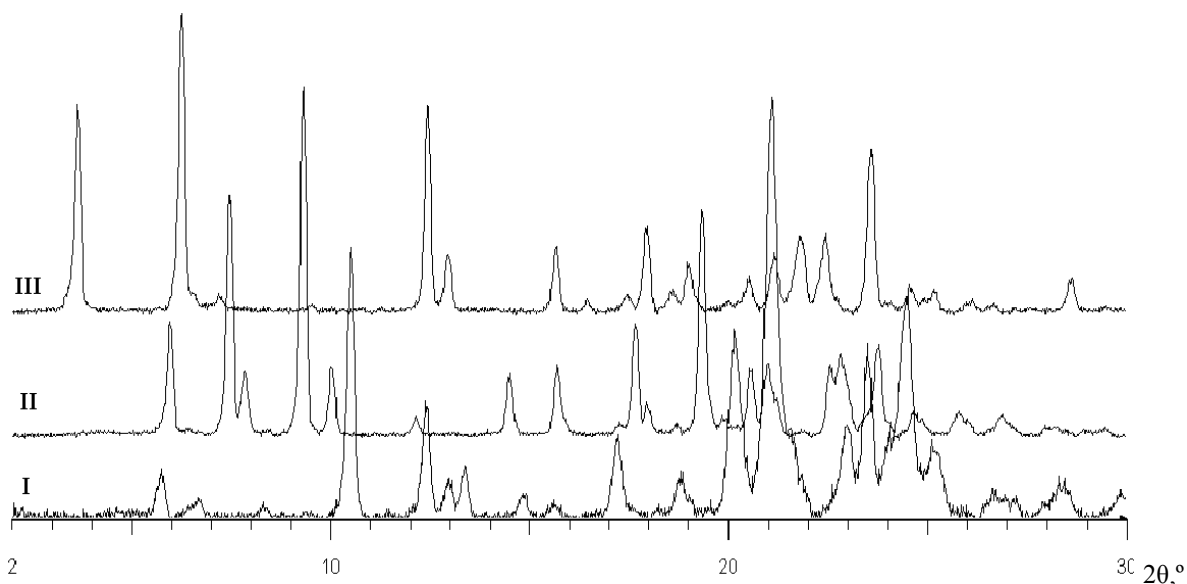
Kā minēts literatūrā [13, skat. 1.1.tabulu], gadījumos, ja ūdeņraža saišu svārstības ir novērojamas pie lielākiem viļņu skaitļiem un polimorfo formu sistēma ir monotropiska, tad

termodinamiski stabilākajai formai, kas šajā gadījumā ir forma I, absorbcijas joslas ir novērojamas pie mazākiem viļņu skaitļiem, kā tas parādīts 3.35. attēlā.



3.35. att. Flekainīda acetāta formas I un formas II IS spektri

Pēc flekainīda seskviacetāta DSK līknes aprēķināts kušanas siltums flekainīda seskviacetāta sadalīšanās produktam (formai II), un tas ir 50,6 kJ/mol, bet kušanas temperatūra ir 149°C, kas atbilst flekainīda acetāta formai II. Formas II veidošanās, strauji mainoties karsēšanas temperatūrai, norāda, ka tā ir kinētiski stabilākā flekainīda acetāta forma pretstatā termodinamiski stabilajai flekainīda acetāta formai I.



3.36. att. Flekainīda karbonskābju sāļu rentgendifraktogrammas, kur I – formiāts, II – propionāts, III - butirāts

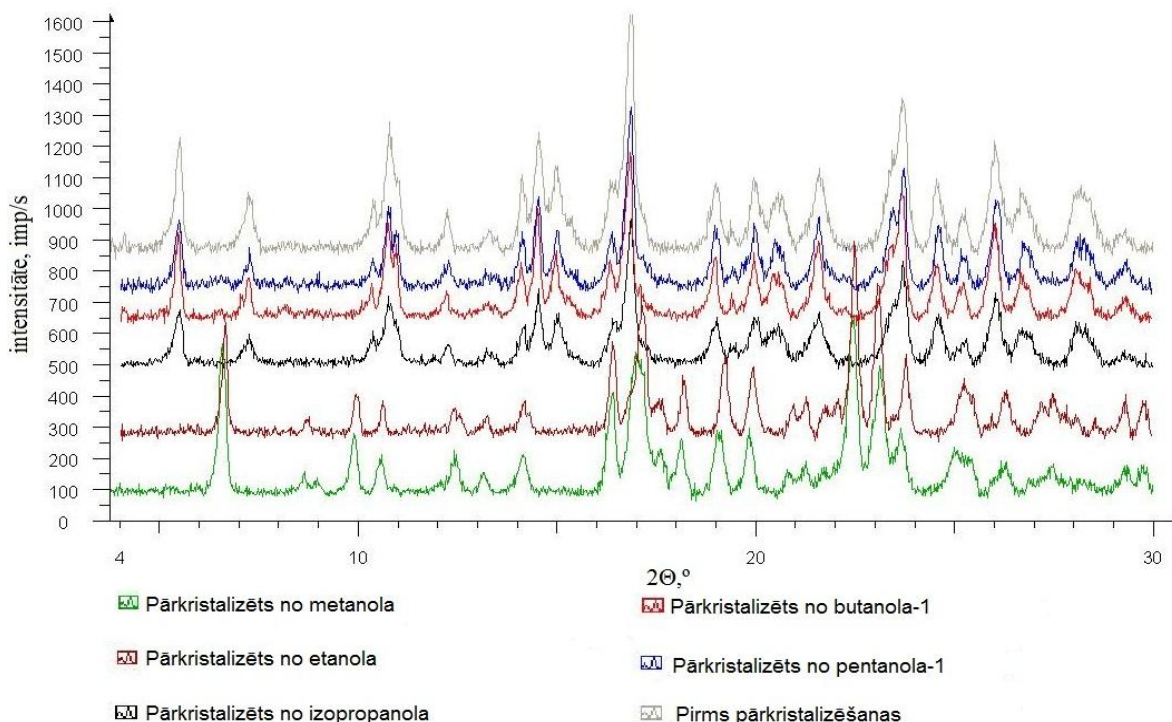
Apstrādājot flekainīda acetātu ar citām zemākajām karbonskābēm (metānskābi, propānskābi un butānskābi), konstatēta jaunas kristāliskās fāzes veidošanās, kas skaidrojama kā flekainīda

atbilstošo sāļu, proti, formiāta, propionāta un butirāta, veidošanās. Iegūto flekainīda bāzes sāļu rentgendifraktogrammas redzamas 3.36. attēlā. Uzskaitīto sāļu veidošanās novērojama arī, apstrādājot flekainīda bāzi ar atbilstošajām skābēm.

Par to, ka apstrādē veidojušies attiecīgie flekainīda sāļi, nevis flekainīda acetāta solvāti, pārliecinās, veicot iegūtajām flekainīda acetāta kristāliskajām formām ar metānskābi un propānskābi DTA/TG analīzi un potenciometrisko tritrēšanu. Ar termogravimetrijas metodi noteikts, ka karsēšanas laikā novērojams masas zudums attiecīgi 9,0% un 15,6%. Aprēķināts, ka šādi masas zudumi atbilst metānskābes un flekainīda bāzes attiecībai 1:0,91 un propānskābes un flekainīda bāzes attiecībai 1:1,02. Šo formu DTA/TG masas zudums novērots temperatūru intervālā no 130 līdz 150°C. Šādas salīdzinoši augstas sadalīšanās temperatūras apliecina, ka metānskābe un propānskābe piesaistījies flekainīda bāzei sāls viedā.

### 3.4.4. Imatiniba hidrogēnhlorīda kristalizācija no spirtiem

Iegūtais imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāts tika pārkristalizēts no metanola, etanola, izopropanola, butān-1-ola un pentān-1-ola, kā rezultātā veidojas jaunas kristāliskās fāzes, kuru rentgendifraktogrammas apkopotas 3.37. attēlā.



3.37. att. Imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāta rentgendifraktogrammas pirms un pēc pārkristalizēšanas no dažādiem spirtiem

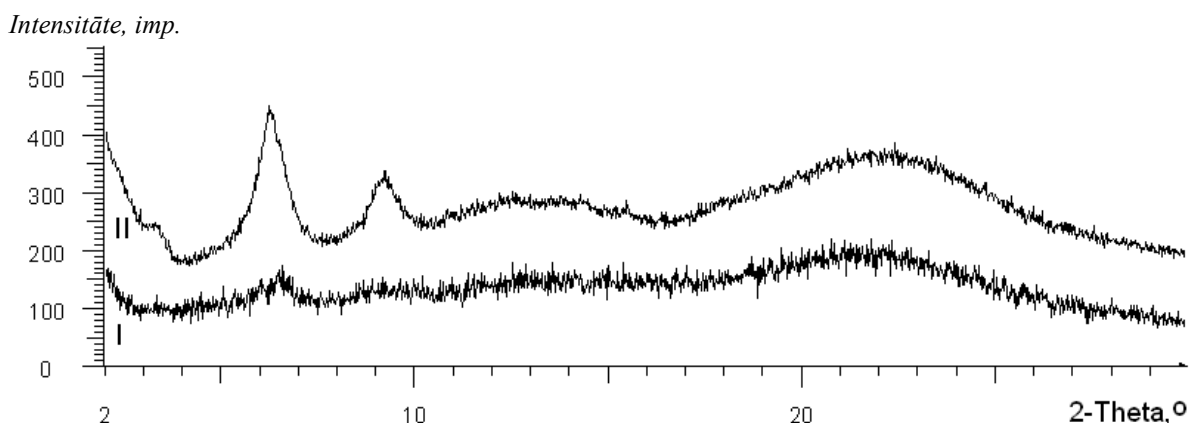
Pārkristalizējot imatiniba pentahidrātu no metanola un etanola, iegūtajam produktam novērota difrakcijas aina, kas atšķiras no pentahidrāta difraktogrammas. Solvātu veidošanās ar izopropanolu, butān-1-olu un pentān-1-olu nav novērota, iegūtās rentgendifraktogrammas sakrīt ar imatiniba hidrogēnhlorīda pentahidrāta difrakcijas ainu. Ja ar visiem minētajiem spirtiem apstrādā amorfo imatiniba bezūdens modifikāciju, tad novēro nestehiometriskajam hidrātam atbilstošas

difrakcijas ainas rašanos un masas zudums karsējot atbilst ūdens saturam, kas noteikts ar Karla Fišera titrēšanu.

Analizējot kristālisko fāzi, kas iegūta, pārkristalizējot imatiniba hidrogēnhlorīdu no metanola, ar DTA/TG metodi, konstatēts, ka paraugs, karsējot līdz 180°C temperatūrai, pakāpeniski zaudē 5% masas, bet 173°C temperatūrā novērojama vielas kušana. Ar Karla Fišera titrēšanu noskaidrots, ka viela satur aptuveni 4,9% ūdens, kas praktiski sakrīt ar masas zudumu DTA/TG analizē. Noteiktais ūdens saturs atbilst 1,5 mol ūdens uz 1 mol imatiniba hidrogēnhlorīda (iegūtā forma ir imatiniba hidrogēnhlorīda seskvihidrāts). Hidrāta ar mazāku ūdens saturu veidošanos kristalizācijā no spirtiem var skaidrot ar samazinātu ūdens aktivitāti kristalizācijas brīdī.

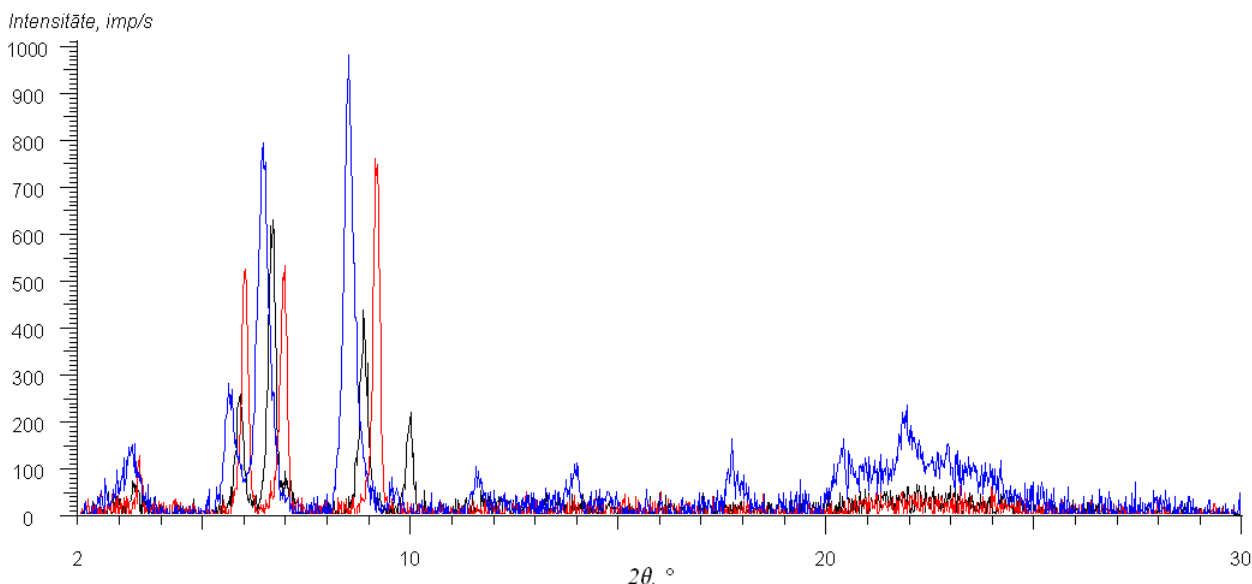
### 3.4.5. Tianeptīnskābes nātrija sāls formu iegūšana un pārvērtības

No A/S "Grindeks" saņemtais un pētījumiem izmantotais tianeptīna nātrija sāls ir tā amorfā fāze (turpmāk apzīmēta kā fāze A). Šāds sastāvs ir arī tianeptīna nātrija sāls CRS (*Central Reference Standard*) materiālam (3.38. att.). Difraktogrammās parādās neliels pacēlums pie  $2\theta=6,5^\circ$ , kas, iespējams, norāda uz kristāliskās fāzes klātbūtni tianeptīna nātrija sāls paraugos.



3.38. att. No A/S "Grindeks" saņemtā tianeptīnskābes nātrija sāls (līnija I) un CRS standarta (līnija II) rentgendifraktogrammas

Pārkristalizējot tianeptīna nātrija sāli no organiskajiem šķīdinātājiem (acetona, dihlormetāna, hloroforma temperatūrās no 40 līdz 60°C), rodas tianeptīna nātrija sāls ar paaugstinātu kristāliskās fāzes saturu. Visas atbilstošās rentgendifraktogrammas ir parādītas 3.39. attēlā. No iegūtajām daļēji kristāliskajām fāzēm var izdalīt fāzes B, C un D, kuras atšķiras pēc pulvera rentgendifraktogrammu savstarpējā novietojuma un difrakcijas leņķu nobīdes pa  $2\theta$  asi, turklāt nav iespējams pārbīdes ceļā no vienas fāzes difraktogrammas iegūt citas fāzes difrakcijas ainu. Tās ir iespējamās tianeptīnskābes nātrija sāls polimorfās vai solvatomorfās formas. B fāzes raksturīgie difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  leņķiem 5,81; 6,62; 8,83 un 9,94°; C fāzei raksturīgie difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  leņķiem 6,03; 6,97 un 9,22°, bet D fāzes difrakcijas refleksi ir pie  $2\theta$  leņķiem 5,63; 6,47 un 8,51°.



3.39. att. Tianeptīna nātrija sāls atšķirīgo fāžu rentgendifraktogrammas (melnā krāsā – B formai, sarkanā – C formai, zilā – D formai)

Veicot tianeptīnskābes nātrija sāls termisko apstrādi, novērota fāžu B un C veidošanās. Visos gadījumos iegūtie paraugi satur daudz (>50%) amorfās fāzes A attiecībā pret B un C fāzēm.

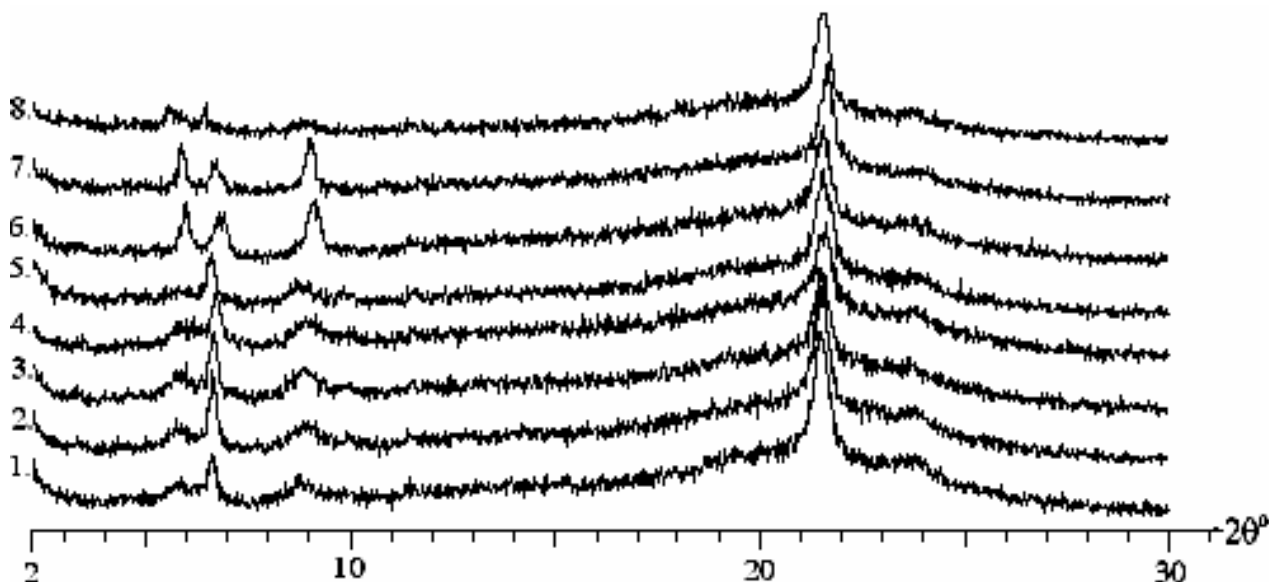
Karsējot tianeptīnskābes nātrija sāli temperatūrās no 40 līdz 80°C, paraugiem uzņemtās rentgendifraktogrammas praktiski nemainās, novērojama tikai difrakcijas refleksa pie  $2\theta=6,8^\circ$  intensitātes palielināšanās, bet nav konstatēta sakarība starp karsēšanas ilgumu un refleksa augstumu, kā arī starp karsēšanas temperatūru un minētā refleksa augstumu. Karsējot temperatūrās no 100 līdz 150°C, novērojama jaunas kristāliskās C fāzes veidošanās. Šajās temperatūrās novērojamas parauga krāsas izmaiņas (kļūst iedzeltens), tomēr sadalīšanās produkti, analizējot iegūtās formas A/S „Grindeks” ar augstefektīvo šķīdrumu hromatogrāfiju, nav konstatēti.

B fāzes veidošanās, karsējot tianeptīnskābes nātrija sāli, ir gadījuma rakstura, tā novērojama temperatūru intervālā no 80 līdz 100°C. Lielākais B fāzes saturs konstatēts 80-90°C temperatūrā, izotermiski iztvaicējot organiskos šķīdinātājus: hloroformu, izopropanolu, etanolu, 1,4-dioksānu, arī acetonu. B fāzes veidošanās novērota arī, izturot tianeptīna paraugus dažāda gaisa mitruma apstākļos. Tianeptīnskābes nātrija sāls fāžu sastāva izmaiņas atkarībā no karsēšanas temperatūras parādītas 3.40. attēlā.

Karsējot paraugu 160°C un augstākā temperatūrā, novēro vielas sadalīšanos, par ko liecina parauga melnā krāsa un smarža. Sadalīšanās sākas jau 100-110°C temperatūrā, kur to novēro pēc paraugu ilgstošas (10 dienas vai vairāk) karsēšanas.

Visos aprakstītajos gadījumos tianeptīnskābes nātrija sāls paraugi pārākumā satur amorfā fāzi. Pie tam amorfās formas saturs paraugā palielinās arī parauga sagatavošanas procesā, beržot iegūto vielu. Vislielākais kristāliskās (konkrēti D fāzes) saturs maisījumā ar amorfā fāzi sasniegts, veicot tianeptīnskābes nātrija sāls apstrādi ar acetonu un šķīdinātāju iztvaicējot laboratorijas

temperatūrā (22°C). Ne tik izteikta (ar mazākām intensitātēm) D fāzes difrakcijas aina novērojama, kristalizējot tianeptīnskābes nātrija sāli no metanola, etanola, hloroforma un ūdens laboratorijas temperatūrā. Tāpat D formas veidošanās salīdzinoši lielā daudzumā novērojama, paraugu divas diennaktis izturot gaisā ar pazeminātu mitrumu - eksikatorā virs 70% sērskābes šķīduma (22°C).



3.40. att. Dažādās temperatūrās karsēta tianeptīnskābes nātrija sāls rentgendifraktogrammas, signāls pie  $2\theta=21,5^\circ$  atbilst polietilēna plēvei, ar ko pārklāti paraugi

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. Tianeptīna nātrija sāls pirms karsēšanas | 5. 6 dienas karsēts 80°C  |
| 2. 6 dienas karsēts 40°C                    | 6. 6 dienas karsēts 100°C |
| 3. 6 dienas karsēts 50°C                    | 7. 6 dienas karsēts 120°C |
| 4. 6 dienas karsēts 60°C                    | 8. 2 dienas karsēts 150°C |

Apstrādājot tianeptīnskābes nātrija sāli ar ūdeni, iegūst D un B formu maisījumu, bet, pēc iegūto formu maisījuma beršanas, fāzes D raksturīgie difrakcijas refleksi vairs netiek konstatēti. Atkārtoti apstrādājot iegūto tianeptīnu ar šķīdinātājiem un to izžāvējot, refleksu intensitāte nedaudz palielinās, bet tālāka apstrāde ar šķīdinātājiem vairs nemaina fāžu sastāvu.

Novērots, ka, stāvot gaisā, tianeptīns viegli saista mitrumu. Laboratorijas gaisā ūdens saturs var sasniegt līdz gandrīz divām molekulām uz vienu formulvienību tianeptīna nātrija sāls, bet paaugstināta mitruma apstākļos novēro pakāpenisku nātrija sāls pāreju šķīdumā. Sevišķi strauji ūdens sorbcija notiek, ja gaisa mitrums pārsniedz 40% (22°C) - rodas fāze B. Palielinoties ūdens saturam, mainās arī vielas krāsa, kas no sākotnēji baltas kļūst iedzeltena (30-40% RM), tālāk veidojas cietas granulas, bet, ja mitrums pārsniedz 60%, veidojas viskozs šķīdums.

Ūdens satura noteikšanai tianeptīnskābes nātrija sāls paraugos tianeptīnskābes nātrija sāls amorfā forma izturēta dažādās temperatūras un mitruma apstākļos eksikatoros virs sērskābes šķīdumiem un virs fosfora(V) oksīda. Visiem minētajiem FAV paraugiem uzņemtas rentgendifraktogrammas un DTA/TG līknes, no kurām aprēķināts masas zudums karsējot. Ūdens saturs analizējamajos paraugos apkopots 3.14. tabulā. Kā redzams, tianeptīna daļēji kristāliskās

fāzes var saturēt līdz 0,84 mol ūdens uz 1 mol tianeptīna nātrija sāls (ar ūdeni apstrādāts, mitrs tianeptīnskābes nātrija sāls paraugs neiekļaujas šajā intervālā). Izlases veidā paralēlie mērījumi veikti, nosakot ūdens saturu tianeptīna nātrija sāls paraugos ar Karla Fišera metodi, kas apstiprina termogravimetrijā iegūtos rezultātus.

Pilnīgi kristāliskas fāzes veidošanās darba izstrādes gaitā nav novērota nevienā no gadījumiem, tam kā viens no iemesliem minams tianeptīna molekulas alkilvirknes nesakārtotība, kas rada amorfu parafīniem līdzīgu struktūru, kas arī dod dažus difrakcijas signālus. Arī pēc fizikālajām īpašībām kristalizācijas produkti bieži ir stiklveida masa, nevis individuāli vielas kristāli. Tai skaitā kristāliskās fāzes veidošanās nav novērota arī, izturot tianeptīna nātrija sāli 40 stundas augstā spiedienā (136,6 bar). Amorfās fāzes iegūšanai kā efektīvākā metode ir tianeptīnskābes nātrija sāls beršana *Retsch MM 301* bumbu dzirnavās (30 Hz frekvence, beršanas ilgums 1,5 stundas).

3.14. tabula

#### Dažādos mitrumos izturēta tianeptīna nātrija sāls DTA/TG analīzes rezultāti

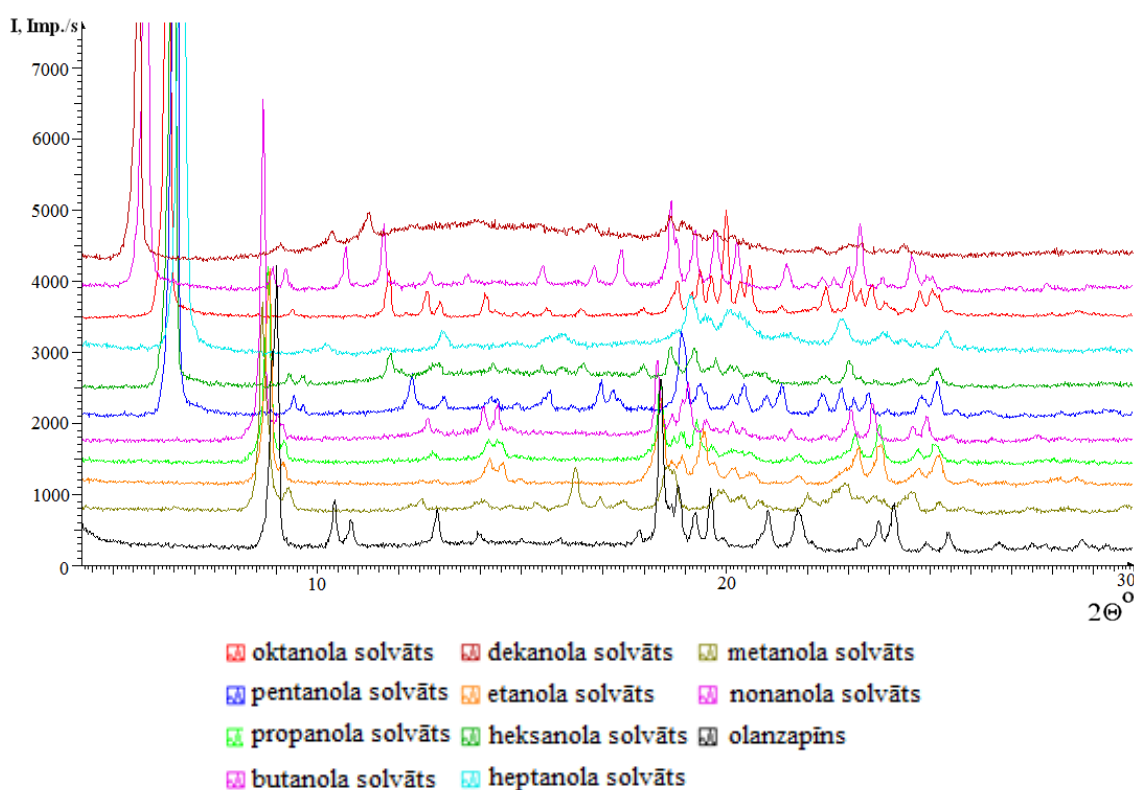
Nr. p.k.	Tianeptīna nātrija sāls	Masas zudums, %	Ūdens molekulu skaits uz 1 formulvienību tianeptīna nātrija sāls
1.	No A/S "Grindeks" saņemtais tianeptīnskābes nātrija sāls	3,20	0,84
2.	Pēc amorfizēšanas iekārtā Retsch MM 301	2,50	0,65
3.	Izturēts laboratorijas (22°C, 50% RM) gaisā 24 h	2,90	0,76
4.	Izturēts laboratorijas (22°C, 50% RM) gaisā 48 h	3,10	0,81
5.	Tianeptīnskābes Na sāls apstrādāts ar H <sub>2</sub> O	7,12	1,86
6.	2 dienas turēts virs 70 % H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [fāze D]	2,80	0,73
7.	2 dienas turēts virs 75 % H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2,70	0,71
8.	2 dienas turēts virs 80 % H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2,00	0,52
9.	2 dienas turēts virs koncentrētas H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,60	0,42
10.	2 dienas turēts virs P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0,40	0,10
11.	6 dienas karsēts 40 °C	1,34	0,35
12.	6 dienas karsēts 50 °C	0,70	0,18
13.	6 dienas karsēts 60 °C	0,40	0,10
14.	6 dienas karsēts 80 °C	0,40	0,10
15.	6 dienas karsēts 100 °C [fāze C]	0,20	0,05
16.	6 dienas karsēts 120 °C [fāze C]	0,20	0,05
17.	2 dienas karsēts 150 °C	-	-

#### 3.4.6. Olanzapīna kristālisko formu iegūšana un sastāva noteikšana

Olanzapīns pētījumiem izvēlēts, pamatojoties uz lielo tā solvātu skaitu un daudzveidību (skat. 1.5.tabulu). Darbam izmantota no A/S "Grindeks" saņemtā olanzapīna forma II, kuras rentgendifraktogrammā redzami raksturīgie refleksi pie 2θ leņķiem 8,9; 10,4; 10,8; 13,0; 18,3;

21,0; 21,9 un 24,2°. Ar DTA/TG metodi apstiprināta arī literatūrā [121,124] dotā informācija, ka izmantotā olanzapīna kristāliskā forma II ir bezsolvāta forma.

Darbā pētīta olanzapīna spēja veidot solvātus ar dažādiem organiskiem šķīdinātājiem pēc 2.4.8. nodaļā aprakstītās metodes. Minētajā veidā iegūti vairāk kā 10 olanzapīna solvāti: ūdens un spirtu jauktie solvāti ar pirmajiem desmit *n*-alkanoliem to homologu rindā. Iegūto spirta solvātu rentgendifraktogrammas parādītas 3.41. attēlā. Solvātu veidošanās novērota arī ar 1,4-dioksānu, N,N-dimetilformamīdu un etilmetilketonu. Analizējot olanzapīna solvātus ar zemākajiem alkanoliem, var novērot, ka pirmo četru zemāko spirtu solvātiem raksturīgais (intensīvākais) reflekss parādās pie  $2\theta=8,5^{\circ}-9^{\circ}$ , bet no piektā līdz desmitajam spirtam šis reflekss ir pie  $2\theta=6,5^{\circ}-5^{\circ}$ . Spirtu solvātiem apskatītas olanzapīna struktūras izmaiņas atkarībā no saistītā spirta, šie rezultāti apkopoti 3.5. nodaļā.



3.41. att. Olanzapīna spirta solvātu rentgendifraktogrammas, kas salīdzinātas ar olanzapīna formas II rentgendifrakcijas ainu

Lai pārlicinātos, ka ir iegūtās kristāliskās fāzes ir olanzapīna solvāti, uzņemtas to DTA/TG līknes. No TG līknes redzams, ka masas zudums ir 6,2% etilmetilketona gadījumā, 9,6% – 1,4-dioksāna gadījumā un 13,4% DMF solvāta gadījumā. TG līknē nav izšķirama ūdens zaudēšana, jo tā notiek vienlaicīgi ar organiskā šķīdinātāja zaudēšanu. Veicot Karla Fišera titrēšanu, noskaidrots, ka etilmetilketona solvāts satur ~0,2% ūdens, 1,4-dioksāna solvāts satur 1,4-1,7% ūdens, bet DMF solvāts – 2,7-2,9% ūdens. Visu triju minēto solvātu DTA/TG līknēs novērojami divi endotermiski procesi. Pirmais endotermiskais process atbilst desolvatācijai, bet otrais signāls, kas visos gadījumos novērojums temperatūru intervālā 168-170°C, atbilst olanzapīna kušanai. 1,4-Dioksāna solvāta DTA/TG līkne parādīta 3.41. attēlā.

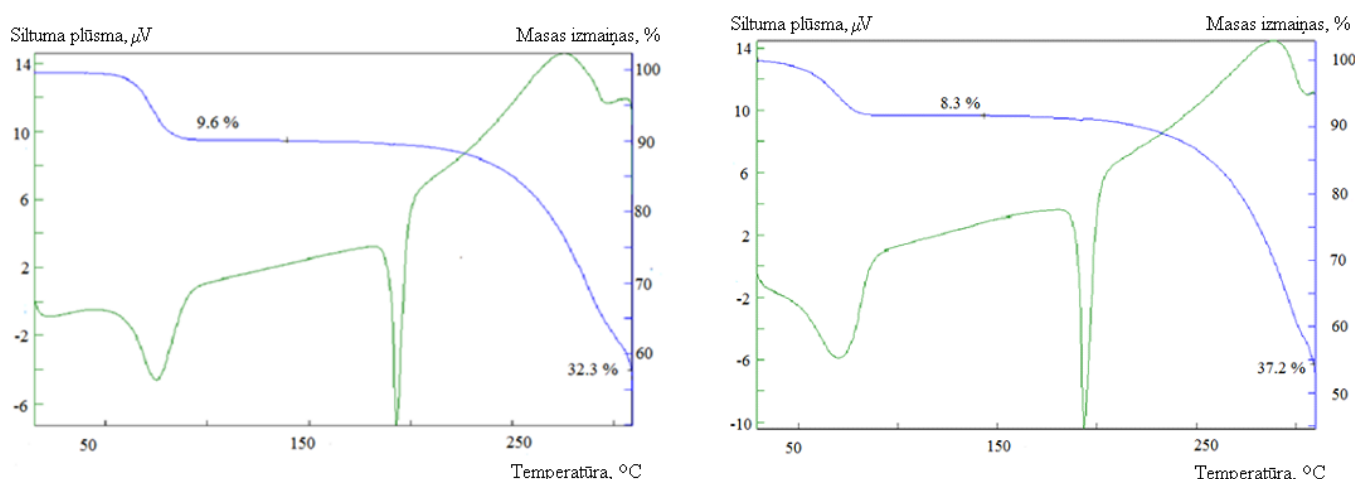


Ja etilmetilketona gadījumā ūdens saturs (<0,5%) var skaidrot kā higroskopisko mitrumu, tad ūdens saturs pārējos divos solvātos norāda, ka tie ir jauktie organiskā šķīdinātāja un ūdens solvāti. Līdzīgu solvātu veidošanās, izmantojot citus šķīdinātājus, olanzapīnam aprakstīta literatūrā [128; 130]. Aprēķināts, ka etilmetilketona solvātā uz septiņiem moliem olanzapīna ir viens mols etilmetilketona, 1,4-dioksāna solvātā uz 3,25 mol olanzapīna ir viens mols ūdens un 1 mols 1,4-dioksāna. Savukārt N,N-dimetilformamīda gadījumā 2 mol olanzapīna ir 1 mol ūdens un 5,5 mol DMF.

Spirtu solvātu sastāva noteikšanai arī izmantota DTA/TG metode. 3.42. attēlā parādītas metanola solvāta DTA/TG līknes. Tā kā solvāta iegūšanai tika izmantots absolūtais metanols, Karla Fišera titrēšanas rezultāti apstiprina, ka iegūtais solvāts nesatur ūdeni. Aprēķinot olanzapīna metanola solvāta sastāvu, noteikts, ka uz vienu molekulu olanzapīna ir 0,9 mol metanola. Augstāku spirtu (sākot ar etanolu) solvāti satur arī ūdeni (jauktie spirta/ūdens solvāti), un to desolvatācijas temperatūras pieaug līdz ar spirta viršanas temperatūras palielināšanos.

Iegūto solvātu sastāvs ir apkopots 3.15. tabulā. Jāpiebilst, ka spirtu solvātu rindā, sākot ar pentanolu, notiek krasa spirta molekulu skaita palielināšanās kristāliskajā struktūrā no 0,65 mol spirta uz vienu molu olanzapīna līdz 0,9 mol, bet ūdens saturs būtiski nemainās. Pirmo četru spirtu solvātu gadījumā kopējais šķīdinātāju saturs ir 1 mol šķīdinātāju uz 1 mol olanzapīna, bet no pentanola līdz dekanola solvātam kopējais šķīdinātāju daudzums ir 2 mol uz vienu molu olanzapīna.

Iegūtā etanola solvāta sastāvs atšķiras no literatūrā [130] aprakstītā solvāta sastāva, kur uzdots, ka molārā attiecība olanzapīns: ūdens : etanols ir 2:2:1, savukārt iegūtā metanola solvāta sastāvs atbilst literatūrā [142] minētajam.



3.42. att. Olanzapīna 1,4-dioksāna solvāta (pa kreisi) un metanola (pa labi) DTA/TG līknes

Aprakstītā un novērotā solvātu sastāva dažādība ļauj izdarīt secinājumu, ka olanzapīns ar *n*-alkanolu rindas šķīdinātājiem veido izostrukturālos nestehiometriskos solvātus, kuros ūdens un spirta saturs mainās atkarībā no šķīdinātāja sastāva. Mainot etanola saturu intervālā no 70-99%, etanola daudzums uz 1 mol olanzapīna mainās robežās no 0,5 līdz 0,7 mol, bet ūdens saturs robežās no 0,5 līdz 0,2 mol, kamēr difrakcijas ainā izmaiņas nav konstatētas.

## Olanzapīna spirta solvātu sastāvs

Organiskais šķīdinātājs	Organiskā šķīdinātāja saturs masas %	Ūdens saturs, masas %	Organiskā šķīdinātāja daudzums uz 1 mol olanzapīna, mol	Ūdens daudzums uz 1 mol olanzapīna, mol
Metanols	8,3	Nav konstatēts	0,89	Nav konstatēts
Etanols	8,6	2,0	0,65	0,4
Propanols	11,1	2,2	0,65	0,4
Butanols	12,0	2,5	0,59	0,5
Pentanols	19,5	3,0	0,89	0,7
Heksanols	21,7	3,6	0,89	0,8
Heptanols	24,0	3,6	0,89	0,9
Oktanols	24,5	4,1	0,82	1,0
Nonanols	25,1	4,7	0,77	1,2
Dekanols	27,8	4,9	0,82	1,3

## 3.5. Režģa parametru un kristāliskās struktūras noteikšana izvēlētām fāzēm

3.5.1. Detomidīna, ( $\pm$ )-medetomidīna un imatiniba hidrogēnhlorīdu kristālisko formu režģa parametru aprēķināšana

Detomidīna hidrogēnhlorīda monohidrāta un bezūdens formas kristāliskā režģa parametru risināšanai izmantota 2.6. nodaļā aprakstītā metodika, kristāliskā režģa parametri norādīti 3.31. tabulā. Difraktogrammu atbilstību raksturo  $R_{wp}$  vērtības robežās no 10-15, kas liecina par labu sakritību. Noteiktie kristāliskā režģa parametri ir izmantojami difraktogrammas aprakstam un kvantitatīvās analīzes veikšanai, izmantojot pilnu rentgendifraktogrammas profilu.

3.31. tabula

## Detomidīna hidrogēnhlorīda A un B formu kristāliskā režģa parametri

	Bezūdens forma A	Hidratētā forma B (noteikts promocijas darbā)	Hidratētā forma B (literatūrā [100])
a, Å	10,244	11,644	11,690
b, Å	8,080	7,7090	7,929
c, Å	15,223	14,602	14,652
$\beta$ , °	107,85	105,46	105,48
V, Å <sup>3</sup>	1199	1295	1308,8
$\rho$ , g/cm <sup>3</sup> *	1,23	1,24	1,22
Z **	4	4	4
N ***	23	20	-
$R_{wp}$	14,5	10,6	-
Telpiskā grupa	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c

\* blīvums; \*\* formulvienību skaits elementāršūnā; \*\*\*N aprēķiniem lietoto refleksu skaits

Līdzīgi kā detomidīna gadījumā, arī ( $\pm$ )-medetomidīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām formām pēc pulvera difrakcijas ainām aprēķināti režģa parametri (3.32. tabula).  $R_{wp}$  vērtības ir robežās no 8 līdz 14.

Aprēķinātie B formas un H formas kristāliskā režģa parametri atšķiras no literatūrā [100] un Kembridžas struktūru datubāzē [143] norādītajiem, bet ir savstarpēji pārrēķināmi, vienas elementāršūnas skaldnes diagonāli izvēloties par otras elementāršūnas šķautni.

3.32. tabula

(±)-Medetomidīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu režģa parametri

	A forma	B forma	B forma [100]	C forma	H forma	H forma [100]
a, Å	12,781	22,013	23,861	12,729	12,771	7,841
b, Å	7,668	7,719	7,721	7,966	8,526	8,380
c, Å	8,118	15,683	22,037	8,048	7,823	12,743
$\alpha$ , °	79,813	90	90	121,01	61,63	93,66
$\beta$ , °	121,74	103,62	140,10	106,07	103,16	102,90
$\gamma$ , °	108,18	90	90	88,91	106,01	116,85
V, Å <sup>3</sup>	642,71	2590,16	2598,78	664,48	715,71	715,016
$\rho$ , g/cm <sup>3</sup>	1,22	1,21	1,21	1,23	1,18	1,18
Z	2	8	8	2	2	2
Telpiskā grupa	P $\bar{1}$ *		C2/c	P $\bar{1}$ *	P $\bar{1}$ *	P $\bar{1}$

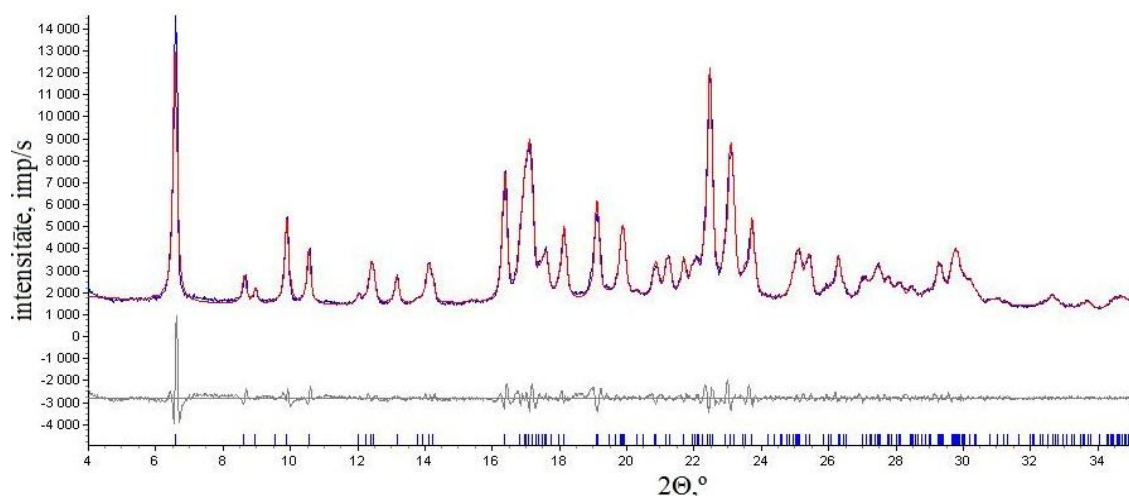
\* pēc pulvera metodes nav iespējams izšķirt P1 un P $\bar{1}$  telpiskās grupas, visām formām norādīta P $\bar{1}$ , kas hidrāta formas gadījumā noteikta arī literatūrā

Darbā aprēķinātas kristāliskā režģa parametru vērtības arī imatiniba hidrogēnhlorīda seskvihidrātam, kas veidojas, pārkristalizējot imatiniba pentahidrātu no spirtu šķīdumiem, kuros ir neliels ūdens saturs. Iegūtās režģa parametru vērtības ir apkopotas 3.33. tabulā, eksperimentālo un pēc režģa parametriem aprēķināto datu sakritība dota 3.43. attēlā; atbilstošā atlikuma kļūdas vērtība ir 5,1%, kas liecina par augstu abu difraktogrammu sakritību. Kā telpiskā grupa var tikt izvēlēta gan P1, gan P $\bar{1}$ , jo ar lietoto PXRД metodi tās nav izšķiramas.

3.33. tabula

Imatiniba hidrogēnhlorīda seskvihidrāta kristāliskā režģa parametri

Parametrs	a, Å	b, Å	c, Å	$\alpha$ , °	$\beta$ , °	$\gamma$ , °	V, Å <sup>3</sup>	$\rho$ , g/cm <sup>3</sup>	Z	R <sub>wp</sub>
Vērtība	14,019	10,869	10,419	104,10	99,372	100,70	1476,4	1,32	2	5,1



3.43. att. Imatiniba hidrogēnhlorīda seskvihidrāta eksperimentālās (zilā krāsā) un aprēķinātās (sarkanā krāsā) difraktogrammas sakritība

### 3.5.2. Flekainīda bāzes kristālisko formu režģa parametru un struktūras aprēķināšana

Laboratorijas apstākļos termodinamiski stabilākā ir flekainīda bāzes forma  $I_b$ , kas kristalizējas arī A/S „Grindeks” ražošanās procesā un kas, stāvot gaisā, piesaista nestehiometrisku daudzumu ūdens un veido hidrātu  $I_b'$ . Ar *Expo2009* un *Topas4* programmām noteikti bezūdens  $I_b$  formas kristāliskā režģa parametri un kristāliskā struktūra. Minētā kristāliskā forma kristalizējas ortorombiskās singonijas kristālu veidā, kuru režģa parametri doti 3.34. tabulā, simetrijas grupa ir  $P2_12_12$ , elementāršūna satur četras flekainīda bāzes molekulas, no kurām divas molekulas ir R izomērs un divas – S izomērs. Tā kā flekainīda molekulas ir optiski aktīvas, novērojums, ka bāzes elementāršūnā ir gan R, gan S izomēru molekulas, norāda uz flekainīda bāzes kristalizēšanos racēmiskā savienojuma veidā. Racēmiskā savienojuma veidošanās nav pretrunā arī ar DTA/TG rezultātiem, jo flekainīda bāzes (-)-izomēra kušanas temperatūra ir 102-104°C, (+)-izomēram tā ir 104-105°C [31], kamēr šajā darbā noteiktā racemāta kušanas temperatūra ir 106-108°C robežās, kas ir nedaudz augstāka kā tīriem izomēriem, tā ir tipiska parādība racēmisko savienojumu gadījumā.

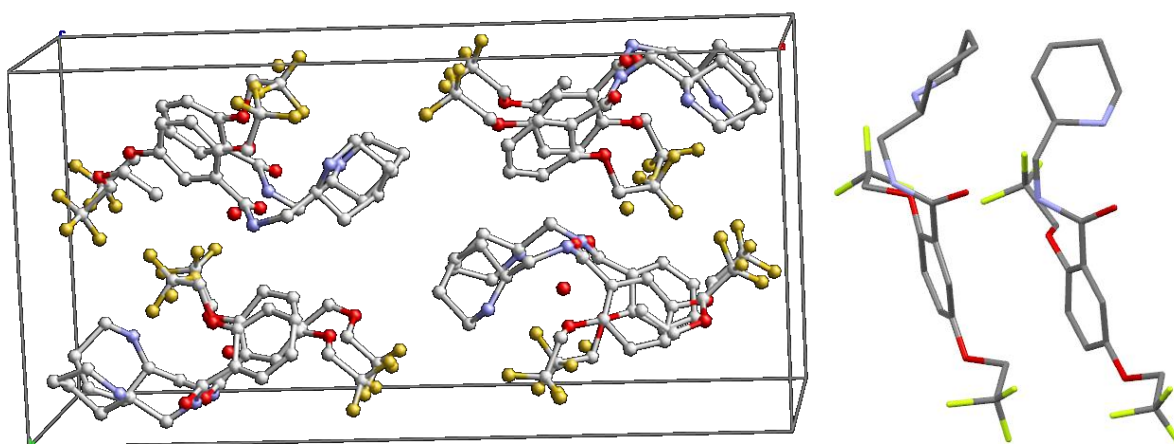
3.34. tabula

#### Flekainīda bāzes bezūdens formas $I_b$ kristāliskā režģa parametri

Parametrs	a, Å	b, Å	c, Å	V, Å <sup>3</sup>	ρ, g/cm <sup>3</sup>	Z	Z' *	R <sub>wp</sub>
Vērtība	27,883	13,778	9,979	3829	1,44	8	2	1,44

\* Z' – neatkarīgo molekulu skaits

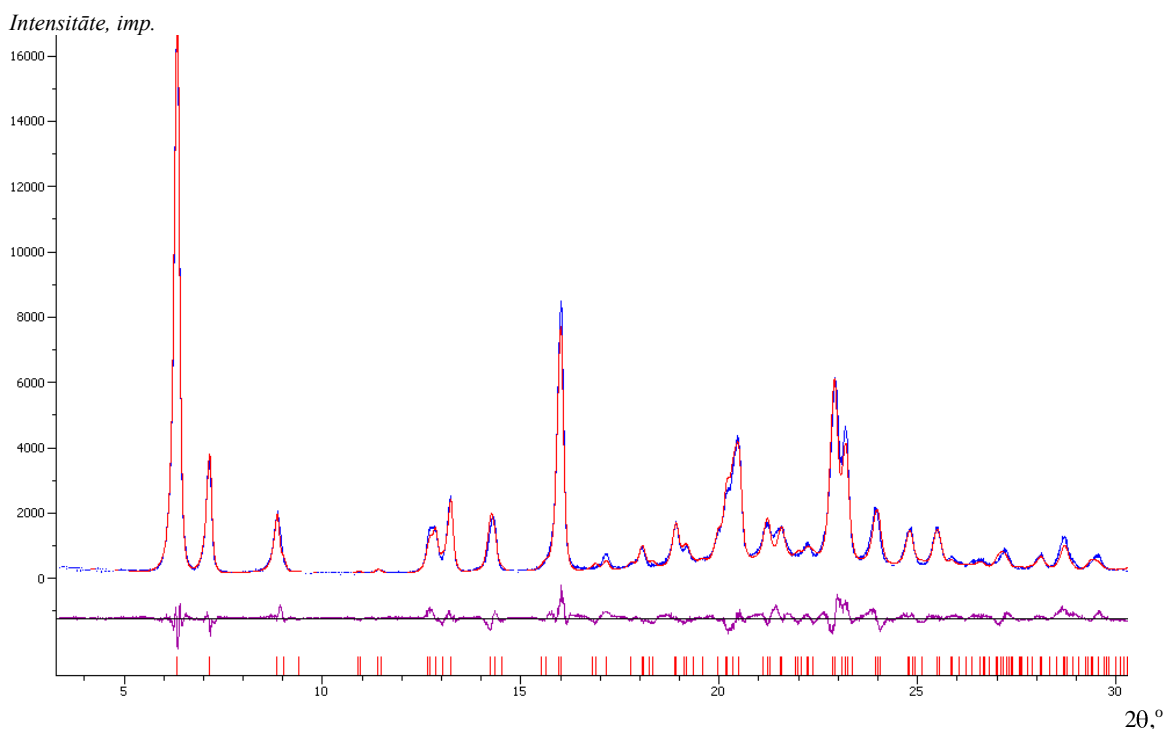
Aprēķinātā flekainīda bāzes  $I_b$  formas kristāliskā struktūra ir redzama 3.44. attēlā, kas noteikta, izmantojot datorprogrammu *Expo2009* ar simulētās atdzišanas algoritmu, kurā molekulas modelis tiek pārvietots pa elementāršūnu, meklējot labāko sakritību aprēķinātajai struktūrai ar uzņemto difraktogrammu, iegūtā sakritība redzama 3.45. attēlā. Flekainīda bāzes struktūras datnes (\*.cif) informācija dota 2. pielikumā.



3.44. att. Flekainīda bāzes formas  $I_b$  struktūra; attēlā pa kreisi atomu un molekulu izvietojums elementāršūnā, pa labi – neatkarīgo molekulu konformācija. Atomiem atbilstošās krāsas: C – pelēks (balts), O – sarkans, N – zils, F – gaiši zaļš (dzeltens)

Flekainīda bāzes molekulu izkārtojums kristāliskajā struktūrā nav blīvs, tas veido kanālveida struktūru. Šādā struktūrā var iespiesties ūdens molekulas, veidojot nestehiometrisku hidrātu.

Tādējādi aprēķinātā struktūra apstiprina veiktos solvātu pētījumu rezultātus. Kanālu izmērs ir aptuveni 4-6 Å, kas ir pietiekami, lai bez kristāliskā režģa deformācijām tajā iekļautos ūdens molekulas, bet tas ir pārāk maz, lai struktūrā varētu saistīties organisko vielu molekulas, neizraisot struktūras izmaiņas, piemēram, kanālu paplašināšanos. Šādas struktūras izmaiņas ir novērotas, veidojoties flekainīda bāzes spirtu solvātiem. Veidojoties kristālsolvātiem, šķīdinātāju molekulas saistās, veidojot ūdeņraža saites ar flekainīda bāzes piperidīna cikla NH grupu. Ja šķīdinātāja molekulu skaits uz vienu flekainīda bāzes molekulu ir lielāks par viens (kā tas ir hidrāta gadījumā), tad saistīšanās var notikt arī pie skābekļa atomu nedalītajiem elektronu pāriem.



3.45. att. Flekainīda bāzes formas I<sub>b</sub> pēc struktūras datiem aprēķinātās (sarkanā līnija) un eksperimentālās difraktogrammas (zilā līnija) salīdzinājums, sarkanās līnijas – difrakcijas refleksu pozīcijas

**Flekainīda bāzes solvātu kristāliskā režģa parametri.** Iegūtajiem flekainīda bāzes alifātisko spirtu solvātiem veikta kristālisko režģu parametru vērtību aprēķināšana, izmantojot datorprogrammas *WinPlotr* un *Topas 4*. Iegūtās režģa parametru vērtības apkopotas 3.35. tabulā.

Visi flekainīda bāzes spirtu solvāti pieder monoklīnajai singonijai, un to elementāršūnas satur divas molekulas. Dekān-1-ola solvātam nav izdevies aprēķināt kristāliskā režģa parametru vērtības, jo tas satur amorfo fāzi un difraktogrammā ir tikai 4-5 intensīvi difrakcijas refleksi, kuru skaits nav pietiekams režģa parametru (vismaz 4 nosakāmie parametri) aprēķināšanai.

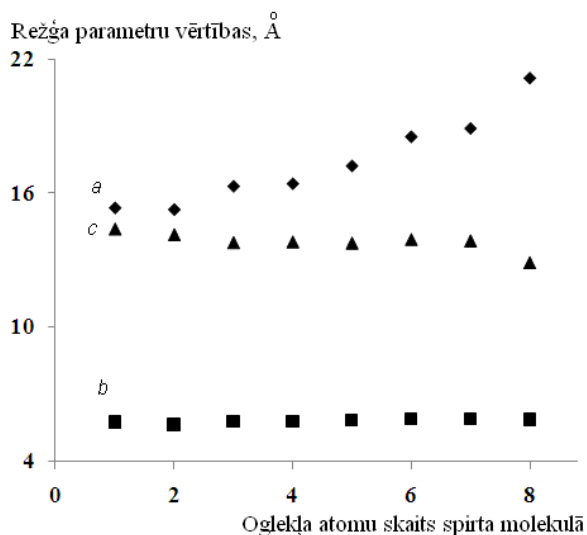
Apskatot iegūtās kristāliskā režģa parametru vērtības, novērojams, ka flekainīda bāzes spirtu solvātu kristālisko režģu parametru vērtības ir samērā līdzīgas. Spirti ar lielāku alkilgrupu spēj vairāk deformēt flekainīda bāzes kristālisko režģi, tāpēc režģa parametru atšķirības ar bāzes I<sub>b</sub> formas režģa parametriem ir lielākas. Pirmējo spirtu, sākot no propanola līdz heptanolam, solvātu kristāliskā režģa parametra šķautņu *a* vērtības lineāri pieaug, kā tas parādīts 3.46. attēlā (izmaiņas

par vairāk kā 40% no metanola solvāta režģa parametra  $a$  vērtības). Tas liecina, ka, pieaugot oglekļa atomu skaitam spirta molekulā, proporcionāli mainās arī to veidoto flekainīda bāzes solvātu kristāliskā režģa izmēri. Parametri  $b$  un  $c$  neperiodiski svārstās attiecīgi ap 5,6-5,9 Å un 13,5-14,4 Å. Analogi kā starpplakņu attālums, mainās arī intensīvākajam difrakcijas refleksam (tā Millera indeksi 100) atbilstošais starpplakņu attālums, kas monotoni pieaug līdz ar oglekļa atomu skaita palielināšanos spirtu molekulās.

3.35. tabula

### Flekainīda bāzes spirtu solvātu kristāliskā režģa parametru vērtības

Spirts	$a$ , Å	$b$ , Å	$c$ , Å	$\beta$ , °	$V$ , Å <sup>3</sup>	$\rho$ , g/cm <sup>3</sup>	$R_{wp}$ , %
Metanols	14,57	5,75	14,38	92,5	1267	1,23	16,6
Etanols	15,26	5,64	14,13	90,3	1216	1,26	15,5
Propān-1-ols	16,30	5,77	13,78	93,8	1294	1,22	15,6
Butān-1-ols	16,42	5,80	13,82	94,6	1312	1,24	21,8
Pentān-1-ols	17,21	5,83	13,76	95,1	1375	1,21	17,8
Heksān-1-ols	18,52	5,88	13,92	93,0	1513	1,13	14,5
Heptān-1-ols	18,89	5,89	13,86	95,5	1534	1,15	18,5
Oktān-1-ols	21,14	5,86	12,90	94,6	1593	1,14	13,5
Nonān-1-ols	19,56	4,37	14,06	91,1	1203	1,54	19,1
Izopropanols (Propān-2-ols)	15,48	5,65	13,89	91,2	1215	1,3	18,4
Izopentanolis (3-Metil-butān-1-ols)	17,01	5,96	13,52	93,9	1368	1,22	18,1
2-Metilbutān-1-ols	17,02	5,98	14,09	96,8	1422	1,17	21,3
Heksān-2-ols	18,47	5,93	13,79	92,9	1508	1,14	18,4



3.46. att. Flekainīda bāzes spirtu solvātu kristāliskā režģa parametru vērtības atkarībā no oglekļa atomu skaita spirta molekulā

### 3.5.3. Flekainīda acetāta formu režģa parametru aprēķināšana

Izmantojot 2. nodaļā aprakstīto metodiku, veikta flekainīda acetāta formu kristāliskā režģa parametru aprēķināšana (3.36. tabulā). Abas aprakstītās flekainīda monoacetāta formas un

seskviacetāts kristalizējas monoklīnu kristālu veidā, bet flekainīda triacetātam novērota kristalizācija triklīnu kristālu veidā. Difrakcijas pulvera metode nedod iespēju izšķirt triklīnās telpiskās grupas  $P1$  un  $P\bar{1}$ , tādēļ molekula uzdota centrosimetriskā  $P1$  telpiskā grupa, kura novērojama, kristalizējoties racēmiskiem savienojumiem un optiski aktīvām vielām, kāds ir arī flekainīda acetāts. Flekainīda acetāta formas I eksperimentāli iegūtās un aprēķinātās difrakcijas ainās sakritība ir dota 3.47. attēlā.

3.36. tabula

### Flekainīda acetāta kristālisko formu režģa parametri

Kristāliskā forma	Flekainīda acetāts, forma I	Flekainīda acetāts, forma I	Flekainīda seskviacetāts	Flekainīda triacetāts
Telpiskā grupa	Monoklīnā, $P2$	Monoklīnā, $P2_1$	Monoklīnā, $P2$	Triklīnā, $P1/P\bar{1}$
a, Å	28,78	15,35	14,14	18,47
b, Å	14,39	6,726	24,31	18,42
c, Å	5,372	23,40	5,274	8,092
$\alpha$ , °	90	90	90	44,39
$\beta$ , °	94,01	96,18	97,18	130,8
$\gamma$ , °	90	90	90	123,5
V, Å <sup>3</sup>	2218	2401	1799	1438
Z	4	4	2	2
$R_{wp}$	6,43	9,92	5,89	7,84
N	27	24	25	20

Izmantojot kristāliskā režģa parametrus, var novērtēt flekainīda acetāta formu I un II stabilitāti. Aprēķināts, ka flekainīda acetāta formas II blīvums ir 1,31 g/cm<sup>3</sup>, bet flekainīda monoacetāta formas I blīvums ir 1,42 g/cm<sup>3</sup>. Salīdzinot abu formu blīvumus ar 1.1. tabulas nosacījumiem, redzams, ka apstiprinās fakts, ka šo abu polimorfo formu sistēma ir monotropiska, jo termodinamiski stabilākajai formai ir lielāks blīvums.

Iegūtās kristāliskā režģa parametru vērtības apraksta flekainīda acetāta pulvera rentgendifrakcijas ainu laboratorijas temperatūrā un ir tuvas režģa parametru vērtībām, kas noteiktas literatūrā [144], kur analizēti flekainīda acetāta monokristāli -83°C temperatūrā. Flekainīda acetātam šādos apstākļos ir monoklīnā singonija ar režģa parametriem  $a=5,3304(5)$  Å;  $b=14,2568(6)$  Å;  $c=28,530(1)$  Å;  $\beta=100,651(2)^\circ$ , atbilstošais elementāršūnas tilpums  $V=2130,8$  Å<sup>3</sup> (atšķiras no darbā [144] norādītā 2420,0(3) Å<sup>3</sup>),  $Z=4$ . Ja eksperimentāli iegūto flekainīda acetāta difrakcijas ainu apraksta ar literatūrā [144] norādītajiem parametriem, atlikuma kļūdas  $R_{wp}$  vērtība ir lielāka par 30 un sakritība ir slikta. Atšķirību galvenais iemesls ir temperatūras ietekme uz vielas kristālisko struktūru. Novērojams arī, ka, samazinoties temperatūrai, samazinās elementāršūnas tilpums, kā dēļ palielinās vielas blīvums.

### 3.5.4. Kalcija dobezilāta kristālisko formu režģa parametru aprēķināšana un struktūras noteikšana

Kalcija dobezilāta dihidrāta D1H forma un trihidrāts kristalizējas triklīnu kristālu veidā ar telpisko grupu  $P1/P\bar{1}$ , savukārt pentahidrāta kristālisko struktūru var aprakstīt ar monoklīno telpisko grupu P2. Visu triju minēto formu režģa parametri ir doti 3.37. tabulā. Izvērtējot kalcija dobezilāta dihidrāta D1H, trihidrāta un pentahidrāta iegūtos kristāliskā režģa parametrus, var konstatēt, ka elementāršūnas tilpums pieaug proporcionāli hidratā esošo ūdens molekulu skaitam. Ja D1H tilpums ir  $820 \text{ \AA}^3$ , tad pentahidrāta elementāršūnas tilpums ir  $1994 \text{ \AA}^3$ , kas atbilst aptuveni  $1000 \text{ \AA}^3$  uz divām formulvienībām kalcija dobezilāta. Salīdzinot hidratu blīvumus, var secināt, ka dihidrāta un trihidrāta kristāliskās struktūras blīvumu vienas ūdens molekulas starpība ietekmē maz. Apskatot Kembridžas struktūru datu bāzē [143] kalcija dobezilātam līdzīgus jonu tipa savienojumus un to hidratus, var secināt, ka kalcija organiskajiem savienojumiem ir raksturīgi blīvumi robežās no  $1,44 \text{ g/cm}^3$  kalcija benzolsulfonātam līdz  $1,92 \text{ g/cm}^3$  kalcija metānsulfonātam.

3.37. tabula

#### Kalcija dobezilāta dihidrāta (D1H), trihidrāta (TH) un pentahidrāta (PH) kristāliskā režģa parametri

	Dihidrāts (D1H)	Trihidrāts (TH)	Pentahidrāts (PH)
a, Å	13,58	13,90	10,06
b, Å	9,126	9,334	18,37
c, Å	6,881	6,727	10,96
$\alpha$ , °	92,72	90,20	90
$\beta$ , °	102,6	103,1	101,4
$\gamma$ , °	99,79	94,79	90
V, Å <sup>3</sup>	816,9	849,1	1994
$\rho$ , g/cm <sup>3</sup>	1,85	1,85	1,69
Z	2	2	4
N	29	39	36
R <sub>wp</sub>	20	18	14
Telpiskā grupa	P1/ P $\bar{1}$	P1/ P $\bar{1}$	P2

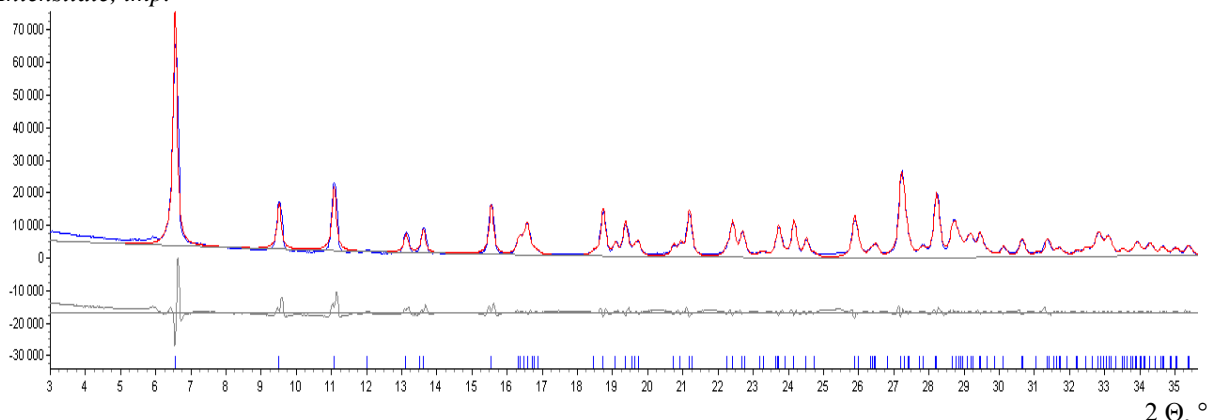
Aprēķināto kristāliskā režģa parametru vērtību atbilstību eksperimentālajai difrakcijas ainai parāda kļūdas R<sub>wp</sub> vērtība. 3.46. attēlā dota trihidrāta eksperimentālās un aprēķinātās difraktogrammu sakritība, kas rēķināta, izmantojot datorprogrammu TOPAS; tajā novērojamas nelielas neatbilstības difrakcijas refleksu platuma izskaidrošanai, kas nav atkarīgs no kristāliskā režģa parametriem, bet no daļiņu mikrostruktūras.

Lai noteiktu kalcija dobezilāta kristālisko struktūru, izmantojot monokristālu metodi, veikta kalcija dobezilāta kristalizācija no ūdens šķīdumiem. Monokristālu veidošanās tika novērota vienā gadījumā 25°C temperatūrā un 30% relatīvajā mitrumā, pilnībā lēni iztvaicējot ūdeni. Rezultātā veidojas kalcija dobezilāta kristāliskā forma, kurā vidēji uz 1 mol kalcija dobezilāta ir 3,5 mol ūdens. Sabaržot iegūtos monokristālus, iegūst pulvera rentgendifrakcijas ainu, kura nesakrīt ar

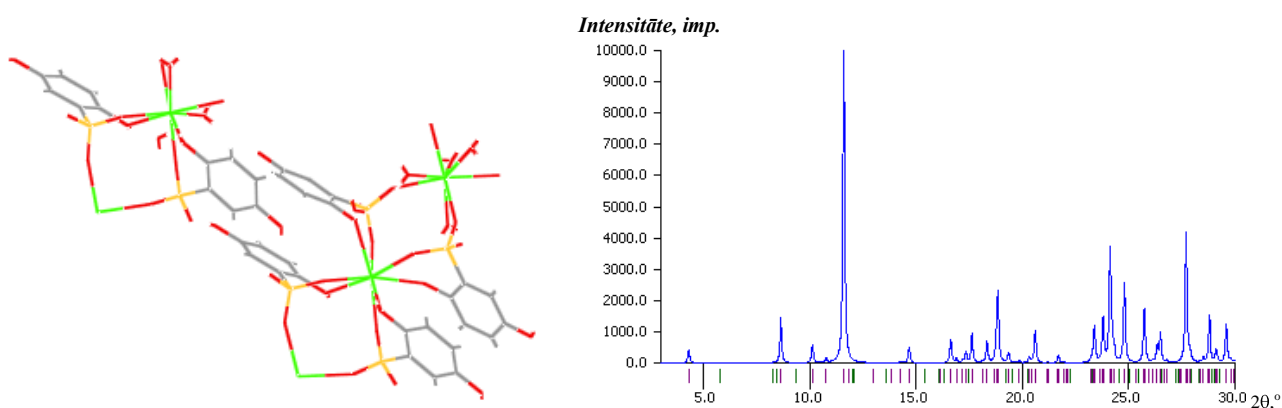


nevienas iepriekš aprakstītās formas difrakcijas ainu, bet tā atbilst 3.48. attēlā dotajai un pēc struktūras simulētajai pulvera difrakcijas ainai.

*Intensitāte, imp.*



**3.46. att. Kalcija dobesilāta trihidrāta TH režģa parametru precizēšana programmā TOPAS4. Ar zilu līniju parādīta eksperimentālā rentgendifraktogramma, sarkanā krāsā – aprēķinātā rentgendifraktogramma, pelēkā līnija – starpība starp eksperimentālo un aprēķināto rentgendifraktogrammu, zilās vertikālās līnijas – refleksu pozīcijas**



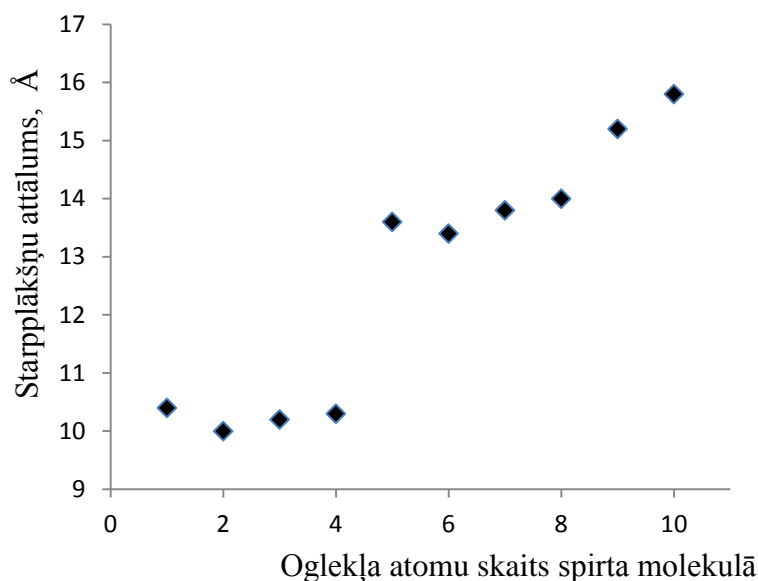
**3.48. att. Kalcija dobesilāta 3,5-hidrāta kristāliskās struktūras modelis un pēc kristālu struktūras datiem simulētā pulvera rentgendifraktogramma**

Kalcija dobesilāta 3,5-hidrāta kristāliskajā struktūrā divas ūdens molekulas koordinējas ap kalcija jonu, veidojot jonu asociātu hidrātu, bet pārējās 1,5 ūdens molekulas saistās ar dobesilāta anjonu, izmantojot ūdeņraža saites. Tas izpaužas arī kalcija dobesilāta fizikālķīmiskajās īpašībās, jo pirmo ūdens molekulu zaudēšana no pentahidrāta norisinās temperatūru intervālā līdz 100°C, kā tas raksturīgs vairumam šajā darbā un literatūrā aprakstīto hidrātu, kam ūdens molekulu saistību ar FAV nodrošina ūdeņraža saites. Pārējo ūdens molekulu zaudēšana kalcija dobesilātam novērota temperatūrās virs 120°C, kas liecina par šo ūdens molekulu saistīšanos ar kalcija joniem jonu asociātu veidā – līdzīgā veidā, kā rodas neorganisko savienojumu hidrāti.

### 3.5.5. Olanzapīna spirtu solvātu starpplakņu attāluma noteikšana

Darbā iegūtajiem olanzapīna spirtu solvātiem pēc Brega likuma aprēķināti difrakcijas refleksiem atbilstošie starpplakņu attālumi. Attēlojot olanzapīna spirta solvātu intensīvāko

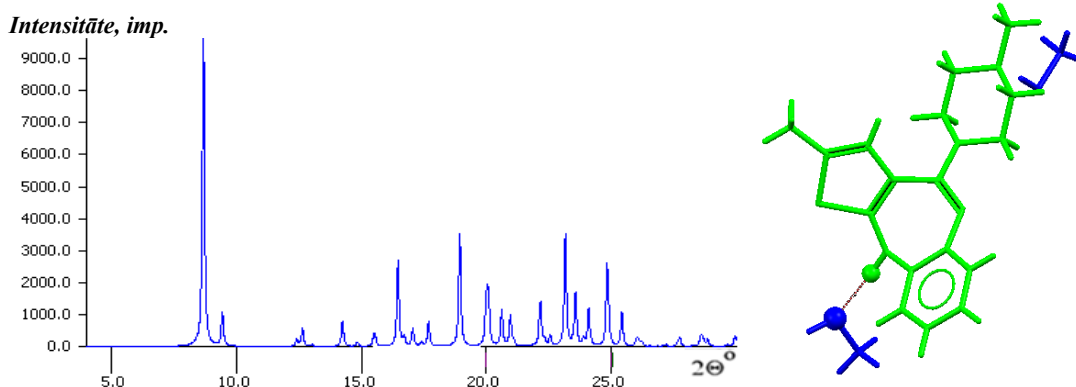
difrakcijas refleksu starpplakņu attālumus atkarībā no oglekļa atomu skaita spirtu molekulās, iegūst grafiku, kas parādīts 3.49. attēlā.



3.49. att. Olanzapīna spirtu solvātu pirmajam difrakcijas refleksam atbilstošo starpplakņu attālumu atkarība no oglekļa atomu skaita spirta molekulā

Konstatēts, ka spirtiem no  $C_1$  līdz  $C_4$  starpplakņu attālumi praktiski nemainās, tie ir robežās no 10,0 līdz 10,5 Å, bet, sākot ar pentanolu, tie krasi pieaug līdz 13,6 Å, kamēr rindā  $C_6$ – $C_{10}$  starpplakņu attālumi palielinās līdz ar C atomu skaita palielināšanos. Krasa starpplakņu attāluma palielināšanās, pārejot no butanola solvāta uz pentanola solvātu, saistāma ar spirta satura palielināšanos un solvātu stehiometrijas izmaiņām, kur no monosolvātiem veidojas disolvāti.

Sakarības starp starpplakņu attālumiem olanzapīna kristāliskajā struktūrā un oglekļa atomu skaitu spirtu molekulās ir līdzīgas kā kristāliskā režģa parametru maiņa flekainīda spirtu solvātu gadījumā. Analizēto olanzapīna spirtu fizikālķīmiskās īpašības (desolvatācijas apstākļi) norāda uz šķīdinātāja molekulu saistību ar FAV molekulām ūdeņraža saišu veidā, kas arī apstiprināts metanola solvāta gadījumam literatūrā [142].



3.50. att. Olanzapīna metanola solvāta simulētā rentgendifraktogramma pēc literatūras [142] datiem un atbilstošā molekulas konformācija

## SECINĀJUMI

1. FAV kristālsolvātu pētījumiem izvēlētā un ieteiktā procedūru secība ietver kristalizāciju no ūdens, organiskiem šķīdinātājiem un solvātu karsēšanu dinamiskā režīmā līdz kušanas temperatūrai.
2. Farmaceutiski aktīvo vielu dehidratācija ir kompleksu reakciju virkne, kas var ietvert kristālu veidošanās un augšanas stadijas ar pārvērtības ātrumu ietekmējošu šķīdinātāja difūziju. Izmantojot atgriezeniskās reakcijas kinētisko modeli var aprakstīt ipidakrīna hidrogēnhlorīda dehidratācijas ātrumu atkarībā no temperatūras.
3. Darbā apskatīto molekulāro kristālhidrātu dehidratācijas entalpijas ir 50-60 kJ uz katru molu ūdens. Dehidratācijas aktivācijas enerģijas samazinās no 200 līdz 80 kJ/mol līdz ar pārvēršanās pakāpes pieaugumu.
4. Karsējot ipidakrīna hidrogēnhlorīda un flekainīda bāzes nestehiometriskos solvātus, novēro vielu struktūras saglabāšanos un izomorfo desolvātu veidošanos, kas norāda uz minēto formu piederību kanālveida solvātiem.
5. Veidojoties kalcija dobezilāta kristālsolvātiem, 2 mol ūdens tā kristāliskajā struktūrā saistās ar kalcija joniem, veidojot jonu asociātu hidrātu, bet pārējās ūdens molekulas ar ūdeņraža saitēm pievienojas dobezilāta anjonam, tādējādi nodrošinot hidrātu daudzveidību.
6. Apstrādājot flekainīda bāzi ar etiķskābes pārākumu, ir iespējama flekainīda seskviacetāta un triacetāta veidošanās. Termiski sadalot iegūtos solvātus, pastāv metastabilās flekainīda acetāta formas veidošanās risks.
7. Flekainīda bāzes bezūdens forma  $I_b$  kristalizējas ortorombisku kristālu veidā. Veidojoties flekainīda bāzes sāļiem (acetāti) vai solvātiem, kristālu simetrija samazinās līdz monoklīnai vai triklīnai gadījumā, ja veidojas flekainīda acetāta kristālsolvāti.
8. Flekainīda bāze veido solvātus ar visiem  $n$ -alkanoliem homologu rindā no metanola līdz dekanolam. Palielinoties oglekļa atomu skaitam spirtu molekulās, monotoni pieaug kristāliskā režģa parametrs  $a$ , bet parametri  $b$  un  $c$  praktiski nemainās.

9. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas A dehidratāciju apraksta kristālu augšanas modeļi. Formu B, C, D, E un G pārvērtības apraksta pārvērtību tilpuma (R3) modelis, bet atsevišķos gadījumos (45°C) ipidakrīna hidrogēnhlorīda C formas hidratācija un E formas dehidratācija notiek pēc difūzijas modeļa. Ipidakrīna hidrogēnhlorīda A formas dehidratācijas šķietamās aktivācijas enerģijas ir robežās 35-40 kJ/mol izotermiskā režīmā un aptuveni 60 kJ/mol neizotermiskā režīmā.
10. Imatiniba hidrogēnhlorīda kristāliskās struktūras stabilizēšanai nepieciešamais ūdens daudzums ir ~0,4 mol, bet viela papildus spēj nestehiometriski saistīt 4,6 mol ūdens uz 1 mol imatiniba hlorīda. Imatiniba hidrogēnhlorīda hidrāts, to karsējot līdz 110°C temperatūrai, pakāpeniski zaudē nestehiometriski saistīto ūdeni, bet, karsējot līdz 160°C temperatūrai, zaudē ūdeni pilnībā, veidojot amorfo fāzi.
11. Veicot tianeptīna nātrija sāls karsēšanu vai apstrādi ar šķīdinātājiem, var panākt tā amorfās fāzes daļēju sakārtošanos, tomēr tīru kristālisku fāzi iegūt neizdodas. Apstrādājot ar šķīdinātājiem, novēro nestehiometrisku šķīdinātāju saistīšanos struktūrā.
12. Olanzapīnam un ipidakrīna hidrogēnhlorīdam raksturīga jaukto organiskā šķīdinātāja un ūdens solvātu veidošanās. Olanzapīns šādus jauktā tipa solvātus veido ar visiem alkanoliem rindā metanols – dekanols, pie kam rindā līdz butanolam veidojas solvāti ar 1 mol šķīdinātāja uz 1 mol olanzapīna, bet, sākot ar pentanolu, šķīdinātāju attiecība pieaug līdz 2 mol uz 1 mol olanzapīna.
13. Solvātu klašu daudzveidība un skaits ir saistāms ar savienojumu struktūru: jo savienojuma molekulā ir vairāk elektronu akceptoru vai donoru grupas, jo lielāks skaits solvātu veidojas. Šādā veidā skaidrojama lielā solvātu daudzveidība kalcija dobezilātam un ipidakrīna hidrogēnhlorīdam un neliels solvātu skaits medetomidīna un detomidīna hidrogēnhlorīdiem, kā arī mildronātam. Veiktie kristālsolvātu pētījumi apstiprina šķīdinātāju polaritātes un ūdeņraža saišu noteicošo lomu solvātu veidošanā; ar aprotoniem nepolāriem šķīdinātājiem solvāti nav iegūti.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Lednicer D.** Chronicles of Drug Discovery. *ACS Professional Reference Books*, **1993**, 45-81 p.
2. **ter Horst J.H., Deij M.A., Cains P.W.** Discovering new co-crystals. *Crystal Growth & Design*, **2009**, 9(3), 1531-1537 p.
3. **Haleblian J., Mccrone W.** Pharmaceutical Application of Polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1969**, 58(2), 911-929 p.
4. **Byrn S.R., Pfeiffer R.R., Stowell J.G.** *Solid-State Chemistry of Drugs*. **1999**, West Lafayette, IN: SSCI, 489-498 p.
5. **Brittain H.G.** Polymorphism and solvatomorphism 2010. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2012**, 101(2), 464-484 p.
6. **Brittain H.G.** *Polymorphism in pharmaceutical solids*. 2nd edition, **2009**, Informa Helthcare: New York. 650 p.
7. **Byrn S.R., Henck J.O.** Optimizing the physical form – opportunities and limitations. *Drug discovery Today: Technologies (article in press)*, **2012**
8. **Suzuki M., Kobayashi K.** Polymorphism in Solvate Crystals of Indantrione 1,2-Dioxime. *Crystal Growth and Design*, **2011**, 11(5), 1814-1820 p.
9. **Stephenson G.A.**, Solid-State Analysis of Polymorphic, Isomorphous, and Solvated Forms of Dirithromycin. *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116(13), 5766-5773 p.
10. **Rodriguez-Spong B., Price C.P., Jayasankar A., Matzger A.J., Rodriguez-Hornedo N.** General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2004**, 56, 241-274 p.
11. **Liu C., Gai W., Pan S., Liu Z.** The exothermal behavior in the hydration process of calcium phosphate cement. *Biomaterials*, **2003**, 24, 2995-3003 p.
12. **Purohit R., Venugopalan P.** Polymorphism: An Overview, *Resonance*, **2009**, pieejams internetā Indian Academy of Sciences <http://www.ias.ac.in>, [atsauce 05.05.2010.]
13. **Burger A., R.R.**, On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. *I. Mikrochimica Acta [Wien]*, **1979**, 2, 59-271 p.
14. **Doillet J., Stevenson N., Lee M., Mallet F., Ward R., Aspin P., Dennehy D.R., Camus L.** Development of a solvate as an active pharmaceutical ingredient: Developability, crystallization and isolation challenges, *Journal of Crystal Growth*, **2012**, 342, 2-8 p.
15. **Rager T., Hilfiker R.** Stability domains of multi-component crystals in ternary phase diagrams, *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, **2009**, 223, 793-813 p.

16. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, ed. **1997**, pieejams internetā <http://old.iupac.org/goldbook/F02390.pdf>, [atsauce 10.04.2011.].
17. **Morris K.R., Griesser U.J., Eckhardt C.J., Stowell J.G.** Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Advanced drug reviews*, **2001**, 48, 91-114 p.
18. **Khankari R.K., Grant D.J.W.** Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta*, **1995**, 248, 61-79 p.
19. **van Tonder E.C., Maleka T.S.P., Liebenberg W., Song M., Wurster D.E., de Villiers M.M.** Preparation and physicochemical properties of niclosamide anhydrate and two monohydrates. *International Journal of Pharmaceutics*, **2004**, 269, 417-432 p.
20. **Schmidt A.C., Schwarz I.** Solid-state characterization of non-stoichiometric hydrates of ester-type local anaesthetics. Part XI. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **2006**, 320, 4-13 p.
21. **Baronsky J., Preu M., Traeubel M., Urbanetz N.A.** Perfusion calorimetry in characterization of solvates forming isomorphic desolvates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, 44, 74-82 p.
22. **Gaisford S.** *Pharmaceutical isothermal calorimetry*. 2007, Informa Helthcare Inc., New York, 33-37 p.
23. **Airaksinen S.** Role of excipients in moisture sorption and physical stability of solid pharmaceutical formulations. *University of Helsinki, academic dissertation*, 2005, 57 p.
24. **Vippagunta S.R., Brittain H.G., Grant D.J.W.** Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001**, 48(1), 3-26. p.
25. **Biradha K.** Crystal engineering: from weak hydrogen bonds to co-ordination bonds. *CrystEngComm*, **2003**, 66(5), 374-384.p.
26. **Mangin D., Puel F., Veesler S.** Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. *Organic Process Research & Development*, **2009**, 13(6), 1241-1253. p.
27. **Desiraju G.R.** Hydration in organic crystals: prediction from molecular structure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1991**, 6, 426-428. p.
28. **Rajput L., Biradha K.** Crystalline forms of 1,3,5-benzene-tri(pyridinyl)carboxamides: Isolated site hydrates as polymorphs and solvates. *Journal of Molecular Structure*, **2011**, 991(1-3), 97-102.p.
29. **Zvirgzdiņš A., Veldre K., Actiņš A.,** Structures of Mildronate Polymorphic and Pseudopolymorphic Forms. *Latvian Journal of Chemistry*, **2011**, 50(1), 64-72.p.

30. **Vaidya A.N.** Diastereomeric crystallization – the “classical” chiral technology. *Journal of chemical technology*. Pieejams internetā: <http://www.docstoc.com>, [atsauce 12.06.2012.]
31. **Alessi-Severini S., Jamali F., Pasutto F.M.**, Flecainide. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, **1992**, 21, 169-191. p.
32. Resolution by Crystallization, University of Groningen, Online dissertations library, 1990-2012. Pieejams internetā: <http://dissertations.ub.rug.nl/>, [atsauce 12.06.2012.]
33. **Jacques, J., Collet A., Wilen S. H.** *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. Krieger Publishing Co. Malabar (Florida), **1991**, 447 p.
34. **Lennartson A.** Absolute asymmetric synthesis, Doctoral Thesis, University of Gothenburg, **2009**, 86 p.
35. **Coquerel G.** Review on the heterogenous equilibria between condensed phases in binary systems of enantiomers. *Enantiomer*, **2000**, 5, 481-498 p.
36. **Dwivedi S.K., Sattari S., Jamali F., Mitchell A.G.** Ibuprofen racemate and enantiomers: Phase diagram, solubility and thermodynamic studies. *International Journal of Pharmaceutics*, **1992**, 87, 95-104 p.
37. **Brandel C.** Complex interactions in the binary system between enantiomers of Diprophylline. *In* : 12th *Conference on Pharmacy & Applied Physical Chemistry*, Graz, Austria, May 5-9, 2012. Abstracts. Graz, **2012**, p. 60.
38. **Flack H.D.** Chiral and achiral crystal structures. *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, 86, 905-921 p.
39. **Pitaluga Jr. A., Prado L.D., Seiceira R., Wardell J.L., Wardell S.M.S.V.** Further study of (±)-mefloquinium chloride solvates. Crystal structures of hemihydrate and monohydrate of (±)-mefloquinium chloride, from data collected at 120 K. *International Journal of Pharmaceutics*, **2010**, 398, 50-60 p.
40. **Stahl H.P.** *Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products*. **1980**, Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 265-280 p.
41. **Clarke H.D., Arora K.K., Bass H., Kavuru P., Tien T.O., Pujari T., Wojtas L., Zaworotko M.** Structure–Stability Relationships in Cocrystal Hydrates: Does the Promiscuity of Water Make Crystalline Hydrates the Nemesis of Crystal Engineering? *Crystal Growth & Design*, **2010**, 10(5): p. 2152-2167.
42. **Douillet J., Stevenson N., Lee M., Mallet F., Ward R., Aspin P., Dennehy D.R., Camus L.** Development of a solvate as an active pharmaceutical ingredient: Developability, crystallization and isolation challenges. *Journal of Crystal Growth*, **2012**, 342, 2-8 p.

43. **Takata N., Hayashi Y., Machida M., Terada K.** Characterization of MA-2029 hydrochloride solvates, desolvates, and hydrate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**, 1(3-4), 146-158 p.
44. **Caira M., Bettinetti G., Sorrenti M., Catenacci L.** Relationships between structural and thermal properties of anhydrous and solvated forms of brodimoprim. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2007, 96(5), 996-1007 p.
45. **Hilfiker R.** *Polyorphism: in the Pharmaceutical Industry*. **2006**, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA.
46. **Reutzel-Edens S., Bush J.K., Magee P.A., Stephenson G., Byrn S.R.** Anhydrates and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid-State Characterization, and Structural Relationships. *Crystal Growth & Design*, **2003**, 3(6), 897-907 p.
47. **Ahlqvist M.U.A., Taylor L.S.** Water dynamics in channel hydrates investigated using H/D exchange. *International Journal of Pharmaceutics*, **2002**, 241(2), 253-261 p.
48. **Vogt F.G., Dell'Orco P.C., Diedrich A.M., Su Q., Wood J.L., Zuber G.E., Katrincic L.M., Mueller R.L., Busby D.J., Debrose C.W.** A study of variable hydration states in topotecan hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2006**, 40(5), 1080-1088 p.
49. **Khankari, R.K., Law D., Grant D.J.W.** Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*, **1992**, 82(1-2), 117-127 p.
50. **Chen L., Young V.G. Jr., Lechuga-Ballesteros D., Grant D.J.W.** Solid-state behavior of cromolyn sodium hydrates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1999**, 88(11), 1191-1200 p.
51. **Sun C., Zhou D., Grant D.J.W., Young V.G.Jr.** Theophylline monohydrate. *Acta Crystallographica*, **2002**, E58, 368-370 p.
52. **Gillon A.L., Feeder N., Davey R.J., Storey R.** Hydration in Molecular Crystals, A Cambridge Structural Database Analysis. *Crystal Growth & Design*, **2003**, 3(5), 663-673 p.
53. **Gu C., Young V.Jr., Grant D.J.W.** Polymorph screening influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2001**, 90, 1878-1890 p.
54. **Blagden N., Davey R.J., Lieberman H.F., Williams L., Payne R., Roberts R., Rowe R., Docherty R.** Crystal chemistry and solvent effects in polymorphic systems-sulfathiazole, *Journal of Chemical Society Faraday Trans.*, **1998**, 94, 1035-1044 p.



55. **Gu, C.H., Li H., Gandhi R.B., Raghavan K.** Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening. *International Journal of Pharmaceutics*, **2004**, 283(1-2), 117-125 p.
56. **Spingler B., Schnidring S., Todorova, T., Wild, F.** Some thoughts about the single crystal growth of small molecules, *Crystal Engineering.*, **2012**, 14, 751–757 p.
57. **Grodowska K., Parczewski A.** Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, **2010**, 67(1), 3-12 p.
58. **Hu Y., Wikström H., Byrn S.R., Taylor L.S.** Estimation of the transition temperature for an enantiomorphic system from the transformation kinetics monitored using Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**, 45, 546-551 p.
59. **Kato F., Otsuka M., Matsuda Y.** Kinetic study of the transformation of mefenamic acid polymorphs in various solvents and under high humidity conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, **2006**, 321(1-2), 18-26 p.
60. **Krzyzaniak J.F., Williams G.R., Ni N.** Identification of phase boundaries in anhydrate/hydrate systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2007**, 96(5), 1270-1281 p.
61. **Blumberga A., Actiņš A,** Zopiklona kristālisko modifikāciju termodinamiskā stabilitāte. *Latvijas Ķīmijas žurnāls*, **2005**, 2, 150-158 lpp.
62. **Alkhamis K.A., Salem M.S., Obaidat R.M.** Comparison between dehydration and desolvation kinetics of fluconazole monohydrate and fluconazole ethylacetate solvate using three different methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**, 95(4), 859-870 p.
63. **Galwey A.K.,** Structure and order in thermal dehydrations of crystalline solids. *Thermochemical Acta*, **2000**, 355(1-2), 181-238 p.
64. **Khawam A., Flanagan D.R.** Basics and applications of solid-state kinetics: A pharmaceutical perspective. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**, 95(3), 472-498 p.
65. **Bamford C.H., Tipper C.F.H.** *Reactions in the solid state*. Elsevier: Amsterdam, **1980**, 340 p.
66. **Mamleev V., Bourbigot S., Le Bras M., Duquesne S., Šestak J.** Modelling of nonisothermal kinetics in thermogravimetry. *Physical chemistry chemical physics*, **2000**, 2, 4708-4716 p.
67. **Taylor L., York P.** Effect of particle size and temperature on the dehydration kinetics of trehalose dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, **1998**, 167, 215-221 p.
68. **Gwo-Yan H.P., Chung-Hsin L., Wen-Hann S.** Numerical simulation of diffusioncontrolled solid-state reactions in spherical particles. *Materials Science and Engineering*. **2004**, 107, 39-45 p.

69. **Dickinson C.F., Heal G.R.** A review of the ICTAC Kinetics Project, 2000: Part 1. Isothermal results. *Thermochimica Acta*. **2009**, 494, 1-14 p.
70. **Vyazovkin S., Wright C.A.** Model-free and model-fitting approaches to kinetic analysis of isothermal and nonisothermal data. *Thermochimica Acta*. **1999**, 340, 53-68 p.
71. Wolfram mathematica online integrator, Wolfram research Inc., pieejams internetā  
*www. <http://integrals.wolfram.com>* [atsauce 12.05.2012.]
72. **Urbanovici E., Popescu C., Segal E.** Improved iterative version of the Coats-Redfern method to evaluate non-isothermal kinetic parameters. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **1999**, 58, 683-700 p.
73. **Zsakó J.** Kinetic analysis of thermogravimetric data. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **1996**, 46, 1845-1864 p.
74. **Šimon P.** Isoconversional methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **2004**, 76, 123-132 p.
75. **Burnham A.K., Dinh L.N.** A Comparison of isoconversional and model-fitting approaches to kinetic parameter estimation and application predictions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **2007**, 89, 479-490 p.
76. **Criado J. M., Sánchez-Jiménez P. E., Pérez-Maqueda L. A.** Critical study of the isoconversional methods of kinetic analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **2008**, 92, 199-203 p.
77. **Zhu H., Xu J., Varlashkin P., Long S., Kidd C.** Dehydration, hydration behavior and structural analysis of fenoprofen calcium. *Journal of Pharmaceutical sciences*, **2001**, 90(7), 845-859 p.
78. **Malaj L., Censi R., Di Martino P.** Mechanisms for dehydration of three sodium naproxen hydrates. *Crystal growth and design*. **2009**, 9(5), 2128-2136 p.
79. **Lester C., Lubey G., Dicks M., Andol G., Vaughn D., Cambion R.T., Poiesz K., Redman-Furey N.** Dehydration of risedronate hemi-pentahydrate: analytical and physical characterization. *Journal of pharmaceutical sciences*, **2006**, 95(12), 2631-2644 p.
80. **Petkune S., Actiņš A.** Modelling phase transition kinetics of chenodeoxycholic acid with the Runge-Kutta method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **2010**, 53, 7-14 p.
81. **Mimura K., Kitamura S., Kitagawa T., Kohda S.** Characterization of non-stoichiometric and isomorphous hydration and solvation in FK041 clathrate. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, **2002**, 26, 397-406 p.
82. **Schmitt K., Isengard H. D.** Method for avoiding the interference of formamide with the Karl Fischer titration. *Journal of Analytical Chemistry*, **1997**, 357, 806-811 p.

83. *D8 Advance D8 Discover Series 2 x-ray diffractometer, user's manual*. Karlsruhe, Germany : Bruker advanced x-ray solutions. 2005, 23 p.
84. *Diffrac plus Topas 4.0 Tutorial*. Karlsruhe, Germany: Bruker advanced x – ray solutions, 2008, 118 p
85. **Rastogi S.K., Zakrezewski M., Suryanarayanan R.** Investigation of solid-state reactions using variable temperature x-ray powder diffractometry. II. Aminophylline monohydrate. *Pharmaceutical research*, 2002, 19(9), 1265-1273 p.
86. **Миркин Л.И.** *Рентгеноструктурный анализ, идентифицированные рентгенограмм*, Москва: Наука, **1981**, 496 стр.
87. **Smith D.K., Johnson Jr. G.G., Scheible A., Wims, A. M., Johnson J.L., Ullmann G.** Quantitative X-ray powder diffraction method using the full diffraction pattern. *Powder Diffraction*, 1987, 2(2), 73-77 p.
88. **Harris K.D. M., Tremayne M.** Crystal structure determination from powder diffraction data. *Chemistry of materials* 1996, 8(11), 2554-2570 p.
89. **Neumann M.A., Leusen F.J.J., Engel G.E., Wilke S., Conesa-Moratilla C.** Recent advantages in structure solution from power diffraction data. *International Journal of Modern Physics B*, 2002, 16, 407-414 p.
90. **Maccaroni E., Malpezzi L., Masciocchi N.** Structures from powders: Bupropion hydrochloride, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2009, 50, 257 p.
91. **Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G. P., Taylor R., Towler M., van de Streek J.** Mercury: visualization and analysis of crystal structures *Journal of Applied Crystallography*, **2006**, 39, 453-457p.
92. **Coelho A., Kern A.** Discussion of the Indexing algorithms within TOPAS. *Commision of Powder Diffraction, Newsletter*, **2004**, 32, 43 p.
93. **Altomare A., Camalli M., Cuocci C., Giacovazzo C., Moliterni A., Rizzi R.**, EXPO2009: structure solution by powder data in direct and reciprocal space, *Journal of Applied Crystallography*, **2009**, 42, 1197-1202 p.
94. Computer program McMill v.4.00 Le Bail A., GNU, programma pieejama internetā [www.cristal.org](http://www.cristal.org) [atsauce 17.06.2009.]
95. Computer program suite Fullprof: Rodriguez-Carvajal J., programma pieejama internetā [www.ill.eu/sites](http://www.ill.eu/sites), [atsauce 10.10.2008.]
96. **Roisnel T., Rogriguez-Carvajal J.** WinPLOTR: a Windows tool for powder diffraction patterns analysis *In: Delhez R, Mittenmeijer EJ (eds.), Materials Science Forum: Proceedings of the 7th*

- European Powder Diffraction Conference (EPDIC 7)*, volumes 378-381. Barcelona (Spain): Trans Tech Publications Inc., **2000**, 118-123 p.
97. **Dinnebier R. E., Billinge J. L. S.** *Powder diffraction. Theory and Practice*. UK: The Royal Society of Chemistry, **2008**, 584 p.
  98. U.S. Food and Drug Administration mājas lapa, pieejams internetā: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) [atsauce 14.04.2009.]
  99. **Laine E., Tuominen V., Kahela P., Liponkoski L., Sjöholm R.** Physical studies of detomidine hydrochloride, a new drug substance. *Acta Pharmaceutica Suecica*, **1983**, 20, 451-460 p.
  100. **Lajunen L.H.J., Routsalainen H., Turpeinen U., Parhi S., Kurkela K., Karjalainen A.** The structure, protonation and thermal behaviour of 4(5)-(2,3-dimethylbenzyl)imidazole (detomidine) hydrochloride monohydrate. *Acta Pharmaceutica Suecica*, **1984**, 21, 163-172.p.
  101. **Laine E., Rajala R., Lahtonen K., Savolainen J.** Structural studies of medetomidine hydrochloride, a new drug substance. *Acta Pharmaceutica Fennica*, **1986**, 95, 119-127 p.
  102. **Turpeinen U., Ruotsalainen H., Pehkonen R., Lajunen L.H.J., Karjalainen A.** Crystal structure, Thermal behaviour, Protonation and Mass Spectroscopic Studies of Racemic 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)-ethyl]-1H-imidazole Hydrochlorides. *Acta Chemica Scandinavica*, **1988**, B42, 537-545 p.
  103. *I-tech* uzņēmuma mājas lapa, pieejams internetā: [www.i-tech.se](http://www.i-tech.se) [atsauce 12.07.2012.]
  104. **Rajala R., Laine E., Orn G.** Characterization and hygroscopic properties of dexmedetomidine hydrochloride, a new drug substance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1994**, 1, 219-225 p.
  105. **Kojima J., Onodera K., Ozeki M., Nakayama K.** Ipidacrine (NIK-247): A Review of Multiple Mechanisms as an Antidementia Agent. *CNS Drug Reviews*, **1998**, 4(3), 247-259 p.
  106. **Sasaki Y., Suzuki K., Wachi M., Ochiai M., Fujita Y., T. Sato T.** Physico-chemical properties and stability of 9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]quinoline monohydrochloride monohydrate (NIK-247). *Iyakuhin Kenkyu*, **1997**, 28(9), 643-653 p.
  107. **Henke C.J., Burchmore M.J.** The economic impact of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, **1997**, 19(2), 330-345 p.
  108. **Кемме А.А., Блейделис Я.Я., Калвиньш И.Я., Еремеев А.В.** Молекулярно-кристаллическое строение дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата. *Известия Академии Науки Латвийской СССР, Серия химическая*, **1983**, 2, 215-218 стр.

109. **Bangxin H.** *A Mildronate dihydrate A – type Crystal and Its Preperation.* State Intellectual Property Office of the People's Republic of China. Pat. Nr. 200910192426.0, **2010**.
110. **Mishnev A., Kalvins I., Aleksejeva L., Lebedev A.** Structure of mildronate, its pharmaceutical salts and cocrystals. *In: XXII IUCr Congress, Madrid, Spain, August 22-30, 2011.* Abstracts: *Acta Crystallographica*, 2011, A67, C567 p.
111. A/S Grindeks, Mildronāta lietošanas instrukcija. Pieejama internetā: [www.grindeks.lv](http://www.grindeks.lv) [atsauce 14.04.2011.]
112. **Estève-Subirana A.**, *Therapeutically Active Derivatives of p-Dihydroxybenzene*, United States Patent No. 3509207, **1970**.
113. **Michal M., Giessinger N.** Effect of calcium dobesilate and its interaction with aspirin on thrombus formation. *Thrombosis Research*, **1985**, 40(2), 215-226 p.
114. **Lu J.** Synthesis and structural analysis of calcium dobesilate monohydrate. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, **2005**, 22(2), 124-126 p.
115. **Gunduz1 H., Özlu Y., Yalcin S.** *A process for the preparation of imatinib base.* World intellectual property organization. Patent No. WO 026897, **2010(2012)**.
116. **Szakacs Z., Beni S., Varga Z., Orfi L., Keri G., Noszal B.** Acid-base profiling of imatinib (Gleevec) and its fragments. *Journal of medicinal chemistry*, **2005**, 48, 249-255 p.
117. **Droogendijk H.J., Kluin-Nelemans H.J., van Doormaal J.J., Oranje A.P., van de Loosdrecht A.A., van Daele P.L.** Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer*, **2006**, 107(2), 345-351 p.
118. **Jegorov A., Chudik M., Aronhime J., Gavenda A., Faustmann J.** *Polymorphic forms of imatinib mesylate and processes for preparation of novel crystalline forms as well as amorphous and form alpha*, United States Patent No. 0264438, **2009**.
119. **Orola L., Veidis M.V., Sarcevic I., Actins A., Belyakov S., Platonenko A.** The effect of pH on polymorph formation of the pharmaceutically active compound tianeptine. *International Journal of Pharmaceutics*, **2012**, 432, 50-56 p.
120. **Uzbay T.I.** Tianeptine: Potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **2008**, 32(4), 915-924 p.
121. **Tiwari, M., Chawla G., Bansal A.K.** Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**, 43(3), 865-872 p.

122. **Piechaczek J., Glice M., Fraczek U., Serafin J., Szelejewski W., Soltysiak K.** *Methods for preparation of olanzapine polymorphic form I.* World intellectual property organization. Patent No.WO 097650, **2003**.
123. **Bitter I., Dossenbach M.R., Brook S., Feldman P.D., Metcalfe S., Gagiano C.A., Furedi J., Bartko G., Janka Z., Banki C.M., Kovacs G., Breier A.** Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **2004**, 28(1), 173-180 p.
124. **Bunnell C.A., Hendriksen B.A., Larsen S.D.** *Olanzapine polymorph crystal form*, United States Patent No. 5736541, **1998**.
125. **Larsen S.D., Nichols J.R., Reutzel S.M., Stephenson G.A.** *Olanzapine dihydrate D.* United States Patent No.6251895, **2001**.
126. **Dolitzky B.Z., Aronhime J., Diller D.** *Crystal forms, methods for their preparation and methods for preparation olanzapine*, United States Patent, No. 7323459, **2008**.
127. **Chakrabarti J.K., Hotten T.F., Tupper D.E.** *2-methyl-thieno-benzodiazepine*, United States Patent, No. 5229382, **1993**.
128. **Polla G.I., Vega D.R., Lanza H., Tombari D.G., Baggio R., Ayala A.P., Filho J.M., Fernandez D., Leyva G., Dartayet G.** Thermal behaviour and stability in Olanzapine. *International Journal of Pharmaceutics*, **2005**, 301, 33-40 p.
129. **Hamied Y.K., Kankan.R.N., Rao D.R.** *Pharmaceutical compositions containing new polymorphic forms or olanzapine and uses thereof*, United States Patent No.7022698, **2006**.
130. **Wawrzycka-Gorczyca I., Borowski P., Osypiuk-Tomasik J., Mazur L., Koziol A.E.** Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and three component solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. *Journal of molecular structure*, **2007**, 830, 188-197 p.
131. **Kotar-Jordan B., Lenarsic R., Greman M., Smrkolj M., Meden A., Simoncic I., Zupet R., Gnidovec J., Benkic P.** *Isopropanol water solvate of olanzapine*. United States Patent No. 7906642, **2011**.
132. **Roberts – Austen W.C.** Single thermocouple differential thermal analysis. Pieejams internetā: [www.nobadscience.com/therm3.htm](http://www.nobadscience.com/therm3.htm), [atsauce 12.05.2010.]
133. *Handbook of chemistry and physics, 59th edition*, Boca Raton, Florida : CRC Press, **1979**, E146-E147
134. Acros organics mājas lapa, pieejama internetā: [www.acros.be](http://www.acros.be), [atsauce 10.06.2011.]

135. **Fabbiani F.P.A., Allan D.R., David W.I.F., Davidson A.J., Lennie A.R., Parsons S., Pulham C.R., Warren J.E.** High pressure studies of pharmaceuticals: An exploration of the behavior of piracetam. *Crystal Growth and Design*, **2007**, 7(6), 1115-1124 p.
136. **Okumura T., Ishida M., Takayama K., Otsuka M.** Polymorphic transformation of indomethacin under high pressures. *Journal of pharmaceutical sciences*, **2006**, 95(3), 689-700 p.
137. **Jenkins R., Snyder R.L.** *Introduction to X-ray Powder Diffractometry*, New York: John Wiley & Sons, inc., **1996**, 310-316 p.
138. **Pagola S., Benavente A., Raschi A., Romano E., Molina M.A.A., Stephens P.W.** Crystal structure determination of thymoquinone by high-resolution x-ray powder diffraction, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **2003**, 5(2), 24-31 p.
139. **Marsh K. N.,** *Recommended Reference Materials for the Realization of Physicochemical Properties*, Blackwell: Oxford, **1987**.
140. **Martin B., Fyfe W.S.** *Some experimental and theoretical observations of the kinetics of hydration reactions with particular reference to serpentinization*. Elsevier: Amsterdam, **1972**, 202 p.
141. **Bray H.J., Redfern S.A.T.** Kinetics of dehydration of Ca-montmorillonite. *Physical Chemistry of Minerals*, **1999**, 26, 591-600 p.
142. **Wawrzycka-Gorczyca I., Mazur L., Koziol A.E.** 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepine methanol solvate *Acta Cryst.*, **2004**, E60, o69-o71p.
143. *Cambridge structural database (CSD)* - [atsauce 05.06.2011]  
<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/references/>
144. **Stepanovs D., Mishnev A.** Crystal Structure of Flecainide Acetate. *In* : *Riga Technical University 53rd International Scientific Conference*, Riga, Latvia, October 12, 2012. Abstracts. Riga, **2012**, p. 47.

## 1.PIELIKUMS

*1.tabula*

**Darbā izmantotie organisko šķīdinātāji un palīgvielas, to bīstamības raksturojums (R-frāzes) un drošības prasību apzīmējumi (S-frāzes) [149]**

Organiskais šķīdinātājs	R-frāzes	S-frāzes
Acetonitrils	11, 23/24/25	16, 27, 45
Acetons	11, 36, 66, 67	2, 9, 16, 26
Benzilspirts	20/22	26
Butān-1-ols	10, 22, 37/38, 41, 67	7/9, 13, 26, 37/39, 46
Butilacetāts	10, 66, 67	25
Dekan-1-ols	20, 36/38	26, 36/37/39
Dietilēteris	12, 19, 22, 66, 67	9, 16, 29, 33
Dihlormetāns	40	23, 24/25, 36/37
1,2-Dihlorekāns	11, 45, 36/37/38	45, 53
N,N-dimetilformamīds	61, 20/21, 36	53, 45
Dimetilsulfoksīds	36/37/38	26, 37/39
1,4-Dioksāns	11, 19, 36/37, 40, 66	2, 9, 16, 36/37, 46
Etanols	11	20, 23, 16
Etānskābe	10, 35	1/2, 23, 36, 45
Etilacetāts	11, 36	2, 16, 26, 33, 46
Etilformiāts	11, 20/22, 36/37	9, 16, 24, 26, 33
Etilmetilketons	11, 36, 66, 67	9, 16
Formaldehīds	23/24/25, 34, 40, 43	1/2, 26, 36/37/39, 45, 51
Fosfora (V) oksīds		
Glicerīns		26, 36
Heksān-1-ols	22	24/25
Heptān-1-ols	10	24/25
n-Heksāns	11, 38, 48/20, 51/53, 62, 65, 67	9, 16, 29, 33, 36/37, 61, 62
Hloroforms	22, 38, 40, 48/20/22	36/37
Kālija hlorīds		
Metanols	11, 23/24/25, 39/23/24/25	7, 16, 36/37, 45
Metānskābe	10, 35	1/2, 23, 36, 45
Metilacetāts	11, 36, 66, 67	16, 26, 29, 33
2-Metilbutān-1-ols	37, 66	24/25
Nātrija hidroksīds	35	1/2, 26, 37/39, 45
Neorganisko sāļu šķīdumi mitruma nodrošināšanai		
Nonān-1-ols	36, 37, 38	26, 36
Oktān-1-ols	36/38	23
Pentān-1-ols	10, 20, 21, 22, 36, 37, 38	26, 36
Propān-1-ols	11, 36, 67	7, 16, 24, 25, 26
Propān-2-ols (izopropanols)	11, 36, 67	7, 16, 24, 25, 26



Organiskais šķīdinātājs	R-frāzes	S-frāzes
Propānskābe	34	1/2, 23, 36, 45
Sālsskābe	34, 37	1/2, 26, 45
Sērskābe	35	1/2, 23, 36, 45
Tetrahidrofurāns	11, 19, 36/37, 40, 66	2, 9, 16, 36/37, 46
Tetrahlorglekļis	23/24/25, 40, 48/23, 59, 52/53	1/2, 23, 36/37, 45, 59, 61
Toluols	11, 38, 48/20, 63, 65, 67	36/37, 29, 46, 62

**Riska (R) frāžu skaidrojumi:**

- R10 Uzliesmojošs.
- R11 Viegli uzliesmojošs.
- R12 Īpaši viegli uzliesmojošs.
- R19 Var veidot sprādzienbīstamus peroksīdus.
- R20 Kaitīgs ieelpojot.
- R21 Kaitīgs, nonākot saskarē ar ādu.
- R22 Kaitīgs norijot.
- R34 Rada apdegumus.
- R35 Rada smagus apdegumus.
- R36 Kairina acis.
- R37 Kairina elpošanas sistēmu.
- R38 Kairina ādu.
- R40 Kancerogenitāte ir daļēji pierādīta.
- R41 Nopietnu bojājumu draudi acīm.
- R43 Saskaroties ar ādu, var izraisīt paaugstinātu jutīgumu.
- R45 Kancerogēna viela.
- R59 Bīstams ozona slānim.
- R61 Var kaitēt augļa attīstībai.
- R62 Iespējams kaitējuma risks reproduktīvajām spējām.
- R63 Iespējams kaitējuma risks augļa attīstībai.
- R65 Kaitīgs — norijot var izraisīt plaušu bojājumu.
- R66 Atkārtota iedarbība var radīt sausu ādu vai izraisīt tās sprēgāšanu.
- R67 Tvaiki var radīt miegainību un reiboni.
- R20/21 Kaitīgs ieelpojot un nonākot saskarē ar ādu.
- R20/22 Kaitīgs ieelpojot un norijot.
- R23/24/25 Toksisks ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot.
- R36/37 Kairina acis un elpošanas sistēmu.
- R36/38 Kairina acis un ādu.
- R36/37/38 Kairina acis, ādu un elpošanas sistēmu.
- R37/38 Kairina elpošanas sistēmu un ādu.
- R39/23/24/25 Toksisks — būtiski neatgriezeniskas iedarbības draudi ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot.

- R48/20/22 Kaitīgs — ieelpojot un norijot iespējams nopietns kaitējums veselībai pēc ilgstošas iedarbības .
- R48/23 Toksisks — iespējams nopietns kaitējums veselībai pēc ilgstošas iedarbības ieelpojot.
- R51/53 Toksisks ūdens organismiem, var radīt ilglaicīgu negatīvu ietekmi ūdens vidē.
- R52/53 Bīstams ūdens organismiem, var radīt ilglaicīgu negatīvu ietekmi ūdens vidē.

#### **Drošības prasību (S) skaidrojumi:**

- S2 Sargāt no bērniem.
- S7 Uzglabāt cieši noslēgtu.
- S9 Uzglabāt labi vēdināmā vietā.
- S13 Neuzglabāt kopā ar pārtiku vai dzīvnieku barību.
- S16 Sargāt no uguns – nesmēķēt.
- S20 Nedzert un neēst, darbojoties ar vielu.
- S23 Izvairīties no gāzes vai tvaiku, vai aerosolu ieelpošanas (formulējumu nosaka ražotājs).
- S24 Nepieļaut nokļūšanu uz ādas.
- S25 Nepieļaut nokļūšanu acīs.
- S26 Ja nokļūst acīs, nekavējoties tās skalot ar lielu daudzumu ūdens un meklēt medicīnisku palīdzību.
- S27 Nekavējoties novilkt notraipīto apģērbu.
- S29 Aizliegts izliet kanalizācijā.
- S33 Veikt drošības pasākumus, lai pasargātu no statiskās elektrības iedarbības.
- S36 Izmantot piemērotu aizsargapģērbu.
- S45 Ja noticis nelaimes gadījums vai jūtami veselības traucējumi, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja iespējams, uzrādīt marķējumu.
- S46 Ja norīts, nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību un uzrādīt iepakojumu vai marķējumu.
- S51 Izmantot tikai labi vēdināmās telpās.
- S53 Izvairīties no saskares, pirms lietošanas iepazīties ar instrukciju.
- S59 Izmantot ražotāja vai izplatītāja informāciju par vielas reciklēšanu vai reģenerāciju.
- S61 Nepieļaut nokļūšanu vidē. Ievērot īpašos norādījumus vai izmantot drošības datu lapas.
- S62 Ja norīts, neizraisīt vemšanu, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt iepakojumu vai marķējumu.
- S1/2 Turēt noslēgtu un sargāt no bērniem.
- S7/9 Uzglabāt cieši noslēgtu labi vēdināmā vietā.
- S24/25 Nepieļaut nokļūšanu uz ādas un acīs.
- S36/37 Izmantot piemērotu aizsargapģērbu un aizsargcimodus.
- S37/39 Izmantot aizsargcimodus un acu vai sejas aizsargu.
- S36/37/39 Izmantot piemērotu aizsargapģērbu, aizsargcimodus un acu vai sejas aizsargu.

## 2. PIELIKUMS

### Flekainīda bāzes bezūdens formas I<sub>p</sub> kristāliskās struktūras informācija (\*.cif datnes saturs)

Rp = 10.777 Rwp = 14.461 Re = 3.582 GOF = 4.037 (RF FIT) Rp' = 16.583 Rwp' = 20.395 Re' = 5.052 DW = 0.197 R-structure factor = 9.193 R

Bragg factor = 10.619

data\_global

#=====

\_audit\_creation\_method expo2009

\_symmetry\_space\_group\_name\_H-M p 21 21 2'

\_cell\_length\_a 27.883(12)  
\_cell\_length\_b 13.778(4)  
\_cell\_length\_c 9.979(3)  
\_cell\_angle\_alpha 90.000  
\_cell\_angle\_beta 90.000  
\_cell\_angle\_gamma 90.000

loop\_

\_atom\_site\_type\_symbol  
\_atom\_site\_label  
\_atom\_site\_fract\_x  
\_atom\_site\_fract\_y  
\_atom\_site\_fract\_z  
\_atom\_site\_U\_iso\_or\_equiv  
\_atom\_site\_occupancy  
\_atom\_site\_adp\_type

C	C1	0.624(15)	0.60(2)	0.80(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C2	0.58(2)	0.55(3)	0.74(8)	0.038	1.000000	Uiso
N	N1	0.62(3)	0.63(5)	0.94(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C3	0.54(2)	0.63(4)	0.75(11)	0.038	1.000000	Uiso
C	C4	0.58(3)	0.70(5)	0.95(7)	0.038	1.000000	Uiso
C	C5	0.53(2)	0.66(4)	0.89(11)	0.038	1.000000	Uiso
C	C6	0.67(2)	0.53(2)	0.78(6)	0.038	1.000000	Uiso
N	N2	0.71(2)	0.58(3)	0.78(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C7	0.728(1)	0.64(2)	0.90(3)	0.038	1.000000	Uiso
O	O1	0.712(12)	0.61(4)	1.01(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C8	0.816(12)	0.83(2)	0.81(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C9	0.774(12)	0.78(2)	0.82(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C10	0.855(13)	0.81(2)	0.89(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C11	0.773(1)	0.69(2)	0.90(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C12	0.852(1)	0.731(14)	0.98(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C13	0.812(1)	0.67(2)	0.98(3)	0.038	1.000000	Uiso
O	O2	0.737(15)	0.79(2)	0.74(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C14	0.72(2)	0.89(2)	0.72(7)	0.038	1.000000	Uiso
C	C15	0.678(8)	0.89(2)	0.61(2)	0.038	1.000000	Uiso
O	O3	0.891(1)	0.71(2)	1.06(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C16	0.886(13)	0.67(3)	1.19(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C17	0.927(1)	0.596(15)	1.21(2)	0.038	1.000000	Uiso
F	F1	0.65(2)	0.81(2)	0.63(6)	0.038	1.000000	Uiso
F	F2	0.650(11)	0.96(2)	0.62(6)	0.038	1.000000	Uiso
F	F3	0.70(2)	0.88(4)	0.49(4)	0.038	1.000000	Uiso
F	F4	0.94(2)	0.57(3)	1.09(3)	0.038	1.000000	Uiso
F	F5	0.961(1)	0.64(3)	1.28(5)	0.038	1.000000	Uiso
F	F6	0.91(2)	0.52(2)	1.28(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C18	0.623(10)	0.62(3)	0.37(3)	0.038	1.000000	Uiso
N	N3	0.60(2)	0.70(4)	0.31(6)	0.038	1.000000	Uiso
C	C19	0.59(2)	0.54(2)	0.42(6)	0.038	1.000000	Uiso
C	C20	0.57(2)	0.75(3)	0.41(8)	0.038	1.000000	Uiso
C	C21	0.55(2)	0.59(5)	0.53(6)	0.038	1.000000	Uiso
C	C22	0.53(2)	0.67(5)	0.47(6)	0.038	1.000000	Uiso
C	C23	0.658(9)	0.57(6)	0.27(3)	0.038	1.000000	Uiso
N	N4	0.707(12)	0.54(2)	0.34(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C24	0.723(8)	0.583(12)	0.45(3)	0.038	1.000000	Uiso
O	O4	0.71(2)	0.56(3)	0.56(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C25	0.784(8)	0.82(2)	0.35(4)	0.038	1.000000	Uiso
C	C26	0.750(7)	0.741(13)	0.36(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C27	0.827(7)	0.81(2)	0.42(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C28	0.760(7)	0.660(10)	0.44(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C29	0.837(5)	0.727(12)	0.49(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C30	0.805(8)	0.651(11)	0.50(3)	0.038	1.000000	Uiso
O	O5	0.706(8)	0.75(2)	0.31(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C31	0.70(2)	0.76(2)	0.16(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C32	0.679(8)	0.86(2)	0.13(2)	0.038	1.000000	Uiso
O	O6	0.881(6)	0.72(2)	0.55(3)	0.038	1.000000	Uiso
C	C33	0.886(11)	0.69(3)	0.69(2)	0.038	1.000000	Uiso
C	C34	0.929(6)	0.618(13)	0.70(2)	0.038	1.000000	Uiso
F	F7	0.632(7)	0.85(4)	0.11(5)	0.038	1.000000	Uiso
F	F8	0.69(2)	0.92(2)	0.24(4)	0.038	1.000000	Uiso
F	F9	0.701(12)	0.90(4)	0.02(4)	0.038	1.000000	Uiso
F	F10	0.92(2)	0.55(2)	0.78(4)	0.038	1.000000	Uiso
F	F11	0.94(2)	0.58(3)	0.57(2)	0.038	1.000000	Uiso
F	F12	0.968(8)	0.67(2)	0.73(6)	0.038	1.000000	Uiso

Promocijas darbs ”**Latvijas rūpniecībai aktuālu farmaceitiski aktīvo vielu kristālsolvāti**”  
izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Kaspars Veldre

Paraksts: \_\_\_\_\_ / K.Veldre /

2012. gada 28. novembrī

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai:

Zinātniskais vadītājs: Dr. ķīm., asoc. prof., Andris Actiņš

Paraksts: \_\_\_\_\_ / A.Actiņš /

2012. gada 28. novembrī

Darbs iesniegts LU Ķīmijas nozares promocijas padomē \_\_\_\_\_

Paraksts: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /

Darbs aizstāvēts Promocijas padomes sēdē :

\_\_\_\_\_ protokols Nr. \_\_\_\_\_

Padomes sekretāte: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /