



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE



Sanita Skladova

**FĀŽU LĪDZSVARU UN FĀŽU PĀREJU KINĒTIKAS
PĒTĪŠANAS METOŽU PILNVEIDOŠANA PĒC
POLIMORFISMA DAUDZVEIDĪGUMA ATŠĶIRĪGU
AKTĪVO FARMACEITISKO VIELU IZPĒTES CIKLĀ**

Promocijas darbs

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr. chem., assoc. prof. Andris Actiņš

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā no 2007. līdz 2011. 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.



Darba raksturs: promocijas darbs ķīmijas nozarē fizikālās ķīmijas apakšnozarē.

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. chem., asoc. prof. Andris Actiņš

Darba recenzenti:

- 1) Dr. habil. chem., asoc. prof. Valdis Kaļķis, Latvijas Universitātē;
- 2) Dr. chem., asoc. prof. Māris Turks, Rīgas Tehniskā universitātē;
- 3) Dr. chem. Ronalds Zemribo, Latvijas Organiskās sintēzes institūts.

Promocijas darba aizstāvēšana paredzēta Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē 2012. gada 26. aprīlī Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē Kr. Valdemāra ielā 48.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā O. Kalpaka bulvārī 4.

SATURS

SAĪSINĀJUMI.....	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. Fāzes.....	12
1.2. Cietfāzes.....	13
1.2.1. Cietfāžu atšķirības un to ietekme uz fizikālajām, ķīmiskajām, farmaceutiskajām un biofarmaceutiskajām īpašībām	13
1.2.2. Cietfāžu stabilitāte.....	15
1.2.3. Procesa inducētās cietfāžu pārejas	17
1.3. Cietfāžu iegūšana	19
1.3.1. Cietfāžu meklējumi	19
1.3.2. Termodinamiskie un kinētiskie pamatprincipi	19
1.3.3. Pārskats par cietfāžu iegūšanas metodēm	24
1.3.4. Kritiskie parametri cietfāžu kristalizācijā.....	25
1.4. Fāžu pāreju kinētika.....	26
1.5. Cietfāžu analīzes metodes.....	28
1.5.1. Rentgendifraktometrija.....	30
1.5.2. Svārstību spektroskopija.....	33
1.5.3. Kodolu magnētiskās rezonanses spektroskopija	37
1.5.4. Mikroskopija	37
1.5.5. Termiskās metodes.....	38
1.5.6. Kombinētās analīzes metodes	39
1.6. Pētāmie objekti	40
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	44
2.1. Izejmateriāls.....	44
2.2. Cietfāžu raksturošanas metodes.....	44
2.2.1. Pulvera rentgendifraktometrija.....	44
2.2.2. Diferenciāli skanējošā kalorimetrija.....	44
2.2.3. Termogravimetriskā analīze	45
2.2.4. Infrasarkanā spektroskopija.....	45
2.2.5. Gāzu hromatogrāfija.....	45
2.2.6. Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija.....	47
2.2.7. Karla Fišera titrēšana.....	49
2.2.8. Hlorūdeņraža satura noteikšana ar titrimetrijas metodi.....	49

2.3. Kristālisko modifikāciju maisījuma kvantitatīvās rentgendifraktometriskās analīzes metožu izstrāde.....	50
2.3.1. Tegafūra α un β modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa.....	50
2.3.2. Termodinamiski stabilās polimorfās formas (β tegafūrs) mazu daudzumu piemaisījumu noteikšana pie metastabilās formas (α tegafūrs).....	50
2.4. Polimorfo formu fāžu līdzsvāri; gaisa mitruma, daļiņu izmēru un <i>n</i> -alkilspirtu tvaika parciālsplēdiena ietekme uz fāžu pārejas dinamiku	52
2.4.1. Tegafūra polimorfo formu līdzsvāra temperatūru noteikšana.....	52
2.4.2. Daļiņu izmēra ietekme uz tegafūra α un β formu fāžu pārejas līdzsvāru.....	53
2.4.3. Gaisa mitruma ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu ..	54
2.4.4. <i>n</i> -Alkilspirtu tvaika parciālsplēdiena ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu	55
2.5. Henodezoksiholskābes fāžu pāreju kinētikas modelēšana.....	55
2.6. Pimobendāna polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana	57
2.7. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana un fāžu līdzsvāri	60
2.7.1. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana	60
2.7.2. Afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātu stabilitātes pētījumi.....	62
2.7.3. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu stabilitātes pētījumi	64
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	65
3.1. Kristālisko modifikāciju maisījuma kvantitatīvās rentgendifraktometriskās analīzes metožu izstrāde.....	65
3.1.1. Tegafūra α un β modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa.....	65
3.1.2. Termodinamiski stabilās polimorfās formas (β tegafūrs) mazu daudzumu noteikšana pie metastabilās formas (α tegafūrs)	75
3.2. Polimorfo formu fāžu līdzsvāri; daļiņu izmēru, gaisa mitruma un šķīdinātāju tvaika parciālsplēdiena ietekme uz fāžu pāreju dinamiku.....	79
3.2.2. Daļiņu izmēra ietekme uz tegafūra α un β formu fāžu pārejas līdzsvāru.....	84
3.2.3. Gaisa mitruma ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu ..	87
3.2.4. <i>n</i> -Alkilspirtu tvaika parciālsplēdiena ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu	90
3.3. Henodezoksiholskābes fāžu pāreju kinētikas modelēšana.....	95

3.4. Pimobendāna polimorfisms un pseidopolimorfisms.....	110
3.5. Afobazola dihidrogēnlorīda polimorfisms un pseidopolimorfisms.....	130
SECINĀJUMI	146
LITERATŪRAS SARAKSTS	149
PUBLIKĀCIJU KOPIJAS	161

SAĪSINĀJUMI

AFV	aktīvā farmaceutiskā viela/ aktīvās farmaceutiskās vielas
CDCA	henodezoksiholskābe
DMAK	Džonsona-Mela-Avrāmi-Kolmogorova (<i>Johnson-Mehl-Avrāmi-Kolmogorov, angļu val.</i>)
DMSO	dimetilsulfoksīds
DSK	diferenciāli skanējošā kalorimetrija
DTA	diferenciāli termālā analīze
FDA	<i>Food and Drug Administration, angļu val.</i> (Pārtikas un Zāļu Aģentūra, ASV)
ICH	<i>International Conference on Harmonization, angļu val.</i> (Starptautiskā Saskaņošanas Konference)
IEM	izkliedēto elektronu mikroskopija
IS	infrasarkanā spektroskopija
KMR	kodolu magnētiskā rezonanse
PGM	polarizētās gaismas mikroskopija
Ph.Eur.	Eiropas farmakopeja
PRD	pulvera rentgendifraktometrija
RM	relatīvais mitrums
TG	termogravimetrija
UV	ultravioletās gaismas spektroskopija

IEVADS

Galvenais uzņēmuma konkurētspējas priekšnoteikums farmaceitiskajā industrijā, kas ir biznesa nozare ar vienām no augstākajām kvalitātes un stingrākajām reglamentējošajām prasībām, ir tā spēja saražot noteiktas kvalitātes produktu [1]. Tomēr ražotājiem nav viegli sasniegt nepieciešamo produktu kvalitāti, un ir novērtēts, ka 5-10% no farmaceitisko produktu sērijām ir jāpārstrādā vai jāutilizē, jo tās neatbilst specifikācijās noteiktajām kvalitātes prasībām [2]. FDA (*USA Food and Drug Administration, angļu val.*) apkopotie rezultāti liecina, ka farmaceitiskie uzņēmumi no budžeta 25% tērē pētniecības un ražošanas izmaksām, 15% – brāķa produktu un iekārtu utilizācijai. Produktu atkritumi sastāda līdz pat 50%. Šie dati liecina, ka produktu kvalitāte tiek sasniegta ar lieliem finansiāliem ieguldījumiem, bet ražošanas efektivitāte ir maza. Tādēļ farmaceitiskajā industrijā gan attīstība, gan jaunu produktu izstrāde ir lēna, un atsevišķu zāļu pieprasījums ir lielāks nekā iespējams saražot. Tāpēc nemitīgi tiek domāts, kā optimizēt izstrādes procesus un ražošanu padarīt vēl efektīvāku, un, lai to realizētu, nepieciešams labi pārzināt ražošanas gaitā notiekošos procesus [3].

Tēmas aktualitāte

Mūsdienās zināšanām par cietvielu īpašībām un polimorfo formu identificēšanu ir kritiska nozīme zāļu izstrādes pirmsklīnisko pētījumu stadijā biofarmaceutiskās iedarbības, augošo produkcijas kvalitātes prasību, kā arī intelektuālā īpašuma dēļ. Šobrīd jauns zāļu izstrādes virziens – polimorfo formu meklējumi, kas nodrošina vispārēju pārskatu par iespējamajām vielas polimorfajām formām, ir aktuāla un potenciāla tehnoloģija. Zāļu vielu dažādu cietfāžu atklāšana un raksturošana ļauj izvēlēties ražošanai polimorfo formu ar piemērotāko kritisko īpašību salikumu.

Principiāli jaunu aktīvo farmaceitisko vielu (AFV) ieviešanai Latvijā trūkst finanšu resursu, tāpēc pastāv iespēja ar agrāk patentētām AFV veidot jaunus oriģinālproduktus, patentējot jaunas kristāliskās formas, kā arī to iegūšanas metodes. Lai to realizētu, ir jāveic zināšanu ietilpīgi sistemātiski pētījumi. Tāpat pētījumi ir nepieciešami jaunu kvalitātes kontroles metožu izstrādei un pilnveidošanai, it īpaši tādu metožu, kas skar mikroaudzumu noteikšanu. Tā kā zāļu kvalitāti nosaka gan iespējamās izmaiņas to ražošanā, gan glabāšanas un transportēšanas apstākļi, tas rada nepieciešamību pētīt iespējamo fāžu pāreju kinētiku mainīgas vides apstākļos, tajā skaitā arī fāžu pāreju kinētiku šīs vides ilgstošas iedarbības rezultātā. Visas minētās farmācijas ķīmijas aktualitātes ir risinātas promocijas darbā.

Darba mērķis

Darba mērķis ir attīstīt fāžu līdzsvaru un fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metodes, kā arī veikt AFV jaunu kristālisko formu meklējumus un to fāžu pāreju pētījumus, izvēloties pēc polimorfisma daudzveidīguma dažādas sarežģītības pakāpes analizējamus objektus:

- solvātus un hidratētus neveidojošu AFV (tegafūrs);
- izostrukturālu solvātu un desolvātu veidojošu AFV (henodezoksiholskābe);
- dažādus polimorfus un pseidopolimorfus (hidrātu, solvātus un izostrukturālos hidratētus un solvātus) veidojošas jaunas, līdz šim nepētītas vai maz pētītas AFV (pimobendāns un afobazola dihidrogēnhlorīds).

Mērķa sasniegšanai izvirzīti vairāki **darba uzdevumi**:

- izstrādāt kvantitatīvu pulvera rentgendifraktometrisko analīzes metodi fāžu satura kvantificēšanai un termodinamiski stabilās kristāliskās formas mazu daudzumu kā piemaisījumu pie metastabilās kristāliskās formas noteikšanas metodiku, par modeļvielu izmantojot tegafūra α un β modifikāciju maisījumu;
- noteikt daļiņu izmēru, kristālu aizmetņu daudzuma, gaisa relatīvā mitruma un organisko šķīdinātāju tvaika relatīvā spiediena ietekmi uz solvātus neveidojošu kristālisko formu fāžu pārejas kinētiku un aprobēt polimorfo formu savstarpējo līdzsvara temperatūru noteikšanas metodes, kā modeļvielu izmantojot tegafūra kristāliskās formas;
- iegūt henodezoksiholskābes kristāliskās formas un veikt to fāžu pāreju kinētikas pētījumus paaugstinātas temperatūras un gaisa relatīvā mitruma apstākļos un izstrādāt kinētisko modeli fāžu pāreju dinamikas aprakstīšanai;
- veikt pimobendāna un afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu meklējumus, raksturot iegūtās kristāliskās formas ar fizikāli-ķīmiskajām pētīšanas metodēm un veikt to stabilitātes pētījumus.

Darba zinātniskā novitāte:

- atrasta līdz šim neaprakstīta bezsolvāta kristālisko formu fāžu pāreju kinētikas atkarība no gaisa relatīvā mitruma un šķīdinātāja tvaika parciālspiediena;
- ieviests jauns fāžu pāreju kinētiskais modelis un matemātiskie vienādojumi; lai noteiktu fāžu pāreju ātruma konstantes, šo vienādojumu risināšanai pielietotas skaitliskās metodes, tās kombinējot ar daudzparametru optimizācijas metodi;
- termodinamiski stabilās polimorfās formas mazu daudzumu piemaisījumu noteikšana pie metastabilās formas;

- izskaidrota cietfāžu pāreju nepilnīgas norises parādība;
- izstrādāta un patentēta jauna AFV pimobendāna sintēzes metode;
- izstrādātas un iesniegtas patentēšanai AFV afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu iegūšanas metodes.

Darba praktiskā nozīme

- Izstrādāto termodinamiski stabilās kristāliskās formas mazu daudzumu kā piemaisījumu pie metastabilās formas noteikšanas metodi un fāžu kvantificēšanas metodiku ir ērti izmantot AFV kvalitātes kontrolei.
- Sistemātiski pētījumi par dažādu fizikālo faktoru ietekmi uz kristālisko formu fāžu pāreju dinamiku ļauj prognozēt zāļu vielu fāžu pārejas ražošanas cikla un glabāšanas laikā.
- Jaunu kinētisko modeļu izveidošana šo fāžu pāreju modelēšanai, izmantojot skaitliskās risināšanas metodes, kā arī fāžu līdzsvara apstākļu noteikšanas metožu aprobācija atvieglo AFV kristālisko formu stabilitātes apgabalu noteikšanu.
- Atrastās jaunās, patentspējīgās AFV pimobendāna un afobazola dihidrogēnhlorīda kristāliskās formas ir paredzētas ieviest ražošanā Latvijas farmaceitiskajos uzņēmumos; noteikti potenciāli komerciālo polimorfo formu optimālie glabāšanas apstākļi.

Pētījuma rezultātu aprobācija

Pētījuma galvenais saturs apkopots piecos zinātniskajos rakstos, vienā patentā un patentpieteikumā. Pētījumu rezultāti prezentēti četrās starptautiskajās zinātniskās konferencēs un publicētas četras konferenču tēzes.

Zinātniskās publikācijas:

1. **Petkune, S., Actiņš, A.** Tegafūra α - un β -modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa ilgstošas glabāšanas apstākļos. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 2009, Nr. 1, 42.-53. lpp.
2. **Bobrovs, R., Petkune, S., Actiņš, A.** Tegafūra polimorfo formu fāžu līdzsvari, gaisa mitruma un daļiņu izmēra ietekme uz α - un β -formu savstarpējo pāreju. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 2010, Nr. 1, 3.-16. lpp.

3. **Petkune, S., Actins, A.** Modelling phase transition kinetics of chenodeoxycholic acid with the Runge-Kutta method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010, vol. 53, N 1, pp. 7-14.
4. **Petkune, S., Bobrovs, R., Actiņš, A.** Organic solvents vapor pressure and relative humidity effects on the phase transition rate of α and β forms of tegafur. *Pharmaceutical Development and Technology*, posted online on June 3, 2011, DOI: 10.3109/10837450.2011.565346, pp. 1-7.
5. **Petkune, S., Bobrovs, R., Actiņš, A.** Determination of trace amounts of β tegafur in commercial α tegafur by powder X-ray diffractometric analysis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, vol. 63, N 9, pp.1136-1140.

Patents:

Boeren, M.M.M., Paridaans, R.J., Petkune, S., Lysis, V., Muceniece, D. *Crystalline Pimobendan, process for the preparation thereof, pharmaceutical composition and use.* US 20110152283, 23.06.2011; EP 2338493, 29.06.2011.

Patentpieteikums:

Ацтиньш, А., Аузиньш Р., Петкуне С. *Полиморфные формы 5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио]бензимидазол дигидрохлорида и способы их получения.* EA 20110068, 30.12.2011; **Actins, A., Auzins, R., Petkune, S.** *Polymorphic forms of 5-ethoxy-2-[2-(morpholino)-ethylthio]benzimidazole dihydrochloride and processes for their preparation.* EP 10163962.

Konferenču tēzes:

1. **Petkune, S., Actins, A.** Modelling phase transition kinetics of chenodeoxycholic acid with the Runge–Kutta method. **In:** *11th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry*, Innsbruck, Austria, February 7-10, 2010. Workbook. Innsbruck: Theological Faculty, University of Innsbruck, 2010, PO 14, p. 87.
2. **Petkune, S., Bobrovs, R., Actiņš, A.** Crystallization and solid-state characterization of afobazole dihydrochloride polymorphs. **In:** *Balticum Organicum Syntheticum 2010*, Riga, Latvia, June 27-30, 2010. Program and abstracts. Riga: Latvijas Organiskās sintēzes institūts, 2010, p. 59.
3. **Petkune, S., Bobrovs, R., Actiņš, A.** The solvent partial vapour pressure effect on phase transition rates of α - and β -forms of tegafur. **In:** *9th Conference on Solid State*

Chemistry, Prague, Czech Republic, September 10-15, 2010. Book of abstract. Ed. by Demel, J., Grygar, T.M., Prague, 2010, p. 225.

4. **Petkune, S., Bobrovs, R., Actiņš, A.** X-ray Diffractometric Determination of Micro Amounts of β Tegafur in the α and β Polymorph Mixture. *In: 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy*, Dubai, UAE, February 07-10, 2011. Current Medicinal Chemistry. Special Issue. Abstracts. Dubai, 2011, PO-163, p. 196.

Pateicība

Autore izsaka vislielāko pateicību zinātniskā darba vadītājam Dr. chem., asoc. prof. Andrim Actiņam par atbalstu un sniegtajām zināšanām; paldies Raitim Bobrovam un Agrim Bērziņam par sadarbību promocijas darba tapšanā.

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

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Fāzes

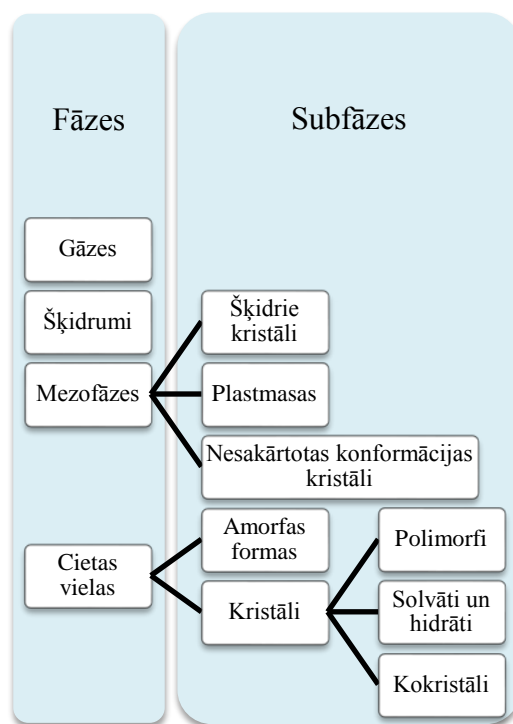
Vai nu viena veida molekulas, vai maisījums no dažādām molekulām var sakārtoties dažādās makroskopiskās formās ar atšķirīgiem enerģētiskajiem līmeņiem. Šīs makroskopiskās formas, kas ir homogēnas gan pēc ķīmiskā sastāva, gan fizikālā stāvokļa, tiek sauktas par fāzēm [4; 5]. Fāzēm ir stingri noteikta fizikālā robeža vai virsma, kā arī noteikts lielums vai apjoms, kurā fāze ir homogēna [6]. Fāzes ir viena no nozīmīgākajām tēmām farmaceutiskajās zinātnēs sekojošu iemeslu dēļ:

1. Fāzes ir molekulu makroskopiski stāvokļi. Praksē molekulas bieži tiek izmantotas fāžu veidā, tāpēc fāžu īpašībām vienmēr ir būtiska nozīme.

2. Ja molekulas apvienojas lielākos agregātos dažādos veidos, tas ir, ar atšķirīgiem starpmolekulārajiem attālumiem vai molekulu orientāciju, veidojas atšķirīgas fāzes ar atšķirīgiem enerģētiskajiem līmeņiem. Šīs enerģijas starpības parasti rada farmaceutiski nozīmīgu ietekmi uz savienojuma fizikāli-ķīmiskajām īpašībām, ieskaitot šķīdību, biopieejamību un stabilitāti.

3. Tā kā starpmolekulārās mijiedarbības, kas nosaka fāžu veidošanos, parasti ir daudz vājākas nekā iekšmolekulārās saites, fāzes stāvokļa maiņa jeb fāžu pāreja parasti nerada izmaiņas molekulu ķīmiskajā sastāvā. Tas dod iespēju manipulēt ar fāzēm un to pārejām, lai sasniegtu vēlamu mērķi, nesagraujot savienojuma struktūru.

Gāzes, šķīdumi un cietas vielas ir biežāk sastopamās fāzes. Mezofāzes ir starpstāvokļi starp kristālisku un šķidru stāvokli, tāpēc mezofāzēm raksturīgas gan šķīdumu, gan cietu vielu īpašības. Mezofāzes tiek klasificētas kā ceturrtā fāžu grupa un apvieno sevī šķidros kristālus, plastmasas un nesakārtotas konformācijas kristāli (*condis crystals, angļu val.*) [4]. Mezofāzēm un cietām fāzēm ir raksturīgas atšķirīgas subfāzes (skat. 1.1. att.).



1.1. att. Biežāk sastopamo fāžu un subfāžu klasifikācija [4]

Atšķirības starp fāzēm var pētīt no dažādiem aspektiem: starpmolekulārā attāluma, molekulārajām kustībām, molekulārā sakārtojuma, potenciālās enerģijas stāvokļa. Parasti fāžu atšķirības ir progresējošas: jo lielāks starpmolekulārais attālums, jo komplicētākas ir molekulārās svārstības un molekulārais sakārtojums, kas, savukārt, rada potenciālās enerģijas atšķirības. Tāpēc enerģijas atšķirības ir raksturīga pazīme fāžu diferencēšanai.

1.2. Cietfāzes

1.2.1. Cietfāžu atšķirības un to ietekme uz fizikālajām, ķīmiskajām, farmaceitiskajām un biofarmaceutiskajām īpašībām

Cietvielas ir biežāk sastopamās fāzes farmaceitiskajā praksē, jo gan daudzas AFV un to starpprodukti, gan arī zāļu gatavās formas – tabletes un kapsulas, ir cietā stāvoklī.

Cietvielas pēc to molekulārā sakārtojuma var klasificēt divos subfāžu veidos – kristāliskajās formās, kurās molekulas ir sakārtotas noteiktā, periodiski atkārtojošā kārtībā, kas sastāv no elementāršūnām, un ko sauc par kristālrežģi; un amorfajās formās, kurās nav noteiktas garas virknes kārtības [7; 8]. Polimorfī kristālrežģī satur tikai viena ķīmiskā savienojuma molekulas, tāpēc viena cietvielas dažādu polimorfo formu kristālrežģi var veidoties divējādi: nekustīgas molekulas ar specifisku konformāciju var tikt savietotas

dažādos sakārtojumos (sakārtojuma polimorfisms), kā arī elastīgas molekulas ar atšķirīgu konformāciju var tikt sakārtotas dažādos sakārtojumos (konformācijas polimorfisms) [8].

Kristāliskas vielas var eksistēt vairākās subfāzēs, tādās kā polimorfi, solvāti, hidrāti un kokristāli [9]. Pseudopolimorfi ir kristālisku cietvielu adukti, kas satur šķīdinātāja molekulas stehiometriskā vai nestehiometriskā daudzumā (solvāti un hidrāti). Farmaceutiskajā vidē pseudopolimorfi parasti veidojas no divu ķīmisko savienojumu molekulām – viena ir AFV, bet otra var būt vai nu organisks šķīdinātājs, vai ūdens. Solvātus pēc to struktūras iedala vairākās grupās. Izolētajos solvātos starp šķīdinātāja molekulām nav tiešas saskares, jo tās ir atdalītas ar vielas molekulām. Kanāla tipa solvātos šķīdinātāja molekulas kristālrežģī veido nepārtrauktu ķēdi. Atsevišķos gadījumos šādi solvāti var uzņemt papildus daudzumu šķīdinātāja nestehiometriskā daudzumā (paplašināto kanālu solvāti). Tāpat arī šķīdinātājs kristālrežģī var veidot divdimensionālu struktūru (planāri solvāti). Desolvatēts solvāts parasti veidojas, desolvatējoties kanālu tipa solvātam, kā rezultātā kristāliskā struktūra saglabājas praktiski nemainīga. Desolvatētie solvāti ir mazāk sakārtoti kā to kristāliskie līdzinieki, un tos ir sarežģīti raksturot, jo analītiskie pētījumi liecina, ka desolvatētie solvāti ir nesolvatētas formas, bet patiesībā tiem ir tā solvatētā kristāla struktūra, no kura tie tika iegūti. Kristāliskas cietvielas aduktu ar citu kristālisku cietvielu sauc par kokristālu [10]. Arī katram solvātam, hidrātam un kokristālam var būt polimorfās formas.

Hidrāti ir biežāk sastopamie solvāti. Daudzas AFV veido hidrātus, jo ūdens molekulai ir mazs izmērs un tai ir tieksme veidot spēcīgu ūdeņraža saišu tīklu [11]. Hidrātu veidošanās stabilizē kristālisko struktūru, pateicoties ūdeņraža saišu tīklam kristālrežģī, tāpēc hidrāti ir stabilākās formas ūdens vidē (zem dehidratēšanās temperatūras). Daudzi hidrāti ir stabili arī gaisa atmosfērā, tāpēc tos bieži izvēlas par komerciālo formu, lai izvairītos no bezūdens formu hidratācijas zāļu ražošanas procesā, taču jāņem vērā, ka vienmēr pastāv dehidratēšanās risks [12]. Hidratācijas un dehidratācijas pētījumi ir viena no svarīgākajām jaunas aktīvās substances pētījuma daļām.

Amorfās fāzes var veidoties vai nu fizikālu manipulāciju rezultātā, vai arī tā ir savienojuma raksturīgā daba [13]. Amorfa fāze parasti ir forma ar vislielāko šķīšanas ātrumu, taču tā ir arī visnestabilākā forma. Pēdējo gadu tendence jaunajām AFV kļūt arvien mazāk šķīstošām ir veicinājusi metastabīlo formu izmantošanu gatavo zāļu formu ražošanā, kā rezultātā ir attīstījies jauns pētīšanas virziens: metastabīlo formu stabilizēšana [14]. Fizikālās stabilitātes problēmas ir galvenais šķērslis amorfo AFV gatavo formu izstrādē [15]. Neskatoties uz to, ka metastabīlās formas var būt stabīlas pie maza gaisa relatīvā mitruma to uzglabāšanas laikā, nonākot organismā, tās var ātri pārvērsties par citu stabīlāko formu, jo šķīdinātāja inducētas cietfāžu pārejas kinētika ir ātrāka nekā atbilstošā cietas fāzes-cietas fāzes

pāreja. Tāpēc amorfās fāzes un metastabīlo formu labās šķīšanas priekšrocības ne vienmēr var tikt izmantotas [16].

Tā kā polimorfi savstarpēji atšķiras ar molekulāro sakārtojumu, katram polimorfam ir atšķirīgs arī potenciālās enerģijas līmenis, tāpēc vienas AFV kristāliskajām formām var būt atšķirīgas fizikāli-ķīmiskās īpašības, kas, savukārt, var ietekmēt šīs AFV farmakoloģisko iedarbību [17]. Dažas no šīm īpašībām ir apkopotas tabulā.

1.1. tabula

Fizikālās īpašības, kas var būt atšķirīgas dažādām cietfāzēm [8]	
Sakārtojuma īpašības	Elementāršūnas tilpums (tikai kristāliskajām formām), blīvums, refrakcijas indekss, higoskopiskums
Termodinamiskās īpašības	Kušanas temperatūra, entalpija, entropija, brīvā enerģija, šķīdība
Spektroskopiskās īpašības	Elektronu pārejas (UV-redzamās gaismas spektrs), svārstību pārejas (IS un Ramana spektrs), rotācijas pārejas (tālais IS vai mikroviļņu spektrs), kodola spinu pārejas (KMR spektrs)
Kinētiskās īpašības	Disociācijas ātrums, cietfāžu reakciju ātrums, stabilitāte
Virsmas īpašības	Virsmas brīvā enerģija, virsmas spraigums, kristāla ģeometriskā forma
Mehāniskās īpašības	Cietība, stiepes robežspriegums

Ja šķīšanas un/vai disociācijas ātrums ir atkarīgs no cietfāzes formas, tas ietekmē AFV biopieejamību [18]. Atšķirības mehāniskajās īpašībās ietekmē zāļu tabletēšanu, piemēram, paracetamola gadījumā ir iespējama polimorfās formas II tieša kompresija, kamēr formas I tabletēšanā nepieciešams izmantot saistvielas [19]. Nozīmīga cietvielu īpašība ir stabilitāte, kas nosaka, vai farmaceitiskos produktus varēs uzglabāt ilgstošā periodā bez izmaiņām to cietfāzes formā. Taču svarīga ir ne tikai fizikālā, bet arī ķīmiskā stabilitāte. Ķīmiskā reaģētspēja dažādām formām var būt atšķirīga, un dažkārt noteiktu cietfāzes formu var izmantot vēlamās reakcijas veicināšanai vai pretēji – novēršanai [20].

1.2.2. Cietfāžu stabilitāte

No termodinamiskā viedokļa tikai viens polimorfs ir stabils noteiktā temperatūrā konstantā spiedienā, izņemot divu polimorfo formu līdzsvara apstākļus. Stabilākajam polimorfam ir zemākā Gibbsa enerģija, tvaika spiediens, termodinamiskā aktivitāte, šķīdība un disociēšanas pakāpe.

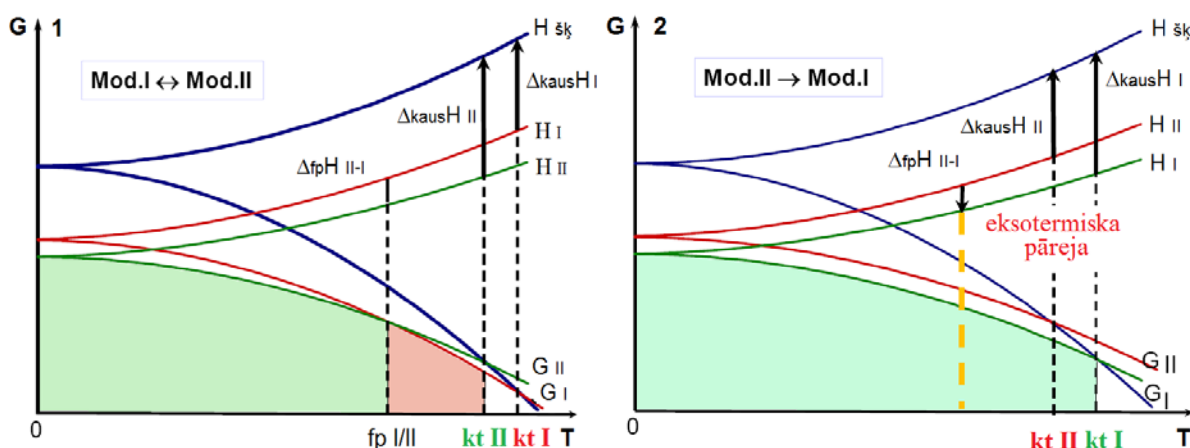
Cietvielu relatīvo termodinamisko stabilitāti un fāžu pāreju virzošo spēku nosaka Gibbsa potenciāls (ΔG):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (1.1)$$

kur H ir entalpija, T ir temperatūra, S ir entropija.

Relatīvo stabilitāti nosaka ΔG algebriskā zīme; ja tā ir negatīva, fāžu pāreja ir patvaļīga un norit tik ilgi, līdz samazinās sistēmas brīvā enerģija [8].

Pēc atšķirībām termodinamiskajās īpašībās polimorfus iedala enantiotropos un monotropos – atkarībā no tā, vai vienas formas pāreja par otru formu ir atgriezeniska vai neatgriezeniska. Gibbsa brīvās enerģijas (G) līkne atkarībā no temperatūras (T) enantiotropai sistēmai ir redzama 1.2. attēlā, un tā sniedz pilnīgu informāciju par divu polimorfu stabilitātes attiecībām [22].



1.2. att. Gibbsa brīvās enerģijas atkarība no temperatūras enantiotropai (1) un monotropai (2) sistēmai [22]. G ir Gibbsa (brīvā) enerģija, H ir entalpija, T ir temperatūra, apakšraksts I, II un $šk$ atbilst attiecīgi polimorfam I, polimorfam II un šķidrajai fāzei, $\Delta_{fp}H$ ir fāžu pārejas entalpija, $\Delta_{kaus}H$ ir kušanas entalpija, kt ir kušanas temperatūra

Enantiotropi saistītu polimorfu (I, II) Gibbsa enerģijas līknes krustojas fāžu pārejas punktā T_{fp} (fāžu pārejas temperatūra), kas ir zem par abu formu kušanas temperatūrām $kt I$ un $kt II$ un kurā starp abiem polimorfem var notikt atgriezeniska pāreja. Polimorfa kušanas temperatūru (kt) definē kā pie kuras polimorfa Gibbsa enerģijas izobāra krustojas ar šķidrās fāzes Gibbsa enerģijas izobāru. Fāžu pārejas temperatūrā (T_{fp}) abu polimorfu Gibbsa enerģijas ir vienādas, tas ir, $G_I = G_{II}$, tāpēc tie atrodas līdzsvarā. Zem T_{fp} polimorfs II ir stabilākā fāze, jo polimorfa II Gibbsa enerģija ir zemāka nekā polimorfam I, tas ir, $G_{II} < G_I$, līdz ar to polimorfs I var spontāni, eksotermiski pārvērsties par polimorfu II. Virs T_{fp} stabils ir polimorfs I, jo $G_{II} > G_I$, tāpēc forma II var spontāni pārvērsties par formu I. Tāpat fāžu pārejas temperatūrā krustojas abu polimorfu šķīdības līknes, un stabilākajai formai ir zemāka šķīdība nekā metastabilajai.

Monotropā sistēmā pie jebkura spiediena un temperatūras, kas ir zemāka par kušanas temperatūru viens polimorfs visā temperatūru intervālā ir stabils (forma I 2.1. attēlā), bet otrs – metastabils (forma II 2.1. attēlā). Gibbsa enerģijas līknes šādiem polimorfem nekrustojas, līdz nav sasniegta kušanas temperatūra, tāpēc starp polimorfem nav iespējama atgriezeniska fāžu pāreja. Tāpat nekrustojas arī monotropi saistītu polimorfo formu šķīdības-temperatūras līknes.

Lai kvalitatīvi noteiktu, vai divi polimorfī ir saistīti enantiotropi vai monotropi, ir izveidoti četri likumi: fāžu pārejas siltuma likums, kušanas siltuma likums, infrasarkanais likums un blīvuma likums [21].

Ja fāžu pārejas balstītos tikai uz termodinamikas likumiem, stabilāko kristālisko formu būtu salīdzinoši viegli iegūt, jo no termodinamiskā viedokļa polimorfam ar lielāku potenciālo enerģiju ir jāpārvēršas par polimorfu ar zemāku enerģiju. Taču kinētisku faktoru ietekmē viela var eksistēt arī metastabilā stāvoklī. Starp metastabilo un stabilo stāvokli ir aktivācijas enerģijas barjera, kas saskaņā ar Arrēniusa likumu nosaka fāžu pārejas ātrumu. Tāpēc metastabilās formas pārvēršanās ātrums par stabilāko formu dažādos gadījumos ir atšķirīgs, un to var ietekmēt vairāki faktori, kas samazina aktivācijas enerģiju: piemaisījumi, kristālu defekti. Jo lielāka ir aktivācijas enerģijas barjera un jo zemāka vielas uzglabāšanas temperatūra, jo lēnāka ir fāžu pāreja [23]. Tomēr cietvielu stabilitāti to glabāšanas laikā var ietekmēt daudzi faktori, piemēram, temperatūra, daļiņu lielums, fāžu pārejas aktivācijas enerģija, molekulu difūzija un it īpaši kristālu aizmetņi.

1.2.3. Procesa inducētās cietfāžu pārejas

Procesa inducētās pārejas farmaceutiskās ražošanas laikā ir labi zināmas, taču tās ir grūti paredzēt un bieži arī grūti kontrolēt. AFV cietfāžu pārejas var notikt ne tikai ražošanas procesā, bet atkarībā no apstākļiem arī uzglabāšanas un transportēšanas laikā.

Dažādos procesa posmos vielas tiek pakļautas mehāniskajai iedarbībai, temperatūras maiņām, mainīgiem mitruma apstākļiem. Dažādas procesa inducētas pārmaiņas, kas var notikt vielām cietā stāvoklī, ir polimorfu pāreja, dehidratācija un solvatācija, hidrātu un solvātu veidošanās, kristāliskuma izmaiņas, piemēram, amorfās fāzes kristalizēšanās un otrādi. Cietfāžu pārejas var vienkārši klasificēt kā cietas fāzes-cietas fāzes (fāžu pārejas, deformācija), cietas fāzes-šķīduma (kušana, kristalizācija) vai cietas fāzes-gāzes (sublimācija, kondensācija) pāreja (skat. 1.2. tabulu) [24].

Biežāk sastopamo fāžu pāreju veidi farmaceitisko vielu ražošanā [24]

Pamatprocess	Agregātstāvoklis	Specifiskais process
Pārejas (viena komponenta)	Ciets-ciets	Polimorfu pārejas Amorfās formas kristalizācija un otrādi
	Ciets-šķidr-ciets	Nekongruenta kušana (kušana, kurai seko stabilākās formas kristalizācija) Šķīduma inducētas polimorfu pārejas
Fizikālās mijiedarbības (daudzkomponentu)	Ciets-ciets	Eitektiskās reakcijas
	Ciets-šķidr-ciets	Molekulārā maisījuma vai cietā šķīduma veidošanās (ieskaitot solvātu veidošanos)
	Ciets-ciets vai Ciets-šķidr-ciets	Hidrātu veidošanās mitrā gaisā
Fizikālā sadalīšanās (daudzkomponentu)	Ciets-ciets vai Ciets-šķidr-ciets	Desolvatācija

Cietas fāzes-cietas fāzes pārejās var veidoties zemāka vai viszemākā enerģētiskā līmeņa forma, bet, ja fāžu pārejā kā starpnieks darbojas šķīdinātājs, veidojas tikai viszemākā enerģētiskā līmeņa, tas ir, stabilākā forma. Šķīdinātāja inducētajās pārejās nepieciešama metastabilās fāzes izšķīšana un pēc tam, kad ir izveidojies pārsātināts šķīdums attiecībā pret stabilāko fāzi, kurai vienmēr ir zemāka šķīdība, notiek stabilākās formas kristālu aizmetņu veidošanās un augšana [25].

Par polimorfu pārejām ziņots vielas sablīvēšanas [26], sasmalcināšanas [27], slapjās granulēšanas [28; 29], žāvēšanas [30] un šķīšanas pārbaudes laikā [31]. Ziņots par hidrātu veidošanos slapjās granulēšanas laikā [32], kā arī šķīšanas laikā [33]. Novērota dehidratācija dažādu žāvēšanas procesu laikā [34] un mehāniskas iedarbības (malšana un sablīvēšana) inducēta dehidratācija [35]. Malšana un sasmalcināšana inducējusi amorfās fāzes rašanos [36]. Mitrums un temperatūra ietekmē gala malšanas produkta kristālisko formu: karbamazepīna malšanas rezultātā radusies amorfās fāzes piemaisījumi, bet paaugstinātā mitrumā galvenokārt iegūst dihidrātu [37]. Zemās temperatūrās ir mazākas molekulu kustības, kas stabilizē amorfās formas [38]. Novērota amorfās formas veidošanās šķīšanas pārbaudes laikā [39]. Amorfās fāzes kristalizēšanās var notikt ļoti ātri pēc zāļu uzņemšanas, tāpēc ne vienmēr var tikt realizētas amorfās fāzes šķīšanas priekšrocības [16]. Šie iepriekš minētie piemēri rāda, ka procesa inducētas pārejas nav reta parādība, tāpēc ir nepieciešams to nepārtraukts monitorings.

1.3. Cietfāžu iegūšana

1.3.1. Cietfāžu meklējumi

Cietfāžu meklējumi ir viens no zāļu ražošanas stūrakmeņiem, un tam ir nozīmīga loma farmaceitiskās produkcijas kvalitātes vadības sistēmā [40]. Polimorfo formu meklējumu mērķis ir, pirmkārt, atrast dažādas kristāliskās formas, kādās AFV var pastāvēt, un, otrkārt, izvēlēties piemērotāko formu farmaceitiskajai ražošanai [41]. Lai varētu izvēlēties optimālo polimorfo formu, nepieciešama informācija par pēc iespējas vairāk formām. Ražošanai izvēlēta forma parasti ir kompromiss starp visu formu fizikālajām, ķīmiskajām, farmaceitiskajām un biofarmaceutiskajām īpašībām. Tradicionāli izvēlas stabilāko formu, lai līdz minimumam novērstu fāžu pārejas [42; 43]. Taču dažkārt apzināti izvēlas metastabilo formu, parasti labākas šķīdības un tādējādi arī biopieejamības dēļ [44].

Polimorfu meklējumus var veikt eksperimentāli vai izmantojot skaitļošanas metodes [45]. Eksperimentālie polimorfu meklējumi sastāv no sagatavošanas posma, kura laikā iegūst un izolē dažādas formas, iegūto formu analīzes posma un iegūto rezultātu analīzes posma. Skaitļošanas metodes pēdējo gadu laikā ir ievērojami attīstījušās, taču pagaidām vēl uz tām pilnībā nevar paļauties, jo, ja atšķirības polimorfo formu režģa enerģijās ir mazas, polimorfu prognozēšana var būt problemātiska. Turklāt kristalizācijas fenomens, īpaši aizmetņu veidošanās, vēl nav pilnībā izprasts [46]. Literatūrā ir atrodami pētījumi, kuros kristālu struktūras noteikšana kombinēta ar mērķtiecīgu kristalizāciju [47]. Tomēr, tā kā polimorfo formu īpašības ir atkarīgas no savienojuma ķīmiskās uzbūves, nav kopēju vadlīniju polimorfo formu eksperimentāliem meklējumiem.

1.3.2. Termodinamiskie un kinētiskie pamatprincipi

Kristalizācija ir galvenā eksperimentālā metode cietfāžu meklējumu veikšanai. Tā tiek uzskatīta par vienu no labākajiem paņēmieniem farmaceitiskā savienojuma dažādu cietfāžu iegūšanai. Klasiski kristalizācijas procesu iedala divās pakāpēs: nukleācija jeb kristālu aizmetņu veidošanās un kristālu augšana. Kristālu aizmetņu veidošanās process sastāv no trīs etapiem: primārā homogēna, primārā heterogēna un sekundārā nukleācija [48]. Homogēnā primārā nukleācija dominē pārsātinātos šķīdumos, kuros nav izšķīdinātās vielas daļiņu, bet heterogēnā primārā nukleācija notiek cietu aizmetņu, kas nav izšķīdusī viela, klātbūtnē. Praksē primārā heterogēnā nukleācija ir daudz svarīgāks process, jo nukleācija uz svešas virsmas notiek pie zemāka kritiskā pārsātinājuma. Turklāt aizmetņu veidošanos inducē kristalizācijas vides maisīšana un mijiedarbība starp kristāliem un apkārtējo vidi: šķīdumu,

maisītāju, reaktora sienām un citiem kristāliem. Sekundārajā nukleācijā kristālu aizmetņi ir izšķīdinātās vielas kristāli, tāpēc kristalizēšanu var veikt pie zemas pārsātinājuma pakāpes. Sekundārā nukleācija dominē nepārtrauktā cikla ražošanas kristalizatoros. Pie augstām pārsātinājuma pakāpēm dominējošais ir primārās nukleācijas mehānisms.

Gan nukleācijas, gan kristālu augšanas virzošais spēks ir pārsātinājums. Pārsātinājuma pakāpi raksturo piesātinājuma attiecība (S), kas ir šķīduma patiesās koncentrācijas (C) attiecība pret līdzsvara koncentrāciju (C_L):

$$S = \frac{C}{C_L}. \quad (1.2)$$

Fāžu izmaiņas kristalizēšanas un izgulsnēšanas procesa laikā var izskaidrot, izmantojot termodinamiskus principus. Fāžu pārejas laikā Gibbsa brīvās enerģijas izmaiņas (ΔG) konstantā spiedienā un temperatūrā nosaka abu fāžu ķīmisko potenciālu starpība: $\Delta G = (\mu_1 - \mu_2)$. Kristalizācijas procesā Gibbsa brīvo enerģiju var izteikt arī, izmantojot piesātinājuma attiecību:

$$\Delta G = -RT \ln S. \quad (1.3)$$

Ja $C > C_L$, $\Delta G < 0$ un pārsātinātā šķīdumā notiek kristālu augšana. Pretstatā, ja $C < C_L$, $\Delta G > 0$, kristāli šķīst. Līdzsvara stāvoklī $C = C_L$, $\Delta G = 0$ un šķīdums ir piesātināts.

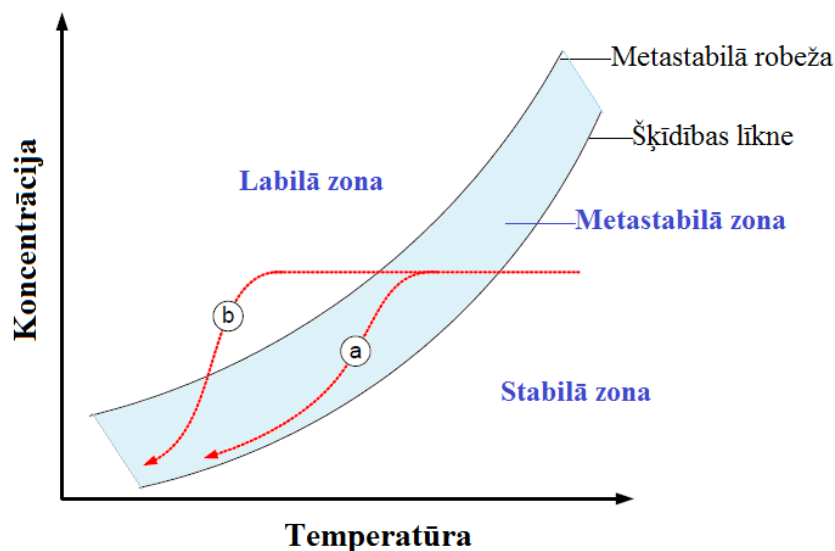
Klasiskajās primārās nukleācijas teorijās tiek pieņemts, ka pārsātinātā šķīdumā izšķīdušās vielas molekulas saistās, veidojot tā saucamos embrijus. Pārsātinātā šķīdumā tie embriji, kas sasniedz kritisko lielumu, veido stabilus kristālu aizmetņus, kas, tālāk augot, veido makroskopiskas molekulas. Kritisko aizmetņu lielumu nosaka sekojoša sakarība (1.4):

$$r^* = \frac{2\beta_\alpha \gamma v}{3\beta_v k_B T \ln S}. \quad (1.4)$$

kur β_α ir virsmas konversijas faktors ($\beta_\alpha = \text{laukums}/r^2$); β_v ir tilpuma konversijas faktors, ($\beta_v = \text{tilpums}/r^3$); k_B ir Bolcmaņa konstante, J/K; v ir embrija molekulārais tilpums, V; γ ir virsmas brīvā enerģija uz laukuma vienību, J/m², T ir temperatūra, K. Dotajā pārsātinājuma attiecībā S visas daļiņas, kurām $r > r^*$, aug, un visas daļiņas, kurām $r < r^*$, izšķīdīs.

Kristālu augšana ir slānis-pie-slāņa process, kas notiek tikai uz kristāla skaldnes, tāpēc kristālu augšanā izšķir divus etapus: molekulu difūziju uz augošās kristāla skaldnes un molekulu integrāciju kristālrežģī. Praksē katrai kristāla skaldnei ir atšķirīgs augšanas ātrums. Šo augšanas ātrumu attiecība un elementāršūnas ģeometrija nosaka gala kristāla izskatu. Kristāla formu var kontrolēt gan ar termodinamiskiem, gan kinētiskiem paņēmieniem. Termodinamiski kristālu augšanas ātrumu var kontrolēt tikai ļoti zemām piesātinājuma pakāpēm. Galvenokārt kristālu augšanu vada kinētiskie faktori, tas ir, ātri augošas skaldnes

pazūd un kristāla gala izskatu nosaka lēni augošās skaldnes – pārklāšanās princips. Kristāla formas modificēšanai var izmantot vairākas metodes: divu vai vairāk formu kombinēšanu, kristālu saaugšanu, kristalizāciju kontrolētos apstākļos vai piedevu klātbūtnē. Iespējamie kristalizācijas ceļi procesa laikā piedevu klātbūtnē un bez piedevu klātbūtnes parādīti 1.3. attēlā.

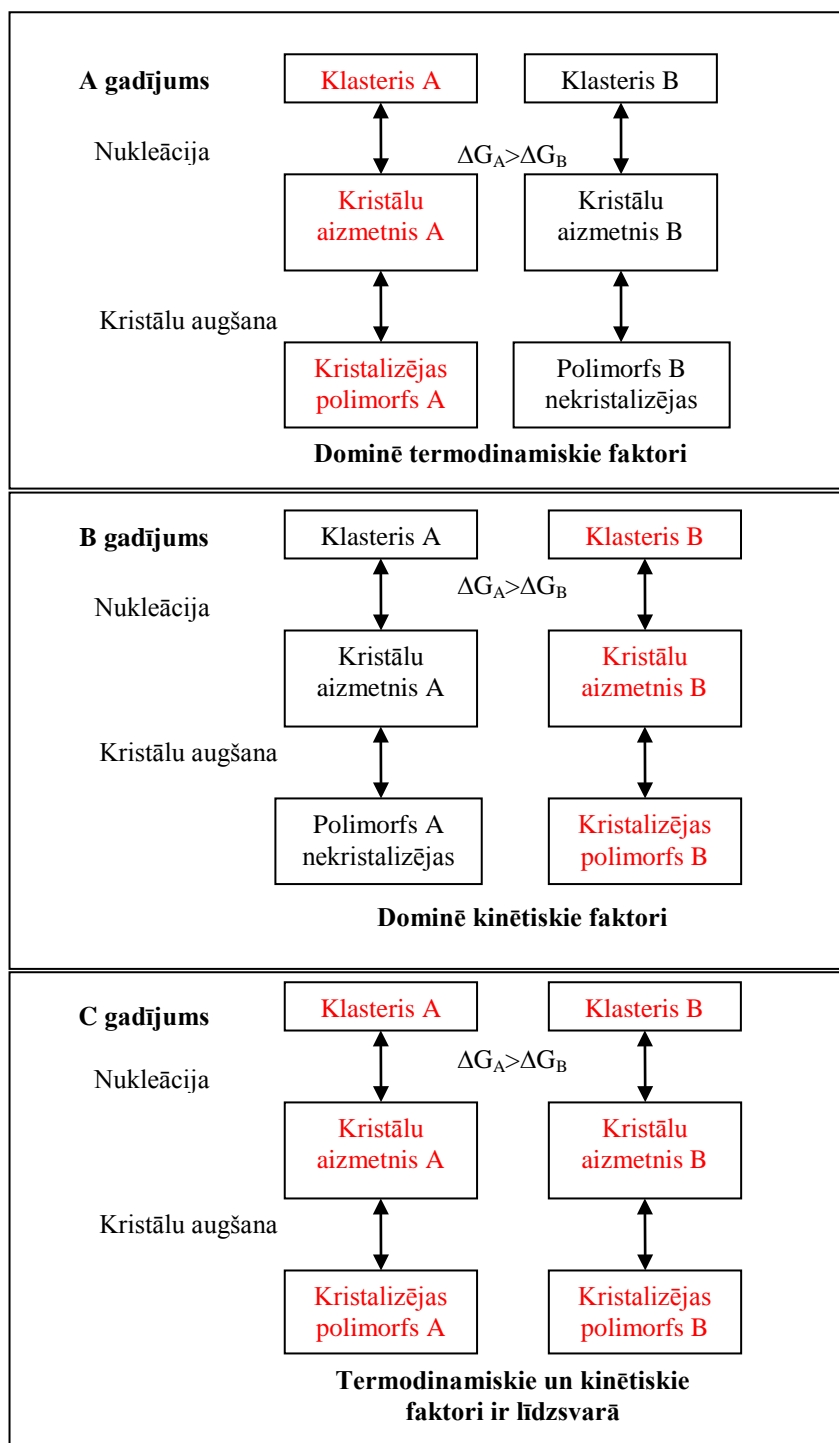


1.3. att. Kristalizācijas ceļš ar piedevu klātbūtni (a) un bez piedevu klātbūtnes (b) kristalizācijas procesā [49]

1.3. attēlā diagramma ir iedalīta trīs daļās: stabilajā zonā izšķīdušās vielas koncentrācija ir mazāka, nekā tās šķīdība ($C < C_L$, $\Delta G > 0$), tāpēc šajā zonā nenotiek ne nukleācija, ne kristālu augšana. Metastabilajā zonā šķīdums ir pārsātināts ($C > C_L$, $\Delta G < 0$), tomēr vadošais spēks nav pietiekošs, lai inducētu nukleāciju ($r < r^*$). Ja šķīdumam pievieno kristālu aizmetņus, tie nodrošina pietiekamu virsmas lielumu kristālu nukleācijai un augšanai (ceļš **a** 1.3 attēlā). Kristālu „piesēšana” metastabilajā zonā tiek plaši izmantota salīdzinoši lielu kristālu iegūšanai, un tā ļauj kontrolēt gan kristālu lielumu un līdz ar to – arī daudzumu, gan polimorfo formu. Labilajā zonā ($C > C_L$, $\Delta G < 0$, $r > r^*$) patvaļīga homogēnā nukleācija un kristālu augšana notiek vienlaicīgi (ceļš **b** 1.3 attēlā). Augsta nukleācijas pakāpe noved pie ļoti mazu daļiņu veidošanās, kuras bieži ir grūti nofiltrēt un kurām ir iela tieksme veidot agregātus.

Kristalizācijā iegūtā kristālu ģeometriskā forma ir kinētisko mijiedarbību galarezultāts starp nukleāciju un kristālu augšanu. Polimorfo formu sistēmā pirmie kristālu aizmetņi veidojas tam polimorfam, kuram ir zemāka Gibbsa brīvās enerģijas (ΔG) barjera kristālu aizmetņu veidošanai un līdz ar to lielāks kristālu aizmetņu klasteru veidošanās ātrums. Tomēr tā polimorfa veidu, kurš kristalizēsies, nosaka šī polimorfa relatīvās nukleācijas ātruma un

relatīvā kristālu augšanas ātruma kombinācija [49]. Tāpēc kristalizācijas gadījumos, kuros līdzsvara stāvokļa sasniegšanu traucē kinētiskie faktori, var veidoties un līdzpastāvēt dažāda tipa kristāliskās struktūras, kā rezultātā produkts satur dažādu kristālisko formu maisījumu. Tādēļ kristalizācijas pamatnoteikums ir sekojošs: stabilāko formu iegūst termodinamiski kontrolētā procesā, piemēram, izmantojot lēnu dzesēšanu, kamēr metastabilās formas veidošanos var sagaidīt kinētiski kontrolētā procesā, piemēram, veicot ātru šķīduma dzesēšanu. Šī iemesla dēļ polimorfu meklējumos jāpārbauda dažādas kinētisko un termodinamisko parametru kombinācijas, lai atklātu visas savienojuma cietfāžu formas. Iespējamie kristalizācijas ceļi divu polimorfo formu sistēmā shematiski parādīti 1.4. attēlā.



1.4. att. Iespējamie kristalizācijas ceļi dimorfā sistēmā dažādos kristalizācijas apstākļos. Polimorfs A ir stabilākā forma ar lielāku nukleācijas brīvās enerģijas (ΔG) barjeru [49]

1.3.3. Pārskats par cietfāžu iegūšanas metodēm

Cietfāžu iegūšanai ir zināms liels skaits klasisko metožu [14; 41; 50] (skat. 1.4. tabulu).

1.4. tabula

Metodes dažādu cietfāžu iegūšanai [14; 41; 50]

Metode	Brīvības pakāpes
Kristalizēšana atdzesējot šķīdumu	Šķīdinātājs, dzesēšanas profils, koncentrācija, maisīšana
Šķīdinātāja iztvaicēšana	Šķīdinātājs, sākotnējā koncentrācija, iztvaicēšanas ātrums, temperatūra, spiediens, apkārtējās vides relatīvais mitrums
Izgulsnēšana	Šķīdinātājs, pretšķīdinātājs, pretšķīdinātāja pievienošanas ātrums, maisīšana, temperatūra
Tvaika difūzija	Šķīdinātājs, temperatūra, koncentrācija
Suspensijas līdzsvarošana	Šķīdinātājs, temperatūra, šķīdība, temperatūras programma, maisīšana, līdzsvarošanas laiks
Kristalizēšana no kausējuma	Temperatūras izmaiņas (minimālā, maksimālā, gradients)
Siltuma inducētas pārvēršanās	Temperatūras izmaiņas
Sublimācija	Temperatūras gradients, spiediens, virsmas veids
Solvātu desolvatēšana	Temperatūra, spiediens
pH izmaiņas	Temperatūra, izmaiņas ātrums, skābes/konjugētās bāzes attiecība
Mehāniska iedarbība (malšana, sasmalcināšana ar US)	Malšanas laiks, malšanas veids
Izsaldēšana-žāvēšana	Šķīdinātājs, koncentrācija, temperatūras programma
Izsmidzināšana-žāvēšana	Šķīdinātājs, koncentrācija, žāvēšanas temperatūra

Tā kā viena metode var veicināt kādas noteiktas formas nukleāciju un kristālu augšanu, polimorfu meklējumos nepieciešams izmantot vairākas metodes ar dažādiem procesa parametriem. Kopumā kristalizācija no šķīduma un savienojuma rekristalizācija (sublimācija, termiska iedarbība, kristalizācija no kausējuma, sasmalcināšana, termiska desolvatēšana) ir biežāk izmantotās metodes cietvielu formu meklējumos [50; 51]. Kristalizēšanu no šķīdinātāja parasti izmanto vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, mainot šķīdinātāju sistēmu, var atklāt lielu skaitu polimorfu un solvātu. Otrkārt, farmaceitiskās cietvielas parasti tiek pakļautas dažādu šķīdinātāju iedarbībai ražošanas laikā, tāpēc nepieciešama sistemātiski AFV solvātu/hidrātu veidošanās tendences pētījumi, lai izstrādātu ražošanas procesu. Treškārt, solvātu

desolvatēšana vai hidrātu dehidratēšana ir vēl viens vērtīgs, un dažkārt arī vienīgs, paņēmiens polimorfo formu atklāšanai [52]. Un, ceturtkārt, solvāti, bet jo īpaši hidrāti, var tikt izmantoti kā komerciāli produkti.

Cietvielu formu meklējumi un kontrole veicinājusi jaunu kristalizācijas metožu izstrādi. Pēdējā laikā ir ziņots par vairākām inovatīvām metodēm, piemēram, kapilāro kristalizāciju [53], lāzera inducētu kristalizāciju [54], sonokristalizāciju [55], heteronukleāciju uz monokristāla substrāta [56] un polimēru heteronukleāciju [57], kas veicina kristālu aizmetņu veidošanos, tādējādi ļaujot atklāt jaunas kristāliskās formas. Lai uzlabotu molekulāro difūziju un šķīdību, kristalizēšanu var veikt no šķīdumiem superkritiskā stāvoklī [58].

Farmaceutisko ražotāju lielākā problēma ir visu AFV iespējamo formu atrašana, kurās viela var eksistēt pie dažādiem apkārtējās vides apstākļiem. Ja ir zināmas polimorfo formu kristāliskās struktūras, iespējama kristālu augšanas katalizatoru vai inhibitoru modelēšana, lietojot piedevas [59] vai monoslāņus [60]. Galējais pētījumu mērķis šajā jomā ir universālas metodes izstrāde, ar kuras palīdzību varētu ātri iegūt visas enerģētiski iespējamās savienojuma polimorfās formas.

1.3.4. Kritiskie parametri cietfāžu kristalizācijā

Tā kā kristalizācija ir ļoti komplicēts process, tajā vairāki mainīgie lielumi var ietekmēt procesa rezultātu. Vēlamā polimorfa vai solvāta veida iegūšanā būtisks ir šķīdinātāja veids, piedevu veids, piedevu koncentrācija un šķīduma pārsātinājuma pakāpe. Vieni no svarīgākajiem procesa mainīgajiem parametriem ir sildīšanas un dzesēšanas ātrums, maksimālā temperatūra, inkubācijas laiks un temperatūra. Pārsātinājums kā kristalizācijas virzošais spēks ir nozīmīgākais termodinamiskais mainīgais lielums, kas ietekmē kristālu aizmetņu veidošanos un augšanu. Tas nozīmē, ka iegūtā kristāliskā forma var mainīties atkarībā no pārsātinājuma pakāpes. Temperatūru var uzskatīt par otro būtiskāko mainīgo lielumu, kas ietekmē polimorfās sistēmas kristalizācijas iznākumu. Temperatūra ietekmē procesu gan no termodinamiskā, gan kinētiskā viedokļa, galvenokārt enantiotropiem polimorfēm, kuriem mainās šķīšanas secība tuvu fāžu pāreju temperatūrai [61]. No praktiskā viedokļa raugoties, kristalizācija vienā noteiktā temperatūrā dos viena veida polimorfo formu, kamēr, kristalizējot citā temperatūrā, var iegūt citu polimorfo formu [62]. Dažām solvātu sistēmām, mainot kristalizēšanas temperatūru, var iegūt solvātus ar dažādu stehiometrisku attiecību; zemākās temperatūrās veidosies solvāts ar augstāko stehiometriju [11]. Tāpēc cietvielu fāžu meklējumos ir jāveic kristalizācija dažādos temperatūru režīmos. Šķīdinātājs, piedevas (arī piemaisījumi), virsmas laukums, pH vērtība un saimnieka-viesa sastāvs tiek

klasificēti kā sekundārie kristalizācijas rezultātu ietekmējošie faktori, jo tie galvenokārt ietekmē pārsātinājuma pakāpi [62].

Plānojot cietfāžu meklējumus, svarīgi izvēlēties pareizos šķīdinātāju sistēmu. Izvēlētajiem kritērijiem ir jāaptver šķīdinātāji ar dažādām īpašībām, potenciālie šķīdinātāji, kurus izmantos sintēzē, attīrīšanā un apstrādē, šķīdinātāji, kurus izmantos gatavo formu pagatavošanai. Turklāt parasti pētījumos veic arī kristalizēšanu no ūdens un ūdens - organisko šķīdinātāju maisījumiem, lai pārbaudītu hidrātu veidošanās iespēju [63; 64].

Kopumā ņemot, lai palielinātu visu iespējamo vielas formu atklāšanas iespējamību, jāpielieto daudzparametru sistēma pēc iespējas plašākā diapazonā, kas veicinās iegūto cietvielu fāžu dažādību. To parasti realizē, plānojot racionālas procesa mainīgo parametru kombinācijas [65].

1.4. Fāžu pāreju kinētika

Tikai viena polimorfā forma ir termodinamiski stabila noteiktos apstākļos, izņemot divu polimorfo formu līdzsvara apstākļus, un visas pārējās metastabilās formas pārvēršas par stabilāko formu. Tomēr, ja metastabilā forma ir pietiekoši stabila, lai to izmantotu gatavo zāļu formu ražošanā, ir nepieciešami šo polimorfo formu fāžu pāreju kinētikas pētījumi dažādos produkcijas glabāšanas apstākļos.

Lai analizētu cietfāžu pāreju kinētiku, eksperimentālo rezultātu aprakstam nepieciešami teorētiskie modeļi. Biežāk sastopamo cietfāžu reakciju kinētisko modeļu teorētiskie vienādojumi atkarībā no nukleācijas veida, kristālu augšanas veida, difūzijas veida un reakcijas kārtas ir apkopoti 1.5. tabulā, kur ar α ir apzīmēta pārvēršanās pakāpe, ar t – laiks, ar k – fāžu pārejas ātruma konstante, ar n – eksponents [84-86].

Kinētiskie vienādojumi biežāk sastopamo cietfāžu reakciju mehānismiem [84-86]

Vienādojums	Mehānisms
$\alpha = kt$	Viendimensionāla fāžu robežvirsmas reakcija, nulltās kārtas mehānisms (Polanija-Vingera (<i>Polany-Winger, angļu val.</i>) vienādojums)
$(1-(1-\alpha))^{1/2} = kt$	Divdimensionālas fāžu robežvirsmas reakcija, cilindriska simetrija
$(1-(1-\alpha))^{1/3} = kt$	Trīsdimensionālas fāžu robežvirsmas reakcija, sfēriska simetrija
$-\ln(1-\alpha) = kt$	Haotiska nukleācija, viens kristālu aizmetnis uz vienu daļiņu, pirmās kārtas mehānisms
$(-\ln(1-\alpha))^{1/2} = kt$	Haotiska nukleācija, divdimensionāla kristālu augšana (Avrami-Jerofejeva (<i>Avrami-Erofeev, angļu val.</i>) vienādojums)
$(-\ln(1-\alpha))^{1/3} = kt$	Haotiska nukleācija, trīsdimensionāla kristālu augšana (Avrami-Jerofejeva (<i>Avrami-Erofeev, angļu val.</i>) vienādojums)
$\alpha^2 = kt$	Viendimensionāla difūzija
$(1-\alpha)\ln(1-\alpha) + \alpha = kt$	Divdimensionāla difūzija
$(1-(1-\alpha)^{1/3})^2 = kt$	Trīsdimensionāla difūzija (Jandera (<i>Jander, angļu val.</i>) vienādojums)
$1-(2/3)\alpha - (1-\alpha)^{2/3} = kt$	Trīsdimensionāla difūzija (Ginstilinga-Brounšteina (<i>Ginstiling-Brounshtein, angļu val.</i>) vienādojums)
$\ln(-\ln(1-\alpha)) = n \ln k + n \ln t$	Džonsona-Mela-Avrami-Kolmogorova (<i>Johnson-Mehl-Avrami-Kolmogorov, angļu val.</i>) (DMAK) modelis

Parasti tikai viens no modeļiem vislabāk apraksta cietfāžu reakciju kinētikas eksperimentālos rezultātus. Katrs kinētiskais modelis ir piemērots tikai konkrētajam fāžu pāreju mehānismam. Pie kam nukleācijas veids un kristālu augšana fāžu pārejā ir atkarīga arī no temperatūras un parauga dabas.

Pirmās kārtas mehānismi apraksta viena komponenta sistēmas reakcijas ātruma izmaiņas. Integrētie mehānismi apraksta ātruma izmaiņas laikā (t). Pirmās kārtas integrētajiem ātruma likumiem, atliekot pārvēršanās pakāpi (α) atkarību no laika $\ln(t)$, iegūst taisni, no kuras vienādojuma var aprēķināt ātruma konstanti (k). Ja ātruma konstanti atliek koordinātās

$\ln(k) - 1/T$, pēc Arrēniusa vienādojuma: $\ln k = -\frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln A$, var aprēķināt aktivācijas enerģiju [86].

DMAK vienādojums tiek plaši izmantots pirmās kārtas rekonstruktīvu cietfāžu pāreju aprakstīšanai. DMAK modelis paredz, ka kristālu aizmetņi ir izvietoti haotiski, daļiņas ir vienādas formas un to skaits ir neierobežots [87]. Ja reakcija notiek pēc DMAK modeļa, pārvēršanās pakāpes α atkarībai no laika t koordinātēs $\ln(-\ln(1-\alpha)) - t$ ir jābūt lineārai un pēc taisnes slīpuma var spriest par fāžu pārejas mehānismu. Novirzes no lineārās taisnes var parādīties fāžu pārejas beigu daļā, kas rada vienādojuma eksponenta n pakāpenisku samazināšanos. To skaidro ar nehaotisku nukleāciju vai nenoteiktībām pārvērstās fāzes masas daļas aprēķinos [89]. Eksponents n nosaka reakcijas mehānismu, un tā skaitlisko vērtību atrod no taisnes vienādojuma. Polimorfo formu pārejām eksponentu n izsaka kā veselu skaitli starp 1 un 4. Ja $n=1$, DMAK modelis vienkāršojas par pirmās kārtas kinētisko vienādojumu. Fizikāli iespējamās eksponenta n vērtības DMAK vienādojumā un tām atbilstošie reakciju mehānismi apkopotas 1.6. tabulā.

1.6. tabula

Eksponenta n vērtības DMAK vienādojumā [86]

	n
Difūzijas kontrolēta noteikta daļiņu skaita augšana	3/2
Noteikta skaita daļiņu augšana, ko limitē mijiedarbības process	3
Difūzijas kontrolēta cilindrisku daļiņu augšana aksiālā virzienā	1
Difūzijas kontrolēta noteikta biezuma apaļu daļiņu augšana	2
Augšana dislocētās vietās	2/3
Nukleācija konstantā ātrumā un difūzijas kontrolēta augšana	5/2
Noteikta skaita eitektisku elementāršūnu augšana	3
Nukleācija konstantā ātrumā un eitektoīdu augšana	4

DMAK mehānismu nav ieteicams izmantot nanokristāliskām vielām [89], jo fāžu pārejas nanokristāliskām daļiņām ir saistītas ar mijiedarbības nukleāciju, tāpēc DMAK modelī nepieciešams veikt nepārtrauktu aizmetņu augšanas modificēšanu [90].

1.5. Cietfāžu analīzes metodes

Farmaceutisko materiālu cietfāžu analīzei ir pieejams plašs metožu klāsts. Metodes izvēle konkrētam gadījumam ir atkarīga no tā, kādi ir galvenie nosakāmie parametri un cik

pamatīgi tie ir jāizmeklē. Parasti vēlams kombinēt divas vai vairāk metodes, lai iegūtu drošus datus par pētāmo objektu. Biežāk izmantotās pētīšanas metodes apkopotas 1.7. tabulā [91]. Par daļu no šīm metodēm sniegts plašāks ieskats nākamajās nodaļās.

1.7. tabula

Cietfāžu īpašību pētīšanas metodes [91]		
Metode	Iegūtie dati	Mērītā/izmantotā īpašība
Rentgendifraktometrija (monokristāla un pulvera)	Difraktogramma	Kristalogrāfiskās īpašības
Infrasarkanā (IS) spektroskopija	IS spektrs	Ķīmiskā informācija
Ramana spektroskopija	Ramana spektrs	Ķīmiskā informācija (papildus IS)
Teraherca frekvenču spektroskopija	Teraherca frekvenču spektrs	Ķīmiskā informācija, režģa fononu svārstības
Tuvā infrasarkanā spektroskopija	Tuvais IS spektrs	Ķīmiskā informācija (virstoņi un IS kustību kombinācijas)
Cietvielu KMR	Magnētiskā rezonanse	Ķīmiskā informācija
Diferenciāli skenējošā kalorimetrija	Siltuma plūsmas atkarība no temperatūras	Termiskie efekti
Termogravimetrija	Masas izmaiņa atkarībā no temperatūras	Solvātu/hidrātu pētījumi
Mikroskopija, PGM, IEM	Mikroskopija gaismas vai elektronu plūsmas ietekmē	Morfoloģija, virsmas izmeklēšana, dehidratācija, polimorfisms (PGM)
Mitruma sorbcijas/desorbcijas izoterms	Masas izmaiņa mainīga RM (%) ietekmē	Higroskopiskums (hidrātu veidošanās, dehidratācija, amorfās fāzes kristalizēšanās)
Šķīšana/disociācija	Dažādos šķīdinātājos vai temperatūrās izšķīdušais vielas daudzums atkarībā no laika	Šķīšanas/disociācijas ātruma mērījumi
Mikrokalometrija	Siltuma plūsmas atkarība no laika	Amorfās fāzes kvantificēšana
Šķīduma kalorimetrija	Siltuma plūsma šķīšanas laikā	Polimorfu un amorfās fāzes kvantificēšana

1.5.1. Rentgendifraktometrija

Rentgendifrakcijas pamatprincipi. Difrakcija notiek brīdī, kad rentgenstarojums saduras ar telpiski regulāri, periodiski novietotu izkliedējošu objektu kopumu, ja rentgenstarojuma viļņa garums un attālums starp starojumu atstarojošajiem centriem un šajā gadījumā – kristāliskajā struktūrā periodiski izkārtotiem atomiem, ir ar vienu kārtu, tas ir, 1-2 Å, attiecīgi [92]. Tādējādi rentgenstarojumu var izmantot kristālisku vielu struktūras pētījumiem. Rentgendifrakcijas metodes pamatā ir Brega likums, kas apraksta monohromatiska rentgenstarojuma difrakciju, tam saduroties ar atoma plaknēm. Paralēlu rentgenstaru kūlis, kas krīt uz plakni leņķī θ , tiek atstarots tādā pat leņķī θ . Šī rentgenstarojuma pastiprināšanās notiek tādā gadījumā, ja attālums starp molekulārajām plaknēm d ir vienāds ar veselu viļņa garuma λ skaitli n . Atstarotos leņķus tādējādi var sasaistīt ar attālumiem starp molekulu plaknēm kristāliskajā režģī, izmantojot Brega vienādojumu (1.5):

$$n\lambda = 2d \sin \theta, \quad (1.5)$$

kur n ir atstarošanas kārtā, λ ir rentgenstarojuma viļņa garums, d ir attālums starp plaknēm kristālā, θ ir difragējošā starojuma leņķis.

Sīkkristāliskā pulverī kristālu skaldnes ir orientētas haotiski visos iespējamajos virzienos. Tas ir pulvera rentgendifraktometrijas pamatnosacījums, jo difrakcija no šāda pulvera virsmas sniedz informāciju par visiem iespējamajiem atomu attālumiem kristāliskajā režģī. Viens atoms izkliedē starojumu visos virzienos, bet kristāliskā režģa struktūra nosaka to, ka difrakcija var notikt tikai dažos virzienos. Tāpēc, ja rentgenstarojuma ceļā nav kristāliskas struktūras, kā tas ir amorfām vielām, atstarošana tiek detektēta pie visiem leņķiem [93].

Rentgendifrakcijas principus izmanto rentgendifraktometrijā, kas ir daudzpusēja, nesagraujoša analīzes metode un sniedz detalizētu informāciju par materiālu ķīmisko sastāvu un kristalogrāfisko struktūru. Izšķir divas rentgendifraktometrijas metodes: monokristāla rentgendifraktometriju, kas ir universāla metode kristāliskās struktūras noteikšanai, un pulvera rentgendifraktometriju (PRD).

Pulvera rentgendifraktometrija. Viena no drošākajām metodēm polimorfu diferencēšanai ir PRD [94], ar kuras palīdzību iegūst analizējamās fāzes tā saucamos „pirkstu nospiedumus” – noteiktu daudzumu refleksu, kuru pozīcijas atbilst attālumiem starp periodiski izvietotu vienādu atomu plaknēm kristāliskajā struktūrā. Rentgendifraktometriskā analīze ir viena no svarīgākajām polimorfu raksturošanas metodēm, jo dažādas režģa konstantes dos atšķirīgas difrakcijas refleksu pozīcijas. Turklāt, ja refleksi difraktogrammā ir

labi atdalīti, rentgendifraktometriju var izmantot polimorfo formu maisījumu kvantitatīvajā analizē [7]. Pretstatā monokristāla rentgendifraktometrijai un svārstību spektroskopijai, PRD aina tieši nesniedz ķīmisko informāciju par analizējamo vielu, taču no iegūtajiem rezultātiem iespējams noteikt režģa konstantes. Vielas ķīmisko sastāvu pēc PRD datiem var noteikt, izmantojot datubāzes. Salīdzinot kristālisko formu elementāršūnu tilpumus, var noteikt, vai kristālrežģī ir iekļautas šķīdinātāja molekulas, kā arī noteikt blīvuma atšķirības starp polimorfiem. Atsevišķos gadījumos augstas kvalitātes PRD datus var izmantot pilnīgas kristāliskās struktūras noteikšanai, un šī struktūras noteikšana no pulvera difrakcijas rezultātiem šobrīd ir viena no interesantākajām jomām struktūras noteikšanas ķīmijā [95-96]. Taču parasti, lai iegūtu apmierinošus rezultātus, izmantojot struktūras noteikšanu no pulvera difrakcijas ainas, nepieciešams izmantot sinhrotronus datus, un refleksu intensitātes ir pārāk zemas.

Sasniegumi PRD tehnoloģijā ļauj iegūt rezultātus īsā laikā no maziem vielu paraugiem (<1 mg). Daži difraktometru ražotāji ir izstrādājuši sistēmas ar divdimensionāliem detektoriem un automatizētu analīžu rezultātu pierakstīšanu, pielāgojot instrumentus ātriem (*high throughput, angļu val.*) cietfāžu meklējumiem [97]. Turklāt jaunas inovācijas tehnoloģiskajās iekārtās ir ļāvušas izveidot jaunu automātisko kristalizatoru, kas ļauj veikt šķīduma kristalizācijas rentgendifraktometriskos pētījumus tieši reakcijas vidē [98].

Pulvera rentgendifraktometrijas izmantošana kvantitatīvajā analizē. PRD plaši izmanto kristālisko formu maisījumu kvantitatīvai analīzei. Tiek pielietotas divas galvenās fāžu maisījuma kvantificēšanas metodes: izmantojot individuālus refleksus vai visu rentgendifraktogrammu. Lai difrakcijas metodi būtu iespējams veiksmīgi izmantot kvantitatīvajā analizē, daļiņu izmēriem ir jābūt pietiekoši maziem (1-40 μm), lai novērstu daļiņu dominējošās orientācijas kļūdas, kas rada intensitāšu kļūdas difraktogrammā. Kvantitatīvās rentgenfāžu analīzes pamatvienādojums (1.6) ir sekojošs:

$$I_1 = \frac{K_1 x_1}{\rho_1 [x_1 (\mu_1^* - \mu_M^*) + \mu_M^*]} \quad (1.6)$$

Atstarošanas intensitāte I_1 ir saistīta ar fāzes sastāvu, izmantojot proporcionalitātes konstanti K_1 , kas ir funkcija no vairākām fizikālajām konstantēm: difraktometra izmēriem (spraugu platums, goniometra rādiuss), Lorenca polarizācijas faktora un analizējamās fāzes atstarošanas atkārtojamības faktora. Difraktējošā starojuma intensitāte ir arī funkcija no fāzes blīvuma ρ_1 , masas daļas x_1 , nosakāmās fāzes masas pavājinājuma koeficienta μ_1^* un matricas masas pavājinājuma koeficienta μ_M^* . Ja maisījumā ir vienas vielas polimorfās formas, tad polimorfa masas pavājinājuma koeficients ir vienāds ar parauga matricas masas pavājinājuma koeficientu, tas ir, $\mu_1^* = \mu_M^*$. Fāzes refleksu intensitāte ir tieši proporcionāla fāzes

koncentrācijai, tāpēc var veikt lineāro analīzi, izmantojot graduēšanas grafiku intensitātes atkarībai no koncentrācijas.

Praksē tiek izmantotas dažādas kvantitatīvās analīzes metodes. Dažās metodēs tiek izmantota tieša individuālās fāzes koncentrācijas analīze, kas pamatojas uz atsevišķu refleksu intensitātes attiecināšanu pret tīras fāzes intensitātēm. Citās metodēs analizējamās fāzes intensitāti attiecina pret iekšējo standartu, kamēr vēl citas metodes balstās uz difrakcijas intensitātes izmaiņu parauga atšķaidīšanas rezultātā. Kā iekšējo standartu parasti izmanto savienojumus ar salīdzinoši vienkāršu difrakcijas ainu, viegli reproducējamām difrakcijas refleksu intensitātēm un zināmām visu difrakcijas refleksu pozīcijām, kuras nepārklājas ar analizējamās vielas refleksu pozīcijām. Tāpat jāievēro, lai aptuveni sakristu parauga un iekšējā standarta masas pavājinājuma koeficienti, kā arī to kristālu izmēri, un ideālā gadījumā tiem būtu jābūt 1-2 μm lieliem. Kā iekšējo standartu visbiežāk izmanto korundu (Al₂O₃), kvarcu (SiO₂) vai cinka oksīdu. Metodes izvēle ir atkarīga no daudziem faktoriem. Individuālo refleksu metožu priekšrocība ir tā, ka nav nepieciešams plašas zināšanas par analizējamo fāzi (skat. 1.8. tabulu).

1.8. tabula

Pulvera rentgendifraktometrijas kvantitatīvās analīzes metodes; nepieciešamā informācija par analizējamo fāzi kvantitatīvās analīzes veikšanai [99]

Metode	Iekšējais standarts	Indeksācija	Strukturālais modelis
Individuālo refleksu metodes	X		
Pilna profila metodes			
Parciāla mazāko kvadrātu principālā komponentu analīze	X		
Smita (<i>Smith, angļu val.</i>) metode	X		
Toraija (<i>Toraya, angļu val.</i>) metode	X	X	
Ritvelda (<i>Rietveld, angļu val.</i>) metode		X	X

Pilna profila analīzes metodēs integrēto intensitāšu parametri, elementāršūnas parametri un refleksu profila parametri tiek optimizēti, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, kopā ar kopējo mēroga faktoru, kas sasaista visas individuālās fāzes, ieskaitot amorfo fonu. Difraktogrammas intensitātes Y tiek sadalīta pa 2θ asi bezgalīgi mazos soļos i :

$$Y(2\theta_i) = B(2\theta_i) + \sum_{k=1}^N S_k \sum_j I_{jk} P(2\theta_i)_{jk}, \quad (1.7)$$

kur $B(2\theta_i)$ ir fona funkcija, $P(2\theta_i)$ ir profila funkcija un S_k ir mēroga faktors. Ir dažāda veida fona funkcijas un difrakcijas refleksa profila funkcijas, kas apraksta difraktogrammas summāro profilu [100].

Smits ir izveidojis programmu pilna profila analīzei, kurai nav nepieciešama maisījuma komponentu indeksācija. Toraija metodē analizējamā difraktogramma tiek sadalīta refleksu profilos un fona funkcijās, lai, izmantojot mazāko kvadrātu optimizēšanas metodi, iegūtu vislabāko sakritību starp maisījuma ar nezināmu kvantitatīvo saturu difrakcijas ainu un tīru nosakāmo fāžu eksperimentālajām rentgendifraktogrammām. Tīras fāzes integrētās intensitātes tiek apvienotas ar citiem optimizējamajiem parametriem, tādiem kā profila parametri, kvantificējamo fāžu elementāršūnu parametri. Kvantificēšanas solī analizējamās fāzes integrētajām intensitātēm tiek piemeklēts mēroga faktors atbilstoši vienādojumam (1.8):

$$S_y = \sum w_i (Y(2\theta_i) - Y(2\theta_{ci}))^2 \quad (1.8)$$

tā, lai visu fāžu mēroga faktoru summa būtu viens, kur $w_i = \frac{1}{Y(2\theta_i)}$ ir iesvara funkcija. Katra individuālā komponenta mēroga faktoros optimizē, līdz tiek sasniegta vislabākā sakritība ar analizējamā parauga difraktogrammu.

Ritvelde metode būtībā ir līdzīga Toraija metodei, izņemot to, ka individuālas fāzes intensitāšu aprēķināšanai izmanto strukturālo modeli, kā parādīts vienādojumā (1.9):

$$Y_{ci} = S_y \sum_K L_k |F_K| P_{Brega}(2\theta_i - 2\theta_k) P_{OK} A + Y_{fona}, \quad (1.9)$$

kur Y_{ci} ir vienā difraktogrammas punktā i aprēķinātā intensitāte, S ir mēroga faktors, L_K satur Lorenca, polarizācijas un atkārtotamības faktoru, K attēlo individuālos Millera indeksus h, k, l atstarošanai, F_K ir K -tās Brega atstarošanas struktūrfaktors, P_{Brega} ir refleksu profila funkcija, P_{OK} ir funkcija, kas apraksta parauga dominējošo orientāciju, A ir absorbcijas faktors un Y_{fona} ir fona intensitāte [99].

1.5.2. Svārstību spektroskopija

Biežāk izmantotās vibrācijas spektroskopiskās metodes polimorfu identificēšanai ir infrasarkanā (IS) un Ramana spektroskopija. Abas metodes sniedz informāciju par analizējamās cietvielas struktūru un molekulāro konformāciju, zondējot atoma vibrācijas. Šīs metodes ir īpaši svarīgas polimorfu raksturošanai, jo ūdeņraža saišu tīkls dažādām formām atšķiras un tā veidošanā iesaistītās funkcionālās grupas uzrāda nobīdi spektrā par vairākām viļņa skaitļa vienībām.

Infrasarkanās spektroskopijas pamatprincipi. IS pamatojas uz vibrējošu kovalento saišu starojuma absorbciju pie noteiktas frekvences [101]. Gaismai ir jābūt ar vienādu enerģiju (frekvenci) kā nosakāmajām molekulārajām svārstībām. Tikai tās svārstības, kuru rezultātā mainās molekulas dipola moments, var izraisīt absorbciju infrasarkanajā reģionā. Atoma-atoma saites pamatfrekvenci ν_0 var aplūkot divatomu harmoniska oscilatora svārstību tuvinājumā un aprēķināt pēc Huka likuma (1.10):

$$\nu_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad (1.10)$$

kur k ir spēka konstante, tas ir, saites relatīvais stiprums, un μ ir reducētā masa $\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$.

Taču molekulas nevar uzņemt enerģiju nepārtraukti. Atrisinot kvantu mehānikas viļņa vienādojumu vienkāršam harmoniskam oscilatoram, iegūstam vienādojumu (1.11) atļauto enerģijas līmeņu aprēķināšanai:

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2} \right) h\nu_0, \quad (1.11)$$

kur v ir svārstību kvantu skaitlis (0, 1, 2 ...) un h ir Planka konstante.

Svārstību enerģijas ir kvantificētas, un notiktu pāreja uz pirmo ierosināto stāvokli ($v=1$) ir nepieciešama enerģija ΔE :

$$\Delta E = h\nu_0 = \frac{h}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}. \quad (1.12)$$

Šis modelis izskaidro fundamentālās absorbcijas joslas ($\Delta v = \pm 1$), kuras novēro vidējā infrasarkanajā reģionā (4000-2000 cm^{-1}). Tā kā svārstību kustības atšķirīgos sakārtojuma vai konformācijas sakopojumos ir potenciāli atšķirīgas, IS spektroskopiju var izmantot polimorfu meklējumos [102]. Šī ir biežāk izmantotā spektroskopiskā cietvielu analīzes metode.

Tuvā infrasarkanā spektroskopija. Absorbcija tuvajā infrasarkanajā reģionā (700-2500 nm vai 14300-4000 cm^{-1}) veidojas no virstoņa ($\Delta v = \pm 2, \pm 3 \dots$) un pamatsvārstību kombinācijām, kuras novēro vidējā infrasarkanajā reģionā. Reālas molekulas precīzi nepakļaujas vienkārša harmoniska oscilatora likumam un Huka likumam divu galēju stāvokļu dēļ: Kulona atgrūšanās spēku dēļ starp diviem kodoliem un disociācijas dēļ.

Svārstības var aprakstīt vai nu kā deformācijas, vai rotācijas svārstības. Izmaiņas starpatomu attālumā sauc par deformācijas svārstībām, un izmaiņas saites leņķos dēvē par rotācijas svārstībām. Virstoņa un saišu kombināciju intensitāte ir atkarīga no neharmoniskuma. Saišu deformācijas svārstībām, kurās piedalās ūdeņradis, ir lielas amplitūdas, tāpēc šīm svārstībām ir vislielākā novirze no harmoniskām svārstībām. Tādējādi absorbcijas joslas, kuras novēro tuvajā infrasarkanajā reģionā, galvenokārt veido XH grupu

deformācijas svārstības, X var būt O, C, N, S, vai arī kombinācijas no šo grupu deformācijas un rotācijas svārstībām [103].

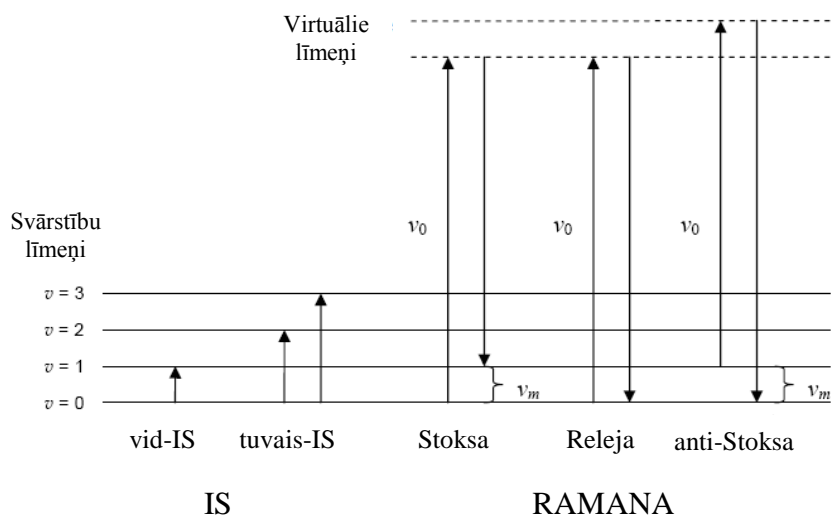
Tuvā IS spektroskopija parasti tiek veikta atstarošanas režīmā, kas ļauj veikt cietu paraugu analīzi. Atstarošanas spektroskopijas gadījumā tiek mērīta no parauga virsmas atstarotā gaisma. Metodi pēc tehniskā izpildījuma var iedalīt spoguļa un izkliedes atstarošanā. Izkliedes atstarošanas gadījumā nosaka ķīmisko informāciju, un to galvenokārt izmanto tuvajā IS spektroskopijā.

Līdzīgi kā vidējā IS spektroskopijā, absorbcijas joslas tuvajā IS spektrā ir jūtīgas pret ūdeņraža saišu novietojuma un sakārtojuma izmaiņām kristāliskajā struktūrā. Tāpēc tuvo IS spektroskopiju var izmantot cietvielu analīzei. Tuvā IS spektroskopija ir izmantota vēlamās polimorfās formas identificēšanai [104], polimorfu kvantificēšanai [105-106] un kristāliskuma noteikšanai [107]. Turklāt to ūdens molekulu, kas ir ietvertas hidrātu kristāliskajā struktūrā, absorbcijas josla ir asāka nekā nesaistītu ūdens molekulu absorbcijas josla, jo OH svārstību enerģijas izplatīšanās ir vienmērīgāka, ja ūdens molekulas ir ietvertas kristālrežģī. Lai gan tuvā IS spektroskopija salīdzinājumā ar vidējo IS spektroskopiju ir samērā jauna analīzes metode, tā kļūst par vispāratzītu vielu identificēšanas tehniku. Metode ir adaptēta arī farmakopejās [108].

Tuvās IS spektroskopijas priekšrocība ir iespēja izmantot atstarošanas metodi, kas ļauj veikt mērījumus arī pie nelielas vielu molārās absorbcijas spējas tuvajā IS reģionā. Nav nepieciešama paraugu sagatavošana tradicionālajā izpratnē, jo spektru var uzņemt tieši cietai vielai. Turklāt stikls relatīvi maz absorbē tuvo IS starojumu. Mērījumi nav destruktīvi un ir ātri [109]. Tomēr tuvā IS absorbcijas joslas ir samērā platas, kas rada joslu pārklāšanos un apgrūtina spektra interpretāciju. Spektru būtiski ietekmē faktori, kas palielina gaismas ceļa garumu paraugā tādi kā daļiņu lielums un pakojuma blīvums [110-112].

Ramana spektroskopija. Ramana spektroskopijas pamatā ir izkliedētās gaismas nobīdes frekvences mērījumi [113]. Ja paraugu apstaro ar monohromatisku elektromagnētisko starojumu (ν_0), lielākā starojuma daļa elastīgi izkliedējas (Releja izkliede) un izkliedētās gaismas frekvence ir vienāda ar primārā starojuma frekvenci. Tomēr neliela starojuma daļa izkliedējas neelastīgi (Ramana izkliede) ar frekvenci, kas ir mazāka (Stoksa līnijas) vai lielāka (anti-Stoksa līnijas) kā primārajam starojumam ($\nu_0 \pm \nu_m$). Šīs frekvences atšķirības sauc par Ramana nobīdi. Ramana joslas, kurām ir mazāka frekvence nekā primārajam starojumam, tā saucamās Stoksa līnijas, bieži tiek izmantotas vienas to augstās intensitātes dēļ istabas temperatūrā. IS absorbcijai nepieciešamas dipola momenta izmaiņas svārstību laikā, turpretī Ramana spektroskopijā nepieciešamas izmaiņas polarizēšanās spējā. Kvalitatīvajā analīzē

asimetriskās vibrācijas un polāro grupu vibrācijas parasti uzrāda stipru IS absorbciju, kamēr simetriskajām vibrācijām raksturīga stipra Ramana izkliede (skat. 1.5. att.).



1.5. att. Enerģētiskie līmeņi IS un Ramana spektroskopijā [113]

Tāpēc Ramana spektroskopija bieži tiek uzskatīta par papildus analīzes metodi IS spektroskopijai.

Ramana spektroskopiju izmanto, lai atšķirtu aktīvās farmaceitiskās vielas kristāliskās formas [114], kontrolētu kristālisko modifikāciju veidošanos kristalizācijas procesā [115] un tabletēs [116]. Turklāt Ramana spektroskopiju var izmantot polimorfu kvantificēšanai [117] un kristāliskuma pakāpes noteikšanai [118]. Šī metode tiek veiksmīgi izmantota granulācijas procesa pilnveidošanai, lai atrastu apstākļus, kuros zāļu gatavo formu hidrohlorīdu sāļi nedisociē par tās bāzi [119].

Galvenās Ramana spektroskopijas priekšrocības ir tās, ka mērījumus var veikt ātri, tieši no pulvera un spektrus var iegūt caur plastmasu vai stiklu, tas ir, produktus var analizēt, neizņemot tos no iepakojuma [120]. Ramana spektrometrus var aprīkot ar optiskās šķiedras zondi, kas ļauj automatizēt mērījumus. Ūdenim ir vāja Ramana izkliede, tāpēc metodi var pielietot ūdens suspensiju analīzē. Pretstatā tuvās IS absorbcijas joslām, Ramana joslas ir labi izšķiramas. Daži Ramana spektrometri ļauj veikt režģa svārstību mērījumus, tā saucamos fononus, kas parādās pie zemām frekvencēm ($400\text{-}50\text{ cm}^{-1}$) [121].

Ramana spektroskopijā izmantotajiem lāzeriem ir dažas priekšrocības un trūkumi. Laukums, ko ierosina lāzers, ir ļoti mazs [122], tāpēc Ramana mērījumiem nepieciešams mazs parauga daudzums un to var izmantot mazu matricas daļiņu pētīšanai. Taču, ja tiek analizēts mazs parauga laukums, tas var radīt nepastāvīgus rezultātus, ja paraugs ir nehomogēns. Ramana spektru ietekmē parauga daļiņu lielums, taču ir pretrunīgi dati par to, kā šī ietekme izpaužas spektrā [123]. Fluorescence, kas pārklāj Ramana joslas, apgrūtina lāzera

izmantošanu spektra redzamās gaismas un tuvā IS spektra daļā. Turklāt paraugi var termiski sadalīties, ja tiek izmantota augstas intensitātes ierosināšana.

1.5.3. Kodolu magnētiskās rezonanses spektroskopija

Cietvielu kodolu magnētiskās rezonanses (KMR) spektroskopiju izmanto, lai pētītu ķīmisko vidi ap specifisku molekulas kodolu [124]. KMR spektroskopijā, paraugu pakļauj spēcīgam magnētiskajam laukam, kā rezultātā magnētiskie dipoli novietojas vienā no divām orientācijām: paralēli (ar zemu enerģiju) vai antiparalēli (ar augstu enerģiju). Zemāka enerģētiskā līmeņa kodoli tiek ierosināti uz augstāku enerģētisko līmeni, izmantojot noteiktas frekvences elektromagnētisko starojumu, kas ir atkarīgs no kodola veida. Enerģija, kas nepieciešama kodola ierosināšanai uz augstāku enerģētisko līmeni, ir proporcionāla kodola magnētiskajam laukam, kas, savukārt, ir atkarīgs no ķīmiskās vides ap kodolu. Elektronu, kas atrodas ap kodolu, ekranēšana ir cēlonis tā saucamajai absorbētās frekvences ķīmiskajai nobīdei. Cietvielām parasti tiek pētīti ^{13}C kodoli. Tā kā cietā stāvoklī nav haotisku svārstību, kā tas ir šķidrā stāvoklī, un ir ilgs ^{13}C relaksācijas laiks, cietvielu KMR spektroskopijā nepieciešams izmantot signālu pastiprinošas metodes [124-125; 121].

Ja atomi ir izvietoti dažāda sakārtojuma struktūrās, cietvielu KMR spektros redzamas atšķirības kodolu telpiskajās pozīcijās, kuru cēlonis ir attiecīgā kodola izotropiskās ķīmiskās nobīdes izmaiņas katrā struktūrā [121]. Tāpēc cietvielu KMR spektroskopiju var izmantot polimorfisma un amorfisma pētījumos. Turklāt metode sniedz informāciju par pētāmā kodola molekulārajām kustībām. Cietvielu KMR spektroskopija ir atzīta par piemērotāku metodi amorfo fāžu pētījumos nekā rentgendifraktometrija [126]. Metodes priekšrocība ir tā, ka analīzes rezultātu praktiski neietekmē parauga daļiņu lielums [121]. Kā galvenais metodes trūkums jāmin fakts, ka ir salīdzinoši grūti iegūt augstas kvalitātes spektru [126].

1.5.4. Mikroskopija

Optiskā un elektronu mikroskopija sniedz informāciju par pētāmo kristālu morfoloģiju [92]. Morfoloģijas pētījumi ir aktuāli tāpēc, ka dažādām polimorfajām formām ir atšķirīga kristāliskā forma un izmēri. Polarizācijas mikroskopijā pēta, kā analizējamo kristālu ietekmē polarizētā gaisma, ja to caurstaro ar polarizēto gaismu pie dažādiem leņķiem [127]. Metode ir izmantota kristālisko sistēmu pētījumiem [128]. Kristālus var sagrupēt septiņās dažādās kristāliskajās sistēmās: kubiskajā, heksagonālajā, tetragonālajā, ortorombiskajā, monoklīnajā, triklīnajā un trigonālajā. Klasifikācijas pamatā ir režģa asu relatīvie garumi un leņķi starp

asīm. Kristāla refrakcijas indekss dažādu kristāla asu virzienā ir atkarīgs no tā, kurai sistēmai kristāls pieder. Dažos gadījumos metodi var izmantot, lai atšķirtu kristālisku un amorfu materiālu. Mikroskopijas metodes priekšrocība ir ļoti mazais analizējamā parauga daudzums, turklāt mikroskopija var būt vērtīga analīzes metode sākotnējā vielu analīzes procesa izstrādes posmā.

1.5.5. Termiskās metodes

Termiskajās analīzes metodes analizējamās vielas īpašības tiek pētītas kā funkcija no eksperimentāli pievadītā enerģijas daudzuma siltuma veidā [129]. AFV izpētē izmanto galvenokārt divas analīzes metodes: *diferenciāli skanējošā kalorimetrija (DSC)* un *termogravimetrija (TG)*. DSK reģistrē siltuma plūsmu paraugā un ārpus tā. Tāpēc to var izmantot endotermisku procesu (kušana, viršana, sublimācija, iztvaikošana, desolvatācija, stiklošanās, ķīmiskā degradācija u.c.) un eksotermisku procesu (kristalizācija, oksidatīvā sadalīšanās) pētīšanai [92]. Turklāt šo metodi var izmantot divu polimorfo formu stabilitātes attiecību (enantiotropija un monotropija) noteikšanai [130]. TG mērāmais parametrs ir parauga masas zudums. Šī metode tiek izmantota hidrātu un solvātu desolvatācijas procesu raksturošanai. Piemēram, ar TG palīdzību var noteikt solvātu stehiometriju.

Mikrokalorimetrijā mēra siltuma plūsmu mikrovatu skalā (jauda, W) atkarībā no laika vai temperatūras [131]. Izotermālajā mikrokalorimetrijā jaudu mēra kā funkciju no laika pie noteiktas temperatūras, kamēr skanējošajā mikrokalorimetrijā jauda tiek mērīta kā funkcija no temperatūras. Skanējošā mikrokalorimetrija ir līdzīga metode DSK, taču šeit izmantotais instruments ir augsti jutīgs, tāpēc metode tiek uzskatīta par augstas jutības DSK. Izotermālajā mikrokalorimetrijā konstantā temperatūrā tiek nepārtraukti mērīta siltuma plūsma, ko rodas ķīmiska vai fizikāla procesa rezultātā. Ar izotermālo mikrokalorimetriju var noteikt nelielus amorfās fāzes daudzumus (1-2%) [132]. Metodes pamatā ir amorfās daļas inducēta kristalizēšana mitruma kamerā un kristalizācijas siltuma mērīšana. Metodes ierobežojums ir tāds, ka to var izmantot tikai tādu amorfo materiālu pētīšanai, kuri spontāni kristalizējas pie noteikta relatīvā mitruma vai organiskā šķīdinātāja tvaika spiediena [133]. Izotermālā mikrokalorimetrija demonstrēta arī kā ātra un ērta metode polimorfo formu fāžu pāreju kinētikas un termodinamikas pētījumos, kā piemēru izmantojot seratrodastu [85].

Procesus, kuros notiek entalpijas izmaiņas, var pētīt, izmantojot šķīduma kalorimetriju [130]. Atšķirības šķīduma siltumā jebkurā šķīdinātājā būs atbilstošas entalpijas atšķirībām cietā vielā, ar nosacījumu, ka disociēšana notiek ātri un neveidojas asociātu kompleksi. Ar šo metodi var veikt kvantitatīvu amorfās fāzes noteikšanu [107], taču ir nepieciešami 100%

kristāliskās un amorfās fāzes standarti. Metodi var izmantot polimorfu kvantificēšanai. Pēdējos gados aizvien biežāk tiek izmantotas termoanalītisko metožu kombinācijas ar mikroskopiju, spektroskopiju, rentgendifraktometriju vai masas spektrometriju [132].

1.5.6. Kombinētās analīzes metodes

Vispusīgai cietvielu fizikālo īpašību raksturošanai parasti ir nepieciešams izmantot vairākas analīzes metodes, jo ar vienu metodi nav iespējams pilnīgi raksturot farmaceitiskās vielas. DSK un TG ir jutīgas metodes, bet tās nav specifiskas, turklāt cietfāžu pārejām var būt pārāk mazas enerģijas, piemaisījumi var mainīt pamatvielas kušanas temperatūru un amorfā fāze var ietekmēt izmērītās entalpijas vērtības.

Termiskā mikroskopija jeb karstās virsmas mikroskopija ir metode parauga novērošanai sildīšanas vai dzesēšanas laikā, kas ļauj konstatēt desolvatāciju, kušanu, kristalizāciju, eitektiku veidošanos un fāžu pārejas šķīdinātāju suspensijās. To var izmantot kušanas temperatūras noteikšanai un solvātu desolvatācijas pētījumiem. Piemēram, termiskā mikroskopija ir veiksmīgi pielietota kanāla tipa solvātu identificēšanai [134-135]. Termomikroskopijas kombinēšana ar jaunām tehnoloģijām, tādām kā augstas izšķiršanas krāsu kamera un attēlu apstrādes datorprogrammas, padara šo metodi par īpaši piemērotu metastabilo formu pētījumiem, kristālu ārējā izskatā novērošanai, kā arī citu metožu labākai interpretēšanai. IS un Ramana [114] mikroskopija ir teicamas papildus metodes termomikroskopijai.

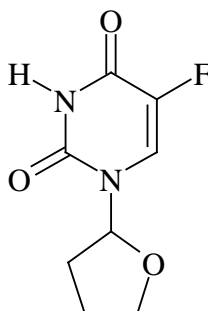
Temperatūras kontrolēta rentgendifraktometrija ar sildīšanas kameru tiek plaši izmantota kristāliskās struktūras izmaiņu pētījumos, variējot temperatūru režīmus [136]. Ir izveidota zemas temperatūras rentgendifraktometriskā kamera sasaldētu ūdens šķīdumu pētīšanai [137], rentgendifraktometriskā – DTA šūna, kā arī DSK-PRD iekārta, ļaujot veiksmīgi apvienot divas metodes polimorfu pētījumiem [138]. Mainīgas temperatūras sinhronās rentgendifraktometrijas metode ar datorizētu aprīkojumu struktūras datu noteikšanai ir daudzsoļa tehnika polimorfo formu fāžu pāreju pētījumiem [139].

Termogravimetrija – infrasarkanā spektrometrija (TG-IS) ir teicama metode solvātu un hidrātu pētījumos, jo desolvatācijas process var būt sarežģīts un noritēt vairākās stadijās.

Cietvielu ^{13}C -KMR spektroskopijas un monokristāla rentgendifraktometrijas kombinācija izmantota acetoheksamīda cietfāžu tautomēro formu pētījumos [140]. Augstas izšķiršanas spējas cietfāžu ^{13}C -KMR spektroskopijas un pulvera rentgendifraktometrijas apvienojums ir veiksmīgi izmantots tādu polimorfo formu maisījumu analīzē, kas satur konformācijas ziņā elastīgas molekulas [141].

1.6. Pētāmie objekti

Tegafūrs (5-fluor-1-(tetrahidro-2-furil)-2,4-(1H,3H)-pirimidindions) (skat. 1.6. att.) ir antimetabolītiska farmaceitiski aktīva viela, kurai piemīt pretaudzēju darbība. Tegafūrs organismā metabolizējas par 5-fluoruracilu. Visplašāk tegafūru lieto gremošanas trakta un krūts ļaundabīgo audzēju terapijā.

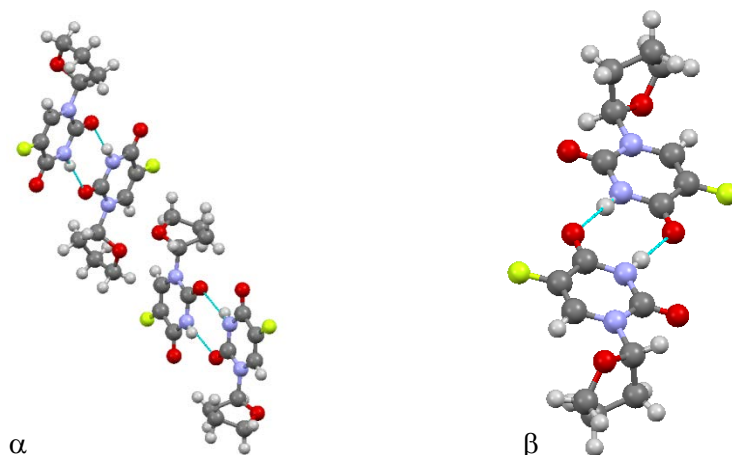


1.6. att. Tegafūra ķīmiskā struktūra

Vairāku gadu laikā literatūrā [142-144] ir ziņots par vairākām tegafūra kristāliskajām modifikācijām: α , β , γ , δ un ϵ , bet ārstnieciskiem nolūkiem pagaidām izmanto divas no tām: α un β modifikāciju. α formu var iegūt, tegafūru kristalizējot no silta acetona, β formu iegūst, piesātinātu metanola šķīdumu ietvaicējot uz vakuuma rotācijas ietvaicētāja, γ formas kristālus iegūst, karsējot β formu 130°C temperatūrā vienu stundu, savukārt δ iegūst, istabas temperatūrā ļoti lēnu ietvaicējot tegafūra šķīdumu metanolā.

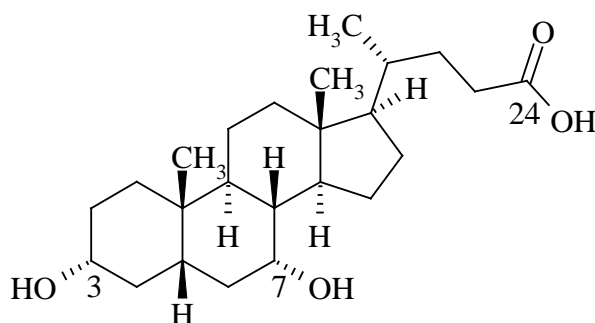
Tomēr ir maz skaidrības par šo tegafūra polimorfo formu savstarpējo stabilitāti un fāžu pārejām. Zināms, ka tegafūra α un β forma kūstot rekrystalizējas par γ formu attiecīgi 162°C un $90\text{-}120^{\circ}\text{C}$ temperatūrā; ar termomikroskopijas metodi noteiktā β tegafūra kušanas temperatūra ir $\sim 115^{\circ}\text{C}$. γ forma kūst $174\text{-}175^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, bet δ forma kūst $\sim 165^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, nemainot kristālisko modifikāciju karsēšanas laikā [143]. α tegafūrs pieder pie triklīnās singonijas, un tā režģa parametri ir $a=16,720\text{Å}$, $b=9,021\text{Å}$, $c=5,995\text{Å}$, $\alpha=93,66^{\circ}$, $\beta=93,15^{\circ}$, $\gamma=100,14^{\circ}$, $Z=4$, $V=886,27\text{Å}^3$ un telpiskā grupa ir $P\bar{3}$ [145]. β tegafūrs, savukārt, pieder pie monoklīnās singonijas un telpiskās grupas $P2_1/n$, un režģa parametri ir $a=11,891\text{Å}$, $b=14,556\text{Å}$, $c=5,062\text{Å}$, $\beta=99,05^{\circ}$, $V=865,3\text{Å}^3$ un $Z=4$ [146].

Atšķirībā no β formas, α tegafūra kristāla asimetriskā vienība satur divas kristalogrāfiski neekvivalentas molekulas A un B [146]. Tegafūra α un β formas kristāliskās struktūras telpiskā pakojuma atšķirības rada atšķirīgi veidotais ūdeņraža saišu tīkls (skat. 1.7. att.).



1.7. att. Tegafūra α un β formas iekšmolekulāro ūdeņraža saišu sistēma, skats pa c asi

Henodezoksiholskābe ($3\alpha,7\alpha$ -dihidroksi-5 β -holānskābe, CDCA) (skat. 1.8. att.) ir viena no galvenajām cilvēku un dažu dzīvnieku žultsskābēm.



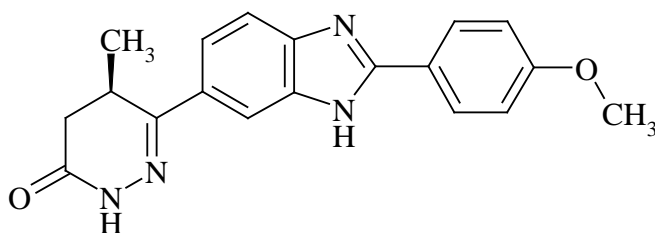
1.8. att. Henodezoksiholskābes ķīmiskā struktūra

Terapeitiskiem nolūkiem CDCA izmanto žultsakmeņu slimību ārstēšanā [147]. Literatūrā [148] ziņots par trīs CDCA polimorfajām formām – formu I, formu II un formu III, kuru kušanas temperatūras ir attiecīgi 168°C, 138°C un 119°C. Formu III iegūst, kristalizējot CDCA no etilacetātu vai hloroforma šķīduma [149], pēc tam aizvācot šķīdinātāja paliekas no solvāta kristāliem, un šo formu var uzskatīt par desolvatētu izostrukturālo solvātu [150]. Literatūrā [151-152] autori ir ziņojuši, ka CDCA formas III kristāla asimetriskā vienība satur divas kristalogrāfiski neekvivalentas molekulas A un B, kuras ir novietotas praktiski perpendikulāri viena pret otru. Blakus esošās molekulas A, blakus esošās molekulas B, kā arī molekulas A un B saista ūdeņraža saites, kas veido dubultslāņu struktūru ar ciešu pakojumu. Šie pētījumi apstiprina, ka formas III kristāliem ūdeņraža saišu tīkls nav tik plašs kā formas I kristālos un formas III kristāli veido heksagonālu kanāla tipa struktūru. Atšķirības O-H saišu deformācijas svārstībās starp formas I un formas III kristāliem liecina par atšķirīgu ūdeņraža saišu konfigurāciju šajos kristālos.

CDCA augstas kušanas temperatūras formai I ir monoklīna elementāršūna ar $a=18,785(14)$ Å, $b=8,120(6)$ Å, $c=14,889(11)$ Å, $\beta=99,10(2)^\circ$ un $Z=4$ un telpisko grupu $P2_1$ [151]. Zemas kušanas temperatūras forma III pieder pie heksagonālās sistēmas ar telpisko grupu $P6_5$ un tās elementāršūnas parametri ir $a=22,250(5)$ Å, $c=10,255(2)$ Å, $Z=6$, $V=4396,7$ Å³ [152].

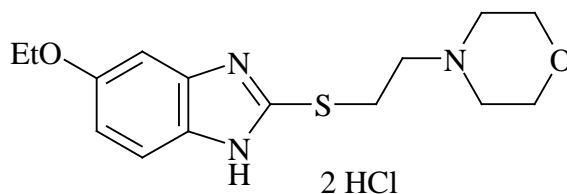
1978. gadā G. Guiseppetti un M. Paciotti [148] raksturojuši CDCA polimorfo formu II, nenorādot tās iegūšanas apstākļus, taču vēlāko gadu literatūrā nav atrodama nekāda informācija par šo polimorfu. CDCA forma, ko izmanto farmaceitiskiem nolūkiem un kas ir pieejama kā sertificēts references standarts, ir rentgenamorfā CDCA.

Pimobendāns (6-[2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-5-metil-4,5-dihidropiridazīn-3(2*H*)-ons) (skat. 1.9. att.) ir fosfodiesterāzes III (PDE3) inhibitors ar papildu kalcija-jūtīgām īpašībām, un to izmanto suņiem sirds slimību ārstēšanai [153]. Pimobendāns praktiski nešķīst ūdenī, ir mazšķīstošs spirtos istabas temperatūrā, bet labi šķīst *N,N*-dimetilformamīdā [154]. Par pimobendāna polimorfismu nav atrodami ziņojumi literatūrā.



1.9. att. Pimobendāna ķīmiskā struktūra

Afobazola dihidrogēnhlorīds (5-etoksi-2-[2-(morfolino)etiltio]benzimidazola dihidrohlorīds) (skat. 1.10. att.) pieder 2-merkaptobenzimidazola atvasinājumu klasei.



1.10. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda ķīmiskā struktūra

Afobazola dihidrogēnhlorīds ir selektīvs, anksiolītisks līdzeklis, ko medicīnā izmanto kā antidepresantu. Tas atšķirībā no citiem benzodiazepīna klases trankvilizatoriem neizraisa atkarību un nerada sedatīvu, hipnotisku vai miorelaksējošu efektu. Literatūrā [155-156] autori ziņo, ka afobazola dihidrogēnhlorīds istabas temperatūrā viegli šķīst ūdenī (1g/ 5-8 ml), sliktāk šķīst etilspirtā (1 g/ 13-14 ml), ir mazšķīstošs hloroformā (1 g/ 275-280 ml) un

praktiski nešķīst ēterī (1 g/ 100000 ml), tā kušanas temperatūra ir 190-196°C, kūstot afobazola dihidrogēnhlorīds sadalās un veido dzeltenu līdz brūnu sadalīšanās produktu maisījumu. Par afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfismu nav ziņots literatūrā.

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izejmateriāls

Tegafūra α un β forma ar kvantitatīvo saturu 98-100% piegādāta no *A/S Grindeks* (Latvija). Henodezoksiholskābes forma I ar kvantitatīvo saturu 98-100% iegādāta no *Acros Organics*. Afobazola dihidrogēnhlorīds ar kvantitatīvo saturu 98-100% un pimobendāna monohidrāts ar kvantitatīvo saturu 92,8% piegādāti no *A/S Grindeks*. Izmantotie šķīdinātāji tika piegādāti no *Acros Organics* un bija ķīmiski tīri. Koncentrētas sērskābes šķīdums iegādāts no *P.P.H. Stanlab* (Polija).

2.2. Cietfāžu raksturošanas metodes

2.2.1. Pulvera rentgendifraktometrija

Rentgendifraktogrammas uzņemtas, izmantojot:

1) DRON-3 rentgendifraktometru, šādā darba režīmā: CuK_α starojums, K_β filtrs 0,02 mm bieza Ni folija, anodspriegums 32 kV; anodstrāvas stiprums 22 mA, spraugas: 1. vertikālā 1 mm, 2. vertikālā 0,5 mm, 1. un 2. horizontālā 8 mm, diapazons 10^4 imp/s, laika konstante 1 s, diagrammas pierakstīšanas ātrums uz pašrakstītāja lentas 1 cm/min, difrakcijas leņķu intervāls 6-33°.

2) *Bruker D8 Advance* (*Bruker AXS*, Vācija) šādā darba režīmā: starojums CuK_α ; $\lambda=1,54180 \text{ \AA}$, K_β filtrs 0,02 mm bieza niķeļa folija, spraugas: 1,0 mm; 1,0 mm; 0,6 mm, anodspriegums 40 kV, anodstrāvas stiprums 40 mA, izvērse solis $0,02^\circ$, izvērse soļa ilgums 0,5 vai 1,0 s, difrakcijas leņķu intervāls 3-30°. Paraugi ar masu 50-200 mg tika iepresēti stikla kivetēs, parauga virsma tika nolīdzināta ar stikla priekšmetstikliņa palīdzību, lai nodrošinātu, ka parauga un kivetes virsma ir vienā līmenī. Analizējot solvātus vai stipri higroskopiskas fāzes, paraugi tika pārklāti ar 10 μm polietilēna plēvi, lai novērstu ūdens satura izmaiņas paraugā analīzes laikā. Difraktogrammas tika analizētas, izmantojot *DIFRAC^{plus} EVA* (ver. 12.0) difrakcijas datorprogrammu.

2.2.2. Diferenciāli skanējošā kalorimetrija

Kristālisko formu kušanas un fāžu pāreju temperatūras noteiktas ar *Metler Toledo DSK 823e* (*Mettler Toledo*, Šveice) instrumentu, izmantojot *Star^e Software* (ver. 9.0) programmu. Mērījumi veikti, izmantojot alumīnija pannīņas; parauga svars 5-15 mg, sildīšanas ātrums

5 vai 10°C/min, temperatūru intervāls: 35-200°C (tegafūra cietfāzēm), 35-180°C (henodezoksiholskābes cietfāzēm), 40-220°C (afobazola dihidrogēnhlorīda cietfāzēm), 40-270°C (pimobendāna cietfāzēm). Fāžu pāreju un kušanas temperatūras noteiktas kā fona līnijas un endotermiskās līknes lineārās daļas krustpunkts.

2.2.3. Termogravimetriskā analīze

Termogravimetriskā analīze veikta ar diferenciāli termālās analīzes instrumentu TG/DTA6300 EXSTAR6000 (*Seiko*, Japāna), izmantojot *Open Sample Pan P/N SS000E030* (5 mm diametrā) parauga panniņas, panniņu maksimālā izmantošanas temperatūra 600°C. Analīzes veiktas sekojošā temperatūru intervālā: 30-180°C (henodezoksiholskābes cietfāzēm), 40-220°C (afobazola dihidrogēnhlorīda cietfāzēm), 30-250°C (pimobendāna cietfāzēm) gaisa atmosfērā, karsēšanas ātrums 5 vai 10°C/min, izturēšanas laiks 5 minūtes.

2.2.4. Infrasarkanā spektroskopija

Pulverveida paraugu IS spektri tika uzņemti ar *ATI FTIR FM (ATI MATTSON, Madison, WI)* spektrometru absorbcijas intervālā (4000-400) cm⁻¹ KBr tabletēs. Aptuveni 1 mg parauga pietā saberž ar 400 mg KBr, pagatavo šī maisījuma 100 mg tableti, izmantojot *Graseby Specal* presi. IS spektroskopijai izmantots KBr no *Acros Organics*.

2.2.5. Gāzu hromatogrāfija

Lai noteiktu atlikušo šķīdinātāju saturu pimobendāna polimorfajās formās A un B, izmantota GH tvaika fāzes metode. Analīzes veiktas ar *Agilent Technologies 6850* instrumentu, izmantojot liesmas jonizācijas detektoru (250°C) ar hēlija plūsmu ar ātrumu 3,0 mL/min. Izmantota DB-624 (30 m x 0,53 mm, plēves biezums 3 μm) kolonna, iztvaicētāja temperatūra 200°C. Analīzes temperatūras režīms ir sekojošs: kolonnas temperatūra 10 minūtes pie 40°C, tad ar ātrumu 10°C /min līdz 240°C, plūsmas dalītājs 3:1, ievadīšanas tilpums analizējamā šķīduma un salīdzināšanas šķīduma tvaikam – 1 mL.

Šķīdumu pagatavošana.

Analizējamais šķīdums. Traukā, kas paredzēts tvaika fāzes analīzei, precīzi iesver 40,0 mg analizējamās vielas, izšķīdina 2,0 mL *N,N*-dimetilformamīda un uz 10 minūtēm ievieto ultraskaņas vannā.

Standartšķīdums. 100 mL mērkolbā ielej 20 mL *N,N*-dimetilformamīda un pievieno 200 mg toluola un 100 mg 1,4-dioksāna (polimarfam A) vai 300 mg metanola (polimorfam B), uzpilda ar *N,N*-dimetilformamīdu līdz atzīmei. 1,0 mL pagatavotā šķīduma pārnes 50 mL mērkolbā un uzpilda līdz atzīmei.

Salīdzināšanas šķīdums. Traukā, kas paredzēts tvaika fāzes analīzei, precīzi iesver 40,0 mg analizējamās vielas, izšķīdina 2,0 mL standartšķīduma un uz 10 minūtēm ievieto ultraskaņas vannā.

Kontroles šķīdums. Traukā, kas paredzēts tvaika fāzes analīzei, ielej 2,0 mL *N,N*-dimetilformamīda.

Traukus, kas paredzēti tvaika fāzes analīzei, noslēdz ar vākiem un karsē pie 105°C 45 minūtes kratīšanas režīmā.

Analīzes gaita un aprēķini.

Hromatogrāfijas kolonnā ievada 1 mL tvaika ar analizējamo šķīdumu un 1 mL tvaika ar salīdzināšanas šķīdumu.

Nosakāmo šķīdinātāju saturu (*X*), ppm, aprēķina pēc vienādojuma (2.1):

$$X = \frac{C_{st} \cdot S_t \cdot N \cdot 10^4}{S_r - S_t}, \quad (2.1)$$

kur C_{st} ir nosakāmā šķīdinātāja koncentrācija standartšķīdumā, %; S_t ir nosakāmā šķīdinātāja smailes laukums analizējamā šķīduma hromatogrammā; N ir parauga atšķaidījums; S_r ir nosakāmā šķīdinātāja smailes laukums salīdzināšanas šķīduma hromatogrammā.

Lai noteiktu atlikušo šķīdinātāju saturu afobazola dihidrogēnhlorīda formā I un formā II, solvātos MS1, S2 un S3, kā arī pimobendāna solvātos DS un G, izmantota GH tiešās fāzes metode. Analīzes veiktas ar *Hewlett Packard 6890* instrumentu, izmantojot liesmas jonizācijas detektoru (250°C) ar hēlija plūsmu ar ātrumu 1,8 mL/min. Izmantota *DB-WAX* (30 m x 0,32 mm, plēves biezums 0,5 μm) kolonna, iztvaicētāja temperatūra 200°C. Analīzes temperatūras režīms ir sekojošs: kolonnas temperatūra 10 minūtes pie 40°C, tad ar ātrumu 30°C/min līdz 220°C, tad 5 minūtes pie 220°C, plūsmas dalītājs 10:1 (analizējot afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu I un II), 50:1 (analizējot afobazola dihidrogēnhlorīda solvātu MS1, S2, S3) vai 100:1 (analizējot pimobendāna solvātu DS, G), analizējamā šķīduma un šķīdinātāju maisījuma ievadīšanas tilpums 1 μL.

Šķīdumu pagatavošana.

Šķīdinātāju maisījums. *N,N*-dimetilformamīda un ūdens hromatogrāfijai maisījums tilpumu attiecībā 4:1.

Analizējamais šķīdums afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu analīzei. Precīzi nosver 100 mg analizējamās vielas un izšķīdina 2 mL šķīdinātāju maisījuma.

Analizējamais šķīdums pimobendāna un afobazola dihidrogēnhlorīda solvātu. Precīzi nosver 40 mg analizējamās vielas un izšķīdina 2 mL šķīdinātāju maisījuma.

Standartšķīdums. Atkarībā no nosakāmā šķīdinātāja daudzuma analizējamajā vielā – polimorfā vai solvātā, pagatavo standartšķīdumu tā, lai tā koncentrācija aptuveni sakrīt ar nosakāmā šķīdinātāja koncentrāciju analizējamajā vielā.

Standartšķīduma afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa I, II un IV analīzei. 100 mL mērkolbā precīzi nosver 500 mg etanola (polimorfam I un II) vai *n*-butanola (polimorfam IV) un uzpilda līdz mērzīmei ar šķīdinātāju maisījumu. 2,5 mL pagatavotā šķīduma 50 mL mērkolbā uzpilda līdz atzīmei.

Standartšķīduma afobazola dihidrogēnhlorīda solvātu analīzei. 100 mL mērkolbā precīzi nosver 200 mg nosakāmā šķīdinātāja un uzpilda līdz mērzīmei ar šķīdinātāju maisījumu.

Standartšķīduma pimobendāna solvātu analīzei. 100 mL mērkolbā precīzi nosver 500 mg nosakāmā šķīdinātāja un uzpilda līdz mērzīmei ar šķīdinātāju maisījumu.

Analīzes gaita un aprēķini.

Hromatogrāfijas kolonnā ievada 1 μL šķīdinātāju maisījuma, 1 μL standartšķīduma un 1 μL analizējamā šķīduma.

Nosakāmo šķīdinātāju saturu (X), procentos, aprēķina pēc vienādojuma (2.2):

$$X = \frac{S_{an} \cdot m_{st} \cdot N}{S_{st} \cdot m_{an}}, \quad (2.2)$$

kur S_{an} ir nosakāmā šķīdinātāja smailes laukums analizējamā šķīduma hromatogrammā; S_{st} ir nosakāmā šķīdinātāja smailes laukums standartšķīduma hromatogrammā; m_{st} ir ievars, mg; m_{an} ir analizējamās vielas ievars, mg; N ir atšķaidījums.

2.2.6. Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija

Lai pārbaudītu, vai iegūtie paraugi nav AFV sadalīšanās produkti, bet ir jaunas pimobendāna un afobazola dihidrogēnhlorīda kristāliskās formas, veikta katra parauga analīze ar augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju.

Piemaisījumu daudzuma noteikšana afobazola dihidrogēnhlorīda paraugos. Analīzes veiktas ar *Waters 2695 Alliance* šķidrums hromatogrāfu, detektēšanas viļņa garums 220 nm. Izmantota *Synergi Fusion RP 80A*, 4,6 x 150 mm (4 μm) kolonna, un kolonnas temperatūra tika uzstādīta 30°C. Izmantots izokrātisks kustīgās fāzes sastāvs – amonija dihidrogēnfosfāta

buferšķīduma (pH 7,0; koncentrācija 0,025 mol/L) un acetonitrila maisījums tilpumu attiecībā 7:3. Kustīgās fāzes plūsmas ātrums 1,0 mL/min, un ievadišanas tilpums 20 µL.

Šķīdumu pagatavošana.

Analizējamais šķīdums. Aptuveni 20 mg analizējamās vielas 20 mL mērkolbā izšķīdina 10 mL šķīdinātāju maisījuma, uzpilda kolbu ar to pašu šķīdinātāju līdz mērzīmei, sajauc.

Salīdzināšanas šķīdums. 1,0 mL analizējamā šķīduma pārnes 50 mL mērkolbā un atšķaida ar šķīdinātāju maisījumu līdz mērzīmei. 1,0 mL pagatavotā šķīduma atšķaida līdz 10,0 mL ar šķīdinātāju maisījumu.

Analīzes gaita un aprēķini.

Hromatogrāfa kolonnā ievada pa 20 µl katra šķīduma secībā:

- 1) šķīdinātāju maisījums – 1 reizi;
- 2) salīdzināšanas šķīdums – 3 reizes (hromatografēšanas laiks 12 min);
- 3) analizējamais šķīdums – 3 reizes (hromatografēšanas laiks 30-35 min).

Katra individuālā piemaisījuma saturu (X), procentos, aprēķina pēc vienādojuma (2.3):

$$X = \frac{S_{an}}{S_{st}} \cdot 0,2, \quad (2.3)$$

kur S_{an} ir katra individuālā piemaisījuma smailes laukums analizējamā šķīduma hromatogrammā; S_{st} ir pamatsmailes laukums salīdzināšanas šķīduma hromatogrammā.

Piemaisījumu daudzuma noteikšana piemērotā paraugos. Analīzes veiktas uz Waters 2695 Alliance šķīduma hromatogrāfa, detektēšanas viļņa garums 290 nm. Izmantota Waters Symmetry C₁₈ 3,9x150 mm (5 µm) kolonna, un kolonnas temperatūra tika uzstādīta uz 45°C. Kā kustīgā fāze izmantots 0,022 M kālija dihidrogēnfosfāta buferšķīduma (pH 2,5) (A) un acetonitrils (B). Kustīgās fāzes plūsmas ātrums 1,0 mL/min, un ievadišanas tilpums 10 µL.

Salīdzināšanas šķīdums pagatavots ar koncentrāciju 5,0 mg/ml. Līdzsvarošanai izmantots viens gradienta cikls. Gradienta režīms parādīts 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Gradienta režīms		
laiks, min	Mobilā fāze A (V/V), %	Mobilā fāze B (V/V), %
0-6	85→80	15→20
6-20	80→20	20→80
20-20,1	20→85	80→15
20,1-30	85	15

Analīzes gaita un aprēķini ir līdzīgi kā aprakstīti iepriekš.

2.2.7. Karla Fišera titrēšana

Pus-mikro ūdens satūra noteikšanai paraugos izmantota *Metrohm 799 GPT Titrino* Karla Fišera titrēšana. Automātiskā titratora šūnā iesūknē metanolu un titrē saistīto mitrumu ar KF reaģentu līdz ekvivalences punktam (kondicionē). Nosver 500 mg parauga, ieber titrēšanas šūnā, izšķīdina un titrē ar KF reaģentu (*Hydranal-Composite 5, Fluka*). KF reaģenta koncentrācija 5 mg/mL. Analizējamās vielas paraugu ņem tādu, lai titrējot izlietotu 10 līdz 90% no biretes tilpuma.

Ūdens saturu (X), procentos, analizējamajā vielā aprēķina pēc vienādojuma (2.4):

$$X = \frac{V_F \cdot T \cdot 100}{m_{an} \cdot 1000} = \frac{V_F \cdot T}{m_{an} \cdot 10}, \quad (2.4)$$

kur V_F ir titrēšanai patērētais KF reaģenta tilpums, mL; T ir KF reaģenta titrs, mg/mL; m_{an} ir analizējamās vielas precīzs iesvars, g.

2.2.8. Hlorūdeņraža satūra noteikšana ar titrimetrijas metodi

Hlora satūra noteikšanai afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu paraugos izmanto *Metrohm 799 GPT Titrino* titratoru. Nosver precīzi 0,100 g parauga, to izšķīdina šķīdumā, kas pagatavots no 25,0 mL ūdens un 20,0 mL etilspirta. Šķīdumu potenciometriski titrē ar 0,1 M NaOH šķīdumu.

Cita izmantotā aparātūra

- analītiskie svāri *BOECO BPB 31*, precizitāte $\pm 0,1$ mg;
- termostats *Memmert Universal Oven* (*Memmert GmbH&Co*, Vācija), precizitāte ± 1 °C;
- daļiņu izmēru noteikšanas iekārta *Mastersizer 2000* (*Malvern Instruments Ltd*, Lielbritānija), d(0,1 un 0,9) precizitāte ± 10 %, d(0,5) precizitāte ± 5 %;
- orbitālās homogenizēšanas dzirnavas *Retsch MM 301* (*Retsch GmbH*, Vācija);
- gaisa relatīvā mitruma un temperatūras mērīšanas ierīce *Easylog 24 RFT* (*Greisinger electronic GmbH*, Vācija), temperatūras mērīšanas precizitāte $\pm 0,3$ °C, mitruma mērīšanas precizitāte ± 3 %.

2.3. Kristālisko modifikāciju maisījuma kvantitatīvās rentgendifraktometriskās analīzes metožu izstrāde

2.3.1. Tegafūra α un β modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa

Paraugu sagatavošana. Pagatavo tegafūra α un β formu maisījumus ar zināmu, mainīgu abu fāžu masas saturu: 1; 2; 5; 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 un 100% β formas masas procenti. Katra maisījuma kopējā masa 300 mg. Paraugus samaisa, berž piestā 2 minūtes, uznes uz papīra, izlīdzina vienmērīgā kārtiņā un presē uz priekšmetstikliņa ar minerālās pildvielas nesaturošas līmes palīdzību.

Kalibrēšanas grafika iegūšana. Tegafūra α un β standartmaisījumiem (5; 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 un 100% β formas masas procenti) uzņem rentgendifraktogrammas. Grafiski attēlo refleksa intensitātes I atkarību no fāzes procentuālā sastāva ω .

Fāžu pāreju kinētikas pētījumi ilgstošas glabāšanas apstākļos. Tegafūra α un β formu fāžu pārejas kinētikas pētījumi veikti istabas temperatūrā, kā izejmateriālu izmantojot dažāda sastāva α un β modifikāciju maisījumus: 1; 2; 5; 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80 un 90% tegafūra β modifikācijas masas procenti izejas maisījumā. Rentgendifraktogrammas uzņemtas pēc 30, 80, 440, 1500 un 3000 dienām.

Fāžu pāreju kinētikas pētījumi 50°C temperatūrā. Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž piestā 2 minūtes. Pagatavo α un β formu maisījumus ar sekojošiem α formas masas procentiem paraugā: 1; 2; 3; 5; 10; 20; 30; 50; 60%. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajās homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz. Sagatavotos paraugus iztur 50±1°C temperatūrā 160 dienas un ik pēc noteikta laika (skat. 3.5 att.) uzņem rentgendifraktogrammas.

2.3.2. Termodinamiski stabilās polimorfās formas (β tegafūrs) mazu daudzumu piemaisījumu noteikšana pie metastabilās formas (α tegafūrs)

Optimālo paraugu sagatavošanas apstākļu noteikšana. Tegafūra α (~4 g) un β formu (~1 g) katru atsevišķi berž piestā 2 minūtes. Pagatavo tegafūra α un β formu maisījumu ar 1,5% β tegafūra masas daļu paraugā no 3,500 g α tegafūra un 0,053 g β tegafūra un maisījumu sadala sešās daļās, katra parauga masa 0,50 g. Pagatavotos paraugus homogenizē 3; 5 un 7 minūtes orbitālajās homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM300* ar kratīšanas frekvenci 15 Hz 20°C temperatūrā, pievienojot ar automātisko mikropipeti 0,07 mL ūdens katrā

homogenizēšanas reizē pirmajā eksperimentu sērijā, un 0,15 mL ūdens katrā homogenizēšanas reizē otrajā eksperimentu sērijā.

Paraugu sagatavošana. Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž piestā 2 minūtes. Pagatavo α un β formu maisījumus ar sekojošiem β formas masas procentiem paraugā: 1,0; 0,50; 0,25; 0,10; 0,050; 0,010 un 0,0050%. Katra maisījuma kopējā masa 0,75 g. Ņem 0,50 g katra parauga, un uzpilda 0,07 g ūdens, lai nodrošinātu ātrāku fāžu pāreju. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajā homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 15 Hz 20°C temperatūrā. Paraugiem uzņem rentgendifraktogrammas.

Kvantitatīvā analīze. Tegafūra α un β formu maisījuma sastāva noteikšanai izstrādāta kvantitatīvā rentgenfāžu analīzes metode. Darba gaitā mēs šo metodi pilnveidojām un polimorfo formu maisījuma kvantificēšanai izmantojām pilna profila analīzi, kurā kvantitatīvo sastāvu aprēķina, ņemot vērā visus rentgendifraktogrammas punktus. Uzņemtās rentgendifraktogrammas tiek saglabātas *.raw datnes veidā, izmantojot difraktometra datorprogrammu *EVA12*. Aprēķiniem nepieciešamos punktus iegūst, rentgendifraktogrammas *.raw failu pārveidojot *.uxd failā. Iegūtās intensitāšu vērtības tālāk izmanto kvantitatīvā sastāva aprēķiniem. Rentgendifraktogrammu pārveidošanai *.uxd formātā izmanto datorprogrammu *FileExchange V 1.2.26*.

Datorprogrammas *MS Excel* darblapā izveido vairākas kolonnas, kurās dots: 2 θ leņķis (izvērse soļa lielums ir 0,02°), tīru polimorfo formu refleksu intensitātes (imp/s), eksperimentāli noteiktās polimorfo formu maisījuma refleksu intensitātes (imp/s), aprēķinātās polimorfo formu maisījuma refleksu intensitātes, izmantojot vienādojumu (2.5), kā arī eksperimentāli noteikto un aprēķināto intensitāšu starpību kvadrāti.

$$I = Q \cdot (I_{\beta} \cdot \omega_{\beta} + I_{\alpha} \cdot (1 - \omega_{\alpha})), \quad (2.5)$$

kur I ir aprēķinātā parauga refleksa intensitāte, imp/s; Q ir normalizācijas koeficients; ω_{β} ir tegafūra β formas masas daļa paraugā; I_{α} , I_{β} ir tīru tegafūra α un β formu intensitātes, imp/s.

Normalizācijas koeficients Q ir tuvs lielumam 1, un tas ir ieviests, lai novērstu intensitāšu noteikšanas kļūdas, kas rodas parauga caurspīdīguma dēļ apstarošanas laikā, jo visās eksperimentu sērijās paraugu sagatavošanu nevar veikt absolūti identiski, tas ir, iepresēt kivetēs vienādu parauga masu, presēt ar vienādu spēku un nodrošināt identisku parauga biezumu kivetē. Aprēķināto un eksperimentāli noteikto intensitāšu maksimālās atbilstības atrašanai izmanto optimizācijas datorprogrammas *MS Excel Solver*, kuras pamatā ir mazāko kvadrātu metode. Izvēloties parametrus ω_{α} un Q par optimizējamiem lielumiem, atrod optimizējamās mērķfunkcijas (2.6) minimālo vērtību:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n ((I_{\text{eksp.}})_i - (I_A)_i)^2, \quad (2.6)$$

kur $I_{\text{eksp.}}$ ir eksperimentāli noteiktās polimorfo formu maisījuma refleksu intensitātes, imp/s; I_A ir aprēķinātās polimorfo formu maisījuma refleksu intensitātes, imp/s.

Iegūtais lielums ω_β ir tegafūra β formas masas daļa paraugā.

2.4. Polimorfo formu fāžu līdzsvāri; gaisa mitruma, daļiņu izmēru un n -alkilspirtu tvaika parciālsplēdiena ietekme uz fāžu pārejas dinamiku

Kristālisko formu iegūšana. Tegafūra γ formu pagatavo no tegafūra β formas, to saberžot pietā 3 minūtes un pēc tam karsējot 50 minūtes 145°C temperatūrā.

2.4.1. Tegafūra polimorfo formu līdzsvara temperatūru noteikšana

Tegafūra α un β formu šķīdības noteikšana. Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž pietā 2 minūtes. Slēgtā sverglāzē 15 mL ūdens pievieno ~0,5 g tegafūra (α vai β formu). Šķīdumu ievieto termostatā noteiktā temperatūrā: 50±1; 30±1; 10±1 un 2±1°C, un atstāj uz 36-48 stundām. Vienlaicīgi termostatā ievieto arī 10 mL pipeti. Maisījumu ik pēc pāris stundām apmaisā. Petri traukos, kas nosvērti uz analītiskajiem svāriem, ar pipeti iemēra 10,0 mL piesātināta tegafūra šķīduma tā, lai pipetē netiktu iesūktas tegafūra nogulsnes. Tegafūra šķīdumu Petri traukos ietvaicē līdz sausam, un Petri trauku ar sauso atlikumu nosver uz analītiskajiem svāriem.

Atlikušo piesātināto šķīdumu ar tegafūra nogulsnēm dekantē un tegafūra nogulsnes žāvē termostatā attiecīgajā temperatūrā. Iegūtajam sausajam atlikumam uzņem rentgendifraktogrammu, lai pārlicinātos, ka eksperimenta laikā tā polimorfā forma, kurai nosaka šķīdību, nav pārvērtusies par stabilāko polimorfo formu.

Katrā temperatūrā veic trīs paralēlos mērījumus.

Polimorfo formu šķīdību aprēķina tajos eksperimentos iegūtajiem paraugiem, kuros sausajā atlikumā pēc piesātinātā šķīduma ietvaicēšanas tika identificēta izejas kristāliskā forma. Šķīdību aprēķina, izmantojot vienādojumu (2.7):

$$s = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 1000}{V}, \quad (2.7)$$

kur s ir šķīdība, g/L; m_1 ir tīra Petri trauka masa, g; m_2 ir Petri trauka masa pēc ietvaicēšanas, g; V ir ietvaicēšanai ņemtais parauga tilpums, mL.

Tegafūra α un β formu līdzsvara temperatūras noteikšana ar karsēšanas metodi.

Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž pietā 3 minūtes un iesver masu attiecībās 1:1. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumu homogenizē, to 5 minūtes kratot sverglāzē. Sagatavotos paraugus ievieto termostatā, kur tiem uzpilina 2 pilienus šķīdinātāja, kas uzsildīts līdz eksperimenta temperatūrai un sverglāzes noslēdz ar vāciņu. Paraugus karsē 34 ± 1 ; 35 ± 1 ; 36 ± 1 ; 38 ± 1 ; 39 ± 1 un $40\pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrās. Izmantotais šķīdinātājs – acetons un ūdens. Rentgendifraktogrammas parauga sastāva izmaiņu noteikšanai uzņem sausam paraugam.

Tegafūra γ un α un arī γ un β formu līdzsvara temperatūru noteikšana ar karsēšanas metodi. Pagatavo tegafūra γ un α , kā arī γ un β formu maisījumus, sajaucot atbilstošas tīras kristāliskās fāzes masu attiecībās 1:1. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumu homogenizē, to 5 minūtes kratot sverglāzē. Katru paraugu iepresē kivetē un karsē gaisa termostatā temperatūru intervālā no 40 ± 1 līdz $140\pm 1^\circ\text{C}$ 30 minūtes, pēc tam paraugam uzpilina 2 pilienus šķīdinātāja, kas uzsildīts līdz parauga temperatūrai. Kā šķīdinātāju šajos eksperimentos fāžu pāreju paātrināšanai izmantots *N,N*-dimetilformamīds, jo tā viršanas temperatūra (153°C) ir augstāka nekā eksperimentos izvēlētajās temperatūrās. Eksperimentālos paraugus vispirms 30 minūtes silda izvēlētajā temperatūrā, pēc tam paraugam uzpilina divus pilienus šķīdinātāja, kas uzsildīts līdz parauga temperatūrai, lai eksperimenta laikā fāžu pāreju dinamiku neietekmē temperatūru atšķirība starp paraugu un šķīdinātāju. Šādi apstrādātu paraugu karsē vēl 30 min, pēc tam uzņem rentgendifraktogrammu. Temperatūru katrā mēģinājumā palielina vai samazina par 10 vai 5°C . Temperatūrās, kas augstākas par 130°C , šķīdinātāju paraugam nepievieno.

Kvantitatīvā analīze. Tegafūra α un β formu maisījuma sastāva noteikšanai izmantota pilna profila analīze.

2.4.2. Daļiņu izmēra ietekme uz tegafūra α un β formu fāžu pārejas līdzsvaru

Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž pietā 2 un 6 minūtes (saberztajiem paraugiem nosaka daļiņu izmērus, izmantojot iekārtu *Mastersizer 2000*). Pagatavo α un β formu maisījumus masu attiecībās 1:1, izmantojot iepriekš pagatavotos dažāda maluma α un β formu paraugus: 1. Paraugus (M_1) – 0,25 minūtes berzta α forma un 6 minūtes berzta β forma, 2. paraugs (M_2) – 6 minūtes berzta α forma un 2 minūtes berzta β forma. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajā homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz. Iegūto homogēno maisījumu iepresē kivetēs un karsē gaisa termostatos 25 ± 1 , 34 ± 1 un $50\pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā

130 dienas, ik pēc 2-10 dienām uzņemot rentgendifraktogrammas. Katrā temperatūru režīmā veic divus paralēlos mērījumus.

2.4.3. Gaisa mitruma ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu

Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž pietā 2 minūtes un iesver masu attiecībās 1:1. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajās homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz. Sagatavotos paraugus ievieto eksikatoros ar konstantu gaisa relatīvo mitrumu: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70 un 80%, ko nodrošina ar dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumu palīdzību, eksikatorus ievieto gaisa termostatā $50 \pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā un iztur 80 dienas, atkarībā no fāžu pārejas ātruma ik pēc noteikta laika, 2-7 dienas, uzņem rentgendifraktogrammas. Eksikatoru ar sērskābes šķīdumiem 24 stundas pirms paraugu ievietošanas izturēti gaisa termostatā $50 \pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā.

Gaisa relatīvā mitruma kontrole. Lai eksperimenta apstākļos nodrošinātu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu, izmanto dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumus. Relatīvo mitrumu aprēķina, attiecinot ūdens tvaika parciālspliedienu (p) pret piesātināta ūdens tvaika parciālspliedienu (p^*) attiecīgajā temperatūrā (T). Ūdens tvaika parciālspliediena noteikšanai attiecīgajos eksperimentālajos apstākļos izmantoti rokasgrāmatas [157] dati. Ja rokasgrāmatā nebija attiecīgo datu, tad tvaika parciālspliediens aprēķināts ar interpolācijas paņēmieni, pamatojoties uz Van't Hofa vienādojumu, izmantojot sakarību (2.8):

$$\ln p = \frac{\frac{1}{T_1} \ln p_2 - \frac{1}{T_2} \ln p_1}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} + \frac{\ln p_1 - \ln p_2}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}} \cdot \frac{1}{T}, \quad (2.8)$$

kur p_1 , p_2 ir ūdens tvaika parciālspliediens temperatūrās T_1 un T_2 ; T ir temperatūra (K), kurā jāaprēķina parciālspliediens p .

Lai iegūtu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70 un 80%, izmanto sērskābes šķīdumus ar sekojošu koncentrāciju: 67; 59; 54; 48; 44; 38; 32 un 26%. Gaisa relatīvo mitrumu eksikatorā papildus kontrolē ar higrometra palīdzību. Eksperimentos izmantoti 0,8 L eksikatoru, kuros ielieti 50 mL attiecīgās koncentrācijas sērskābes šķīduma (šķīduma virsmas laukums 40 cm^2), tādējādi nodrošinot noteiktu, konstantu gaisa relatīvo mitrumu eksperimenta laikā.

2.4.4. *n*-Alkilspirtu tvaika parciālspiedienu ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu

Tegafūra α un β formas paraugus katru atsevišķi berž piestā 2 minūtes un iesver masu attiecībās 1:1. Katra maisījuma kopējā masa 400 mg. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajās homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz. Sagatavotie paraugi tika ievietoti eksikatoros ar nemainīgu metanola, *n*-propanola un *n*-butanola tvaika relatīvo spiedienu: 20; 35; 50; 65 un 80%, ko iegūst, izmantojot dažādas koncentrācijas spirtu un glicerīna šķīdumus. Eksikatori uzturēti gaisa termostatā 90-110 dienas $25\pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā, un 25-30 dienas $50\pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā. Atkarībā no fāžu pārejas ātruma ik pēc noteikta laika (skat. 3.15-3.18. att.) uzņem rentgendifraktogrammas. Eksikatori ar spirtu un glicerīna šķīdumiem 24 stundas pirms paraugu ievietošanas izturēti gaisa termostatā 25 ± 1 vai $50\pm 1^\circ\text{C}$ temperatūrā.

Šķīdinātāja tvaika relatīvā spiediena kontrole. Lai iegūtu noteiktu, nemainīgu šķīdinātāja tvaika relatīvo spiedienu: 20; 35; 50; 65 un 80%, pagatavo spirtu (metanola, *n*-propanola, *n*-butanola) – glicerīna šķīdumus, izmantojot Raula likumu (2.9):

$$X = \frac{p_o - p}{p_o} = \frac{n}{n_o + n}, \quad (2.9)$$

kur X ir spirta molu daļa šķīdumā; p_o ir tīra spirta tvaika spiediens; p ir spirta tvaika parciālspiediens šķīdumā; n ir spirta daudzums molos šķīdumā; n_o ir glicerīna daudzums molos šķīdumā.

2.5. Henodezoksiholskābes fāžu pāreju kinētikas modelēšana

Henodezoksiholskābes polimorfo formu iegūšana. Henodezoksiholskābes (CDCA) formu III iegūst, kristalizējot formu I no etilacetāta vai acetona. CDCA rentgenamorfo fāzi (tālāk tekstā – amorfā fāze) iegūst, mehāniski amorfizējot (beržot piestā) formu III aptuveni 60-70 minūtes. Komerciālā CDCA ir amorfās fāzes un formas I maisījums. Tīru formu I iegūst, paraugu karsējot 3-5 mm biezā slānī 130°C temperatūrā 15 stundas vai karsējot amorfās fāzes vai formas III suspensiju cikloheksānā $75-80^\circ\text{C}$ temperatūrā 12-24 stundas.

Paraugu pagatavošana fāžu pāreju kinētikas pētījumiem. Pagatavo maisījumus ar dažādām formas I un formas III daudzuma attiecībām. Formas I masas daļa maisījumā izvēlēta 5; 23 un 60%. Katra maisījuma kopējā masa $\sim 0,5$ g. Maisījumus homogenizē, tos beržot piestā 2 minūtes.

Pagatavo maisījumus ar dažādām formas I un amorfās fāzes daudzuma attiecībām. Formas I masas frakcija maisījumā izvēlēta 1; 2; 3; 5; 10; 20; 30; 50 un 60%. Maisījumus homogenizē, tos beržot pietā 2 minūtes. Maisījumus, kas satur 2% formas I, homogenizē, beržot pietā 1,0; 1,5; 2,5 un 5,0 minūtes, vai kratot 5,0 minūtes orbitālajā homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz.

Fāžu pāreju kinētikas pētījumi. CDCA formas I un formas III fāžu pāreju kinētikas pētījumi veikti 80; 90; 95; 100 un 110°C temperatūrā, kā izejmateriālu izmantojot formas I un formas III maisījumu ar 10% formas I kristālu aizmetņu masas frakciju maisījumā.

Līdzīgi veikti formas I un formas III fāžu pāreju kinētikas pētījumi 95°C temperatūrā, izmantojot formas I un formas III maisījumus, kas kā kristālu aizmetņus saturēja 1; 2; 3; 5; 10; 30; 50 un 60% formas I kristālu aizmetņu masas daļu maisījumā.

CDCA amorfās fāzes un formas I fāžu pāreju kinētikas pētījumi veikti 95°C temperatūrā, izmantojot amorfās fāzes un formas I maisījumus ar 1; 2; 3; 5; 10; 30; 50 un 60% formas I kristālu aizmetņu masas daļas saturu maisījumā.

Amorfās fāzes un formas I fāžu pāreju kinētika pētīta 50°C temperatūrā paaugstināta gaisa relatīvā mitruma (RM) apstākļos: 74; 83; 95 un 100% RM, izmantojot maisījumus ar 2% formas I kristālu aizmetņu masas daļas saturu maisījumā.

Atkarībā no pārvērtību ātruma, ik pēc noteikta laika uzņem rentgendifraktogrammas. Eksikatoru ar sērskābes šķīdumiem 24 stundas pirms paraugu ievietošanas izturēti gaisa termostatā 50±1°C temperatūrā.

Gaisa relatīvā mitruma kontrole. Lai eksperimenta apstākļos nodrošinātu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu, izmanto dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumus. Relatīvo mitrumu aprēķina, attiecinot ūdens tvaika parciālspliedienu (p) pret piesātināta ūdens tvaika parciālspliedienu (p^*) attiecīgajā temperatūrā (T). Ūdens tvaika parciālspliediena noteikšanai attiecīgajos eksperimentālajos apstākļos izmantoti rokasgrāmatas [157] dati. Ja rokasgrāmatā nebija attiecīgo datu, tad tvaika parciālspliediens aprēķināts ar interpolācijas paņēmieni, izmantojot vienādojumu (2.8).

Lai iegūtu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu: 74; 83 un 95%, izmanto sērskābes šķīdumus ar koncentrāciju: 30; 23 un 10%. Ar tīra ūdens palīdzību nodrošināts 100% gaisa relatīvais mitrums. Gaisa relatīvo mitrumu eksikatorā papildus kontrolē ar higrometra palīdzību.

Kvantitatīvā analīze. CDCA polimorfo formu maisījumā (forma I un forma III, amorfās fāze un forma I) vienu no polimorfiem uzskata par “nezināmo” komponentu, kamēr otrs ir matrica. Piemēram, amorfās fāzes un formas I fāžu pārejas kinētikas pētījumos

pamatvienādojums (2.10), kuru izmanto kvantitatīvajā analīzē ar pulvera rentgendifraktometrijas metodi [158], ir sekojošs:

$$I_i = \frac{K\omega_i}{p_i\mu_A^*}, \quad (2.10)$$

kur I_i ir formas I i -tās līnijas intensitāte; K ir konstante; ω_i ir formas I masas frakcija; p_i ir formas I blīvums; μ_A^* ir amorfās fāzes masas absorbcijas koeficients.

Paraugā, kas satur 100% formas I, i -tās līnijas intensitāte, ko attēlo kā $(I_i)_o$, var aprēķināt pēc vienādojuma (2.11), kur μ_i^* ir formas I masas pavājinājuma koeficients.

$$(I_i)_o = \frac{K}{p_i\mu_i^*} \quad (2.11)$$

Tā kā vienas komponenta visiem polimorfēm masas pavājinājuma koeficienta vērtība ir vienāda, formas I saturu maisījumā ar amorfā fāzi var noteikt, izmantojot vienādojumu (2.12):

$$\frac{I_i}{(I_i)_o} = \omega_i. \quad (2.12)$$

Izmantojot vienādojumu (2.11), intensitāšu attiecības $\left(\frac{I_i}{(I_i)_o}\right)$ atkarībai no formas I masas daļas (ω_i) maisījumā jābūt taisnei ar slīpumu 1.

2.6. Pimobendāna polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana

Pimobendāna dioksāna solvāta iegūšana. Pimobendāna monohidrātam (211,8 g, kvantitatīvais saturs 92,8 %, kas rēķināts pret nesolvatētu pimobendānu, 0,5878 mol) pievieno 1,4-dioksānu (2750±50 mL). Suspensiju karsē līdz viršanas temperatūrai (99-100°C), iztur šajā temperatūrā 15-30 minūtes un karsto šķīdumu filtrē. Reakcijas maisījumu aptuveni 2 stundu laikā atdzesē līdz 15-20°C temperatūrai, iztur šajā temperatūrā 2-3 stundas un filtrē. Nogulsnes mazgā ar 1,4-dioksānu (250±20 mL), tad filtrē un žāvē pazeminātā spiedienā (200±50 mbar) 60-70°C temperatūrā 6-8 stundas, līdz masas zudums nepārsniedz 1,0%. Pimobendāna dioksāna solvātu iegūst kā baltu, pulverveida vielu (227,1 g), kvantitatīvais saturs, rēķinot uz bezsolvāta vielu, 79,3%, piemaisījumu summa <0,05%, 1,4-dioksāna saturs, rēķinot uz bezsolvāta vielu, 20,0%, ūdens saturs 0,08%, masas zudums 19,8% (TG līdz 200°C), kristalizācijas iznākums 91,6% (trīs eksperimentu sērijā 91,3±1,5%).

Līdzīgi dioksāna solvāts DS iegūts, pārkristalizējot jebkuru pimobendāna polimorfo formu no 1,4-dioksāna.

Pimobendāna polimorfa A iegūšana. Pimobendāna dioksāna solvātu (200,0 g, kvantitatīvais saturs, rēķinot uz bezsolvāta vielu, 79,3%, 0,4743 mol) maisa ar toluolu (2000±200 mL). Reakcijas maisījumu silda līdz viršanas temperatūrai (107-108°C), iztur šajā temperatūrā 3-4 stundas, tad karsto maisījumu filtrē. Nogulsnes mazgā ar toluolu (400±50 mL), filtrē un žāvē 115-120°C temperatūrā pazeminātā spiedienā 15-20 stundas, līdz atlikušo šķīdinātāju koncentrācija ir mazāka nekā: toluols <890 ppm, 1,4-dioksāns <380 ppm. Pimobendāna augstas kušanas temperatūras polimorfu A (sakrīt ar Ph. Eur. [154] references standartu) iegūst kā baltu, pulverveida vielu (156,0 g), kvantitatīvais saturs 99,9%, piemaisījumu summa <0,05%, kušanas temperatūra 241-242°C, ūdens saturs 0,22%, iznākums 98,1% (trīs eksperimentu sērijā 99,0±1,0%), sadalījums pēc daļiņu izmēriem d(0,1) 1,4-1,6 μm, d(0,5) 3,0-3,4 μm, d(0,9) 6,1-6,9 μm.

Līdzīgi polimorfā forma A iegūta, jebkuru pimobendāna bezūdens polimorfo formu suspendējot virstošā toluolā vai ksilolā 3 stundas.

Pimobendāna metanola solvāta (MS1) iegūšana. Pimobendāna polimorfu A (5,0 g) berž piestā ar metanolu (4-5 mL) sausā gaisa atmosfērā (RM <5%), līdz metanols iztvaiko. Pimobendāna metanola solvātu iegūst kā sausu, baltu pulveri (5,4 g), kvantitatīvais saturs, rēķinot uz bezsolvāta vielu, 92,0%, ūdens saturs 0,79%, masas zudums 8,2% (TG līdz 140°C), metanola saturs 6,6%.

Līdzīgi metanola solvāts MS1 iegūts no citām pimobendāna bezūdens polimorfajām formām – B, C, D, E.

Pimobendāna polimorfa B iegūšana. Pimobendāna metanola solvātu MS1 (5,0 g) karsē 60-70°C temperatūrā 3-4 stundas vai 100°C temperatūrā 1 stundu aptuveni 0,5 cm biezā slānī. Polimorfu B iegūst kā baltu pulveri (4,5 g), kvantitatīvais saturs 100,0% (noteikts titrējot), piemaisījumu summa <0,05%, ūdens saturs 0,21%, kušanas temperatūra 187-190°C, metanola saturs <30 ppm.

Polimorfu B var arī iegūt, izturot metanola solvātu MS1 gaisa relatīvajā mitrumā <3% istabas temperatūrā divas dienas.

Pimobendāna hidrāta H1 iegūšana. Pimobendāna hidrātu H1 iegūst, kristalizējot pimobendānu no ūdeni saturošiem šķīdinātājiem vai maisot pimobendāna suspensiju ūdenī vai organiskajos šķīdinātājos, kas satur ūdeni. Pēc tam nogulsnes filtrē un žāvē gaisā līdz nemainīgam svaram.

Pimobendāna monohidrāts H1 iegūts saskaņā ar japāņu patentu JP 2006219452 [159].

Pimobendāna hidrātu H1 iegūst kā baltu pulveri ar ūdens saturu trīs eksperimentu sērijā 5,9±0,3%, masas zudumu 5,0% (TG līdz 180°C).

Pimobendāna amorfās formas E iegūšana. Pimobendāna hidrātu H1 karsējot 140-150°C

temperatūrā 1 stundu vai 80°C temperatūrā vienu nedēļu gaisa relatīvajā mitrumā <2%, iegūst pimobendāna bezūdens amorfo formu E, tās kušanas temperatūra 150-155°C.

Pimobendāna polimorfa D iegūšana. Pimobendāna amorfo formu E vai hidrātu H1 karsējot temperatūrās virs 150°C plānā slānī, iegūst polimorfu D. Tā kušanas temperatūra 224-226°C.

Pimobendāna hidrāta H2 iegūšana. Hidrātu H1 (2,3 g) vāra metanolā (10 mL) 2 stundas. Pimobendāna hidrātu H2 var arī iegūt, metanola solvātu MS1 izturot istabas temperatūrā 10-30% gaisa relatīvajā mitrumā. Tā masas zudums 5,0% (TG līdz 180°C).

Pimobendāna metanola 0,5-solvāta (MS2) iegūšana. Dioksāna solvātu (5,0 g) vāra metanolā (25 mL) 3 stundas.

Metanola 0,5-solvātu var arī iegūt, izturot pimobendāna bezūdens polimorfus virs metanola tvaika. Tā masas zudums 4,4% (TG līdz 160°C).

Pimobendāna polimorfa C iegūšana. Polimorfu C iegūst, karsējot metanola 0,5-solvātu MS2 120°C temperatūrā 2-3 stundas plānā slānī.

Pimobendāna 0,5-hidrāta H3 iegūšana. Pimobendāna 0,5-hidrātu H3 iegūst no pimobendāna polimorfa C, tam absorbējot gaisa mitrumu. Tā kā polimorfu C iegūst augstā temperatūrā (120°C), tad atdzesējot paraugu līdz istabas temperatūrai, iegūst 0,5-hidrātu H3. Tā masas zudums 2,5% (TG līdz 150°C).

Pimobendāna hidrāta H4 iegūšana. Pagatavo karstu pimobendāna (15,0 g) *N,N*-dimetilformamīda (90 mL) šķīdumu un to izlej lielā daudzumā auksta ūdens (500 mL). Iegūto suspensiju atdzesē līdz istabas temperatūrai un filtrē nogulsnes. Iegūto produktu žāvē istabas temperatūrā 24 stundas. Iegūst 17,8 g hidrāta H4, ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā 12,3±0,9%, masas zudums trīs eksperimentu sērijā 12,3±0,9% (TG līdz 150°C), iznākums 97,5% (vidēji 97,5±0,1%).

Pimobendāna izostrukturālā solvāta ar toluolu G1 iegūšana. Pimobendāna dioksāna solvātu (3,0 g) suspendējot mazgā ar *terc*-butilmetilēteri (15 mL), filtrē nogulsnes un žāvē gaisā līdz nemainīgam svaram. Iegūtajai vielai pievieno toluolu (30 mL), suspensiju karsē līdz viršanas temperatūrai (109°C), iztur šajā temperatūrā 3-4 stundas, karsto maisījumu filtrē un žāvē gaisā 24 stundas. Iegūst 2,8 g izostrukturālā solvāta G1, masas zudums 21,6 % (vidēji 21±1%, TG līdz 180°C), kvantitatīvais saturs, rēķinot uz bezsolvāta vielu, 80,8%, piemaisījumu summa <0,05%, ūdens saturs 0,54%.

Forma G iegūta arī, pagatavojot un izžāvējot pimobendāna suspensiju gaisa relatīvajā mitrumā zem 5% ar citiem šķīdinātājiem: cikloheksānu (G2), 1,4-dioksānu (G3), etilacetātu (G4) un acetonu (G5). Formu G karsējot 120°C temperatūrā aptuveni vienu dienu, tas zaudē

praktiski visas šķīdinātāja paliekas un pārvēršas par formu G_t , praktiski nemainoties rentgendifrakcijas ainai. G_t kušanas temperatūra ir 160-163°C.

2.7. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana un fāžu līdzsvāri

2.7.1. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana

Afobazola dihidrogēnhlorīda monohidrāta (H1) iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīda bezsolvāta polimorfu (forma II) iztur 50°C temperatūrā 40-60% gaisa relatīvajā mitrumā 24 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda monohidrātu iegūst kā baltu, pulverveida vielu, ūdens saturs 5,6 %, masas zudums 5,5% (trīs eksperimentu sērijā $5,2 \pm 0,3\%$, TG līdz 130°C).

Afobazola dihidrogēnhlorīda 1,5-hidrāta (H2) iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīda bezsolvāta polimorfu (forma II) iztur 25°C temperatūrā 68-70% gaisa relatīvajā mitrumā 24 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda 1,5-hidrātu iegūst kā baltu, pulverveida vielu, ūdens saturs 7,6%, masas zudums 6,7 % (trīs eksperimentu sērijā $6,8 \pm 0,1\%$, TG līdz 150°C).

Afobazola dihidrogēnhlorīda dihidrāta (H3) iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu (0,50 g) berž piestā ar ūdeni (~0,5 mL) līdz ūdens iztvaiko. Afobazola dihidrogēnhlorīda dihidrātu iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,54 g), ūdens saturs 10,8%, masas zudums 9,3% (trīs eksperimentu sērijā $8,0 \pm 1,2\%$, TG līdz 150°C).

Afobazola dihidrogēnhlorīda metanola solvāta (MS1) iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu (0,50 g) sausā boksā berž piestā ar metanolu (~0,5 mL), līdz šķīdinātājs iztvaiko. Afobazola dihidrogēnhlorīda metanola solvātu iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,53 g), masas zudums 11,6% (TG līdz 125 °C), metanola saturs 7,7%.

Afobazola dihidrogēnhlorīda solvāta ar n-propanolu S2 iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu (0,50 g) sausā boksā berž piestā ar n-propanolu (~0,5 mL), līdz šķīdinātājs iztvaiko. Afobazola dihidrogēnhlorīda solvātu S2 iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,52 g), ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā $1,0 \pm 0,4\%$, masas zudums 5,1% (trīs eksperimentu sērijā $4,9 \pm 0,5\%$, TG līdz 115°C), n-propanola saturs 4,3%.

Solvāts S2 iegūts arī no sekojošiem šķīdinātājiem: absolūtais etanols, n-propanols, izo-propanols, n-butanols, n-pentanols, n-heksanols, n-heptanols, acetons, etilacetāts, tetrahidrofurāns, metilēnhlorīds, hloroforms, n-heksāns, cikloheksāns, ksilols, 1,4-dioksāns.

Afobazola dihidrogēnhlorīda solvāta ar n-butanolu S3 iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu (0,5 g) suspendē n-butanolā (1-2 mL) 90-100°C temperatūrā 8-10 stundas, nogulsnes filtrē un žāvē 90-100°C temperatūrā ~3 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda solvātu S3 iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,4 g), ūdens saturs 2,0 %, masas zudums 4,2%

(trīs eksperimentu sērijā $4,3 \pm 0,5\%$ TG līdz 115°C), *n*-butanola saturs trīs eksperimentu sērijā $2,4 \pm 0,8\%$.

Solvāts S3 iegūts arī no citiem normālo spirtu homologiem, kuriem alkilvirknē oglekļa atomu skaits ir lielāks par 4: *n*-pentanols, *n*-heksanols, *n*-heptanols.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa I iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu (0,50 g) pārkristalizē no absolūtā etanola (6,5 mL). Iegūtās nogulsnes žāvē 60°C temperatūrā 6-8 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu I iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,37 g), ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā $1,75 \pm 1,05\%$, etanola saturs trīs eksperimentu sērijā $0,003 \pm 0,001\%$, masas zudums trīs eksperimentu sērijā $1,45 \pm 0,45\%$ (TG līdz 120°C) kušanas temperatūra 201°C , HCl saturs $19,8\%$ (teorētiski aprēķināts $19,2\%$), iznākums 75% .

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa II iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu I karsē $80-90^\circ\text{C}$ temperatūrā 8-10 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu II iegūst kā baltu, pulverveida vielu, ūdens saturs $0,24\%$, masas zudums $0,18\%$ (trīs eksperimentu sērijā $0,34 \pm 0,16\%$, TG līdz 120°C), etanola saturs $0,004\%$, kušanas temperatūra 200°C , HCl saturs $19,4\%$ (teorētiski aprēķināts $19,2\%$).

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa III iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīda 1,5-hidrātu (H₂) karsē 100°C temperatūrā 8-10 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu III iegūst kā baltu, pulverveida vielu, ūdens saturs $0,97\%$, masas zudums $0,2\%$ (TG līdz 120°C), kušanas temperatūra $169,5^\circ\text{C}$.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa IV iegūšana. Bezūdens afobazola dihidrogēnhlorīdam (forma II) (0,50 g) pievieno *n*-butanolu (1,5 mL) un silda līdz šķīdinātāja viršanas temperatūrai ($\sim 118^\circ\text{C}$), vāra viršanas temperatūrā 0,5-1,0 stundu, šajā laikā nogulsnes iešķīst un atkārtoti kristalizējas, pēc tam suspensiju atdzesē un filtrē nogulsnes. Iegūto produktu žāvē 60°C temperatūrā ~ 3 stundas. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu IV iegūst kā baltu, pulverveida vielu (0,45 g), ūdens saturs $0,16\%$, masas zudums $0,5\%$ (TG līdz 120°C), *n*-butanola saturs $0,1\%$, kušanas temperatūra 209°C , HCl saturs $20,2\%$ (teorētiski aprēķināts $19,2\%$), iznākums 90% .

Afobazola dihidrogēnhlorīda monohidrogēnhlorīda iegūšana. Afobazola dihidrogēnhlorīdu karsē 100°C temperatūrā ~ 3 dienas. Afobazola monohidrogēnhlorīdu iegūst kā baltu, pulverveida vielu, ūdens saturs $0,15\%$, masas zudums $0,1\%$, HCl saturs $10,6\%$ (teorētiski aprēķināts $10,6\%$).

2.7.2. Afobazola dihidrogēnchlorīda hidrātu stabilitātes pētījumi

Pulverveida afobazola dihidrogēnchlorīda paraugus – polimorfu I, monohidrātu H1, 1,5-hidrātu H2, dihidrātu H3, ~100 mg iepresē kivetēs un iztur 25 ± 1 ; 40 ± 1 ; 50 ± 1 ; 60 ± 1 ; 70 ± 1 ; 80 ± 1 °C temperatūrā eksikatorā noteiktā, kontrolētā gaisa relatīvajā mitrumā.

Atkarībā no pārvērtību ātruma, ik pēc noteikta laika uzņem rentgendifraktogrammas. Polimorfo formu identificēšanai un fāžu maisījuma kvantificēšanai izmantota rentgendifraktometriskā analīzes metode.

Gaisa relatīvā mitruma (RM) kontrole. Lai eksperimenta apstākļos nodrošinātu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu, izmanto dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumus. Relatīvo mitrumu aprēķina, attiecinot ūdens tvaika parciālspliedienu (p) pret piesātināta ūdens tvaika parciālspliedienu (p^*) attiecīgajā temperatūrā (T). Ūdens tvaika parciālspliediena noteikšanai attiecīgajos eksperimentālajos apstākļos izmantoti rokasgrāmatas [157] dati. Ja rokasgrāmatā nebija attiecīgo datu, tad tvaika parciālspliediens aprēķināts ar interpolācijas paņēmieni, izmantojot vienādojumu (2.8). Aprēķinātais gaisa relatīvais mitrums atkarībā no sērskābes koncentrācijas un temperatūras apkopots 2.2. tabulā.

Afobazola dihidrogēnchlorīda hidrātu stabilitātes pētījumos izmantotais gaisa relatīvais mitrums (%) atkarībā no sērskābes koncentrācijas un temperatūras

Sērskābes masas daļa, %	25°C	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C
20,7	86	–	–	–	–	–
21,9	85	–	–	–	–	–
27,7	76	–	–	–	–	–
29,3	–	–	75	–	–	–
30,7	71	–	–	–	–	–
30,8	70	–	–	74	–	–
32,0	69	–	–	–	–	–
32,5	–	–	70	–	–	–
33,1	67	–	69	–	–	–
34,0	66	–	–	–	–	–
34,5	–	–	–	68	–	–
34,9	63	–	66	–	–	–
36,0	61	–	–	–	–	–
36,5	–	–	63	–	–	–
38,3	–	–	–	61	–	–
39,0	–	–	–	–	61	–
39,3	–	–	–	59	–	–
40,0	55	–	–	–	–	–
40,3	–	55	–	58	–	–
40,6	–	–	56	–	–	–
42,5	–	–	–	–	–	61
46,6	–	–	45	–	47	50
47,1	40	–	44	–	–	–
49,0	–	–	–	–	–	47
49,6	–	37	–	–	–	–
50,6	–	–	37	–	39	41
50,7	–	–	36	–	–	–
51,0	33	–	–	–	–	–
52,2	30	–	33	–	–	39
55,0	–	–	28	–	30	31
56,0	23	–	–	–	–	–
57,0	–	–	–	–	–	30
58,7	–	20	–	21	–	–
59,7	–	–	19	–	21	23
63,0	–	–	–	15	–	–
67,0	–	–	–	–	10	–
68,0	6,3	–	–	–	–	–
73,0	–	–	–	–	–	5

Eksikatorī ar sērskābes šķīdumiem 24 stundas pirms paraugu ievietošanas izturēti gaisa termostatā 25±1; 40±1; 50±1; 60±1; 70±1; 80±1°C temperatūrā. Gaisa relatīvo mitrumu eksikatorā papildus kontrolē ar higrometra palīdzību.

2.7.3. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu stabilitātes pētījumi

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu II, polimorfu III, polimorfu IV katru atsevišķi berž pietā 2 minūtes. Pagatavo formas II un III, formas II un IV, formas III un IV maisījumus masu attiecībās 1:1. Katra maisījuma kopējā masa ~500 mg. Maisījumus homogenizē 5 minūtes orbitālajā homogenizēšanas dzirnavās *Retsch MM 301* ar kratīšanas frekvenci 7 Hz. Sagatavotos paraugus ievieto gaisa termostatā 90; 100 un 120°C temperatūrā un atkarībā no fāžu pārejas ātruma ik pēc noteikta laika, 1-5 dienām, uzņem rentgendifraktogrammas.

Higroskopiskuma noteikšana. Pulverveida afobazola dihidrogēnhlorīda paraugus – polimorfu I, polimorfu II un polimorfu IV, ~1 g ieber sverglāzēs un iztur 22±1°C temperatūrā eksikatorā noteiktā, kontrolētā gaisa relatīvajā mitrumā. Pēc 2; 4; 8 un 24 stundām sverglāzes noslēdz un nosver uz analītiskajiem svāriem.

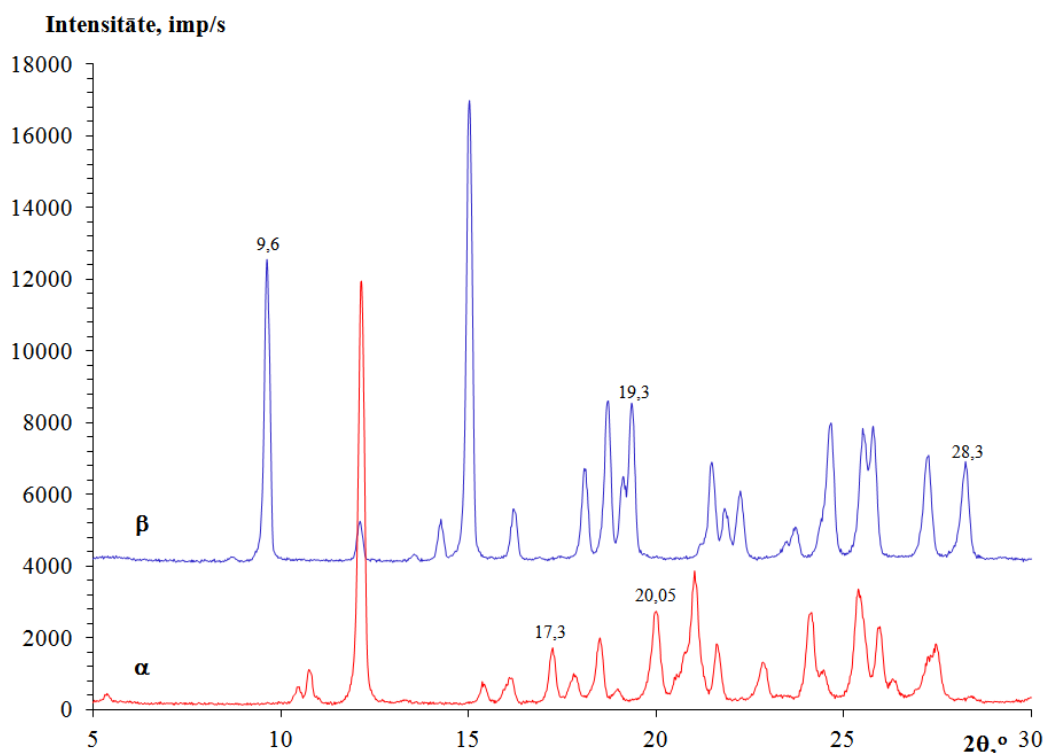
Gaisa relatīvā mitruma (RM) kontrole. Lai eksperimenta apstākļos nodrošinātu noteiktu, nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu, izmantoti dažādi piesātināti sāļu šķīdumi: 35-40% RM nodrošināšanai – piesātināts K₂CO₃ šķīdums, 50-60% RM nodrošināšanai – piesātināts NaCl vai piesātināts NH₄NO₃ šķīdums. Sāļu šķīdumi ievietoti slēgtā eksikatorā un atstāti uz 24 stundām gaisa mitruma stabilizēšanai. Gaisa relatīvo mitrumu eksikatorā mēra ar higrometru.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

3.1. Kristālisko modifikāciju maisījuma kvantitatīvās rentgendifraktometriskās analīzes metožu izstrāde

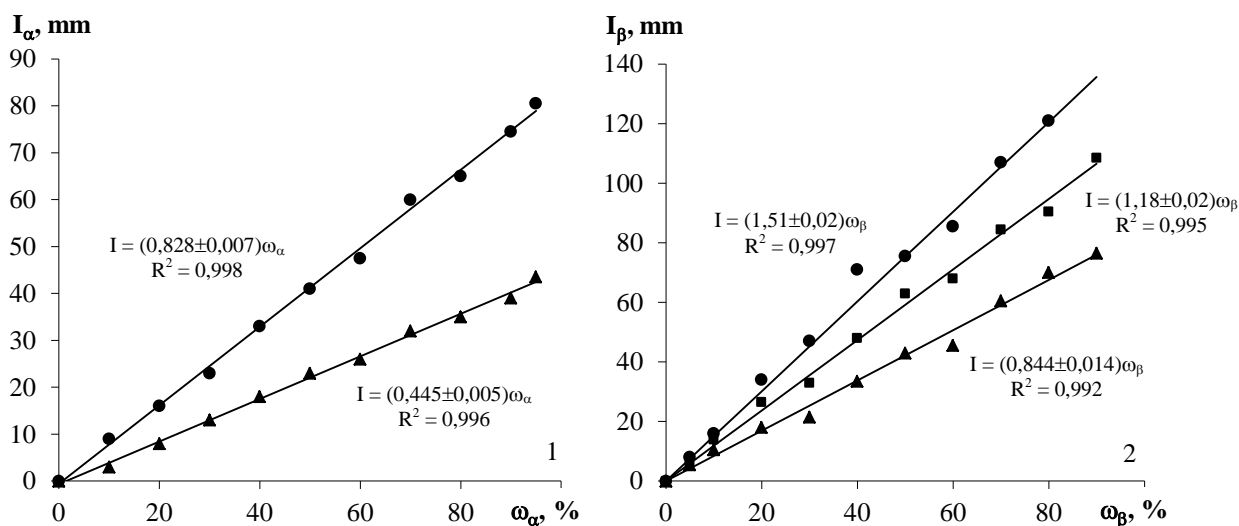
3.1.1. Tegafūra α un β modifikāciju maisījuma rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa

Tegafūra polimorfo formu ķīmiskā sastāva vienveidība nodrošina katras fāzes difrakcijas refleksu intensitātes lineāru atkarību no šīs fāzes masas daļas maisījumā, bet pietiekama sasmalcinātības un vāji izteiktā dominējošā orientācija nodrošina lineārā kalibrēšanas grafika augstu korelāciju, tāpēc tegafūra α un β kristālisko formu kvantitatīvai noteikšanai to maisījumā var lietot kalibrēšanas taisnes metodi. Abu kristālisko modifikāciju rentgendifraktogrammas parādītas 3.1. attēlā.



3.1. att. Tegafūra α un β formas rentgendifraktogrammas

Kvantitatīvai analīzei izmantoti tie α un β modifikāciju intensīvākie refleksi, kas savstarpēji nepārklājas un kuru intensitātes ir viegli reproducējamas – $17,3^\circ$ un $20,05^\circ$ (2θ) α formai un $9,6$; $19,3$ un $28,3^\circ$ (2θ) β formai, attiecīgi. Izmantojot standarta maisījumus ar zināmu abu formu masu attiecību, konstruē kalibrēšanas grafikus, kuros attēlota katra izvēlētā refleksa intensitātes atkarība no modifikācijas procentuālā sastāva maisījumā (skat. 3.2. att.).



3.2. att. Tegafūra α modifikācijas difrakcijas refleksu intensitāšu atkarība no α modifikācijas satura pie 20 leņķiem $17,3^\circ$ (\blacktriangle) un $20,05^\circ$ (\bullet) (1); tegafūra β modifikācijas difrakcijas refleksu intensitāšu atkarība no tās satura pie 20 leņķiem $9,6^\circ$ (\bullet), $19,3^\circ$ (\blacksquare) un $28,3^\circ$ (\blacktriangle) (2)

Kalibrēšanas koeficients ir ekvivalents taisnes virziena koeficientam lineārās regresijas vienādojumā. Regresijas taisni apraksta sakarība $y=ax$, un atšķēlamais nogrieznis ir vienāds ar nulli gan izvērtējot tā nozīmīgumu statistiski, gan arī izejot no fizikālajiem apsvērumiem. Optimālo taisnes virziena koeficientu aprēķina, izmantojot *MS Excel* funkciju *Linest*. Datu vislabākā piemērojuma noteikšanai funkcija *Linest* izmanto mazāko kvadrātu metodi, un kalibrēšanas koeficientu k , regresijas atlikuma vidējo kvadrātisko kļūdu jeb standartnovirzi S_o , kas raksturo izmērīto (y_i) un teorētiski aprēķināto lielumu (Y_i) starpību izkliedi un kalibrēšanas koeficienta k vidējo standartnovirzi $S_{\bar{k}}$ aprēķina sekojoši [160]:

$$k_i = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2}, \quad (3.1)$$

$$S_o = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - k \sum_{i=1}^n x_i y_i}{n-1}}, \quad (3.2)$$

$$S_{\bar{k}} = \sqrt{\frac{S_o^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2}} = \sqrt{\left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - k^2 \right) \cdot \frac{1}{n-1}}, \quad (3.3)$$

kur n ir kalibrēšanas datu skaits.

Aprēķinu rezultāti apkopoti 3.1. tabulā.

Kalibrēšanas rezultātu statistiskā apstrāde

2 θ ,°	Kalibrēšanas koeficients k , mm	Determinēšanas koeficients R^2	Mērījumu standartnovirze S_o , %
17,3	0,445±0,005	0,996	0,9
20,05	0,828±0,007	0,998	1,4
9,6	1,51±0,02	0,997	2,4
19,3	1,18±0,02	0,995	2,6
28,3	0,844±0,014	0,992	2,4

Turpmākajā darbā šīs vērtības izmantotas fāžu satura aprēķināšanai.

β tegafūra kalibrēšanas grafikā eksperimentālo datu izkliede ir lielāka nekā α formas gadījumā, par ko liecina zemākās determinēšanas koeficienta vērtības. Tas ir saistīts ar to, ka β modifikācijas kristālu izmērs ir lielāks, līdz ar to arī ir vērojama lielāka intensitāšu izkliede kalibrēšanas grafikā kristālu dominējošās orientācijas dēļ.

Lai izvēlētos kalibrēšanas datu apstrādes matemātisko metodi, kā arī novērtētu instrumenta un parauga kļūdu ieguldījumu pilnajā mērījumu kļūdā, veikti statistiskās datu apstrādes aprēķini. Vienlaicīgi izdarot intensitāšu pārrēķinus uz vienā sekundē reģistrēto kvantu skaitu, šo reģistrēto kvantu skaits pakļaujas Puasona sadalījumam un skaitīšanas (instrumenta) standartnovirze $S_{instr.}$ praktiski ir vienāda ar dispersiju:

$$S_{instr.} = \pm\sqrt{I} . \quad (3.4)$$

Eksperimentāli iegūtos rezultātus attēlojot koordinātēs $I-\omega$, intensitātes mērīšanas standartnovirze $S_{instr.}$ visā taisnes apgabalā nav konstanta – palielinoties ω , palielinās arī $S_{instr.}$ intervāls. Instrumenta standartnovirze $S_{instr.}$ pie visām ω vērtībām ir konstants lielums, ja kalibrēšanu izdara koordinātēs $\sqrt{I}-\sqrt{\omega}$. Šādā gadījumā lielumam \sqrt{I} skaitīšanas (instrumenta) standartnovirzi $S_{o,instr.}$ aprēķina sekojoši:

$$S_{o,instr.} \approx \frac{\partial\sqrt{I}}{\partial I} \cdot S_{instr.} = \frac{1}{2\sqrt{I}} \cdot \sqrt{I} = \frac{1}{2} . \quad (3.5)$$

Tātad noteikšanas metodes mērījumu pilnā standartnovirze S_o ir aptuveni 0,5, ja mērījumu standartnovirzi nosaka tikai skaitīšanas (instrumenta) kļūda. Ja eksperimentāli iegūtajiem kalibrēšanas datiem izdara regresijas analīzi koordinātēs $\sqrt{I}-\sqrt{\omega}$, pēc vienādojuma (3.2) aprēķinātā mērījumu pilnā standartnovirze S_o un pēc vienādojuma (3.6)

aprēķinātā parauga radītā standartnovirze $S_{o,p}$ šādā gadījumā ir 0,7-1,5% un 0,4-1,4%, attiecīgi.

$$S_{o,p} = \sqrt{S_o^2 - S_{o,instr.}^2} \quad (3.6)$$

Tātad lielāko ieguldījumu mērījumu pilnajā kļūdā ienes parauga kļūda – sagatavošana, presēšana un tekstūra, tāpēc tegafūra α un β formu maisījuma kvantificēšanai kalibrēšanu un fāžu sastāva noteikšanu var izdarīt koordinātēs $I-\omega$ un analīzes veikšanai difrakcijas refleksu augstumus var mērīt milimetros.

Lai noteiktu tegafūra α formas masas daļu ω_α maisījumā pēc vairākiem difrakcijas refleksiem, izmanto vienādojumu (3.7) [161]:

$$\omega_\alpha = \frac{\sum_{i=1}^m \frac{I_{i,\alpha}}{k_{i,\alpha}}}{m}, \quad (3.7)$$

kur ω_α ir α formas masas daļa maisījumā; $k_{i,\alpha}$ ir α formas i -tā analītiskā refleksa kalibrēšanas koeficients; $I_{i,\alpha}$ ir α formas i -tā analītiskā refleksa intensitāte; m ir refleksu skaits, kurus izmanto fāzes masas daļas aprēķināšanai.

Izmantojot normalizācijas operāciju, atrod α formas normalizēto masas daļu $\omega_{n,\alpha}$:

$$\omega_{n,\alpha} = \frac{\omega_\alpha}{\omega_\alpha + \omega_\beta}. \quad (3.8)$$

Līdzīgi aprēķina β tegafūra masas daļu ω_β un normalizēto masas daļu $\omega_{n,\beta}$ abu kristālisko modifikāciju maisījumā.

Lai novērtētu noteikšanas metodes mērījumu kļūdu, ja tiek veikts viens intensitātes mērījums pie katra analītiskā refleksa, aprēķināta masas daļas ω vidējā standartnovirze (reprezentācijas rādītājs) S_ω^- kalibrēšanas taisyņu sākuma un beigu daļās, kur noteikšanas kļūdas ir vislielākās, pēc vienādojuma (3.9):

$$S_\omega^- = \omega_A \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n I_i^2 - k \sum_{i=1}^n \omega_i I_i}{(n-1)I_A^2} + \left(\frac{S_k^-}{k}\right)^2}, \quad (3.9)$$

kur ω_i , I_i ir mērījumi kalibrēšanas grafika iegūšanai; ω_A ir aprēķinātā fāzes masas daļa; I_A ir intensitātes mērījums analītiskajam refleksam; k ir fāzes kalibrēšanas koeficients; S_k^- ir fāzes kalibrēšanas koeficienta vidējā standartnovirze; n ir kalibrēšanas datu skaits.

Izvērtējot aprēķināto vidējo standartnoviržu S_ω^- vērtības, noskaidrots, ka kvantitatīvās analīzes metodes mērījumu kļūda ir 2-3 %.

Zinot kristālisko modifikāciju kvantitatīvo saturu paraugā, iespējams modelēt to fāžu pāreju dinamiku. Lai pārbaudītu izstrādātās kvantitatīvās analīzes metodes piemērotību kristālisko formu maisījumu analīzei, veicām tegafūra α un β formu fāžu pāreju pētījumus abu formu termodinamiskās stabilitātes apgabalos, proti, istabas temperatūrā, modelējot metastabilās α formas pāreju par termodinamiski stabilo β formu ilgstošas AFV glabāšanas apstākļos, kā arī 50°C temperatūrā, kur termodinamiski stabila ir α modifikācija.

Tegafūra α un β modifikāciju fāžu pāreju dinamika ilgstošas glabāšanas apstākļos.

Tegafūra α un β kristālisko modifikāciju fāžu pāreju kinētiskajām līknēm ir eksponenciāls raksturs. β formas masas daļas atkarību no laika apraksta empīrisks vienādojums (3.10):

$$\omega_{\beta,A} = \omega_{\beta,\infty} - (\omega_{\beta,\infty} - \omega_{\beta,o})e^{-kt}, \quad (3.10)$$

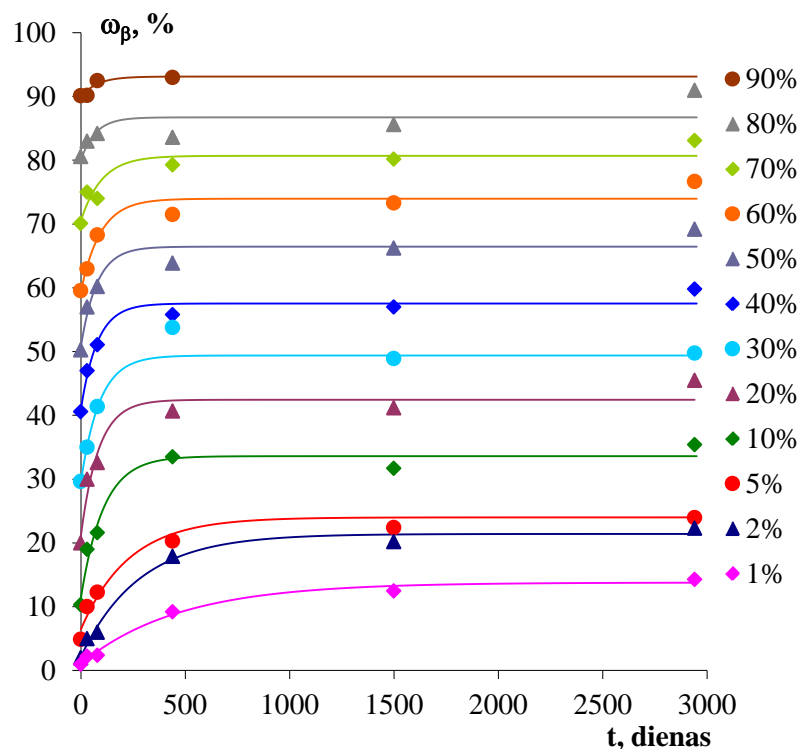
kur $\omega_{\beta,A}$ ir aprēķinātā β formas masas daļa; $\omega_{\beta,\infty}$ ir β formas masas daļa, kad fāžu pāreja vairs nav konstatējama; $\omega_{\beta,o}$ ir β formas masas daļa, kad $t=0$; k ir fāžu pārejas ātruma konstante, dienas⁻¹; t ir laiks, dienas.

Fāžu pārejas kinētisko līkņu datu apstrādei izmanto daudzparametru optimizācijas datorprogrammu *MS Excel Solver*, izvēloties par optimizējamajiem parametriem $\omega_{\beta,o}$, $\omega_{\beta,\infty}$ un k , optimizējamās mērķfunkcijas (3.11) minimālo vērtību:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n ((\omega_{\beta,A})_i - (\omega_{\beta,eksp.})_i)^2, \quad (3.11)$$

kur $\omega_{\beta,A}$ ir aprēķinātā β formas masas daļa; $\omega_{\beta,eksp.}$ ir eksperimentāli noteiktā β formas masas daļa.

α un β tegafūra fāžu pārejas kinētiskās līknes ir redzamas 3.3. attēlā, optimizētās konstanšu vērtības un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP), kuras rāda attiecību starp eksperimentāli noteikto β formas masas daļas pieaugumu paraugā un teorētiski iespējamo β formas masas daļas pieaugumu, apkopotas 3.2. tabulā.



3.3. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju dinamika atkarībā no β formas sākotnējā procentuālā sastāva maisījumā istabas temperatūrā

3.2. tabula

Konstanšu vērtības tegafūra α un β formu fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.10) atkarībā no β formas sākotnējā procentuālā sastāva maisījumā istabas temperatūrā

$\omega_{\beta,o}$	$\omega_{\beta,\infty}$	$S_o, \%$	k, dianas^{-1}	Fāžu pārvēršanās pakāpe (FPP), %
1,0	13,8	0,7	0,0021	13
2,2	21,4	1,2	0,0036	20
2,6	25,0	1,7	0,0050	23
11,4	33,6	2,2	0,0093	25
21,1	42,4	2,8	0,0118	27
29,4	49,4	0,4	0,0112	28
40,9	57,5	1,8	0,0128	28
50,7	66,4	2,3	0,0130	32
59,5	74,0	2,1	0,0106	36
70,5	80,7	2,3	0,0100	35
80,0	86,7	3,2	0,0144	34
89,9	93,1	0,9	0,0132	32

Istabas temperatūrā termodinamiski stabilākā ir tegafūra β modifikācija, līdz ar to bija sagaidāms, ka šādos apstākļos nebūs iespējams ilgstoši uzglabāt tegafūra α formu. Tomēr eksperimentāli noskaidrojām, ka kristalogrāfiski tīrs α tegafūrs istabas temperatūrā ir metastabils un fāžu pāreja notiek tikai tādā gadījumā, ja α modifikācijas kristāliem „piesēj” β formas kristālus, radot kristalizācijas centrus. α formas pāreja par β formu notiek relatīvi lēni, un process nenorit līdz tīras fāzes veidošanai. Piesātinājuma iestāšanos pirms ir iegūta tīra β forma var skaidrot ar atšķirīgām kristāla skaldņu termodinamiskajām īpašībām, tas ir, katrai skaldnei ir atšķirīga Gibbsa enerģija, kā dēļ katra skaldne aug ar atšķirīgu ātrumu. Molekulu desorbcijs notiek no tām α formas kristāla skaldnēm, kurām ir lielāka Gibbsa enerģija. Vienlaicīgi notiek arī metastabilās α formas rekristalizācija, jo aug kristālu skaldnes ar zemāko Gibbsa enerģiju, no kurām nenotiek molekulu desorbcijs uz β formu. Eksperimenta sākumā fāžu pārejas ātrums strauji pieaug, jo ir liela abu formu kristālu saskares virsma, bet augot termodinamiski stabilajām un samazinoties nestabilajām α formas skaldnēm, samazinās α un β formu kristālu saskares virsmas laukums un līdz ar to – molekulu desorbcijs ātrums, kā rezultātā samazinās arī fāžu pārejas ātrums, līdz iestājas piesātinājums, kad faktiski fāžu pāreja notiek, bet tās ātrums ir bezgalīgi lēns. Piesātinājuma iestāšanās ir atkarīga no α un β formu kristālu skaldņu saskares virsmas laukuma un termodinamiski dažādo skaldņu saskares veida. Vēlreiz saberžot šādu maisījumu, fāžu pāreja sākas no jauna. Tāpat arī pietiekoši negatīvas Gibbsa enerģijas izmaiņas, lai notiktu fāžu pāreja, piemīt tikai sīkraudainiem α modifikācijas kristāliem, kamēr lielākie kristāli ir termodinamiski stabili.

Tegafūra β formas procentuālā satura izmaiņas ($\Delta\omega_{\beta}$) laikā atkarībā no tā sākotnējā daudzuma paraugā ($\omega_{\beta,o}$) var aprakstīt ar tādu funkciju, kuras vērtība $f(\omega)=0$, kad $\omega=0$ un $\omega=100$. Ja $0<\omega<100$, β formas masas daļas pieauguma aprakstīšanai izmantoti vairāki empīriski vienādojumi (3.12-3.14), kuru konstantes noteiktas, izmantojot *MS Excel Solver* programmu:

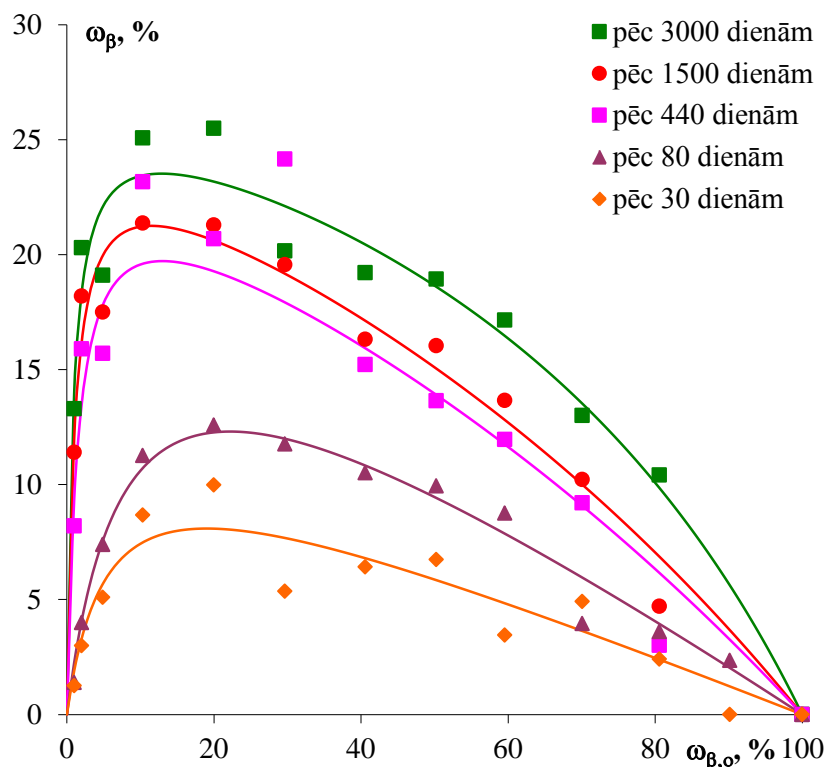
$$\Delta\omega_{\beta,A} = A \cdot \omega_{\beta,o}^p \cdot (100 - \omega_{\beta,o})^q, \quad (3.12)$$

$$\Delta\omega_{\beta,A} = A \cdot (1 - e^{-p \cdot \omega_{\beta,o}}) \cdot (1 - e^{-q \cdot (100 - \omega_{\beta,o})}), \quad (3.13)$$

$$\Delta\omega_{\beta,A} = A \frac{k_1 \cdot \omega_{\beta,o}}{1 + k_1 \cdot \omega_{\beta,o}} \cdot \frac{k_2 \cdot (100 - \omega_{\beta,o})}{1 + k_2 \cdot (100 - \omega_{\beta,o})}, \quad (3.14)$$

kur $\Delta\omega_{\beta,A}$ ir β formas procentuālā satura pieaugums; $\omega_{\beta,o}$ ir β formas sākotnējais procentuālais saturs paraugā; A ir koeficients, kas raksturo β formas pārvēršanās pakāpi; k_1, k_2, p, q, p', q' ir citi optimizējamie parametri, kas ļauj aprakstīt β formas pārvēršanās pakāpes asimetrisko raksturu.

Labāko eksperimentālo datu sakritību ar teorētiski aprēķinātajām vērtībām panāk tādā gadījumā, ja β formas procentuālā satura izmaiņas laikā apraksta, izmantojot vienādojumu (3.14) (skat. 3.4. att.).



3.4. att. Tegafūra β modifikācijas masas daļas pieaugums laikā atkarībā no tā sākotnējā sastāva maisījumā istabas temperatūrā

Kamēr β formas pārvēršanās pakāpe nav augsta – līdz $\sim 13\%$, procesa aprakstam sekmīgi var izmantot arī vienādojumu (3.13).

Fāžu pāreju dinamikas līknēm pēc vienādojuma (3.15) var aprēķināt mērījumu standartnovirzi S_o :

$$S_o = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\Delta\omega_{i,eksp.} - \Delta\omega_{i,A})^2}{n-3}}. \quad (3.15)$$

Aprēķinātās mērījumu standartnovirzes S_o kinētiskajām līknēm, kas apraksta α un β formu fāžu pāreju dinamiku atkarībā no β formas sākotnējā procentuālā sastāva maisījumā (skat. 3.3. att.) ir 0,4-3,2%, bet 3.4. attēlā redzamajām sakarībām – 0,8-1,8%, kas sakrīt ar fāžu sastāva noteikšanas standartnovirzi, izmantojot kalibrēšanas grafiku (0,9-2,6%, skat. 3.1. tabulu). Tāpēc fāžu pāreju kinētisko līkņu aprakstu ar vienādojumu (3.10) un β formas masas daļas pieauguma atkarības no sākotnējā sastāva maisījumā aprakstu ar vienādojumu (3.14) var uzskatīt par apmierinošu.

Tegafūra α formas pārvēršanās pakāpe par β formu ir atkarīga no β tegafūra satura izejas maisījumā. Maksimālais β modifikācijas pieaugums tiek sasniegts, kad izejas paraugs satur 10-25% β tegafūra (skat. 3.4. att.). Šo kinētisko līkņu asimetriskais raksturs varētu būt saistīts ar adsorbcijas – desorbcijas procesiem, proti, desorbcija no α formas kristāliem notiek lēni, bet adsorbcija uz β kristāliem – ātri. Kamēr β formas saturs maisījumā nav liels (līdz 25%), ap katru β modifikācijas kristālu ir pietiekoši daudz α formas molekulu, lai kristālu augšana notiktu ar maksimāli lielu ātrumu. Taču, palielinoties kristalizācijas centru skaitam, kristālu augšanas ātrumu limitē ne tikai lēnā molekulu desorbcija no α formas daļiņu virsmas, bet arī mazā saskares virsma starp α un β formas kristāliem.

Iegūtie rezultāti liecina, ka pat mazi stabilās formas aizmetņu daudzumi pie metastabilās formas izraisa fāžu pāreju ar strauju termodinamiski stabilās formas pieaugumu, tāpēc metastabilo AFV kvalitātes kontroles procesā kritiska nozīme ir mazu kristalogrāfisko piemaisījumu daudzumu (<1%) kvantificēšanai.

Tegafūra α un β modifikāciju fāžu pāreju dinamika 50°C temperatūrā. Lai aplūkotu β tegafūra pāreju par α formu, veicām līdzīgus fāžu pārejas pētījumus 50°C, kad fāžu pāreja norit pietiekoši ātri. Kinētiskajām līknēm 50°C temperatūrā, līdzīgi kā istabas temperatūrā, ir eksponenciāls raksturs, un α formas masas (ω_{α}) daļas atkarību no laika (t) apraksta empīrisks vienādojums (3.16):

$$\omega_{\alpha,A} = \omega_{\alpha,\infty} - (\omega_{\alpha,\infty} - \omega_{\alpha,o}) \cdot e^{-kt}, \quad (3.16)$$

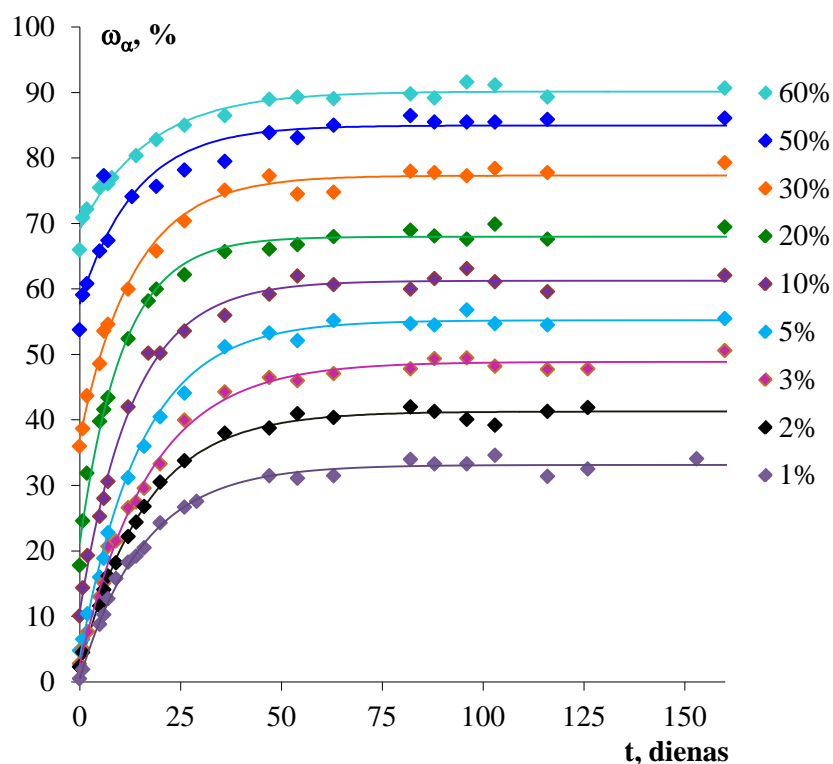
kur $\omega_{\alpha,A}$ ir aprēķinātā α formas masas daļa; $\omega_{\alpha,\infty}$ ir α formas masas daļa, kad fāžu pāreja vairs nav konstatējama; $\omega_{\alpha,o}$ ir α formas masas daļa, kad $t=0$; t ir laiks, dienas; k ir fāžu pārejas ātruma konstante, dienas⁻¹.

Fāžu pārejas kinētisko līkņu datu apstrādei izmanto daudzparametru optimizācijas datorprogrammu *MS Excel Solver*, izvēloties par optimizējamajiem parametriem $\omega_{\alpha,o}$, $\omega_{\alpha,\infty}$ un k un minimizējot summu (3.17):

$$S^2 = \sum_{i=1}^n ((\omega_{\alpha,A})_i - (\omega_{\alpha,eksp.})_i)^2, \quad (3.17)$$

kur $\omega_{\alpha,A}$ ir aprēķinātā α formas masas daļa; $\omega_{\alpha,eksp.}$ ir eksperimentāli noteiktā α formas masas daļa.

α un β tegafūra fāžu pārejas kinētiskās līknes 50°C temperatūrā redzamas 3.5. attēlā, bet noteiktās konstanšu vērtības $\omega_{\alpha,o}$, $\omega_{\alpha,\infty}$, k un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP), kuras rāda attiecību starp eksperimentāli noteikto α formas masas daļas pieaugumu paraugā un teorētiski iespējamo α formas masas daļas pieaugumu, apkopotas 3.3. tabulā.



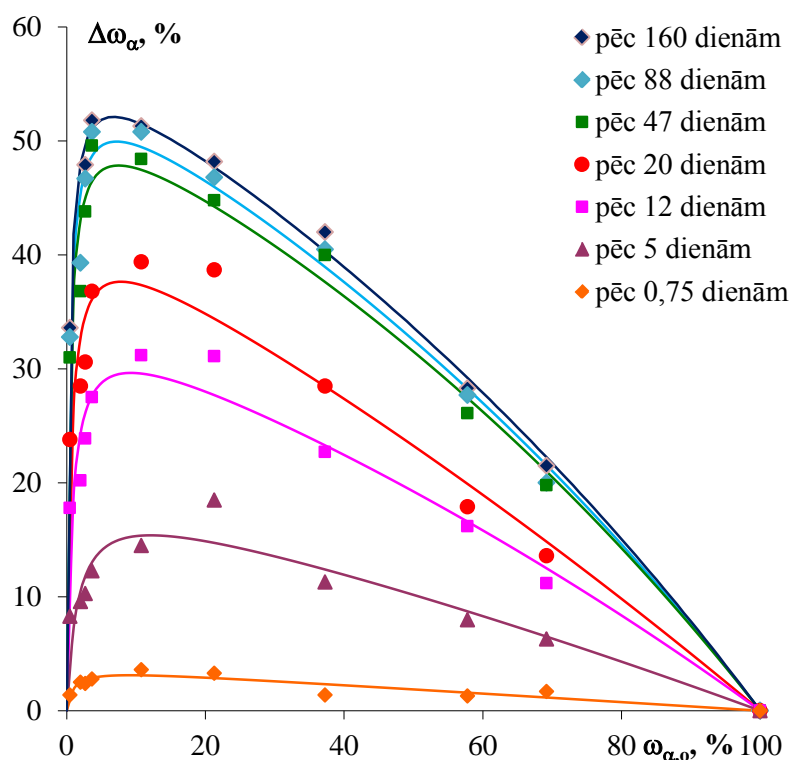
3.5. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju dinamika 50°C temperatūrā atkarībā no sākotnējās α formas masas daļas maisījumā

3.3. tabula

Konstanšu vērtības tegafūra α un β formu fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.16) un fāžu pārvēršanās pakāpes atkarībā no α formas sākotnējās masas daļas maisījumā 50°C temperatūrā

$\omega_{\alpha,0}$, %	$\omega_{\alpha,\infty}$, %	S_0 , %	k , dienas ⁻¹	Fāžu pārvēršanās pakāpe (FPP), %
0,5	33,1	0,8	$0,0628 \pm 0,0019$	33
2,0	41,3	0,8	$0,062 \pm 0,004$	40
2,7	48,9	1,1	$0,058 \pm 0,002$	48
3,7	55,2	1,4	$0,066 \pm 0,007$	54
10,8	61,3	1,4	$0,076 \pm 0,002$	57
21,3	68,0	1,5	$0,094 \pm 0,003$	59
37,3	77,3	1,4	$0,074 \pm 0,013$	64
57,8	85,0	3,0	$0,072 \pm 0,004$	65
69,2	90,2	1,2	$0,058 \pm 0,002$	68

Tegafūra α formas procentuālā satura izmaiņas ($\Delta\omega_{\alpha}$) laikā atkarībā no tā sākotnējā daudzuma ($\omega_{\alpha,0}$) paraugā 50°C temperatūrā aprakstītas, izmantojot vienādojumu (3.14), un iegūtās līknes ir redzamas 3.6. attēlā.



3.6. att. Tegafūra α modifikācijas masas daļas pieaugums laikā 50°C temperatūrā atkarībā no tā sākotnējā sastāva maisījumā

Tegafūra β formas pāreja par α formu 50°C temperatūrā, līdzīgi kā istabas temperatūrā ilgstošas glabāšanas apstākļos, nenotiek līdz tīras formas iegūšanai. Palielinot α formas kristālu aizmetņu daudzumu izejas maisījumā no 0,5 līdz 69,2%, β formas pārvēršanās pakāpe par α formu pieaug no 33 līdz 68% (skat. 3.3. tabulu), kamēr istabas temperatūrā maksimālā α formas pārvēršanās pakāpe par β formu ir aptuveni divas reizes mazāka un sasniedz 36% (skat. 3.2. tabulu). Palielinoties α formas kristalizācijas aizmetņu daudzumam izejas maisījumā, fāžu pārejas ātrums pieaug un sasniedz maksimumu, kad izejas maisījums satur 20% α formas, un pēc tam – samazinās, kā tas ir redzams 3.3. tabulā. Tas ir izskaidrojams tādējādi, ka pie mazas α vai β formas kristālu masas daļas šo formu maisījumā saskares virsma starp α un β formas kristāliem ir maza, tāpēc pārvēršanās notiek lēnāk. Maksimālais α modifikācijas pieaugums 50°C temperatūrā tiek sasniegts, kad izejas paraugs satur 5-10% α tegafūra kristālu aizmetņu (skat. 3.6. att.). Mērījumu standartnovirzes ir 0,5-3,1%.

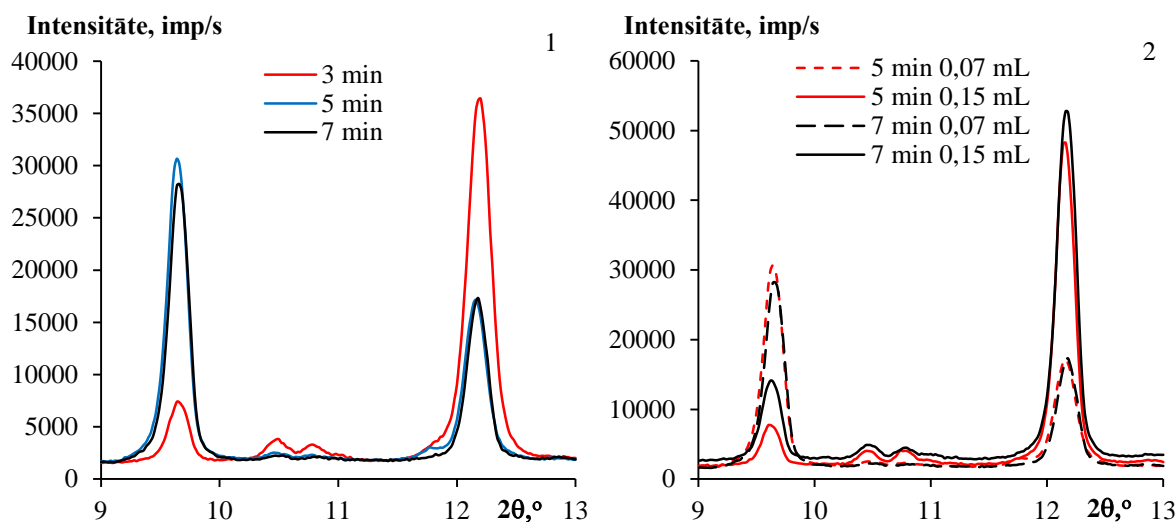
3.1.2. Termodinamiski stabilās polimorfās formas (β tegafūrs) mazu daudzumu noteikšana pie metastabilās formas (α tegafūrs)

Šobrīd ir zināmas vairākas kristālisko formu maisījumu kvantificēšanas analītiskās metodes, taču neviena no tām līdz šim nav plaši pielietota polimorfo formu mazu daudzumu

piemaisījumu noteikšanai kādā citā, piemēram, komerciāli ražotajā, kristāliskajā formā [162]. Infrasarkanā Furjē spektroskopija ir izmantota polimorfo formu daudzumu noteikšanai līdz 1-5% [163-164]. Pulvera rentgendifraktometrija ir lietota mazu daudzumu polimorfo piemaisījumu noteikšanai ar zemāko kvantificējamo robežu 1-2,5% [163;165-166]. Cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija arī ir lietota mazu daudzumu polimorfo formu noteikšanai [165], taču visas šīs metodes raksturo garš paraugu sagatavošanas process vai analīzes laiks. Turklāt nemitīgi augošās AFV kvalitātes prasības rada nepieciešamību izstrādāt ātru, vienkāršu un lētu nevēlamās polimorfās formas mazu daudzumu noteikšanas metodi komerciāli ražotajā kristāliskajā formā. Mēs izstrādājām jaunu, jutīgu puskvantitatīvu pulvera rentgendifraktometrisko analīzes metodi, lai noteiktu termodinamiski stabilās polimorfās formas mazu daudzumu piemaisījumus metastabilajā modifikācijā. Metodes pamatā ir jauna pieeja paraugu pagatavošanas procesam, kas ietver šķīdinātāja veicinātu fāžu pāreju no termodinamiski nestabilās polimorfās formas uz stabilāko formu. Turklāt stabilās formas daudzuma pieaugumam ir jābūt pietiekoši lielam, lai būtu iespējama maisījuma kvantificēšana ar pulvera rentgendifraktometrisko analīzes metodi.

Tegafūra α un β formu maisījuma kvantificēšanai izmantojām abu formu difrakcijas ainu leņķu intervālā no 9 līdz 13° (2θ). Kā redzams 3.1. attēlā, β formas difrakcijas reflekss pie $12,2^\circ$ (2θ) pārklājas ar ievērojami intensīvāko α formas difrakcijas refleksu, bet, tā kā kristālisko formu kvantitatīvā sastāva noteikšanai tiek izmantota pilna profila analīze, šo apgabalu var izmantot kvantificēšanai.

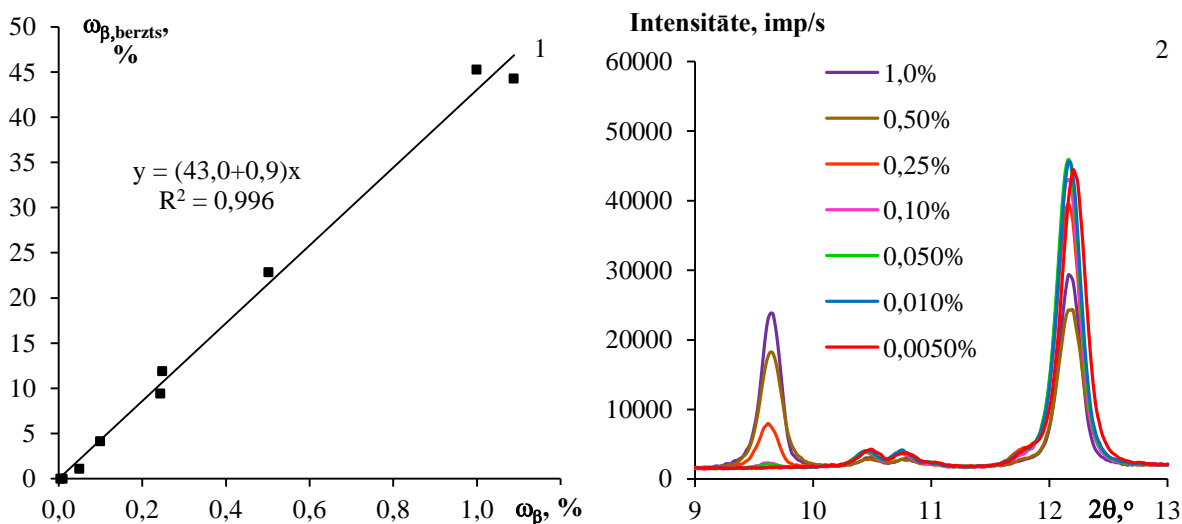
Lai izstrādātu termodinamiski stabilās tegafūra β formas mazu daudzumu (0,0050-1,0%) noteikšanas metodi pie komerciāli ražotās metastabilās α formas, veicām sešu eksperimentu sēriju ar mērķi noteikt optimālos paraugu sagatavošanas apstākļus. Paraugus ar β tegafūra masas daļu 1,5% berzām 3; 5 un 7 minūtes, vienā eksperimentu sērijā paraugiem uzpilnot 0,07 mL, otrā – 0,15 mL ūdens. Šo eksperimentu mērķis bija noteikt paraugu pagatavošanas apstākļus, kuros paraugs pēc beršanas nav pilnībā pārvērties par β formu un satur salīdzinoši lielu daudzumu α tegafūra. Paraugiem, kas tika berzti 5 un 7 minūtes, sastāvs pēc apstrādes praktiski neatšķīrās, bet paraugā, kas tika berzts 3 minūtes, β formas saturs bija ievērojami mazāks (skat. 3.7.-1. att.).



3.7. att. Tegafūra α un β formu maisījuma, kas satur 1,5% β tegafūra masas daļu paraugā, rentgendifraktogrammas pēc 3; 5 un 7 minūšu beršanas (1); tegafūra α un β formu maisījuma, kas satur 1,5% β tegafūra masas daļu paraugā, rentgendifraktogrammas pēc 5 un 7 minūšu beršanas, ja fāžu pārejas stimulēšanai pievieno 0,07 mL vai 0,15 mL ūdens (2)

Visos eksperimentos β tegafūra saturs paraugā bija ievērojami lielāks, ja paraugiem pirms beršanas tika uzpilināts viens piliens ūdens (skat. 3.7.-2. att.). Lai paātrinātu fāžu pāreju, var izmantot jebkuru šķīdinātāju, kas neveido solvātus vai hidrātus ar analizējamajām polimorfajām formām, tāpēc metodes izstrādei kā optimālie parauga sagatavošanas apstākļi tika izvēlēti to beršana 5 minūtes, uzpilinot 0,07 mL ūdens.

Izmantojot standarta maisījumus ar zināmu abu formu masu attiecību – 1,0; 0,50; 0,25; 0,10; 0,050; 0,010 un 0,0050% β formas masas daļas maisījumā, konstruē kalibrēšanas grafiku, kurā attēlo β tegafūra masas daļu maisījumā pēc parauga apstrādes atkarībā no sākotnējā β formas satura α un β formu maisījumā (skat. 3.8.-1. att.).



3.8. att. Tegafūra β modifikācijas masas daļas saturs paraugā pēc apstrādes atkarībā no sākotnējā β formas mazu daudzuma piesējuma pie α formas (1); kalibrēšanas paraugu rentgendifraktogrammas leņķu intervālā no 9 līdz 13° (2θ) tegafūra β mazu daudzumu noteikšanai α un β formu maisījumā (2)

Rentgendifraktogrammas kalibrēšanas paraugiem, kas berzti 5 minūtes un kuriem fāžu pārejas veicināšanai uzpilināts viens piliens ūdens, difrakcijas leņķu intervālā no 9 līdz 13° (2θ) ir redzamas 3.8.-2. attēlā.

Regresijas taisni apraksta sakarība $y=ax$, ņemot vērā krustpunktu ar koordinātu sākuma punktu. Optimālo taisnes virziena koeficientu aprēķina, izmantojot *MS Excel* funkciju *Linest*. Noteiktais kalibrēšanas taisnes vienādojums ir $y=(43,0\pm 0,9)x$, korelācijas koeficients $R^2=0,996$ un standartnovirze $S_o=1,5\%$.

Detektēšanas un kvantificēšanas robežas aprēķinātas no standartnovirzes S_o , kā tas ir rekomendēts ICH (*International Conference on Harmonisation, angļu val.*) vadlīnijā [167]:

$$\text{detektēšanas robeža (LOD)} = 3,3 \frac{S_o}{Sl}, \quad (3.18)$$

$$\text{kvantificēšanas robeža (LOQ)} = 10 \frac{S_o}{Sl}, \quad (3.19)$$

kur *Sl* ir kalibrēšanas taisnes slīpums.

Aprēķinātā LOD vērtība ir 0,12% un LOQ – 0,35%. Tomēr ņemot vērā, ka šīs LOD un LOQ vērtības ir aprēķinātas no standartnovirzes S_o un standartnovirze ir noteikta kā eksperimentālo punktu izkliede no optimālās kalibrēšanas taisnes, nav pamata sagaidīt zemas LOD un LOQ vērtības, kā arī labāku eksperimentālo rezultātu korelāciju, jo izstrādātā kvantitēšanas metode pamatojas uz kristālu piesēšanu un šķīdinātāja simulētu fāžu pāreju paraugu sagatavošanas procesa laikā, kas rada relatīvi lielu statistisko izkliedi. Taču metodes izstrādes laikā tika noteikts, ka pulvera rentgendifraktometrijas metode dod iespēju detektēt

analītisko signālu – β tegafūra masas frakciju, ja analizējamajā paraugā ir vismaz 0,0050% masas daļas β tegafūra, tas ir, 24 reizes mazāk nekā LOD. Neskatoties uz eksperimentālo punktu izkliedi, izstrādātā paraugu sagatavošanas metode ļauj veikt ātru un vienkāršu polimorfo piemaisījumu mazu daudzumu ($>0,0050\%$) noteikšanu, kas līdz šim ir bijis grūti izdarāms ar jau zināmajām polimorfo formu analīzes metodēm. Šīs metodes būtība ir paraugu sagatavošanas fāze, tāpēc tai sekojošā pagatavoto maisījumu kvantitatīvā analīze var tikt veikta ne tikai ar pulvera rentgendifraktometrijas palīdzību, kā tas tika veikts šajā darbā, bet ar jebkuru citu kvantitatīvās analīzes metodi, kas ļauj veikt mazu daudzumu kalibrēšanu. Tādējādi, pateicoties izstrādātajai analīzes metodei, ir iespējams noteikt termodinamiski stabilo polimorfo formu piemaisījumu pēdas zāļu vielās, kas dod iespēju savlaicīgi noteikt brāķa produktus AFV metastabilās formas ražošanā. Turklāt šī metode ir principiāli piemērota polimorfo piemaisījumus detektēšanai gatavajās zāļu formās, taču, tā kā gatavās zāļu formas satur pildvielas, kas ietekmē beršanas efektivitāti, ir nepieciešams konstruēt jaunu kalibrēšanas taisni katram analizējamajam objektam individuāli.

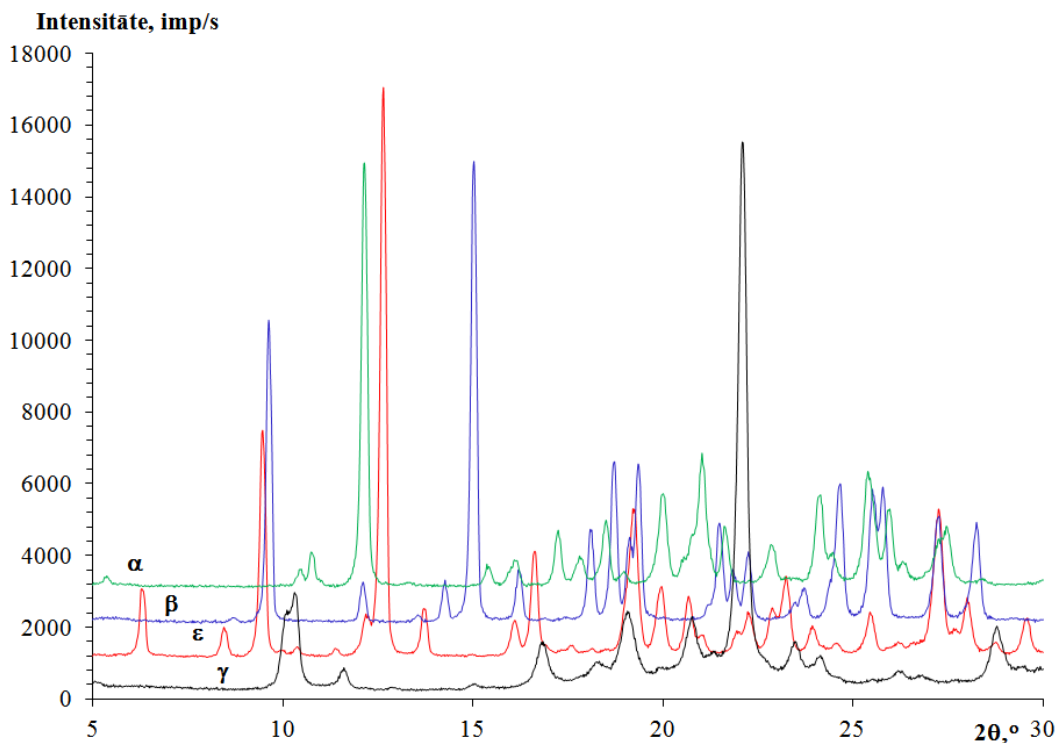
Izstrādātās polimorfo formu maisījumu kvantitatīvās rentgendifraktometriskās analīzes metodes izmantotas turpmākajā darbā kinētikas pētījumos fāžu sastāva kvantificēšanai.

3.2. Polimorfo formu fāžu līdzsvāri; daļiņu izmēru, gaisa mitruma un šķīdinātāju tvaika parciālspiediena ietekme uz fāžu pāreju dinamiku

Farmaceutiskās industrijas attīstības mērķis ir stabils AFV ražošanas process, kas konsekventi ļauj iegūt produktu ar noteiktām īpašībām un kvalitāti. AFV kristalizācija ir visbiežāk izmantotai process ražošanas starpproduktu un galaprodukta attīrīšanai un stabilizēšanai. Kristalizācija ļauj stingri kontrolēt kristālu izmērus un to sadalījumu, morfoloģiju un polimorfo formu, kurai parasti ir kritiska nozīme kvalitātes prasībās. Lai nodrošinātu produktu stabilitāti, parasti gatavajām zāļu formām tiek ražotas stabilākās polimorfās formas, taču pēdējos gados aizvien biežāk izvēlas metastabilās formas to lielākas šķīdības un biopieejamības dēļ vai pat polimorfo formu maisījumus noteiktās attiecībās. Tā kā gan kristalizācijas procesā, gan arī produkcijas glabāšanas laikā AFV tiek pakļautas dažādu faktoru iedarbībai, ir lietderīgi aplūkot to ietekmi uz polimorfo formu savstarpējo stabilitāti. Kā viens no šiem faktoriem ir katras fāzes daļiņu lielums divu formu maisījumā. Ir vispārzināms, ka relatīvais mitrums būtiski ietekmē hidratu veidošanos, kā arī fāžu pārejas kinētiku starp hidratētiem un nehidratētajām polimorfajām formām. Tomēr nav ziņojumu par relatīvā mitruma un šķīdinātāja tvaika spiediena ietekmi uz hidratus un solvātus neveidojošām

polimorfajām formām. Šiem pētījumiem kā modeļsistēma izmantota tegafūra α un β forma. Tāpat tegafūra polimorfās modifikācijas izmantotas kristālisko formu savstarpējo līdzsvara temperatūru noteikšanas metožu aprobēšanai.

Tegafūra α , β , γ un ε polimorfo formu rentgendifraktogrammas redzamas 3.9. attēlā un tegafūra α , β un γ formas rentgendifraktogrammas sakrīt ar literatūras [143] datiem.



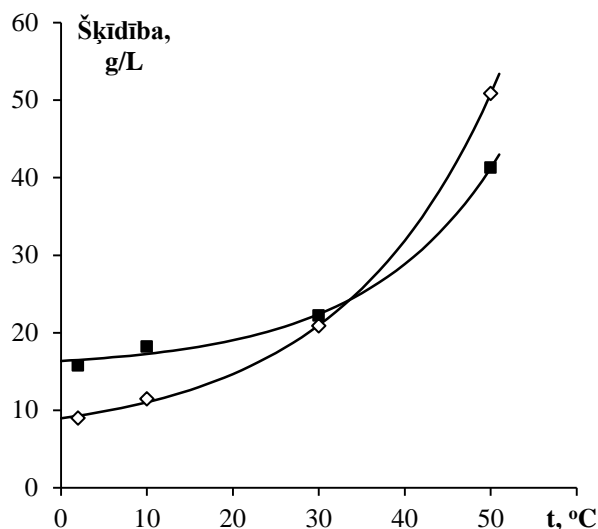
3.9. att. Tegafūra polimorfo formu α , β , γ un ε rentgendifraktogrammas

3.2.1. Tegafūra polimorfo formu līdzsvara temperatūru noteikšana

Līdzsvara temperatūras noteikšana α un β formai, izmantojot formu šķīdības metodi. Divu polimorfo formu termodinamiskās līdzsvara temperatūras noteikšanai var izmantot šķīšanas metodi, kuras pamatā ir parādība, ka divām polimorfajām formām atrodoties termodinamiskajā līdzsvarā, to šķīdības ir vienādas. Polimorfajai formai tās termodinamiskās stabilitātes apgabalā šķīdība ir mazāka, salīdzinot ar metastabilo formu. Nosakot šķīdību katrai polimorfajai formai atsevišķi dažādās temperatūrās un iegūtos rezultātus attēlojot koordinātēs temperatūra-šķīdība, iegūst šķīdības līknes, kuru krustpunktam atbilstošā temperatūras vērtība atbilst šo formu termodinamiskajai līdzsvara temperatūrai.

Tegafūra α un β kristāliskajām modifikācijām šķīdības noteicām ūdenī 50; 30; 10 un 2°C temperatūrās. Lai nodrošinātu šķīdības līdzsvara sasniegšanu, analizējamos paraugus iztur attiecīgajā temperatūrā 36-48 stundas. Svarīgi pēc eksperimenta pārlicināties, ka konkrētajos apstākļos metastabilā polimorfā forma šķīdības noteikšanas laikā nav pārvērtusies par

stabilāko formu, tāpēc piesātināto šķīdumu ar tegafūra nogulsnēm dekantē un nogulsnes žāvē attiecīgajā eksperimentālajā temperatūrā, un sausajam atlikumam pārbauda fāžu sastāvu. Iegūtās šķīdības līknes tegafūra α un β formai ir redzamas 3.10. attēlā.



3.10. att. Tegafūra α un β modifikāciju šķīdības līknes ūdenī: ♦, α formai; ■, β formai

Iegūtos eksperimentālos punktus iespējams aprakstīt ar eksponentvienādojumu (3.20):

$$s = ae^{bT} + c, \quad (3.20)$$

kur s ir šķīdība, bet a , b un c ir vienādojuma konstantes.

Šīs konstantes aprēķina, izmantojot *MS Excel Solver* datorprogrammu. Tegafūra α formas šķīdību temperatūru apgabālā no 0 līdz 50°C apraksta vienādojums $s_{\alpha} = 1,00e^{0,065T} + 15,35$, savukārt β formu – $s_{\beta} = 2,85e^{0,055T} + 6,11$.

Salīdzinot abus iegūtos vienādojumus, aprēķinātā tegafūra α un β formu līdzsvara temperatūra ir 33,7°C.

Līdzsvara temperatūras noteikšana α un β formai, izmantojot karsēšanas metodi.

Polimorfo formu termodinamisko līdzsvara temperatūru var noteikt, izmantojot karsēšanas metodi. Termodinamiskajai sistēmai atrodoties līdzsvara stāvoklī, brīvās Gibbsa enerģijas izmaiņas (ΔG) abām fāzēm ir vienādas ar nulli un fāžu pāreja nenotiek. Līdzsvara temperatūra atbilst tai karsēšanas temperatūrai, kurā divu polimorfo formu maisījumā nekonstatē fāžu pāreju. Ar karsēšanas metodi noteiktā tegafūra α un β formu līdzsvara temperatūra ir 39,5±0,5°C.

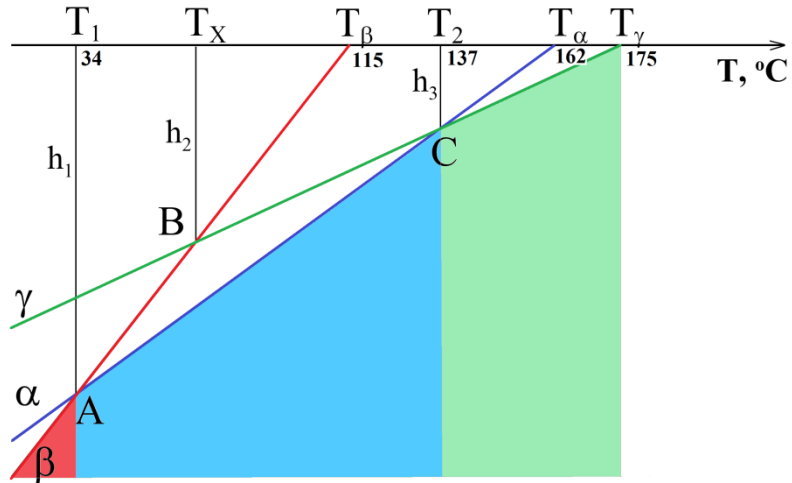
Ar šķīšanas un karsēšanas metodi noteiktās līdzsvara temperatūras tegafūra α un β formām atšķiras par aptuveni 6°C. To varētu skaidrot tādējādi, ka paraugiem ir dažāds daļiņu izmēru sadalījums (dispersitāte) līdzsvara stāvoklī. Mazākajām daļiņām šķīdība ir lielāka nekā lielajām daļiņām, tāpēc polimorfo formu šķīšanas līdzsvars mainās atkarībā no daļiņu izmēru attiecības – palielinoties parauga dispersitātei, eksperimentāli noteiktā šķīdība un līdz ar to arī

līdzsvara temperatūra ir lielāka. Veidojoties šķīdumam, šķīst gan mazie, gan arī lieli kristāli, savukārt, karsējot paraugus, lieli kristāli aug uz mazāko kristālu rēķina. Noteikta lieluma daļiņām nepiemīt pietiekoši negatīva Gibbsa enerģija, lai notiktu molekulu desorbcija no metastabilās formas kristāliem un veidotos stabilākā forma, tāpēc lielāka izmēra daļiņām var nekonstatēt fāžu pāreju, kamēr šī fāžu pāreja identiskos apstākļos notiktu mazākas frakcijas daļiņām.

Līdzsvara temperatūras noteikšana γ un α , un γ un β formām, izmantojot karsēšanas metodi. Vēsturiski terapeitiskiem nolūkiem izmanto α un β tegafūru, taču ne mazāk perspektīva šim nolūkam ir vēlāk atklātā un mazāk pētītā augsttemperatūras γ forma.

Lai noteiktu tegafūra α un γ formu līdzsvara temperatūras, abu formu maisījumus karsē no 40 līdz 140°C ar 5-10 °C temperatūras intervālu. Noteikts, ka α un γ formas termodinamiskās līdzsvara temperatūras apgabals ir 135-140°C. Zemākās temperatūrās stabila ir α kristāliskā modifikācija, bet augstākās – γ kristāliskā modifikācija.

Tegafūra β un γ formu līdzsvara temperatūras noteikšana ir sarežģītāka nekā α un γ formu gadījumā, jo šī līdzsvara temperatūra atrodas α formas termodinamiskās stabilitātes apgalā. Eksperimentāli līdzsvara temperatūru mēģinājām noteikt līdzīgi kā α un γ formu gadījumā, karsējot šo formu paraugus masu attiecībā 1:1 temperatūru intervālā no 40 līdz 80°C. Šajos eksperimentos 40 un 45°C temperatūrā ieguvām β tegafūru, bet augstākās temperatūrās ieguvām šajā temperatūru intervālā termodinamiski stabilāko α formu, tāpēc karsēšanas metode šajā gadījumā nav piemērota. Tāpēc tegafūra β un γ formu līdzsvara temperatūru aprēķinājām teorētiski, izmantojot eksperimentāli noteiktās tegafūra α un β formu, kā arī α un γ formu līdzsvara temperatūras un α , β un γ formu kušanas temperatūras, kas atrodamas literatūrā [143]. Grafiska tegafūra cietfāžu un kausējuma Gibbsa enerģijas starpība atkarībā no temperatūras attēlota 3.11. attēlā.



3.11. att. Cietfāžu un kausējumu Gibbsa enerģiju starpības – temperatūras diagrammas tegafūra α , β un γ polimorfajām formām. Apzīmējumi: T_α , T_β , T_γ ir attiecīgi α , β un γ formas kušanas temperatūras; T_1 un T_2 ir attiecīgi α un β formu, kā arī α un γ formu termodinamiskās līdzsvara temperatūras; T_x ir aprēķināmā β un γ formu termodinamiskā līdzsvara temperatūra

Ja neņem vērā fāžu pārejas entalpijas un entropijas izmaiņas atkarību no temperatūras, β un γ formu līdzsvara temperatūru var aprēķināt no trijstūriem, kuri veidojas, krustojoties tegafūra fāžu Gibbsa enerģijas – temperatūras diagrammām (skat. 3.12. att.), izmantojot līdzīgu trijstūru īpašību [168]. Trijstūriem ΔT_1AT_α un ΔT_2CT_α , ΔT_xBT_γ un ΔT_2CT_γ , kā arī ΔT_1AT_β un ΔT_xBT_β , iespējams uzrakstīt sekojošu sakarību (3.21):

$$\left. \begin{aligned} \frac{h_1}{h_2} &= \frac{T_\beta - T_1}{T_\beta - T_x} \\ \frac{h_1}{h_3} &= \frac{T_\alpha - T_1}{T_\alpha - T_2} \\ \frac{h_2}{h_3} &= \frac{T_\gamma - T_x}{T_\gamma - T_2} \end{aligned} \right\} \frac{h_1}{h_3} = \frac{h_1}{h_2} \cdot \frac{h_2}{h_3}, \quad (3.21)$$

kur T_α ir α formas kušanas temperatūra; T_β ir β formas kušanas temperatūra; T_γ ir γ formas kušanas temperatūra; T_1 ir α un β formu termodinamiskā līdzsvara temperatūra; T_2 ir α un γ formu termodinamiskā līdzsvara temperatūra; T_x ir aprēķināmā β un γ formu termodinamiskā līdzsvara temperatūra.

Malu attiecību $\frac{h_1}{h_3}$ izsaka ar zināmajām fāžu līdzsvara un kušanas temperatūrām un nezināmo tegafūra β un γ formu līdzsvara temperatūru T_x . No vienādojumu sistēmas (3.21), iegūst:

$$\frac{h_1}{h_3} = \frac{T_\beta - T_1}{T_\beta - T_X} \cdot \frac{T_\gamma - T_X}{T_\gamma - T_2} = \frac{T_\alpha - T_1}{T_\alpha - T_2}. \quad (3.22)$$

No vienādojuma (3.22), iegūst temperatūras aprēķināšanas vienādojumu (3.23):

$$T_X = \frac{RT_\gamma - T_\beta}{R-1}, \quad (3.23)$$

kur $R = \frac{(T_\beta - T_1)(T_\alpha - T_2)}{(T_\gamma - T_2)(T_\alpha - T_1)}.$

Izmantojot zināmos lielumus, pēc vienādojuma (3.23) aprēķināts, ka tegafūra β un γ formu līdzsvara temperatūra ir $\sim 72^\circ\text{C}$. Aprēķinātā temperatūra nav pretrunā ar eksperimentāli iegūtajiem rezultātiem un ietilpst aptuvenajā līdzsvara temperatūras apgabalā $40\text{-}130^\circ\text{C}$. Piedāvātā metode ļauj aprēķināt divu formu līdzsvara temperatūru citas kristāliskās modifikācijas termodinamiskās stabilitātes apgabalā, kad nav iespējams izmantot eksperimentālās līdzsvara temperatūras noteikšanas metodes.

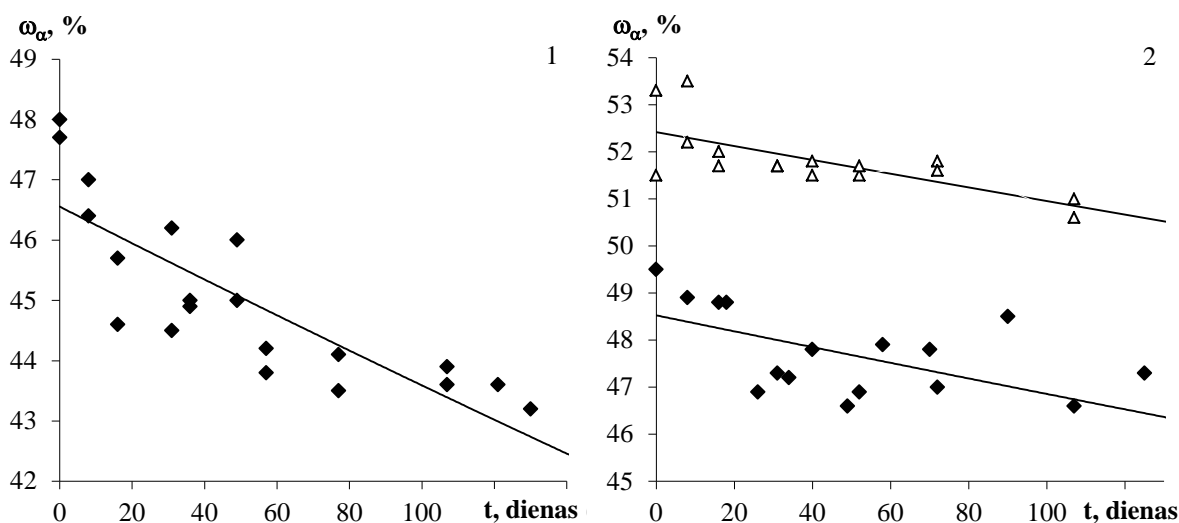
3.2.2. Daļiņu izmēra ietekme uz tegafūra α un β formu fāžu pārejas līdzsvaru

No literatūras [143] datiem zināms, ka α un β formu kristālu forma atšķiras – α formas kristāli ir adatveida, kamēr β forma kristalizējas prizmatisku kristālu veidā. Atšķiras arī abu šo formu kristālu vidējais lielums.

Lai noteiktu daļiņu izmēru ietekmi uz tegafūra α un β formu fāžu pārejas līdzsvaru, izmantoti divi maisījumi ar dažādiem tīru α un β formu daļiņu izmēriem – paraugs M_1 , kurš pagatavots no 0,25 minūtes berzta α formas (vidējais daļiņu izmērs $21,6 \pm 1,1 \mu\text{m}$) un 6 minūtes berzta β formas (vidējais daļiņu izmērs $3,7 \pm 0,4 \mu\text{m}$) vienādās masu attiecībās, kā arī paraugu M_2 , kurš, savukārt, pagatavots no 6 minūtes berzta α formas (vidējais daļiņu izmērs $4,1 \pm 0,4 \mu\text{m}$) un 2 minūtes berzta β formas (vidējais daļiņu izmērs $15,5 \pm 1,6 \mu\text{m}$) vienādās masu attiecībās. Tā kā 2 un 6 minūtes berzta α formai daļiņu izmēri ir praktiski vienādi – attiecīgi $4,2 \pm 0,4 \mu\text{m}$ un $4,1 \pm 0,4 \mu\text{m}$, parauga M_1 pagatavošanai kā optimālais α formas beršanas ilgums tika izvēlēts 0,25 minūtes.

Izturot paraugus M_1 un M_2 25°C temperatūrā, α formas pāreja par β formu konstatēta tikai M_2 paraugos. Maisījumus M_1 izturot 25°C temperatūrā, fāžu pāreja notiek ļoti lēni un fāžu daudzuma izmaiņas ir difraktometrijas kvantitatīvās analīzes metodes kļūdu robežās (2-3%). Tā kā fāžu pāreja ir lēna, ātruma konstantes aprēķināšanai izmantojām taisnes vienādojumu. Noteiktā fāžu pārejas ātruma konstante α formas pārejai par β formu 25°C temperatūrā paraugā M_1 ir mazāka par $0,00006 \text{ dienas}^{-1}$. Paraugā M_2 noteiktā fāžu pārejas

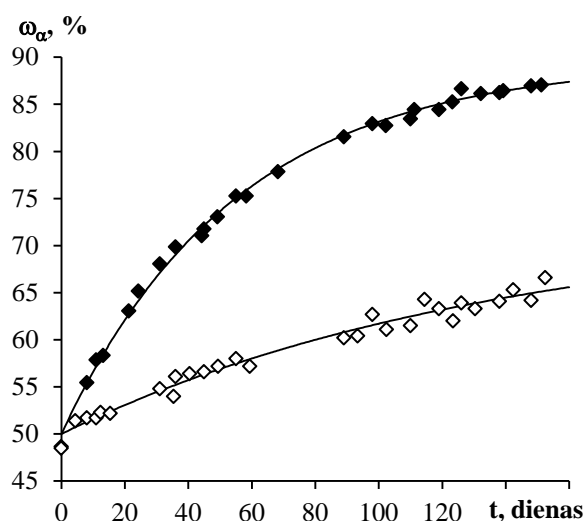
ātruma konstante ir $0,00065 \pm 0,00010$ dienas⁻¹. Tegafūra α formas pāreja par β formu 25°C temperatūrā paraugā M₂ ir redzama 3.12.-1. attēlā.



3.12. att. Tegafūra α modifikācijas masas daļas izmaiņas 25°C temperatūrā M₂ maisījumā (1); tegafūra α modifikācijas masas daļas izmaiņas 34°C temperatūrā: Δ , maisījumā M₁; \blacklozenge , maisījumā M₂ (2)

Izturot tegafūra α un β formu maisījumus 34°C temperatūrā, kas atbilst tegafūra α un β formu aptuvenajai līdzsvara temperatūrai, eksperimentālo rezultātu izkliede, līdzīgi kā 25°C temperatūrā, ir samērā liela (skat. 3.12.-2. att.). 3.12.-2. attēlā redzams, ka formāli 34°C temperatūrā notiek α formas pāreja par β formu, bet fāžu pāreja ir lēna. Ātruma konstantes aprēķināšanai izmantojot taisnes vienādojumu, noteiktā fāžu pārejas ātruma konstante paraugā M₂ ir $0,00034 \pm 0,00018$ dienas⁻¹, bet fāžu pārejai paraugā M₁ – $0,00030 \pm 0,00013$ dienas⁻¹. Izvērtējot statistiski, ātruma konstantes ir praktiski vienādas, un starpība starp tām ir mazāka nekā metodes noteikšanas kļūda. Tā kā 34°C atbilst α un β tegafūra līdzsvara temperatūrai un eksperiments ilga aptuveni 130 dienas, vienādās ātruma konstantes var liecināt par katras fāzes kristālu rekristalizāciju – kristālu augšanu uz mazāko kristālu rēķina, kas var radīt difrakcijas refleksu intensitāšu izmaiņas laikā.

Tegafūra α un β formu maisījumus izturot 50°C temperatūrā, paraugā M₁ β formas pāreja par α formu notiek ievērojami ātrāk nekā paraugā M₂ (skat. 3.13. att.).



3.13. att. Tegafūra α modifikācijas masas daļas izmaiņas 50°C temperatūrā: \blacklozenge , maisījumā M_1 ; \diamond , maisījumā M_2

Fāžu pāreju kinētiskajām līknēm 50°C temperatūrā ir eksponenciāls raksturs, tāpēc to aprakstam var izmantot vienādojumu (3.16). Tegafūra α un β formu fāžu pārejas konstante maisījumam M_1 ir $0,0183 \pm 0,0004$ dienas⁻¹, savukārt maisījumam M_2 fāžu pārejas ātruma konstante ir $0,0073 \pm 0,0002$ dienas⁻¹. Mērījumu standartnovirze ir attiecīgi 0,7-0,9%.

Eksperimentos gan 25°C , gan 50°C temperatūrā noteiktās fāžu pārejas ātruma konstantes rāda, ka fāžu pāreju limitē desorbciija no metastabilās formas kristāliem, nevis adsorbciija uz stabilās fāzes kristāliem, jo fāžu pārejas ātrums pieaug, ja izejas maisījumā smalkāki kristāli ir nestabilākajai kristāliskajai modifikācijai (skat. 3.4. tabulu).

3.4. tabula

Tegafūra α un β formu fāžu pārejas ātruma konstantes vērtības atkarībā no karsēšanas temperatūras un saberšanas pakāpes

Temperatūra, $^{\circ}\text{C}$	Stabilākā kristāliskā forma	Smalkāk saberztā kristāliskā forma	k , dienas ⁻¹
25	β	α	$0,00065 \pm 0,00010$
25	β	β	$< 0,00006$
34	β	α	$0,00034 \pm 0,00018$
34	β	β	$0,00030 \pm 0,00013$
50	α	α	$0,0073 \pm 0,0002$
50	α	β	$0,0183 \pm 0,0004$

Tā kā limitējošā ir desorbcija no metastabilās modifikācijas kristāliem un mazākiem kristāliem ir lielāks īpatnējais virsmas laukums, tad nestabilākās formas desorbcijas ātrums mazām daļiņām ir lielāks nekā lielākām daļiņām. Ja limitējošā būtu adsorbcija uz stabilās fāzes kristāliem, fāžu pārejas ātrums samazinātos, samazinoties metastabilās fāzes daļiņu izmēriem. Iespējams, ka adsorbcijas – desorbcijas ātrums atkarīgs arī no tegafūra kristāliskās modifikācijas, proti, molekulu desorbcija no metastabilās formas kristāliem notiek lēnāk, bet adsorbcija uz stabilās formas kristāliem – ātrāk.

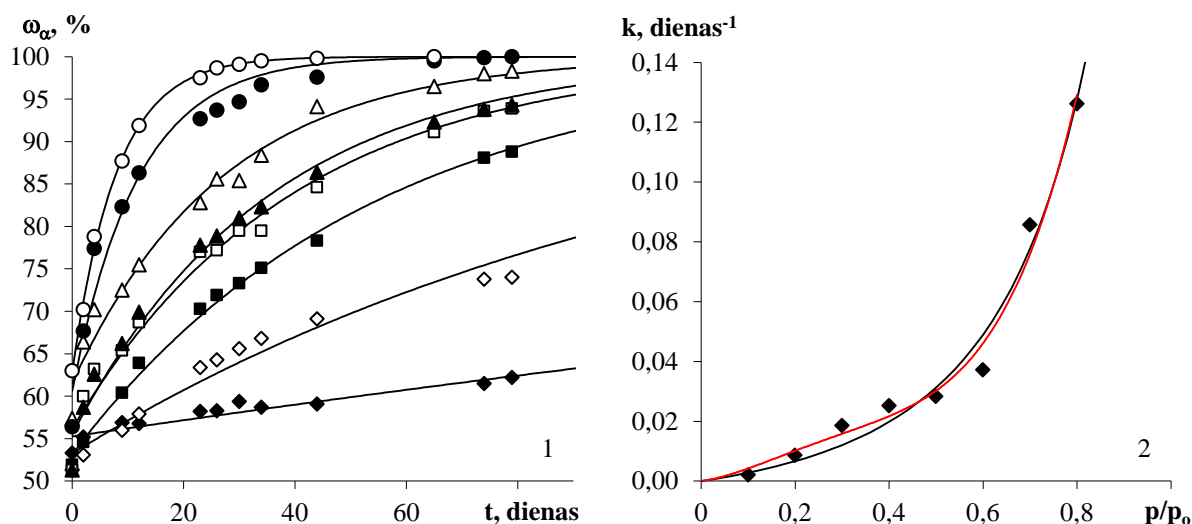
Noteiktās ātruma konstantes α formas pārejai par β formu 25°C temperatūrā ir salīdzinoši mazas, tomēr iegūtie eksperimentālie rezultāti rāda, ka, jo mazāki ir metastabilās α tegafūra aktīvās vielas kristālu izmēri, jo ātrāk notiek β tegafūra piemaisījumu pieaugums. Turklāt, kā jau noteikts iepriekšējos pētījumos, β formas kristalizācijas ātruma atkarībai no laika ir eksponenciāls raksturs. Tā kā viena no kvalitātes prasībām AFV ir noteikts kristālu lielums un vienmērīgs to sadalījums, AFV pēdējā ražošanas stadijā parasti ir malšana vai mikronizēšana, kuras laikā produkts tiek pakļauts ne tikai mehāniskai iedarbībai, bet arī termiskai. Ražošanā ir jāizvairās no termodinamiski metastabila produkta malšanas vai mikronizēšanas, tāpēc kristalizēšanas procesa laikā ir jāiegūst polimorfā forma ar noteiktiem, kvalitātes prasībām atbilstošiem, pēc iespējas lielākiem kristālu izmēriem.

Istabas temperatūrā termodinamiski stabilo kristālisko modifikāciju vēlams iegūt ar iespējami mazākiem kristālu izmēriem, un nav vēlama ilgstoša kristalizācijas masas izturēšana un produkta žāvēšana paaugstinātā temperatūrā, kur šis polimorfs nav stabils, tā, piemēram, β tegafūra gadījumā tas ir virs 34°C.

3.2.3. Gaisa mitruma ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu

Lai noskaidrotu gaisa relatīvā mitruma ietekmi uz tegafūra α un β formu fāžu pāreju dinamiku, α un β formu maisījumi izturēti astoņos dažādos gaisa relatīvajos mitrumos: 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70 un 80% paaugstinātā temperatūrā, tas ir, 50°C, lai process noritētu pietiekoši ātri.

Kā redzams 3.14.-1. attēlā, fāžu pāreja 10% gaisa relatīvajā mitrumā ir ievērojami lēnāka nekā lielākos gaisa mitrumos un no iegūtajiem rezultātiem nevar noteikt, vai visi β formas kristāli pārvēršas par α formu.



3.14. att. Tegafūra α un β formu kinētiskās līknes 50°C temperatūrā atkarībā no gaisa relatīvā mitruma (RM): \blacklozenge , RM 10%; \diamond , RM 20%; \blacksquare , RM 30%; \square , RM 40%; \blacktriangle , RM 50%; \triangle , RM 60%; \bullet , RM 70%; \circ , RM 80% (1); tegafūra α un β formu fāžu pāreju ātruma konstantes atkarība no gaisa relatīvā mitruma: (—) eksperimentālie rezultāti aprakstīti ar BET izoterma vienādojumu; (—) eksperimentālie rezultāti aprakstīti ar ceturtais kārtas polinomu (2)

Arī no 20% gaisa relatīvajā mitrumā iegūtajiem datiem nevar spriest par β formas pārvēršanās galīgo pakāpi. Nosakot fāžu pārejas ātruma konstanti (k) 10-20% RM, pieņemam, ka β formas pāreja par α formu ir pilnīga. Paaugstinātā gaisa relatīvajā mitrumā 30-80% fāžu pāreja notiek līdz tīrai α formas iegūšanai un fāžu pāreju kinētiskajām līknēm ir eksponenciāls raksturs, tāpēc α formas masas daļas atkarību no laika apraksta, izmantojot vienādojumu (3.16). Ar datorprogrammas *MS Excel Solver* atrastās optimālās konstantes k , $\omega_{\alpha,0}$, $\omega_{\alpha,\infty}$ un fāžu pāreju sākotnējais ātrums (v) apkopoti 3.5. tabulā.

Konstanšu vērtības tegafūra α un β formu fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.16) un fāžu pāreju sākotnējais ātrums (ν) atkarībā no gaisa relatīvā mitruma 50°C temperatūrā

Relatīvais mitrums, %	$\omega_{\alpha,o}$, %	$\omega_{\alpha,\infty}$, %	S_o , %	k , dienas ⁻¹	ν , dienas ⁻¹
10	55,3	100,0	1,4	0,0022±0,0002	0,097
20	53,3	100,0	1,8	0,0087±0,0004	0,665
30	53,2	100,0	0,9	0,0186±0,0002	0,854
40	56,2	100,0	2,1	0,0253±0,0004	1,08
50	55,5	100,0	1,8	0,0284±0,0004	1,23
60	61,5	100,0	2,0	0,0372±0,0007	1,38
70	60,6	100,0	2,5	0,086±0,002	3,10
80	62,9	100,0	0,6	0,1262±0,0014	4,14

Kā redzams 3.5. tabulā, palielinoties gaisa relatīvajam mitrumam, palielinās optimizācijas gaitā noteiktās $\omega_{\alpha,o}$ vērtības. To varētu skaidrot tādējādi, ka paraugos sīkdispersās daļiņas pārvēršas ātrāk, nekā lielākās daļiņas, jo, kā noskaidrots pētījumos par daļiņu izmēru ietekmi uz fāžu pārejas ātrumu, tas ievērojami pieaug, samazinoties izejmateriāla daļiņu lielumam. Tāpēc kinētiskajā līknē pirmajās eksperimenta dienās novērojams straujāks kāpums, un, pieaugot gaisa relatīvajam mitrumam, palielinās arī šo sīkdisperso daļiņu pārvēršanās ātrums. Pieļaujams, ka šis fāžu pārejas mehānisms ir sarežģītāks process un noris vairākās stadijās. Ātruma konstantes (k) noteikšanai un sākotnējā ātruma (ν) noteikšanai α formas izmaiņas (ω_{α}) pirmajās eksperimenta dienās netiek ņemtas vērā citādi, kā tikai novirze no sākotnējā $\omega_{\alpha,o}$.

Attēlojot fāžu pārejas ātruma konstanšu atkarību no relatīvā mitruma, iegūstam līkni, kas pēc formas sakrīt ar polimolekulāro adsorbcijas izotermu ar iespējamu kapilārās kondensācijas efektu (skat. 3.14.-2. att.), kas liecina par iespējamo korelāciju starp fāžu pārejas ātrumu un ūdens adsorbciju. Pieņemot, ka fāžu pāreju ātruma konstante (k) ir tieši proporcionāla ūdens adsorbcijai (a): $k=L \cdot A_m$, iegūtos eksperimentālos punktus var aprakstīt ar BET izoterma vienādojumu (3.24):

$$k = \frac{L \cdot A_m \cdot k_1 \cdot c}{(1 - k_2 \cdot c) \cdot (1 - k_2 \cdot c + k_1 \cdot c)}, \quad (3.24)$$

kur k ir no gaisa relatīvā mitruma atkarīga fāžu pārejas ātruma konstante, dienas⁻¹, A_m ir monoslāņa adsorbcijas kapacitāte, k_1 ir monoslāņa (monomolekulārās) adsorbcijas

līdzsvara konstante, dienas⁻¹, k_2 ir polimolekulārās adsorbcijas līdzsvara konstante, dienas⁻¹, c ir tvaika relatīvais spiediens (p/p_o); L ir proporcionalitātes koeficients.

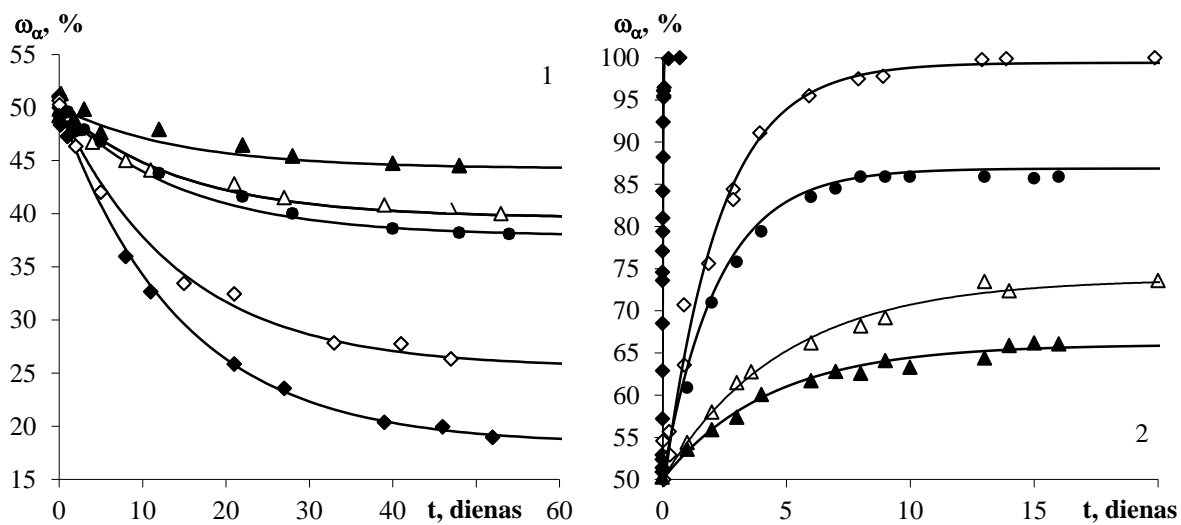
Ar datorprogrammu *MS Excel Solver* noteiktās vienādojuma (3.24) konstantes ir sekojošas: $L \cdot A_m$ 0,032 dienas⁻¹, k_1 0,86 dienas⁻¹ un k_2 1,0 dienas⁻¹. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju ātruma konstantes (k), ko aprēķina pēc vienādojuma (3.24), atkarība no gaisa relatīvā mitruma (p/p_o) redzama 3.14.-2. attēlā (nepārtrauktā līnija). Fāžu pāreju ātruma konstantes (k) atkarība no gaisa relatīvā mitruma (p/p_o) iespējams aprakstīt arī ar ceturtās kārtas polinomu: $y = 1,29 \cdot c^4 - 1,49 \cdot c^3 + 0,61 \cdot c^2 - 0,03 \cdot c$, kur c ir tvaika relatīvais spiediens (p/p_o) (skat. sarkano līniju 3.13.-2. att.). Izmantojot ceturtās kārtas polinoma vienādojumu, eksperimentālo rezultātu sakritība ar teorētiski aprēķinātajiem lielumiem ir labāka, taču iegūtajām konstantēm nav fizikālas jēgas.

Iegūtie eksperimentālie rezultāti uzskatāmi parāda, ka gaisa relatīvais mitrums būtiski ietekmē fāžu pārejas procesa ātrumu – palielinot gaisa relatīvo mitrumu no 10% uz 80%, fāžu pārejas ātrums pieaug 60 reizes. Tāpat iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka pie augsta gaisa relatīvā mitruma ($\geq 30\%$) adsorbcija un kapilārā kondensācija ir pietiekami augsta, lai tiktu nodrošināta molekulu pārnese jebkurā attālumā, kas noved pie pilnīgas β formas pārejas par α fāzi. Pie zemiem gaisa relatīvajiem mitrumiem neiegūst tīru α formu. Jāatzīmē, ka zemākās temperatūrās arī tegafūra α formas pāreja par β formu nenotiek pat vairāku gadu laikā, kā tas tika pierādīts pētījumos par tegafūra α un β modifikāciju maisījuma sastāva maiņa ilgstošas glabāšanas apstākļos.

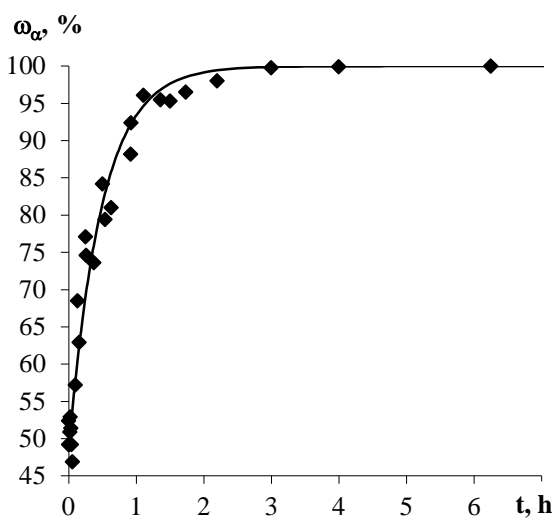
3.2.4. n-Alkilspirtu tvaika parciālspliediena ietekme uz fāžu pāreju kinētiku starp tegafūra α un β formu

Izturot tegafūra α un β formu maisījumus (masu attiecības 1:1) virs dažādiem n -alkilvirknes spirtu tvaika parciālspliedieniem, fāžu pāreja notiek ātrāk nekā atbilstošajā ūdens tvaika spiedienā. Eksperimenti tika veikti, izmantojot metanolu, n -propanolu un n -butanolu 25 un 50°C temperatūrā. Eksperimentos netika izmantots etanols, jo tam ir tieksme absorbēt gaisa mitrumu, kas var traucēt eksperimentu veiksmīgai norisei. Tā kā iepriekšējos eksperimentos tika noteikts, ka α un β formas līdzsvara temperatūra ir 39,5±0,5°C, eksperimentālās temperatūras tika izvēlētas tā, lai pētītu α formas pāreju par β formu (25°C) un β formas pāreju par α formu (50°C). Turklāt temperatūru starpība starp izvēlētajām temperatūrām un līdzsvara temperatūru ir aptuveni vienāda. Iegūtie eksperimentālie punkti aprakstīti, izmantojot vienādojumu (3.10) 25°C temperatūrā un vienādojumu (3.16) 50°C

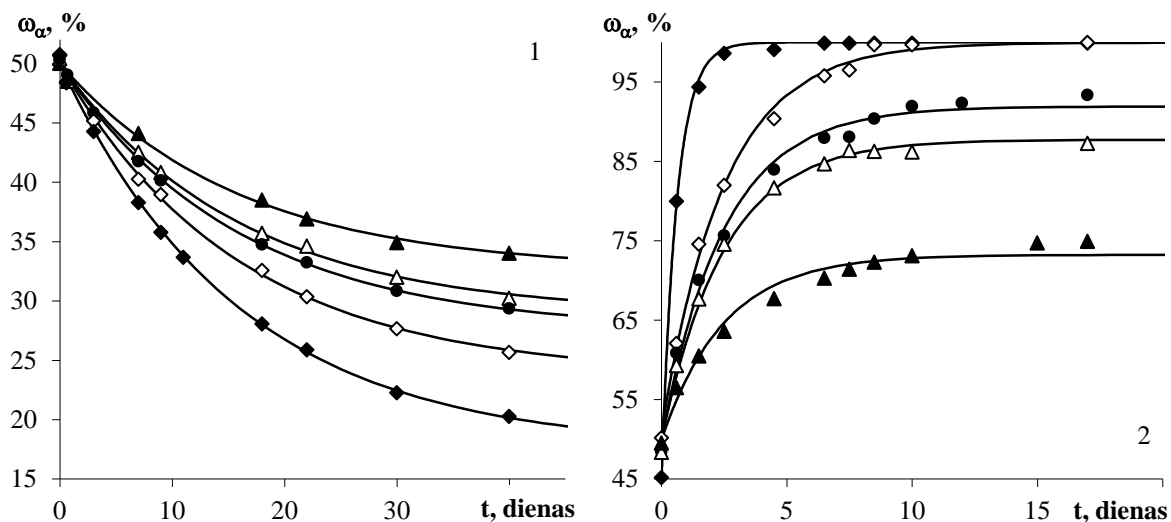
temperatūrā. Tegafūra α un β formu fāžu pārejas kinētiskās līknes 25 un 50°C temperatūrā mainīgā n -alkilspirtu tvaika parciālspeidienā ir redzamas 3.15.-3.18. attēlā.



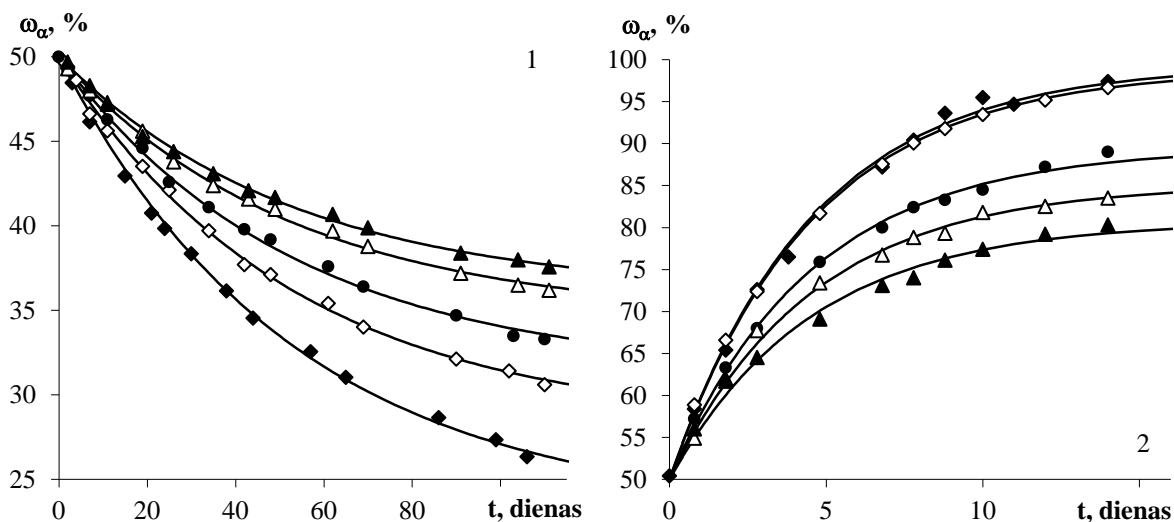
3.15. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju kinētiskās līknes atkarībā no metanola tvaika parciālspeidiena (TS): \blacktriangle , TS 20%; \triangle , TS 35%; \bullet , TS 50%; \diamond , TS 65%; \blacklozenge TS 80% 25°C temperatūrā (1) un 50°C temperatūrā (2)



3.16. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju kinētiskā līkne 80% metanola tvaika parciālspeidienā 50°C temperatūrā



3.17. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju kinētiskās līknes atkarībā no n -propanola tvaika parciālspiediena (TS): \blacktriangle , TS 20%; \triangle , TS 35%; \bullet , TS 50%; \diamond , TS 65%; \blacklozenge TS 80% 25°C temperatūrā (1) un 50°C temperatūrā (2)



3.18. att. Tegafūra α un β formu fāžu pāreju kinētiskās līknes atkarībā no n -butanola tvaika parciālspiediena (TS): \blacktriangle , TS 20%; \triangle , TS 35%; \bullet , TS 50%; \diamond , TS 65%; \blacklozenge TS 80% 25°C temperatūrā (1) un 50°C temperatūrā (2)

Aprēķinātās konstanšu vērtības $\varpi_{\alpha,0}$, $\varpi_{\alpha,\infty}$, k tegafūra α un β formu fāžu pāreju kinētiskajā vienādojumā (3.10 un 3.16) un fāžu pārvēršanās pakāpes ir apkopotas 3.6. un 3.7. tabulā.

Konstanšu vērtības kinētiskajā vienādojumā (3.10) un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP) tegafūra α formas pārejai par β formu atkarībā no metanola, n -propanola un n -butanola tvaika parciālspiediena (TPS) 25°C temperatūrā

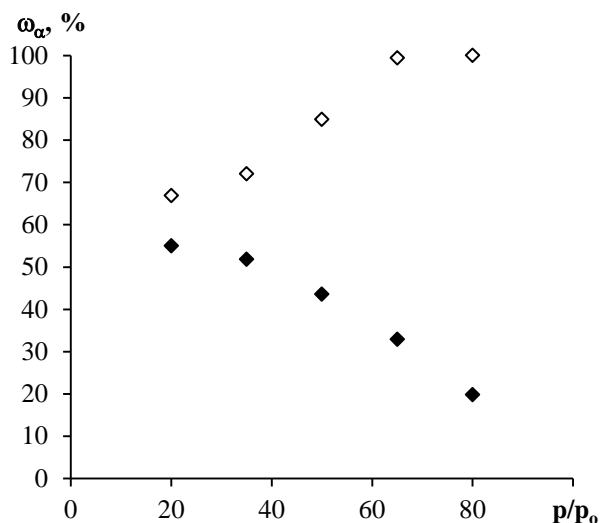
TPS, %	metanols				n -propanols				n -butanols			
	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %
20	50,7	45,0	0,8	12	54,5	37,1	0,3	38	48,0	34,0	0,3	27
35	49,2	38,8	0,7	20	48,8	27,7	0,4	41	50,8	35,3	0,3	32
50	53,1	41,0	0,6	26	49,1	26,6	0,2	44	49,0	30,3	0,3	37
65	49,5	25,1	0,7	48	47,3	21,1	0,5	50	50,3	28,5	0,3	44
80	51,7	20,1	0,6	65	48,7	16,3	0,3	63	50,2	23,2	0,4	54
k , dianas ⁻¹	0,070±0,002				0,063±0,002				0,0190±0,0003			

Konstanšu vērtības kinētiskajā vienādojumā (3.16) un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP) tegafūra β formas pārejai par α formu atkarībā no metanola, n -propanola un n -butanola tvaika parciālspiediena (TPS) 50°C temperatūrā

TPS, %	metanols				n -propanols				n -butanols			
	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %	$\omega_{\alpha,o}$ %	$\omega_{\alpha,\infty}$ %	S_o %	FPP %
20	50,9	66,9	0,7	33	48,2	70,4	1,8	43	47,2	78,0	1,1	58
35	48,2	72,0	0,7	46	47,5	85,3	0,9	72	49,0	84,2	0,8	69
50	48,1	85,0	0,6	64	47,7	90,7	2,6	82	49,5	89,1	0,7	78
65	47,8	99,4	3,0	99	49,5	100,0	2,7	100	51,2	100,0	0,5	100
80	47,9	100,0	4,3	100	45,3	100,0	0,5	100	48,5	100,0	1,7	100
k , dianas ⁻¹	0,447±0,006 2,29±0,07 (TPS 80%)				0,40±0,03 1,66±0,08 (TPS 80%)				0,221±0,007			

Tā kā pagatavotie tegafūra maisījumi satur vienādas masas daļas α un β formas, konstantei $\omega_{\alpha,o}$ būtu jābūt aptuveni 50%, taču optimizētās konstantes dažos eksperimentos atšķiras līdz pat 3%, kas ir saistīts gan ar parauga neviendabīgumu, gan noteikšanas metodes kļūdu. Palielinot spirtu tvaika spiedienu (metanola, n -propanola vai n -butanola), fāžu pārejas ātruma konstante nemainās, taču pieaug fāžu pārvēršanās pakāpe. Tātad fāžu pārejām, kas notiek spirtu tvaika klātbūtnē, fāžu pārejas ātruma konstante (k) nav atkarīga no šķīdinātāja tvaika parciālspiediena, taču šķīdinātāja tvaika spiediens būtiski ietekmē fāžu pārvēršanās

pakāpi. Kā piemērs 3.19. attēlā ir redzama $\omega_{\alpha,\infty}$ atkarība no metanola tvaika relatīvā spiediena (p/p_o) 25 un 50°C temperatūrā.



3.19. att. $\omega_{\alpha,\infty}$ atkarība no metanola tvaika relatīvā spiediena (p/p_o) 25°C (◆) un 50°C (◇) temperatūrā

Noteiktā tegafūra α un β modifikāciju fāžu pārejas ātruma konstante 25°C temperatūrā metanola tvaika klātbūtnē ir $0,070 \pm 0,002$ dienas⁻¹, *n*-propanola tvaika klātbūtnē – $0,063 \pm 0,002$ dienas⁻¹, bet *n*-butanola tvaika klātbūtnē – $0,0190 \pm 0,0003$ dienas⁻¹. Palielinot spirtu tvaika parciālspliedienu, fāžu pārvēršanās pakāpe (FPP) pieaug no 12 līdz 65% metanola tvaikos, no 38 līdz 63% *n*-propanola tvaikos un no 27 līdz 54% *n*-butanola tvaikos. Kā liecina eksperimentālie rezultāti, *n*-alkilvirknes spirtu homologu rindā fāžu pārejas ātruma konstante samazinās, palielinoties spirtu alkilvirknes garumam. Līdzīgi rezultāti ātruma konstanšu noteikšanas gadījumā tika iegūti, palielinot fāžu pārejas temperatūru no 25 uz 50°C. Šajā gadījumā iegūtās fāžu pārejas ātruma konstantes ir sekojošas: $0,447 \pm 0,006$ dienas⁻¹ metanola tvaikos, $0,40 \pm 0,03$ dienas⁻¹ *n*-propanola tvaikos un $0,221 \pm 0,007$ dienas⁻¹ *n*-butanola tvaikos. Divi izņēmuma gadījumi novēroti, veicot fāžu pārejas pētījumus 80% metanola un *n*-propanola tvaika parciālspliedenā, kad fāžu pārejas ātruma konstantes ir ievērojami lielākas nekā citos eksperimentos: attiecīgi $2,29 \pm 0,07$ dienas⁻¹ un $1,66 \pm 0,08$ dienas⁻¹. Tā kā *n*-butanola dinamiskā viskozitāte (3,0 cP/ 20°C) ir lielāka nekā *n*-propanolam (1,94 cP/ 20°C) un metanolam (1,94 cP/ 20°C), 80% *n*-butanola tvaika parciālspliedenā, atšķirībā no metanola un *n*-propanola kondensācija netika novērota. Fāžu pārejas ātruma pieaugums 80% metanola vai *n*-propanola tvaika parciālspliedenā ir saistīts ar kapilārās kondensācijas efektu uz parauga virsmas. Tāpēc augstākos tvaika parciālspliedienos eksperimenti netika veikti. Palielinot spirtu parciālo tvaika spiedienu, fāžu pārvēršanās pakāpe 50°C temperatūrā pieaug no 33 līdz 100% metanola tvaikos, no 43 līdz 100% *n*-propanola tvaikos un no 58 līdz 100% *n*-butanola

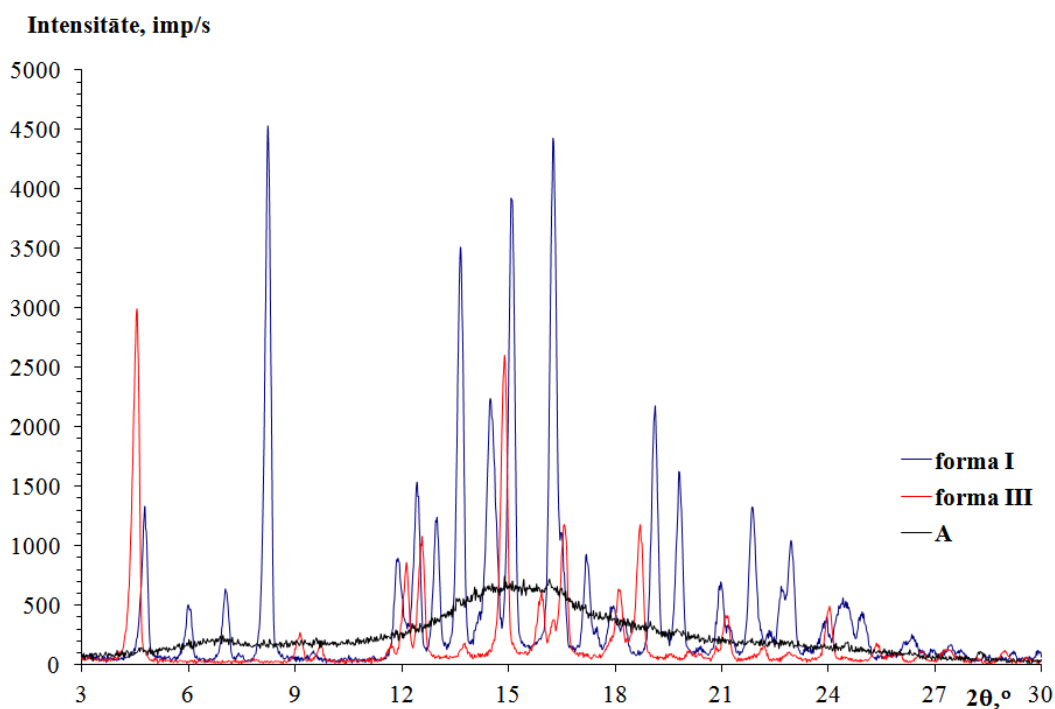
tvaikos. Salīdzinot iegūtos rezultātus ar eksperimentu sēriju 25°C temperatūrā, fāžu pārvēršanās pakāpe šajā gadījumā arī pieaug, palielinoties spirtu alkilvirknes garumam. Iemesls fāžu pārejas ātruma samazinājumam homologu rindā metanols – *n*-butanols ir tegafūra šķīdības samazināšanās šajā rindā, kā arī šķīdinātāja aktivitātes samazināšanās, jo šķīdinātāja mijiedarbībai ar kristāla virsmu ir līdzīga daba kā izšķīdušās vielas – šķīdinātāja mijiedarbībai šķīdumā; tegafūra α formas šķīdība 25°C temperatūrā metanolā ir 25 mg/mL, *n*-propanolā – 6,4 mg/mL, bet *n*-butanolā α forma praktiski nešķīst. Tegafūra β formas šķīdība metanolā ir 20 mg/mL, *n*-propanolā – 4,5 mg/mL, un β forma *n*-butanolā praktiski nešķīst.

Ja kinētiskās līknes konstruē no vienas eksperimentu sērijas eksperimentālajiem datiem, vidējā kvadrātiskā novirze starp eksperimentālajiem rezultātiem un aprēķinātajām kinētiskajām līknēm ir 0,3-1,7%. Taču tajos eksperimentos, kur α tegafūra kristālu veidošanās ir ātra, kā, piemēram, 65 un 80% metanola tvaika parciālspiedienā 50°C temperatūrā, un kinētiskās līknes iegūšanai izmanto divas eksperimentu sērijas, eksperimentālo punktu izkliede šajā gadījumā ir lielāka un nenoteiktība α formas masas daļas noteikšanai ir 3,0-4,3%.

Apkopotā informācija liecina, ka gan ražošanas procesā, gan arī glabāšanas laikā ir iespējams arī hidratātus un solvātus neveidojošu AFV fāžu pāreju ātruma pieaugums gaisa relatīvā mitruma un šķīdinātāju tvaika ietekmē. Tā kā pēdējos gados aizvien biežāk tiek ražotas termodinamiski metastabilās AFV polimorfās formas, tajā skaitā arī tegafūra α forma, to labākās šķīdības dēļ, ir būtiski kontrolēt un novērst fāžu pārejas šo metastabilo formu glabāšanas laikā. Aprobētās fāžu pāreju temperatūru noteikšanas metodes ļauj precizēt vielu termodinamiskās stabilitātes apgabalus. Iegūtā informācija izmantota henodezoksiholskābes fāžu pāreju pētījumos.

3.3. Henodezoksiholskābes fāžu pāreju kinētikas modelēšana

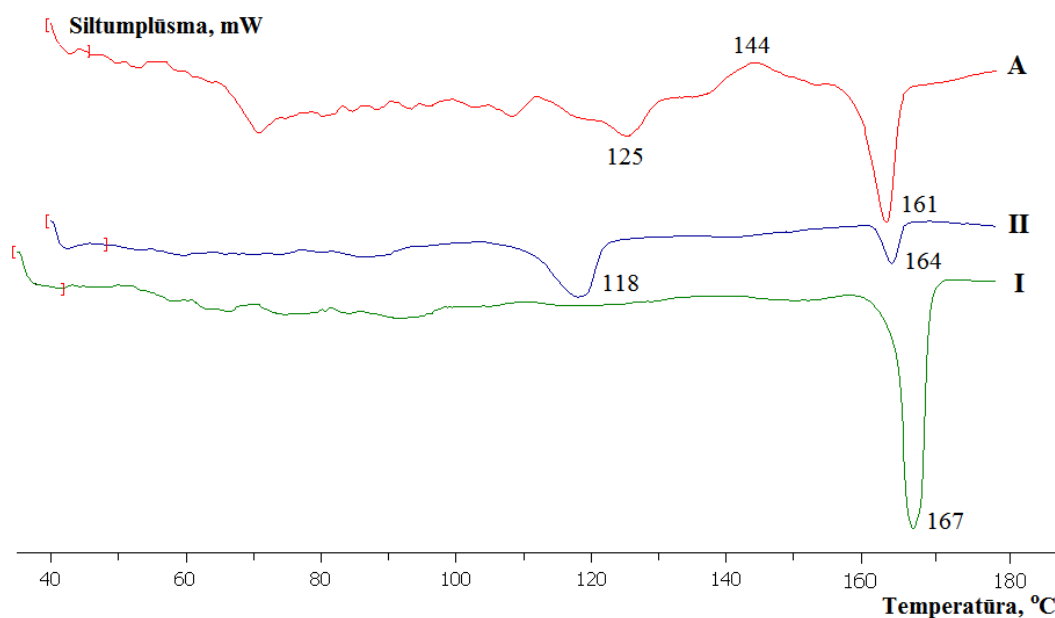
Henodezoksiholskābes polimorfo formu raksturojums. Iegūtās henodezoksiholskābes (CDCA) kristāliskās formas: forma I, forma III un amorfā fāze, tika identificētas un raksturotas, izmantojot rentgendifraktometriju, DSK, TG un IS spektroskopijas metodes. 1978. gadā G. Guiseppetti un M. Paciotti [148] raksturojuši arī CDCA polimorfo formu II, nenorādot tās iegūšanas apstākļus, taču vēlāko gadu literatūrā nav atrodama nekāda informācija par šo polimorfu, un, veicot CDCA polimorfo formu meklējumus, formu II mums neizdevās iegūt. Polimorfo formu I un III rentgendifrakcijas ainās (skat. 3.20. att.) ir redzami refleksi, kas nepārklājas, tāpēc tos var izmantot šo formu identificēšanai un kvantitatīvai analīzei.



3.20. att. CDCA formas I, formas III un amorfās fāzes A rentgendifraktoqrammas

Formai I raksturīgie refleksi ir novērojami pie 5,9; 7,0; 8,1; 13,0; 19,1° (2θ), bet formai III – pie 4,5; 9,1; 15,8; 18,6° (2θ). Kvantitatīvā analīze tika veikta, izmantojot šo abu formu raksturīgos refleksus.

CDCA formas I, formas III un amorfās fāzes A DSC līknes ir redzamas 3.21. attēlā.



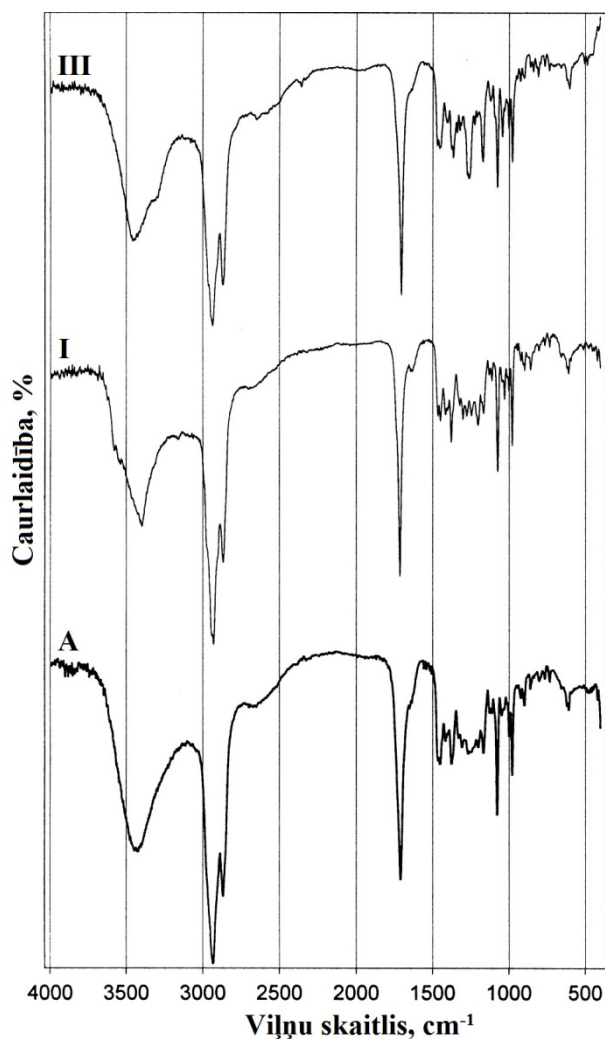
3.21. att. CDCA formas I, formas III un amorfās fāzes A DSK līknes

Formas I DSK līknē novērojams tikai viens endotermisks signāls pie 160-170°C ar minimumu pie 167°C, kas atbilst tā kušanai. Formas III līknē redzama endoterma 105-125°C

temperatūru intervālā ar minimumu pie 118°C, kas atbilst formas III kušanai un neliela daudzuma formas I rekristalizācijai no kausējuma, kas, savukārt, tālāk kūst 162-166°C temperatūrā ar minimumu pie 164°C. DSK līknē nav redzama formas I kristalizācijas eksoterma, jo forma I kristalizējas tikai nelielā daudzumā, par ko liecina neliela formas I kušanas endoterma, ja salīdzina ar tīras formas I kušanas endotermu. Amorfās fāzes A DSC līknē redzams endotermisks signāls 117-130°C robežās ar minimumu pie 125°C amorfās fāzes stiklošanās dēļ, kam seko eksotermisks signāls pie 135-153°C ar maksimumu pie 144°C, kas atbilst formas I kristalizācijai. Forma I tālāk kūst 155-167°C intervālā ar minimumu pie 161°C.

Formai I TG analīze neuzrāda masas zudumu temperatūru intervālā no 30°C līdz 110°C, kamēr formai III masas zudums ir 0,6-1,1%, kas liecina par neliela šķīdinātāja daudzuma vai absorbētā ūdens klātbūtni vielā.

Atšķirības CDCA kristālisko formu molekulārajā struktūrā var redzēt arī to IS spektros, kas apkopoti 3.22. attēlā.



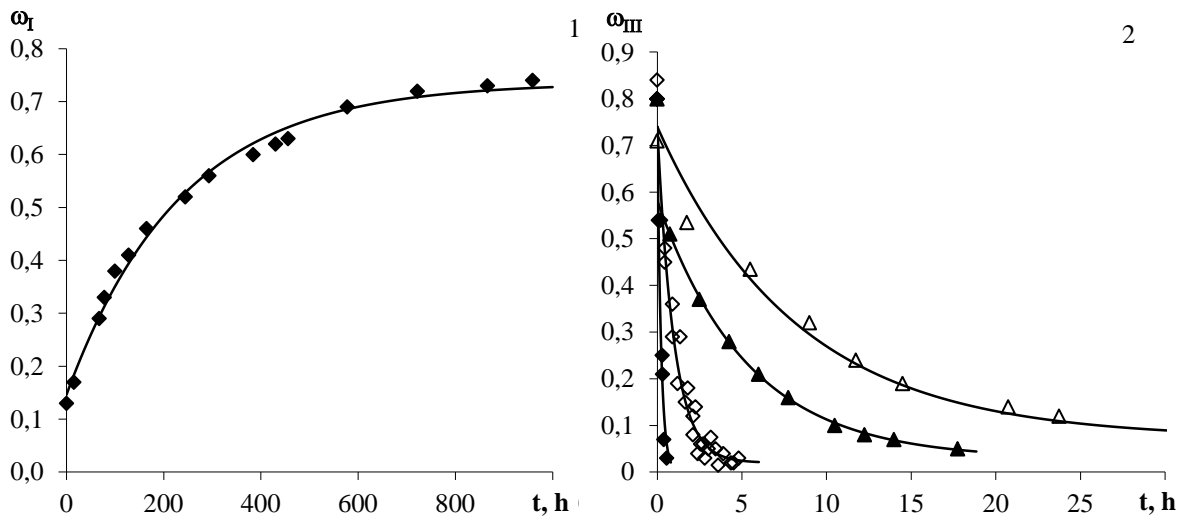
3.22. att. CDCA formas I, formas III un amorfās fāzes A IS absorbcijas spektri (KBr)

Abām CDCA polimorfajām formām un amorfajai fāzei ir redzamas absorbcijas joslas C-O saites deformācijas svārstību dēļ absorbcijas apgabalā 1070-1080 cm⁻¹ un divas vājas absorbcijas joslas C-H rotācijas svārstību dēļ spektra daļā 1448-1470 cm⁻¹. Visām formām redzamas stipras absorbcijas joslas apgabalā 1700-1710 cm⁻¹ C=O saites deformācijas svārstību dēļ un stipras C-H alifātiskās saites deformācijas svārstību joslas spektra apgabalā 2870-2930 cm⁻¹. OH- deformācijas svārstības var novērot kā platas joslas pie 3580; 3530 un 3390 cm⁻¹ formai I, pie 3450 un 3310 cm⁻¹ formai III un pie 3430 cm⁻¹ amorfai fāzei.

Fāžu pāreju kinētikas pētījumi. Pētījumu pirmajā posmā mēs konstatējām, ka forma I ir termodinamiski stabila visā temperatūras diapazonā no 25 līdz 168°C. Turklāt forma III ir kinētiski stabila 25°C temperatūrā, bet tai ir novērota lēna amorfizēšanās vairāku dienu laikā, izotermiski karsējot temperatūru intervālā no 80 līdz 110°C. Tas tiek novērots kā formas III refleksu intensitāšu samazināšanās un amorfās fāzes (A) difūzās dispersijas maksimuma intensitātes pieaugums difrakcijas ainā. Formas III pāreja par amorfā fāzi ir neatgriezeniska. Lai veicinātu formas III pāreju par formu I, paraugiem pievienoti formas I kristālu aizmetņi kristalizācijas centru radīšanai, taču fāžu pāreja 60°C temperatūrā nav konstatēta, bet 80°C temperatūrā fāžu pāreja ir lēna. Formu I un III maisījumu, kas sākotnēji saturēja 10% formas I masas daļas, kinētiskajām līknēm 80°C temperatūrā ir eksponenciāls raksturs (skat. 3.23.-1. att.), tāpēc formas III pāreju par formu I var aprakstīt ar empīrisku vienādojumu (3.25):

$$\omega_{I,A} = \omega_{I,\infty} - (\omega_{I,\infty} - \omega_{I,o})e^{-kt}, \quad (3.25)$$

kur $\omega_{I,A}$ ir aprēķinātā formas I masas daļa; $\omega_{I,\infty}$ ir formas I beigu masas daļa, kad fāžu pāreja ir beigusies; $\omega_{I,o}$ ir formas I masas daļa, kad $t=0$; k ir fāžu pāreju ātruma konstante, stundas⁻¹; t ir laiks, stundas.



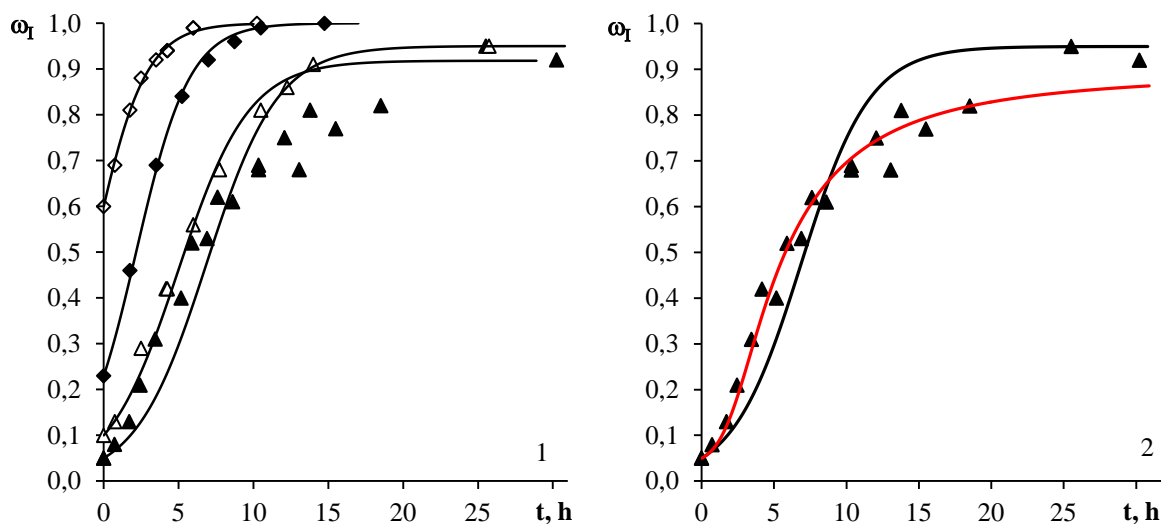
3.23. att. CDCA formas III un formas I fāžu pārejas kinētiskās līknes 80°C temperatūrā ar 10% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā, $\omega_{I,A} = 0,736 - 0,590 \cdot e^{-0,00427t}$ (1); formas III amorfizēšanās fāžu pārejas kinētiskās līknes 90°C (Δ), 95°C (\blacktriangle), 100°C (\diamond), 110°C (\blacklozenge) temperatūrā (2)

Optimālās k , $\omega_{I,o}$ un $\omega_{I,\infty}$ vērtības kinētiskajā vienādojumā (3.25) var noteikt, atrodot mērķfunkcijas (3.26) minimālo vērtību ar *MS Excel Solver* programmas palīdzību:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n ((\omega_{I,A})_i - (\omega_{I,eksp.})_i)^2, \quad (3.26)$$

kur $\omega_{I,A}$ ir aprēķinātā formas I masas daļa; $\omega_{I,eksp.}$ ir eksperimentāli noteiktā formas I masas daļa.

Ja formas I un formas III maisījumu masu attiecībās 1:9 karsē temperatūrās virs 80°C, kinētiskajām līknēm ir cits raksturs (skat. 3.24. att.).



3.24. att. Kinētiskās līknes CDCA formas III pārejai par formu I 95°C temperatūrā ar 5% (▲), 10% (△), 23% (◆) un 60% (◇) formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā, modelētas ar analītisko modeli (1); formas I un formas III fāžu pāreju kinētiskās līknes 95°C temperatūrā ar 5% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā - metožu salīdzinājums: (—) analītiskais modelis, (—) Runges-Kuttas metode (2)

Sākotnēji kinētiskās pārejas mēģinājām aprakstīt ar literatūrā [84-86] atrodamajiem biežāk lietoto cietvielu reakciju mehānismu kinētiskajiem vienādojumiem (skat. 1.5. tabulu). Formas I un formas III pāreju kinētiskā procesa aprakstam vispiemērotākais ir divdimensionāls (A2) un trīsdimensionāls (A3) kristālu augšanas mehānisms, bet šo mehānismu sakritība ar eksperimentālajiem rezultātiem nav pietiekoši laba. Tāpēc CDCA fāžu pāreju dinamikas aprakstīšanai mēģinājām izveidot citu kinētisko modeli. Labākā sakritība tika iegūta, procesa kinētiku aprakstot ar diferenciālvienādojumu (3.27):

$$\frac{d\omega_I}{dt} = k \cdot \omega_I \cdot (1 - \omega_I - \omega_{III,\infty}), \quad (3.27)$$

kur vienādojuma labajā pusē iekavās tiek apzīmēta formas III reaģētspējīgā masas daļa, $\omega_{III,\infty}$ ir formas III masas daļa, kas nepārvēršas, ω_I ir formas I masas daļa laika momentā t , bet k ir fāžu pāreju ātruma konstante.

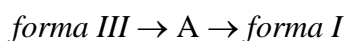
Atrisinot vienādojumu (3.27), iegūst formas I masas daļas aprēķināšanas vienādojumu (3.28) jebkurā laika momentā t :

$$\frac{d\omega_I}{dt} = \frac{1 - \omega_{III,\infty}}{1 - \left(1 - \frac{1 - \omega_{III,\infty}}{\omega_{I,0}}\right) \cdot e^{-kt(1 - \omega_{III,\infty})}} \quad (3.28)$$

Kā redzams 3.24.-1. attēlā, šis vienādojums labi apraksta kinētiskās līknes tādā gadījumā, ja izejas maisījumā ir vairāk nekā 23% formas I, taču, ja izmantojam 5% un 10%

formas I piedevas izejas maisījumā, eksperimentālo rezultātu aprakstīšanai šāds kinētiskais modelis nav piemērots. Kinētiskās līknes formas maiņu varētu skaidrot tādējādi, ka amorfā fāze pārvēršas par formu I ātrāk, nekā forma III par amorfo fāzi.

Tāpēc mēs izstrādājām jaunu kinētisko modeli, kura pamatā ir trīsdimensionāla formas I kristālu aizmetņu augšana, un fāžu pārejas ātrums ir proporcionāls formas I kristālu virsmas laukumam. Modelī tiek ņemta vērā amorfās fāzes virsmas laukuma izmaiņu ietekme uz formas I kristālu aizmetņu veidošanos un formas I augšanas ātrumu. Pirmajās stundās formas III saturs strauji samazinās, bet pēc tam formas III satura samazināšanās pāriet uz eksponenciālo atkarību no laika. Sākotnēji forma III amortizējas, izdalot šķīdinātāja paliekas, jo, kā zināms [149], forma III viegli iekļauj šķīdinātāja molekulas kristāliskās struktūras kanālos. Domājams, ka formas III pāreja par formu I ir salikts process, kā starpproduktam rodoties amorfai fāzei (A):



Fāžu pāreju kinētiskais modelis tika izstrādāts, aplūkojot katru pāreju (*forma III*→A un A→*forma I*) atsevišķi.

Formas III amorfizēšanās kinētiskais modelis. Formas III satura straujo izmaiņu kinētikas aprakstā ņem vērā kā sākumnosacījumu koriģēšanu un analizē iekļauj turpmākā samērā lēnākā procesa kinētiku (skat. 3.23.-2. att.). Formas III amorfizēšanos apraksta empīrisks vienādojums (3.29):

$$\omega_{III,A} = \omega_{III,\infty} + (\omega_{III,0} - \omega_{III,\infty}) \cdot e^{-k_I t}, \quad (3.29)$$

kur $\omega_{III,A}$ ir formas III teorētiski aprēķinātā masas daļa; $\omega_{III,\infty}$ ir formas III beigu masas daļa, kad fāžu pāreja ir beigusies; $\omega_{III,0}$ ir formas III masas daļa, kad $t=0$; k_I ir formas III amorfizēšanās ātruma konstante, h^{-1} ; t ir laiks, h; k_I , $\omega_{III,0}$, $\omega_{III,\infty}$ ir optimizējamie lielumi.

Formas III amorfizēšanās kinētiskās līknes 90; 95; 100 un 110°C temperatūrā ir parādītas 3.23.-2. attēlā. Noteikts, ka formas III amorfizēšanās ātruma konstante k_I 90°C temperatūrā ir 0,122 h⁻¹, 95°C temperatūrā – 0,321 h⁻¹, 100°C temperatūrā – 1,061 h⁻¹ un 110°C temperatūrā – 4,673 h⁻¹. Optimizēto parametru vērtības skatīt 3.8. tabulā.

Konstanšu vērtības CDCA formas III pārejai par formu I fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.33) 90°C; 95°C; 100°C un 110°C temperatūrā ar 10% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā

Temperatūra, °C	k_1, h^{-1}	$\omega_{III,o}$	$\omega_{III,\infty}$	$\omega_{A,\infty}$	k_2, h^{-1}	q	p
90	0,12	0,74	0,089	0	0,40	1,03	0,67
95	0,20	0,74	0,031	0	0,87	1,34	0,67
100	0,99	0,74	0	0	2,55	0,90	0,67
110	6,04	0,74	0	0	10,3	0,70	0,67

Ja ātruma konstantes naturālo logaritmu $\ln(k_1)$ atliek grafiski atkarībā no apgrieztās temperatūras $1/T$, var aprēķināt aktivācijas enerģiju pēc Arrēniusa vienādojuma: $\ln(k_1) = -(E_a/R) \cdot 1/T + \ln A$. Arrēniusa līkne $\ln k_1 - 1/T$ ir taisna līnija ar slīpumu $-E_a/R$, un formas III amorfizēšanās aktivācijas enerģija tika noteikta 210 kJ/mol.

Kinētiskais modelis formas III pārejai par formu I. Formas III un amorfās fāzes samazināšanos laikā var aprakstīt ar vienādojumiem (3.30) un (3.31).

$$\frac{d\omega_{III}}{dt} = k_1 \cdot (\omega_{III,o} - \omega_{III,\infty}) \cdot e^{-k_1 t}, \quad (3.30)$$

$$\frac{d\omega_A}{dt} = -\frac{d\omega_{III}}{dt} - k_2 \cdot \omega_I^p \cdot (\omega_A - \omega_{A,\infty})^q, \quad (3.31)$$

$$\text{un } \omega_A = 1 - \omega_{III} - \omega_I. \quad (3.32)$$

Apvienojot vienādojumus (3.30)-(3.32), iegūst sekojošo vienādojumu (3.33), kas apraksta formas I pieaugumu laikā:

$$\frac{d\omega_I}{dt} = k_2 \cdot \omega_I^p \cdot (1 - \omega_{III} - \omega_I - \omega_{A,\infty})^q, \quad (3.33)$$

kur ω_{III} ir formas III masas daļa laika momentā t ; $\omega_{III,\infty}$ ir formas III beigu masas daļa, kad fāžu pāreja ir beigusies; $\omega_{III,o}$ ir formas III masas daļa, kad $t=0$; k_1 ir formas III amorfizēšanās ātruma konstante, stundas⁻¹; ω_I ir formas I masas daļa laika momentā t ; ω_A ir amorfās fāzes masas daļa laika momentā t ; $\omega_{A,\infty}$ ir amorfās fāzes beigu masas daļa, kad fāžu pāreja ir beigusies; k_2 ir fāžu pāreju ātruma konstante, amorfai fāzei pārvēršoties par formu I, stundas⁻¹; t ir laiks, stundas; q, p ir konstantes; $k_1, \omega_{III,\infty}, \omega_{III,o}$ konstantes tika noteiktas, aplūkojot formas III pāreju par amorfā fāzi; $k_2, \omega_{A,\infty}, p, q$ ir optimizējamie lielumi.

Konstante p raksturo kristālu augšanas modeli – ja augšana ir divdimensionāla, $p=1/2$, ja trīsdimensionāla – $p=2/3$. Tomēr šādās sistēmās ir grūti veikt absolūtu modelēšanu, jo ir grūti izšķirties viennozīmīgi par piemērotu kristālu augšanas modeli. Konstante q attēlo empīrisku eksponenciālo faktoru, kas raksturo amorfās fāzes virsmas laukuma izmaiņu ietekmi uz formas I augšanas ātrumu. Locekļi $(\omega_A - \omega_{A,\infty})^q$ iekļauj sevī nepilnīgu amorfās fāzes pāreju par formu I ar atlikumu $\omega_{A,\infty}$.

Diferenciālvienādojumam (3.33) nav zināms analītisks risinājums, tāpēc tas tika risināts, izmantojot Runge-Kuttes diferenciālvienādojumu skaitliskās risināšanas metodi *MS Excel* datorprogrammā. Skaitliskās risināšanas metodes pamatā ir 2-slāņu diferenču shēmas ar labās puses funkcijas $f(t, \omega)$ vairākkārtīgu pārrēķināšanu, pārejot no n -tā laika soļa uz $(n+1)$ -o laika soli. Ja izvēlas pietiekoši mazu laika intervālu Δt , formas I masas frakciju $(n+1)$ -ajā laika solī var aprēķināt sekojoši:

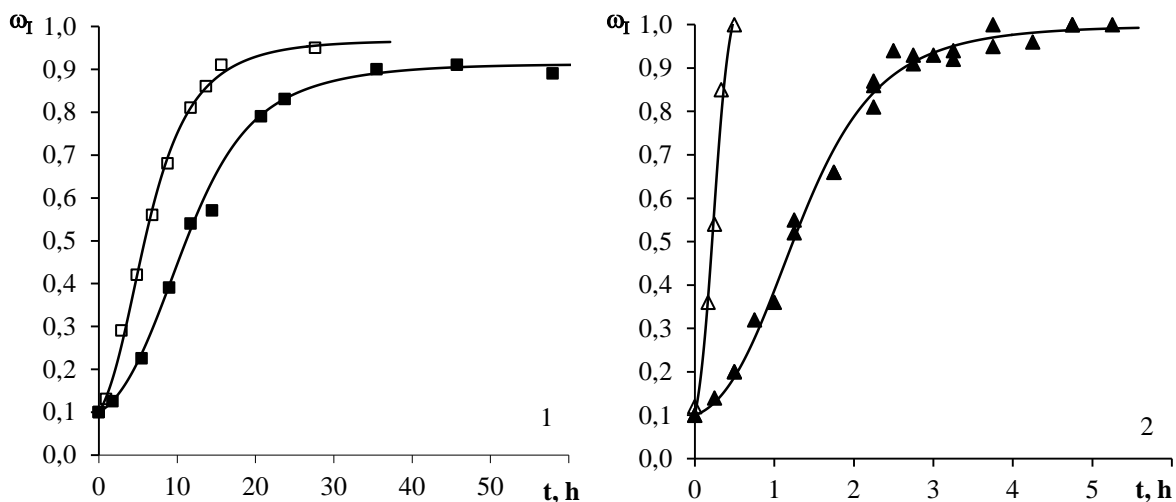
$$\omega_{n+1} = \omega_n + \Delta\omega_I, \quad (3.34)$$

kur ω_n ir formas I masas daļa laika intervāla Δt sākumā; ω_{n+1} ir formas I masas daļa laika intervāla Δt beigās; $\Delta\omega_I$ ir formas I masas daļas pieaugums laika intervāla Δt laikā.

Atsevišķos gadījumos Runge-Kuttes aprēķinos lietotā kāpināšanas operācija nav savienojama ar optimizācijas programmu un pastāv risks aprēķinos iegūt negatīvus konstanšu lielumus. Šī problēma tika atrisināta, ieviešot nosacījumu, ja $(n+1)$ -ajā laika solī vērtība $\omega(I)$ un $\Delta\omega(I)$ ir < 0 , tad funkcijai piešķir n -tā soļa vērtību, kas atbilst piesātinājuma stāvokļa sasniegšanai.

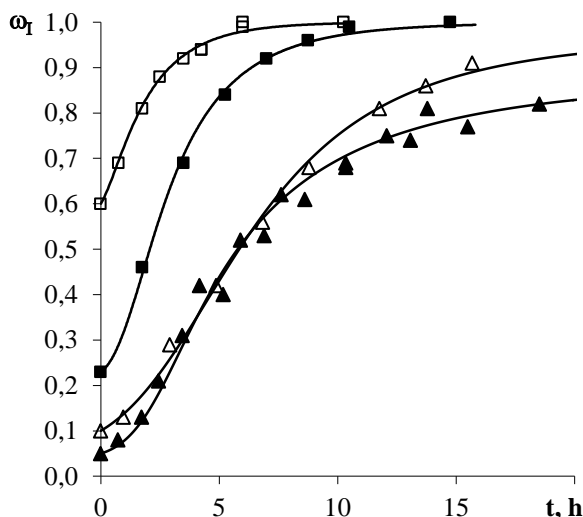
Formas I un formas III fāžu pāreju kinētiskās līknes 95°C temperatūrā ar 5% formas I masas frakciju kristālu aizmetņu izejas maisījumā, kas konstruētas ar analītisko modeli un Runge-Kuttes metodi, redzamas 3.24.-2. attēlā.

Kinētiskās līknes maisījumiem, kas sākotnēji saturēja 10% formas I masas frakciju, tika iegūtas 90 ; 95 ; 100 un 110°C temperatūrā (skat. 3.25. att.), noteiktās konstanšu vērtības ir apkopotas 3.8. tabulā.



3.25. att. Kinētiskās līknes CDCA formas III pārejai par formu I ar 10% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā 90°C (■) un 95°C (□) temperatūrā (1); 100°C (▲) un 110°C (△) temperatūrā (2)

Tā kā 100 un 110°C temperatūrās formas III pārvēršanās par formu I norit salīdzinoši ātri, bet 90°C temperatūrā – lēnu, kā optimālo temperatūru fāžu pāreju kinētikas pētījumiem, ņemot dažādu formas I aizmetņu daudzumu izejas maisījumā, tika izvēlēta 95°C temperatūra. Variējot formas I masas daļu sākotnējā paraugā no 5% līdz 60% un iegūtos eksperimentālos punktus aprakstot ar teorētiskajām līknēm, izmantojot vienādojumu (3.33), konstruētas fāžu pāreju kinētikas līknes (skat. 3.26. att.); noteiktās konstanšu vērtības ir apkopotas 3.9. tabulā.



3.26. att. Kinētiskās līknes CDCA formas III pārejai par formu I 95°C temperatūrā ar 5% (▲), 10% (△), 23% (■) un 60% (□) formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā

Konstanšu vērtības CDCA formas III pārejai par formu I fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.33) 95°C temperatūrā

ω_I izejas maisījumā	k_I, h^{-1}	$\omega_{III,o}$	$\omega_{III,\infty}$	$\omega_{A,\infty}$	k_2, h^{-1}	q	p
0,05	0,18	0,64	0,077	0	1,99	2,17	0,67
0,10	0,20	0,74	0,031	0	0,87	1,34	0,67
0,23	0,42	0,67	0	0	2,28	1,39	0,67
0,60	0,55	0,33	0	0	3,68	1,22	0,67

Formas I klātbūtnei izejas maisījumā ir izšķiroša nozīme, lai ierosinātu fāžu pārejas procesu. Karsēšanas laikā 95°C temperatūrā veidojas pārvērsties nespējīga amorfā fāze. Palielinot formas I kristālu aizmetņu daudzums izejas maisījumā, par formu I pārvērsties nespējīgā amorfās fāzes daļa samazinās.

Līdzīgi pētīta amorfās fāzes pārejas kinētika par formu I 95°C temperatūrā, variējot formas masas daļu izejas maisījumā no 1% līdz 60%.

Kinētiskais modelis amorfās fāzes pārejai par formu I. Amorfās fāzes un formas I fāžu pārejas kinētisko modeli var izteikt sekojoši:

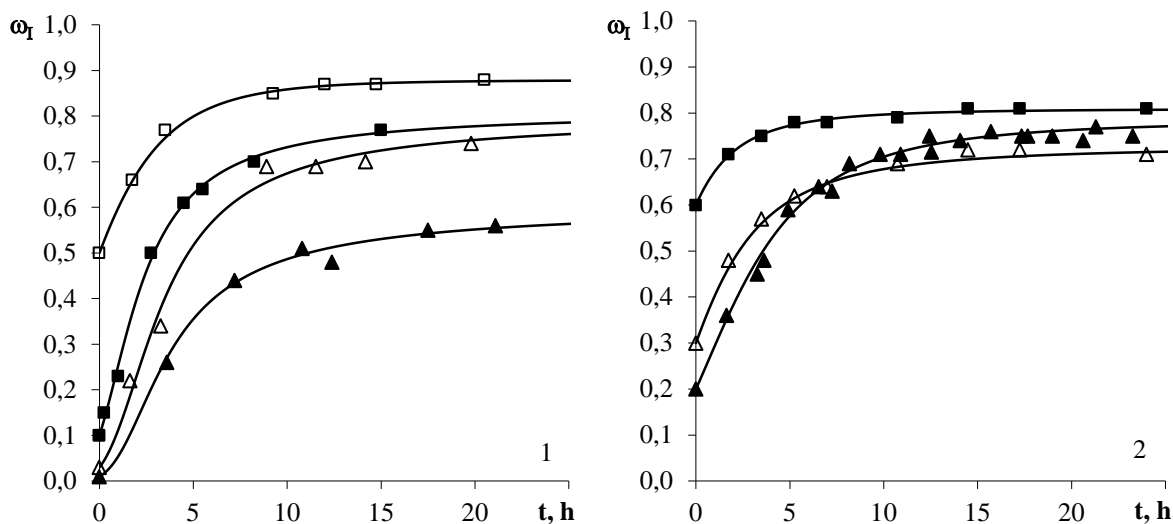
$$\frac{d\omega_I}{dt} = k \cdot \omega_I^p \cdot (1 - \omega_I - \omega_{A,\infty})^q. \quad (3.35)$$

Amorfās fāzes samazināšanos laikā var aprēķināt, izmantojot vienādojumu (3.36):

$$\frac{d\omega_A}{dt} = -k \cdot (1 - \omega_A)^p \cdot (\omega_A - \omega_{A,\infty})^q, \quad (3.36)$$

kur ω_I ir formas I masas daļa laika momentā t ; ω_A ir amorfās fāzes masas daļa laika momentā t ; $\omega_{A,\infty}$ ir amorfās fāzes masas daļa, kad fāžu pāreja vairs nav konstatējama; k ir fāžu pārejas ātruma konstante, amorfai fāzei pārvēršoties par formu I; t ir laiks, stundas; q , p ir konstantes; k , $\omega_{A,\infty}$, p , q ir optimizējamie lielumi.

Kinētiskās līknes amorfās fāzes pārejai par formu I 95°C temperatūrā, mainot formas I masas daļu izejas maisījumā no 1% līdz 60%, ir redzamas 3.27. attēlā, bet optimālās konstanšu vērtības, kas iegūtas, savietojot eksperimentālos rezultātus ar aprēķinātajām līknēm, un fāžu pārvēršanās pakāpes, kuras rāda attiecību starp eksperimentāli noteikto formas I masas daļas pieaugumu paraugā un teorētiski iespējamo formas I masas daļas pieaugumu, ir apkopotas 3.10. tabulā.



3.27. att. Kinētiskās līknes CDCA amorfās fāzes pārejai par formu I 95°C temperatūrā ar 1% (▲), 3% (△), 10 % (■), 50% (□) formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā (1) un 20% (▲), 30% (△), 60% (■) formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā (2)

3.10. tabula

Konstanšu vērtības CDCA amorfās fāzes pārejai par formu I fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.36) un fāžu pārvēršanās pakāpes 95°C temperatūrā

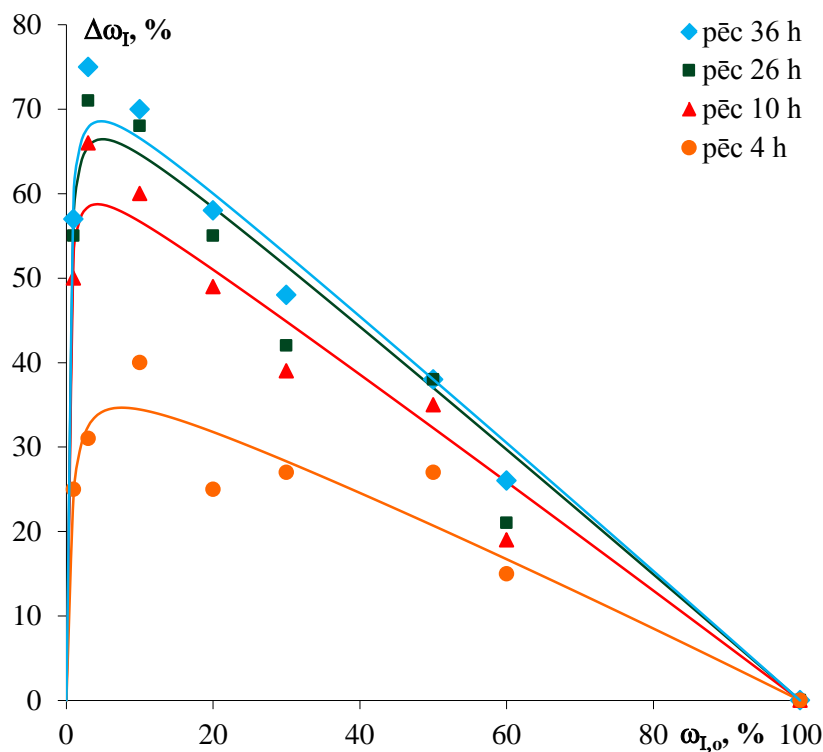
ω_I izejas maisījumā	k^{\cdot}, h^{-1}	$\omega_{A,\infty}$	q	p	FPP, %	$S_o, \%$
0,01	1,59	0,39	2,05	0,67	61	1,3
0,03	0,96	0,20	1,86	0,67	79	2,9
0,1	1,15	0,19	1,78	0,67	79	1,5
0,2	0,57	0,22	1,39	0,67	73	1,5
0,3	0,93	0,27	1,54	0,67	61	1,8
0,5	0,55	0,12	1,18	0,67	76	1,0
0,6	1,14	0,19	1,40	0,67	53	0,6

Karsēšanas laikā mēs konstatējam, ka amorfā fāze pārvēršas neaktīvā amorfā fāzē, kas tālāk nepārvēršas par kristālisku formu. Turklāt, jo ilgāk paraugus karsēja, jo vairāk neaktīvās amorfās fāzes veidojās un jo zemāka bija amorfās fāzes pārvēršanās pakāpe par formu I.

Fāžu pārejas ātrumu un pārvēršanās pakāpi ietekmē formas I kristālu aizmetņu daudzums izejas maisījumos. Palielinoties formas I kristālu aizmetņu – kristalizācijas centru daudzumam, palielinās pārejas ātrums un pārvēršanās pakāpe. Tāpēc arī noteiktās fāžu pāreju ātruma konstantes šajos eksperimentos ar atšķirīgu sākotnējo formas I aizmetņu daudzumu un līdz ar to arī atšķirīgu pārvēršanās pakāpi salīdzināt nav objektīvi, jo eksperimentos, kur pārvēršanās pakāpe ir zema, fāžu pāreju ātruma konstante var būt lielāka nekā eksperimentos

ar augstu formas I pārvēršanās pakāpi. Piemēram, kā redzams 3.10. tabulā, maisījumiem, kas sākotnēji saturēja 1% formas I masas daļu, fāžu pārejas ātruma konstante k' ir $1,59 \text{ h}^{-1}$, bet pārvēršanās pakāpe – 61%, kamēr eksperimentā, kurā izejas maisījums saturēja 3% formas I masas daļas, noteiktā fāžu pārejas ātruma konstante k' ir $0,96 \text{ h}^{-1}$ un pārvēršanās pakāpe – 79%.

Formas I procentuālā satura izmaiņas ($\Delta\omega_I$) laikā atkarībā no tā sākotnējā daudzuma paraugā ($\omega_{I,o}$) var attēlot, izmantojot vienādojumu (3.14). Iegūto sakarību piemēri redzami 3.38. attēlā.

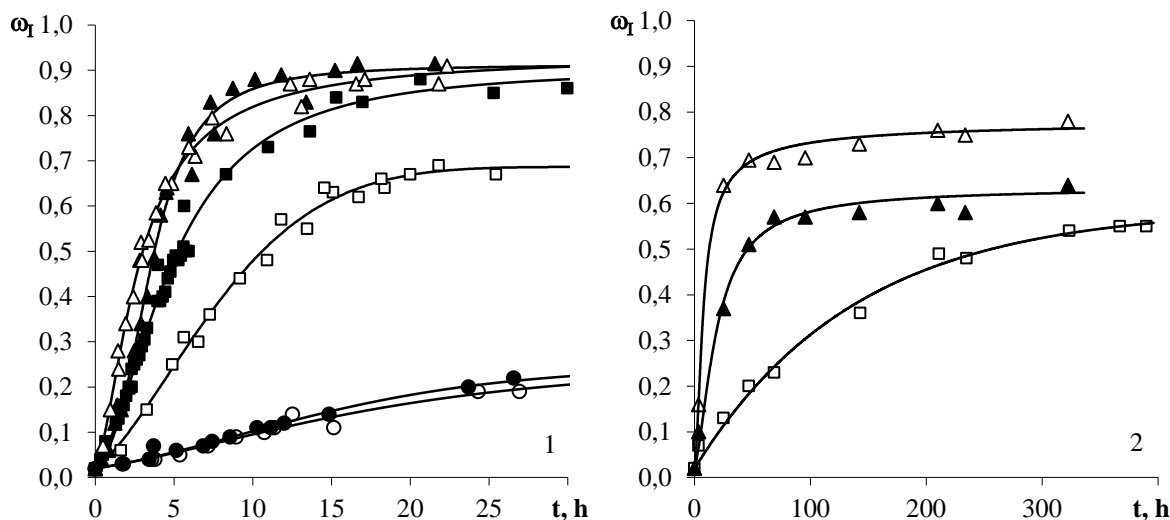


3.28. att. CDCA formas I masas daļas pieaugums laikā atkarībā no tās sākotnējā sastāva maisījumā 95°C temperatūrā

Maksimālais formas I pieaugums 95°C temperatūrā tiek sasniegts, kad izejas paraugs satur $\sim 5\text{-}10\%$ formas I kristālu aizmetņu (skat. 3.28. att.). Aprēķinātā standartnovirze 3.28. attēlā redzamajām sakarībām ir $5,0\text{-}5,9\%$.

Paraugu sagatavošanas metodei ir būtiska ietekme uz fāžu pārejas ātruma konstantēm. Ja homogēna amorfās fāzes un formas I maisījuma pagatavošanai masu attiecībā 98:2 paraugus noteiktu laiku berž piestā un pēc tam tos karsē aptuveni 30 stundas 95°C temperatūrā, fāžu pāreja notiek ātri un pārvēršanās pakāpe ir 90-96 %. Savukārt, ja līdzīga daudzuma identiska parauga homogenizēšanu veic, to kratot orbitālajās homogenizēšanas dzirnavās, un tālāk to karsē aptuveni 60 stundas 95°C temperatūrā, pārvēršanās pakāpe ir

23%. To var skaidrot tādējādi, ka kratīšanas laikā paraugs elektrizējas, kā rezultātā daļiņas salīp un veido termodinamiski stabilus aglomerātus (skat. 3.29.-1. att.).



3.29. att. Kinētiskās līknes CDCA amorfās fāzes pārejai par formu I 95°C temperatūrā ar 2% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā: paraugi homogenizēti, tos beržot pietā 1,0 min (□), 1,5 min (■), 2,5 min (Δ), 5,0 min (▲); paraugi homogenizēti, tos kratot homogenizēšanas dzirnavās 2,0 min (○), 5,0 min (●) (1); amorfās fāzes un formas I fāžu pārejas kinētiskās līknes 50°C temperatūrā 100% (Δ), 95% (▲) un 83% (□) RM ar 2% formas I masas daļas kristālu aizmetņu izejas maisījumā (2)

Noskaidrots, ka optimālais CDCA paraugu beršanas ilgums ir 2,5 minūtes. Beržot paraugu 1,0 minūti, process notiek lēnāk un amorfās fāzes pārvēršanās pakāpe ir 70%. Noteiktās konstanšu vērtības un fāžu pārvēršanās pakāpes ir apkopotas 3.11. tabulā.

3.11. tabula

Konstanšu vērtības CDCA amorfās fāzes pārejai par formu I fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.36) un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP) 95°C temperatūrā, ja izejas maisījums satur 2% formas I masas daļas kristālu aizmetņus: paraugi homogenizēti, beržot pietā 1,0; 1,5; 2,5; 5,0 minūtes un kratot homogenizēšanas dzirnavās 2,0; 5,0 minūtes

Parauga homogenizēšanas veids	k, h^{-1}	$\omega_{A,\infty}$	q	p	FPP, %	$S_o, \%$
berzts 1,0 min	0,42	0,29	1,30	0,67	70	2,3
berzts 1,5 min	0,40	0,10	1,48	0,50	90	2,0
berzts 2,5 min	1,09	0,04	2,18	0,67	96	2,0
berzts 5,0 min	0,64	0,10	1,14	0,67	90	3,1
kratīts 2,0 min	0,22	0,75	1,16	0,50	23	1,0
kratīts 5,0 min	0,24	0,75	0,97	0,59	23	0,4

Amorfās fāzes pāreja par formu I tika pētīta paaugstināta mitruma apstākļos, kad fāžu pārejas ātrums pieaug un fāžu pāreju var novērot arī temperatūrās zem 80°C. Ātruma konstantēm novēro tiešu atkarību no relatīvā mitruma – palielinoties RM, būtiski pieaug fāžu pārejas ātrums un fāžu pārvēršanās pakāpe. To uzskatāmi var redzēt 3.29.-2. attēlā, kur attēlots amorfās fāzes un formas I fāžu pāreju kinētisko līkņu piemērs 50°C temperatūrā 100; 95 un 83% gaisa relatīvajā mitrumā. Konstanšu vērtības un fāžu pārvēršanās pakāpes ir apkopotas 3.12. tabulā.

3.12. tabula

Konstanšu vērtības CDCA amorfās fāzes pārejai par formu I fāžu pārejas kinētiskajā vienādojumā (3.36) un fāžu pārvēršanās pakāpes (FPP) 50°C temperatūrā 100%, 95% un 83% relatīvajā mitrumā (RM), ja izejas maisījums satur 2% formas I kristālu aizmetņus

RM, %	k , h ⁻¹	$\omega_{A,\infty}$	q	p	FPP, %	S_o , %
100	0,34	0,23	2,00	0,50	77	2,2
95	0,18	0,36	1,82	0,50	63	2,5
83	0,0072	0,41	1,00	0,50	58	2,0

Mērījumu standartnovirze, aprakstot vienu vai vairāku eksperimentu sēriju ar kinētisko vienādojumu (3.36), ir 0,4-3,1%.

Kombinējot Runge-Kuttes diferenciālvienādojumu skaitliskās risināšanas metodi ar daudzparametru optimizācijas metodi CDCA kristālisko formu un amorfās fāzes fāžu pāreju kinētikas līkņu modelēšanai, iegūto eksperimentālo rezultātu un vienas aprēķinu sērijas vidējā kvadrātiskā novirze ir zem 2%.

Noteikts, ka CDCA forma I ir termodinamiski stabila visā temperatūru diapazonā, tas ir, CDCA polimorfā forma I un III veido monotropu sistēmu. Izveidoto kinētisko modeli var izmantot turpmāk enantiotropu sistēmu fāžu pāreju pētījumos, lai noteiktu, piemēram, to kristālisko formu termodinamiskos stabilitātes apgabalus un nodrošinātu drošu zāļu vielu uzglabāšanu.

Darba pēdējais posms ietver dažādus polimorfus un pseidopolimorfus veidojošu jaunu, līdz šim nepētītu AFV kristālisko formu meklējumus un to stabilitātes pētījumus, izmantojot iepriekš darbā izstrādātās analīzes metodes un iegūtos atzinumus.

3.4. Pimobendāna polimorfisms un pseidopolimorfisms

Pimobendāna polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana. Kopumā tika iegūtas piecas jaunas, kristāliskas nesolvatētas formas A, B, C, D un G_t, amorfā nesolvatētā fāze E, četri hidrāti H1, H2, H3, H4 un solvāti ar metanolu (MS1 un MS2), 1,4-dioksānu (DS), nestehiometriskais izostrukturālais solvāts no toluola, cikloheksāna, acetona, 1,4-dioksāna un etilacetāta (G).

Pimobendāna hidrātu H1 var iegūt, pimobendānu kristalizējot no ūdeni saturošiem organiskajiem šķīdinātājiem vai maisot pimobendāna suspensiju ūdenī vai ūdeni saturošā šķīdinātājā un filtrējot iegūtās nogulsnes, jo pimobendāna šķīdība ūdenī ir zema [154]. Karsējot pimobendāna hidrātu H1 augstās temperatūrās – vienu stundu 140-150°C temperatūrā laboratorijas gaisa mitrumā vai vienu nedēļu 80°C temperatūrā praktiski 0% gaisa relatīvajā mitrumā, tas pārvēršas par bezūdens amorfo formu E. Ja amorfo formu E vai hidrātu H1 karsē temperatūrās virs 150°C ilgāk kā vienu stundu, iegūst jaunu polimorfo formu D.

Ja pagatavo A, E vai cita bezūdens polimorfa (B, C, D) suspensiju metanolā zemā gaisa relatīvajā mitrumā (<5%) un metanolu iztvaicē, veidojas metanola solvāts MS1. To var pagatavot arī, izturot jebkuru pimobendāna bezūdens formu vai hidrātu H1 virs metanola tvaika eksikatorā. Ja pimobendāna suspensiju metanolā maisot vāra laboratorijas atmosfērā un pēc tam iegūtās nogulsnes filtrē, tikai daļēji izdodas iegūt metanola solvātu MS1, jo produkts satur hidrātu H1 vai pat kādu citu pimobendāna kristālisko formu.

Metanola solvātu MS1 karsējot 100°C temperatūrā vienu stundu, vai 60-70°C temperatūrā 3-4 stundas vai arī divas dienas izturot gaisa relatīvajā mitrumā zem 3% laboratorijas temperatūrā, veidojas jauna bezūdens polimorfā forma B. Ja metanola solvātu MS1 ievieto 10-30% gaisa relatīvajā mitrumā laboratorijas temperatūrā vai hidrātu H1 vāra metanolā, iegūst jaunu hidrātu H2. H2 ir arī iegūts, ja nelielu šķīdinātāja daudzumu pievieno jebkurai bezūdens formai un to iztvaicē laboratorijas apstākļos gaisa relatīvajā mitrumā zem 30%, taču šajā gadījumā H2 veidojas tikai daļēji kopā ar citām kristāliskajām fāzēm.

Ja jebkuru pimobendāna polimorfo formu kristalizē no virstoša 1,4-dioksāna, veidojas dioksāna solvāts DS.

Polimorfā forma A kristalizējas, ja jebkuru bezūdens pimobendāna formu vai 1,4-dioksāna solvātu suspendē virstošā toluolā vai ksilolā 3 stundas. Ja formu A pagatavo no 1,4-dioksāna solvāta, to suspendējot toluolā, iegūst produktu ar maziem daļiņu izmēriem un to sadalījumu – d(0,1) 1,4-1,6 μm, d(0,5) 3,0-3,4 μm, d(0,9) 6,1-6,9 μm.

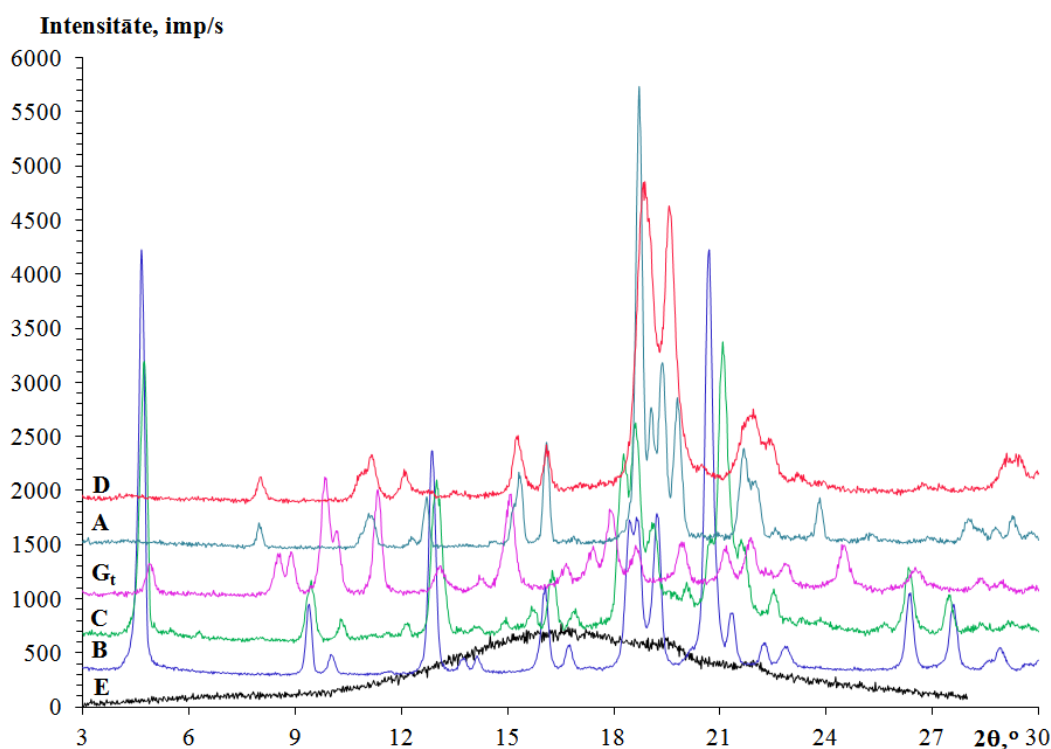
Dioksāna solvāta DS suspensiju vārot metanolā 3 stundas, iegūst metanola 0,5-solvātu MS2. MS2 var arī pagatavot, pimobendāna bezūdens polimorfus izturot virs metanola tvaika

eksikatorā. Pēc MS2 karsēšanas 120°C temperatūrā ilgāk kā divas stundas, iegūst jaunu bezūdens polimorfo formu C. Ja formu C atdzesē līdz laboratorijas temperatūrai, tas momentāni absorbē gaisa mitrumu un pārvēršas par 0,5-hidrātu H3.

Pimobendāna hidrātu H4 iegūst, karstu, koncentrētu pimobendāna šķīdumu *N,N*-dimetilformamīdā izlejot lielā daudzumā ūdens.

Ja pimobendāna dioksāna solvātu mazgā ar *terc*-butilmetilēteri un pēc tam iegūtās nogulsnes vāra toluolā vai cikloheksānā aptuveni trīs stundas un tad filtrē, iegūtajās nogulsnēs identificē jaunu kristālisko formu G, kas satur aptuveni 20% šķīdinātāja (toluola vai cikloheksāna). Formu G var arī iegūt, pagatavojot un izžāvējot pimobendāna suspensiju ar citiem šķīdinātājiem gaisa relatīvajā mitrumā zem 5% – 1,4-dioksānu, acetonu, etilacetātu. Formu G karsējot 120°C temperatūrā aptuveni vienu dienu, tas zaudē praktiski visas šķīdinātāja paliekas un pārvēršas par desolvatētu solvātu G_t, praktiski nemainoties rentgendifrakcijas ainai, salīdzinot ar solvātu G.

Nesolvatētās formas. Kopumā identificētas piecas jaunas, kristāliskas pimobendāna polimorfās formas – A, B, C, D un G_t un viena amorfā nesolvatētā forma E. Tā kā C formu var iegūt tikai augstā temperatūrā un, to atdzesējot līdz laboratorijas temperatūrai, tā acumirkļi pārvēršas par citu kristālisko formu H3, forma C ir raksturota tikai ar rentgendifrakcijas metodi. Pimobendāna nesolvatēto formu rentgendifraktogrammas redzamas 3.30. attēlā, bet rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.13. tabulā.

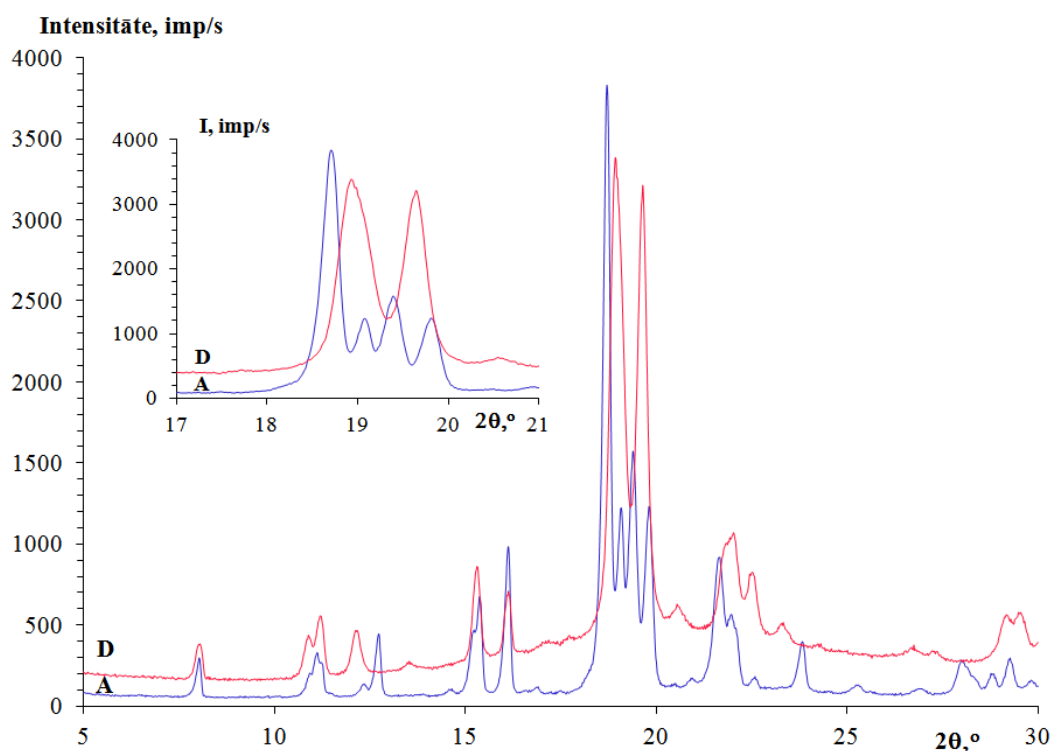


3.30. att. Pimobendāna nesolvatēto formu rentgendifraktogrammas

Pimobendāna nesolvatēto formu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

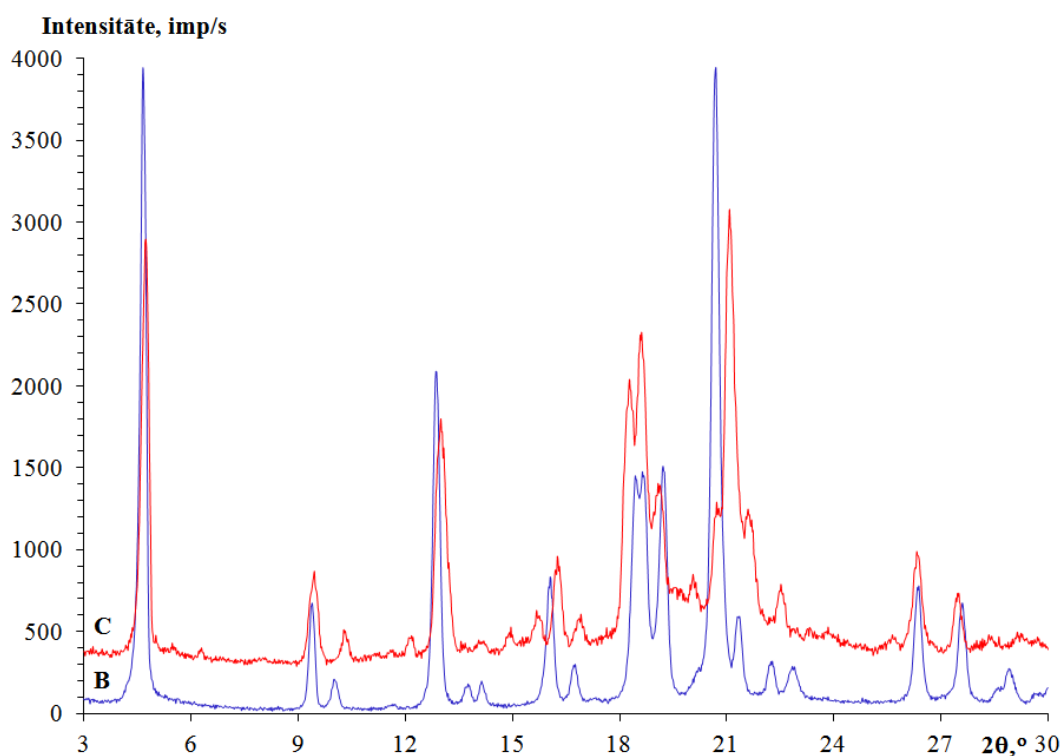
A		D		B		C		G_t	
2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %
8,0	7	8,0	11	4,7	100	4,7	94	4,9	35
11,1	8	10,9	12	9,4	17	9,4	23	8,5	43
12,3	4	11,2	17	10,0	5	10,3	11	8,9	44
12,7	13	12,1	13	12,9	53	12,2	10	9,9	100
15,1	10	13,5	7	13,7	3	13,0	56	10,2	60
15,3	18	15,3	23	14,2	4	14,1	8	11,3	91
16,1	24	16,1	20	16,0	20	14,9	11	13,1	33
18,7	100	18,9	100	16,7	6	15,7	14	14,3	23
19,1	32			18,5	35	16,3	26	15,1	87
19,4	41			18,7	36	16,9	13	16,7	35
19,8	34	19,6	93	19,2	36	18,3	64	17,4	48
20,9	5	20,5	14	20,7	99	18,6	74	17,9	75
21,7	23	21,9	31	21,3	12	19,1	41	18,6	49
22,0	16	22,4	22	22,3	5	20,1	23	19,9	51
22,6	6	23,2	12	22,9	5	20,7	38	21,2	49
23,8	12	26,8	9	26,4	18	21,1	100	21,9	55
25,3	5	29,1	18	27,6	15	21,6	36	22,9	35
26,9	4	29,4	17	28,6	2	22,5	21	24,5	49
28,0	8	27,1	1	28,9	5	26,3	27	26,5	32
28,8	6	29,0	8			27,5	19	28,4	24
29,3	9	29,4	11			28,4	10	29,0	22
29,8	5							29,8	19

Kā redzams 3.30. attēlā, formai A un D, kā arī formai B un C ir līdzīgas rentgendifrakcijas ainās. 3.31. attēlā formas A un D ir redzamas palielinātā attēlā.



3.31. att. Pimobendāna polimorfo formu A un D rentgendifraktogrammas

Kā redzams, daudzi difrakcijas refleksi atrodas līdzīgās pozīcijās. Formai D ir difrakcijas reflekss pie $12,0^\circ$ (2θ), kamēr formai A redzami divi difrakcijas refleksi pie $12,3$ un $12,7^\circ$ (2θ). 3.31. attēlā palielināta lielākā atšķirība abu formu difrakcijas refleksu pozīcijās – 2θ apgabals no 18° līdz 20° , kurā ir divi D formas refleksi pie $18,9$ un $19,6^\circ$ (2θ), kamēr formai A ir raksturīgi četri refleksi pie $18,7$; $19,1$; $19,4$ un $19,8^\circ$ (2θ). Pie lielākiem difrakcijas leņķiem arī ir redzamas atšķirības starp formu A un D, taču šos refleksus ir grūtāk izmantot formu identificēšanai. Līdzības abu formu difraktogrammās liecina par līdzībām arī šo formu kristāliskajās struktūras.

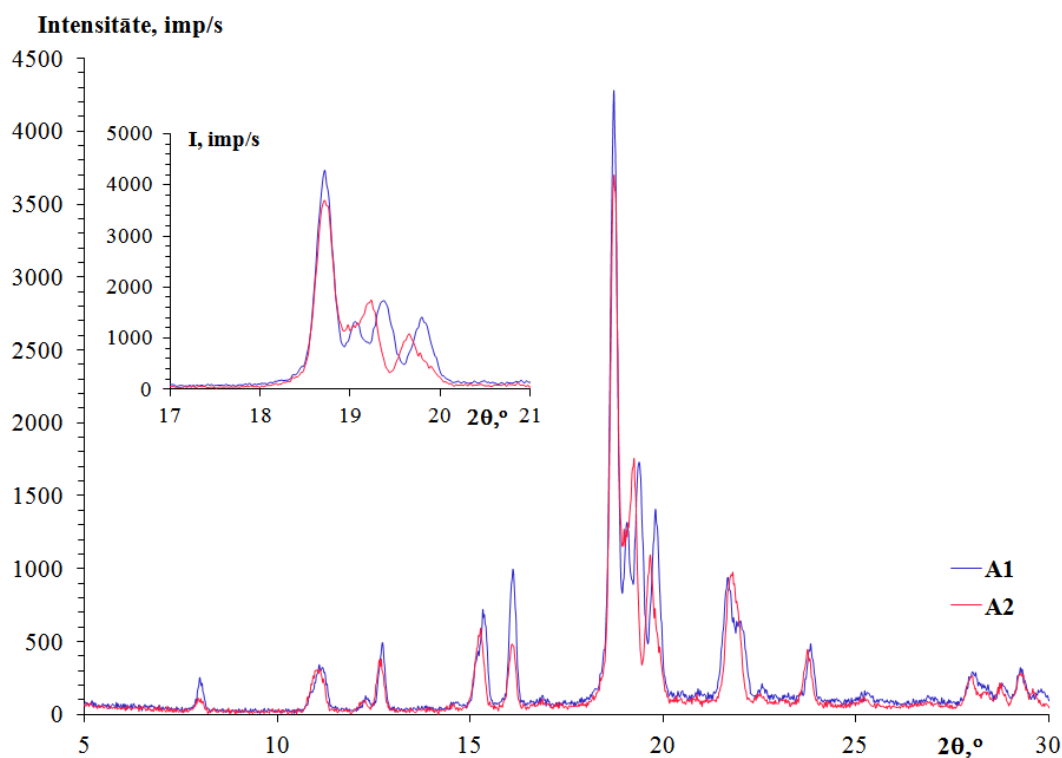


3.32. att. Pimobendāna polimorfo formu B un C rentgendifraktogrammas

Kā redzams 3.32. attēlā, B un C formu difrakcijas ainas ir vēl līdzīgākas nekā A un D formām. Difraktogrammās ir redzami tikai daži refleksi, kas atšķir vienu formu no otras: formai C ir viens reflekss pie $22,5^\circ$ (2θ), kamēr formai B ir divi refleksi pie $22,3^\circ$ un $22,9^\circ$ (2θ). Bez šiem atšķirīgajiem refleksiem ir redzamas arī nobīdes dažu refleksu pozīcijās. Refleksi, kas B formai ir pie $10,0^\circ$; $12,9^\circ$; $16,0^\circ$; $18,5^\circ$; $18,7^\circ$ un $20,7^\circ$ (2θ), C formai ir pie attiecīgi $10,3^\circ$; $13,0^\circ$; $16,3^\circ$; $18,3^\circ$; $18,6^\circ$ un $21,1^\circ$ (2θ). Ņemot vērā šīs līdzīgās difrakcijas ainas, ir pamats domāt, ka formas B un C varētu būt viens un tas pats polimorfs ar nelielām atšķirībām režģa parametros un kristāliskajā struktūrā. Tomēr polimorfiem nav raksturīgi, ka vienai formai ar atšķirīgām struktūrām ir tikai divi ekstrēmi režģa parametri un nav starpstāvokļu starp tiem [169], bet pimobendāna gadījumā nav citu struktūru starp šīm divām – B un C, formām.

Kaut arī forma A ir noteikta kā stabilākā pimobendāna polimorfā forma, tai ir raksturīgas nelielas novirzes režģa parametros, kas nemainās uzglabāšanas laikā, bet tiek konstatētas, kristalizējot formu A no dažādiem šķīdinātājiem. Šīs atšķirības režģa parametros var pamanīt tikai starp difrakcijas refleksiem intervālā $18-20^\circ$ (2θ), un 3.33. attēlā divas biežāk sastopamās variācijas ir apzīmētas kā A1 un A2¹.

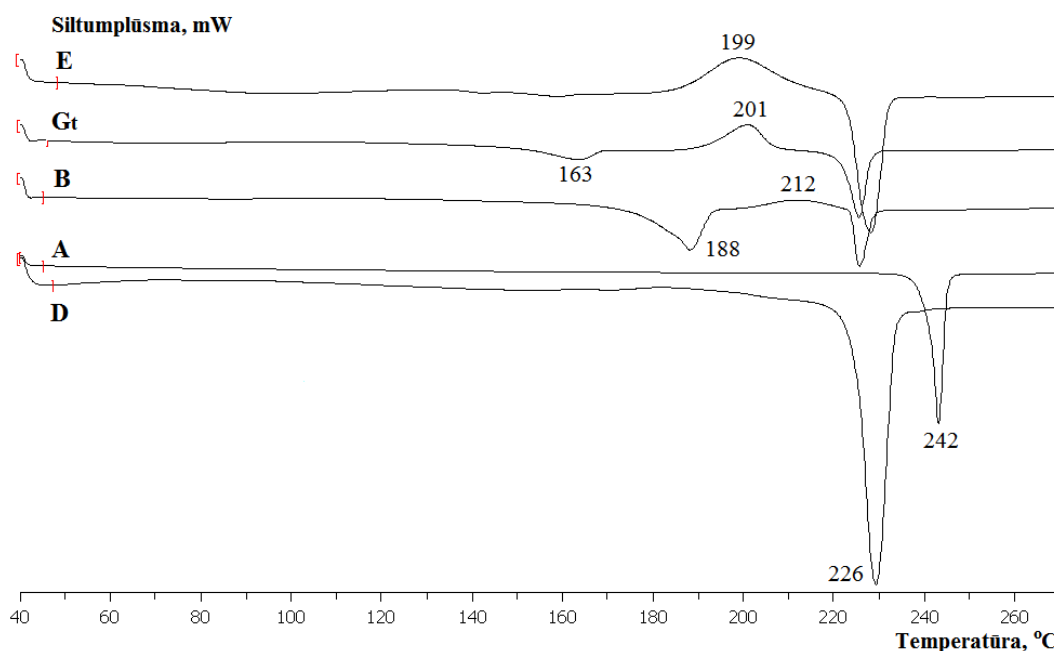
¹ L. Orolas un A. Actiņa nepublicētajos A formas monokristālu rentgendifraktometrijas pētījumos noteikts, ka variācijas A1 un A2 ir viena un tā pati polimorfā forma, kurai raksturīga noteikta struktūras nesakārtotība pat -100°C temperatūrā, kas ir cēlonis A1 vai A2 kristalizācijai.



3.33. att. Pimobendāna formu A1 un A2 rentgendifraktogrammas

Katrā rentgendifraktogrammā ir redzami četri atšķirīgi difrakcijas refleksi. Formai A1, ko var iegūt, suspendējot pimobendānu virstošā toluolā, šie refleksi ir pie 18,70; 19,07; 19,38 un 19,80° (2θ), bet formai A2, ko, savukārt, var iegūt no ksilola, pie 18,75; 19,07; 19,30 un 19,73° (2θ). Tā kā ir iegūtas tādas polimorfa A formas, kuru refleksu pozīcijas atrodas starp formas A1 un A2 refleksu pozīcijām, tad A1 un A2 ir viena polimorfā forma ar nelielām atšķirībām kristāliskajā struktūrā [168], kas, visticamāk, ir saistītas ar paliekošo šķīdinātāju klātbūtni vielā. Kā redzams 3.33. attēlā, novirzes refleksu pozīcijās ir abos virzienos, tāpēc tās nav saistītas ar paraugu sagatavošanu analīzei vai neprecīzu parauga uzstādījumu iekārtā.

No DSK datiem 3.34. attēlā var redzēt, ka pimobendāna nesolvatētajām formām ir būtiskas atšķirības to kušanas temperatūrās.



3.34. att. Pimobendāna nesolvatēto formu DSK līknes

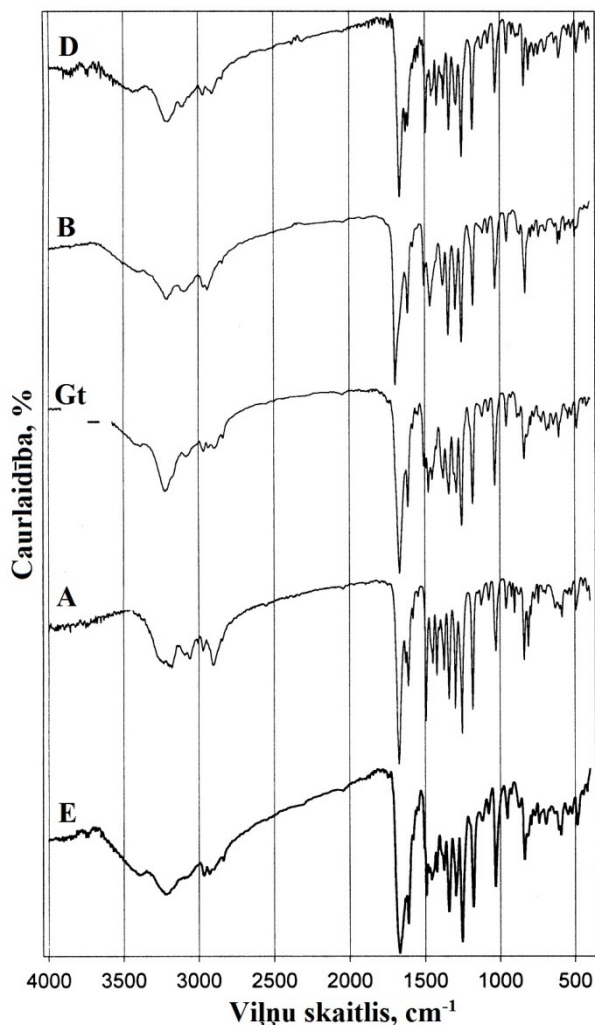
Ja formai A kušanas temperatūra ir 241-242°C un formai D – 224-226°C, tad citām formām tā ir ievērojami zemāka – 187-190°C formai B, 173-178°C formai C, 160-163°C formai G_t un vēl zemāka formai E; no E formas DTA līknes tās kušanas temperatūru var identificēt pie 150-155°C.

Zemākas kušanas temperatūras formas rekristalizējas par kādu no augstāk kustošajiem polimorfem. Vairumā gadījumu tā ir forma D, ko var identificēt pēc kušanas temperatūras un rentgendifrakcijas ainās. Tā kā polimorfam A ir augstākā kušanas temperatūra, ir skaidrs, ka šis polimorfs ir stabilākā forma augstās temperatūrās. Lai noteiktu stabilākos polimorfus zemākās temperatūrās, tika pagatavoti A, D un B polimorfo formu maisījumi un tiem pievienots šķīdinātājs – *N,N*-dimetilformamīds. Ja izejas maisījums nesaturēja formu A, visos eksperimentos ieguvām formu D, izņemot tos gadījumus, kad pētījumus veicām laboratorijas apstākļos, tas ir, laboratorijas temperatūrā un gaisa relatīvajā mitrumā, jo tādā gadījumā visos paraugos kā piemaisījumus identificēja hidrātu H1 vai H2. Ja maisījumi saturēja formu A, tajā skaitā arī A un D maisījumos, forma A veidojās gan 40°C, gan 90°C temperatūrā, kas apstiprina formas A stabilitāti visā temperatūru intervālā. Problēma šajos eksperimentos radās, apstrādājot nestabilo polimorfo formu B ar dažādiem organiskajiem šķīdinātājiem zemā gaisa relatīvajā mitrumā, jo šajos gadījumos tika iegūts izostrukturālais solvāts G. Šis solvāts neveidojas no formas A, ja tai pievieno nelielu daudzumu šķīdinātāja un intensīvi nemaisa.

Tā kā pimobendāna polimorfs C ir ļoti nestabila polimorfā forma, kurai ir tieksme veidot hidrātus, polimorfo formu fāžu pāreju kinētikas pētījumi ar šo formu ir apgrūtināti. Turklāt polimorfem B un C, kā arī A un D ir līdzīgas rentgendifrakcijas ainās, tāpēc šo

polimorfu maisījumu kvantitatīvā analīze īpaši pie maziem vienas formas daudzumiem ir praktiski neiespējama.

Pimobendāna nesolvatēto formu IS absorbcijas spektri (KBr) redzami 3.35. attēlā.

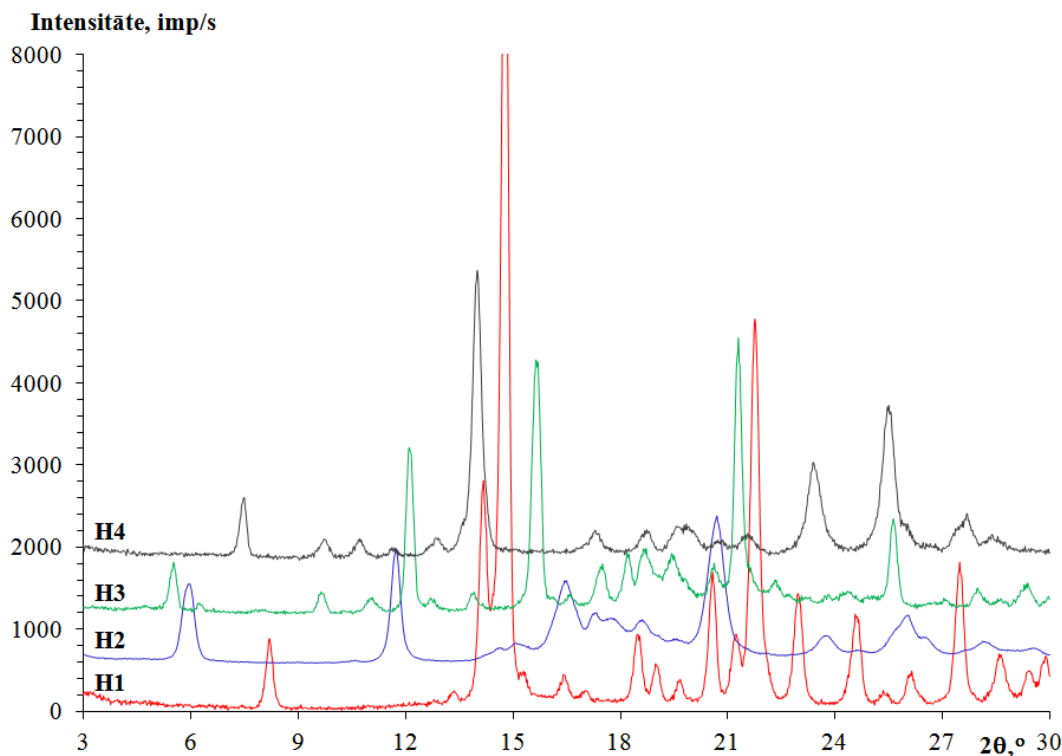


3.35. att. Pimobendāna nesolvatēto formu IS absorbcijas spektri (KBr)

Būtiskākā atšķirība ir pie aptuveni 3400 cm^{-1} , kur ir redzamas dažas absorbcijas joslas formām G_t , E, D un B, bet nav redzamas formai A. Tāpat ir novērojamas atšķirības amīda N-H saites deformācijas svārstībās pie 3200 cm^{-1} , kur formai A ir platāka absorbcijas josla salīdzinājumā ar citām fāzēm un pie 2900 cm^{-1} , kur formai A ir intensīvāka absorbcijas josla, jāsalīdzina ar formām D, B, G_t un E. Dubultsaišu deformācijas svārstību reģionā visām formām redzamas karbonilgrupas svārstības pie 1670 cm^{-1} , izņemot formu B, kurai ir raksturīga C=O absorbcijas josla pie 1690 cm^{-1} . Tikai formai A un D ir redzamas C=N saites deformācijas svārstības pie 1630 cm^{-1} , citām formām šīs svārstības ir redzamas pie 1610 cm^{-1} . Tāpat ir redzamas atšķirības reģionā $1400\text{--}1480\text{ cm}^{-1}$, kas ir saistītas ar atšķirībām C-H saites rotācijas svārstībās metil- grupā. Apgabalā no 800 līdz 850 cm^{-1} ir redzamas divas absorbcijas

joslas formām A un D – pie 840 un 810 cm^{-1} , bet tikai viena josla formām D, G_t un E, lai gan formām G_t un E ir dubulta josla.

Pimobendāna hidrāti. Kopumā ir identificēti četri kristāliski pimobendāna hidrāti – H1, H2, H3 un H4; to difraktogrammas redzamas 3.36. attēlā.



3.36. att. Pimobendāna hidrātu rentgendifraktogrammas

Hidratācijas pakāpe katrai kristāliskajai formai tika noteikta ar Karla-Fišera titrimetrijas un TG metodi. Tika noteikts, ka H1 un H2 ir monohidrāti, H3 ir 0,5-hidrāts, bet H4 hidratācijas pakāpe nav pilnībā noskaidrota tā nestabilitātes dēļ, taču domājams, ka H4 ir trihidrāts. Monohidrātam H1 un H2 noteiktais masas zudums ir 5,0% (TG līdz 180°C), H1 noteiktais ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā ir $5,9\pm 0,3\%$, teorētiski aprēķinātais ūdens daudzums – 5,1%. 0,5-Hidrātam H3 noteiktais masas zudums ir 2,5% (TG līdz 150°C), teorētiski aprēķinātais ūdens daudzums – 2,6%. H4 noteiktais masas zudums ir 11,4% (TG līdz 150°C), bet ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā – $12,3\pm 0,9\%$, trihidrātam aprēķinātais ūdens daudzums ir 13,3%.

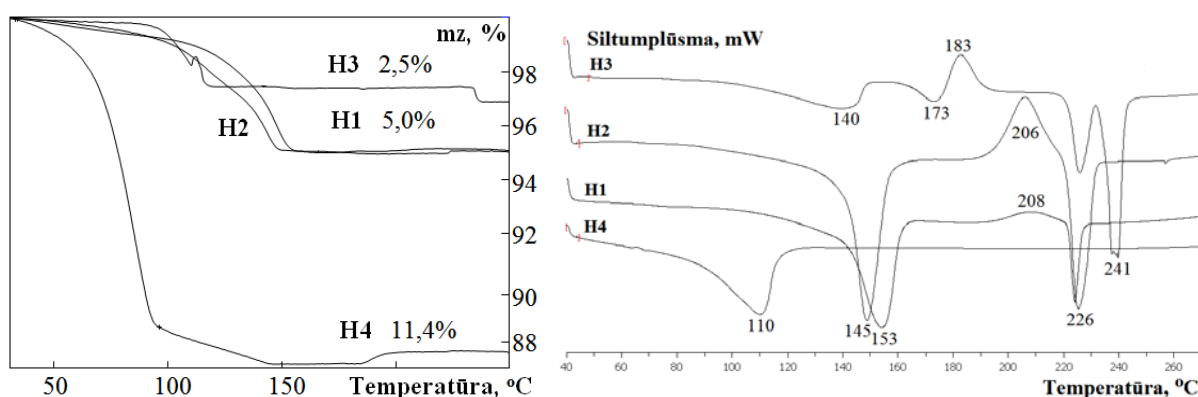
H1, H2 un H3 ir stabili laboratorijas apstākļos, bet H4 ir nestabils, žāvējot tas zaudē daļu ūdens molekulu un daļēji pārvēršas par hidrātu H1. Hidrāts H2, ko iegūst, sadalot mentola solvātu MS1, ir vāji kristālisks, ko apstiprina platie difrakcijas refleksi tā difrakcijas ainā 3.36. attēlā. Ja H2 iegūst, apstrādājot pimobendāna amorfo formu E ar acetonu vai etilacetātu aptuveni 40°C temperatūrā, iegūst kristāliskāku H2 ar nelielām atšķirībām tā režģa

parametros. Pimobendāna hidrātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.14. tabulā.

3.14. tabula

Pimobendāna hidrātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes							
H1		H2		H3		H4	
2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %
8,2	9	5,9	53	5,5	21	7,5	25
13,4	3	10,6	1	6,3	6	9,7	11
14,2	27	11,7	79	9,7	10	10,7	11
14,8	100	14,6	9	11,0	8	11,7	8
16,4	5	15,1	12	12,1	61	12,9	11
17,0	3	16,5	55	12,7	8	14,0	100
18,5	10	17,3	33	13,9	10	17,3	14
19,0	6	17,7	29	15,7	92	18,7	14
19,7	5	18,6	28	16,6	9	19,6	15
20,6	17	19,5	14	17,5	20	19,9	16
21,2	10	20,7	100	18,2	24	20,7	11
21,8	45	23,7	16	18,7	25	21,6	13
23,0	14	24,6	6	19,4	24	23,4	36
24,6	12	26,0	30	19,8	15	25,5	55
25,4	3	26,5	15	20,6	20	26,0	16
26,1	5	28,2	12	21,3	100	27,7	20
27,5	18	29,6	8	22,3	15	28,4	13
28,6	7	30,4	5	23,8	9	30,3	9
29,4	6	32,4	3	24,4	10	31,9	9
		33,8	2	25,6	36		
		35,0	3	27,1	7		
				28,0	12		
				29,4	13		

Pimobendāna hidrātu masas zudums, kas noteikts ar TG metodi, un dehidratācijas temperatūras pēc DSK datiem ir redzamas 3.37. attēlā.

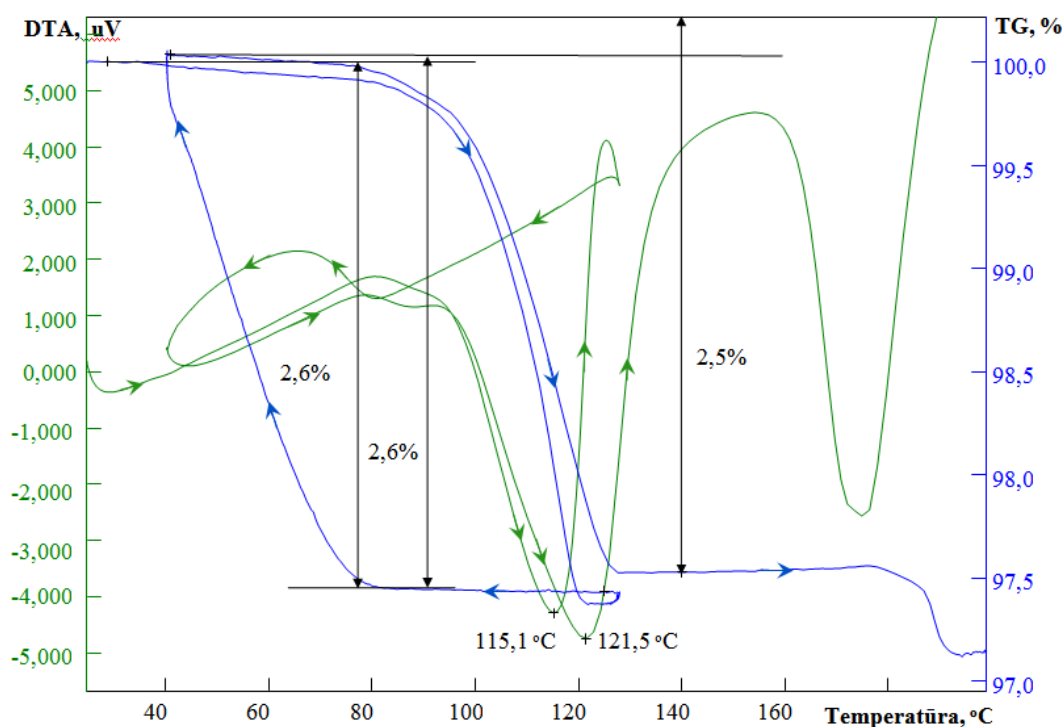


3.37. att. Pimobendāna hidrātu TG un DSC līknes

Kā redzams 3.37. attēlā, H1 un H2 ir līdzīgas DSK un TG līknes, atšķiras tikai dehidratācijas temperatūras – attiecīgi 120-165°C un 65-165°C. Turklāt arī polimorfā forma,

kas rodas dehidratēšanās rezultātā, ir viena un tā pati abiem hidratātiem – tā ir bezūdens amorfā forma E, kas ātri rekrystalizējas par formu D. H4 dehidratācijas minimums DSK līknē ir zem 110°C, un pēc dehidratēšanās veidojas amorfā fāze E. TG līknē ir analizēts H4 un H1 maisījums, kas satur aptuveni 20% H1. Pētot H4 dehidratāciju ar DSK un DTA-TG, tika iegūtas nedaudz atšķirīgas dehidratācijas temperatūras, kas varētu būt saistītas ar parauga atšķirīgo masu un ģeometriju. Turklāt tas varētu arī liecināt par H4 kā nestehiometrisko hidratātu. Tomēr visos gadījumos tika iegūts aptuveni vienāds maisījuma sastāvs un netika novērota tā sastāva maiņa glabāšanas laikā. Tā kā analizējamais H4 paraugs saturēja aptuveni 20% H1, bet noteiktais H4 ūdens saturs bija 15%, tad H4, visticamāk, ir trihidrāts. H3 dehidratējas zemākā temperatūru intervālā nekā H1 un H2, tas ir, 90-150°C, un dehidratācijas minimums ir pie 140°C. Dehidratējoties H3 veido formu C, kas, tālāk karsējot, kūst 173-178°C temperatūrā. No kausējuma nekavējoties rekrystalizējas formu D un A maisījums, kuru kušanas endotermu minimumi, savukārt, ir redzami pie 226°C un 241°C.

0,5-Hidrātu H3 var iegūt, formu C atstājot uz neilgu laiku laboratorijas apstākļos. Šis process ir ļoti ātrs, tāpēc to var analizēt ar TG-DTA metodi, un iegūtās līknes ir redzamas 3.38. attēlā.

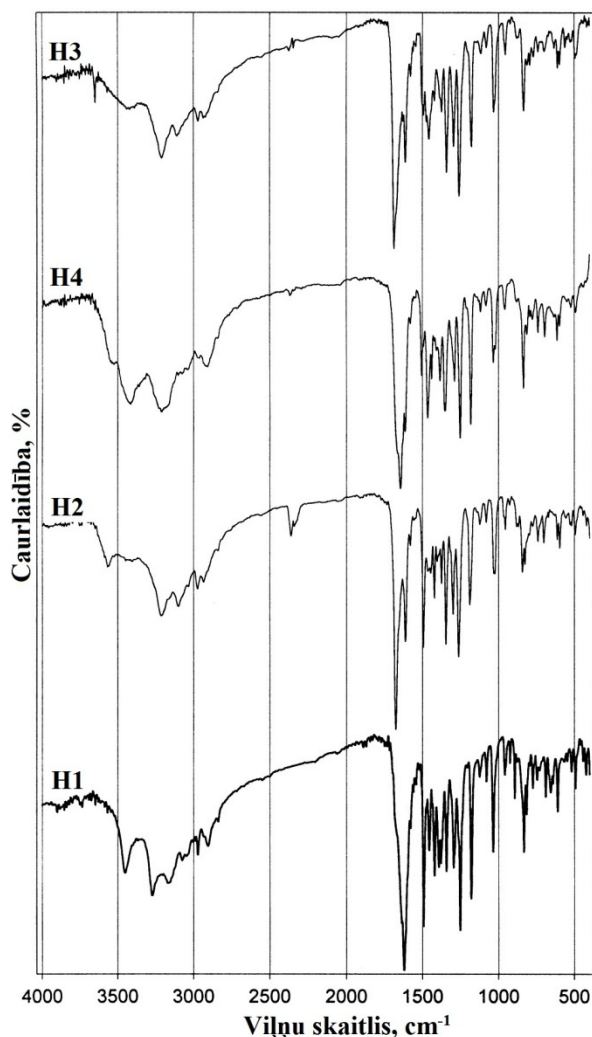


3.38. att. Pimobendāna hidratā H3 cikliskās DTA-TG līknes

Kā iepriekš minēts, 0,5-hidrātu H3 karsējot līdz ~130°C temperatūrai, notiek dehidratācija un veidojas forma C. Paraugu atdzesējot līdz laboratorijas temperatūrai, tas saskaras ar apkārtējā gaisa mitrumu un veido H3 aptuveni ar tādu pašu ūdens saturu kā izejas paraugā, tas ir, 2,5-2,6%, kas atbilst stehiometrijai 1:2. Ja šo paraugu vēlreiz karsē, tas

atkārtoti zaudē ūdeni aptuveni tajā pašā temperatūru intervālā un veidojas forma C, kas kūst 173-178°C temperatūrā. Šāda ātra hidratācijas ir ļoti rets fenomens, jo hidratācijas sākas 70°C, kad gaisa relatīvais mitrums ir zem 5%. Tas uzskatāmi parāda formas C nestabilitāti, kā arī apstiprina, ka formas B un C nav viena polimorfā forma ar nelielām atšķirībām struktūrā, jo forma B ir salīdzinoši stabila laboratorijas apstākļos, kamēr forma C laboratorijas apstākļos acumirkļi pārvēršas. Turklāt atšķiras arī šo formu kušanas temperatūras – 187-190°C formai B un 173-178°C formai C.

Pimobendāna hidrātu IS absorbcijas spektri (KBr) redzami 3.39. attēlā.

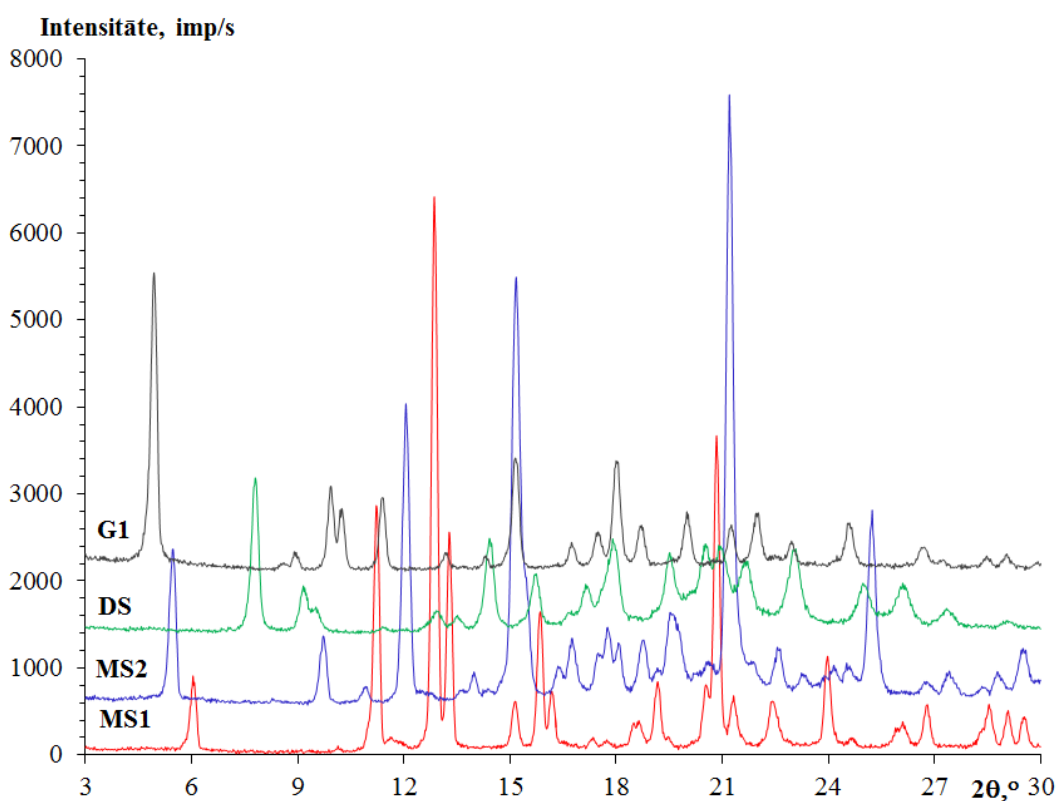


3.39. att. Pimobendāna hidrātu IS absorbcijas spektri (KBr)

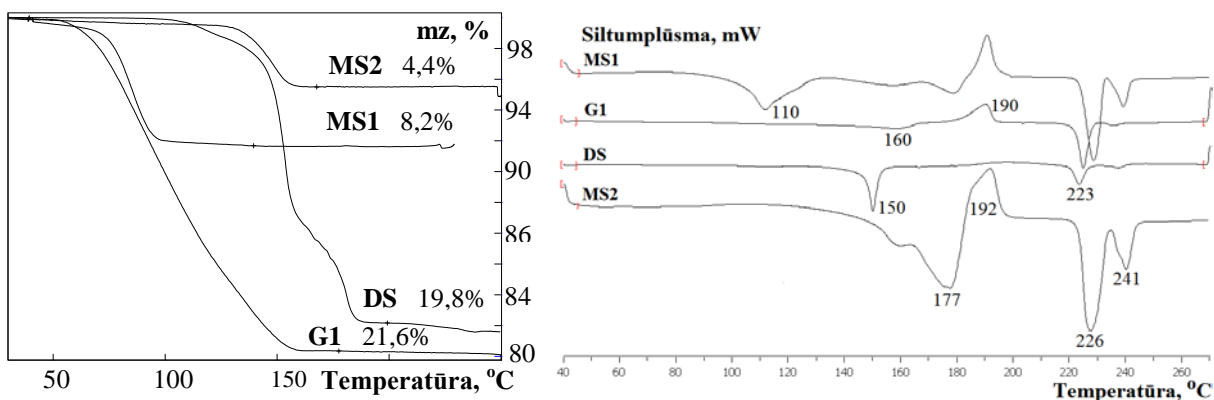
Formai H1 ir redzama josla pie 3450 cm^{-1} un formai H4 – pie 3410 cm^{-1} , kamēr H2 un H3 nav redzamas absorbcijas šajā apgabalā. Reģionā no 3000 līdz 3350 cm^{-1} visiem hidrātiem ir redzamas divas joslas, izņemot H4, kam šajā apgabalā ir tikai viena intensīva josla. Nelielas atšķirības ir novērojamas H1, kam ir raksturīgas divas joslas pie 3050 un 3080 cm^{-1} . Dubultsaites deformācijas svārstību apgabalā ir redzama tikai viena josla H1 (1620 cm^{-1}) un H4 (1640 cm^{-1}), bet divas joslas H2 (1670 un 1610 cm^{-1}) un H3 (1690 un 1610 cm^{-1}).

Spektrālās absorbcijas reģionā $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ ir vērojamas būtiskas atšķirības – H1 ir redzamas trīs joslas (1420 ; 1460 un 1490 cm^{-1}), H2 – četras joslas (1420 ; 1450 ; 1460 un 1490 cm^{-1}), H3 – trīs joslas (1440 ; 1460 un 1510 cm^{-1}) un H4 – trīs joslas (1460 ; 1470 un 1490 cm^{-1}). Apgabalā no 800 līdz 850 cm^{-1} ir divas joslas H1 (810 un 830 cm^{-1}) un H2 (830 un 840 cm^{-1}), bet viena josla H3 (840 cm^{-1}) un H4 (830 cm^{-1}).

Pimobendāna solvāti. Līdz šim ir iegūti un identificēti četri kristāliski pimobendāna solvāti ar organiskajām molekulām – divi solvāti ar metanolu MS1 un MS2, 1,4-dioksāna solvāts DS un solvāts G, kurš ir iegūts no vairākiem šķīdinātājiem: toluola (G1), cikloheksāna (G2), 1,4-dioksāna (G3), etilacetāta (G4) un acetona (G5). Šo solvātu rentgendifrakcijas ainas ir redzamas 3.40. attēlā, bet masas zudums un desolvatācijas temperatūras – 3.41. attēlā.



3.40. att. Pimobendāna solvātu rentgendifraktogrammas



3.41. att. Pimobendāna solvātu TG un DSK līknes

MS1 ir monosolvāts, MS2 – 0,5-solvāts, DS – monosolvāts un G – izostrukturālais solvāts. Noteiktais metanola saturs metanola solvātā MS1 ir 6,6%, bet ar TG metodi noteiktais masas zudums, karsējot līdz 140°C, ir 8,2%, teorētiski aprēķinātais metanola daudzums ir 8,8%, kas atbilst pimobendāna metanola solvātam stehiometriskajā attiecībā 1:1. Metanola 0,5-solvātam MS2 noteiktais masas zudums ir 4,4% (TG līdz 160°C). Dioksāna solvātam DS noteiktais 1,4-dioksāna saturs ir 20,0 %, masas zudums – 19,8% (TG līdz 200°C), teorētiski aprēķinātais 1,4-dioksāna daudzums ir 20,9%, kas tāpat atbilst pimobendāna dioksāna monosolvātam. Pimobendāna solvāts G tika iegūts no vairākiem šķīdinātājiem: toluola (G1), cikloheksāna (G2), 1,4-dioksāna (G3), etilacetāta (G4) un acetona (G5). Tā kā solvāts G veidojas no dažādiem šķīdinātājiem un desolvatējoties tas pārvēršas par desolvatētu solvātu G_t bez būtiskām izmaiņām solvāta G un desolvāta G_t kristāliskajā struktūrā, solvāts G ir izostrukturālais solvāts.

Ir noskaidrots, ka metanola solvāts MS1 desolvatējas zemākā temperatūrā nekā dioksāna solvāts DS un metanola 0,5-solvāts MS2. Tas saskan ar pētījumiem, kuros noteikts, ka laboratorijas apstākļos MS1 aptuveni vienas dienas laikā sadalās, veidojot hidrātu H1, bet MS2 lēnām pārvēršas par 0,5-hidrātu H3, un laboratorijas apstākļos pilnīga pāreja nenotiek trīs mēnešu laikā. Dioksāna solvāts DS ir stabils laboratorijas apstākļos. Solvātiem pētīt desolvatāciju ar DSK un DTA-TG metodēm, tika novērotas nelielas atšķirības noteiktajās desolvatācijas temperatūrās. Dioksāna solvāta DSK līknē redzami divi endotermiski signāli, no kuriem pirmais atbilst desolvatācijai 125-160°C temperatūru intervālā, bet otrs – D formas kušanai ar minimumu pie 223°C (skat. 3.41. att.). Solvātam G desolvatācija ir redzama plašā temperatūru intervālā – 85-170°C. Šajā plašajā temperatūru intervālā notiek G desolvatācija, G_t formas veidošanās desolvatācijas rezultātā un G_t formas kušana 160-163°C temperatūrā. Polimorfa G_t kušanai seko nekavējoša rekristalizējas par formu D 170-197°C intervālā, kas, savukārt, kūst 224-226°C temperatūrā. Metanola 0,5-solvāts MS2 desolvatējas 115-180°C intervālā, desolvatācijas rezultātā veidojot formu C, kas kūst ~173-178°C temperatūrā, bet no kausējuma kristalizējas formas D un A maisījums, kas, savukārt, kūst 226°C un 241°C temperatūrā, attiecīgi. Metanola solvāta MS1 desolvatācija ir redzama zemākā temperatūru intervālā nekā metanola 0,5-solvātam MS2, tas ir, 80-130°C temperatūru intervālā, kā rezultātā veidojas forma C. Formai C kūstot, no kausējuma rekristalizējas formu D un A maisījums.

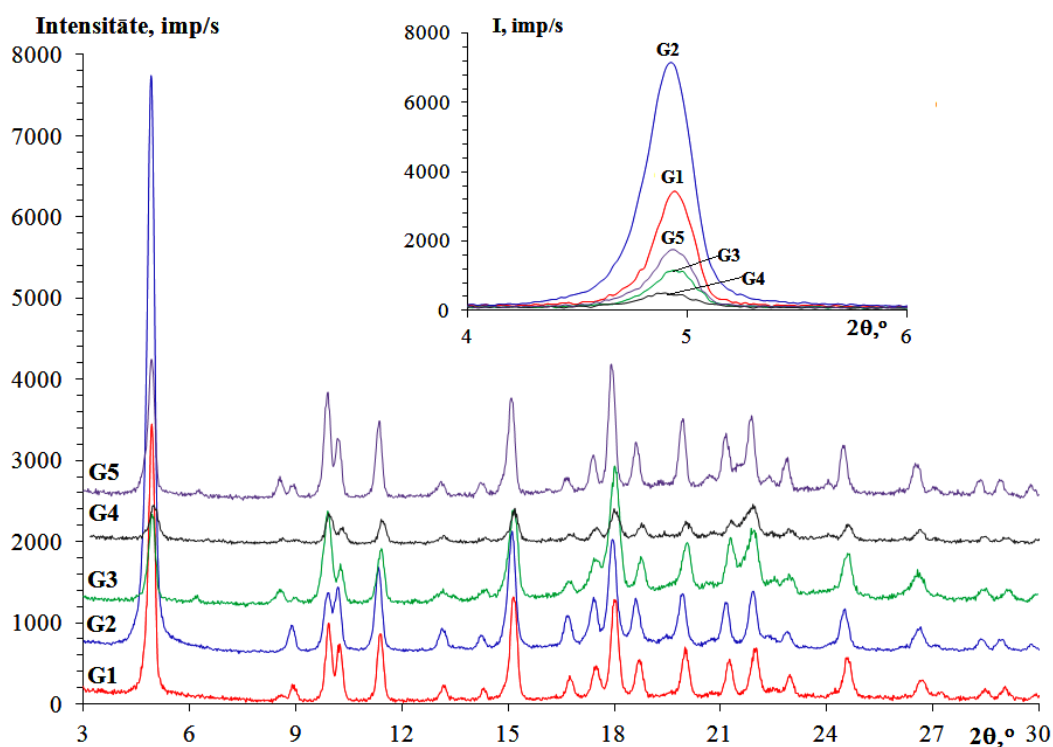
Pimobendāna solvātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.15. tabulā.

Pimobendāna solvātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

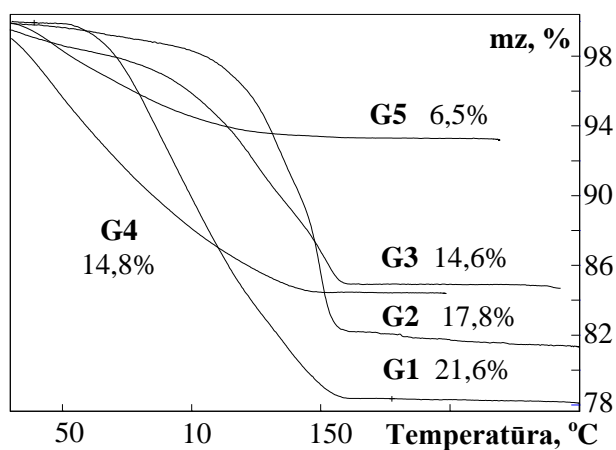
MS1		MS2		DS		G	
2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %
6,0	15	5,5	26	7,8	100	4,9	100
10,2	2	9,7	12	9,2	34	8,6	6
11,2	45	10,9	4	9,5	21	8,9	9
12,8	100	12,1	50	11,4	9	9,9	31
13,3	40	13,6	3	12,9	19	10,2	24
15,1	10	14,0	6	13,5	16	11,4	27
15,8	26	14,4	4	14,4	63	13,2	9
16,2	12	15,2	70	15,7	42	14,3	8
17,3	4	15,5	20	16,7	18	15,2	40
17,7	4	16,4	7	17,2	35	16,7	13
18,6	7	16,8	12	17,9	61	17,5	16
19,2	14	17,5	10	19,5	54	18,0	39
19,5	4	17,8	14	20,5	60	18,7	18
20,6	13	18,1	11	20,9	58	20,0	23
20,8	58	18,8	12	21,7	49	21,2	18
21,3	11	19,6	16	23,0	56	22,0	22
22,4	10	20,6	8	25,0	36	23,0	13
24,0	18	21,2	100	26,1	36	24,2	7
24,7	4	22,6	10	27,4	21	24,6	19
26,1	7	23,3	6	29,1	13	26,7	11
26,8	10	24,2	8			27,2	7
28,5	10	24,5	8			28,5	8
29,1	8	25,2	33			29,0	9
29,5	8	26,8	5				
		27,4	7				
		28,8	7				
		29,5	10				

Aprakstītajos eksperimentos tika analizēts solvāts G, kas iegūts no toluola. Tā kā pimobendāna komerciālo augsttemperatūras formu A iegūst, suspendējot dioksāna solvātu DS toluolā, pastāv risks, ka ražošanas procesā var veidoties solvāta G piemaisījumi, tāpēc ir svarīgi kontrolēt tā saturu pimobendāna AFV. Šo kontroli var veikt rentgendifraktometriski, kā analizējamo signālu izmantojot G solvāta intensīvāko difrakcijas refleksu pie $2\theta=4,95^\circ$. Par G formas piemaisījumu klātbūtni produktā liecina arī paaugstināts toluola saturs paliekošo šķīdinātāju analīzē.

3.41. un 3.43. attēlos redzama kristāliskā forma G, kas iegūta no dažādiem šķīdinātājiem – toluola (G1), cikloheksāna (G2), 1,4-dioksāna (G3), etilacetāta (G4) un acetona (G5), difraktogrammas un TG līknes, taču solvāts G ir iegūts arī no citiem šķīdinātājiem.



3.42. att. Rentgen difrakcijas ainas izostrukturālajam solvātam G, kas iegūts no dažādiem šķīdinātājiem: toluola (G1), cikloheksāna (G2), 1,4-dioksāna (G3), etilacetāta (G4) un acetona (G5)



3.43. att. TG līknes izostrukturālajam solvātam G, kas iegūts no dažādiem šķīdinātājiem

Kā redzams 3.42. attēlā un 3.16. tabulā, kurā apkopotas solvāta G difrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes, solvātam G, kas iegūts no dažādiem šķīdinātājiem, difrakcijas ainas ir praktiski vienādas – refleksu pozīcijas ir identiskas vai līdzīgas, arī refleksu intensitātes ir praktiski vienādas, izņemot refleksu pie $4,94^\circ$ (2θ), kura intensitāte ir atkarīga no šķīdinātāja dabas un daudzuma paraugā – jo vairāk šķīdinātāja paraugs satur, jo intensīvāks ir šis reflekss. Tomēr šis fakts nav piemērojams visiem šķīdinātājiem. Tas nozīmē, ka šie ir izostrukturālie solvāti, kuriem ir vienāda struktūra, bet tie satur dažādus šķīdinātājus,

kas ir iespējams gadījumos, ja kristāliskā struktūra ir slāņveida vai kanālveida un šķīdinātājs ir izvietojies šajos struktūras kanālos [170].

3.16. tabula

Pimobendāna izostrukturālā solvāta G, kas iegūts no dažādiem šķīdinātājiem – toluola (G1), cikloheksāna (G2), 1,4-dioksāna (G3), etilacetāta (G4) un acetona (G5), rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

G1		G2		G3		G4		G5	
2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %
4,9	100	4,9	100	5,0	68	4,8	98	4,9	100
				6,2	13			6,3	14
8,6	6			8,6	17	8,4	27	8,6	22
8,9	9	8,9	7			8,8	22	8,9	16
9,9	31	9,9	12	10,0	70	9,8	80	9,9	78
10,2	24	10,2	13	10,3	34	10,1	47	10,2	47
11,4	27	11,3	16	11,5	45	11,3	63	11,4	59
13,2	9	13,2	6	13,2	18	13,0	32	13,1	19
14,3	8	14,2	5	14,4	17	14,2	28	14,3	18
15,2	40	15,1	23	15,2	71	15,0	91	15,1	74
16,7	13	16,7	8	16,8	22	16,6	35	16,7	22
17,5	16	17,4	11	17,5	37	17,3	49	17,4	36
18,0	39	18,0	21	18,1	100	17,8	90	17,9	97
18,7	18	18,6	11	18,8	39	18,6	59	18,6	45
20,0	23	19,9	12	20,1	48	19,9	60	19,9	61
				20,7	21	20,6	39		
21,2	18	21,2	10	21,3	52	21,1	65	21,2	51
22,0	22	21,9	12	22,0	57	21,7	100	21,9	63
		22,4	5	22,6	26			22,4	23
23,0	13	22,9	5	23,0	27	22,8	47	22,9	34
24,2	7					23,9	36	24,1	20
24,6	19	24,5	9	24,6	41	24,4	57	24,5	43
		26,2	3					26,1	15
26,7	11	26,6	6	26,6	30	26,5	45	26,5	30
27,2	7	27,1	3					27,0	15
28,5	8	28,4	4	28,5	17	28,3	29	28,3	20
29,0	9	28,9	4	29,2	17	28,9	26	28,9	20
		29,8	3			29,8	24	29,8	17

Formu G izturot laboratorijas apstākļos, tā lēnām zaudē šķīdinātāja molekulas, ko var noteikt ar TG un rentgendifraktometrijas metodi (pēc difrakcijas refleksa pie 4,94° (2θ) intensitātes). Šis fakts apstiprina, ka forma G ir izostrukturālais solvāts, kas karsējot pārvēršas par G_t (skat. 3.30. att.). Formu G un G_t difraktogrammas praktiski sakrīt, atskaitot pirmā difrakcijas refleksa 4,94° (2θ) intensitāti, kas desolvātam G_t ir ievērojami zemāka nekā solvātam G, tāpēc formas G_t desolvatēto stāvokli var identificēt kā izostrukturālo desolvātu [150]. Tā kā forma G ir izostrukturālais solvāts, ir vērts aprēķināt fāžu stehiometriju, ko var redzēt 3.17. tabulā.

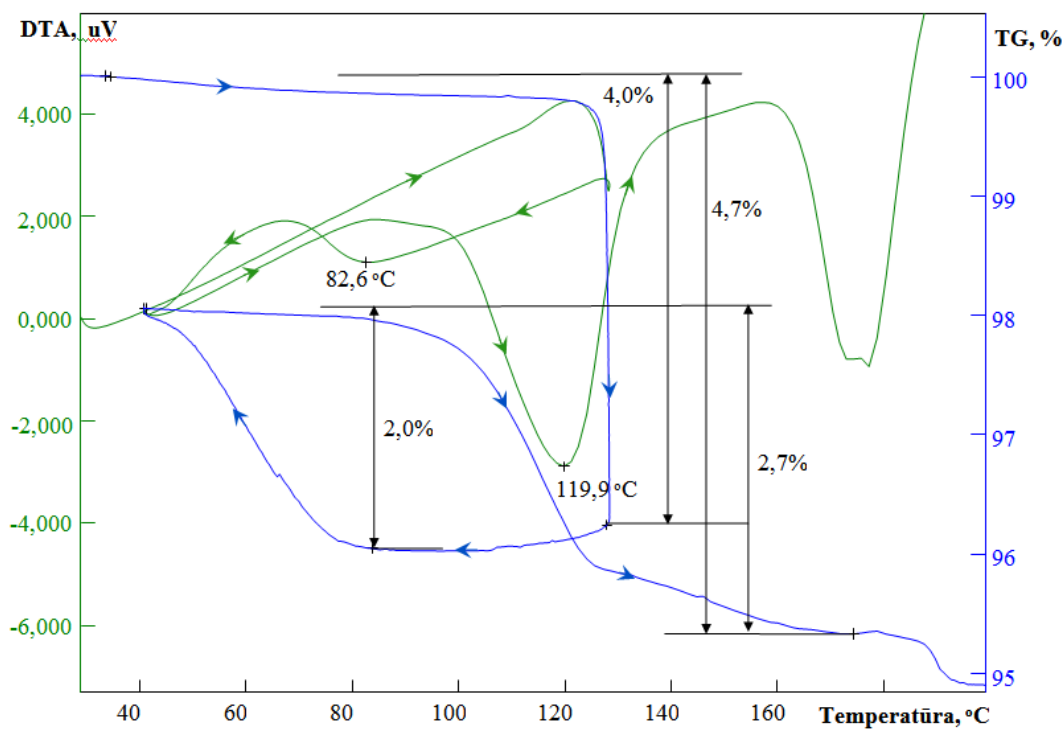
Izostrukturālā solvāta G solvatācijas pakāpe ar dažādiem šķīdinātājiem

Šķīdinātājs	Praktiskā masas izmaiņa, %	Teorētiskā masas izmaiņa, % ¹	Stehiometrija
toluols	21,6	21,6	1,0
cikloheksāns	17,8	20,1	0,9
1,4-dioksāns	14,6	20,9	0,7
etilacetāts	14,8	20,9	0,7
acetons	6,5	14,8	0,4

¹ – ar stehiometriju 1:1

Šajos paraugos solvāta stehiometrijai ir no 0,4 (acetnam) līdz 1,0 (toluolam), taču ar šiem pašiem šķīdinātājiem ir iespējams iegūt citus rezultātus un, visticamāk, šai stehiometrijai ir gadījuma raksturs, kā tas ir raksturīgi izostrukturālajiem solvātiem [92]. Katram solvātam G tika noteikts šķīdinātāja saturs ar GH metodi un iegūtais solvātu sastāvs ir līdzīgs kā noteikts ar TG metodi.

Ja metanola 0,5-solvātu MS2 karsē 120-130°C temperatūrā, veidojas bezūdens forma C. Tas nozīmē, ka formai MS2 ir iespējams veikts apgrieztās desolvatācijas – hidratācijas eksperimentu (skat. 3.44. att.).

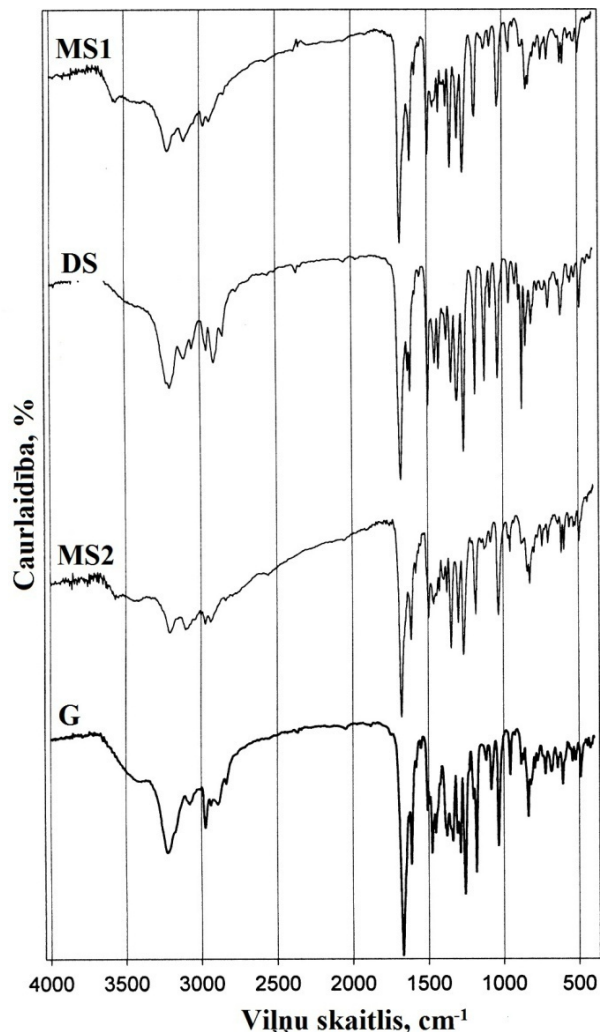


3.44. att. Pimobendāna solvāta MS2 cikliskās DTA-TG līknes

Kā tas ir redzams 3.44. attēlā, eksperimenta laikā novērojama nedaudz mazāka masas izmaiņa nekā tai būtu jābūt teorētiski – 4,0%, nevis 4,4% desolvatācijai un 2,0%, nevis 2,5%

hidratācijai. Tā kā gan 0,5-hidrāts, gan metanola 0,5-solvāts ir nestabils un gaisā ātri hidratējas, veidojot monosolvātu H1, analizējamais paraugs visticamāk saturēja hidratāta H1 piemaisījumus, jo pēc parauga izkarsēšanas 140°C, tika konstatēts papildus masas zudums, kas nav raksturīgs ne 0,5-hidrātam H3, ne metanola 0,5-solvātam MS2.

Pimobendāna solvātu IS spektri apkopoti 3.45. attēlā.

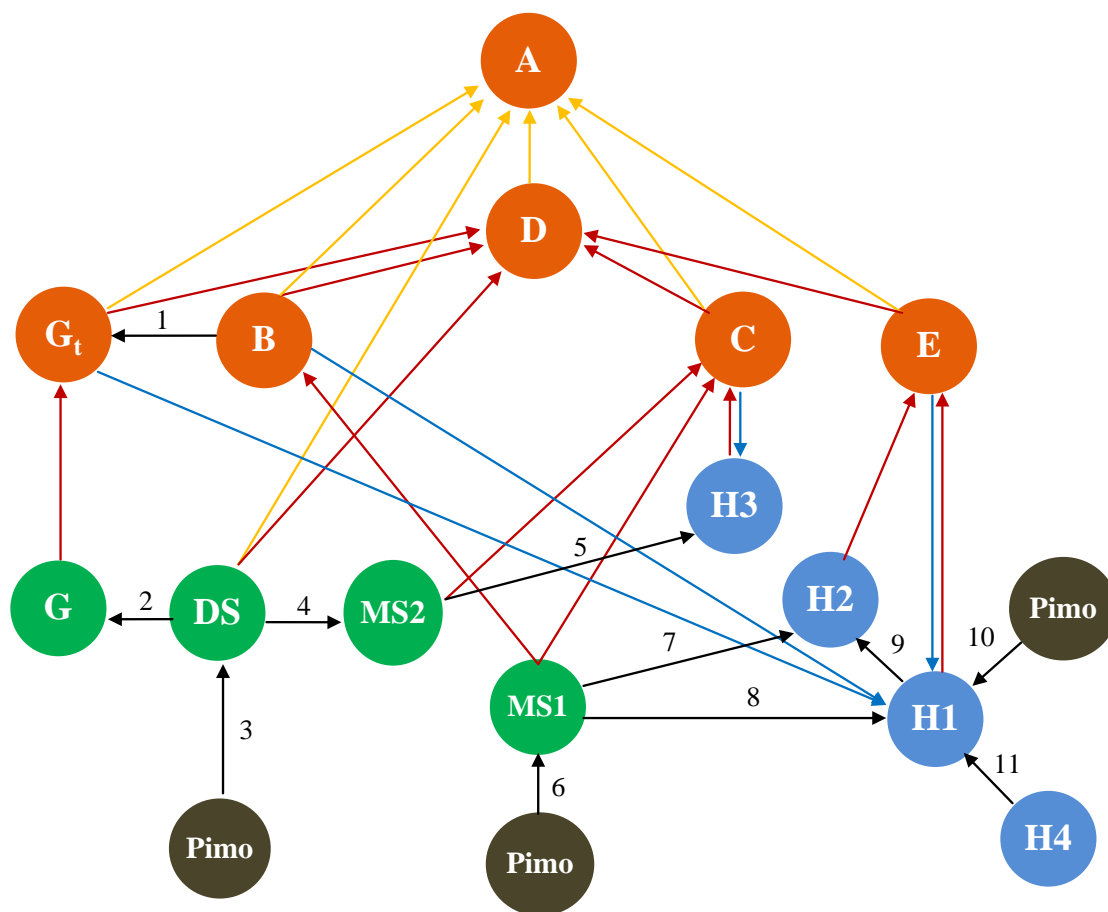


3.45. att. Pimobendāna solvātu IS absorbcijas spektri (KBr)

Pimobendāna solvātu IS absorbcijas spektros redzamas absorbcijas joslas pie 3550 cm^{-1} metanola solvātam MS1 un vājākas joslas pie 3350 cm^{-1} metanola 0,5-solvātam MS2, kas ir saistītas ar metanola molekulu O-H saišu svārstībām struktūrā, kamēr solvātiem G un DS nav novērojama absorbcija pie šiem viļņa skaitļiem. Nelielas atšķirības solvātu absorbcijas joslās novērojamas absorbcijas apgabalā 3070-3250 cm^{-1} , bet DS ir redzams absorbcijas maksimums pie 3060 cm^{-1} . Spekrālās absorbcijas reģionā 2830-2980 cm^{-1} ir trīs joslas aptuveni pie vienādiem viļņa skaitļiem solvātiem MS1, MS2 un DS, bet četras – solvātam G. Joslas pie aptuveni 2840 cm^{-1} ir intensīvākas DS un G, bet praktiski neredzamas metanola solvātiem. Dubultsaišu deformācijas svārstību apgabalā solvātu spektros kā vienīgās atšķirības jāmin

absorbcijas maksimums pie 1630 cm^{-1} 1,4-dioksāna solvātam, kas nav novērojams citiem solvātiem. Apgabalā no 1000 līdz 1500 cm^{-1} novērojamas nelielas atšķirības absorbcijas joslu pozīcijās, bet ievērojamas joslu intensitāšu atšķirības. Absorbcijas spektrālajā reģionā $800\text{--}880\text{ cm}^{-1}$ redzama viena dubultjosla formai MS1, MS2 un G (840 un 820 cm^{-1}), bet trīs joslas DS (870 ; 850 un 810 cm^{-1}).

Pimobendāna polimorfo un pseidopolimorfo formu savstarpējās fāžu pārejas grafiski ir apkopotas 3.46. attēlā.



3.46. att. Pimobendāna polimorfo un pseidopolimorfo formu savstarpējās fāžu pārejas. Apzīmējumi: \rightarrow paaugstinātā temperatūrā; \rightarrow suspendē toluolā vai ksilolā šķīdinātāja viršanas temperatūrā; \rightarrow absorbējot gaisa mitrumu; 1 – apstrādā ar organiskajiem šķīdinātājiem RM <5%; 2 – suspendē *tert*-butilmetilēterī, filtrē, žāvē, tad vāra toluolā; 3 – pimobendānu kristalizē no 1,4-dioksāna; 4 – vāra metanolā; 5 – absorbē gaisa mitrumu; 6 – pimobendāna apstrādā ar metanolu RM <5%; 7 – 10-30%RM; 8 – RM >30%; 9 - vāra metanolā; 10 – pimobendānu kristalizē no ūdeni saturošiem organiskajiem šķīdinātājiem vai suspendē ūdenī vai ūdeni saturošā organiskajā šķīdinātājā; 11 - laboratorijas apstākļos

Iegūtie pētījumu rezultāti ļauj secināt, ka perspektīvākā pimobendāna kristāliskā forma rūpnieciskai ražošanai ir forma A, kas ir termodinamiski stabilākā cietfāze. Turklāt izstrādāta

un patentēta rūpnieciskai ražošanai piemērota un ērta formas A iegūšanas metode – tehnisko pimobendānu kristalizē no 1,4-dioksāna un iegūto dioksāna solvātu DS suspendē virstošā toluolā, kas ļauj iegūt ne tikai termodinamiski stabilāko formu A, bet arī produktu ar maziem daļiņu izmēriem <10 μm un šo daļiņu vienmērīgu sadalījumu, tāpēc nav nepieciešama papildus aktīvās vielas mikronizēšana. AFV, kas ir mazšķīstošas ūdenī, kā viena no kvalitātes kontroles prasībām ir izvirzīts mazs daļiņu izmērs, lai atvieglotu šīs vielas biopieejamību.

3.5. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfisms un pseidopolimorfisms

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu iegūšana.

Kopumā tika iegūtas četras kristāliskas nesolvatētas afobazola dihidrogēnhlorīda formas I, II, III, un IV, trīs hidrāti – H1, H2, H3, solvāts ar metanolu MS1 un nestehiometriskie solvāti S2 un S3.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfu I iegūst, kristalizējot afobazola dihidrogēnhlorīdu no absolūtā etanola, ņemot 10 mL šķīdinātāja uz 1 g vielas un iegūto produktu žāvējot 60°C temperatūrā. Karsējot polimorfu I paaugstinātā temperatūrā >80°C, iegūst formas I kristāliskajai struktūrai līdzīgu polimorfu II. Afobazola dihidrogēnhlorīdu suspendējot *n*-butanolā šķīdinātāja viršanas temperatūrā 0,5-1 stundu, ņemot 3 mL šķīdinātāja uz 1 g vielas, iegūst polimorfu IV.

Tā kā afobazola dihidrogēnhlorīds ir izteikti higroskopisks, to apstrādājot ar nelielu daudzumu ūdens un paraugam ļaujot izžūt gaisā, iegūst afobazola dihidrogēnhlorīda dihidrātu H3. Tīru 1,5-hidrātu H2 un monohidrātu H1 iegūst, izturot formu II 25°C temperatūrā 68-70% RM un 50°C temperatūrā 40-60% RM, attiecīgi. Izturēšanas laiks abos gadījumos ir 24 stundas.

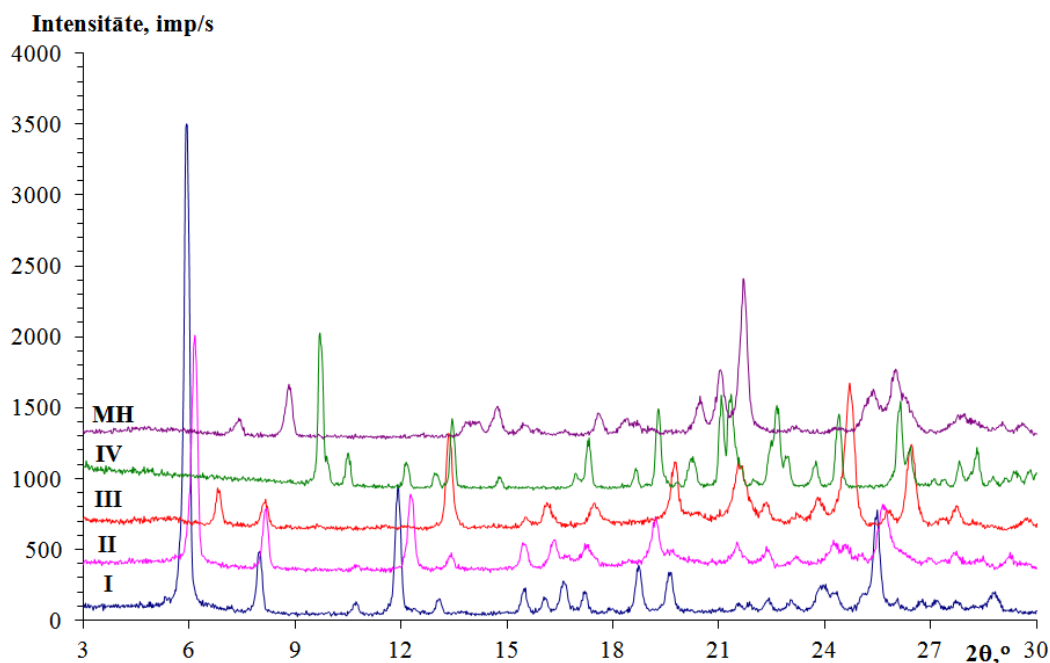
Afobazola dihidrogēnhlorīdu beržot sausā boksā (RM < 5%) piestā ar nelielu metanola daudzumu, līdz tas iztvaiko, iegūst metanola solvātu MS1 ar stehiometriju 1:1. Līdzīgi sausā boksā var iegūt nestehiometrisko solvātu S2, afobazola dihidrogēnhlorīdu beržot piestā ar nelielu *n*-propanola daudzumu, līdz šķīdinātājs iztvaiko. Bez tam S2 sausā boksā var iegūt arī ar citiem šķīdinātājiem, piemēram, spirtiem (absolūto etanolu, *izo*-propanolu, *n*-butanolu, *n*-pentanolu, *n*-heksanolu, *n*-heptanolu), acetonu, etilacetātu, tetrahidrofurānu, metilēnhlorīdu, hloroformu, heksānu, cikloheksānu, ksilolu, 1,4-dioksānu, kas norāda uz to, ka S2, visticamāk, ir nestehiometriskis solvāts. S3 solvātu iegūst, afobazola dihidrogēnhlorīdu suspendējot *n*-butanolā 90-100°C apmēram 0,5-1 stundu, ņemot 2-3 mL šķīdinātāja uz 1 g vielas. S3 solvāta iegūšanai var izmantot citus spirtu homologos, kuru alkilvirknē oglekļa atomu skaits ir lielāks par četri: *n*-pentanolā, *n*-heksanolā, *n*-heptanolā. Bez tam solvātu S3

iegūst afobazola dihidrogēnhlorīda kristalizācijā no *n*-butanola, ja suspensiju ātri silda līdz viršanai un karsto šķīdumu strauji atdziest. Ilgstoša karsēšana noved pie formas IV veidošanās, ko novēro kā afobazola dihidrogēnhlorīda iešķīšanu un nogulšņu kristalizēšanos dzidrājā šķīdumā pirms ir sasniegta *n*-butanola viršanas temperatūra.

Afobazola dihidrogēnhlorīda 1,5-hidrātu H2 karsējot 100°C temperatūrā 8-10 stundas, iegūst polimorfu III, kas ir stabils tikai sausā boksā, un laboratorijas apstākļos tas strauji pārvēršas par H2, kas liecina par tā izteikto higroskopiskumu. Karsējot monohidrātu H1 vai dihidrātu H3 paaugstinātā temperatūrā, iegūst praktiski rentgenamorfus paraugus.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfus un pseidopolimorfus pētījumos kā piemaisījumu ieguvām afobazola monohidrogēnhlorīdu MH. To iegūst, karsējot jebkuru afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko modifikāciju temperatūrās, kas augstākas par 90°C, aptuveni trīs dienas. Tā kā noteiktā MH kušanas temperatūra ir 158°C pretstatā citām afobazola dihidrogēnhlorīda kristāliskajām formām, kuru kušanas temperatūra ir 195-209°C intervālā, un MH karsējot radās no jebkuras afobazola dihidrogēnhlorīda formas, tas radīja aizdomas, ka afobazola dihidrogēnhlorīds paaugstinātā temperatūrā sadalās. Izvirzīto hipotēzi apstiprināja MH titrimetrijas analīze, kurās MH paraugu potenciometriski titrējām ar 0,1 M nātrija hidroksīda šķīdumu, jo noteiktais hlorūdeņraža saturs paraugā ir 10,6%, kas atbilst afobazola monohidrogēnhlorīdam, jo teorētiski aprēķinātais hlorūdeņraža saturs afobazola monohidrogēnhlorīdam ir 10,6%, bet afobazola dihidrogēnhlorīdam ir 19,2%.

Nesolvatētās formas. Kopumā identificētas četras jaunas, kristāliskas afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfās formas – I, II, III un IV. Visu afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatēto formu un monohidrogēnhlorīda rentgendifrakcijas ainu redzamas 3.47. attēlā, bet to rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.18. tabulā.



3.47. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatēto formu un monohidrogēnhlorīda rentgendifraktogrammas

3.18. tabula

Afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatēto formu un monohidrogēnhlorīda rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

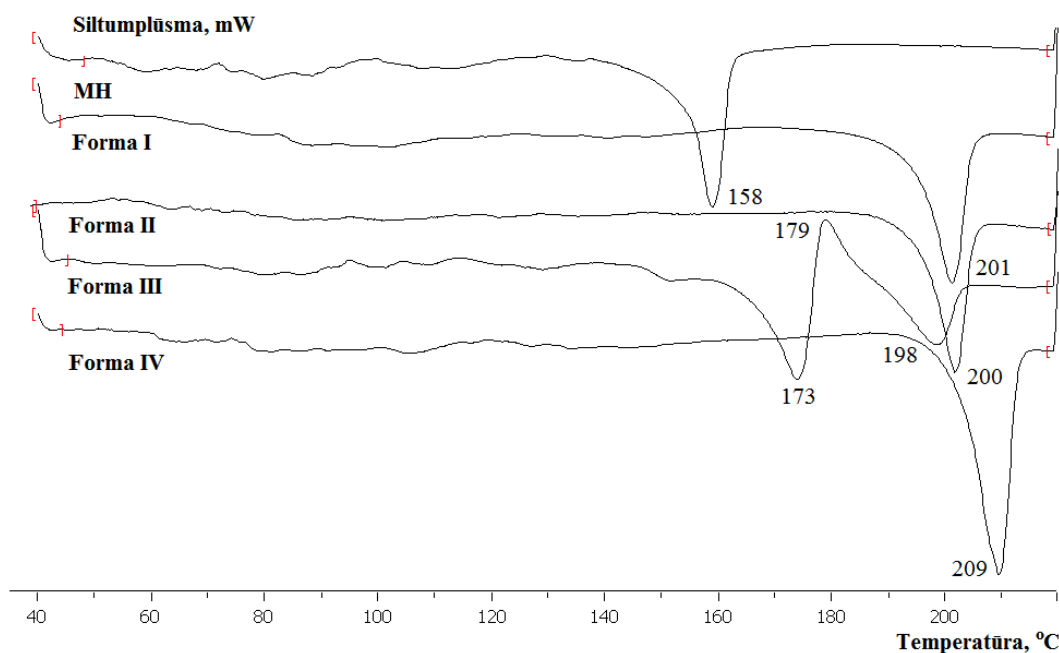
Forma I		Forma II		Forma III		Forma IV		MH	
2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %	2θ,°	Int., %
5,9	100	6,1	100	6,8	24	9,7	100	7,4	13
8,0	13	8,2	26	8,1	17	10,5	21	8,8	35
11,9	27	12,3	33	13,4	67	12,1	16	13,9	11
13,1	3	13,4	7	15,5	7	13,0	9	14,2	11
15,5	5	15,5	11	16,1	17	13,4	45	14,7	21
16,1	3	16,3	12	17,5	15	14,8	7	15,5	8
16,6	7	17,3	9	19,7	43	17,0	10	17,6	16
17,2	5	19,2	21	21,6	41	17,3	33	18,4	11
18,7	10	21,5	10	22,3	14	18,6	12	18,7	10
19,6	8	22,4	8	23,8	18	19,3	51	20,5	25
21,6	2	23,2	4	24,7	100	20,2	19	21,0	42
21,9	2	24,3	11	25,8	10	21,1	59	21,7	100
22,4	5	24,6	9	26,4	57	21,3	60	25,4	29
23,0	4	25,0	5	27,7	15	22,0	3	26,0	42
23,9	7	25,7	26	29,7	6	22,6	53	26,3	24
24,3	6	27,7	6			22,9	19	27,9	14
25,1	6	28,8	3			23,7	16	29,0	10
25,5	22	29,2	7			24,4	48	29,6	9
26,0	4					26,1	53		
26,7	4					26,4	24		
27,1	4					27,1	5		
27,7	4					27,4	4		

Forma I		Forma II		Forma III		Forma IV		MH	
2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %	2 θ , ^o	Int., %
28,8	6					27,8	16		
						28,3	25		
						28,7	5		
						29,1	4		
						29,4	7		
						29,8	5		

Kā redzams 3.47. attēlā, formai I un II ir līdzīgas rentgendifrakcijas ainas, tas ir, līdzīgs intensīvāko difrakcijas refleksu skaits un to intensitātes, īpaši izteikti tas ir difrakcijas leņķu intervālā no 3 līdz 20°, taču formai II refleksi ir nobīdīti lielāko leņķu virzienā. Karsējot formu I, tās difrakcijas refleksi pārbīdās formas II difrakcijas refleksu pozīciju virzienā, taču arī mākslīgi pagatavota abu šo formu maisījuma difrakcijas ainā difrakcijas refleksi atrodas starppozīcijās starp formas I un formas II difrakcijas refleksu pozīcijām, tāpēc bez monokristālu datiem nav iespējams pateikt, vai forma I un II ir viens un tas pats polimorfs ar nelielām atšķirībām režģa parametros un kristāliskajā struktūrā, vai tās ir divas dažādas polimorfās formas. Novērots, ka beržot forma II lēnām pārvēršas par formu I.

Veicot paliekošo šķīdinātāju analīzi formai I, noteikts, ka paraugi satur nelielu daudzumu etanola – vidēji trīs eksperimentu sērijā 0,004±0,001%, bet to ūdens saturs mainās no 0,7% līdz 2,8% un masas zudums – no 1,0% līdz 1,9% (TG līdz 120°C). Šāds mainīgs ūdens saturs formas I paraugā ir saistīts ar šīs formas higroskopiskumu, ko novēroja jau parauga analīzes laikā, jo, tā kā forma I piesaista gaisa mitrumu, sverot tā kļūst lipīga. Noteiktais formas II ūdens saturs ir 0,24%, bet masas zudums – 0,18% (trīs eksperimentu sērijā 0,34±0,16%, TG līdz 120°C). Tā kā formai II līdzīgi kā formai I novēro tieksmi uzņemt apkārtējā gaisa mitrumu, noteiktais ūdens daudzums ir saistīts ar higroskopiskā mitruma klātbūtni paraugā. Formai III ūdens saturs ir 0,97%, bet masas zudums – 0,2% (TG līdz 120°C). Ūdens saturs formas IV paraugā ir 0,16%, bet masas zudums – 0,5% (TG līdz 120°C). Zemais ūdens saturs norāda, ka forma IV ir nesolvatēta polimorfā forma un tā ir mazāk higroskopiska nekā forma I un forma II.

Afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatēto formu kušanas temperatūras ir redzamas 3.48. attēlā. Afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatētajām formām nav būtisku atšķirību to kušanas temperatūrās: formai I un II kušanas temperatūra ir 201°C un 200°C, attiecīgi, formai III – 169,5°C, bet formai IV – 209°C, savukārt afobazola monohidrogēnhlorīds kūst 158°C temperatūrā.



3.48. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda nesolvatēto formu un monohidrogēnhlorīda DSK līknes

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfa I DSK līknē redzams viens endotermisks signāls pie 201 °C. Tā kā forma I satur šķīdinātāja paliekas, kuras zaudējot tā pārvēršas par formu II, endotermiskais signāls atbilst formas II kušanas temperatūrai. Formas II un formas IV DSK līknēs redzams viens endotermisks signāls pie 200 un 209 °C, kas atbilst to kušanas temperatūrām. Formas III termogrammā redzama endoterma pie 173 °C, kas atbilst formas III kušanai, tam seko rekristalizācija par formu II – eksoterma ar maksimumu pie 179 °C, pēc tam – formas II kušanas endoterma ar minimumu pie 198 °C.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu stabilitāte un fāžu pārejas. Tā kā polimorfam IV ir augstākā kušanas temperatūra, ir skaidrs, ka šis polimorfs ir stabilākā forma augstās temperatūrās. Lai noteiktu stabilākos polimorfus zemākās temperatūrās, pagatavojām polimorfo formu maisījumus – formas II un III, formas II un IV, formas III un IV, un karsējām 90; 100 un 120 °C temperatūrā. Noteikts, ka zemākās temperatūrās par 80 °C afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu fāžu pārejas notiek lēni. Visos maisījumos, kas saturēja formu IV, karsējot jebkurā temperatūrā, pieauga formas IV saturs. Formas II un formas III maisījumā pieauga formas II saturs, bet noteikt precīzus polimorfo formu stabilitātes apgabalus nav iespējams, jo karsējot afobazola dihidrogēnhlorīds sadalās par afobazola monohidrogēnhlorīdu, kura daudzums, ja tas reiz ir radies, strauji pieaug karsēšanas eksperimenta laikā. Sausā gaisa atmosfērā (RM <5%) istabas temperatūrā forma III ir stabila, bet forma II laboratorijas gaisā ilgstošas glabāšanas apstākļos pārvēršas par formu I.

Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu I, II un IV higroskopiskuma pētījumu rezultāti apkopoti 3.19. tabulā; tā kā forma III ir stabila tikai zemā gaisa relatīvajā mitrumā, tai higroskopiskuma pētījumi netika veikti.

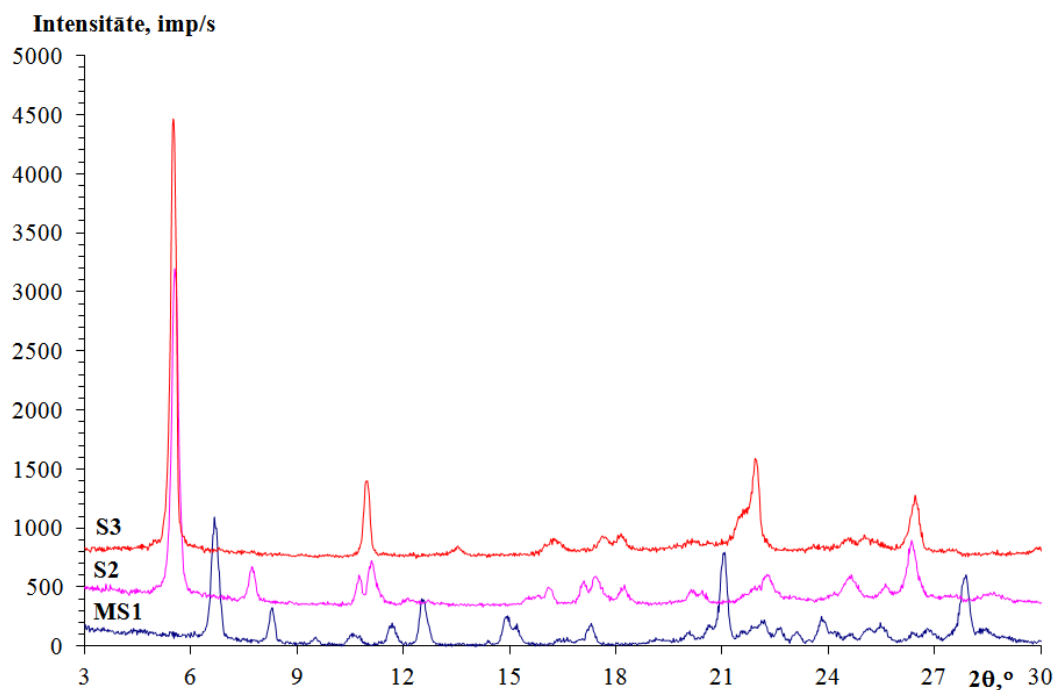
3.19. tabula.

**Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu higroskopiskums 22°C temperatūrā
24 stundu laikā**

RM, %	Masas pieaugums, %		
	Polimorfs I	Polimorfs II	Polimorfs IV
22	stabils	stabils	stabils
35-40	3,2	0,5	stabils
50-60 (4. st.)	14,1	7,0	stabils
50-60 (8. st.)	–	8,1	stabils
50-60 (24. st.)	–	–	2,9

Kā redzams 3.19. tabulā, afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfās formas I, II un IV ir stabilas 22 % gaisa relatīvajā mitrumā vismaz 24 stundas. Pētījumi 35-40% un 50-60% gaisa relatīvajā mitrumā 24 stundu laikā uzskatāmi parāda, lai gan forma I ir higroskopiskāka nekā formai II, tomēr tās jau 8 stundu laikā ir hidratējušās, kamēr forma IV ir stabila. Salīdzinoši tikai pēc 24 stundu izturēšanas 50-60% gaisa RM formai IV novēro masas pieaugumu par 2,9%, kamēr aprēķinātais ūdens daudzums afobazola dihidrogēnhlorīda monohidrātam ir 4,5%. Iegūtie rezultāti liecina, ka polimorfs IV ir ievērojami mazāk higroskopiska forma nekā pārējie polimorfi.

Afobazola dihidrogēnhlorīda solvāti. Ir iegūti un identificēti trīs jauni, kristāliski afobazola dihidrogēnhlorīda solvāti ar organiskajām molekulām – metanola solvāts MS1 un nestehiometriskie solvāti S2 un S3. To rentgendifrakcijas ainas ir redzamas 3.49. attēlā, bet rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.20. tabulā.



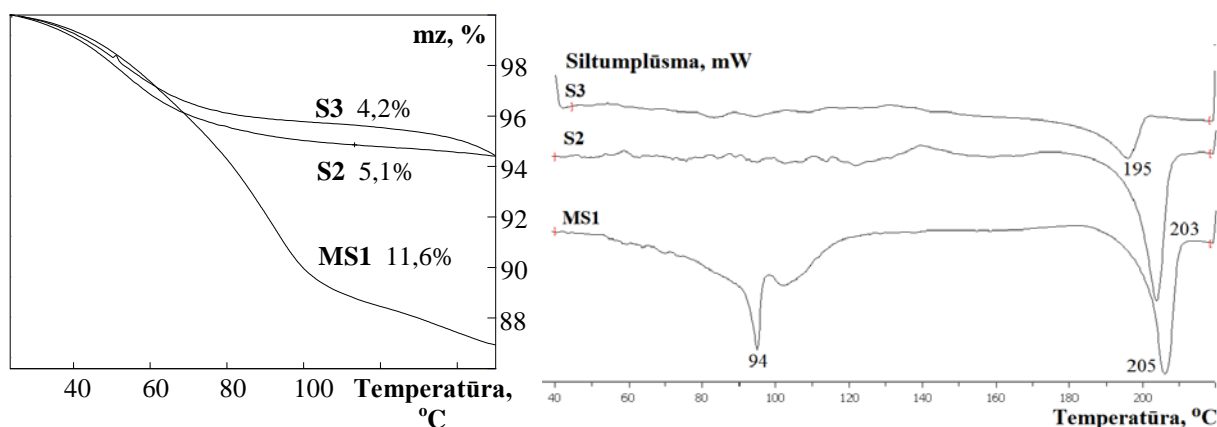
3.49. att. Afobazola dihidrogēnlorīda solvātu rentgendifraktogrammas

3.20. tabula

Afobazola dihidrogēnlorīda solvātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

MS1		S2		S3	
2θ, °	Int., %	2θ, °	Int., %	2θ, °	Int., %
6,7	100	5,5	100	5,5	100
8,3	29	7,7	11	11,0	17
9,5	6	10,8	9	13,5	2
10,6	10	11,1	13	16,2	3
11,7	18	16,1	5	17,7	3
12,6	37	17,1	7	18,1	4
14,9	23	17,4	8	20,2	2
15,2	17	18,2	6	21,5	8
17,3	18	20,1	4	22,0	21
20,1	10	20,4	4	24,6	3
20,6	15	22,2	8	25,0	3
21,0	74	24,6	7	26,4	13
22,2	18	25,6	5		
22,6	11	26,4	18		
23,1	8	28,6	2		
23,8	21				
24,6	7				
25,1	11				
25,5	15				
26,4	7				
26,8	11				
27,9	55				
28,4	11				

Afobazola dihidrogēnlorīda solvātu TG un DSK līknes ir redzamas 3.50. attēlā (abos attēlos forma S2 ir iegūta no *n*-propanola, bet forma S3 – no *n*-butanola).

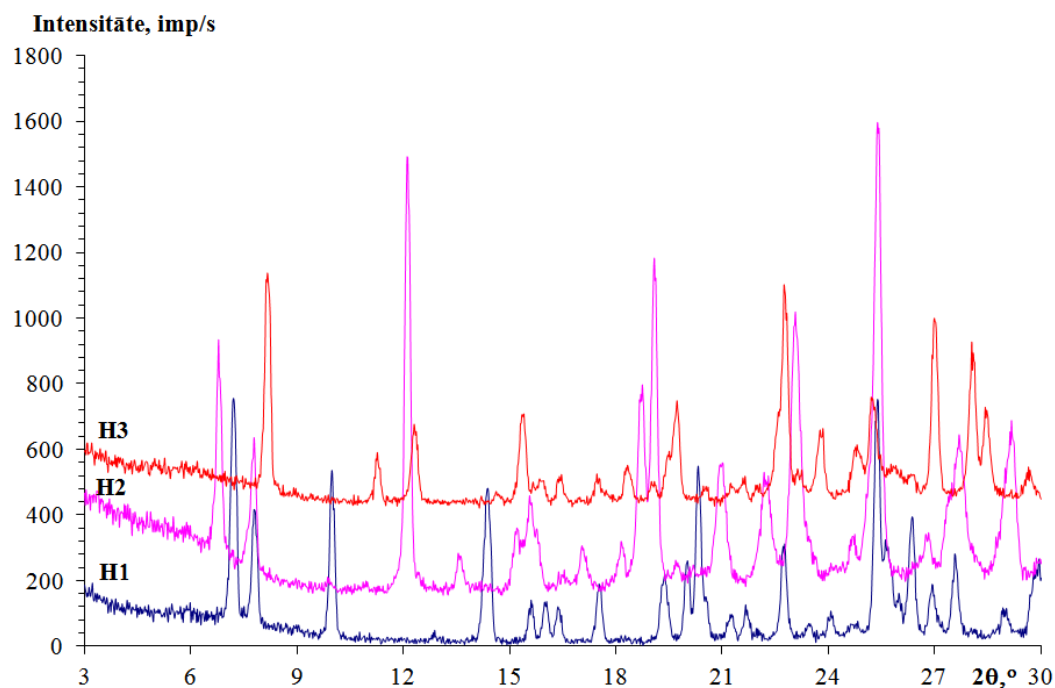


3.50. att. Afobazola dihidrogēnlorīda solvātu TG un DSK līknes

Noteiktais metanola saturs metanola solvātā MS1 ir 7,7%, bet ar TG metodi noteiktais masas zudums, karsējot līdz 125°C, ir 11,6%, teorētiski aprēķinātais metanola daudzums ir 7,8%, kas atbilst afobazola dihidrogēnlorīda metanola solvātam stehiometriskajā attiecībā 1:1. Solvātam S2 noteiktais ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā ir $1,2 \pm 0,2\%$, masas zudums – 5,1% (TG līdz 115°C), *n*-propanola saturs – 4,3%. Tā kā S2 novērojām higroskopiskumu, noteiktais ūdens saturs paraugā, visticamāk, ir higroskopiskais mitrums. Tā kā S2 veidošanos sausā boksā novērojām arī ar citiem šķīdinātājiem, tas liecina, ka S2 ir nestehiometrisks solvāts. Afobazola dihidrogēnlorīda solvātam S3 noteiktais ūdens saturs ir 2,0%, masas zudums – 4,2% (TG līdz 115°C), bet *n*-butanola saturs – $2,4 \pm 0,8\%$. Mainīgais *n*-butanola saturs, kā arī S3 kristalizācija no citiem spirtu homoloģiem, kuru alkilvirknē oglekļa atomu skaits ir lielāks par četri, norāda uz to, ka S3 ir nestehiometrisks solvāts.

Metanola solvāta MS1 DSK līknē redzamas divas endotermas. Pirmais signāls atbilst desolvatēšanai temperatūru intervālā 55-125°C, otrs signāls atbilst formas II kušanas temperatūrai pie 205°C. Solvātu S2 un S3 DSK līknē redzama viena endoterma pie 203 un 195°C, attiecīgi. Tā kā S2 un S3 ir nestehiometriski solvāti, karsējot tie zaudē šķīdinātāju un pārvēršas par formu II, tāpēc endotermiskais signāls atbilst formas II kušanas temperatūrai.

Afobazola dihidrogēnlorīda hidrāti. Kopumā ir iegūti trīs jauni, kristāliski afobazola dihidrogēnlorīda hidrāti – H1, H2, un H3; to difraktogrammas redzamas 3.51. attēlā, bet rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes ir apkopotas 3.21. tabulā.



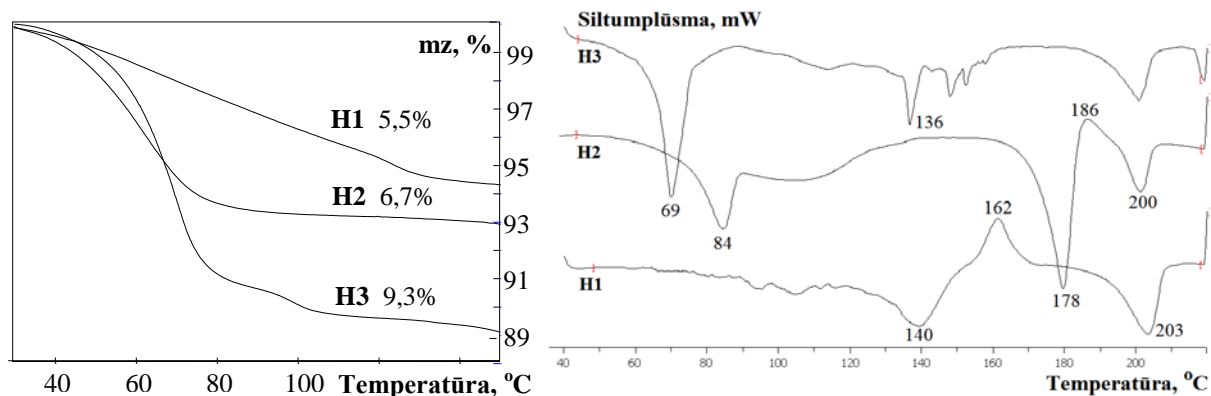
3.51. att. Afobazola dihidrogēnchlorīda hidrātu rentgendifraktogrammas

3.21. tabula

Afobazola dihidrogēnchlorīda hidrātu rentgendifrakcijas refleksu pozīcijas un relatīvās intensitātes

H1		H2		H3	
2θ, °	Int., %	2θ, °	Int., %	2θ, °	Int., %
7,2	95	6,8	48	8,2	100
7,8	49	7,8	30	11,3	22
10,0	71	12,1	95	12,3	35
14,4	65	13,6	8	15,4	40
15,6	18	15,2	14	15,9	9
16,0	17	15,6	21	16,4	11
16,4	15	16,5	4	17,5	12
17,5	25	17,1	9	18,3	16
19,4	28	18,2	10	19,0	7
20,0	33	18,7	44	19,4	20
20,3	74	19,1	72	19,7	45
21,2	10	21,0	26	21,6	9
21,7	14	22,2	22	22,0	6
22,7	39	23,1	59	22,8	95
23,4	6	24,7	9	23,2	11
24,0	11	25,4	100	23,8	30
25,4	100	26,8	9	24,8	22
25,7	37	27,40	19	25,2	44
26,4	50	27,7	31	26,3	8
26,9	21	29,2	35	27,0	80
27,6	35	30,4	15	28,1	69
29,0	10	31,3	10	28,4	39
29,8	11	32,1	12	29,6	11
		33,8	10		
		37,7	8		

Hidratācijas pakāpe katrai kristāliskajai formai tika noteikta ar Karla-Fišera titrimetrijas un TG metodi. Tika noteikts, ka H1 ir monohidrāts, H2 ir 1,5-hidrāts, bet H3 ir dihidrāts (skat. 3.52. att.).



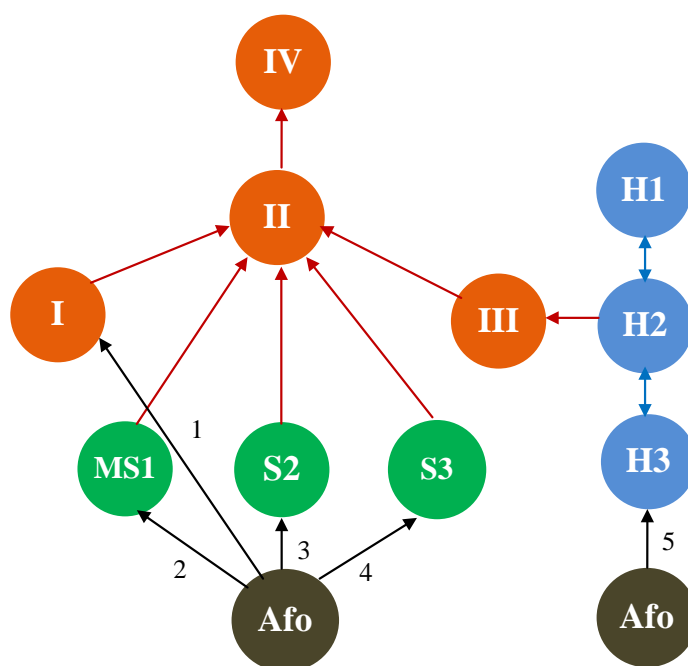
3.52. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātu TG un DSK līknes

Monohidrātam H1 noteiktais ūdens saturs ir 5,6%, bet ar TG analīzi noteiktais masas zudums, karsējot līdz 130°C, ir 5,5%, teorētiski aprēķinātais ūdens daudzums ir 4,5%. 1,5-Hidrātam H2 noteiktais ūdens saturs ir 7,6%, bet masas zudums – 6,7% (TG līdz 150°C), teorētiski aprēķinātais ūdens daudzums ir 6,6%. Afobazola dihidrogēnhlorīda dihidrātam H3 ūdens saturs trīs eksperimentu sērijā ir $10,1 \pm 0,6\%$, bet masas zudums – 9,3% (trīs eksperimentu sērijā $8,0 \pm 1,2\%$, TG līdz 150°C), teorētiski aprēķinātais ūdens daudzums ir 8,7%. Palielinātais ūdens saturs paraugos liecina par to higroskopiskumu. Jāpiezīmē, ka afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātiem ir sarežģīti noteikt masas zudumu, jo karsējot paraugiem nepārtraukti samazinās ūdens saturs, līdz tie dehidrochlorējas.

Kā redzams 3.52. attēlā, monohidrāta DSK līknē redzama plata endoterma 60-150°C intervālā, kas atbilst tā dehidratācijai. Dehidratējoties veidojas rentgenamorfa fāze (uzņemot H1 paraugam DSK termogrammu līdz 135°C un iegūtajam paraugam veicot rentgenfāžu analīzi, noteikts, ka veidojas rentgenamorfa fāze), kas rekrystalizējas par formu II, par ko liecina eksotermiskais signāls ar maksimumu pie 162°C (uzņemot H1 paraugam DSK termogrammu līdz 145°C un iegūtajam paraugam uzņemot rentgendifraktogrammu, noteikts, ka veidojas forma II), kam seko formas II kušanas endoterma pie 203°C, attiecīgi. 1,5-Hidrāta H2 DSK līknē redzama plata endoterma 50-140°C intervālā, kas atbilst dehidratācijai, kā rezultātā iegūst formu III. Tam seko endoterma pie 178°C, kas atbilst formas III kušanai. Kūstot forma III rekrystalizējas par formu II, par ko liecina eksoterma ar maksimumu pie 186°C (uzņemot formas III paraugam DSK termogrammu līdz 185°C un iegūtajam paraugam uzņemot rentgendifraktogrammu, noteikts, ka veidojas forma II), tālāk seko formas II kušanas endoterma pie 200,5°C. Dihidrāta H3 DSK līknē redzama endoterma 50-85°C intervālā, kas atbilst dehidratācijai. Šajā laikā veidojas rentgenamorfa fāze un neliels daudzums MH

(uzņemot H3 paraugam DSK termogrammu līdz 110°C un 135°C un iegūtajam paraugam uzņemot rentgendifraktogrammu, noteikts, ka veidojas rentgenamorfa fāze un dažkārt arī neliels daudzums MH). Tam seko endoterma ar minimumu pie 136°C, kas norāda uz rentgenamorfās fāzes kušanu. Atsevišķos eksperimentos pēc rentgenamorfās fāzes kušanas seko rekristalizācija par formu II pie ~170°C (uzņemot H3 paraugam DSK termogrammu līdz 170°C un iegūtajam paraugam uzņemot rentgendifraktogrammu, noteikts, ka veidojas forma II) un formas II kušana pie 200°C.

3.53. attēlā grafiski apkopotas afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu savstarpējās fāžu pārejas.



3.53. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu savstarpējās fāžu pārejas. Apzīmējumi: → paaugstinātā temperatūrā; → noteiktā, mainīgā gaisa relatīvajā mitrumā; 1 – afobazola dihidrogēnhlorīdu kristalizē no absolūtā etanola; 2 – afobazola dihidrogēnhlorīdu apstrādā ar metanolu RM <5% un iztvaicē šķīdinātāju; 3 – afobazola dihidrogēnhlorīdu apstrādā ar absolūto etanolu RM <5% un iztvaicē šķīdinātāju; 4 – afobazola dihidrogēnhlorīdu suspendē *n*-butanolā paaugstinātā temperatūrā; 5 – afobazola dihidrogēnhlorīdu apstrādā ar ūdeni

Afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātu stabilitāte un fāžu pārejas. Lai novērtētu afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātu stabilitāti, polimorfo formu I un hidrātus izturējām kontrolētā gaisa relatīvajā mitrumā 25; 40; 50; 60; 70 un 80°C temperatūrās.

25°C temperatūrā 6,3-33% relatīvajā mitrumā stabila ir afobazola dihidrogēnhlorīda forma I. Palielinoties gaisa mitrumam virs 40%, tā pārvēršas par monohidrātu H1, bet virs

61% – par 1,5-hidrātu H2, kamēr 85% gaisa relatīvajā mitrumā – par dihidrātu H3. Relatīvajā mitrumā virs 86% novēro kondensāciju uz parauga virsmas.

40°C temperatūrā relatīvajā mitrumā 6,3-20% novēro formas I pāreju par formu II. 37% RM forma I pārvēršas par H1 un formas IV maisījumu, no kurām stabilākā šajos apstākļos ir forma IV. 55% RM forma I pārvēršas par H1 un formas III maisījumu, kas tālāk pārvēršas par formu III. Formu maisījumu H1 un IV, kā arī H1 un III rašanās liecina par to, ka dotie eksperimentālie apstākļi ir tuvu šo polimorfo formu līdzsvaram un monohidrāts H1 šajos apstākļos ir metastabila forma. Tīrs monohidrāts H1 ir stabils 20-55% RM. Zemā gaisa relatīvajā mitrumā H1 dehidratēšanos nenovēro. 71% RM novēro kondensāciju uz parauga virsmas.

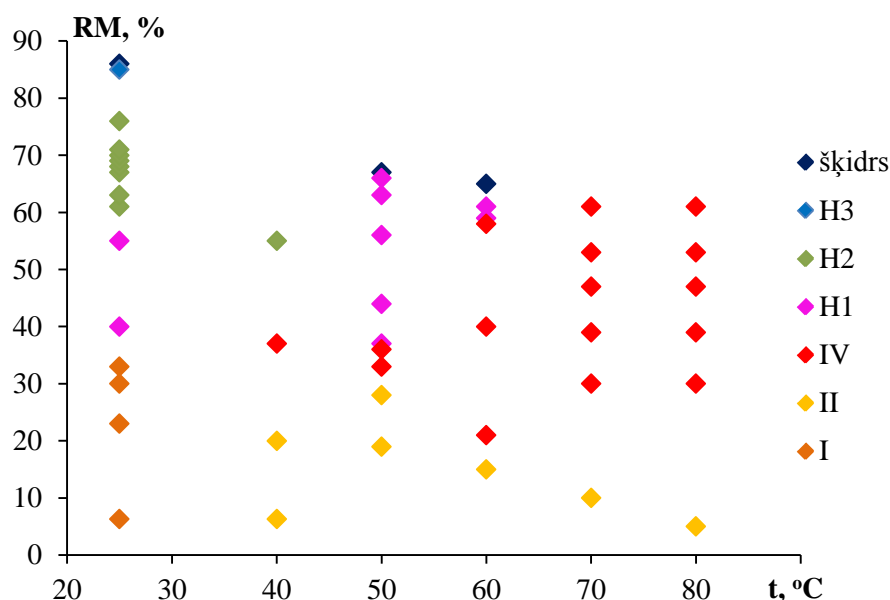
50°C temperatūrā relatīvajā mitrumā 6,3-28% forma I pāriet par formu II. 33-36% RM forma I pārvēršas par polimorfu IV. Savukārt 37-66% relatīvajā mitrumā forma I piesaista ūdeni un veido afobazola dihidrogēnhlorīda monohidrātu H1. 67% RM novēro kondensēšanos uz parauga virsmas.

60°C temperatūrā relatīvajā mitrumā 6,3-15% forma I pārvēršas par formu II, bet 21-58% RM – par formu II un formu IV maisījumu, no kurām stabilāka ir forma IV. 59-61% RM veidojas monohidrāts H1. 65% RM novēro parauga kondensēšanos uz parauga virsmas. Tīrs monohidrāts H1 ir stabils 21-61% RM.

70°C temperatūrā 10 % RM forma I pārvēršas par stabilāko polimorfo formu II. 30-61% RM rodas forma IV. Tīrs monohidrāts H1 21-53% RM ir stabils un fāžu pāreja par citām formām izvēlētajos apstākļos nav novērota. Samazinoties gaisa relatīvajam mitrumam, H1 refleksu intensitāte samazinās, kas liecina par amorfās fāzes rašanos. 63% RM novēro parauga kondensēšanos uz parauga virsmas.

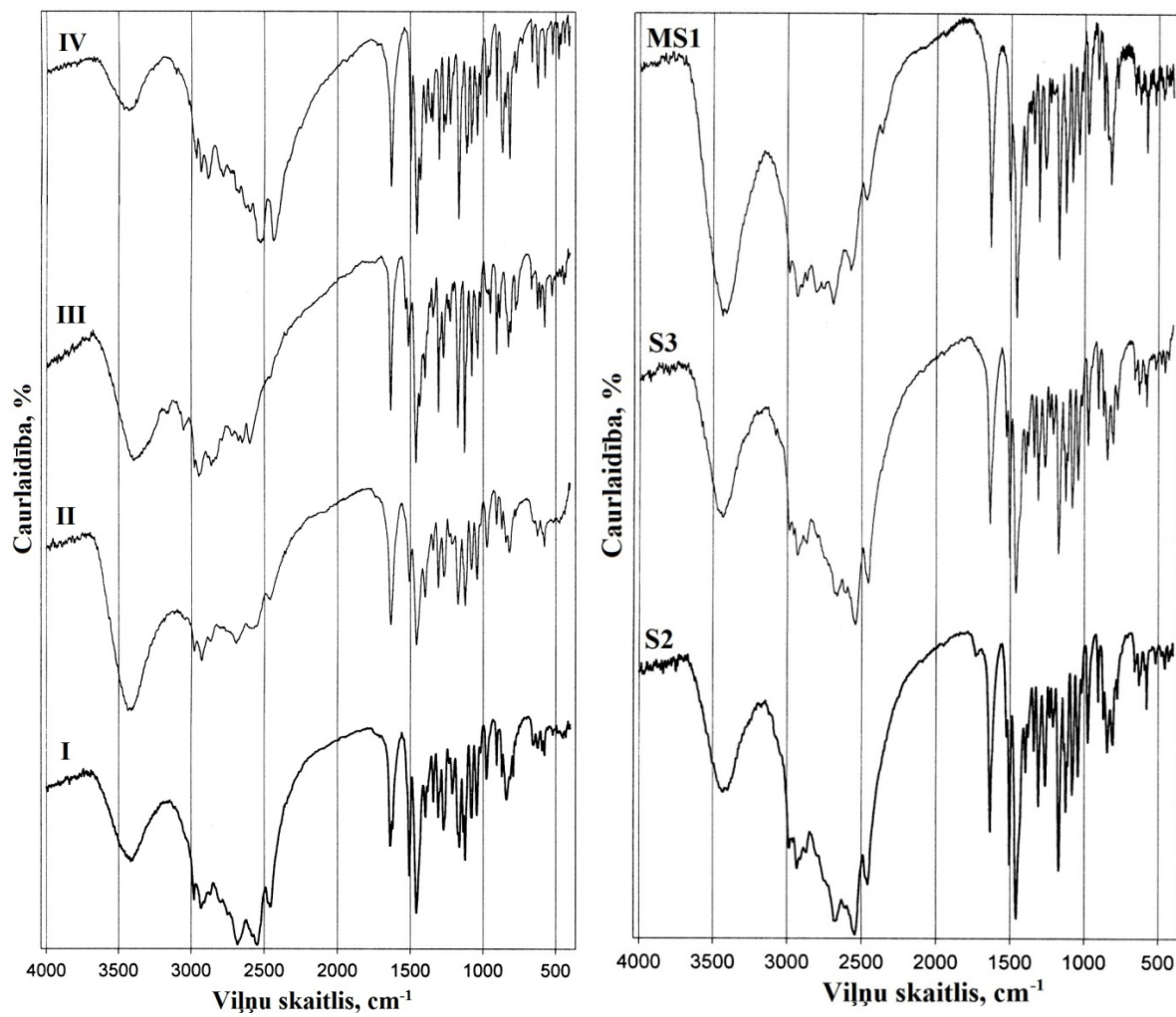
80°C temperatūrā 5% RM forma I pārvēršas par formu II. Palielinot RM virs 30%, forma I pārvēršas formu IV. Tīrs monohidrāts H1 ir stabils 21-53% RM. Samazinot gaisa relatīvo mitrumu, H1 refleksu intensitāte samazinās, kas liecina par amorfās fāzes rašanos. 63% RM novēro parauga kondensēšanos uz parauga virsmas.

Afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte atkarībā no gaisa relatīvā mitruma un temperatūras grafiski attēlota 3.54. attēlā.

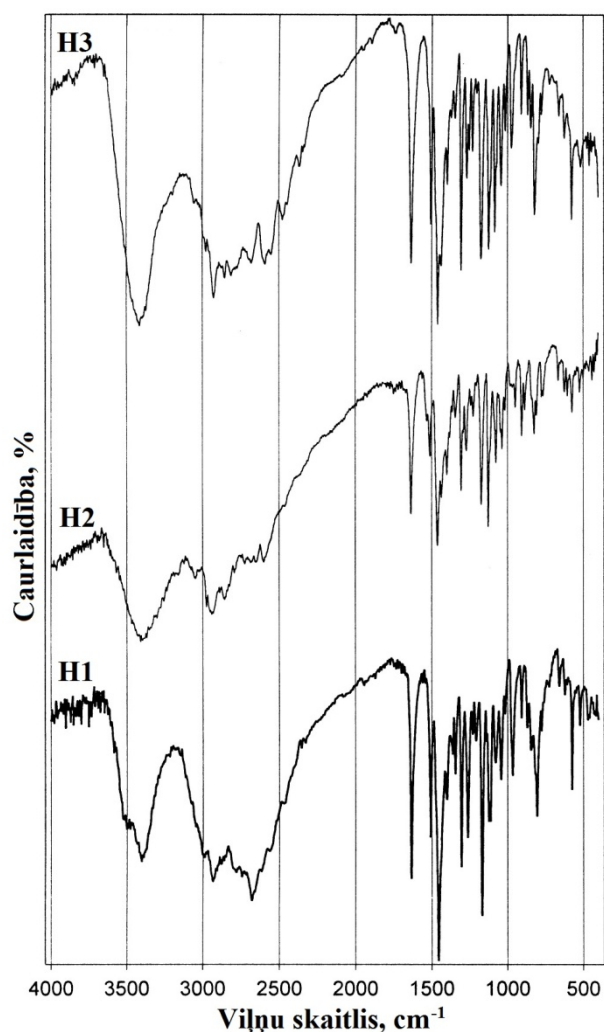


3.54. att. Afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu stabilitāte atkarībā no temperatūras un gaisa relatīvā mitruma

Afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu infrasarkanā spektru analīze. Afobazola dihidrogēnhlorīda kristālisko formu spektros ir redzamas N-H saites deformācijas svārstības kā plata absorbcijas josla 3400-3430 cm^{-1} apgalā. Afobazola dihidrogēnhlorīda hidrātiem H1, H2 un H3 apgalā no 3200 līdz 3600 cm^{-1} (plata josla) redzamas ūdens molekulas O-H grupas deformācijas svārstības, un tās pārklājas ar N-H saites svārstībām. Alifātisko C-H saišu asimetriskās valences svārstības novērojamas kā plata absorbcijas josla 2930-2970 cm^{-1} apgalā. N-H saites deformācijas svārstības novērojamas šaurā absorbcijas joslas apgalā 1630-1640 cm^{-1} . Aromātiskā benzola gredzena C=C saišu deformācijas svārstības redzamas absorbcijas joslas apgalā 1500-1510 cm^{-1} . Alifātiskās C-H saites deformācijas svārstības redzamas kā plata absorbcijas josla apgalā 1300-1460 cm^{-1} . Ar-O-Alk saites svārstības redzamas absorbcijas joslas apgalā 1040-1180 cm^{-1} . Spēcīgas C-H aromātiskās saites valences svārstības redzamas absorbcijas joslas apgalā 810-840 cm^{-1} (skat. 3.55-3.56. att.).



3.55. att. Afobazola dihidrogēnchlorīda polimorfo formu un solvātu IS absorbcijas spektri (KBr)



3.56. att. Afobazola dihidrogēnchlorīda hidrātu IS absorbcijas spektri (KBr)

Tādējādi perspektīvākās afobazola dihidrogēnchlorīda polimorfās formas rūpnieciskai ražošanai ir forma II un forma IV. Tā kā forma IV ir termodinamiski stabilākā fāze, tai, salīdzinot ar citām afobazola dihidrogēnchlorīda kristāliskajām formām, ir novērota mazāka tieksme hidratēties, kas ražošanā atvieglo substances iegūšanu un samazina fāžu pāreju risku produkta uzglabāšanas laikā.

Pimobendāna un afobazola dihidrogēnchlorīda pētījumos iegūtie rezultāti apstiprina, ka daudzas kristāliskās formas, tajā skaitā hidrātus, veidojošām AFV ir ierobežotas fāžu pāreju kinētikas pētīšanas iespējas, un ir iespējams novērtēt tikai relatīvo fāžu stabilitāti, jo divu formu maisījumā bieži kristalizējas trešā polimorfā forma vai veidojas hidrāti. Tāpat iegūtie rezultāti liecina, ka AFV, kuru molekulas satur vairākus heteroatomus, piemēram, sešus kā tas ir pimobendāna un afobazola dihidrogēnchlorīda gadījumā, tiek atrastas ievērojami vairāk dažādas kristāliskās formas, jo šo atomu nedalītie elektronu pāri var iesaistīties ūdeņražu saišu

veidošanā Turklāt telpiski lielām molekulām pastāv lielāka iespēja veidot kanāla tipa kristāliskās struktūras, kas, savukārt, ļauj veidoties izostrukturālajiem pseidopolimorfēm.

Pēdējais posms AFV ražošanas ciklā ir produkta iepakojšana un piemērota iepakojuma izvēle, lai nodrošinātu drošu AFV glabāšanu un transportēšanu. Higroskopiskas vielas iepakojuma noteikta, kontrolēta gaisa relatīvā mitruma apstākļos alumīnija folijā ar tajā ievietotām silikagela paciņām, lai iepakojumā uzturētu nemainīgu gaisa relatīvo mitrumu. Darbā pētīto AFV polimorfo formu iepakojšanas apstākļi un drošas glabāšanas nosacījumi temperatūru intervālā līdz 40°C ir apkopoti 3.21. tabulā.

3.21. tabula

Tegafūra, CDCA, pimobendāna un afobazola dihidrogēnhlorīda polimorfo formu iepakojšanas apstākļi un nosacījumi to drošai glabāšanai temperatūru intervālā līdz 40°C

AFV polimorfā forma	Temp., °C	RM, %	Piemaisījumi	Secinājumi	
Tegafūrs	α	<34°C	0-75	nesatur β	ražo komerciāli
	α	>34°C	0-75		ražo komerciāli
	β	<34°C	0-75		ražo komerciāli
	β	>34°C	0-75	nesatur α	ražo komerciāli
	γ		0-75	nesatur α, β	netehnoloģiska iegūšanas metode
CDCA	I		0-75		piemērota ražošanai
	III		0-75		piemērota ražošanai
Pimobendāns	A*		0-75		piemērota ražošanai
	B		<5	nesatur A	netehnoloģiska iegūšanas metode
	C		<5		higroskopiska forma
	D		0-75	nesatur A	netehnoloģiska iegūšanas metode
	G_t		<5		higroskopiska forma
Afobazola dihidrogēnhlorīds	I		<20		nestabila forma
	II*		<20		piemērota ražošanai
	III		<5		higroskopiska forma
	IV*		<40		piemērota ražošanai

* - iepakojuma alumīnija folijā ar silikagela paciņām (Multisorb Technologies, ASV)

SECINĀJUMI

1. Izstrādāta pulvera rentgendifraktometriskā analīzes metode fāžu satura kvantificēšanai α un β tegafūra maisījumā; pēc lineārās regresijas analīzes rezultātiem metodes noteikšanas kļūda nepārsniedz 2-3%.
2. Izstrādāta jutīga, puskvantitatīva rentgendifraktometriskā analīzes metode termodinamiski stabilās polimorfās formas mazu daudzumu (0,005%-1,0%) piemaisījumu noteikšanai metastabilajā modifikācijā, kas ļauj veikt mērījumus ar 1,5% standartnovirzi.
3. Fāžu pāreja nenotiek līdz galam, ja metastabilās polimorfās formas pārejas par stabilāko formu iniciēšanai nepieciešami kristālu aizmetņi, jo tikai sīkgraudainiem metastabilās modifikācijas kristāliem piemīt pietiekami negatīvas Gibbsa enerģijas izmaiņas, lai notiktu fāžu pāreja.
4. Divu polimorfo formu fāžu pāreju limitē molekulu desorbcija no nestabilākās fāzes kristāliem. Fāžu pāreju ātrums, ko kvantitatīvi raksturo ātruma konstantes, ir atkarīgs no šo fāžu dispersitātes – lielāku fāžu pāreju ātrumu nodrošina mazāki daļiņu izmēri nestabilākajai polimorfajai formai.
5. Izmantotas trīs metodes tegafūra polimorfo formu līdzsvara temperatūras noteikšanai. Ar šķīdības metodi noteiktā tegafūra α un β kristālisko formu līdzsvara temperatūra ir 34°C. Ar karsēšanas metodi, stimulējot fāžu pāreju ar šķīdinātāja piedevu, noteiktā tegafūra α un β kristālisko modifikāciju līdzsvara temperatūra ir 39,5±0,5°C, bet α un γ kristālisko modifikāciju līdzsvara temperatūra ir 135-140°C intervālā. Izmantojot fāžu Gibbsa enerģijas – temperatūras lineārās diagrammas, aprēķināta β un γ tegafūra termodinamiskā līdzsvara temperatūra, zinot šo polimorfo formu līdzsvara temperatūras ar α formu, kā arī visu trīs kristālisko modifikāciju kušanas temperatūras: aprēķinātā tegafūra β un γ formu līdzsvara temperatūra ir 72°C.
6. Fāžu pārejas ātrumu starp hidrātus neveidojošām polimorfajām formām būtiski ietekmē relatīvais mitrums – relatīvā mitruma pieaugums gaisā no 10 līdz 80% 50°C temperatūrā palielina α un β tegafūra fāžu pārejas ātruma konstanti sešdesmit reizes.
7. Solvātus neveidojošo šķīdinātāju tvaika klātbūtne būtiski ietekmē tegafūra α un β formu fāžu pāreju gan vienas, gan otras formas termodinamiskās stabilitātes apstākļos. Šķīdinātāja: metanola, *n*-propanola, *n*-butanola, tvaika parciālspiediena intervālā no 20 līdz 80% fāžu pārejas ātruma konstante praktiski nemainās, bet pieaug fāžu pārvēršanās pakāpe: 25°C temperatūrā α formas pārejai par β formu attiecīgi 12-65%,

38-63% un 27-54%, bet 50°C temperatūrā β formas pārejai par α formu attiecīgi 33-100%, 43-100% un 58-100%. Spirtu homologu rindā: metanols, *n*-propanols, *n*-butanols, tegafūra α un β formu fāžu pārejas ātruma konstante samazinās: 25°C temperatūrā attiecīgi $0,070 \pm 0,02$ dienas⁻¹, $0,063 \pm 0,002$ dienas⁻¹ un $0,0190 \pm 0,0003$ dienas⁻¹, bet 50°C temperatūrā attiecīgi $0,447 \pm 0,06$ dienas⁻¹, $0,40 \pm 0,03$ dienas⁻¹ un $0,221 \pm 0,007$ dienas⁻¹.

8. Noteikts, ka fāžu pārvēršanās pakāpes atkarība no relatīvā mitruma sakrīt ar polimolekulārās absorbcijas izotermu ar iespējamu kapilārās kondensācijas efektu, kas liecina par korelāciju starp fāžu pārvēršanās pakāpes un fāžu pārejas ātruma konstantes atkarību no absorbcijas.
9. Izstrādāts henodezoksiholskābes formas I veidošanās kinētiskais modelis, kas ietver piesējuma kristālu trīsdimensionālu augšanu, ko raksturo konstante *p*, fāžu pārejas ātruma proporcionalitāti formas I kristālu virsmas laukumam, amorfās fāzes virsmas laukuma izmaiņas ietekmes izteikšanu ar empīrisku pakāpes rādītāju *q* un nepilnīgu amorfās fāzes pāreju par formu I ar tās atlikumu $\omega_{A,\infty}$. Šādu fāžu pāreju apraksta analītiski neatrisināms diferenciālvienādojums
$$\frac{d\omega_I}{dt} = k_2 \omega_I^p \cdot (1 - \omega_{III} - \omega_I - \omega_{A,\infty})^q.$$
 Lietojot šī diferenciālvienādojuma atrisināšanai Runge-Kuttes metodi un kombinējot to ar daudzparametru optimizācijas metodi, iegūto eksperimentālo rezultātu un aprēķinu sakrītības vidējā kvadrātiskā novirze ir zem 2%.
10. Pierādīts, ka daudzas kristāliskās formas, tajā skaitā hidrātus, veidojošām aktīvajām farmaceitiskajām vielām ir ierobežotas fāžu pāreju kinētikas pētīšanas iespējas, un ir iespējams novērtēt tikai relatīvo fāžu stabilitāti.
11. Noteikts, ka pimobendāns veido piecas kristāliskas nesolvatētas formas A, B, C, D un G_t, amorfu nesolvatēto fāzi E, četrus hidrātus – monohidrātus H1 un H2, 0,5-hidrātu H3, trihidrātu H4, kā arī solvātu ar metanolu MS1, 0,5-solvātu ar metanolu MS2, solvātu ar 1,4-dioksānu (DS), nestehiometriskos izostrukturālos solvātus ar toluolu, cikloheksānu, acetonu, 1,4-dioksānu un etilacetātu (G). Konstatēts, ka pimobendāna forma G_t ir solvāta G izostrukturālais desolvāts.
12. Noteikts, ka pimobendāna polimorfs A ir termodinamiski stabilākā forma, kam stabilitātes samazināšanās secībā seko polimorfī D, B un C. Amorfā fāze E, absorbējot gaisa mitrumu, pārvēršas par H1, bet polimorfs C hidratējas par H3, savukārt desolvatētais solvāts G_t absorbē gaisa mitrumu bez izmaiņām tā kristāliskajā struktūrā. Hidrāti H1 un H2 ir stabili jebkādā gaisa relatīvajā mitrumā, bet H4 pārvēršas par H1. Metanola 0,5-solvāts MS2, absorbējot ūdeni, pārvēršas par 0,5-hidrātu H3, bet metanola

solvāts – par hidrātu H1 un H2, savukārt nestehiometriskie izostrukturālais solvāts G zaudē šķīdinātāju bez izmaiņām tā kristāliskajā struktūrā. 1,4-dioksāna solvāts DS ir stabils laboratorijas apstākļos.

13. Izstrādāta un patentēta rūpnieciskai ražošanai pimobendāna polimorfās formas A iegūšanas metode, kuras pamatā ir 1,4-dioksāna solvāta suspendēšana virstošā toluolā, kas ļauj iegūt ne tikai termodinamiski stabilāko formu A, bet arī produktu ar maziem daļiņu izmēriem $<10\ \mu\text{m}$ un šo daļiņu vienmērīgu sadalījumu.
14. Afobazola dihidrogēnhlorīds var veidot četras kristāliskas nesolvatētas formas I, II, III, un IV, trīs hidrātus – monohidrātu H1, 1,5-hidrātu H2, dihidrātu H3, stehiometrisku solvātu ar metanolu MS1, nestehiometrisku solvātu ar spirtiem, acetonu, etilacetātu, tetrahidrofurānu, metilēnhlorīdu, hloroformu, heksānu, cikloheksānu, ksilolu, 1,4-dioksānu (S2) un nestehiometrisku solvātu ar normālajiem spirtiem, kuru alkilvirknē ir vismaz četri oglekļa atomi (S3).
15. Karsējot afobazola dihidrogēnhlorīdu paaugstinātā temperatūrā ($>90^\circ\text{C}$), tas sadalās par afobazola monohidrogēnhlorīdu. Noteikts, ka termodinamiski stabilākā ir forma IV, tad forma II, kam seko forma I un III. Polimorfs IV ir vismazāk higroskopiskā forma – tā ir stabila gaisa relatīvajā mitrumā līdz 40%, kamēr forma I un II hidratējas jau 35-40% relatīvajā mitrumā. Forma III ir stabila gaisa relatīvajā mitrumā zem 5%.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Miller, G.** Manufacturing Role Evolves with Pharmaceutical Business. *Pharmaceutical Technology*, 2003, vol. 27, N 7, pp. 20, 22, 104.
2. **Abboud, L., Hensley, S.** New prescription for drug makers: update the plants. *Wall Street Journal*, 2003, 3/9/2003, pp. 3-9.
3. **Basu, P., Joglekar, G., Rai, S., Suresh, P., Vernon, J.** Analysis of Manufacturing Costs in Pharmaceutical Companies. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2008, vol. 3, N 1, pp. 30-40.
4. **Wunderlich, B.** A classification of molecules, phases, and transitions as recognized by thermal analysis. *Thermochimica Acta*, 1999, vol. 340-341, pp. 37-52.
5. **Tilly, R.J.D.** *Understanding solids: The science of materials*. Chichester, UK: John-Wiley & Sons, Ltd., 2005, pp. 61-108.
6. **Attwood, D.** Microemulsions. **In:** *Colloidal Drug delivery Systems*. Ed. by Kreuter, J., New York: Marcel Dekker, 1994, pp. 31.
7. **Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G.** *Polymorphs, solid-state chemistry of drugs*. West Lafayette: SSCI, Inc., 1999, pp. 143-231.
8. **Grant, D.W.J.** Theory and origin of polymorphism in polymorphism in pharmaceutical solids. **In:** *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 1-33.
9. **Vippagunta, S.R., Brittain, H.G., Grant, D.J.W.** Crystalline Solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 3-26.
10. **Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J.A., Zaworotko, M.J.** Pharmaceutical co-crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 95, pp. 499-516.
11. **Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G.** *Hydrates and solvates. Solid-state chemistry of drugs*. 2nd Edition, West Lafayette, Indiana: SSCI, Inc., 1999, p. 366.
12. **Morris, K.R.** Structural aspects of hydrates and solvates. **In:** *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 125-181.
13. **Hancock, B.C., Zografi, G.** Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997, vol. 86, pp.1-12.
14. **Yu, L.** Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterisation and stabilisation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 27-42.
15. **Kaushal, A.M., Gupta, P., Bansal, A.K.** Amorphous drug delivery systems: molecular aspects, design and performance. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2004, vol. 21, pp. 133-193.
16. **Hancock, B.C., Parks, M.** What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*, 2000, vol. 17, pp. 397-404.
17. **Threlfall, T.L.** Analysis of organic polymorphs. A review. *Analyst*, 1995, vol. 120, pp. 2435-2460.
18. **Brittain, H.G., Grant, D.J.W.** Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. **In:** *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 279-325.
19. **Nichols, G., Framton, C.S.** Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, vol. 87, pp. 684-693.

20. **Byrn, S.R., Xu, W., Newman, A.W.** Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 115-136.
21. **Burger, A., Ramberger, R.** On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. Theory of thermodynamic rules. *Mikrochimica Acta [Wein]*, 1979, vol. II, pp. 259-271.
22. **Yu, L., Reutzel, S.M., Stephenson, G.A.** Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Scientia Pharmaceutica*, 1998, vol. I, pp. 118-119.
23. **Giron, D.** Polymorphs: thermodynamic and kinetic factors to be considered in chemical development. Part 1. *American Pharmaceutical Review*, 2005, vol. 8, pp. 32-37.
24. **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 Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 91-114.
25. **Cardew, P.T., Davey, R.J.** The kinetics of solvent-mediated phase transformations. Proceedings of the Royal Society of London. Series A. *Mathematical and Physical Sciences*, 1985, vol. 398, pp. 415-428.
26. **Matsumoto, T., Kaneniwa, N., Higuchi, S., Otsuka, M.** Effects of temperature and pressure during compression on the polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1991, vol. 43, pp. 74-78.
27. **Bauer-Brandl, A.** Polymorphic transitions of cimetidine during manufacture of solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, vol. 140, pp. 195-206.
28. **Davis, T.D., Morris, K.R., Huang, H., Peck, G.E., Stowell, J.G., Eisenhauer, B.J., Hilden, J.L., Gibson, D., Byrn, S.R.** In situ monitoring of wet granulation using online X-ray powder diffraction. *Pharmaceutical Research*, 2003, vol. 20, pp. 1851-1857.
29. **Otsuka, M., Kato, F., Matsuda, Y.** Effect of temperature and kneading solution on polymorphic transformation of mefenamic acid during granulation. *Solid State Ionics*, 2004, vol. 172, pp. 451-453.
30. **Davis, T.D., Peck, G.E., Stowell, J.G., Morris, K.R., Byrn, S.R.** Modelling and monitoring of polymorphic transformations during the drying phase of wet granulation. *Pharmaceutical Research*, 2004, vol. 21, pp. 860-866.
31. **Lagas, M., Lerk, C.F.** The polymorphism of sulphathiazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 1981, vol. 8, pp. 11-24.
32. **Wikström, H., Marsac, P.J., Taylor, L. S.** In-line monitoring of hydrate formation during wet granulation using Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, vol. 94, pp. 209-219.
33. **Leung, S.S., Padden, B.E., Munson, E.J., Grant, D.J.W.** Solid-state characterization of two polymorphs of aspartame hemihydrates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, vol. 87, pp. 501-507.
34. **Hausman, D.S., Cambron, R.T., Sakr, A.** Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, vol. 299, pp. 19-33.
35. **Ketolainen, J., Poso, A., Viitasaari, V., Gynther, J., Pirttimäki, J., Laine, E., Paronen, P.** Changes in solid-state structure of cyclophosphamide monohydrate induced by mechanical treatment and storage. *Pharmaceutical Research*, 1995, vol. 12, pp. 299-304.
36. **Chikhalia, V., Forbes, R.T., Storey, R.A., Ticehurst, M.** The effect of crystal morphology and mill type on milling induced crystal disorder. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 27, pp. 19-26.

37. **Otsuka, M., Ofusa, T., Matsuda, Y.** Effect of environmental humidity on the transformation pathway of carbamazepine polymorphic modifications during grinding. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 1999, vol. 13, pp. 263-273.
38. **Andronis, V., Zografi, G.** The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity. *Pharmaceutical Research*, 1998, vol. 15, pp. 835-842.
39. **Stagner, W.C., Guillory, J.K.** Physical characterization of solid iopanoic acid forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1979, vol. 68, pp. 1005-1009.
40. **Gardner, C.R., Walsh, C.T., Almarsson, Ö.** Drugs as materials: valuing physical form in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, vol. 3, pp. 926-934.
41. **Hilfiker, R., De Paul, S.M., Szelagiewicz, M.** Approaches to polymorphism screening. In: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Ed. by Hilfiker, R., Weinheim: Wiley-VCH Verlag, GmbH, 2006, pp. 287-308.
42. **Miller, J.M., Coliman, B.M., Greene, L.R., Grant, D.J.W., Blackburn, A.C.** Identifying the stable polymorph early in the bulk drug discovery – development process. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2005, vol. 10, pp. 291-297.
43. **Gu, C.H., Young, V., Grant, D.W.J.** Polymorph screening; influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, vol. 90, pp. 1878-1890.
44. **Singhal, D., Curatolo, W.** Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, vol. 56, pp. 335-347.
45. **Price, S.L.** The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, vol. 56, pp. 301-319.
46. **Davey, R.J.** Crystallization: How come you look so good? *Nature*, 2004, vol. 428, pp. 374-375.
47. **Cross, W.I., Blagden, N., Davey, R.J., Pritchard, R.G., Neumann, M.A., Roberts, R.J., Rowe, R.C.** A whole output strategy for polymorph screening: combining crystal structure prediction, graph set analysis, and targeted crystallization experiments in the case of diflunisal. *Crystal Growth & Design*, 2003, vol. 3, pp. 151-158.
48. **Dirksen, J.A., Ring, T.A.** Fundamentals of crystallization: Kinetic effects on particle size distributions and morphology. *Chemical Engineering Science*, 1991, vol. 46, pp. 2389-2427.
49. **Bernstein, J., Davey, R. J., Henck, J. O.** Concomitant polymorphs. *Angewandte Chemie International Edition*, 1999, vol. 38, pp. 3440-3461.
50. **Guillory, J.K.** Generation of polymorphs, hydrates, solvates and amorphous solids. In: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 183-226.
51. **Morissette, S.L., Almarsson, Ö., Peterson, M.L., Remenar, J.F., Read, M.J., Lemmo, A.V., Ellis, S., Cima, M.J., Gardner, C.R.** High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, vol. 56, pp. 275-300.
52. **Miroshnyk, I., Khriachtchev, L., Mirza, S., Rantanen, J., Heinämäki, J., Yliruusi, J.** Insight into thermally induced phase transformations of erythromycin A dihydrate. *Crystal Growth & Design*, 2006, vol. 6, pp. 369-374.
53. **Childs, S.L., Chyall, L.J., Dunlap, J.T., Coates, D.A., Stahly, B.C., Stahly, G.P.** A metastable polymorph of metformin hydrochloride: isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques. *Crystal Growth & Design*, 2004, pp. 441-449.

54. **Myerson, A.S., Garetz, B.A.** *Method for using laser light to control crystal form.* US Pat. 6426406, 2002.
55. **Ruecroft, G., Hipkiss, D., Ly, T., Maxted, N., Cains, P.W.** Sonocrystallization: the use of ultrasound for improved industrial crystallization. *Organic Process Research & Development*, 2005, vol. 9, pp. 923-932.
56. **Mitchell, C.A., Yu, L., Ward, M.D.** Selective nucleation and discovery of organic polymorphs through epitaxy with single crystal substrates. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, vol. 123, pp. 10830-10839.
57. **Lang, M.D., Grzesiak, A.L., Matzger, A.J.** The use of polymer heteronuclei for crystalline polymorph selection. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, vol. 124, pp. 14834-14835.
58. **Pasquali, I., Bettini, R., Giordino, F.** Supercritical fluid Technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, vol. 60, N 3, pp. 399-410.
59. **Weissbuch, I., Lahav, M., Leiserowitz, L.** Toward stereochemical control, monitoring, and understanding of crystal nucleation. *Crystal Growth & Design*, 2003, vol. 3, pp. 125-150.
60. **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, vol. 56, pp. 241-274.
61. **Shekunov, B.Y., York, P.** Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Journal of Crystal Growth*, 2000, vol. 211, pp. 122-136.
62. **Kitamura, M., Nakamura, K.** Effects of solvent composition and temperature on polymorphism and crystallization behaviour of thiazole derivative. *Journal of Crystal Growth*, 2002, vol. 236, pp. 676-686.
63. **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, vol. 283, pp. 117-125.
64. **Allesø, M., van den Berg, F., Cornett, C., Jørgensen, F. S., Halling-Sørensen, B., Lopez de Diego, H., Hovgaard, L., Aaltonen, J., Rantanen, J.** Solvent diversity in polymorph screening. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 97, pp. 2145-2159.
65. **Huang, L.F., Tong, W.Q.** Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, vol. 56, pp. 321-334.
66. **Yu, L., Stephenson, G.A., Mitchell, C.A., Bunnell, C.A., Snorek, S.V., Bowyer, J.J., Borchardt, T.B., Stowel, J.G., Byrn, S.R.** Thermochemistry and conformational polymorphism of a hexamorphic crystal system. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, vol. 122, pp. 585-591.
67. **Perepezko, J.H.** Kinetic processes in undercooled melts. *Materials Science and Engineering: A*, 1997, vol. 226, pp. 374-382.
68. **Chyall, L.J., Tower, J.M., Coates, D.A., Houston, T.L., Childs, S.L.** Polymorph generation in capillary spaces: the preparation and structural analysis of a metastable polymorph of nabumetone. *Crystal Growth & Design*, 2002, vol. 2, pp. 505-510.
69. **Garetz, B.A., Aber, J.E., Goddard, N.L., Young, R.G., Myerson, A.S.** Nonphotochemical, polarization-dependent, laser-induced nucleation in supersaturated aqueous urea solutions. *Physical Review Letters*, 1996, vol. 77, pp. 3475-3476.

70. **Zaccaro, J., Matic, J., Myerson, A.S., Garetz, B.A.** Nonphotochemical, laser-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine produces unexpected gamma-polymorph. *Crystal Growth & Design*, 2001, vol. 1, pp. 5-8.
71. **Ward, M.D.** Bulk crystals to surfaces: combining X-ray diffraction and atomic force microscopy to probe the structure and formation of crystal interfaces. *Chemical Reviews*, 2001, vol. 101, pp. 1697-1725.
72. **Hooks, D.E., Fritz, T., Ward, M.D.** Epitaxy and molecular organization on solid substrates. *Advanced Materials*, 2001, vol. 13, pp. 227-241.
73. **Stephenson, G.A., Borchardt, T.B., Byrn, S.R., Bowyer J., Bunnell, C.A., Snorek, S.V., Yu, L.** Conformational and colour polymorphism of 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thio-phenecarbonitrile. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, vol. 84, pp. 1385-1386.
74. **Grzesiak, A.L., Lang, M., Kim, K., Matzger, A.J.** Comparison of the fourth anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, vol. 92, pp. 2260-2271.
75. **Bucar, D.K., MacGillivray, L.R.** Preparation and reactivity of nanocrystalline co-crystals formed via sonocrystallization. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, vol. 129, pp. 32-33.
76. **Bund, R.K., Pandit, A.B.** Sonocrystallization: effect on lactose recovery and crystal habit. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2007, vol. 14, pp. 143-152.
77. **Luque de Castro, M.D., Priego-Capote, F.** Ultrasound-assisted crystallization (sonocrystallization). *Ultrasonics Sonochemistry*, 2007, vol. 14, pp. 717-724.
78. **Kim, S., Wei, C., Kiang, S.** Crystallization Process Development of an Active Pharmaceutical Ingredient and Particle Engineering via the Use of Ultrasonics and Temperature Cycling. *Organic Process Research & Development*, 2003, vol. 7, pp. 997-1001.
79. **Gracin, S., Uusi-Penttilä, M., Rasmuson, Å.C.** Influence of Ultrasound on the Nucleation of Polymorphs of *p*-Aminobenzoic Acid. *Crystal Growth & Design*, 2005, vol. 5, pp. 1787-1794.
80. **Fages, J. Lochard, H., Letourneau, J. J., Sauceau, M., Rodier, E.** Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technology*, 2004, vol. 141, N 3, pp. 219-226.
81. **Hooton, J.C., German, C.S., Davies, M.C., Roberts, C.J.** A comparison of morphology and surface energy characteristics of sulfathiazole polymorphs based upon single particle studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 28, N 4, pp. 315-324.
82. **Edwards, A.D., Shekunov, B.Y., Kordikowski, A., Forbes, R.T., York, P.** Crystallization of pure anhydrous polymorphs of carbamazepine by solution enhanced dispersion with supercritical fluids (SEDS). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, vol. 90, pp. 1115-1124.
83. **Toropainen, T., Velaga, S., Heikkilä, T., Matilainen, L., Jarho, P., Carlfors, J., Lehto, V.P., Järvinen, T., Järvinen, K.** Preparation of budesonide/gamma-cyclodextrin complexes in supercritical fluids with a novel SEDS method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, vol. 95, pp. 2235-2245.
84. **Zhu, H., Xu J., Varlashkin, P., Long, S., Kidd, C.** Dehydration, hydration behaviour, and structural analysis of fenoprofen calcium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, vol. 90, pp. 845-859.
85. **Urakami, K., Beezer, A.E.** A kinetic and thermodynamic study of serotrodast polymorphic transition by isothermal microcalorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, vol. 257, pp. 265-271.
86. **Huberty, J., Xu, H.** Kinetic study on phase transformation from titania polymorph brookite to rutile. *Journal of Solid State Chemistry*, 2008, vol. 181, pp. 508-514.

87. **Li, J.J., Wang, J.C., Xu, Q., Yang, G.C.** Comparison of Johnson-Mehl-Avrami-Kologoromov (JMAK) kinetics with a phase field simulation for polycrystalline solidification. *Acta Materialia*, 2007, vol. 55, pp. 825-832.
88. **Kou, H.C., Wang, J., Tang, B., Gu, X.F., Hu, R., Li, J.S., Zhou, L.** Effect of the kinetic model on parameter distortions in non-isothermal transformations. *Journal of Alloys and Compounds*, 2009, vol. 479, L22-L25.
89. **Weinberg, M.C., Birnie, D.P., Shneidman, V.A.** Crystallization kinetics and the JAMK equation. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 1997, vol. 219, pp. 89-99.
90. **Zhang, H., Banfield, J.F.** New kinetic model for the nanocrystalline anatase-to-rutile transformation revealing rate dependence on number of particles. *American Mineralogist*, 1999, vol. 84, pp. 528-535.
91. **Aaltonen, J., Allesø, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K.C., Rantanen, J.** Solid form screening - A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, vol. 71, N 1, pp. 23-37.
92. **Brittain, H.G.** Methods for the characterization of polymorphs and solvates. **In:** *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1999, pp. 227-278.
93. **Stephenson, G.A., Forbes, R.A., Reutzel-Edens, S.M.** Characterization of the solid state: quantitative Ns. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 67-90.
94. **Brittain, H.G.** X-ray powder diffraction of pharmaceutical materials. *American Pharmaceutical Review*, 2002, vol. 5, pp. 74-76, 78, 80.
95. **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, vol.16, pp. 407-414.
96. **Harris, K.D.M.** New Opportunities for Structure Determination of Molecular Materials Directly from Powder Diffraction Data. *Crystal Growth & Design*, 2003, vol. 3, N 6, pp. 887-895.
97. **Giaquinta, D.M., Carlson, E.D.** *High throughput crystallographic screening of materials*. US Pat. 2003068829, 2003.
98. **Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T, York, P.** Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, vol. 9, pp. 617-630.
99. **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, vol. 2, N 2, pp. 73-77.
100. **Young, R.A.** (Ed.), *The Rietveld Method*. New York: Oxford University Press, Inc., 1995, pp. 1-38.
101. **Griffiths, P.R.** *Introduction to vibrational spectroscopy, In Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and Instrumentation*. Ed. by Chalmers, J.M. and Griffiths, P.R., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2002, pp. 33-43.
102. **Threlfall, T.L.** Polymorphs, solvates and hydrates. **In:** *Handbook of Vibrational Spectroscopy. Applications in Life. Pharmaceutical and natural Sciences*. Ed. by Chalmers, J.M. and Griffiths, P.R., Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2002, pp. 3557-373.
103. **Osborne, B.G., Fearn, T., Hindle, P.H.** *Practical NIR spectroscopy with applications in food and beverage analysis*. Harlow, UK: Longman Group UK, 1993. 227 p.

104. **Aldrige, P.K., Evans, C.L., Ward, H.W., II, Colgan, S.T., Boyen, N., Gemperline, P.J.** Near-IR Detection of Polymorphism and process-related Substances. *Analalitical Chemistry*, 1996, vol. 68, pp. 997-1002.
105. **Luner, P.E., Majuru, S., Seyer, J.J., Kemper, M.S.** Quantifying Crystalline Form Composition in Binary Powder Mixtures Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2000, vol. 5, N 2, pp. 231-246.
106. **Hogan, S.E., Buckton, G.** The application of near infrared spectroscopy and dynamic vapour sorption to quantify low amorphous contents of crystalline lactose. *Pharmaceutical Research*, 2001, vol. 18, N 1, pp. 112-116.
107. **Otsuka, M., Kato, F., Matsuda, Y., Ozaki, Y.** Comparative Determination of Polymorphs of Indomethacin in Powders and Tablets by Chemometrical Near-Infrared Spectroscopy and X-ray Powder Diffractometry. *AAPS PharmSciTech*, 2003, vol. 4, N 2, pp. 147-158.
108. **European Pharmacopoeia Commission.** 2.2.40. Near-infrared spectrophotometry **In: European Pharmacopoeia.** 3th Edition, Strasbourg, FR: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe, 2004, pp. 55-56.
109. **Herkert, T., Prinz, H., Kovar, K.A.** One hundred percent online identity check of pharmaceutical products by near-infrared spectroscopy on the packaging line. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, vol. 51, pp. 9-16.
110. **Kirsch, J.D., Drennen, J.K.** Nondestructive tablet hardness testing by near-infrared spectroscopy: a new and robust spectral best-fit algorithm. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1999, vol. 19, pp. 351-362.
111. **O'Neil, A.J., Jee, R.D., Moffat, A.C.** The application of multiple linear regression to the measurement of the median particle size of drugs and pharmaceutical excipients by near-infrared spectroscopy. *Analyst*, 1998, vol. 123, pp. 2297-2302.
112. **Frake, P., Gill, I., Luscombe, C.N., Rudd, D.R., Waterhouse, J., Jayasooriya, U.A.** Near-infrared mass median particle size determination of lactose monohydrate, evaluating several chemometric approaches. *Analyst*, 1998, vol. 123, pp. 2043-2046.
113. **Ferraro, J.R., Nakamoto, K.** *Introductory Raman spectroscopy.* San Diego, CA, USA: Academic Press, Inc., 1994. 370 p.
114. **Szelagiewicz, M., Morcolli, C., Cianferani, S., Hard, A.P., Vit, A., Burkhard, A., von Raumer, M., Hofmeier, U.C., Zilian, A., Francotte, A., Schenker, R.** In situ characterization of polymorphic forms. The potential of Raman techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1999, vol. 51, N 1, pp. 23-43.
115. **Wang, F., Wachter, J.A., Antoscz, F.J., Berglund, K.A.** An Investigation of Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of Progesterone Using in Situ Raman Spectroscopy. *Organic Process Research & Development*, 2001, vol. 4, pp. 391-395.
116. **Taylor, L.S., Langkilde, F.W.** Evaluation of Solid-State Forms Present in Tablets by Raman Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, vol. 89, N 10, pp. 1342-1353.
117. **Pratiwi, D., Fawcett, J.P., Gordon, K.C., Rades, T.** Quantitative analysis of polymorphic mixtures of ranitidine hydrochloride by Raman spectroscopy and principal components analysis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2002, vol. 54, pp. 337-341.

118. **Taylor, L.S., Zografi, G.** The quantitative analysis of crystallinity using FT-Raman spectroscopy. *Pharmaceutical Research*, 1998, vol. 15, N 5, pp. 755-761.
119. **Williams, A.C., Cooper, V.B., Thomas, L., Griffith, L.J., Petts, C.R., Booth, S.W.** Evaluation of drug physical form during granulation, tableting and storage. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, vol. 275, Ns 1-2, pp. 29-39.
120. **Vankeirsbilck, T., Vercauteren, A., Baeyens, W., van der Weken, G., Verpoort, F., Vergote, G., Remon, J.P.** Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. *TrAc Trends in Analytical Chemistry*, 2002, vol. 21, N 12, pp. 869-877.
121. **Bugay, D.E.** Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 48, pp. 43-65.
122. **Williams, A.C.**, Some pharmaceutical applications of Raman spectroscopy. **In:** *Handbook of Raman spectroscopy. From the research laboratory to the process line*. Ed. by Lewis, I.R. and Edwards, H.G.M., New York: Marcel Dekker, Inc., 2001, pp. 575-591.
123. **Pellow-Jarman, M.V., Hendra, P.J., Lehnert, R.J.** The dependence of Raman signal intensity on particle size for crystal powders. *Vibrational Spectroscopy*, 1996, vol. 12, pp. 257-261.
124. **Bugay, D.E.** Solid-State Nuclear-Magnetic-Resonance Spectroscopy – Theory and Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutical Research*, 1993, vol. 10, N 3, pp. 317-327.
125. **Bugay, D.E.** Magnetic resonance spectrometry. **In:** *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Ed. by Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1995, pp. 93-125.
126. **Tishmack, P.A., Bugay, D.E., Byrn, S.R.** Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy – pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, vol. 92, N 3, pp. 441-474.
127. **Newman, A.W., Brittain, H.G.** Particle morphology: Optical and electron microscopies. **In:** *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Ed. By Brittain, H.G., New York: Marcel Dekker, Inc., 1995, pp. 134-137.
128. **Emons, H.H., Keune, H., Seyfarth, H.H.** Chemical Microscopy. **In:** *Wilson and Wilson's Comprehensive Analytical Chemistry*. Vol. XVI. Ed. by Svehla, G., Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1982. 327 p.
129. **Giron, D.** Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1986, vol. 4, N 6, pp. 755-770.
130. **Giron, D.** Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, 1995, vol. 248, pp. 1-59.
131. **Gaisford, S., Buckton, G.** Potential applications of microcalorimetry for the study of physical processes in pharmaceuticals. *Thermochimica Acta*, 2001, vol. 380, N 2, pp. 185-198.
132. **Giron, D.** Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2001, vol. 64, pp. 37-60.
133. **Gao, D., Rytting, J.H.** Use of solution calorimetry to determine the extent of crystallinity of drugs and excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, vol. 151, N 2, pp. 183-192.
134. **Byrn, S.R., Lin, C.T.** The effect of crystal packing and defects on desolvation of hydrate crystals of caffeine and L-(-)-1,4-cyclohexadiene-1-alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, vol. 98, N 13, pp. 4004-4005.
135. **Perrier, P.R., Byrn, S.R.** Influence of Crystal Packing on the Solid-State Desolvation of Purine and Pyrimidine Hydrates: Loss of Water of Crystallization from Thymine Monohydrate, Cytosine

- Monohydrate, 5-Nitouracil Monohydrate, and 2'-Deoxyadenosine Monohydrate. *Journal of Organic Chemistry*, 1982, vol. 47, pp. 4671-4676.
136. **Giron, D., Draghi, M., Pfeffer, S., Piechon, P.** Study of the polymorphic behaviour of some local anesthetic drugs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1997, vol. 49, pp. 913-927.
137. **Cavatur, R.K., Suryanarayanan R.** Characterization of phase transitions during freeze-drying by in situ X-ray powder diffractometry. *Pharmaceutical Development and Technology*, 1998, vol. 3, N 4, pp. 579-586.
138. **Arii, T., Kishi, A.** Thermal dehydration of cobalt and zinc format dihydrates by controlled-rate thermogravimetry (CRTG) and simultaneous X-ray diffractometry –differential scanning calorimetry (XRD-DSC). *Thermochimica Acta*, 1999, vol. 325, N 2, pp. 157-165.
139. **Caira, R.M.** Crystalline polymorphism of organic compounds. *Topics in Current Chemistry*, 1998, vol. 198, pp. 163-208.
140. **Stephenson, G.A., Pfeiffer, R.P., Byrn, S.R.** Solid-state investigation of the tautomerism of acetohexamide. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, vol. 146, pp. 93-99.
141. **Gao, P.** Determination of the composition of delavirdine mesylate polymorph and pseudopolymorph mixtures using ¹³C-CP-NMR. *Pharmaceutical Research*, 1996, vol. 13, pp. 1095-1104.
142. **Actiņš, A., Beļakovs, S., Orola, L., Veidis, M.V.** Molecular and crystal structure of novel form of tegafur. *Latvian Journal of Chemistry*, 2006, vol. 2, pp. 120-124.
143. **Uchida, T., Yonemochi, E., Oguchi, T., Terada, K., Yamamoto, K., Nakai, Y.** Polymorphism of tegafur: Physico-chemical properties of four polymorphs. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1993, vol. 41, N 9, pp. 1632-1635.
144. **Needham, F., Faber, J., Fawcett, T.G., Olson, D.H.** X-ray powder diffraction analysis of tegafur. *Powder Diffraction*, 2006, vol. 21, N 3, pp. 245-247.
145. **Olson, D.H., Needham, F., Faber, J., Fawcett, T.G.** X-ray powder diffractonal analysis of fegafur. *Powder Diffraction*, 2006, vol. 2, N 3, pp. 245-247.
146. **Nakai, Y., Yamamoto, K., Terada, K., Uchida, T., Yamaguchi, K., Shimizu, N.** The Crystal Structure of Tegafur (β -form): Comporison with α -Form. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1986, vol. 34, N 3, pp. 1242-1248.
147. **Oguchi, T., Sasaki, N., Hara, T., Tozuka, Y., Yamamoto, K.** Differentiated thermal crystallization from amorphous chenodeoxycholic acid between the ground specimens derived from the polymorphs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, vol. 253, pp. 81-88.
148. **Guisseppetti, G., Paciotti, M.** Polymorphism of chenodeoxycholic acid. *Farmaco Ed. Sci.*, 1978, vol. 33, pp. 64-72.
149. **Alvarez, M., Jover, A., Carrazana, J., Mejjide, F., Soto, V.H., Vazquez Tato, J.** Crystal structure of chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and their two $3\beta,7\alpha$ - and $3\beta,7\beta$ -dihydroxy epimers. *Steroids*, 2007, vol. 72, pp. 535-544.
150. **Stephenson, G.A., Groleau, E.G., Kleemann, R.L., Xu, W., Rigsbee, D.R.** Formation of isomorphic desolvates: Creating a molecular vacuum. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, vol. 87, pp. 536-542.
151. **Lindley, P.F., Mahmoud, M.M., Watson, F.E., Jones, W.A.** The structure of chenodeoxycholic acid, C₂₄H₄₀O₄. *Acta Crystallographica Section B*, 1980, vol. 36, pp. 1893-1897.

152. **Rizkallah, P.J., Harding, M.M., Lindley, P.F., Aigner, A., Bauer, A.** Structure of a low-temperature polymorph of chenodeoxycholic acid, C₂₄H₄₀O₄, determined with synchrotron radiation. *Acta Crystallographica Section B*, 1990, vol. 46, pp. 262-266.
153. **Chang, A.N., Parvatiyar, M.S., Potter, J.D.** Troponin and cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, vol. 369, pp. 74-81.
154. **European Pharmacopoeia Commission.** *European pharmacopoeia*. 6th Edition, Strasbourg, FR: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe, 2007, pp. 2685-2686.
155. **Zenina, T.A., Gavrish, I.V., Melkumyan, D.S., Seredenina, T.S., Seredenin, S.B.** Neuroprotective properties of Afobazol in Vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2005, vol. 140, pp. 194-196.
156. **Середин, С.Б., Воронин, М.В.** Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Эксп. Клин. Фарм.*, 2009, vol. 72, N 1, pp. 3-11.
157. **Weast, R.C., Astle, M.J.** (Ed.) *Handbook of chemistry and physics*. 59th edition, Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978, E146-E147.
158. **Campbell-Roberts, S.N., Williams, A.C., Grimsey, I.M., Booth, S.W.** Quantitative analysis of mannitol polymorphs. X-ray powder diffractometry-exploring preferred orientation effects. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2002, vol. 28, pp. 1149-1159.
159. **Goto, T., Hata, H., Uemoto, K.** Improved preparation of pimobendan and its intermediates. JP 2006219452 A, 2006.
160. **Дюерфель, К.** Статистика в аналитической химии. Москва: Мир, 1969, с. 182.
161. **Uvarov, V., Popov, I.** Development and metrological characterization of quantitative X-ray diffraction phase analysis for the mixtures of clopidogrel bisulphate polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008, vol. 46, N 4, pp. 676-682.
162. **Patel, A.D., Luner, P. E., Kemper, M.S.** Low-level determination of polymorph composition in physical mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, vol. 90, N 3, pp. 360-370.
163. **Bugay, D.E., Newman, A.W., Findlay, W.P.** Quantitation of cefepime 2HCl dihydrate in cefepime 2HCl monohydrate by diffuse reflectance IR and powder X-ray diffraction techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1996, vol. 15, N 1, pp. 49-61.
164. **Rocco, W.L., Morphet, C., Laughlin, S.M.** Solid-state characterization of zanoterone. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, vol. 122, N 1-2, pp. 17-25.
165. **Kustrin, S.A., Rades, V.W.T., Saville, D., Tucker, I.G.** Powder diffractometric assay of two polymorphic forms of ranitidine hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, vol. 184, N 1, pp. 107-114.
166. **Tanninen, V.P., Yliruusi, J.** X-ray powder diffraction profile fitting in quantitative determination of two polymorphs from their powder mixture. *International Journal of Pharmaceutics*, 1992, vol. 81, N 2-3, pp. 169-177.
167. **US Food and Drug Administration.** *Guidance for industry: Q2B validation of analytical procedures: methodology*. Rockville, MD: International Conference on Harmonisation (ICH), November 1996.
168. **Bērziņš, A., Krūkle, K., Actiņš, A., Kreišmanis, J.P.** The relative stability of xylazine hydrochloride polymorphous forms. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2010, vol. 15, N 20, pp. 217-222.

169. **Lumsden, M.D., Gaulin, B.D., Dabkowska, H.** X-ray-diffraction study of critical phenomena at the spin-Peierls transition in CuGeO_3 . *Physical Review B*, 1998, vol. 57, pp. 14097-14104.
170. **Hosokawa, T., Datta, S., Sheth, A.R., Brooks, N.R., Young, V.G., Jr., Grant, D.J.W.** Isostructurality among Five Solvates of Phenylbutazone. *Crystal Growth & Design*, 2004, vol. 4, pp. 1195-1201.

Promocijas darbs izstrādāts LU Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā.

Ar šo es apliecinu, ka promocijas darbs „Fāžu līdzsvaru un fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metožu pilnveidošana pēc polimorfisma daudzveidīguma atšķirīgu aktīvo farmaceitisko vielu izpētes ciklā” veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors:

Sanita Skladova

Paraksts:

Zinātniskais vadītājs:

Dr. chem., asoc. prof., Andris Actiņš

Paraksts:

Darbs iesniegts LU Ķīmijas nozares habilitācijas un promocijas padomē 2012. gada 3. februārī.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. chem., asoc. prof. Anda Prikšāne

Paraksts:

Tegafūra α - un β -modifikāciju maisījuma
rentgendifraktometriskā analīze un sastāva maiņa
ilgstošas glabāšanas apstākļos