

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**FĀŽU PĀREJU KINĒTIKAS PĒTĪŠANAS METOŽU SALĪDZINĀJUMS  
FARMACEITISKI AKTĪVU VIELU POLIMORFU UN SOLVĀTU  
VEIDOTĀM SISTĒMĀM**

MAĢISTRA DARBS

Darba autore: Bak. Ķīm. **Agnese Dravniece**

Stud. apl. nr.: ad09121

Darba vadītājs:

Prof., Dr. Ķīm. **Andris Actiņš**

Zinātniskais konsultants:

Mag. Ķīm. **Agris Bērziņš**

RĪGA

2014

## ANOTĀCIJA

**Fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metožu salīdzinājums farmaceitiski aktīvu vielu polimorfu un solvātu veidotām sistēmām.** Bak. Ķīm. Dravniece A. Darba vadītājs Prof., Dr. Ķīm. Actiņš A. Maģistra darbs. 70 lpp., 27 attēli, 4 tabulas, 47 literatūras avoti, 7 pielikumi. Latviešu valodā.

Maģistra darbā izvērtēta dažādu cietfāžu pārejas kinētikas pētīšanas metožu piemērotība atšķirīgām farmaceitiski aktīvo vielu kristālisko formu sistēmām. Lai izvērtētu katru no fāžu pārejas raksturošanas procesiem - eksperimentālos apstākļus, detektēšanas metodes un matemātisko rezultātu aprēķinus -, veikti polimorfo formu un solvātu cietfāžu pārejas kinētikas pētījumi. Pētītas antazolīna maleāta polimorfo formu pārejas  $A \rightarrow C$  un  $B \rightarrow C$ , antazolīna oksalāta solvāta desolvatācija  $B \rightarrow C \rightarrow A$ , bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu pāreja  $A \rightarrow B$ , solvāta desolvatācija  $X \rightarrow B$ , hidrāta dehidratācija  $H \rightarrow A$  un memantīna hidrogēnhlorīda dehidratācija  $H \rightarrow A$  paaugstinātā temperatūrā. Parauga sastāva noteikšanai pētījuma laikā lietotas pulvera rentgendifraktometrijas un termogravimetrijas metodes, bet datu analīzei izvēlētas trīs kvantitatīvās analīzes metodes. Cietfāžu pārejas aprakstītas ar piemērotāko kinētikas modeli. Fāžu pārejas aktivācijas enerģijas aprēķināšanai lietotas gan modeļu piemērošanas, gan bezmodeļu metodes.

FARMACEITISKI AKTĪVA VIELA, POLIMORFISMS, CIETFĀŽU PĀREJA, KINĒTIKA, PULVERA RENTGENDIFRAKTOMETRIJA

## ABSTRACT

**Comparison of phase transition kinetic research methods for systems formed by active pharmaceutical ingredient polymorphs and solvates.** Bac. Chem. Dravniece A. Supervisor Prof., Dr. Chem. Actiņš A. Master's thesis. 70 pages, 27 figures, 4 tables, 47 literature references, 7 attachments. In Latvian.

In Master's thesis suitability of solid state phase transition kinetic research methods for different systems formed by active pharmaceutical ingredient crystalline forms is evaluated. Solid state phase transition research of polymorphs and solvates is performed in order to investigate steps of phase transition characterization – conditions of experiment, methods of detection and mathematical calculations. Phase transition of antazoline maleate polymorphs  $A \rightarrow C$  and  $B \rightarrow C$ , desolvation of antazoline oxalate solvate  $B \rightarrow C \rightarrow A$ , phase transition of bicarphene hydrochloride polymorphs  $A \rightarrow B$ , desolvation of solvate  $X \rightarrow B$ , dehydration of hydrate  $H \rightarrow A$  and dehydration of memantine hydrochloride  $H \rightarrow A$  is carried out. Quantitative phase analysis of sample is performed with powder X-ray diffractometry and thermogravimetry, three different methods are selected for analysis of experimental data. The most appropriate kinetic model is selected to the transition. Model fitting as well as model free methods are used for calculation of phase transition activation energy.

ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT, POLIMORPHISM, SOLID STATE PHASE TRANSITION, KINETICS, POWDER X-RAY DIFFRACTOMETRY

# SATURS

IEVADS .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	7
1.1. Cietvielu polimorfisms .....	7
1.1.1. Kristālisko formu iegūšana .....	7
1.1.2. Kristālisko formu termodinamiskā stabilitāte .....	8
1.2. Kristālisko formu raksturošanas metodes .....	10
1.2.1. Pulvera rentgendifraktometrija .....	10
1.2.2. Termiskās analīzes metodes .....	11
1.3. Fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metodes .....	12
1.3.1. Eksperimentālās metodes .....	12
1.3.2. Detektēšanas metodes .....	13
1.3.3. Kinētiskā modeļa noteikšanas un aktivācijas enerģijas aprēķināšanas metodes..	15
1.4. Izvēlēto FAV raksturojums .....	17
1.4.1. Antazolīna maleāts un antazolīna oksalāts.....	17
1.4.2. Memantīna un bikarfēna hidrogēnhlorīdi .....	18
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	20
2.1. Izmantotā aparatūra un vielas .....	20
2.2. Izvēlēto FAV kristālisko formu iegūšana .....	21
2.3. Izvēlēto FAV kristālisko formu raksturošana.....	22
2.4. FAV kristālisko formu atgūstamības grafika iegūšana.....	23
2.5. FAV kristālisko formu fāžu pārejas kinētikas pētījumi paaugstinātā temperatūrā.....	24
2.5.1. Izotermiska rentgendifraktometriska noteikšana .....	24
2.5.2. Neizotermiska termogravimetriska noteikšana .....	24
2.6. FAV kristālisko formu fāžu pārejas aktivācijas enerģijas aprēķina metodes.....	24
2.6.1. Kinētiskā modeļa pielāgošana.....	24
2.6.2. Bezmodeļa noteikšana.....	25
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS .....	26
3.1. Izvēlēto FAV kristālisko formu raksturojums .....	26
3.1.1. Antazolīna maleāts .....	26
3.1.2. Antazolīna oksalāts .....	27
3.1.3. Memantīna hidrogēnhlorīds .....	28
3.1.4. Bikarfēna hidrogēnhlorīds.....	30
3.2. Polimorfo formu cietfāžu pārejas pētījumi .....	32

3.2.1. AM-A pāreja par AM-G un AM-B pāreja par AM-G .....	32
3.2.2. Bik-A pāreja par Bik-B .....	36
3.2.3. Polimorfo formu cietfāžu pārejas pētīšanas metožu izvērtējums.....	37
3.3. Solvātu cietfāžu pārejas pētījumi.....	39
3.3.1. Mem-H un Bik-H dehidratācija .....	39
3.3.2. Bik-X un AO-B desolvatācija .....	43
3.3.3. Solvātu desolvatācijas pētīšanas metožu izvērtējums .....	46
SECINĀJUMI .....	49
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	51
1. PIELIKUMS .....	54
Izvēlēto FAV kristālisko formu struktūras .....	
2. PIELIKUMS .....	55
Kvantitatīvās noteikšanas atgūstamības grafiki un taisnes raksturlielumi .....	
3. PIELIKUMS .....	56
Kinētisko modeļu teorētisko līkņu un eksperimentālo punktu sakrītības raksturlielumi .....	
4. PIELIKUMS .....	57
Kristālisko formu cietfāžu pāreju aktivācijas enerģijas noteikšanas grafiki .....	
5. PIELIKUMS .....	59
Bik-H neizotermiskās dehidratācijas eksperimentālās līknes un noteiktais modelis .....	
6. PIELIKUMS .....	60
AO-B desolvatācijas eksperimentālās līknes.....	
7. PIELIKUMS .....	61
Konferenču tēzes un publicēšanai apstiprinātais raksts.....	

## IEVADS

Farmaceutiski aktīvo vielu (FAV) ražošanā svarīgs solis ir savienojuma gala formas - t.sk. brīvās skābes vai bāzes, vai arī sāls - atrašana. Medicīnisko preparātu sastāvā FAV visbiežāk lieto tieši sāļu formā to piemērotās šķīdības dēļ [1, 2]. Taču vēl jāņem vērā, ka vielai var piemist polimorfisms – spēja pastāvēt vairākās kristāliskās formās, kas atšķiras ar molekulu konformāciju un/vai sakārtojumu kristāliskajā režģī [3]. Kad vielas jaunu kristālisko formu meklējumi veikti, svarīgu informāciju sniedz vielas polimorfo formu savstarpējās stabilitātes un cietfāžu pārejas kinētikas pētījumi, kuros nosaka, cik ilgā laikā viena polimorfā forma pāriet otrā un kas ietekmē šo pāreju [4]. FAV kristālisko formu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā analīzē plaši lieto rentgendifraktometrijas un termiskās analīzes metodes [5].

Plašāk izmantotās cietfāžu pārejas kinētikas raksturošanas metodes klasificējamās dažādos veidos – eksperimentālās metodes, detektēšanas metodes un matemātisko aprēķinu metodes. FAV kristālisko formu sistēmās var būt kā dažādi fāžu pāreju veidi, tā arī dažādas grūtības, t.sk. nestehiometrija, formu nestabilitāte, starpproduktu veidošanās, līdz ar to cietfāžu pārejas kinētikas pētīšanas metožu izvēle nav viegli paredzama un svarīgu informāciju sniedz pētījums, kurā izvērtēts kinētikas raksturošanas metožu lietojums atšķirīgām sistēmām. Lai izvērtētu un salīdzinātu raksturošanas metožu piemērotību dažādās FAV kristālisko formu veidotās sistēmās, pētītas fāžu pārejas antihistamīna līdzekļa antazolīna maleāta un oksalāta sāļu, neiroprotektora memantīna hidrogēnhlorīda un antihistamīna bikarfēna hidrogēnhlorīda kristālisko formu sistēmās.

Darba **mērķis** ir izvērtēt fāžu pārejas kinētikas pētīšanas metožu piemērotību farmaceutiski aktīvo vielu polimorfu un solvātu sistēmām.

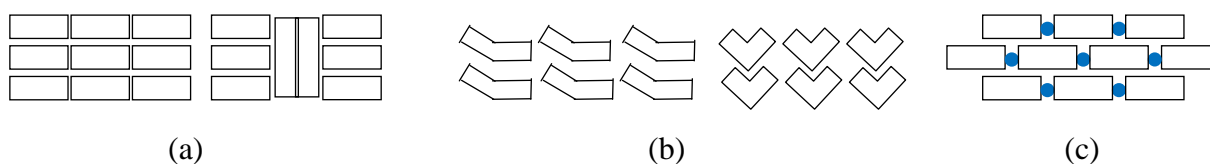
### Darba **uzdevumi**:

- 1) iegūt un raksturot izvēlētās FAV kristāliskās formas,
- 2) izvērtēt dažādu kvantitatīvās analīzes metožu piemērotību vielas kristālisko formu rentgendifraktometriskai noteikšanai to maisījumos, konstruējot katras metodes atgūstamības grafiku,
- 3) veikt FAV polimorfu un solvātu cietfāžu pārejas izotermiskās kinētikas pētījumus, lietojot pulvera rentgendifraktometrijas metodi,
- 4) veikt FAV solvātu cietfāžu pārejas neizotermiskās kinētikas pētījumus, lietojot termogravimetrijas metodi,
- 5) FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas eksperimentālos punktus aprakstīt ar teorētisko kinētisko modeli,
- 6) noteikt FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas aktivācijas enerģiju gan ar kinētiskā modeļa piemērošanas, gan bezmodeļa metodēm.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Cietvielu polimorfisms

Farmaceutiski aktīva savienojuma spēja veidot vairākas kristāliskās formas, kuras atšķiras ar molekulu konformāciju un/vai sakārtojumu kristāliskajā režģī, zināma kā polimorfisms. Līdz ar atšķirīgo kristālrežģa uzbūvi viena savienojuma polimorfem var piemist atšķirīgas fizikālās īpašības, piemēram, kušanas vai sadalīšanās temperatūra, šķīdība un blīvums [1, 5]. Literatūras avotos, runājot par plašāku fāžu definējumu, tiek lietoti divi dažādi termini – polimorfisms raksturo vielas spēju kristalizēties vairākās kristāliskās formās, taču solvatomorfisms attiecināms uz solvātu veidošanos, kad kristāliskajā fāzē bez pamatvielas molekulām ietilpst arī šķīdinātāja molekulas [6]. Atsevišķi izdalāmas arī amorfās fāzes, kam nav sistemātiska molekulu izvietojuma cietajā fāzē un kuras turpmāk netiks sīkāk apskatītas. Pastāv divi polimorfisma veidi, kas atšķiras ar dažādo kristālisko struktūru veidošanās iemesliem – sakārtojuma polimorfos molekulas ir neelastīgas un ir atšķirīgi sapakojušās, bet konformācijas polimorfos tās ir lokanas un ieņem atšķirīgu konformāciju (skat. 1.1. att.), tādēļ polimorfisma definīcijā vajadzētu minēt abas atšķirīgu kristālrežģu veidošanās iespējas. Tiesa, tīrs konformācijas polimorfisms ir ļoti reti novērojams, un parasti kopā ar konformācijas izmaiņām dažādos polimorfos atšķiras arī molekulu pakojums [3].



*1.1. att. Molekulu shematisks novietojums sakārtojuma (a) un konformācijas (b) polimorfos un solvātos, attēlojot arī šķīdinātāja molekulas (c) [1]*

FAV ražošanā svarīga ir vielas kristālisko formu, to stabilitātes un starp tām notiekošo dažādo procesu izpēte [1, 4].

### 1.1.1. Kristālisko formu iegūšana

FAV polimorfu un solvātu iegūšanai plašāk lietotās metodes ir pāreja temperatūras ietekmē, desolvatācija, pāreja samalšanas procesā, kristalizācija reakcijas procesā, kristalizācija dzesējot vai ietvaicējot, kā arī suspendēšana [3].

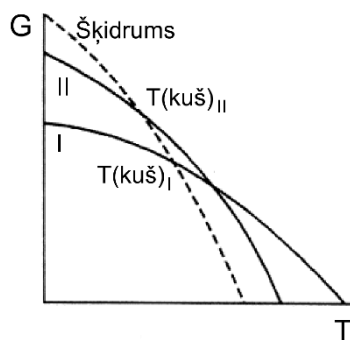
Minētās metodes atšķiras ne vien ar iespējamo iegūstamās formas veidu (polimorfs, solvāts), bet arī ar veidošanās laiku. Pāreja paaugstinātas temperatūras ietekmē novērojama dažu stundu līdz dienu laikā, kad iespējama solvātu desolvatācija par nesolvatēto formu, šķīdinātāja molekulām izdaloties no kristāliskās struktūras, vai arī polimorfu cietfāžu pāreja. Pāreja samalšanas procesā ir līdzīga pārejai paaugstinātas temperatūras ietekmē, bet enerģija

kristālrežģim tiek pievadīta mehāniskās enerģijas veidā. Tā norisinās dažu minūšu līdz stundu laikā.

Kristalizācija no šķīdinātāja ir ievērojami ātrāka metode, nekā suspendēšana šķīdinātājā, kas var ilgt pat vairākus mēnešus. Kristalizācijas procesā izejas formas šķīduma pārsātinājuma pakāpe tiek sasniegta, šķīdumu ietvaicējot vai dzesējot. Atkarībā no aizmetņu veidošanās un augšanas ātruma veidojas dažādas polimorfās formas, savukārt atkarībā no šķīdinātāja molekulu un FAV molekulu mijiedarbības var veidoties solvāti. Šķīdinātāja ietekme uz dažādu polimorfo formu kristalizāciju skaidrojama, pirmkārt, ar šķīdinātāja molekulu adsorbciju uz kristāla virsmas, un, otrkārt, ar šķīdinātāja un izšķīdinātās vielas savstarpējo mijiedarbību. Šķīdumā jāņem vērā Ostvalda fāžu likums – ja ir iespējamās vairākas fāžu pārejas no mazāk stabila stāvokļa uz stabilāku, parasti pirmā izveidojas pēc stabilitātes tuvākā forma, nevis pati stabilākā [3].

### 1.1.2. Kristālisko formu termodinamiskā stabilitāte

Ja savienojumam zināma viena vai vairākas kristāliskās formas, nepieciešams raksturot ne vien katru no tām, bet arī to savstarpējo termodinamisko stabilitāti. To pieņemts raksturot, attēlojot fāžu Gibbsa enerģijas – temperatūras diagrammu (skat. 1.2. att.). Kristāliskās formas relatīvo termodinamisko stabilitāti konstantā spiedienā un temperatūrā nosaka, izvērtējot Gibbsa enerģijas izmaiņu ( $\Delta G$ ). Ja enerģijas izmaiņa ir negatīva, fāžu pāreja starp kristāliskajām formām ir patvaļīga; ja Gibbsa enerģija ir nemainīga, kristālisko formu sistēma ir līdzsvarā; ja enerģijas izmaiņa ir pozitīva, fāžu pāreja nav iespējama [7].



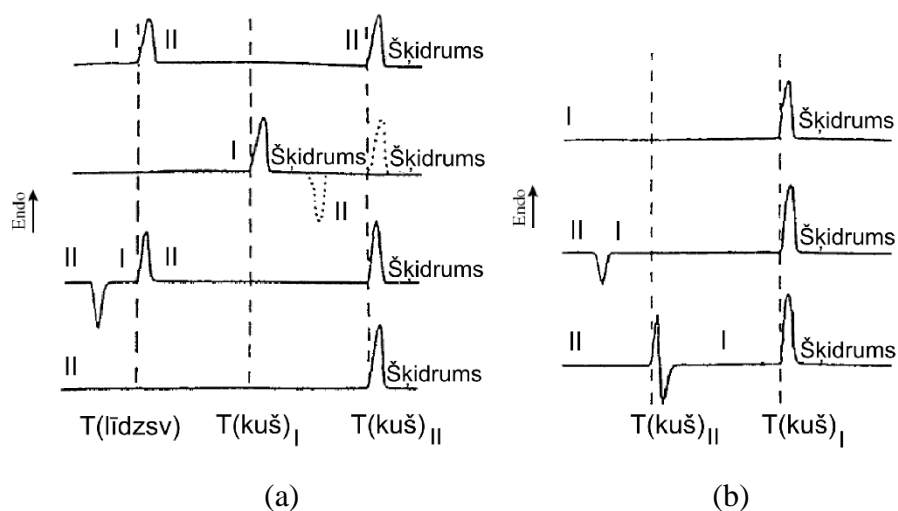
1.2. att. Gibbsa enerģijas – temperatūras diagramma brīvi izvēlētai polimorfo formu I un II sistēmai [1]

Jebkurā temperatūrā un spiedienā termodinamiski stabilāka ir tā kristāliskā forma, kurai ir zemāka Gibbsa enerģijas vērtība. Kā redzams 1.2. attēlā, I formas Gibbsa enerģija ir mazāka, nekā II formas Gibbsa enerģija temperatūru intervālā līdz pat šo formu kušanas temperatūrām, tātad II formas pāreja stabilākajā I formā ir iespējama visā temperatūras intervālā. Turklāt šādā gadījumā polimorfo formu I un II veidotā sistēma ir monotropa – konstantā spiedienā viena forma ir stabilāka par otru visā temperatūru intervālā līdz pat

stabilākās formas kušanas temperatūrai. Līdz ar to monotropā sistēmā nav iespējams fāžu līdzsvars un apgriezeniska pāreja [7].

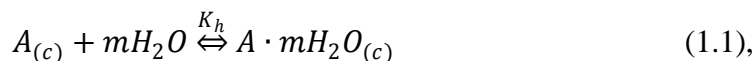
Pretstatā tam enantiotropā sistēmā pastāv tāda temperatūra, kas raksturo abu polimorfo formu līdzsvara apstākļus. Pie tam šādai polimorfo formu sistēmai iespējama apgriezeniska fāžu pāreja un intervālā līdz līdzsvara temperatūrai termodinamiski stabilāka ir viena no polimorfajām formām, savukārt pēc šīs temperatūras – stabilāka ir otra polimorfā forma [7].

Lai noteiktu, vai kristālisko formu pāris ir monotropi vai enantiotropi saistīts, izmanto diferenciāli termiskās analīzes vai diferenciāli skenējošās kalorimetrijas eksperimentālos datus (skat. 1.3. att.). Ja derivatogrammā novēro endotermisku fāžu pārejas signālu, tad polimorfo formu sistēma ir enantiotropa. Savukārt, ja novēro eksotermisku fāžu pārejas signālu, sistēma ir monotropa. Papildus tam Burgera – Rambergera likums nosaka - ja formai ar augstāku kušanas temperatūru ir mazāks kušanas siltums, nekā otrai formai, polimorfās formas saistītas enantiotropi. Savukārt, ja augstākā temperatūrā kūstošajai formai ir lielāks kušanas siltums, nekā otrai formai, sistēmā polimorfi ir saistīti monotropi [7, 8].



1.3. att. Enantiotropi (a) un monotropi (b) saistītu polimorfu I un II derivatogrammas [1]

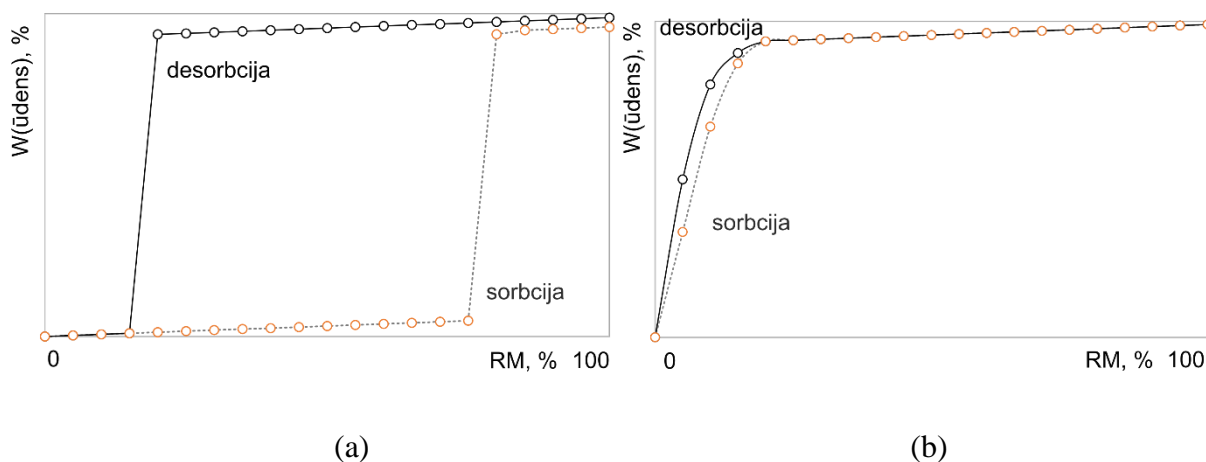
FAV solvātu, t.sk. hidrātu, stabilitātes raksturojums izriet no vienādojuma, kas apraksta to veidošanās termodinamisko līdzsvaru. Hidrāta veidošanos no bezūdens formas A apraksta vienādojums 1.1 un tam atbilstošā līdzsvara konstantes izteiksme 1.2:



$$K_h = \frac{a_{A \cdot mH_2O_{(c)}}}{a_{A_{(c)}} \cdot (a_{H_2O})^m} \quad (1.2),$$

kur  $K_h$  – hidratācijas procesa līdzsvara konstante,  $a$  – komponenta aktivitāte. Tā kā standartstāvoklī esošām cietām vielām aktivitātes koeficients ir 1, hidratācijas līdzsvara konstante atkarīga tikai no ūdens aktivitātes, to nosaka relatīvais gaisa mitrums (RM) [5].

RM ietekmi uz hidrāta veidošanās termodinamisko līdzsvaru apraksta sorbcijas – desorbcijas izoterma, kas attēlo masas izmaiņas vai ūdens saturu atkarībā no relatīvā mitruma. Hidrātiem raksturīgo izotermu formu skatīt 1.4. attēlā. Stehiometriskiem hidrātiem raksturīga lēcienveida izoterma, kamēr nestehiometriskus hidrātus raksturo pakāpeniska ūdens sorbcija. Jāņem vērā, ka daudzos gadījumos stehiometriskā hidrāta sorbcijas un desorbcijas izoterma nav sakrītošas, līdz ar to novēro histerēzi, t.i. atšķirīgu ūdens saturu pie vienāda RM sorbcijas un desorbcijas līknēs (skat. 1.4.a att.), savukārt nestehiometrisko hidrātu izoterma parasti ir bez izteiktas histerēzes [5].



1.4. att. Raksturīgās sorbcijas – desorbcijas izoterma: (a) stehiometriskam un (b) nestehiometriskam hidrātam [5]

## 1.2. Kristālisko formu raksturošanas metodes

FAV raksturojošu informāciju sniedz gan savienojuma kristāliskā uzbūve, gan tā fizikālās īpašības [5, 9]. Tālāk apskatītas divas kristālisko formu pētīšanas metožu grupas – rentgenmetodes un termiskās analīzes metodes, kuras izmanto kā kristālisko formu identificēšanā, tā raksturošanā [3].

### 1.2.1. Pulvera rentgendifraktometrija

Plašāk lietotās rentgenmetodes ir monokristāla un pulvera rentgendifraktometrija. Šajā darbā apskatīta pulvera rentgendifraktometrija, ko izmanto gan savienojuma kristālisko formu identificēšanā, gan kvantitatīvajā analīzē. Metodes pamatā ir vielas apstarošana ar rentgenstarojumu un atbildes signāla uztveršana ar detektoru [10, 11].

Rentgendifraktometru raksturo četras svarīgākās sastāvdaļas – rentgenstaru avots (rentgenlampa), difrakcijas spraugu sistēma, goniometrs un detektors. Rentgenlampā ģenerē rentgenstarus ar viļņa garumu starp 0,1 un 100 Å. Elektromagnētiskā starojuma spektrā tie atrodas starp ultravioleto starojumu un gamma stariem. Difrakcijas spraugu sistēma rentgendifraktometrā nepieciešama, lai iegūtu paralēli krītošu rentgenstarojumu ar samazinātu

rentgenstaru izkliedi un tos būtu iespējams maksimāli efektīvi virzīt parauga apstarošanai [12, 13].

Rentgenstarojums iedarbojas uz kristālisku vielu, iesvārstot tajā esošos elektronus, līdz ar to elektroni izstaro elektromagnētisko starojumu, kurš izkliedējas telpā. Tā rezultātā rentgenstarojuma iedarbība ar kristālisku vielu aprakstāma kā viļņu atstarošanās no kristāliskās struktūras atomu plaknēm. Atstarotos rentgenstarus reģistrē detektorā [14, 15]. Rentgenstaru difrakcija, kas novērojama, ja rentgenstaru viļņa garums ir salīdzināms ar atomu starpplakņu attālumu, ir kristāliskās vielas kristālrežģa raksturojuma iegūšanas pamatā. Rentgenstarojumam noteiktā leņķī (krišanas leņķis  $\Theta$ ) saskaroties ar kristāliskās vielas virsmu, ko var iztēloties kā paralēlu atomu plakņu sakārtojumu, daļa no rentgenstariem atstarojas no atomu plaknes, jo iesvārstītie elektroni rada izkliedēto starojumu, kas ar atomu plaknēm veido tādu pašu leņķi  $\Theta$ . Neizkliedētā daļa staru nokļūst līdz nākamajai secīgajai atomu plaknei, kurā atkārtojas iepriekš aprakstītais process [11, 14].

Tā kā polimorfām un solvatētām formām atšķiras molekulu izkārtojums un/vai konformācija kristāliskajā režģī, iegūtajās rentgendifraktogrammās atšķiras signālu pozīcijas un intensitātes [10, 14].

### *1.2.2. Termiskās analīzes metodes*

Termiskās analīzes pamatā ir vielas pārvērtības paaugstinātā temperatūrā, kad siltuma veidā tiek izdalīta vai absorbēta enerģija. Tā kā kristāliskām formām atšķiras fizikālās īpašības, nosakot, piemēram, formas kušanas temperatūru vai izdalīto kušanas siltumu, var iegūt kvantitatīvu informāciju par kristālisko formu savstarpējo stabilitāti un iespējamām fāžu pārejām [7, 16].

Diferenciāli termiskajā analīzē (DTA) fiksē temperatūru starpību starp tukšu salīdzināšanas kausiņu un paraugu saturošu analīzes kausiņu. Temperatūras izmaiņas ietekmē dažādi procesi, kas notiek polimorfās vai solvatētās formas kristālrežģī, piemēram, kristālisko formu fāžu pārejas, formas kušana vai sadalīšanās, solvatētas formas desolvatācija. Tieši polimorfo formu cietfāžu pārejas vai solvatētās formas desolvatācijas temperatūra ir svarīgi raksturlielumi, ko iespējams noteikt, izmantojot DTA [3, 7]. Termogravimetriskā analīze, kas bieži tiek lietota kopā ar DTA, apskatīta nākamajā nodaļā.

Diferenciāli skenējošā kalorimetrija (DSK) atšķirībā no DTA sniedz ne vien kvalitatīvu, bet arī kvantitatīvu rakstura informāciju. Pastāv vairākas DSK metodes, plašāk lietotajā no tām izmanto salīdzināšanas un parauga analīzes kausiņus un mēra temperatūru līdzīgi kā DTA. Abus kausiņus tur vienādos apstākļos konstantā temperatūrā un mēra siltumu, kas nepieciešams, lai uzturētu konstantu temperatūru starp kausiņiem. Datu interpretēšanai

izmanto sakarību, ka atbilstošā DSK signāla laukums ir tieši proporcionāls absorbētā vai izdalītā siltuma daudzumam. Līdz ar to atbilstošā DSK signāla laukuma vērtība ir pārvērtību procesa siltuma skaitliskā vērtība [3, 16].

### 1.3. Fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metodes

Lai medicīnisko preparātu sastāvā izmantotu kādu FAV, kurai zināmas divas vai vairākas polimorfu un/vai solvātu formas, ir nepieciešams ne vien izpētīt to savstarpējo stabilitāti, bet arī to, cik ātri viena forma pāries otrā atkarībā no eksperimenta apstākļiem [4].

Reakcijas, kas noris cietā fāzē, atšķiras no šķīdumā vai gāzes fāzē notiekošajām reakcijām, jo balstās uz molekulu konformācijas vai savstarpējā novietojuma izmaiņām kristālrežģī, ko var papildināt citu molekulu migrācija uz vai no reakcijas zonas (solvātos) [3]. Tā kā cietā fāzē parasti koncentrācijas jēdziens var nebūt vienmērīgs visā tilpumā un neraksturo reakcijas norisi, cietfāžu kinētikā ievieš raksturlielumu  $\alpha$ , kas ir kristāliskās fāzes pārvēršanās pakāpe un raksturo pārejas progresu relatīvo vienību intervālā no 0 līdz 1. Pētījumā novēroto pārvēršanās pakāpes atkarību no laika attēlo grafiski koordinātēs  $\alpha - t$  un no iegūtās līknes formas izdara secinājumus par pārejas kinētisko modeli. Cietfāžu pārejas ātrumu apraksta 1.3. vienādojums:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k \cdot f(\alpha) \quad (1.3),$$

kur  $k$  – pārejas reakcijas ātruma konstante,  $f(\alpha)$  – no  $\alpha$  atkarīgs pārejas reakcijas matemātiskais modelis. Vienādojumu integrē un iegūst integrēto cietfāžu reakcijas matemātisko modeli  $g(\alpha)$ :

$$g(\alpha) = kt \quad (1.4).$$

Pārejas reakcijas ātruma konstanti  $k$  var aprakstīt ar Arrēniusa vienādojums, līdz ar to iegūst vienādojumu:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{\left(\frac{E_a}{RT}\right)} \cdot f(\alpha) \quad (1.5),$$

kur  $A$  – pirmseksponeciālais faktors,  $E_a$  – aktivācijas enerģija,  $R$  – gāzu universālā konstante,  $T$  – temperatūra Kelvīnos [3].

Cietfāžu kinētikas raksturošana iedalāma vairākos soļos, t.sk. eksperimentālo apstākļu izvēle, datu detektēšana, kristālisko formu pārvēršanās pakāpes kvantitatīva noteikšana un pārejas matemātiska aprakstīšana, kas ietver kinētiskā modeļa un aktivācijas enerģijas noteikšanu.

#### 1.3.1. Eksperimentālās metodes

Eksperimentāli cietfāžu kinētika parasti tiek pētīta, kristālisko formu izturot paaugstinātā temperatūrā un kvantitatīvi novērojot cietfāžu pārejas norisi. No laika atkarīgajiem kvantitatīvās analīzes datiem aprēķina cietfāžu pārejas ātrumu noteiktā

temperatūrā. Alternatīva iespēja temperatūras paaugstināšanai ir mehāniskās enerģijas pievadīšana kristāliskai formai, kā rezultātā arī ir iespējams novērot fāžu pāreju starp kristāliskajām formām, amorfās formas veidošanos vai solvāta desolvatēšanos. Mehāniskās enerģijas pievadīšanai laboratorijas mērogā piemērota ir vielas beršana lodīšu dzirnavās, kurā novēro atomu nobīdi no to līdzsvara pozīcijām kristāliskajā režģī plastiskās deformācijas rezultātā [3]. Cietfāžu pārejas kinētiku ietekmē tādi apstākļi kā eksperimenta temperatūra, relatīvais gaisa mitrums, stabilākās formas piemaisījumi, parauga pirmapstrāde, vielas daļiņu izmērs u.c. [17, 18].

Izotermiskā un neizotermiskā fāžu pārejas kinētikas analīze atšķiras ar konstantā eksperimentālā parametra izvēli – izotermiskā noteikšanā uztur konstantu temperatūru, bet neizotermiskā noteikšanā plašāk lietotais variants ir nodrošināt konstantu temperatūras paaugstināšanas ātrumu. Kinētikas raksturošanai nepieciešami trīs līdz pieci pētījumi dažādās temperatūrās vai sildīšanas ātrumos [19, 20].

### 1.3.2. Detektēšanas metodes

Fāžu pārejas detektēšanai izotermiskās analīzes gadījumā plašāk lietotās metodes ir rentgendifraktometrija un vibrācijas spektroskopijas metodes, savukārt termogravimetrijas metode piemērota gan izotermiskā, gan neizotermiskā analīzē, lai gan mūsdienās piemērotos paraugu sildītājos neizotermiskā režīmā lietojamas arī citas detektēšanas metodes. Cietfāžu pāreju raksturošanai lietojamas arī DSK un mikroskopijas metodes, lai gan pēdējā no tām nav piemērojama fāžu sastāva kvantificēšanai. Plašāk apskatītas darba ietvaros lietotās rentgendifraktometrijas un termogravimetrijas metodes.

Rentgendifraktometrija ir ērti izmantojama cietfāžu pārejas kinētikas pētījumos, kur atkarībā no laika noris vienas formas pāreja otrā un ir nepieciešams kvantitatīvi noteikt vielu maisījuma sastāvu atkarībā no pārejas laika [12, 21].

Kā iepriekš minēts tieši signālu pozīcija un intensitāte, ko mēra kā refleksa laukumu vai refleksa augstumu attiecībā pret fona līniju, rentgendifraktogrammās satur informāciju par analizējamo kristālisko formu [10, 12]. Signāla pozīciju nosaka atomu izkārtojums elementāršūnā, savukārt, tā intensitāti – attālums starp atomu plaknēm un attiecīgo atomu raksturs un daudzums paraugā. Kvantitatīvajā vielu analīzē nosaka maisījuma komponentu masas daļu paraugā, piemēram, mērot katra komponenta raksturīgāko signālu intensitāti. Rentgen-difraktogrammas signālu intensitāti apraksta 1.6. vienādojums [12]:

$$I_{(hkl)I} = \frac{I_0 \lambda^3}{64 \pi r} \left( \frac{e^2}{m_e c^2} \right)^2 \frac{M_{(hkl)}}{V_I^2} |F_{(hkl)I}|^2 \left( \frac{1 + \cos^2(2\theta) \cdot \cos^2(2\theta_m)}{\sin^2 \theta \cdot \cos \theta} \right)_{hkl} \frac{v_I}{\mu_s} \quad (1.6),$$

kur  $I_{(hkl)I}$  – hkl refleksa intensitāte I formai,  $I_0$  – krītošā starojuma intensitāte,  $\lambda$  - rentgenstarojuma viļņa garums,  $r$  – attālums no parauga līdz detektoram,  $\left(\frac{e^2}{m_e c^2}\right)^2$  – klasiskā elektrona rādiusa kvadrāts,  $M_{hkl}$  – I formas refleksa hkl multiplicitāte,  $V_I$  – I formas elementāršūnas tilpums,  $F_{(hkl)I}$  – I formas refleksa hkl struktūras faktors,  $2\theta_m$  – difrakcijas leņķis,  $v_I$  – I formas tilpuma daļa,  $\mu_s$  – parauga lineārās absorbcijas koeficients.

Sekmīgas kvantitatīvās analīzes pamatā ir rūpīga parauga sagatavošana, kuras mērķis ir panākt, lai paraugs saturētu pēc iespējas vairāk vienāda izmēra haotiski izvietotus kristālus. Signālu intensitātes mērījumos kļūda var rasties gan parauga, gan instrumenta ietekmē. Tiesa veicot mērījumus ar vienu un to pašu instrumentu, tā ienestā kļūda tiek izslēgta. Taču kristālu lielums un orientācija, kristāliskuma pakāpe un sagatavotā parauga biezums vēl aizvien ienes kļūdas, ko konstatēt ir sarežģīti.

Lai kvantitatīvi analizētu kāda savienojuma kristālisko formu maisījumu, nepieciešams iegūt kalibrēšanas vai metodes atgūstamības grafiku, izmantojot mākslīgi sagatavotus vielas kristālisko formu maisījumus. Tādā veidā tiek izvērtēta vienas vai vairāku analīzes metožu piemērotība tieši šīs vielas polimorfo un/vai solvatēto formu maisījuma sastāva noteikšanai [10, 14].

✓ Pielāgošanas metodē nosaka, cik reižu tīras kristāliskās formas raksturīgāko signālu intensitātes ir lielākas, nekā tās pašas formas signālu intensitātes maisījuma rentgendifraktogrammā. Līdz ar to iegūst skaitli, kas raksturo katras kristāliskās formas masas daļu maisījuma paraugā. Rezultātus normējot, iegūst kristālisko formu sastāvu procentos. Metodē vislielāko kļūdu ienes tieši cilvēciskais faktors, jo intensitātes samazinošā reizinātāja noteikšana tiek veikta manuāli, tīra polimorfa rentgendifraktogrammas ainu datora ekrānā pielāgojot, lai tā sakristu ar maisījuma rentgendifraktogrammu.

✓ Pilna profila analīzes pamatā ir automatizēta visas difraktogrammas ainas analīze, ko veic, izmantojot datorprogrammu. Zinot vielas tīru kristālisko formu rentgendifraktogrammas datus, respektīvi, intensitāšu vērtības atkarībā no  $2\theta$  leņķa, un maisījuma rentgendifraktogrammas datus, datorprogramma piemeklē atbilstošu kristālisko formu attiecību procentos [17]. Tā kā tiek salīdzināta datora simulēta rentgendifraktogramma ar eksperimentāli iegūto, šī ir viena no precīzākajām metodēm. Izmantojot programmu *Raw File Exchange*, tīro formu un maisījuma rentgendifraktogrammas no \*.raw dokumenta pārvērš \*.uxd dokumentā. Pēc 1.7. vienādojuma aprēķina teorētiskās intensitāšu vērtības un aprēķina eksperimentālo un teorētisko vērtību starpības kvadrātu un starpības kvadrātu summu. Izmantojot MS Excel palīgprogrammu *Solver*, minimizē doto summu, optimizējot parametrus  $Q$  un  $W$ .

$$I_{teor} = Q \cdot (I_I \cdot W_I + I_{II} \cdot (1 - W_I)) \quad (1.7),$$

kur  $Q$  – normējošais reizinātājs,  $W_I$  – I formas masas daļa parauga,  $I_I$  – tīras I formas signāla intensitāte, imp/s,  $I_{II}$  – tīras II formas signāla intensitāte, imp/s.

✓ Individuālo refleksu metodē vienas vai abu tīro formu rentgendifraktogrammās izvēlas vienu vai vairākus raksturīgākos katras formas signālus. Ir svarīgi, lai šie signāli nepārklātos. Izvēlētajam refleksam nosaka maksimuma punktu un datorprogrammā nolasa intensitātes skaitlisko vērtību, tāpat rīkojas arī ar maisījuma rentgendifraktogrammu. Maisījuma sastāvu aprēķina, maisījuma konkrētā refleksa intensitātes vērtību dalot ar tīras kristāliskās formas konkrētā refleksa intensitātes vērtību.

Termogravimetrijas (TG) analīzē tiek mērīta kristāliskās formas parauga masas izmaiņa laikā izvēlētajos eksperimentālajos apstākļos. Kristālisko formu izturot paaugstinātā temperatūrā, termogravimetriski iespējams novērot tādas pārmaiņas kā desolvatāciju, dehidratāciju, parauga sadalīšanos. Metode bieži tiek kombinēta ar DTA vai DSK un izmantojama arī, lai raksturotu šķīdinātāja molekulu stehiometriju attiecībā pret FAV [3]. Iegūtos parauga masas  $m$ , laika  $t$  un temperatūras  $T$  eksperimentālos datus analizē *MS Excel* programmā.

### *1.3.3. Kinētiskā modeļa noteikšanas un aktivācijas enerģijas aprēķināšanas metodes*

Kinētisko modeļu piemērošanas metodē cietfāžu pārejas aktivācijas enerģiju aprēķina, zinot taisnes virziena koeficientu grafikam, kas konstruēts koordinātēs  $\ln k - 1/T$ . Pārejas reakcijas ātruma konstantes tiek noteiktas no integrālā cietfāžu reakcijas matemātiskā modeļa  $g(\alpha)$ . Attiecīgā kinētiskā modeļa piemērotība tiek raksturota, izvērtējot  $\alpha - t$  koordinātēs konstruētās līknes formu un mazāko kvadrātu summu.

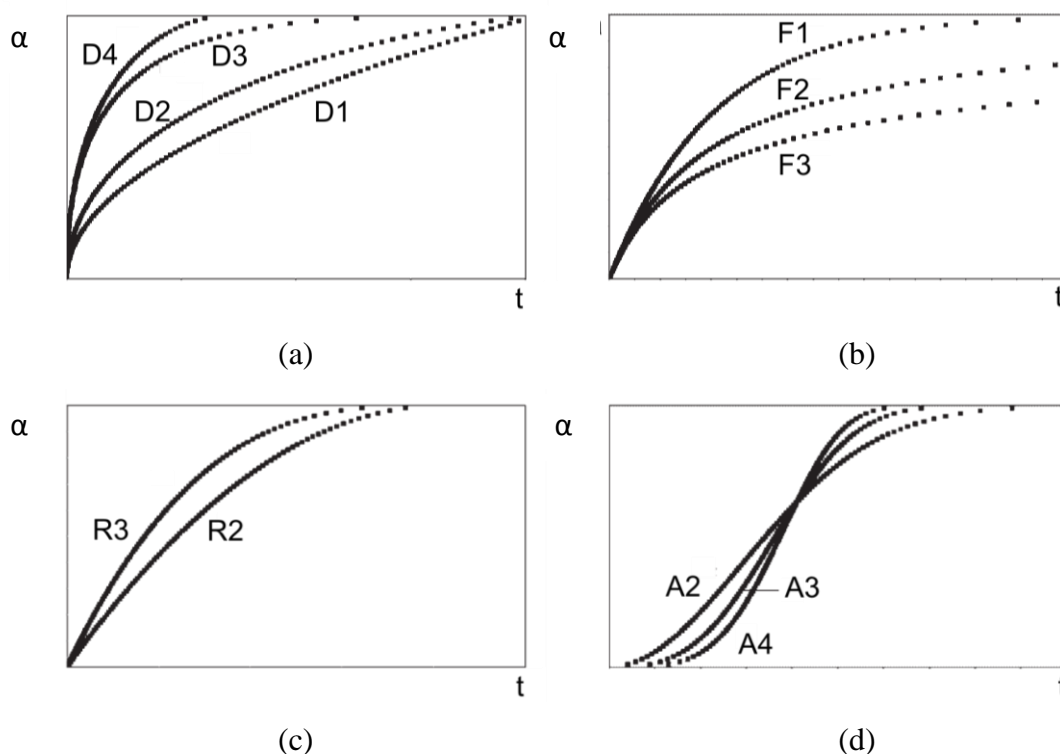
Raksturīgās cietfāžu reakciju limitējošās stadijas: ķīmiskās reakcijas, kad notiek saišu pārkārtošanās kristāliskajā struktūrā, reakcijas ģeometrija, kad ķīmiskās izmaiņas virzās no kristāla virsmas tā tilpumā, un difūzija, kad limitējošā stadija ir iesaistīto savienojumu pārvietošanās ātrums reakcijas zonas virzienā vai prom no tās. Atkarībā no cietās fāzes reakcijas iespējami vairāki pamatmodeļi, kas apkopoti 1.1. tabulā.

Lielākoties cietfāžu kinētikas modeļi un pamatpieņēmumi balstās uz vielas kristālu aizmetņu veidošanos un augšanu. Aizmetņa rašanās ir jaunas produkta daļiņas iedīgļa veidošanās, tam esot nošķirtam no citām iedīgļa daļiņām. Aizmetnis sāk augt, kad ir sasniegta kritiskā izmēra robeža. Aizmetņa rašanos raksturo vairāki modeļi, kas savstarpēji atšķiras ar aizmetņa veidošanās ātruma izteiksmēm un noteikto aizmetņu skaitu, kas veidojas kādā laikā. Cietfāžu kinētikas modeļi atšķiras arī ar to, kur aizmetņi veidojas – visā virsmā vai uz specifiskām kristāla virsmām, un to, kas ir reakcijas limitējošā stadija [22, 23].

Teorētiskie cietfāžu pārejas kinētiskie modeļi [4]

Nr.	Apzīmējums	$g(\alpha)=kt$	Reakcijas modelis
1.	F <sub>1</sub>	$-\ln(1-\alpha)$	Pirmās pakāpes
2.	F <sub>2</sub>	$(1-\alpha)^{-1}-1$	Otrās pakāpes
3.	F <sub>3</sub>	$((1-\alpha)^{-2}-1)/2$	Trešās pakāpes
4.	A <sub>2</sub>	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/2}$	Avrami Jerofējeva v-jums
5.	A <sub>2/3</sub>	$[-\ln(1-\alpha)]^{3/2}$	Avrami Jerofējeva v-jums
6.	A <sub>3</sub>	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/3}$	Avrami Jerofējeva v-jums
7.	R <sub>2</sub>	$[1-(1-\alpha)^{1/2}]$	Fāžu robežvirsmas mehānisms
8.	R <sub>3</sub>	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]$	Fāžu robežvirsmas mehānisms
9.	D <sub>1</sub>	$\alpha^2$	Difūzijas mehānisms
10.	D <sub>3</sub>	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$	Difūzijas mehānisms
11.	D <sub>5</sub>	$[1/(1-\alpha)^{1/3}-1]^2$	Difūzijas mehānisms

Minētos kinētikas modeļus var klasificēt: reakcijas pakāpes modelis (F), kad ātruma likums balstās uz reakcijas pakāpi, šis modelis sakrīt ar homogēnās reakcijas vienādojumiem. Aizmetņa veidošanās un augšanas jeb Avrami Jerofējeva modelis (A), kurā ātruma limitējošā stadija ir gan aizmetņu veidošanās, gan to augšanas ātrums, fāžu robežvirsmas modelis (R), kurā ātruma limitējošā stadija ir jaunās fāzes augšana uz saskares virsmas [24, 25], un difūzijas modelis (D), kad ātrumu ierobežo vai nu izejvielas difūzija reakcijas zonā vai produkta difūzija prom no reakcijas zonas [17]. Atsevišķu kinētisko modeļu teorētiskās līknes apkopotas 1.5. attēlā.



1.5. att. Kinētisko modeļu teorētiskās līknes: (a) difūzijas modelis D, (b) matemātiskais modelis F, (c) fāžu robežvirsmas modelis R, (d) Avrami Jerofējeva modelis A [4]

Bezmodeļa metodēs fāžu pārejas aktivācijas enerģija tiek aprēķināta, neizmantojot kinētiskā modeļa pielāgošanu. Plašāk lietotās bezmodeļu metodes ir izokonversijas metodes, kurās aktivācijas enerģiju aprēķina pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām. Eksperimentālie dati tiek linearizēti un taisnes virziena koeficientu izmanto aktivācijas enerģijas noteikšanai katrā pārvēršanās pakāpes punktā. Standarta izokonversijas metodē lieto 1.8 vienādojumu un konstruē grafiku koordinātēs  $-\ln t - 1/T$  [4]:

$$-\ln t_{\alpha} = \ln \left( \frac{A}{g(\alpha)} \right)_{\alpha} - \frac{E_{a\alpha}}{RT_{\alpha}} \quad (1.8).$$

Vidējā lineārā integrālā metodē (ALIM) aktivācijas enerģijas noteikšanai lieto 1.9 vienādojumu, bet kinētiskā modeļa un pirmseksponeciālā faktora noteikšanai lieto no 1.9 iegūto 1.10 vienādojumu:

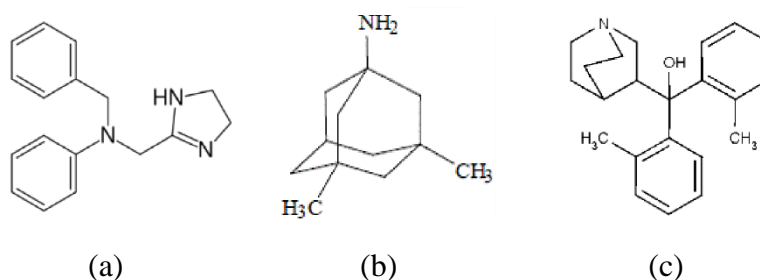
$$-\ln \Delta t = -\ln \Delta g(\alpha) + mE + n - \frac{E_a}{RT(t)} \quad (1.9),$$

$$\ln \Delta g(\alpha) + I_a = mE_a + n \quad (1.10),$$

kur  $\Delta t$  – laika izmaiņa,  $g(\alpha)$  – kinētiskā modeļa funkcija,  $m$  un  $n$  – taisnes virziena koeficients un atšķēlamā nogriežņa vērtība,  $I$  – pēc vienādojuma 1.9 lietošanas iegūtā taisnes atšķēlamā nogriežņa vērtība. Katram teorētiskajam kinētiskajam modelim konstruē taisni koordinātēs  $\ln \Delta g(\alpha) + I_a - E_a$  un izvērtē taisnes korelācijas koeficientu. Papildus veic piemērotākā kinētiskā modeļa rekonstrukciju no  $E_a$  un noteiktajām koeficientu  $m$  un  $n$  vērtībām [4, 26-27].

#### 1.4. Izvēlēto FAV raksturojums

Polimorfo un solvātu formu cietfāžu pārejas kinētikas raksturošanai izvēlētas trīs farmaceutiski aktīvas vielas – antazolīns, memantīns un bikarfēns (skat. 1.6. att.), kuras pētītas to sāļu formā.



1.6. att. FAV struktūrformulas: (a) antazolīns, (b) memantīns, (c) bikarfēns

##### 1.4.1. Antazolīna maleāts un antazolīna oksalāts

Antazolīna bāze (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>) ir imidazola atvasinājums, kas farmaceutiski aktīvu savienojumu vidū zināma kā pirmās paaudzes antihistamīna līdzeklis ar pretalerģisku iedarbību. Antazolīna bāze ir balta vai gandrīz balta, kristāliska viela, kas labi šķīst organiskos šķīdinātājos (piem. spirtos, hloru saturošos savienojumos), bet nešķīst ūdenī. Tās kušanas

temperatūra ir 159 °C, molmasa – 265,35 g/mol. Antazolīna bāzes nosaukums pēc IUPAC nomenklatūras ir N-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(fenilmetil)anilīns [28].

Medicīnisko preparātu sastāvā plaši tiek lietoti antazolīna fosfāts un hidrogēnhlorīds, kas tāpat kā antazolīna bāze ir antihistamīni – pirmā tipa histamīna receptoru blokatori, ko izmanto, lai mazinātu alerģisko slimību simptomus [29].

Bakalaura darba ietvaros iegūti un raksturoti antazolīna sāļi - maleāts un oksalāts. Maleāta bezūdens polimorfās A un B formas kristalizējas triklīnajā singonijā *P1* simetrijas grupā ar divām formulvienībām elementāršūnā (skat. 1. pielikumu). Antazolīna maleāta polimorfās formas A struktūrā leņķis starp maleāta monoaniona plakni un imidazola pieclocēkļu ciklu ir 88,0 °, kamēr B formas struktūrā šis leņķis ir 8,4 °. Ūdeņraža saišu veidošanās abos polimorfos ir līdzīga – viena no maleīnskābes karboksilgrupām ir deprotonēta, savukārt otrs protons iesaistīts starpmolekulāras  $O^{\delta-}\cdots H\cdots O^{\delta-}$  ūdeņraža saites veidošanā ar otras maleīnskābes molekulas karboksilgrupu. Abos polimorfos ar ūdeņraža saitēm saistītās skābes un bāzes molekulas tiecas veidot ķēžveida struktūru [30].

Antazolīna oksalāta bezūdens forma kristalizējas triklīnajā singonijā *P1* simetrijas grupā (skat. 1. pielikumu). Deprotonētā skābeņskābes karboksilgrupa pārdala otras skābeņskābes molekulas karboksilgrupas protonu (saites garums starp jebkuras karboksilgrupas skābekļa atomu un ūdeņraža atomu ir 1,2 Å). Antazolīna oksalāta struktūru stabilizē vidēji stipras (2,8 Å – 3,0 Å) N-H $\cdots$ O ūdeņraža saites starp slāpekļa atomiem antazolīna bāzes pieclocēkļu ciklā un skābekļa atomiem skābeņskābes molekulā [31].

#### 1.4.2. Memantīna un bikarfēna hidrogēnhlorīdi

Memantīna hidrogēnhlorīds (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N·HCl) ir adamantāna klases savienojums. Tā IUPAC rekomendētais nosaukums ir 3,5-dimetiladamantil-1-amīna hidrogēnhlorīds un bāzes molekulformula redzama 1.6.b attēlā. Memantīna hidrogēnhlorīds ir farmaceitiski aktīva viela, ko izmanto medicīniskā preparāta *Memantīns* (Olainfarm) sastāvā. Memantīns ir jaunas paaudzes neiroprotektors, ko lieto Alzheimerera slimības ārstēšanā [32].

Memantīna hidrogēnhlorīds ir balta, kristāliska (pulverveida) viela, kuras kušanas temperatūra ir 292 °C, tā molmasa ir 215,76 g/mol. Memantīna hidrogēnhlorīda šķīdība ūdenī ir 35 mg/mL (20 °C) [32].

Literatūras avotos atrodams patents [33], kurā raksturota hidrāta iegūšanas metode: bezūdens formas paraugu (0,3 g) iesver četrkaklu apaļkolbā, pievieno 250 mL dejonizēta ūdens. Izveidojušos suspensiju silda 85 °C temperatūrā līdz memantīns ir izšķīdis, tad šķīdumu atdzesē līdz 50 °C temperatūrai. Šķīdumam pievieno 1400 mL acetona (50 °C) un šķīdumam ļauj spontāni iztvaikot. Mēneša laikā veidojas kristāliskas nogulsnes, kuras

raksturo ar rentgendifraktometrijas metodēm. Memantīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu struktūra attēlota 1.pielikumā. Bezūdens formas kristāliskās struktūras pakojumā šķīdinātāja molekulām teorētiski pieejamo kanālu diametrs ir 5,98 Å, bet kopējais tilpums visā elementāršūnā ir 240 Å<sup>3</sup>. Monohidrāta kristāliskajā struktūrā saglabājas tās pašas N<sup>+</sup>-H...Cl<sup>-</sup> mijiedarbības kā bezūdens formas struktūrā, taču tikai divi no trīs N<sup>+</sup>-H donoriem saistīti ar hlorīda anjonu, kamēr trešais N<sup>+</sup>-H donors veido ūdeņraža saiti ar ūdens molekulas O atomu [32].

Bikarfēna hidrogēnhlorīds (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO·HCl) ir heterociklisks savienojums, tā IUPAC nosaukums ir (3-hinuklidinil)-di-(2-metilfenil)-karbinola hidrogēnhlorīds un tā bāzes formula redzama 1.6.c attēlā. Bikarfēna hidrogēnhlorīds ir farmaceutiski aktīva viela, ko izmanto medicīniskā preparāta *Bikarfen* (Olainfarm) sastāvā. Bikarfēnam piemīt pretalerģiska aktivitāte – tas kavē alerģijas mediatoru histamīna un serotonīna aktivitāti [34], tā nosaukuma sinonīms ir sekvifenadīns [35]. Literatūrā nav pieejama informācija par atklātām bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfajām formām vai solvātiem.

## 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

### 2.1. Izmantotā aparatūra un vielas

#### Izmantotā aparatūra

✓ FAV kristālisko formu raksturošanai izmantots rentgendifraktometrs *D8 Advance* (*Bruker*, Vācija). Izmantota datorprogramma *EVA3*, lai analizētu ar difraktometru iegūtos datus rentgendifraktogrammu veidā. Darba režīma parametri apkopoti 2.1. tabulā.

2.1. tabula

#### **Rentgendifraktometra *Bruker D8 Advance* un *Discover* darba režīma parametri**

<b>Parametrs</b>	<b>Lielums</b>
Starojums	CuK <sub>α</sub>
K <sub>β</sub> filtrs	0,02 mm bieza niķeļa folija
Anodspriegums, kV	40
Anodstrāva, mA	40
Spraugas:	
diverģences, mm	0,6
pretizkliedes, mm	8,0
Izvērses solis	0,02
Skaitīšanas laiks uz soli, s	0,2
Uzņemšanas intervāls 2θ skalā, °	3 – 30
Pozīcijas jutīgais detektors	<i>LynxEye</i>

✓ FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas kinētikas pētījumiem izotermiskā režīmā izmantots rentgendifraktometrs *D8 Discover* (*Bruker*, Vācija) ar siltumkameru *MRI* (izmantots tāds pats difraktometra darba režīms kā dots 2.1. tabulā).

✓ Diferenciāli termiskā analizē un termogravimetrijā izmantots derivatogrāfs *Exstar 6000* (*SII Nanotechnology*, Japāna). Parauga turētājs – alumīnija trauciņš. Darba režīma parametri apkopoti 2.2. tabulā.

2.2. tabula

#### **Derivatogrāfa darba režīma parametri**

<b>Parametrs</b>	<b>Lielums</b>
Sākuma temperatūra, °C	30
Beigu temperatūra, °C	300
Karsēšanas ātrums, °C/min	10
Izturēšanas laiks pēc karsēšanas, min	5

✓ FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas kinētikas pētījumiem neizotermiskā režīmā izmantots derivatogrāfs *Exstar 6000* (*SII Nanotechnology*, Japāna) karsēšanas ātrumu intervālā no 2 līdz 10 °C/min.

✓ Karla Fišera titrēšana veikta ar iekārtu *Titrand* 836 (*Metrohm*, Šveice). Automātiskā birete 807 *Dosing Unit*, tilpums 20 mL, maksimālā sistemātiskā kļūda  $\pm 30 \mu\text{L}$ ; magnētiskais maisītājs 801 *Stirrer*, maisīšanas diapazons 1700 – 1900 apgr./min. Nosvērti 100 – 150 mg parauga un titrēti ar Karla Fišera reaģentu *Hydranal – Composite 5* (standartizēšanā noteiktā reaģenta koncentrācija 4,70 mg/mL).

✓ Mehanoķīmiskā apstrāde veikta lodīšu dzirnavās *MM301* (*Retsch GmbH*, Vācija), maksimālā frekvence 30 Hz. Parauga turētāja tilpums 50 mL, viena tērauda lodīte (diametrs 20 mm). Apstrāde veikta 20 minūtes, izmantotā frekvence 15 Hz.

✓ Analītiskie svāri *BPB-31*,  $\pm 0,1$  mg.

✓ Laboratorijas svāri *KERN 440-33N*,  $\pm 0,01$  g.

✓ Gaisa termostats *Memmert universal oven* Nr. 32881,  $\pm 0,5$  °C.

#### Izmantotās vielas

✓ Antazolīna hidrogēnhlorīds - a/s „Grindeks”, sērijas nr. AN-SP.1-05-07-06, > 99,9%.

✓ Nātrija hidroksīds (analītiski tīrs, izplatītājs SIA „Enola”).

✓ Skābes (rentgendifraktometriki tīras): skābeņskābes dihidrāts, maleīnskābe.

✓ Memantīna hidrogēnhlorīds - ražots a/s „Olainfarm”, sērijas nr. 011013, > 99,9%.

✓ Bikarfēna hidrogēnhlorīds - ražots a/s „Olainfarm”, sērijas nr. 011022, > 99,9%.

✓ Šķīdinātāji (analītiski tīri, *Acros Organics*): tetrahidrofurāns, acetons, 2-propanols.

✓ Dejonizēts ūdens - dejonizēts laboratorijā, izmantojot *Adrona Crystal5*, elektrovadītspēja < 0,3  $\mu\text{S}$ .

✓ Relatīvā mitruma (RM) nodrošināšanai sorbcijas – desorbcijas izoterma uzņemšanai izmantoti 2.3. tabulā doto sāļu piesātināti ūdens šķīdumi 30 °C temperatūrā.

2.3. tabula

#### **RM nodrošināšanai lietotie sāļi un RM virs to piesātināta šķīduma 30 °C temperatūrā**

<b>Viela</b>	<b>RM, %</b>	<b>Viela</b>	<b>RM, %</b>	<b>Viela</b>	<b>RM, %</b>
LiBr	6	MgCl <sub>2</sub>	32	NaNO <sub>3</sub>	73
LiCl	11	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	43	KCl	84
CH <sub>3</sub> COOK	22	NaBr	56	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	97

## **2.2. Izvēlēto FAV kristālisko formu iegūšana**

Antazolīna maleāts un antazolīna oksalāts iegūts pēc bakalaura darbā izstrādātās metodes. Antazolīna hidrogēnhlorīda iesvars 100 °C temperatūrā izšķīdināts 400 mL destilēta ūdens. Stehiometrisks nātrija hidroksīda daudzums izšķīdināts 25 mL destilēta ūdens. Antazolīna hidrogēnhlorīda šķīdumam ūdenī pievienots nātrija hidroksīda šķīdums. Radušās bēšās nogulsnes pēc 20 min filtrētas un žāvētas diennakti 50 °C temperatūrā. Iegūtā antazolīna

bāze saberzta ahāta piestā un iepresēta stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogramma, lai pārlicinātos, ka izreaģējis viss antazolīna hidrogēnhlorīds [31].

Antazolīna bāzes iesvars izšķīdināts 10 mL šķīdinātāja, attiecīgās skābes (maleīnskābe, skābeņskābes dihidrāts) iesvars izšķīdināts 10 mL šķīdinātāja. Skābes šķīdumam maisot pievienots antazolīna bāzes šķīdums. Nogulsnes pēc 10 min filtrētas un žāvētas ~ 25 °C temperatūrā. Iegūtā viela saberzta ahāta piestā, iepresēta stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogrammu, lai pārlicinātos, ka nav ne bāzes, ne skābes piemaisījumu [31]. Antazolīna maleāta izejas formas iegūšana veikta acetona šķīdumā, antazolīna oksalāta bezūdens formas iegūšana veikta acetona šķīdumā, bet solvāta formas iegūšana veikta tetrahidrofurāna šķīdumā.

Antazolīna maleāta kristalizācijā iegūtajai izejas formai veikta gan suspendēšana šķīdinātājā, gan termiskā apstrāde. Pirmajā gadījumā - 0,2 g izejas formas suspendēti piestā 0,5 mL izopropanola. Pēc šķīdinātāja iztvaikošanas, sausajam paraugam atkārtoti pievienoti 0,5 mL izopropanola. Pēc 48 h iegūtā viela saberzta, iepresēta stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogramma. Otrajā gadījumā – 0,2 g izejas formas iepresēti stikla kivetē un 48 h izturēti 130 °C temperatūrā, tad uzņemta rentgendifraktogramma.

Memantīna hidrogēnhlorīda izejas forma saņemta no a/s „Olainfarm” un 0,2 g parauga pārkristalizēti no ūdens šķīduma ~ 100 °C temperatūrā. Kad izejas forma izšķīdusi, šķīdums ietvaicēts un iegūtās nogulsnes saberzta ahāta piestā, iepresētas stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogramma.

Bikarfēna hidrogēnhlorīda izejas forma saņemta no a/s „Olainfarm” un tai veikta kā termiskā, tā mehanokīmiskā apstrāde un suspendēšana šķīdinātājā:

✓ 0,2 g izejas formas iepresēti stikla kivetē un 1 h izturēti 100 °C un 150 °C temperatūrā, tad uzņemta rentgendifraktogramma,

✓ 0,2 g izejas formas 20 min berzta lodīšu dzirnavās 15 Hz frekvencē. Paraugšs iepresēts stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogrammas, lai spriestu par notikušajām izmaiņām,

✓ 0,2 g parauga, kas izturēts 100 °C temperatūrā, suspendēti piestā 0,5 mL izopropanola (relatīvais gaisa mitrums < 50%). Pēc šķīdinātāja iztvaikošanas, sausajam paraugam atkārtoti pievienoti 0,5 mL izopropanola. Pēc 2 h iegūtā viela saberzta, iepresēta stikla kivetē, tad uzņemta rentgendifraktogramma.

### **2.3. Izvēlēto FAV kristālisko formu raksturošana**

Ja pēc termiskās un mehanokīmiskās apstrādes, suspendēšanas vai kristalizācijas novērotas izmaiņas rentgendifraktogrammā, salīdzinot ar izejas formas difraktogrammu, parauga raksturošanai veikta DTA/TG analīze un Karla Fišera titrēšana. No iegūtajiem

rezultātiem noteikta iegūto kristālisko formu stehiometrija, desolvatācijas temperatūra (solvātiem), kušanas temperatūra (nesolvatētajām formām).

Gadījumā, ja FAV kristalizējas kā hidrāta, tā arī bezūdens formā, raksturota hidrāta H un bezūdens formas A savstarpējā stabilitāte temperatūru intervālā no 20 līdz 100 °C. Raksturošana veikta, hidrāta H formas paraugu 1 stundu karsējot 30, 40, 50, 60, 80, 100 °C temperatūrā, savukārt bezūdens A formas paraugu izturot 20 °C temperatūrā 50 % relatīvajā gaisa mitrumā.

Memantīna hidrogēnhlorīda hidrāta raksturošanai veikts sorbcijas – desorbcijas pētījums. Sverglāzītē iesver ~ 0,2 g vielas, nolasa precīzu masu ± 0,1 mg. Katrā no minētajiem RM 30 °C temperatūrā ievieto kā hidrāta, tā bezūdens formas paraugu un pēc mēneša veic atkārtotu svēršanu, novēro izmaiņas un konstruē sorbcijas – desorbcijas izotermu.

#### 2.4. FAV kristālisko formu atgūstamības grafika iegūšana

Kristālisko formu mākslīgie maisījumi pagatavoti, izmantojot atsvēršanas metodi: sākumā uz analītiskajiem svāriem nolasīta sverglāzītes un vielas kopējā masa, tad abu formu paraugi no abām sverglāzītēm berzti ahāta pietā 1 minūti, lai homogenizētu paraugu, un iegūtais maisījums iepresēts stikla kivetē. Uz analītiskajiem svāriem atkārtoti nosvērtas sverglāzītes, kad viela iebērtā pietā, un no masu starpības aprēķināta katras kristāliskās formas masa, no kā tālāk noteikts maisījuma sastāvs procentos  $\alpha_{nosv}$ .

Pēc parauga sagatavošanas, maisījumam uzņemta rentgendifraktogramma, no kuras noteikta katras formas masas daļa paraugā  $\alpha_{not}$ . Maisījuma sastāvs analizēts, izmantojot tīras formas rentgendifraktogrammas pielāgošanas metodi, pilna profila analīzi un individuālo refleksu metodi. Katras metodes atgūstamības grafiks konstruēts, uz abscisu ass atliekot pagatavotā maisījuma sastāvu, respektīvi, kristāliskās formas masas daļu  $\alpha_{nosv}$ , bet uz ordinātu ass – ar dažādām metodēm noteikto formas masas daļu maisījumā  $\alpha_{not}$ .

Atgūstamības grafika linearitāte izvērtēta pēc korelācijas koeficienta  $R^2$  vērtības un pēc standartnovirzes, kas atrasta, lietojot *Excel* funkciju *Linest*. Iegūtie rezultāti apraksta vienādojumu  $\alpha_{not}=a \cdot \alpha_{nosv}+b$ , kur  $\alpha_{not}$  – ar atbilstošo metodi noteiktā formas masas daļa maisījumā,  $\alpha_{nosv}$  – formas masas daļa maisījumā.

Izmantots Fišera kritērijs, lai noteiktu, vai drīkst neņemt vērā vienādojuma brīvo locekli  $b$ . Vienādojumu  $\alpha_{not}=a \cdot \alpha_{nosv}+b$  var pārveidot  $\alpha_{not}=a \cdot \alpha_{nosv}$  formā, ja aprēķinātā Fišera kritērija vērtība ir mazāka par literatūrā doto. Fišera kritērijs aprēķināts pēc 2.1. vienādojuma:

$$F = (QS' - QS) / \frac{QS}{n-2} \quad (2.1),$$

kur  $QS'$  – noviržu kvadrātu summa vienādojumam  $\alpha_{\text{not}}=a \cdot \alpha_{\text{nosv}}$ ,  $QS$  - noviržu kvadrātu summa vienādojumam  $\alpha_{\text{not}}=a \cdot \alpha_{\text{nosv}}+b$ ,  $\frac{QS}{n-2}$  - empīriskā dispersija vienādojumam  $\alpha_{\text{not}}=a \cdot \alpha_{\text{nosv}}+b$ .

Visu pētīto FAV kristālisko formu maisījumiem izpildās Fišera kritērijs un lietots vienādojums  $\alpha_{\text{not}}=a \cdot \alpha_{\text{nosv}}$ .

## 2.5. FAV kristālisko formu fāžu pārejas kinētikas pētījumi paaugstinātā temperatūrā

### 2.5.1. Izotermiska rentgendifraktometriska noteikšana

FAV izejas formas paraugs iepresēts metāla kivetē un ievietots difraktometra siltumkamerā. Difraktometrā iestatīti apstākļi atkarībā no pētāmās vielas: antazolīna maleāta A formas pāreja par C formu un B formas pāreja par C formu veikta 110, 120, 130, 140 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 5 līdz 15°, antazolīna oksalāta solvāta B desolvatācija veikta 50, 60, 70, 80 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 7 līdz 10 °, memantīna hidrogēnhlorīda hidrāta dehidratācija veikta 30, 35, 40, 45, 50 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 5 līdz 14 °, bikarfēna hidrogēnhlorīda A formas pāreja par B formu veikta 245, 250, 255, 260 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 9 līdz 12 °, solvāta X desolvatācija veikta 100, 110, 120, 140 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 8 līdz 12 °, hidrāta dehidratācija veikta 45, 50, 55, 60, 65 °C temperatūrā  $2\theta$  leņķa vērtību intervālā no 9 līdz 12 °. Uzņemto rentgendifrakcijas datu analīze veikta ar piemērotāko no kvantitatīvās noteikšanas metodēm, kas izvērtēta pēc atgūstamības grafika konstruēšanas.

### 2.5.2. Neizotermiska termogravimetriska noteikšana

FAV izejas forma iesvērta parauga turētājā (5 mg), derivatogrāfā iestatīti eksperimenta apstākļi. Bikarfēna hidrāta dehidratācija veikta temperatūru intervālā no 30 līdz 100 °C ar karsēšanas ātrumiem 3, 5, 6, 8 un 10 °C/min. Uzņemto termogravimetrijas datu analīze veikta *MS Excel* programmā, izmantojot bezmodeļa aprēķina metodi.

## 2.6. FAV kristālisko formu fāžu pārejas aktivācijas enerģijas aprēķina metodes

### 2.6.1. Kinētiskā modeļa pielāgošana

FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas eksperimentālie punkti aprakstīti ar vienu no četriem galvenajiem teorētiskajiem kinētikas modeļiem – matemātiskais modelis  $F_n$ , kura pakāpe  $n$  optimizēta, Avrami – Jerofējeva modelis  $A_n$ , kura pakāpe  $n$  optimizēta, difūzijas modelis  $D_n$ , kur  $n=1, 3$  un modificētais modelis  $D_5$ , modelis  $R_n$ , kur  $n=1, 3$ . Lai pārlicinātos, ka pakāpes  $n$  optimizēšana neietekmē no Avrami Jerofējeva vienādojuma aprēķinātās aktivācijas enerģijas vērtību, salīdzināšanai veikti aprēķini ar  $A_n$  modeļiem, kuros  $n=1,5; 2; 3$  un kuros  $n$  optimizēts.

Konstruēts grafiks, uz abscisu ass atliekot laiku  $t$ , uz ordinātu ass atliekot kristāliskās formas pārvēršanās pakāpi  $\alpha$ . Grafikā attēlota teorētiskā kinētikas modeļa līkne un tās sakritība ar eksperimentālajiem punktiem izvērtēta, pirmkārt, vizuāli grafikā, otrkārt, kvantitatīvi pēc mazāko kvadrātu summas un dispersijas  $\sigma$  vērtībām:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\delta)^2}{n}} \quad (2.2),$$

kur  $\sigma$  – dispersija,  $\sum(\delta)^2$  – mazāko kvadrātu summa,  $n$  – eksperimentālo punktu skaits.

Optimizējot teorētiskās un eksperimentālās pārvēršanās pakāpes starpības kvadrātu summu (mazāko kvadrātu summu), noteiktas fāžu pārejas ātruma konstantes  $k$  izvēlētajās temperatūrās  $T$ . Fāžu pārejas aktivācijas enerģijas aprēķināšanai konstruēts grafiks, uz abscisu ass atliekot  $1/T$  vērtības Kelvinos, uz ordinātu ass atliekot  $\ln k$  vērtības. Grafika linearitāte izvērtēta pēc korelācijas koeficienta  $R^2$  vērtības un pēc taisnes vienādojuma locekļu standartnovirzēm, kas atrastas, lietojot *MS Excel* funkciju *Linest*. Taisnes virziena koeficients izmantots aktivācijas enerģijas aprēķināšanai, standartnovirze noteikta, lietojot funkciju *Linest*:

$$E_a = \frac{-R \cdot b}{1000} \quad (2.3),$$

kur  $E_a$  – aktivācijas enerģija, kJ/mol,  $R$  – universālā gāzu konstante (8,3145 J/mol·K),  $b$  – taisnes virziena koeficients.

### 2.6.2. Bezmodeļa noteikšana

Termogravimetriskās analīzes dati –  $m_0$ , kas ir parauga sākotnējā masa, un  $m_\infty$ , kas izvēlēts, kad masas izmaiņas vairs nenovēro, - izmantoti pārvēršanās pakāpes  $\alpha$  aprēķināšanai. Rentgendifraktometriskās analīzes gadījumā izmantotas jau noteiktās  $\alpha$  vērtības. Tālākiem aprēķiniem izvēlētas  $\alpha$  vērtībām no 0,02 līdz 0,98 ar soli 0,02 atbilstošas laika  $t$  un temperatūras  $T$  vērtības, kam tālāk lietota standarta izokonversijas metode (skat. 1.3.3. nodaļu). Rezultātu uzskatāmai attēlošanai konstruēts grafiks koordinātēs  $\alpha - E_a$ , kurā papildus attēlota arī  $E_{a,vid}$  vērtība un katrā punktā ar *Linest* noteiktā kļūda.

Neizotermiskajā analīzē katram karsēšanas ātrumam konstruēta līkne koordinātes  $\alpha - T$ . Izvērtēta noteiktās vidējās aktivācijas enerģijas atkarība no tā, vai aprēķiniem izmanto visu karsēšanas ātrumu datus, vai izslēdz atsevišķas datu kopas. Atbilstoši literatūrā apskatītajai kinētiskā modeļa rekonstrukcijas metodei, izvērtēta eksperimentālo punktu sakritība ar piemērotāko modeli (skat. 1.3.3. nodaļu).

### 3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

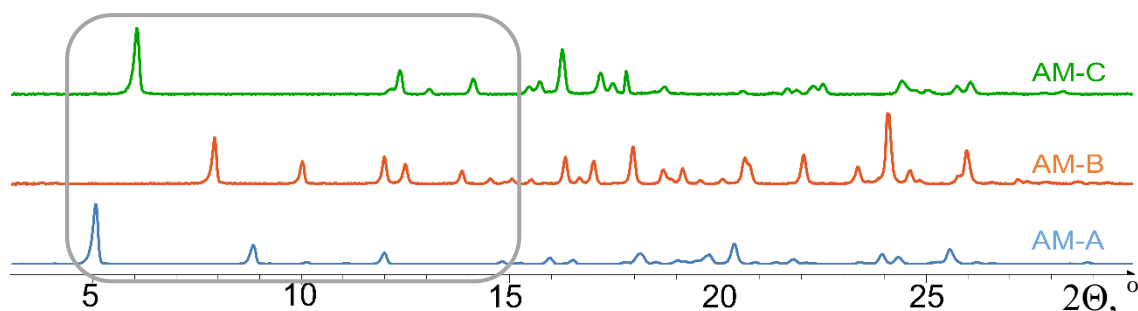
Maģistra darbā izvērtēta FAV kristālisko formu fāžu pārejas kinētikas pētīšanas metožu piemērotība dažādām vielu kristālisko formu sistēmām. Lai izvērtētu katru no fāžu pārejas raksturošanas procesiem - eksperimentālos apstākļus, detektēšanas metodes un matemātiskos aprēķinus -, veikti vairāku FAV kristālisko formu cietfāžu pārejas kinētikas pētījumi. Pētītās kristālisko formu fāžu pārejas iedalāmas divās grupās – polimorfo formu un solvātu pārejas, t.sk. dehidratācija vai desolvatācija. Parauga sastāva noteikšanai pētījuma laikā lietotas pulvera rentgendifraktometrijas un termogravimetrijas metodes. Cietfāžu pāreju eksperimentālie punkti aprakstīti ar piemērotāko kinētikas modeli. Fāžu pārejas aktivācijas enerģijas aprēķināšanai lietotas kā modeļa pielāgošanas, tā bezmodeļa metodes.

#### 3.1. Izvēlēto FAV kristālisko formu raksturojums

FAV kristāliskās formas iegūtas, lietojot dažādas metodes, t.sk. parauga termisko apstrādi, mehanoķīmisko apstrādi un kristalizāciju no šķīdinātāja. Izvēlētajām FAV kristāliskajām formām piešķirti apzīmējumi un tās raksturotas ar pulvera rentgendifraktometrijas, DTA/TG un Karla Fišera titrēšanas metodēm.

##### 3.1.1. Antazolīna maleāts

Antazolīna maleāts kristalizējas trīs bezūdens polimorfajās formās, no kurām izejas forma AM-A iegūta, antazolīna maleātu kristalizējot no acetona šķīduma. Izejas formu AM-A suspendējot izopropanola šķīdumā, pēc 48 h iegūta AM-B forma. Gan AM-A, gan AM-B formu izturot 130 °C temperatūrā, iegūta AM-C forma (skat. 3.1. att.). Antazolīna maleāta polimorfo formu sistēmu raksturo to savstarpējā stabilitāte un katras formas kušanas temperatūra (skat. 3.2. att.).

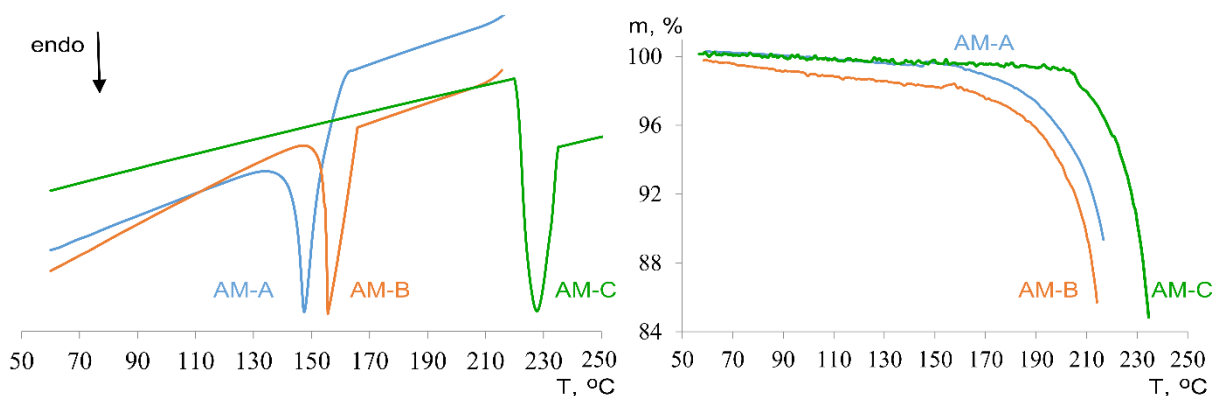


3.1. att. Polimorfo formu AM-A, AM-B, AM-C rentgendifraktogrammas (izcelts fāžu pāreju kinētikas raksturošanai izvēlētais  $2\theta$  intervāls)

AM-A formu raksturo kušanas temperatūra 148 °C un temperatūru intervālā no 80 °C līdz pat formas kušanas temperatūrai novērojama neapgriezeniska pāreja kā par AM-B, tā par

AM-C. AM-B forma (kušanas temperatūra 154 °C) paaugstinātā temperatūrā neapgriezeniski pārvēršas par AM-C formu.

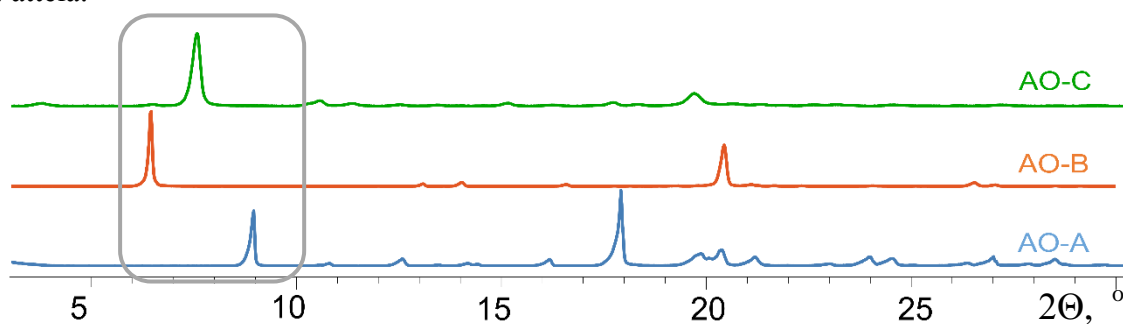
Iepriekšējos pētījumos noteikts, ka AM-A un AM-B veidotā sistēma ir monotropa – AM-B visos apstākļos ir termodinamiski stabilāka, nekā AM-A forma [31]. Tā kā paaugstinātā temperatūrā stabilākā ir AM-C forma ar kušanas temperatūru 228 °C, kuras pāreja par AM-A vai AM-B nav novērota, maleāta polimorfo formu pāri AM-A/AM-C un AM-B/AM-C visticamāk ir monotropi saistīti. Minētās AM-A un AM-B formas ir metastabīlas, jo, uzglabājot tās laboratorijas apstākļos, cietfāžu pāreja netiek novērota pat 2 gadu laikā.



3.2. att. Polimorfo formu AM-A, AM-B, AM-C DTA līknes (pa kreisi) un TG līknes (pa labi)

### 3.1.2. Antazolīna oksalāts

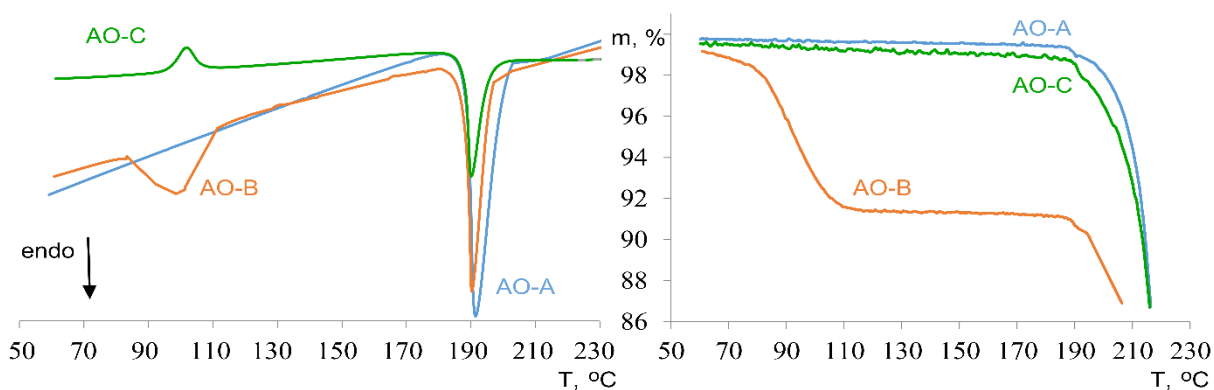
Antazolīna oksalāts kristalizējas divās bezūdens polimorfajās formās un vienā solvatētajā formā. Izejas bezūdens forma AO-A iegūta, antazolīna oksalātu kristalizējot no acetona šķīduma. Savukārt solvatētā forma AO-B iegūta, antazolīna oksalātu kristalizējot tetrahidrofurāna šķīdumā. Bezūdens AO-C formas veidošanās novērota solvāta AO-B desolvatēšanās pētījumos un, iespējams, tā ir starpprodukts stabilākās AO-A formas veidošanās procesā. Antazolīna oksalāta kristālisko formu rentgendifraktogrammas apkopotas 3.3. attēlā.



3.3. att. Polimorfo formu AO-A, AO-C un solvāta AO-B rentgendifraktogrammas (izcelts fāžu pāreju kinētikas raksturošanai izvēlētais  $2\theta$  intervāls)

AO-A forma ir stabilākā no oksalāta kristāliskajām formām, to raksturo kušanas temperatūra 192 °C (skat. 3.4. att.). Solvatēto AO-B formu raksturo tās desolvatācijas temperatūra 100 °C un pāreja par bezūdens AO-A formu (skat. 3.4. att.). Karla Fišera titrēšanā noteiktais ūdens daudzums ir 0 %, tātad DTA/TG analizē noteiktos 8 % masas sastāda sintēzē izmantotais šķīdinātājs tetrahidrofurāns. Aprēķinātā tetrahidrofurāna solvāta AO-B stehiometrija ir puse molekula šķīdinātāja uz vienu molekulu antazolīna oksalāta – iegūts pussolvāts. AO-B formas desolvatācija par starpprodukta AO-C formu un tālāk par AO-A formu novērojama jau laboratorijas apstākļos, tādēļ pārejas ātruma dēļ apgrūtināta ir AO-B formas iegūšana bez AO-C un AO-A formas piemaisījumiem.

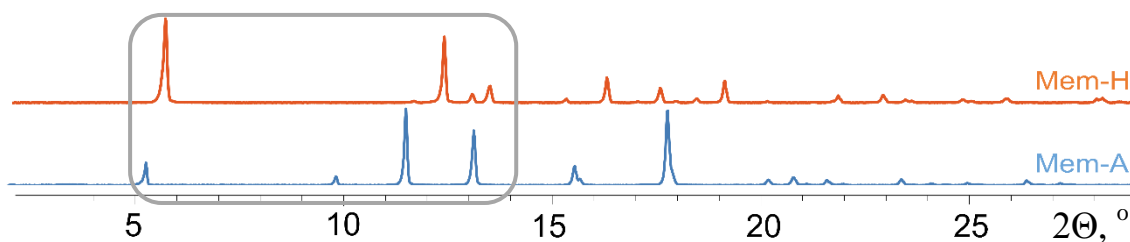
AO-C forma ir bezūdens polimorfs, kuru raksturo eksotermisks signāls - cietfāžu pāreja par AO-A formu 102 °C temperatūrā (skat. 3.4. att.), kas norāda uz monotropi saistītu polimorfo formu AO-A un AO-C sistēmu. Turklāt 3.4. attēlā redzams, ka AO-B desolvatācijas un AO-C pārejas par AO-A formu temperatūru intervāli pārklājas, tādēļ arī tīras AO-C formas iegūšana ir apgrūtināta.



3.4. att. Polimorfo formu AO-A, AO-C un solvāta AO-B DTA līknes (pa kreisi) un TG līknes (pa labi)

### 3.1.3. Memantīna hidrogēnhlorīds

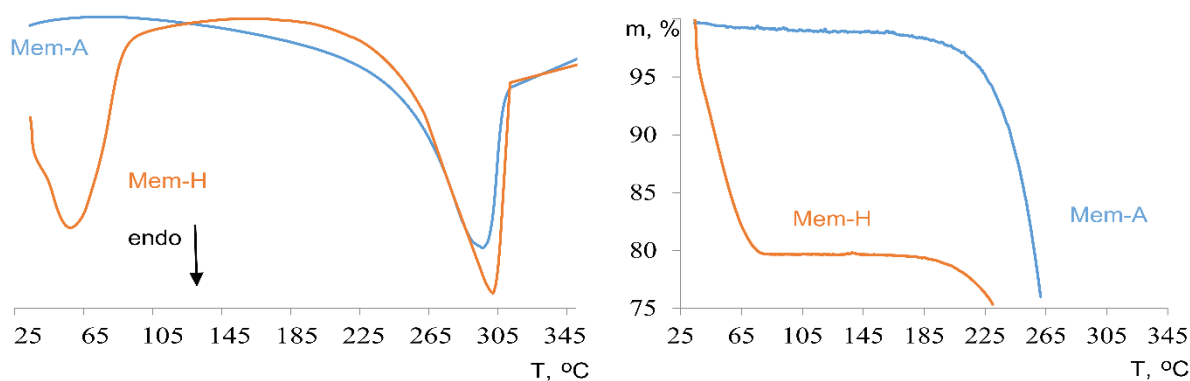
Memantīna hidrogēnhlorīds kristalizējas divās kristāliskajās formās – bezūdens formā un hidrāta formā (skat. 3.5. att.).



3.5. att. Bezūdens Mem-A formas un hidrāta Mem-H formas rentgendifraktogrammas (izcelts fāžu pāreju kinētikas raksturošanai izvēlētais  $2\theta$  intervāls)

Memantīna izejas forma pētījumā ir bezūdens Mem-A forma ar sublimēšanās temperatūru 300 °C (skat. 3.6. att.). Veicot izejas formas kristalizāciju no ūdens, iegūta memantīna hidrogēnhlorīda hidrāta Mem-H forma, kuru raksturo dehidratācijas signāla maksimuma temperatūra 53 °C (skat. 3.6. att.). Mem-H forma dehidratējas par minēto Mem-A formu.

No DTA/TG un Karla Fišera titrēšanas datiem (20 %) noteiktā Mem-H formas stehiometrija būtu divas molekulas ūdens uz vienu molekulu memantīna hidrogēnhlorīda un varētu secināt, ka iegūts dihidrāts. Bet jāņem vērā, ka Mem-H formas iegūšanu apgrūtina tās dehidratācija, kas notiek jau laboratorijas apstākļos. Līdz ar to, lai iegūtu tīru Mem-H formu bez Mem-A piemaisījumiem, kristalizācijā no ūdens šķīduma radušās Mem-H nogulsnes netiek pilnībā izžāvētas un paraugā esošais ūdens, kas nav saistījies hidrāta struktūrā, uzrādās DTA/TG analīzē un apgrūtina precīzu Mem-H stehiometrijas un desolvatēšanās temperatūras noteikšanu. DTA/TG analīzes raksturlielumi atšķiras dažādiem kristalizētajiem Mem-H paraugiem, tādēļ izdarīt secinājumu par monohidrāta vai dihidrāta iegūšanu nebūtu korekti.

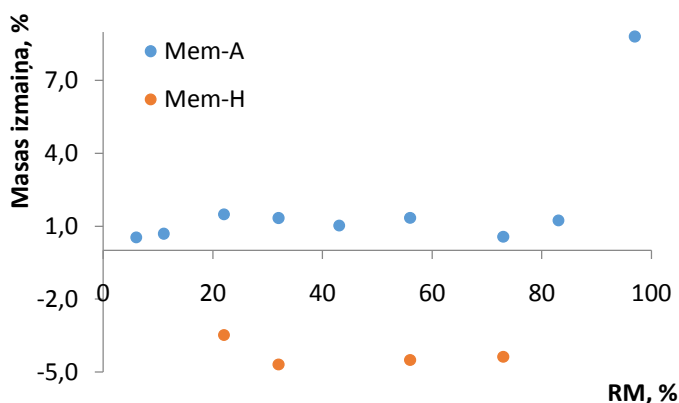


**3.6. att. Bezūdens Mem-A formas un hidrāta Mem-H formas DTA līknes (pa kreisi) un TG līknes (pa labi)**

Pētot Mem-H un Mem-A formu savstarpējo stabilitāti 20 līdz 100 °C temperatūru intervālā, secināts, ka laboratorijas temperatūrā (20 °C) mēneša laikā nenovēro bezūdens Mem-A formas pāreju par Mem-H. Savukārt, paaugstinātā temperatūrā (sākot no 30 °C) 1 stundas laikā novēro Mem-H formas daļēju dehidratāciju un 2 stundu laikā novēro pilnīgu Mem-H formas pāreju par Mem-A formu. Tātad gan laboratorijas apstākļos, gan paaugstinātā temperatūrā memantīna hidrogēnhlorīda bezūdens forma ir stabilāka nekā hidrāta forma.

Analizējot ūdens sorbcijas - desorbcijas eksperimentā iegūtos rezultātus Mem-H gadījumā jāņem vērā jau iepriekšminētais, ka atkarībā no kristalizācijā iegūto Mem-H nogulšņu žāvēšanas ilguma hidrāta formas paraugam var būt bezūdens formas piemaisījumi vai arī hidrāta formas paraugā bez struktūrā saistītā ūdens var būt klāt arī nogulšņu žāvēšanas procesā neiztvaikojošs liekais mitrums. Sorbcijas līknē 3.7. attēlā redzams bezūdens formas

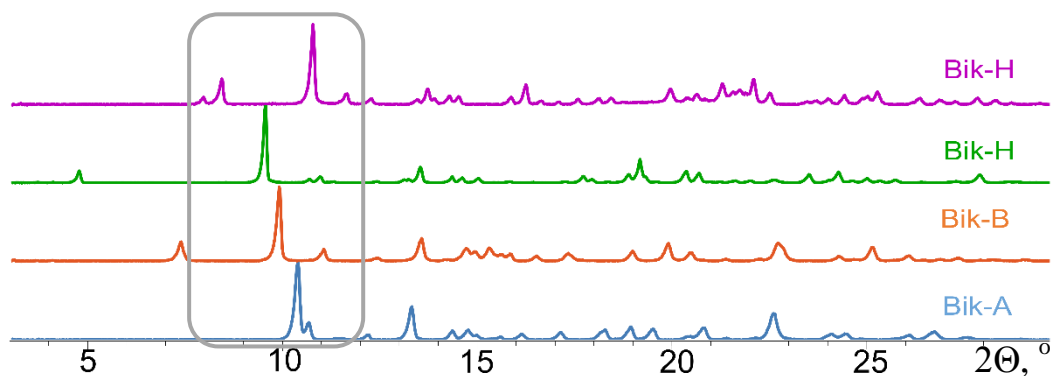
Mem-A masas pieaugums par 7 % relatīvajā gaisa mitrumā 97 %. Parauga rentgendifrakto-grammā novēro Mem-A formas pārvēršanos par Mem-H formu. Pārējos RM novērotās Mem-A masas svārstības 1 % apmērā skaidrojamas ar to, ka bezūdens formas kristālrežģa struktūrā varētu būt sorbējies ūdens, ko apstiprina iepriekš publicētos pētījumos noteiktais, ka bezūdens Mem-A forma patiesībā satur nelielu kristalogrāfiski sakārtotu daudzumu ūdens un ir aprakstīta kā hidrāts, kura stehiometrija ir 0,1 molekula ūdens uz vienu memantīna hidrogēnhlorīda formulvienību [36]. Savukārt, desorbcijas līknē 3.7. attēlā redzams hidrāta formas Mem-H masas samazinājums 3 – 5 % apmērā relatīvo gaisa mitrumu intervālā no 20 līdz 80 %, hidrāta paraugam zaudējot mitrumu.



3.7. att. Bezūdens Mem-A un hidrāta Mem-H formu ūdens sorbcijas – desorbcijas līkne

#### 3.1.4. Bikarfēna hidrogēnhlorīds

Bikarfēna hidrogēnhlorīds kristalizējas divās bezūdens polimorfajās formās Bik-A un Bik-B, solvāta Bik-X un hidrāta Bik-H formā (skat. 3.8. att.).

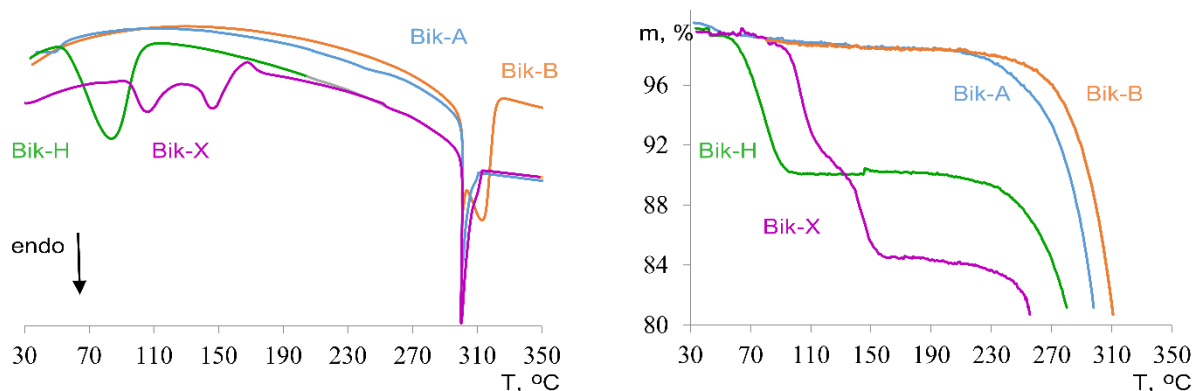


3.8. att. Polimorfu Bik-A, Bik-B, solvāta Bik-X un hidrāta Bik-H rentgendifraktogrammas (izcelts fāžu pāreju kinētikas raksturošanai izvēlētais  $2\theta$  intervāls)

Bikarfēna izejas forma pētījumā ir Bik-H forma, kuru raksturo dehidratācijas temperatūra 74 °C (skat. 3.9. att.). Hidrāta forma paaugstinātā temperatūrā dehidratējas par bezūdens Bik-A formu. No DTA/TG un Karla Fišera titrēšanas datiem (9 %) noteiktā Bik-H formas stehiometrija ir divas molekulas ūdens uz vienu molekulu bikarfēna hidrogēnhlorīda –

tas ir dihidrāts. Polimorfo formu Bik-A raksturo kušanas temperatūra 300 °C, bet polimorfo formu Bik-B raksturo kušanas temperatūra 314 °C (skat. 3.9. att.).

Solvātu X raksturo desolvatācijas temperatūra 110 līdz 150 °C un pāreja par bezūdens polimorfu Bik-B. Karla Fišera titrēšanā noteiktais ūdens daudzums ir 0 %, DTA/TG noteiktais masas zudums ir 16 %, ko veido suspendēšanā izmantotais šķīdinātājs izopropanols (skat. 3.9. att.). Noteiktā izopropanola solvāta stehiometrija ir viena molekula šķīdinātāja uz vienu molekulu bikarfēna hidrogēnhlorīda – iegūts monosolvāts. Līdzīgi kā dažkārt novērots citu farmaceitiski aktīvu savienojumu solvātu gadījumā [37], Bik-X desolvatācija notiek šķietami divās stadijās, bet masas izmaiņas patiesībā ir saistītas ar vienotu procesu, kas pierādīts ar fāžu sastāva analīzi desolvatācijas laikā. Desolvatācijas procesa laikā nav iespējams izšķirt dažādu produktu vai starpproduktu veidošanos - Bik-X desolvatējas tikai un vienīgi par nesolvatēto formu Bik-B visos gadījumos. Visticamāk desolvatācijas procesa divstadiju norise skaidrojama ar parauga priekšapstrādi, t. sk. dažādu paraugā esošo daļiņu termisko stabilitāti, vai analīzes apstākļiem. Lai pārlicinātos par daļiņu izmēra ietekmi, tālākos pētījumos būtu nepieciešams veikt iegūto Bik-X daļiņu frakcionēšanu, tajā skaitā iegūt tik nelielas daļiņas, lai to desolvatācija notiktu, galvenokārt, pirmajā stadijā, bez izteiktas otrās desolvatēšanās stadijas. Iespējams novērtēt arī Bik-X parauga karsēšanas ātruma ietekmi, veicot desolvatācijas pētījumus vienāda izmēra daļiņām, izmantojot būtiski atšķirīgus karsēšanas ātrumus.



3.9. att. Polimorfu Bik-A, Bik-B, solvāta Bik-X un hidrāta Bik-H DTA līknes (pa kreisi) un TG līknes (pa labi)

Polimorfās formas Bik-A un Bik-B iegūtas, Bik-H formu karsējot 60 un 150 °C temperatūrā attiecīgi. Izturot tīru Bik-A formu 150 °C temperatūrā, novēro Bik-A formas pāreju par Bik-B formu. Veicot Bik-H formas mehanokīmisko apstrādi, likumsakarīgi un visticamāk paaugstinātās temperatūras ietekmē, veidojas bezūdens Bik-A forma. Bik-A formas suspendēšanu dažādos šķīdinātājos veicot zemākā relatīvajā gaisa mitrumā, piemēram, sausā gaisa boksā, – iespējams iegūt mazāk stabilos dažādu šķīdinātāju bikarfēna solvātus.

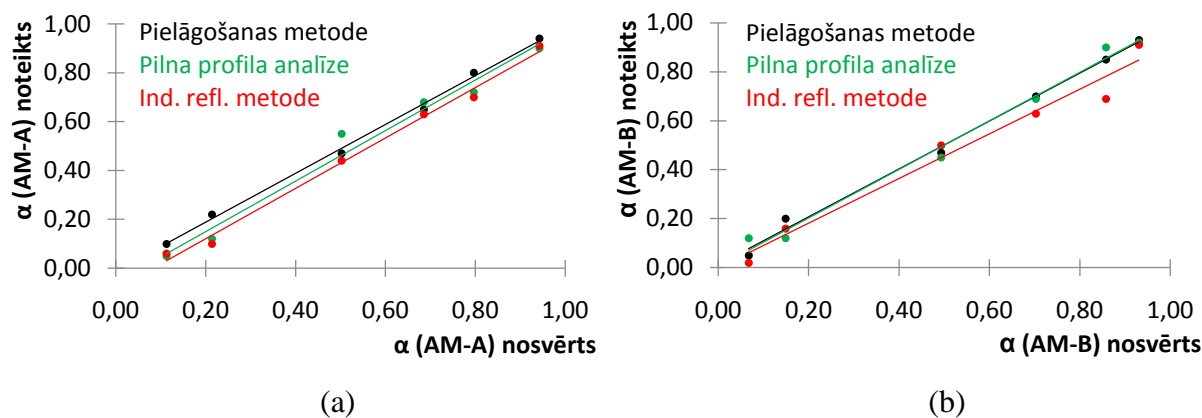
Šajā darbā, Bik-A formas suspendēšanu izopropanola šķīdumā veicot sausā gaisa boksā, iegūts un tālākiem pētījumiem izvēlēts izopropanola solvāts Bik-X.

Pētot Bik-H un Bik-A formu savstarpējo stabilitāti 20 līdz 100 °C temperatūru intervālā, secināts, ka 20, 30 un 40 °C temperatūrā mēneša laikā nenovēro hidrāta Bik-H pāreju par bezūdens formu Bik-A. Savukārt, paaugstinātā temperatūrā (sākot no 45 °C) 2 stundu laikā novēro Bik-H formas dehidratāciju par Bik-A formu. Laboratorijas apstākļos 1 stundas laikā novēro, ka Bik-A forma hidratējas par Bik-H formu gaisa mitruma ietekmē. Tātad laboratorijas apstākļos Bik-H forma ir stabilāka nekā Bik-A forma, bet paaugstinātā temperatūrā virs 40 °C Bik-A forma ir stabilāka nekā Bik-H forma. Bik-H un Bik-B formas savstarpējā stabilitāte nav raksturota, jo Bik-B formas iegūšana tiešā ceļā no Bik-H nav iespējama bez starpprodukta Bik-A formas rašanās.

### 3.2. Polimorfo formu cietfāžu pārejas pētījumi

#### 3.2.1. AM-A pāreja par AM-G un AM-B pāreja par AM-G

Antazolīna maleāta kristālisko formu kvantitatīvai noteikšanai to maisījumā piemērotākā analīze ir tīras formas rentgendifraktogrammas pielāgošanas metode. Kā redzams 3.10. attēlā taisnes korelācijas koeficients pielāgošanas metodei (0,9992) ir par kārtu lielāks, nekā pilna profila analīzei (0,992) vai individuālo refleksu metodei (0,992), kad kvantitatīvā analīze veikta AM-A un AM-C maisījumam. Līdzīga sakarība vērojama AM-B un AM-C maisījuma atgūstamības grafikā: pielāgošanas metodes korelācijas koeficients (0,9990) ir par kārtu lielāks, nekā pilna profila analīzei (0,997) vai individuālo refleksu metodei (0,991). Katras metodes atgūstamības grafika taisnes vienādojumi apkopoti 2. pielikuma 1. tabulā. Turklāt pielāgošanas metode sniedz iespēju analizēt plašāku  $2\theta$  intervālu (skat. 3.1. att.), nekā individuālo refleksu metode.



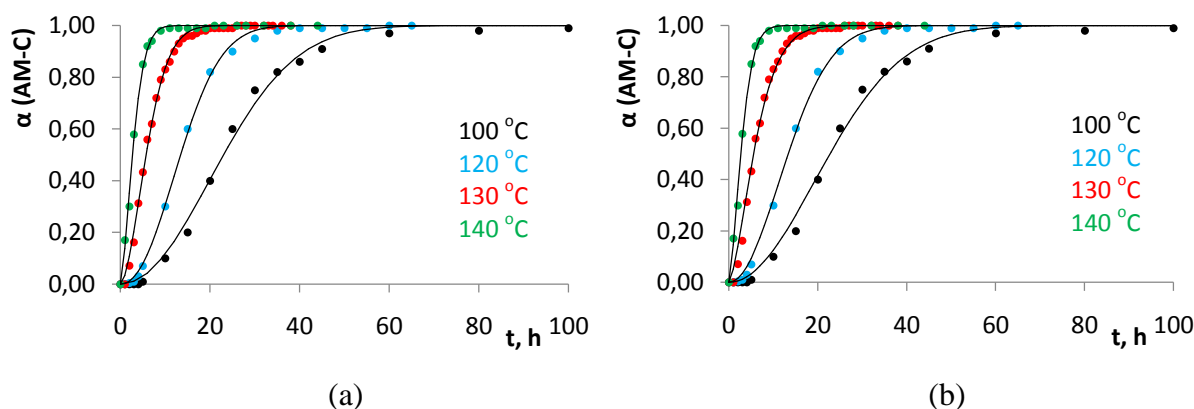
3.10. att. Kvantitatīvās analīzes atgūstamības grafiks: AM-A un AM-C maisījumam (a), AM-B un AM-C maisījumam (b)

Cietfāžu pārejas rentgendifraktometriskai novērošanai izvēlēts temperatūru intervāls no 140 līdz 110 °C, kurā AM-A pāreja par AM-C notiek 10 līdz 60 h laikā un AM-B pāreja par AM-C notiek 75 līdz 210 h laikā.

Polimorfo formu fāžu pārejas kinētikas eksperimentālo punktu aprakstīšanai piemērotākais ir Avrami Jerofējeva modelis (A), kurā cietfāžu pārejas ātruma limitējošā stadija ir kristāliskās formas aizmetņu veidošanās un augšanas ātrums. Eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir atkarīga no tā, vai Avrami Jerofējeva vienādojumā optimizē tā pakāpi  $n$  vai arī lieto literatūrā dotajos kinētiskajos modeļos apskatītās  $n$  vērtības 3/2, 2 un 3 (skat. 3.11. att.). Avrami Jerofējeva vienādojuma pakāpe  $n$  ir tādu divu koeficientu summa, kas izriet no aizmetņu augšanas raksturošanai lietotajiem matemātiskajiem pieņēmumiem [5]. Kristāliskās fāzes augšana vienā, divās vai trijās dimensijās tiek raksturota intervālā no vienas vesela skaitļa pakāpes līdz otrai, tātad, iegūstot optimizēto pakāpi, piemēram, intervālā no 1,5 līdz 2,5, mehānisma fizikālais skaidrojums nav pretrunā ar matemātisko vienādojumu [38]. Atsevišķos pētījumos tiek lietots arī Šesteka – Bergrena vienādojums, kas izsaka visus literatūras daļā apskatītos teorētiskos kinētikas modeļus vienā vispārīgā vienādojumā:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k\alpha^m(1 - \alpha)^n[-\ln(1 - \alpha)]^p \quad (3.1),$$

kur  $\alpha$  – pārvēršanās pakāpe, koeficienti  $m$ ,  $n$  un  $p$  – eksponenciālie faktori. Ja 3.1 vienādojumu izmanto, optimizējot visus trīs koeficientus, zūd modeļa fizikālā jēga. Turpretī katras atsevišķās izteiksmes pakāpes optimizēšana vienādojuma fizikālo jēgu nemaina, kas papildus pierāda, ka pakāpes optimizēšana Avrami Jerofējeva vienādojumā nav pretrunā ar cietfāžu pāreju kinētisko modeļu teoriju [39].

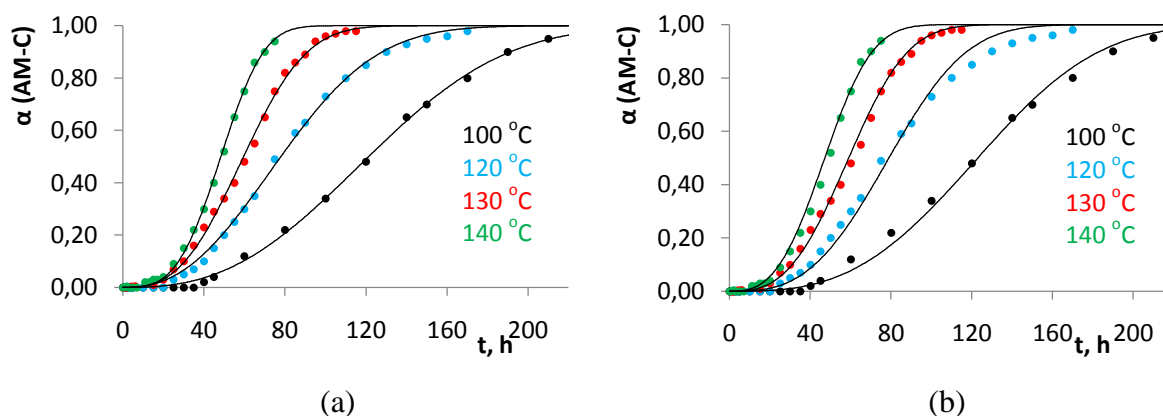


3.11. att. AM-A pāreja par AM-C: (a) aprakstīta ar  $A_n$  modeli, kur  $n$  optimizēts, (b) aprakstīta ar  $A_2$  modeli (110, 120 °C) un  $A_{3/2}$  modeli (130, 140 °C)

AM-A pāreju par AM-C aprakstot ar  $A_n$  modeli, optimizētā pakāpe  $n$  ir intervālā no 1,6 līdz 2,2. Literatūrā šādā intervālā raksturo kristāliskās formas aizmetņu divdimensionālu augšanu. Pāreju aprakstot ar Avrami Jerofejēva modeli, kurā lieto literatūrā dotajos kinētiskajos modeļos apskatītās  $n$  vērtības 3/2, 2 un 3, izvēlēts modelis, kas sniedz labāko

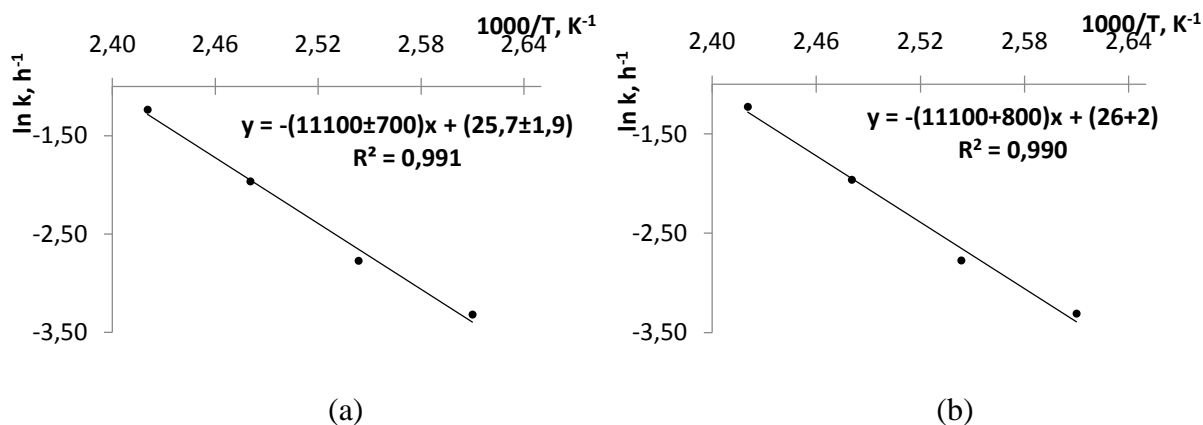
eksperimentālo punktu sakritību ar teorētisko līkni. AM-A pārejas par AM-C gadījumā labākā sakritība ir  $A_2$  modelim pārejai 110 un 120 °C temperatūrā, bet  $A_{3/2}$  modelim - pārejai 130 un 140 °C temperatūrā. No mazāko kvadrātu summas un dispersijas vērtībām, kas dotas 3. pielikuma 2. tabulā, redzams, ka Avrami Jerofējeva vienādojuma pakāpes optimizēšana sniedz labāku eksperimentālo punktu sakritību ar teorētisko līkni.

Līdzīgs secinājums izdarāms arī AM-B pārejas par AM-C gadījumā:  $A_n$  modeļa optimizēta pakāpe ir intervāla no 2,4 līdz 3,4, tātad raksturo aizmetņu trīsdimensionālu augšanu. AM-B pāreja par AM-C aprakstāma arī ar  $A_3$  modeli, kas atbilst jau minētajam mehānisma skaidrojumam (skat. 3.12. att.).  $A_n$  modelis ar optimizēto  $n$  pakāpi sniedz labāku eksperimentālo punktu un teorētiskās līknes sakritību, nekā  $A_3$  modelis, kā redzams no mazāko kvadrātu summas un dispersijas vērtībām (skat. 3. pielikumu).



3.12. att. AM-B pāreja par AM-C: (a) aprakstīta ar  $A_n$  modeli, kur  $n$  optimizēts, (b) aprakstīta ar  $A_3$  modeli

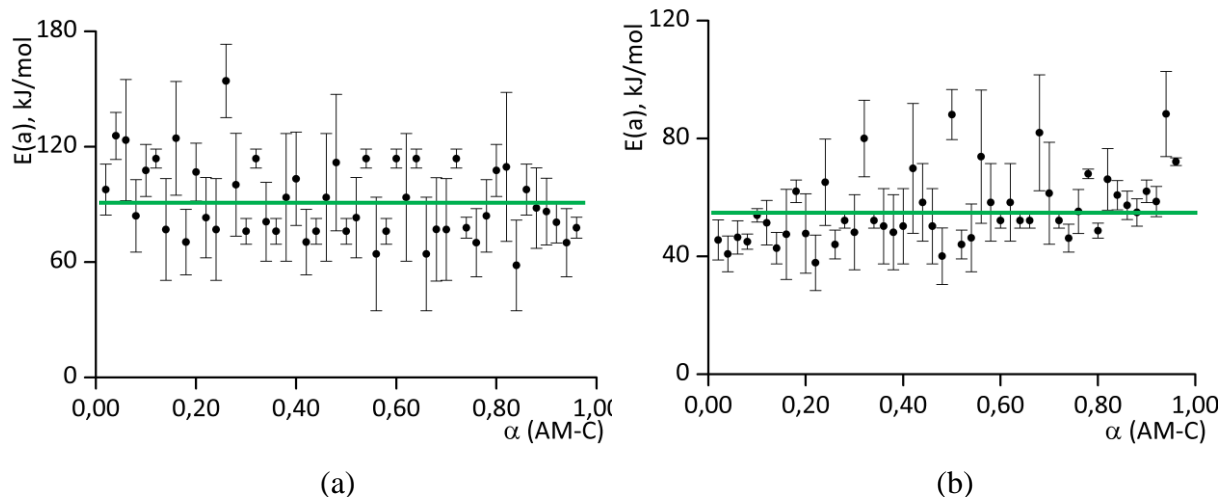
Lai pārliecinātos, ka Avrami Jerofējeva vienādojuma pakāpes optimizēšana nesniedz nepareizu aktivācijas enerģijas vērtību, salīdzinātas abos gadījumos aprēķinātās  $E_a$  vērtības. AM-A pārejas par AM-C ierosināšanai nepieciešamā enerģija ir  $93 \pm 6$  kJ/mol ( $A_n$  modelis, kurā  $n$  optimizēts) vai  $93 \pm 7$  kJ/mol ( $A_2$  un  $A_{3/2}$  modelis). AM-B pārejas par AM-C ierosināšanai nepieciešamā enerģija ir  $41 \pm 3$  kJ/mol ( $A_n$  modelis, kurā  $n$  optimizēts) vai  $41 \pm 4$  kJ/mol ( $A_3$  modelis). Aktivācijas enerģijas noteikšanai lietotās taisnes korelācijas koeficients optimizētā  $A_n$  modeļa gadījumā (0,991) ir nedaudz lielāks, nekā neoptimizētā  $A_2$  modeļa gadījumā (0,990) antazolīna maleāta A formas pārejai (skat. 3.13. att.). Līdzīga sakarība novērojama maleāta B formas pārejai par C formu (skat. 4. pielikumu).



3.13. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana AM-A pārejai par AM-C: (a) no  $A_n$  modeļa, (b) no  $A_2$  (110, 120 °C) un  $A_{3/2}$  (130, 140 °C) modeļa

Tā kā Avrami Jerofējeva modeļa pamatā ir kristāliskās formas aizmetņu veidošanās un augšana pārejas stāvoklī, tas ir loģiskākais cietfāžu polimorfo formu pārejas modelis. Polimorfu pārejas gadījumā cietfāžu reakcija parasti sākas aizmetņos, kas atrodas kā uz daļiņu virsmas, tā daļiņu tilpumā, un aizmetņu augšanas ātrums nav atkarīgs no to atrašanās vietas [38]. AM-B pārejas par AM-C formu aktivācijas enerģija ir divas reizes mazāka, nekā AM-A pārejai par AM-C, ko varētu skaidrot ar abu izejas kristālisko formu struktūras atšķirībām. Taču gala formas AM-C kristāliskā struktūra nav zināma un secinājumi par izejas un gala formas lielāku struktūras līdzību AM-B gadījumā nav uzskatāmi par viennozīmīgiem.

Lietojot bezmodeļu metodi, noteiktā aktivācijas enerģija AM-A pārejai par AM-C ir  $92 \pm 18$  kJ/mol, bet AM-B pārejai par AM-C ir  $56 \pm 9$  kJ/mol (skat. 3.14. att.). Aktivācijas enerģiju vērtības, kas noteiktas no Avrami Jerofējeva modeļa un bezmodeļu metodes abām maleāta polimorfo formu pārejām ir sakrītošas, ņemot vērā kļūdu intervālus. Bezmodeļu noteikšanas gadījumā vidējās aktivācijas enerģijas kļūdas intervāls ir plašāks, nekā modeļu pielāgošanas metodē. Šāds efekts skaidrojams ar to, ka modeļu pielāgošanas metodē tiek iegūta viena aktivācijas enerģijas vērtība, līdz ar to minimizējot gadījuma rakstura kļūdu, kas rodas instrumenta trokšņu un parauga nehomogenitātes rezultātā. Bezmodeļu metodē katrā pārvēršanās pakāpes punktā noteiktā aktivācijas enerģija, no kuras aprēķina vidējo vērtību, pakļauta lielākai nenoteiktībai, ko ienes analītiskā signāla troksnis, kā arī nehomogenitātes paraugos, līdz ar to kļūdas intervāls ir plašāks.



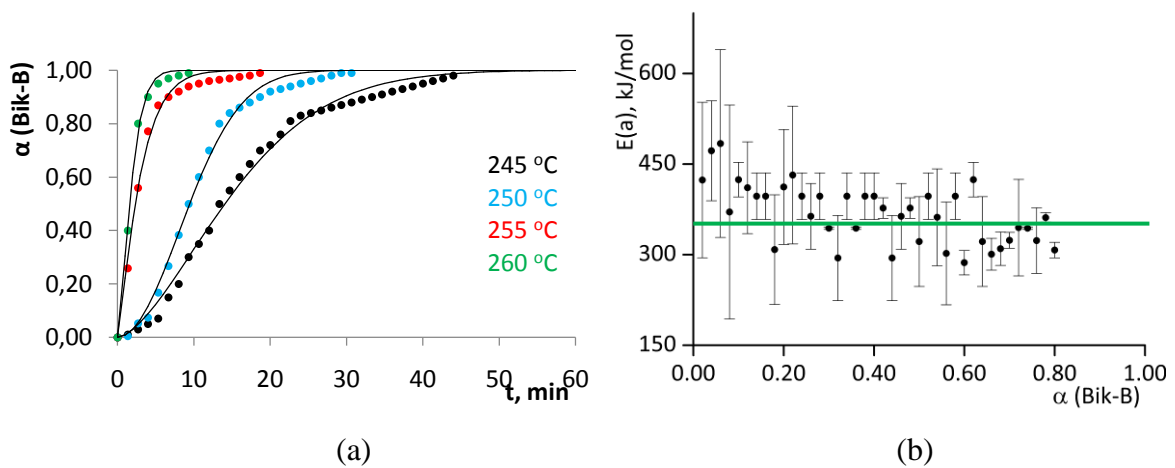
3.14. att. Ar bezmodeļu metodi noteiktā aktivācijas enerģija pie dažādām pārvēršanās pakāpēm: (a) AM-A pārejai par AM-C, (b) AM-B pārejai par AM-C

### 3.2.2. Bik-A pāreja par Bik-B

Bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu noteikšanai to maisījumā piemērotākā ir individuālo refleksu metode, ne vien tās atgūstamības grafika augstākā korelācijas koeficienta ( $R^2$  ir 0,990, skat. 2. pielikumu), bet arī ērtās noteikšanas dēļ - izvēloties katras formas raksturīgākos individuālos refleksus, iespējams ievērojami samazināt pārejas procesā detektējamo  $2\theta$  intervālu, līdz ar ko samazinās rentgendifraktogrammas uzņemšanas laiks katrā punktā un ātri notiekošai pārejai tiek iegūts lielāks punktu skaits.

Cietfāžu pārejas rentgendifraktometriskai novērošanai izvēlēts temperatūru intervāls no 260 līdz 245 °C, kurā Bik-A pāreja par Bik-B notiek 8 līdz 45 min laikā.

Arī šajā gadījumā polimorfo formu eksperimentālo punktu aprakstīšanai piemērots ir Avrami Jerofējeva vienādojums, kura pakāpe  $n$  optimizēta ( $A_n$ ). Kā redzams 3.15. attēlā,  $A_n$  modelis labi apraksta Bik-A pārejas par Bik-B eksperimentālos punktus tikai līdz pārvēršanās pakāpei 0,8, pēc tam eksperimentālie punkti būtiski novirzās no teorētiskās līknes. Šāds efekts skaidrojams ar iespējamu kinētiskā modeļa maiņu brīdī, kad jaunās kristāliskās formas saturs sasniedzis 80 %, vai parauga daļiņu izmēra ietekmi, kas izriet no parauga priekšapstrādes. Salikta kinētiskā modeļa gadījuma eksperimentāla pierādīšana ir sarežģītāka, nekā daļiņu izmēra ietekmes novērtēšana. Veicot eksperimentu ar atsevišķām dažādu izmēru Bik-A daļiņu frakcijām, būtu iespējams raksturot to ietekmi uz Bik-A pārejas par Bik-B kinētiku.



3.15. att. **Bik-A pāreja par Bik-B: (a) aprakstīta ar  $A_n$  modeli, kur  $n$  optimizēts, (b) bezmodeļu metodē noteiktās  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām**

Avrami Jerofējeva modelis, kura optimizētā pakāpe ir intervālā no 1,2 līdz 2, raksturo radušās formas aizmetņu divdimensionālu augšanu. No optimizētā Avrami Jerofējeva vienādojuma noteiktā Bik-A pārejas par Bik-B aktivācijas enerģijas vērtība  $350 \pm 50$  kJ/mol ir ticama un iekļaujas iespējamajā polimorfo formu cietfāžu pārejas enerģijas intervālā. Vidējās aktivācijas enerģijas noteikšanai ar bezmodeļu metodi izmantotas vērtības līdz pārvēršanās pakāpei 0,8. Ar bezmodeļu metodi noteiktā Bik-A pārejas par Bik-B aktivācijas enerģijas vērtība ir  $370 \pm 50$  kJ/mol (skat. 3.15. att.) un sakrīt ar modeļu pielāgošanas metodē noteikto enerģiju.

Atšķirībā no antazolīna maleāta, bikarfēna A formas pārejai par B formu ar bezmodeļu metodi noteiktās aktivācijas enerģijas kļūdas intervāls ir vienāds ar kļūdas intervālu, kas noteikts modeļu pielāgošanas metodē. Skaidrojot kļūdu intervāla sakritību, jāņem vērā, ka bikarfēna gadījumā aktivācijas enerģija ir gandrīz četras reizes lielāka, nekā maleāta gadījumā. Šīs būtiskās  $E_a$  atšķirības pamatā visticamāk ir abu FAV kristālisko formu struktūru dažādība, no kā izriet kristālisko struktūru veidojošo saišu daba un stiprums.

Taisnes korelācijas koeficients aktivācijas enerģijas noteikšanas grafikā (skat. 4. pielikumu) Bik-A pārejai par Bik-B (0,96) ir par kārtu mazāks, nekā AM-A pārejas par AM-C gadījumā (0,991). Tāpat arī no 3. pielikumā apkopoto dispersiju vērtībām redzams, ka bikarfēna gadījumā sakritība ar teorētisko modeli ir zemāka, nekā maleāta gadījumā.

### 3.2.3. Polimorfo formu cietfāžu pārejas pētīšanas metožu izvērtējums

Antazolīna maleāta polimorfo formu un bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu sistēmu kvantitatīvajai analīzei piemērotas atšķirīgas noteikšanas metodes, taču katrai no tām ir savas priekšrocības. Antazolīna maleāta polimorfo formu kvantitatīvai noteikšanai to maisījumā piemērotākā analīze ir tīras formas rentgendifraktogrammas pielāgošanas metode,

kas sniedz iespēju analizēt plašāku  $2\theta$  intervālu, nekā individuālo refleksu metode. Turklāt antazolīna maleāta kristālisko formu pāreja ir ilgstošs process, tātad iespējams iegūt pietiekami lielu eksperimentālo punktu skaitu neatkarīgi no difraktogrammas uzņemšanas ilguma. Savukārt bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu noteikšanai to maisījumā piemērotākā ir individuālo refleksu metode tieši īsā laika posmā notiekošās cietfāžu pārejas dēļ. Izvēloties katras formas raksturīgākos individuālos refleksus, iespējams ievērojami samazināt pārejas procesā detektējamo  $2\theta$  intervālu, līdz ar ko samazinās rentgendifraktogrammas uzņemšanas laiks katrā punktā un ātri notiekošai pārejai tiek iegūts lielāks punktu skaits. Kvantitatīvās noteikšanas metodes piemērotība jāizvērtē katrai kristālisko formu sistēmai, jo atkarībā no cietfāžu pārejas ilguma būtiski ir iegūt optimālu eksperimentālo punktu skaitu, un, iespējams, ka lielāks punktu skaits kinētiskajās līknēs var atsvērt zemākas kvantificēšanas precizitātes metodes lietošanu.

Gan antazolīna maleāta, gan bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu pāreju aprakstīšanai piemērots ir Avrami Jerofējeva modelis, jo tas sniedz loģisku fizikālā mehānisma izskaidrojumu. Abu minēto FAV kristālisko formu cietfāžu reakcijas limitējošā stadija ir jaunās formas aizmetņu divdimensionāla vai trīsdimensionāla augšana, kas izriet no pakāpes  $n$  intervāla. Bikarfēna hidrogēnhlorīda A formas pāreju par B formu Avrami Jerofējeva modelis raksturo labi tikai līdz pārvēršanās pakāpei 0,8, ko iespējams skaidrot ar varbūtēju pārejas mehānisma maiņu, reakcijai tuvojoties beigām. Salīdzinot dispersijas vērtības Bik-A pārejai par Bik-B ar dispersijas vērtībām AM-A un AM-B pārejām par AM-C, redzams, ka vislabākā optimizētā Avrami Jerofējeva modeļa atbilstība ir AM-B pārejai par AM-C un AM-A pārejai par AM-C attiecīgi, zemāka sakritība ir bikarfēna gadījumā, bet to iespējams skaidrot ar salikta mehānisma ietekmi.

Antazolīna maleāta polimorfo formu pāreju piemērs izmantots, lai pamatotu Avrami Jerofējeva vienādojuma pakāpes optimizēšanu. Optimizētā vienādojuma mazāko kvadrātu summa ir mazāka, nekā neoptimizēta vienādojuma gadījumā, tātad eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir labāka. Arī aktivācijas enerģijas noteikšanas grafika taisnes korelācijas koeficients optimizētā vienādojuma gadījumā ir augstāks, nekā neoptimizētam vienādojumam. Līdz ar to Avrami Jerofējeva vienādojuma pakāpes optimizēšana sniedz labāku eksperimentālo punktu sakritību ar teorētisko līkni, neietekmējot pārejas mehānisma fizikālo skaidrojumu.

Abu minēto FAV kristālisko formu pāreju aktivācijas enerģijas noteikto vērtību neietekmē izmantotā aprēķinu metode. Aktivācijas enerģiju vērtības, kas noteiktas no Avrami Jerofējeva modeļa un bezmodeļu metodes abām maleāta polimorfo formu pārejām un bikarfēna formu pārejai ir sakrītošas, ņemot vērā noteiktos kļūdu intervālus.

Bikarfēna hidrogēnhlorīda polimorfo formu pārejas aktivācijas enerģija ir gandrīz četras reizes lielāka, nekā maleāta pāreju gadījumā, taču visas noteiktās pārejas procesus raksturojošās aktivācijas enerģijas ir ticamas un iekļaujas sagaidāmajā intervālā. Aktivācijas enerģiju atšķirības kā dažādu savienojumu, tā viena savienojuma dažādu polimorfo formu pārejām, visticamāk, varētu būt skaidrojamas ar kristālisko formu struktūras atšķirībām, konkrētāk, ar enerģiju, kas nepieciešama starpmolekulāro mijiedarbību un molekulu pakojumu izmaiņām, veidojoties pārejas stāvoklim kristālisko formu pārejas procesā.

### 3.3. Solvātu cietfāžu pārejas pētījumi

#### 3.3.1. Mem-H un Bik-H dehidratācija

Gan memantīna hidrogēnhlorīda, gan bikarfēna hidrogēnhlorīda hidrāta un bezūdens formas maisījuma kvantitatīvai analīzei izvēlēta individuālo refleksu metode ( $R^2$  ir 0,9993 un 0,998 attiecīgi, skat. 2. pielikumu), jo līdz ar to ievērojami palielinās iegūstamo eksperimentālo punktu skaits ātri notiekošai pārejai. Abu FAV hidrāta un bezūdens formas gadījumā augstākais korelācijas koeficients ir pilna profila analīzei (0,9996), taču metode nav piemērota, jo jāaplūko plašs  $2\theta$  intervāls, tādā veidā samazinot iegūstamo eksperimentālo punktu skaitu, bet abu vielu dehidratācija notiek salīdzinoši zemā temperatūrā un salīdzinoši ātri.

Mem-H izotermiskai dehidratācijai izvēlēts temperatūru intervāls no 50 līdz 30 °C, kurā tā notiek 25 līdz 100 min laikā. Bik-H izotermiskā dehidratācija veikta 65 līdz 45 °C temperatūru intervālā, tā notiek 50 līdz 250 min laikā. Bik-H neizotermiskā dehidratācija veikta karsēšanas ātrumu intervālā no 3 līdz 10 °C/min.

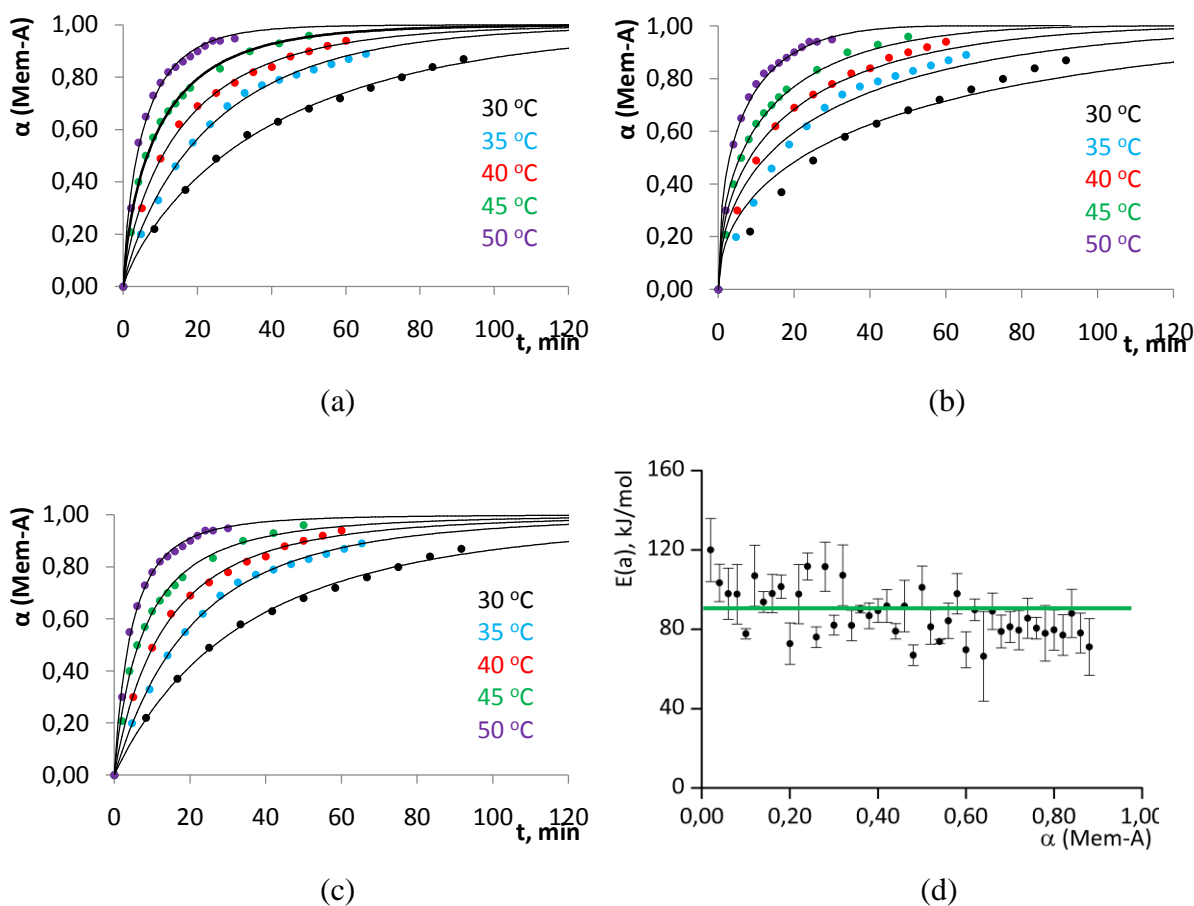
Mem-H dehidratācijas eksperimentālo punktu aprakstīšanai piemērots pirmās pakāpes modelis  $F_1$ , difūzijas modelis  $D_3$  un modificētais difūzijas modelis  $D_5$  (skat. 3.16. att.). Pirmās pakāpes modelis  $F$  dehidratācijas eksperimentālos punktus apraksta labi, no tā vienādojuma aprēķinātā aktivācijas enerģija  $77\pm 3$  kJ/mol ir ticama, taču šāds matemātiskais modelis  $F$  nepiedāvā ne dehidratācijas procesa mehānisma skaidrojumu, ne arī tā matemātiskajai formai ir pamatojums cietfāžu reakcijās kopumā.

Difūzijas modeļa  $D_3$  teorētiskās līknes un eksperimentālo punktu sakritība ir zemāka, nekā pirmās pakāpes modeļa gadījumā, bet aprēķinātā aktivācijas enerģija ir tāda pati  $78\pm 4$  kJ/mol, turklāt difūzijas mehānisms dehidratācijas procesā ir biežāk sastopams [40]. Atsevišķos pētījumos lietots modificētais  $D_5$  modelis, kurā mainīgais  $n$  raksturo difūzijas koeficienta mainību jeb matemātiskā vienādojuma atšķirību no literatūras apskatā minētā  $D_5$  modeļa [41]:

$$kt^n = [(1 - \alpha)^{-\frac{1}{3}} - 1]^2 \quad (3.2).$$

No mazāko kvadrātu summas un dispersijas vērtībām, kas dotas 3. pielikuma 2. tabulā, var secināt, ka modificētais difūzijas modelis  $D_5$  sniedz vislabāko eksperimentālo punktu sakritību ar teorētisko līkni, līdz ar to Mem-H dehidratācija skaidrojama ar ūdens molekulu difūziju prom no reakcijas zonas. Jāņem vērā, ka modificētais  $D_5$  modelis nav izmantojams aktivācijas enerģijas vērtības noteikšanai, tādēļ tās raksturošanai izvēlas mehānisma ziņā tuvāko  $D_3$  modeli.

Ar bezmodeļu metodi noteiktā Mem-H pārejas par Mem-A aktivācijas enerģija ir  $88 \pm 9$  kJ/mol un sakrīt ar vērtību, kas noteikta no  $D_3$  vienādojuma ( $77 \pm 3$  kJ/mol). Līdz ar to secināms, ka kinētisko modeļu piemērošanas metodē konkrēta modeļa izvēle būtiski neietekmē nosakāmās enerģijas vērtību, taču eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir svarīga, lai pamatotu cietfāžu pārejas mehānisma fizikālo skaidrojumu.



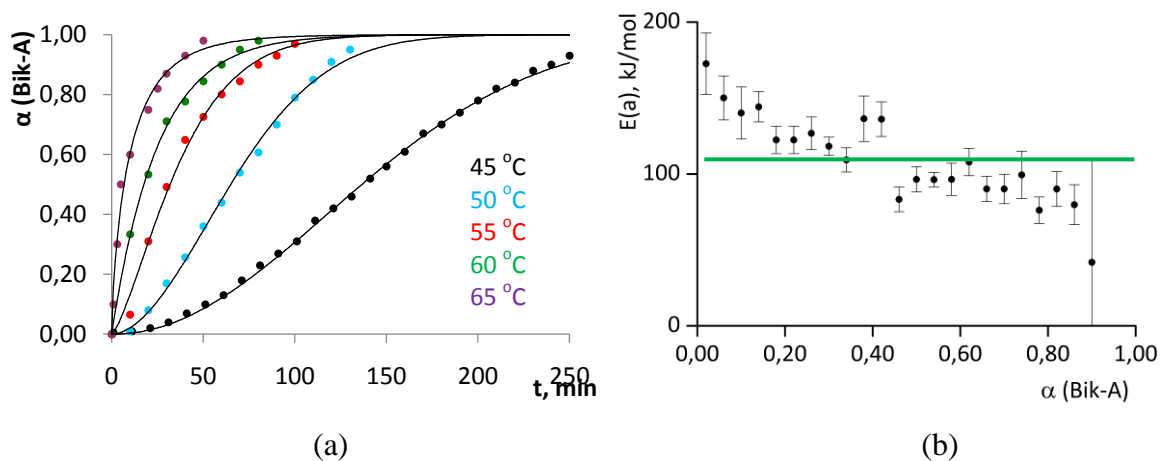
3.16. att. Mem-H dehidratācija: (a) aprakstīta ar  $F_1$  modeli, (b) aprakstīta ar  $D_3$  modeli, (c) aprakstīta ar modificēto  $D_5$  modeli, (d) bezmodeļu metodē noteiktā  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām

Līdzīgus secinājumus ļauj izdarīt Bik-H izotermiskās dehidratācijas pētījums. Būtiskākā atšķirība ir hidratātu relatīvā termiskā stabilitāte, kā arī temperatūra, kurā novērojama dehidratācija. Kā minēts iepriekš, Bik-H forma laboratorijas apstākļos ir stabilāka par bezūdens formu un dehidratācijas pētījumi veicami vienkāršāk, nekā Mem-H gadījumā.

Mem-H dehidratācijas pētījumiem hidrāta formas kristalizēšana ir ļoti svarīgs solis, jo dehidratācija notiek pat laboratorijas apstākļos un dehidratācijas procesā ietekme ir gan parauga priekšapstrādei, gan parauga mitrumam. Līdz ar to neizotermiska noteikšana, izmantojot termogravimetriju, veikta tikai Bik-H gadījumā.

Izotermiskās Bik-H pārejas par Bik-A eksperimentālie punkti aprakstīti ar Avrami Jerofējeva modeli, kura pakāpe ir intervālā no 0,7 līdz 2 (skat. 3.17. att.). Jāņem vērā, ka modelis, kura pakāpe ir vienāda vai mazāka par 1, nav uzskatāms par Avrami Jerofējeva modeli. Tāds vienādojums atbilst pirmās pakāpes modelim un ir jāapzīmē ar  $F_1$ . Modeļi, kuru pakāpe lielāka par 1, gan matemātiski, gan fizikāli atbilst Avrami Jerofējeva vienādojumam.

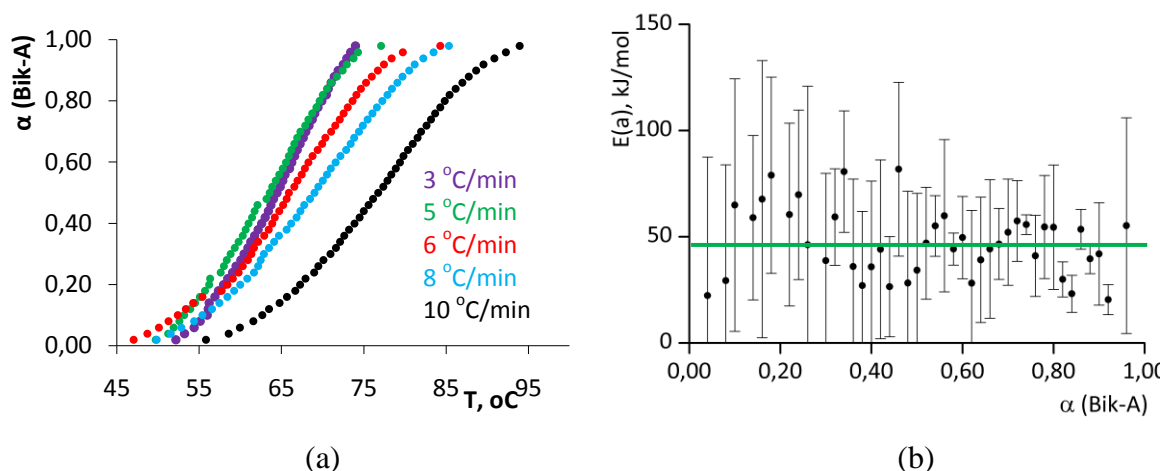
Bik-H dehidratācijas mehānisms skaidrojams ar saliktu aizmetņu augšanas mehānismu, visticamāk, zemākā temperatūrā limitējošā stadija ir divdimensionāla augšana, kas augstākā temperatūrā pāriet viendimensionālā augšanā, vai arī, temperatūrai paaugstinoties, par cietfāžu pārejas ātruma limitējošo stadiju kļūst difūzija. Noteiktā aktivācijas enerģija  $116 \pm 5$  kJ/mol ir lielāka, nekā Mem-H gadījumā, kas arī bija sagaidāms, jo Bik-H dehidratācija noris augstākā temperatūrā, nekā Mem-H dehidratācija, turklāt aizmetņu veidošanās un augšanas aktivācijas enerģijas vērtības tipiski ir augstākas, nekā difūzijas modeļiem. Var secināt, ka Bik-H gadījumā temperatūras izmaiņas būtiskāk ietekmēs dehidratācijas ātruma izmaiņas, nekā Mem-H gadījuma. Ar bezmodeļu metodi noteiktā Bik-H dehidratācijas aktivācijas enerģija  $110 \pm 13$  kJ/mol (skat. 3.17. att.) ir sakrītoša ar vērtību, kas noteikta no Avrami Jerofējeva vienādojuma.



3.17. att. **Bik-H izotermiskā dehidratācija: (a) aprakstīta ar  $A_n$  modeli, (b) bezmodeļu metodē noteiktā  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām**

Neizotermiskās Bik-H pārejas par Bik-A eksperimentālie punkti izmantoti aktivācijas enerģijas noteikšanai ar bezmodeļu metodi (skat. 3.18. att.). Lai izvērtētu atsevišķu karsēšanas ātrumu ietekmi uz vidējo aktivācijas enerģijas aprēķinu, salīdzināti gadījumi, kad izmantoti

visi eksperimentālie dati un kad izvēlēti karsēšanas ātrumi 6, 8, 10 °C/min vai 5, 8, 10 °C/min (skat. 5. pielikumu).



3.18. att. **Bik-H neizotermiskā dehidratācija: (a) eksperimentālās līknes, (b) bezmodeļu metodē noteiktā  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām**

Kā redzams 3.18. attēlā, dažādos parauga karsēšanas ātrumos iegūtās eksperimentālās līknes zemākās temperatūrās pārklājas. To varētu skaidrot ar eksperimenta slikto atkārtojamību, pirmkārt, parauga dabas un, otrkārt, eksperimentālo apstākļu ietekmē. Jau iepriekš minēts, ka gan daļiņu izmēram, gan parauga karsēšanas ātrumam ir būtiska ietekme uz dehidratācijas procesa norisi, bet tikai turpmākos pētījumos būtu iespējams izvērtēt konkrēto faktoru ietekmi tieši uz Bik-H formas dehidratāciju.

Neizotermiskā Bik-H dehidratācijā ar bezmodeļu metodi noteiktā aktivācijas enerģija ir  $50 \pm 30$  kJ/mol. Atmetot zemākajos karsēšanas ātrumos veiktos pētījumos tā, lai eksperimentālās līknes nepārklātos, aktivācijas enerģija mainās nelielā intervālā no  $50 \pm 20$  līdz  $45 \pm 15$  kJ/mol. Bezmodeļu metodē noteiktās vidējās aktivācijas enerģijas vērtības kļūdas intervāls ir būtiski lielāks, nekā modeļa pielāgošanas metodē, kas arī bija sagaidāms, jo vidējo kļūdu ietekmē katrā punktā noteiktās kļūdas lielums, kas ir liels zemās atkārtojamības dēļ (kas novērojams šī hidrāta dehidratācijas kinētiskajām līknēm neizotermiskā režīmā). Turklāt neizotermiskā termogravimetriskā noteikšanā jāreķinās ar fona trokšņa ietekmi, kas nosakāmās kļūdas intervālu vēl paplašina.

Noteiktā Bik-H neizotermiskās dehidratācijas enerģija ( $50 \pm 30$  kJ/mol) ir būtiski zemāka, nekā izotermiskā režīmā noteiktā ( $115 \pm 5$  kJ/mol). Līdzīgi gadījumi apskatīti literatūrā, uzsverot, ka kinētisko parametru atšķirību ietekmē izmantotās pētīšanas metodes. Atsevišķos literatūras avotos minēts, ka vienīgā neizotermiskās noteikšanas priekšrocība ir analīzes laiks [42]. Līdz ar to dažādi pētījumi pierāda, ka izotermiski un neizotermiski noteikto kinētisko parametru nesakritība ir bieži novērojama [43-44], taču pastāv arī tādas

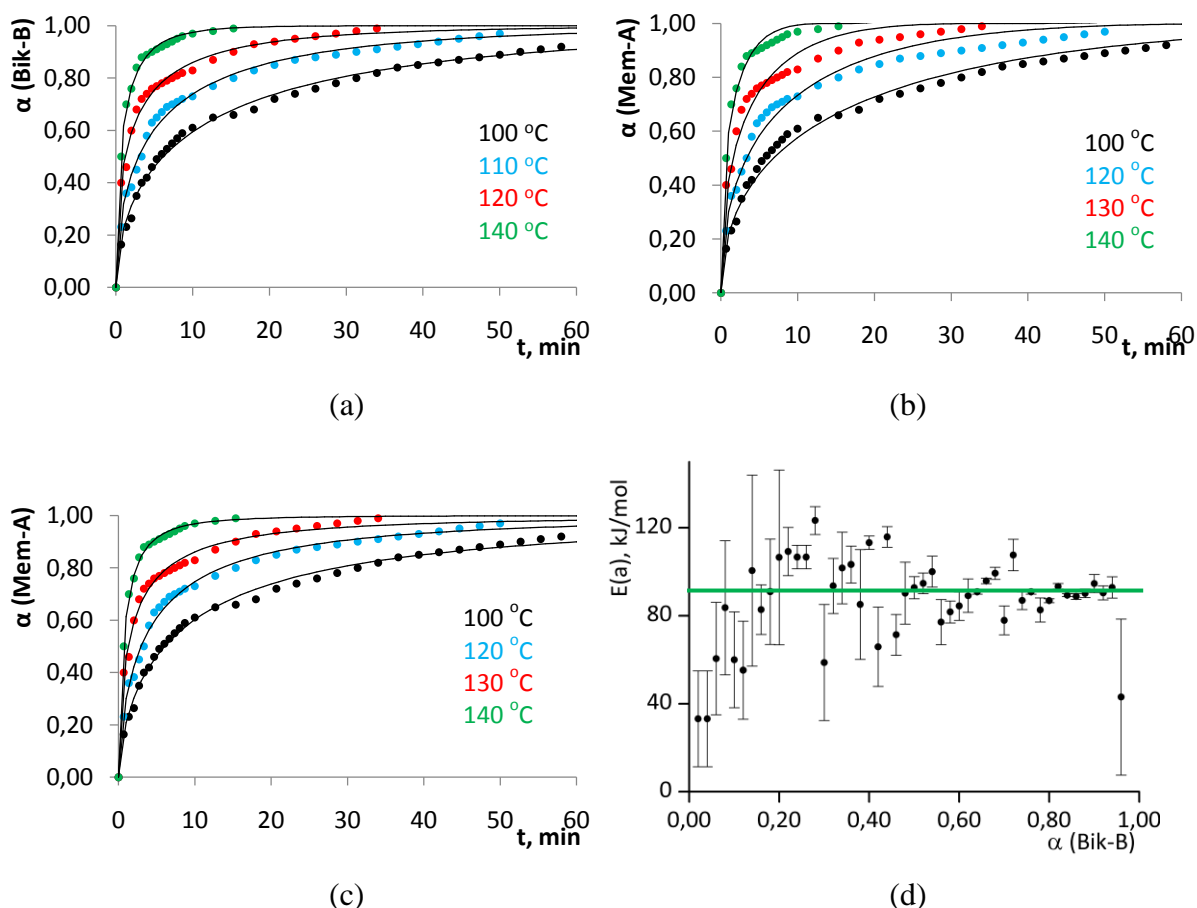
FAV, kuru kristālisko formu sistēmā ar dažādām metodēm noteikti kinētiskie parametri ir sakrītoši [45-46].

Neizotermiskā režīmā veikto Bik-H dehidratāciju apraksta  $A_2$  modelis (skat. 5. pielikumu), kas sakrīt ar izotermiskā režīmā noteikto optimizēto  $A_n$  modeli, kura pakāpe ir robežās līdz pat 2. Tomēr neizotermiskajā dehidratācijā nenovēro modeļa maiņu, kā tas ir novērojams izotermiskajā noteikšanā, kur  $A_2$  modelis apraksta eksperimentālos punktus zemākajās temperatūrās, bet ne augstākajās.

### 3.3.2. Bik-X un AO-B desolvatācija

Bik-X pārejas par Bik-B kinētikas pētījumi veikti izotermiskā režīmā. Bik-X desolvatācijas eksperimentālie punkti aprakstīti ar pirmās pakāpes modeli  $F_1$  un difūzijas modeļiem  $D_3$  un modificēto  $D_5$  (skat. 3.19. att.).

Līdzīgi kā secināts iepriekš, pirmās pakāpes modelis ir retāk lietots desolvatācijas procesu aprakstīšanai, nekā difūzijas modeļi, turklāt, tas nepiedāvā procesa fizikālu izskaidrojumu. No  $F_1$  vienādojuma noteiktā aktivācijas enerģija  $78 \pm 7$  kJ/mol ir ticama vērtība.



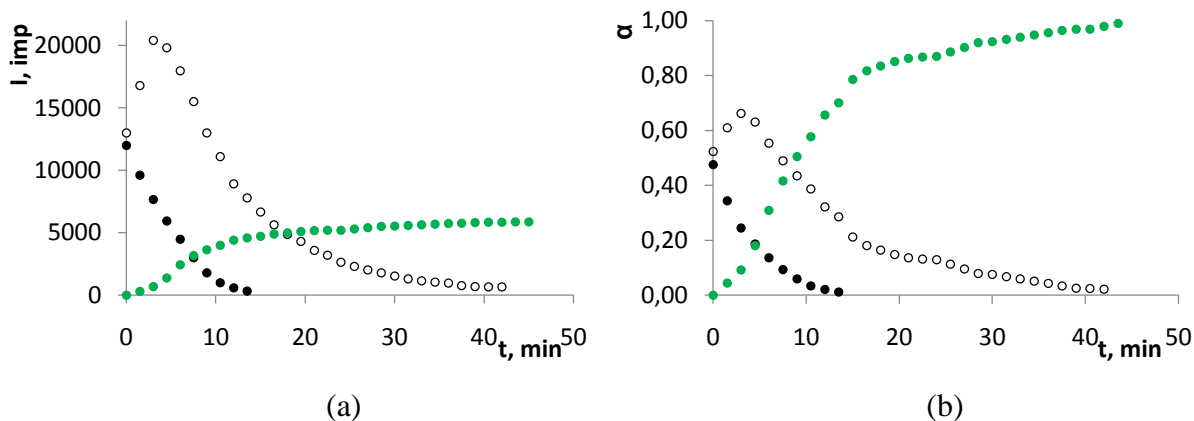
3.19. att. Bik-X desolvatācija: (a) aprakstīta ar  $F_1$  modeli, (b) aprakstīta ar  $D_3$  modeli, (c) aprakstīta ar modificēto  $D_5$  modeli, (d) bezmodeļu metodē noteiktā  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām

Difūzijas mehānisms ir plaši novērots kā limitējošā stadija solvātu desolvatēšanās procesā – kā redzams attēlos, eksperimentālo punktu sakritība ar modificētā  $D_5$  teorētisko līkni ir labāka, nekā ar  $D_3$  teorētisko līkni. To apstiprina arī mazāko kvadrātu summas un dispersijas vērtības, kas dotas 3. pielikuma 2. tabulā. Taču, kā jau minēts, modificētais  $D_5$  modelis nav izmantojams aktivācijas enerģijas aprēķinam, un cietfāžu pārejas raksturošanai turpmāk lietojama  $E_a$ , kas noteikta no pirmās pakāpes modeļa. Noteiktā aktivācijas enerģija ( $78 \pm 7$  kJ/mol) ir vienāda ar enerģiju, kas noteikta no bezmodeļu metodes  $87 \pm 11$  kJ/mol (skat. 3.19. att.).

Bikarfēna hidrogēnhlorīda kristālisko formu sistēmā, kas sastāv no divām bezūdens formām, hidrāta un solvāta, cietfāžu pārejas pētītas dažādos temperatūru intervālos – pāris stundu ilga dehidratācija  $\sim 40$  °C temperatūrā, stundu ilga desolvatācija  $\sim 100$  °C temperatūrā un stundu ilga polimorfo formu pāreja  $\sim 250$  °C temperatūrā. Minētajām cietfāžu pārejām nepieciešamā aktivācijas enerģija ir attiecīgi  $116 \pm 3$ ,  $78 \pm 7$  un  $350 \pm 50$  kJ/mol. Jāņem vērā arī tas, kurā formā pārvēršas izejas formas – dehidratācijā veidojas Bik-A forma, savukārt desolvatācijā Bik-B forma. Šāds novērojums, visticamāk, skaidrojams ar kristālisko formu struktūras līdzību – hidrāta un Bik-A formas kristāliskās struktūras, iespējams, ir līdzīgas, tāpat arī solvāta un Bik-B kristāliskās struktūras. Līdzīgos pētījumos uzsvērts, ka solvatētās un nesolvatētās formas struktūru līdzība ir ļoti būtisks faktors, kas izskaidro cietfāžu pārejās iegūstamo kristālisko formu [47].

No vairākam kristāliskajam formām sastāv arī antazolīna oksalāta veidotā sistēma, taču tā ir sarežģītāka, jo desolvatācija un polimorfo formu pāreja ir salikts un neatdalāms process. Tetrahidrofurāna solvāta AO-B desolvatācijā veidojas nesolvatēta AO-C forma, kam seko polimorfās formas AO-C cietfāžu pāreja par stabilāko polimorfo formu AO-A. Cietfāžu pārejas raksturošana ir sarežģīta, jo AO-B desolvatācija un AO-C pāreja par AO-A notiek vienlaicīgi vienā temperatūru intervālā.

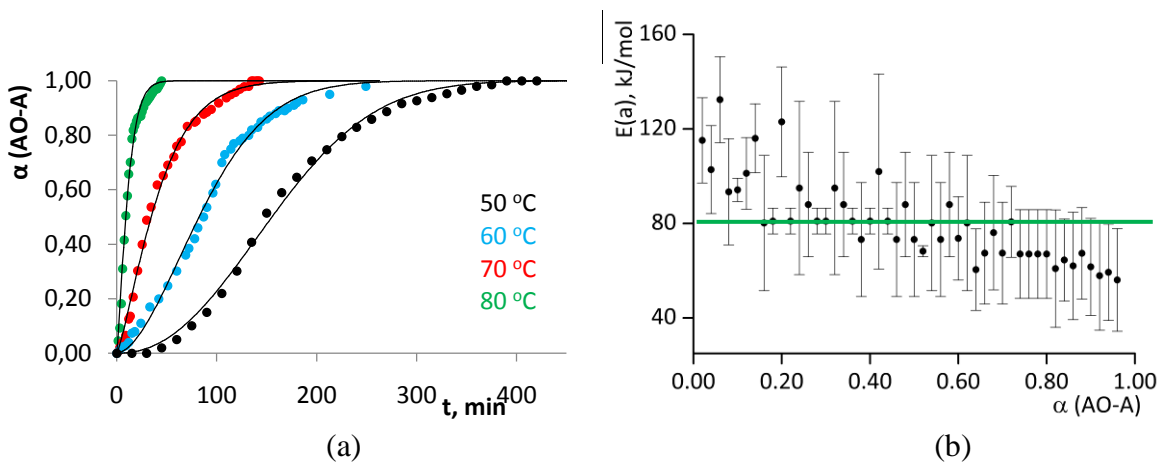
Šādas pārejas kvantitatīvai raksturošanai izvēlēta individuālo refleksu metode, jo formu maisījumi kvantitatīvās analīzes atgūstamības grafika iegūšanai nav pagatavojami – desolvatācija un polimorfo formu cietfāžu pāreja notiek laboratorijas apstākļos un tīra AO-B vai AO-C forma praktiski nav iegūstama. Katras formas raksturīgā refleksa noteiktā intensitāte atkarībā no laika 80 °C temperatūrā attēlota 3.20.a attēlā. Formu masas daļa vispirms aprēķināta tādos laika intervālos, kuros parauga maisījumā ir divas no trim formām. Trešās formas masas daļa aprēķināta, zinot, ka kopējais fāžu saturs ir 100 %. Kristālisko formu masas daļa paraugā atkarībā no laika 80 °C temperatūrā attēlota 3.20.b attēlā (grafiki citās temperatūrās apkopoti 6. pielikumā).



3.20. att. AO-B desolvatācija par AO-C un tam sekojoša AO-C pāreja par polimorfo formu

AO-A: (a) katras formas intensitātes (80 °C), (b) katras formas masas daļa (80 °C)

Tā kā fāžu pāreja ir salikts process, šajā gadījumā raksturota nevis AO-B desolvatācijas procesa, bet gan AO-A formas rašanās procesa aktivācijas enerģija. Eksperimentālie punkti, kas atbilst AO-A formas veidošanās kinētikai, attēloti 3.21.a attēlā un aprakstīti ar  $A_n$  modeli, kura optimizētā pakāpe  $n$  ir intervālā no 1,3 līdz 2,3 - raksturo aizmetņu divdimensionālu augšanu. No Avrami vienādojuma noteiktā AO-A veidošanās aktivācijas enerģija ir  $84 \pm 13$  kJ/mol un sakrīt ar bezmodeļu metodē noteikto enerģiju  $81 \pm 19$  kJ/mol (skat. 3.21.b att.).



3.21. att. AO-A veidošanās: (a) aprakstīta ar  $A_n$  modeli, (b) bezmodeļu metodē noteiktā  $E_a$  vērtības pie dažādām pārvēršanās pakāpes vērtībām

Tomēr šāds AO-A formas veidošanās raksturojums balstīts uz vairākiem pieņēmumiem: kaut gan eksperimentālā līkne ieņem sigmoidālu formu un aizmetņu veidošanās un augšanas mehānisms būtu loģisks atsevišķam AO-A formas veidošanās procesam no polimorfās formas AO-C, 3.20.b attēlā redzams, ka cietfāžu pārejas sākumā, kad tās ātrums ir lēnāks, maisījumā ir visas trīs kristāliskās formas. Līdz ar to šāda līknes daba, iespējams, ir skaidrojama nevis ar Avrami Jerofējeva mehānismu, bet gan ar citu saliktu mehānismu, kurā AO-A formas veidošanās ātrumu ietekmē starpprodukta formas daudzuma

palielināšanās. Apskatot 3.21.a attēlu, iespējams izdalīt fāžu pārejas ātruma lineāro apgabalu no pārvēršanās pakāpes vērtības 0,2 līdz 0,8. Aktivācijas enerģijas noteikšanai ar bezmodeļu metodi tādā gadījumā izmanto minēto pārvēršanās pakāpju intervālu, un enerģijas vērtība nedaudz samazinās līdz  $80 \pm 20$  kJ/mol. Piedāvātie mehānisma skaidrojumi un tos ietverošie secinājumi nav pieņemami kā viennozīmīgi un absolūti, jo jāņem vērā fāžu pārejas procesa sarežģītība. Solvatētās formas AO-B un polimorfās formas AO-C kristāliskās struktūras noteikšana būtu pirmais solis tālāku secinājumu izdarīšanai.

### 3.3.3. *Solvātu desolvatācijas pētīšanas metožu izvērtējums*

Solvatētu formu pētīšanas priekšrocība ir iespēja izmantot gan rentgendifraktometriskās, gan termogravimetriskās metodes. Pētīto farmaceutiski aktīvo vielu solvatēto un nesolvatēto formu kvantitatīvajai rentgendifraktometriskajai analīzei piemērota individuālo refleksu metode, jo visu apskatīto cietfāžu pāreju norises laiks ir neliels, tādēļ svarīgi iegūt pēc iespējas vairāk eksperimentālo punktu. Samazinot analizējamo  $2\theta$  intervālu, ievērojami samazinās rentgendifraktogrammas uzņemšanas laiks un ātri notiekoša desolvatācija vai dehidratācija ir aprakstāma ar optimālu eksperimentālo punktu skaitu. Lai arī atgūstamības grafika taisnes korelācijas koeficients, piemēram, memantīna hidrāta un bezūdens formas maisījumam individuālo refleksu metodei ir zemāks, nekā pilna profila analīzei, šī korelācijas koeficientu vērtību atšķirība ir neliela un var tikt neņemta vērā.

Desolvatācijas, t.sk. dehidratācijas, procesu raksturošanai literatūrā plaši lietots difūzijas mehānisms. Gan Mem-H, gan Bik-X cietfāžu pāreju gadījumā difūzijas mehānismu starpā labākā eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir modificētā  $D_5$ , nevis citu difūzijas modeļu gadījumā. Taču  $D_5$  vienādojums nav izmantojams aktivācijas enerģijas aprēķināšanai. No  $F_n$  un  $D_3$  un no bezmodeļu metodēm noteiktās sakrītošās aktivācijas enerģijas ļauj secināt, ka kinētisko modeļu piemērošanas metodē konkrēta modeļa izvēle būtiski neietekmē nosakāmās enerģijas vērtību.

Optimizēta Avrami Jerofējeva modeļa teorētiskās līknes un eksperimentālo punktu sakritība atsevišķiem desolvatācijas procesiem ir laba, bet jāņem vērā vairāki faktori: pirmkārt, vai līknes forma atbilst Avrami Jerofējeva sigmoidālajai līknes formai, otrkārt, vai optimizētās pakāpes  $n$  intervāls ir ticams, treškārt, vai mehānisma fizikālais skaidrojums ir loģisks desolvatācijas procesā. Šīm sakarībām neizpildoties, jāaplūko citu teorētisko kinētikas modeļu piemērotība konkrētā procesa raksturošanai.

Bikarfēna hidrāta izotermiskās dehidratācijas eksperimentālie punkti ieņem Avrami Jerofējeva modelim atbilstošo sigmoidālo līknes formu, bet jāņem vērā līknes formas izmaiņa paaugstinātā temperatūrā, kas norāda uz iespējamu mehānisma maiņu. Bik-H dehidratācijas

aktivācijas enerģija ir lielāka, nekā Mem-H gadījumā, kas arī bija sagaidāms Bik-H formas relatīvās termiskās stabilitātes dēļ. Savā starpā salīdzinot dažādu savienojumu hidratu dehidratācijas procesus, būtisks faktors ir hidratā dabā, kas izriet no to kristāliskās struktūras īpašībām. Piemēram, Bik-H forma laboratorijas apstākļos ir stabilāka par bezūdens formu un dehidratācijas pētījumi veicami vienkāršāk, nekā Mem-H gadījumā. No šāda skatupunkta Bik-H ir neizotermiskās dehidratācijas pētījumiem piemērotāka kristāliskā forma, nekā Mem-H.

Noteiktā Bik-H neizotermiskās dehidratācijas enerģija ( $50 \pm 30$  kJ/mol) ir būtiski zemāka, nekā izotermiskā režīmā noteiktā ( $115 \pm 5$  kJ/mol  $A_n$  modeļa gadījumā), bet šāda sakarība novērojama arī iepriekš minētajos pētījumos. Gan ar izotermiskā modeļa pielāgošanas metodi, gan ar neizotermiskā modeļa rekonstrukcijas metodi noteikts, ka Bik-H dehidratācijas procesa raksturošanai piemērotākais ir Avrami Jerofējeva modelis, kam atbilst aizmetņu divdimensionāla augšana. Bezmodeļu metodē noteiktās vidējās aktivācijas enerģijas vērtības salīdzinoši lielais kļūdas intervāls ir vairāku faktoru summa, jo vidējo vērtību ietekmē katrā punktā noteiktās kļūdas lielums, kā arī neizotermiskā termogravimetriskā noteikšanā jāreķinās ar fona trokšņa ietekmi.

Bik-H neizotermiskajā dehidratācijā iegūtās eksperimentālās līknes zemākās temperatūrās pārklājas, kas skaidrojams ar eksperimenta sliktu atkārtojamību, pirmkārt, parauga dabas un, otrkārt, eksperimentālo apstākļu dēļ. Gan daļiņu izmēram, gan parauga karsēšanas ātrumam ir būtiska ietekme uz dehidratācijas procesa norisi un turpmāki pētījumi ļautu izvērtēt atsevišķo faktoru ietekmi tieši uz Bik-H formas dehidratāciju.

Antazolīna oksalāta tetrahidrofurāna solvāta desolvatācija ir salikts un neatdalāms process – tā sastāv no AO-B pārejas par AO-C un AO-C pārejas par AO-A. Teorētiskā kinētikas modeļa pielāgošana veikta AO-A veidošanos aprakstošajiem eksperimentālajiem punktiem, taču ņemta vērā arī starpprodukta formas koncentrācijas palielināšanās ietekme uz AO-A formas veidošanās ātrumu pārejas sākumā. Līdz ar to nav izdarāms viennozīmīgs secinājums par Avrami Jerofējeva mehānisma atbilstību šī saliktā procesa raksturošanai. AO-A formas veidošanās procesa aktivācijas enerģijas noteikšanai izvēlēts lineārais fāžu pārejas ātruma intervāls, kam lietota bezmodeļu metode - noteiktās aktivācijas enerģijas vērtība ir salīdzināma kā ar polimorfo formu pāreju raksturojošo aktivācijas enerģiju antazolīna maleāta gadījumā, tā ar Bik-X desolvatācijas vai Mem-H dehidratācijas aktivācijas enerģiju.

### Rezultātu publicējamība

1. A. Dravniece, K. Krūkle-Bērziņa, I. Sarceviča, A. Actiņš „Antazolīna oksalāta un Antazolīna maleāta kristāliskās formas”, LU 71. Zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2013.
2. A. Dravniece, K. Krūkle-Bērziņa, A. Actiņš „Characterization of Antazoline Oxalate and Antazoline maleate”, 3rd World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development, Dubrovņiki, Horvātija, 23.09.2013.-26.09.2013.
3. A. Dravniece, A. Actiņš “Bikarfēna un Memantīna hidrātu dehidratācijas pētījums”, LU 72. Zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2014.
4. A. Dravniece, A. Actiņš, K. Krūkle-Bērziņa, I. Sarceviča “The Preparation and Characterization of New Antazoline Salts with Dicarboxylic Acids”, *Molecular Crystals and Liquid Crystals* (publicēšana apstiprināta, 2014)

Konferenču tēzes un publicēšanai apstiprinātais raksts pievienoti 7. pielikumā.

## SECINĀJUMI

1. Īsā laika posmā notiekošām cietfāžu pārejām svarīgi ir iegūt optimālu eksperimentālo punktu skaitu, kā arī lielāks punktu skaits kinētiskajās līknēs atsver zemākas precizitātes kvantificēšanas metodes lietošanu.
2. Pētīto polimorfo formu cietfāžu pārejas raksturošanai piemērots ir Avrami Jerofējeva modelis, jo tas sniedz ne vien labu eksperimentālo punktu sakritību ar teorētisko līkni, bet piedāvā arī loģisku fizikālā mehānisma skaidrojumu. AM-A→AM-C un Bik-A→Bik-B pāreju limitējošā stadija ir formas aizmetņu divdimensionāla augšana, savukārt, AM-B→AM-C reakcijas ātrumu limitē aizmetņu trīsdimensionāla augšana.
3. Avrami Jerofējeva modeļa pakāpes optimizēšana sniedz labāku eksperimentālo punktu un teorētiskās līknes sakritību, nekā neoptimizētas pakāpes gadījumā, bet nemaina pārejas mehānisma fizikālo skaidrojumu. Pakāpes optimizēšana būtiski neietekmē nosakāmās aktivācijas enerģijas vērtību, bet nedaudz uzlabo tās noteikšanai izmantotās sakarības linearitāti.
4. Kinētisko modeļu pielāgošanas metodē nosakāmo cietfāžu pārejas aktivācijas enerģiju konkrēta teorētiskā modeļa izvēle neietekmē, taču eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir svarīga, lai pamatotu cietfāžu pārejas fizikālo skaidrojumu.
5. Izotermiskā noteikšanā polimorfo un pseidopolimorfo formu veidotām sistēmām vienlīdz lietojamas gan teorētiskā kinētiskā modeļa pielāgošanas, gan bezmodeļu metodes, jo nosakāmās aktivācijas enerģijas vērtības ir sakrītošas.
6. Lai gan desolvatācijas procesa eksperimentālo punktu sakritība ar teorētisko līkni ir vienlīdz laba reakcijas pakāpes modeļa un difūzijas modeļa gadījumā, pamatotu mehānisma fizikālo skaidrojumu sniedz tikai difūzijas modelis.
7. Bik-H dehidratācijas aktivācijas enerģija ir lielāka, nekā Mem-H gadījumā, kas saskan ar noteikto hidratātu relatīvo termisko stabilitāti.
8. Gan ar izotermiskā modeļa pielāgošanas metodi, gan ar neizotermiskā modeļa rekonstrukcijas metodi noteikts, ka Bik-H dehidratācijas procesa raksturošanai piemērotākais ir Avrami Jerofējeva modelis, kam atbilst aizmetņu divdimensionāla augšana. Līdzīgi kā citu autoru pētījumos, neizotermiskās dehidratācijas enerģija ir būtiski zemāka, nekā izotermiskā režīmā noteiktā.
9. Bik-H neizotermiskajā dehidratācijā iegūto eksperimentālo līkņu pārklāšanās zemākajās temperatūrās skaidrojama ar eksperimenta sliktu atkārtojamību, pirmkārt, parauga dabas un, otrkārt, eksperimentālo apstākļu dēļ. Bezmodeļu metodē noteiktās vidējās

aktivācijas enerģijas vērtības kļūdas intervāls ir būtiski lielāks, nekā modeļa pielāgošanas metodē, kas arī bija sagaidāms zemās eksperimenta atkārtojamības un fona trokšņu dēļ.

10. Antazolīna oksalāta sistēmā saliktas desolvatācijas un polimorfo formu pārejas raksturošana ar Avrami Jerofējeva modeli jāizvērtē uzmanīgi, kaut gan eksperimentālās līknes forma ir sigmoidāla un mehānisms varētu būt skaidrojams ar formas aizmetņu divdimensionālu augšanu. Labi redzams, ka AO-A formas veidošanās ātrums ir proporcionāls strapprodukta formas koncentrācijai pārejas sākumā, tādēļ aktivācijas enerģijas aprēķiniem bezmodeļu metodē izvērtē eksperimentālo līkņu apgabalu, kurā nav izejas formas.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

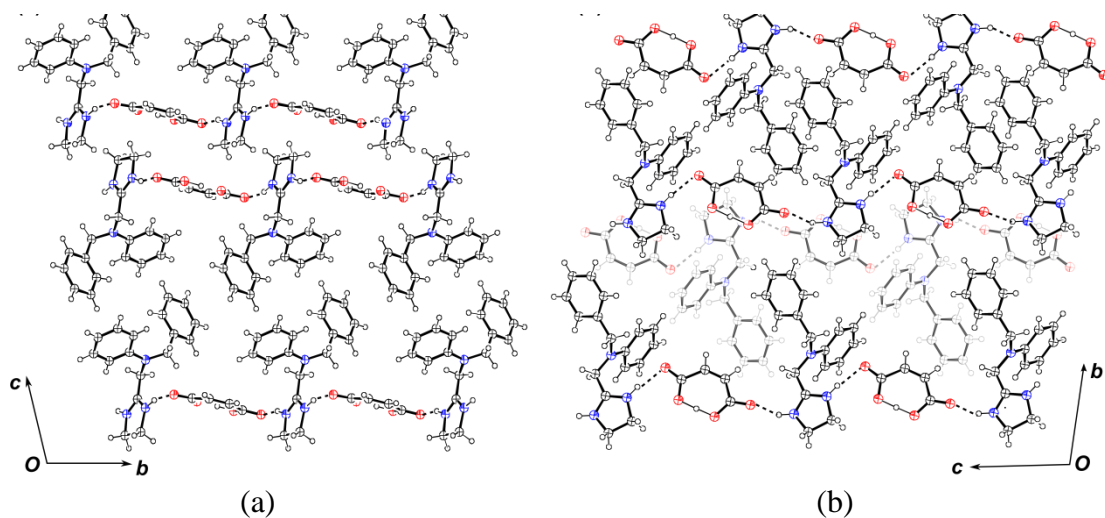
1. Storey, A.; Ymen, I. Solid State Characterization of Pharmaceuticals; Blackwell Publishing: United Kingdom, 2011, 1st Edition, 526 p.
2. Serajuddin, A.T.M. Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *56*, 603-616 p.
3. Brittain, H. Polymorphism in Pharmaceutical Solids; Informa Healthcare, Inc: New York, USA, 2009, 2nd Edition, 640 p.
4. Khawam, A.; Flanagan, D. Basics and applications of solid state kinetics: A pharmaceutical perspective. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *3*, 472-498 p.
5. Hilfiker, R. W. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry; Wiley-VCH: Verlag, 2006, 414 p.
6. Brittain, H. Polymorphism and Solvatomorphism. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *96*, 705-728 p.
7. Rodriguez-Sponga, B. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, *56*, 241-274 p.
8. Wirth, D.D.; Stephenson, G.A. Purification of dirithromycin: Impurity reduction and polymorph manipulation. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 55-60 p.
9. Byrn, S.R.; Pfeiffer, R.R.; Stowell, J.G. Solid state chemistry of Drugs. SSCI, 1999, 2 edition, 574 p.
10. Jenkins, R.; Snyder, R.L. Introduction to X-ray Powder Diffractometry; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1996, 404 p.
11. Ivanesevic, I.; McClurg, R.B.; Sciells, P. Uses of X-ray Powder Diffraction In the Pharmaceutical Industry; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2010, 42 p.
12. Dinnebier, R.E.; Billinge, S.J.L. Powder diffraction: theory and practice; The Royal Society of Chemistry: United Kingdom, 2008, 582 p.
13. Pecharsky, V.K.; Zavalij, P.Y. Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials; Springer Science, Inc: USA, 2005, 700 p.
14. Connolly, J.R. Introduction to X-ray Powder Diffraction; The University of Texas [tiešsaiste]. [www.unm.edu/xrd/xrd-course-info](http://www.unm.edu/xrd/xrd-course-info) [skatīts 12.05.2013.]
15. Atkins, P.; Paula, J.D. Physical chemistry; Oxford, University press, 2006, 1064 p.
16. Duncan, Q.M.C.; Reading, M. Thermal analysis of pharmaceuticals; Taylor and Francis Group, LLC: USA, 2007.
17. Krūkle, K. Ksilazīna hidrogēnhlorīda stabilitāte un fāžu pāreju kinētika. Bakalaura darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2009, 64 lpp.

18. Galwey, A. What can we learn about the mechanisms of thermal decompositions of solids from kinetic measurements? *J. Therm Anal. Calorim.* **2008**, *92*, 967-983 p.
19. Lemmer, H. Thermal kinetics and crystal structure of dapsone polymorphs and solvates, Ph.D. Thesis, 2012, 157 p.
20. Dickinson, C. F.; Heal, G. R. A review of the ICTAC Kinetics Project, 2000: Part 1. Isothermal results. *Thermochim. Acta.* **2009**, *494*, 1-14 p.
21. Fucke, K.; Steed, J. W. X-ray and Neutron Diffraction in the Study of Organic Crystalline Hydrates. *Water.* **2010**, *2*, 333-350 p.
22. Khawam, A.; Flanagan, D.R. Solid-State Kinetic Models: Basics and Mathematical Fundamentals. *J. Phys. Chem. B.* **2006**, *110*, 17315-17328 p.
23. Dickinson, C.F.; Heal, G.R. Solid-liquid diffusion controlled rate equations. *Thermochim. Acta.* **1999**, *340*, 89-103 p.
24. Foppoli, A. Dehydration kinetics of theophylline-7-acetic acid monohydrate. *J. Therm Anal. Calorim.* **2010**, *99*, 649-654 p.
25. Bērziņš, A.; Actiņš, A.; Kreišmanis, J. Hydration and dehydration kinetics of xylazine hydrochloride. *Pharm. Dev. Techn.* **2009**, *14*, 388-399 p.
26. Šimon, P. Isoconversional methods. *J. Therm Anal. Calorim.* **2004**, *76*, 123-132 p.
27. Ortega, A. A simple and precise linear integral method for isoconversional data. *Thermochim. Acta.* **2008**, *474*, 81-86 p.
28. Compound summary: Antazoline [tiešsaiste]. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/-summary.cgi?cid=2200#x27> [skatīts 05.04.2014.].
29. Simons, F.E.R. Histamine and Antihistamines. In: *Allergy and Allergic Diseases*, Kay, A. B., Ed.; Blackwell Science, 1997, 421-438 p.
30. Dravniece, A.; Actiņš, A.; Krūkle-Bērziņa, K.; Sarceviča, I. The Preparation and Characterization of New Antazoline Salts with Dicarboxylic Acids. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* (pieņemts publicēšanai, **2014**)
31. Dravniece, A. Antazolīna jaunu kristālisko formu iegūšana un raksturošana. Bakalaura darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2012, 40 lpp.
32. Sharmarke, M. Computational crystal structure prediction and experimental characterisation of organic salts, Ph.D. Thesis, 2011, 266 p.
33. Merli, A. United States Patent: Polymorphs of memantine hydrochloride, 2008, 14 p.
34. "Olainfarm" produkta apraksts: Bikarfen [tiešsaiste] [www.olainfarm.lv/recepsu-medikamenti/bikarfen](http://www.olainfarm.lv/recepsu-medikamenti/bikarfen) [skatīts 12.09.2013.].
35. Sequifenadine [tiešsaiste] [www.drugs.com/sequifenadine](http://www.drugs.com/sequifenadine) [skatīts 12.10.2013.].

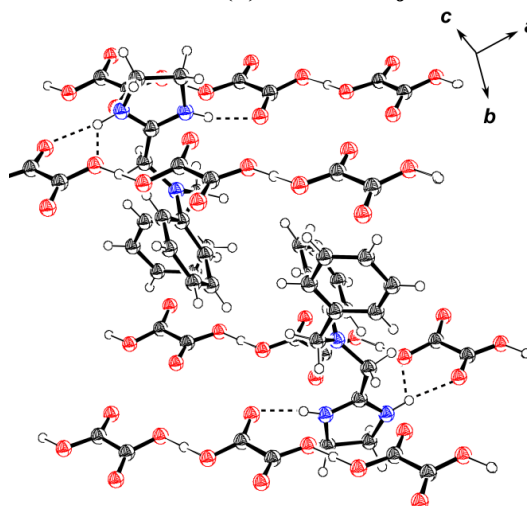
36. Lou, W.J.; Hu, X.R.; Gu, J.M. Memantium chloride 0.1-hydrate. *Acta Cryst. Sect. E.* **2009**, *65*.
37. Skarbulis, E. Benperidola solvātu struktūra, stabilitāte un fāžu pārejas. Kursa darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2013, 32 lpp.
38. Sheridan, A.K.; Anwar, J. Kinetics of the solid-state phase transformation of form  $\beta$  to  $\gamma$  of sulfanilamide using time-resolved energy-dispersive X-ray diffraction. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1042-1052 p.
39. Sestak, J.; Berggren, G. Study of the kinetics of the mechanism of solid-state reactions at increasing temperatures. *Thermochim. Acta*, **1971**, *3*, 1-16 p..
40. Bērziņš, A.; Skarbulis, E.; Rēķis, T.; Actiņš, A. On the formation of droperidol solvates: characterization of structure and properties. *Cryst. Grow. Des.* **2014**, *14*, 2654–2664 p.
41. Malecki, A., Prochowska-Klisch, B., Gajerski, R. Another approach to the modified Zhuravlev equation on the basis of the oxidation of  $V_2O_4$  and  $V_6O_{13}$ . *J. Thermal. Anal.* **1998**, *54*, 23-34 p.
42. Flynn, J.H.; Brown, M. Report on the workshop: Current problems of kinetic data reliability evaluated by thermal analysis. *Thermochim. Acta.* **1987**, *110*, 101-112 p.
43. Vyazovkin, S.; Wight, C.A. Model-free and model-fitting approaches to kinetic analysis of isothermal and nonisothermal data. *Thermochim. Acta.* **1999**, *340*, 53-68 p.
44. Sheth, A.R.; Zhou, D.; Muller, F.X.; Grant, D.J.W. Dehydration kinetics of piroxicam monohydrate and relationship to lattice energy and structure. *J. Pharm. Sci.* 2004, *93*, 3013-3026 p.
45. Khawam, A.; Flanagan, D.R. Role of isoconversional methods in varying activation energies of solid-state kinetics: II. Nonisothermal kinetic studies. *Thermochim. Acta.* **2005**, *436*, 101-112 p.
46. Khawam, A.; Flanagan, D.R. Role of isoconversional methods in varying activation energies of solid-state kinetics: I. isothermal kinetic studies. *Thermochim. Acta.* **2005**, *429*, 93-102 p.
47. Bērziņš, A.; Actiņš, A. Dehydration of mildronate dihydrate: a study of structural transformations and kinetics. *CrystEngComm.* **2014**, *19*, 3926-3934 p.

# 1. PIELIKUMS

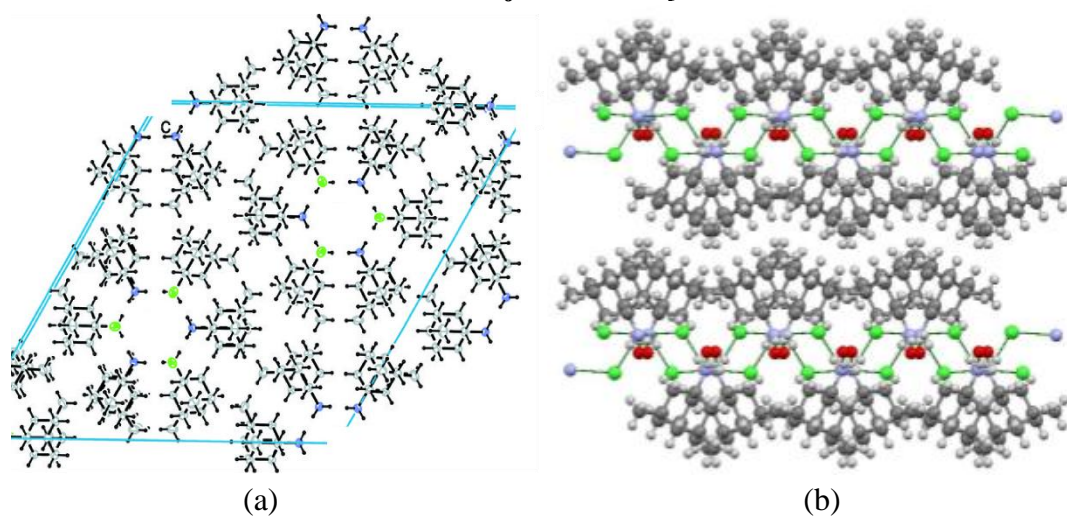
Izvēlēto FAV kristālisko formu struktūras



1. att. Antazolīna maleāta molekulu pakojums polimorfās formas A (a) un polimorfās formas B (b) kristāliskajā struktūrā [30]



2. att. Antazolīna oksalāta nesolvatētās formas A ūdeņraža saišu motīvi kristāliskajā struktūrā [30]



3. att. Memantīna hidrogēnchlorīda bezūdens formas A (a) un monohidrāta H (b) kristāliskā struktūra [32]

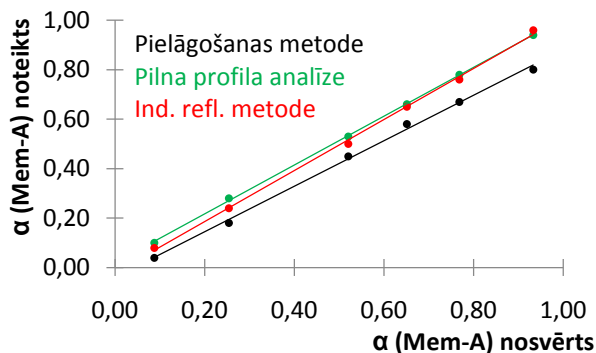
## 2. PIELIKUMS

Kvantitatīvās noteikšanas atgūstamības grafiki un taisnes raksturlielumi

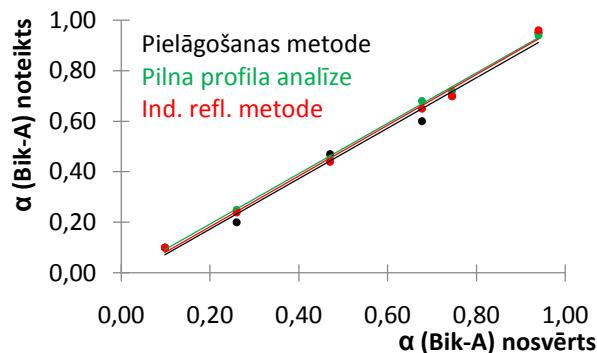
1. tabula

Kvantitatīvās analīzes atgūstamības taisnes  $\alpha_{\text{not}} = a \cdot \alpha_{\text{nosv}}$  raksturlielumi izvēlēto FAV kristālisko formu maisījumiem

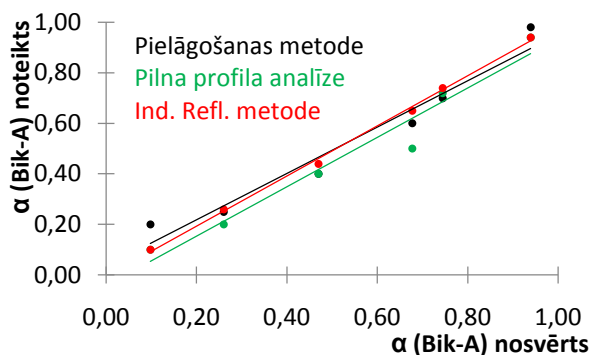
Formu maisījums	Noteikšanas metode	$a \pm S_a$	$R^2$
AM-A un AM-C	<b>Pielāgošanas metode</b>	0,983±0,012	<b>0,9992</b>
	Pilna profila analīze	0,95±0,04	0,992
	Individuālo refleksu metode	0,91±0,04	0,992
AM-B un AM-C	<b>Pielāgošanas metode</b>	0,994±0,017	<b>0,9990</b>
	Pilna profila analīze	1,00±0,03	0,997
	Individuālo refleksu metode	0,91±0,04	0,991
Mem-H un Mem-A	Pielāgošanas metode	0,863±0,010	0,998
	Pilna profila analīze	1,015±0,008	0,9996
	<b>Individuālo refleksu metode</b>	1,002±0,010	<b>0,9993</b>
Bik-H un Bik-A	Pielāgošanas metode	0,96±0,03	0,996
	Pilna profila analīze	0,988±0,008	0,9996
	<b>Individuālo refleksu metode</b>	0,98±0,02	<b>0,998</b>
Bik-A un Bik-B	Pielāgošanas metode	0,97±0,05	0,990
	Pilna profila analīze	0,92±0,05	0,990
	<b>Individuālo refleksu metode</b>	<b>0,984±0,010</b>	<b>0,9995</b>
Bik-X un Bik-B	Pielāgošanas metode	0,99±0,04	0,990
	Pilna profila analīze	0,990±0,008	0,9996
	<b>Individuālo refleksu metode</b>	<b>0,984±0,010</b>	<b>0,9995</b>



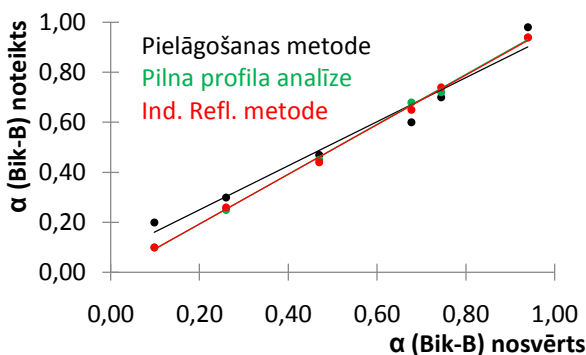
(a)



(b)



(c)



(d)

4. att. Kvantitatīvās analīzes atgūstamības grafiks: Bik-A un Bik-B maisījumam (a), Mem-H un Mem-A maisījumam (b), Bik-H un Bik-A maisījumam (c), Bik-X un Bik-B maisījumam (d)

### 3. PIELIKUMS

*Kinētisko modeļu teorētisko līkņu un eksperimentālo punktu sakritības raksturlielumi*

2. tabula

**Kristālisko formu cietfāžu pāreju kinētisko modeļu teorētiskās līknes un eksperimentālo punktu sakritības raksturlielumi**

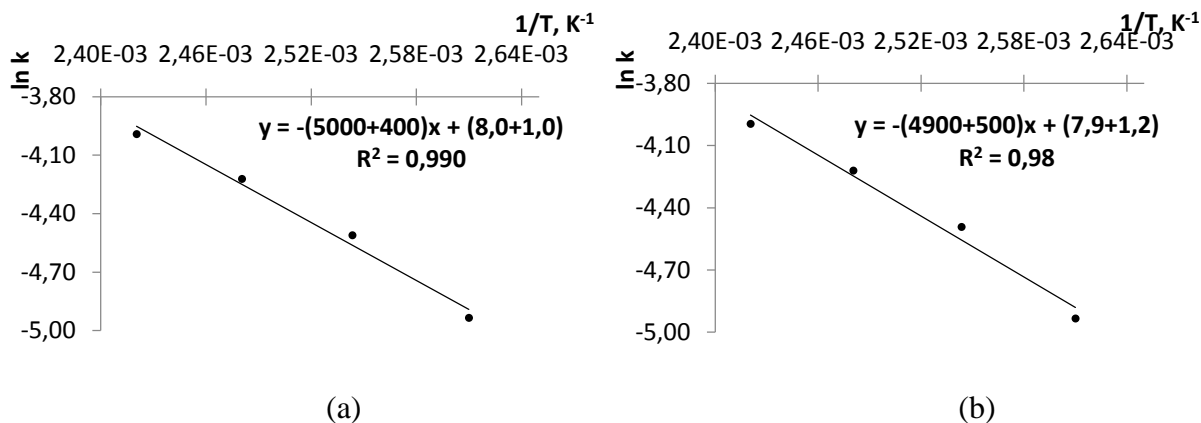
Cietfāžu pāreja	Modelis (T, °C)	1*	2*	Modelis (T, °C)	1*	2*	Modelis (T, °C)	1*	2*
AM-A par AM-C	A <sub>2</sub> (110)	0,012	0,024	<b>A<sub>n</sub> (110)</b>	<b>0,010</b>	<b>0,022</b>			
	A <sub>2</sub> (120)	0,0049	0,016	<b>A<sub>n</sub> (120)</b>	<b>0,0037</b>	<b>0,014</b>			
	A <sub>3/2</sub> (130)	0,018	0,022	<b>A<sub>n</sub> (130)</b>	<b>0,0084</b>	<b>0,015</b>			
	A <sub>3/2</sub> (140)	0,0059	0,017	<b>A<sub>n</sub> (140)</b>	<b>0,0054</b>	<b>0,016</b>			
AM-B par AM-C	A <sub>3</sub> (110)	0,0080	0,019	<b>A<sub>n</sub> (110)</b>	<b>0,0025</b>	<b>0,010</b>			
	A <sub>3</sub> (120)	0,025	0,029	<b>A<sub>n</sub> (120)</b>	<b>0,0052</b>	<b>0,013</b>			
	A <sub>3</sub> (130)	0,0080	0,017	<b>A<sub>n</sub> (130)</b>	<b>0,0060</b>	<b>0,015</b>			
	A <sub>3</sub> (140)	0,0052	0,015	<b>A<sub>n</sub> (140)</b>	<b>0,0026</b>	<b>0,011</b>			
Mem-H par Mem-A	A <sub>n</sub> (30)	0,0012	0,010	D <sub>3</sub> (30)	0,030	0,050	<b>D<sub>5</sub> (30)</b>	<b>0,0016</b>	<b>0,012</b>
	A <sub>n</sub> (35)	0,0026	0,013	D <sub>3</sub> (35)	0,045	0,055	<b>D<sub>5</sub> (35)</b>	<b>0,0010</b>	<b>0,008</b>
	A <sub>n</sub> (40)	0,0017	0,011	D <sub>3</sub> (40)	0,016	0,035	<b>D<sub>5</sub> (40)</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,010</b>
	A <sub>n</sub> (45)	0,0038	0,016	D <sub>3</sub> (45)	0,016	0,034	<b>D<sub>5</sub> (45)</b>	<b>0,0030</b>	<b>0,015</b>
	A <sub>n</sub> (50)	0,0059	0,020	D <sub>3</sub> (50)	0,018	0,035	<b>D<sub>5</sub> (50)</b>	<b>0,0032</b>	<b>0,015</b>
Bik-H par Bik-A	A <sub>n</sub> (45)	0,0022	0,009						
	A <sub>n</sub> (50)	0,0040	0,017						
	A <sub>n</sub> (55)	0,0073	0,026						
	A <sub>n</sub> (60)	0,0017	0,014						
	A <sub>n</sub> (65)	0,012	0,035						
Bik-A par Bik-B	A <sub>n</sub> (245)	0,020	0,024						
	A <sub>n</sub> (250)	0,018	0,027						
	A <sub>n</sub> (255)	0,011	0,026						
	A <sub>n</sub> (260)	0,0040	0,022						
Bik-X par Bik-B	A <sub>n</sub> (100)	0,010	0,017	D <sub>3</sub> (100)	0,022	0,025	<b>D<sub>5</sub> (100)</b>	<b>0,010</b>	<b>0,017</b>
	A <sub>n</sub> (110)	0,013	0,021	D <sub>3</sub> (110)	0,039	0,036	<b>D<sub>5</sub> (110)</b>	<b>0,0095</b>	<b>0,018</b>
	A <sub>n</sub> (120)	0,010	0,020	D <sub>3</sub> (120)	0,039	0,040	<b>D<sub>5</sub> (120)</b>	<b>0,010</b>	<b>0,020</b>
	A <sub>n</sub> (140)	0,0035	0,014	D <sub>3</sub> (140)	0,010	0,024	<b>D<sub>5</sub> (140)</b>	<b>0,0019</b>	<b>0,011</b>
AO-A veidošanās	<b>A<sub>n</sub> (50)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,020</b>						
	<b>A<sub>n</sub> (60)</b>	<b>0,082</b>	<b>0,052</b>						
	<b>A<sub>n</sub> (70)</b>	<b>0,018</b>	<b>0,020</b>						
	<b>A<sub>n</sub> (80)</b>	<b>0,028</b>	<b>0,033</b>						

\*1 – mazāko kvadrātu summa

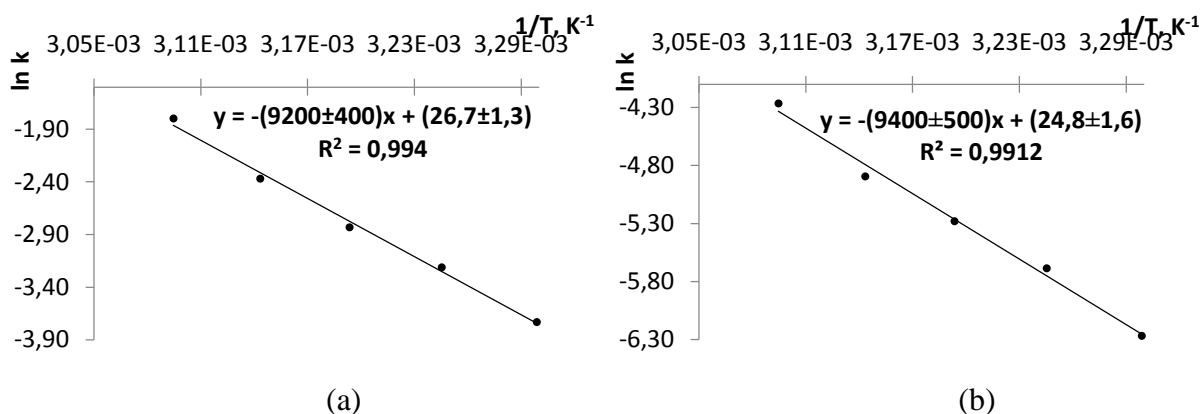
\*2 – dispersija

#### 4. PIELIKUMS

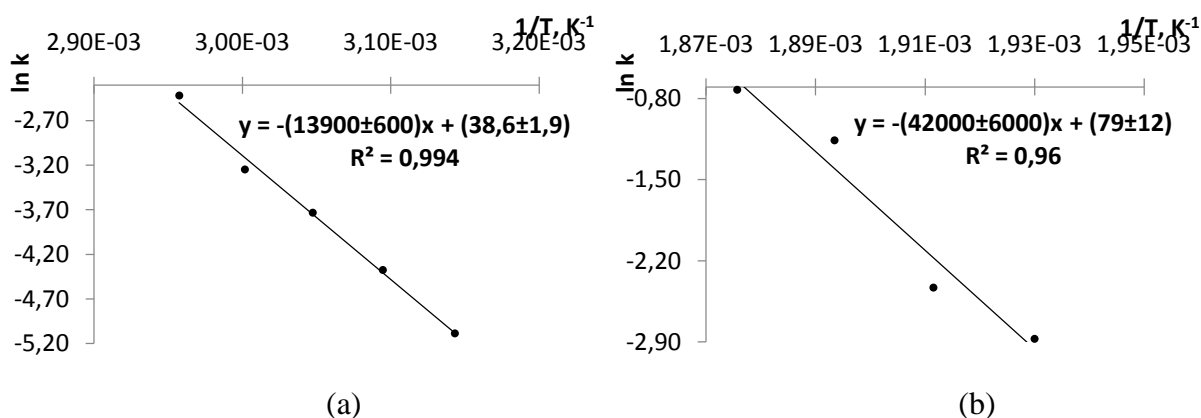
Kristālisko formu cietfāžu pāreju aktivācijas enerģijas noteikšanas grafiki



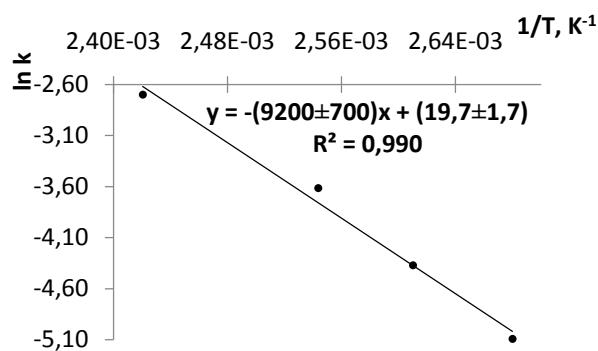
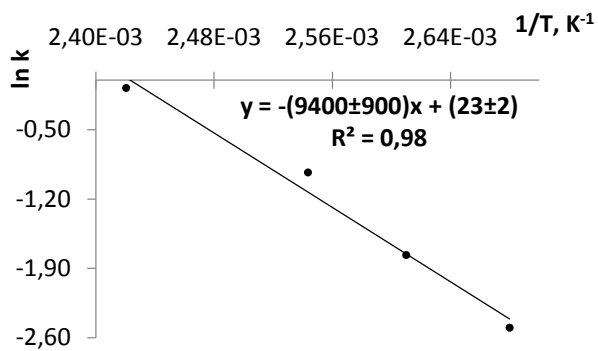
5. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana AM-B pārejai par AM-C: (a) no  $A_n$  modeļa, (b) no  $A_3$  modeļa



6. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana Mem-H dehidratācijai par Mem-A: (a) no  $A_n$  modeļa, (b) no  $D_3$  modeļa



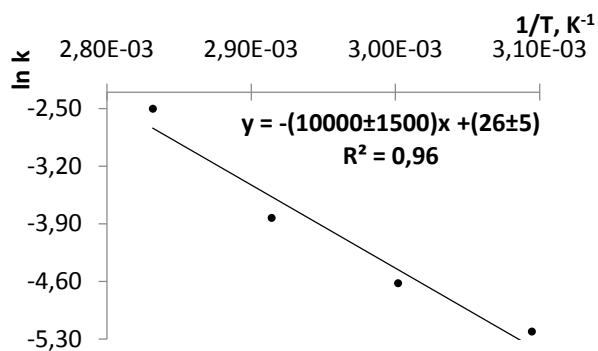
7. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana: Bik-H dehidratācijai par Bik-A no  $A_n$  modeļa (a), Bik-A pārejai par Bik-B no  $A_n$  modeļa (b)



(a)

(b)

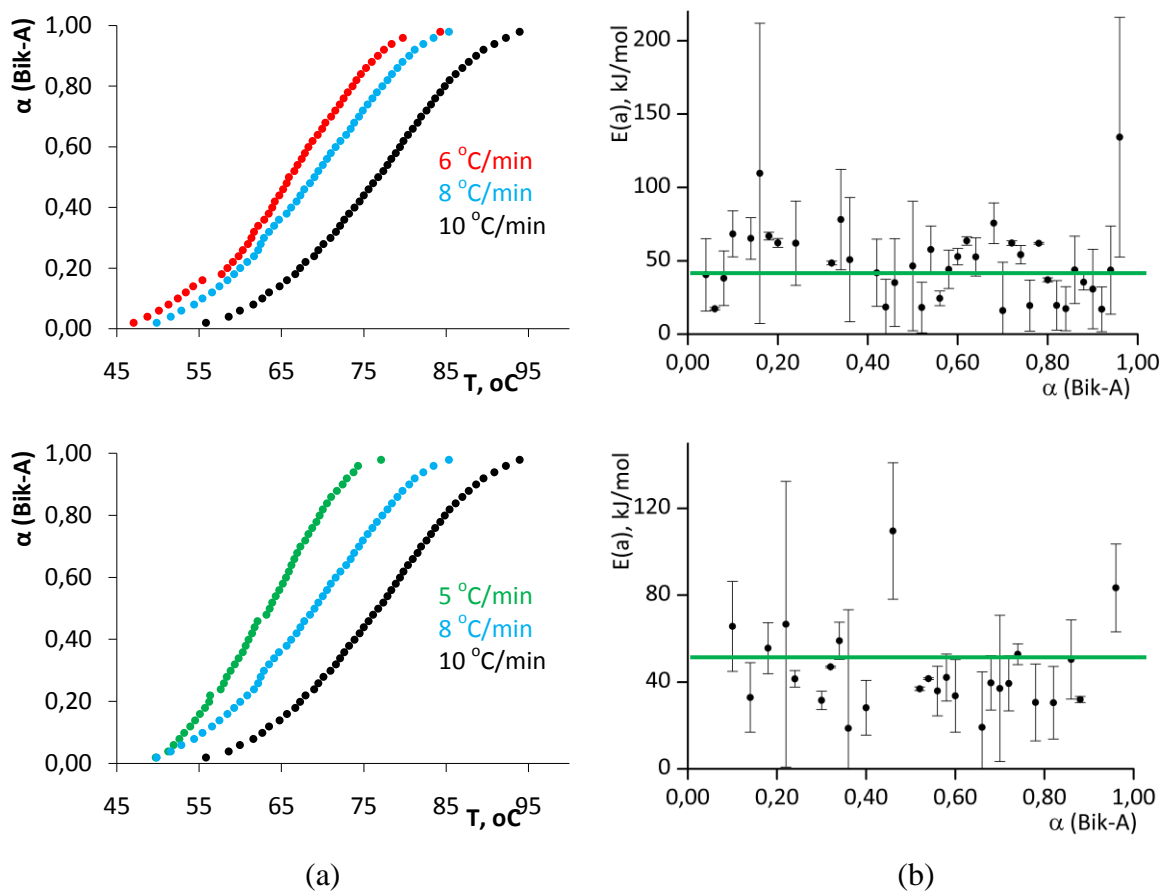
8. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana Bik-X desolvatācijai par Bik-B: no  $A_n$  modeļa (a), no  $D_3$  modeļa (b)



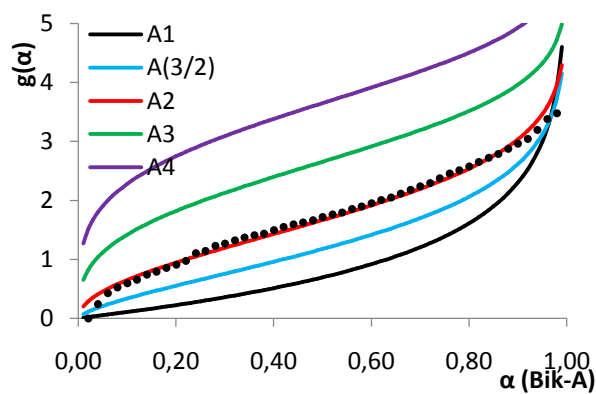
9. att. Aktivācijas enerģijas noteikšana AO-A veidošanās cietās fāzes reakcijai no  $A_n$  modeļa

## 5. PIELIKUMS

*Bik-H neizotermiskās dehidratācijas eksperimentālās līknes un noteiktais modelis*



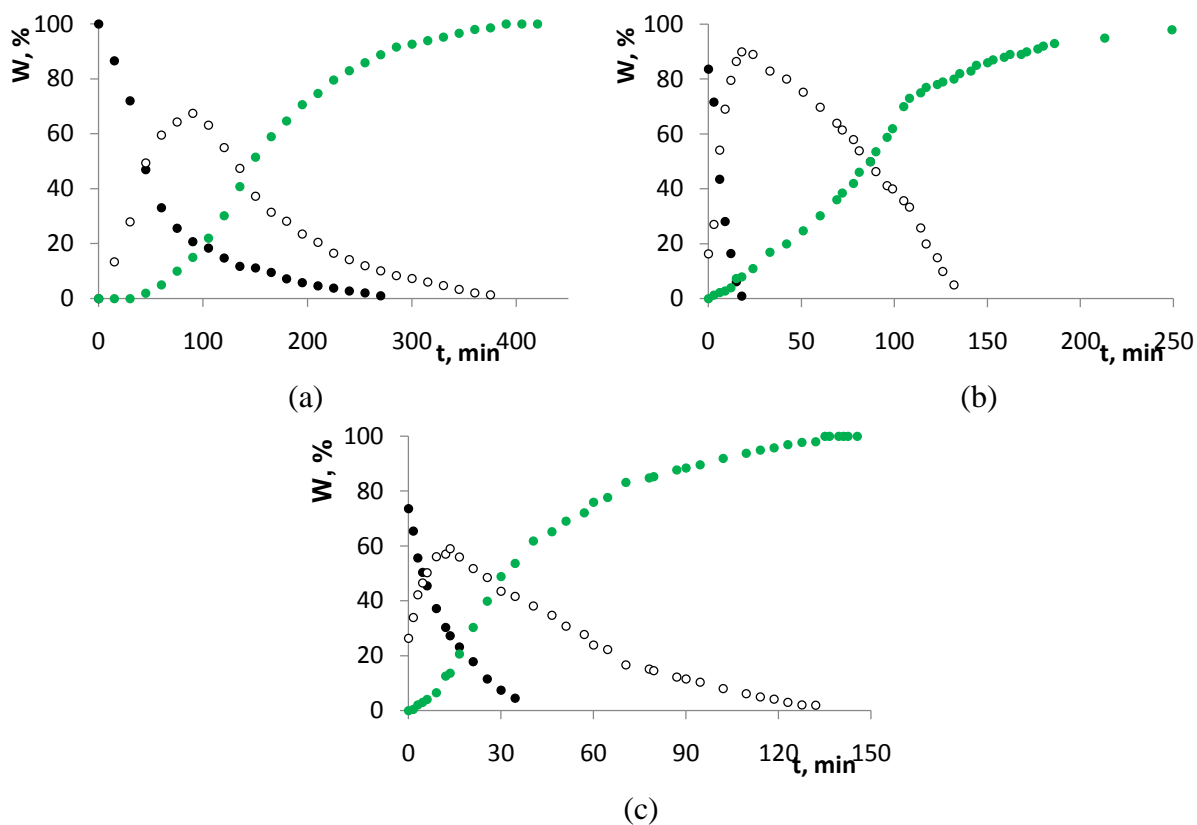
10. att. **Bik-H neizotermiska dehidratācija: eksperimentālās līknes (a), ar bezmodeļu metodi noteiktā  $E_a$  (b)**



11. att. **Bik-H neizotermiskās dehidratācijas teorētiskās modeļa līknes un eksperimentālo punktu sakrītība**

## 6. PIELIKUMS

AO-B desolvatācijas eksperimentālās līknes



12. att. AO-B desolvatācijas eksperimentālās līknes: (a) 50 °C temperatūrā, (b) 60 °C temperatūrā, (c) 70 °C temperatūrā

## 7. PIELIKUMS

*Konferenču tēzes un publicēšanai apstiprinātais raksts*

*3<sup>rd</sup> World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development*



### **Characterization of Antazoline Oxalate and Antazoline Maleate** **Agnese Dravniece, Kristīne Krūkle-Bērziņa, Andris Actiņš**

*University of Latvia, Faculty of chemistry, Riga, LV-1045, Kr. Valdemāra iela 48, Latvia*

Antazoline base (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>, N(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)-N-(phenylmethyl)-aniline), an imidazoline derivative, is an antihistamine used in treatment of nasal congestion and in eye drops because of its anticholinergic properties [1]. Introducing and researching new salts is an opportunity to improve drug substance properties [2, 3]. Therefore several antazoline salts have been obtained in order to perform polymorph screening [4], however, only antazoline oxalate (AO) and antazoline maleate (AM) are considered for additional characterization.

New polymorphs of antazoline salts have been found and characterized by powder X-ray diffractometry (PXRD), single crystal X-ray diffractometry (SCXRD), differential scanning calorimetry (DSC), differential thermal analysis (DTA) and thermogravimetry (TG) as well as infrared spectrometry (IS) and Karl Fischer titration.

Antazoline salts have been crystallized in ten different solvents as well as obtained by co-grinding salt components in a ball mill with or without a solvent. Anhydrous form and solvate of AO and two polymorphs of AM have been found. The stability of obtained crystalline forms as well as the solid state phase transition kinetics of AM polymorphs have been studied. Solubility of AM polymorphs in different temperatures has been determined. The crystal structures of thermodynamically stable forms of antazoline oxalate (AO- $\alpha$ ) and antazoline maleate (AM- $\beta$ ) have been determined and analysed. AM crystallization in various solvents is found to be the optimal method for AM- $\alpha$  formation whereas co-grinding AM salt components has been defined as optimal method for AM- $\beta$  preparation.

#### References

- [1] Figus M. et al. Treatment of allergic conjunctivitis: results of a 1-month, single-masked randomized study. *Eur J Ophthalmol.*, 20, (2011) 811.
- [2] Giron D. Characterisation of salts of drug substances, *J. Therm. Anal. Cal.* Vol. 73. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2003) 441.
- [3] Stahl P.H., Wermuth C.G. (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts*. Wiley-VCH, Zurich (2002) 374.
- [4] Dravniece A., Actins A., Krūkle-Berzina K. New crystalline forms of antazoline. 12th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, Austria, 06.05.2012-09.05.2012.

*September 23 - 26, 2013, Dubrovnik, Croatia*

# The Preparation and Characterization of New Antazoline Salts with Dicarboxylic Acids

**Agnese Dravniece<sup>a\*</sup>, Andris Actiņš<sup>a</sup>, Kristīne Krūkle-Bērziņa<sup>a</sup>, Inese Sarceviča<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Faculty of Chemistry, University of Latvia, Kr. Valdemara street 48, LV-1013, Riga, Latvia  
\*agnese.dravniece@lu.lv

<sup>b</sup>Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles street 21, LV-1006, Riga, Latvia

*New antazoline salts with organic acids (fumaric acid, oxalic acid, and maleic acid) were prepared. The effect of the crystallization solvent and mechanochemical treatment on the crystalline forms of these salts was studied. Two polymorphs of antazoline hydrogen maleate were identified and their relative stability was determined. The molecular structures of antazoline hydrogen oxalate and antazoline hydrogen maleate showed differences in antazoline cation conformation. In crystal structures of all salts both imidazoline nitrogens of antazoline cation are involved in hydrogen bond formation with carboxyl groups of the acid.*

**Keywords:** salts, polymorphism, crystallization, crystal structure, X-ray diffractometry, hydrogen bonding motifs

## INTRODUCTION

Active pharmaceutical ingredients (APIs) typically contain functional groups that can form hydrogen bonds and therefore ensure the biological activity of the drugs [1, 2]. Many of these compounds are administered in the form of salts formed by interaction of organic bases and acids, provided that there is a sufficient difference between the acid and base  $pK_a$  values [3, 4]. For example, if the  $\Delta pK_a > 3.75$  for pyridine ring containing compounds and carboxylic acids, then an ionic  $N-H^+ \cdots O^-$  bond will form [5]. Such molecular complexes as salts and cocrystals of APIs are desirable in the pharmaceutical industry because of extended patent protection and the different physicochemical properties compared to the parent drug [6, 7, 8]. Furthermore, the knowledge about crystalline forms of a drug compound offers additional information about its behaviour in the presence of other molecules. This information can be useful in the early stages of novel drug development.

Crystallization from solvents [9] and mechanical treatment [10] are some of the methods widely used in the preparation of new crystalline forms. The polymorph obtained by crystallization is often determined by the choice of the solvent [11, 12] and by the environmental conditions during the crystallization [13]. In addition, the crystals can contain solvent molecules and form solvates and hydrates [12].

Antazoline (N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)-N-(phenylmethyl)aniline) is an imidazoline derivative with anticholinergic properties that is used as an antihistamine drug for the treatment of nasal congestion and in eye drops [14]. It also has been proven to be effective in the treatment of cardiac arrhythmias [15, 16], and can be administered both intravenously and orally. Both antazoline hydrochloride and phosphate are used in pharmaceutical practice, yet new salts may offer an opportunity to improve drug properties as solubility, stability [17, 18]. In this study preparation and characterization of new antazoline salts with fumaric acid, oxalic acid and malonic acid (structural formulas shown in Scheme 1) is reported. Features of crystal and molecular structures of these salts are discussed.

## EXPERIMENTAL

### Materials

Antazoline base was prepared from antazoline phosphate (supplied by JSC Grindeks, Riga, Latvia). Sodium hydroxide, fumaric acid, oxalic acid dihydrate, maleic acid and organic solvents were purchased from commercial sources and used as received. Water was deionized in the laboratory to  $<0.1 \mu S$ .

### Preparation of antazoline base

Antazoline base was prepared at ambient conditions by dissolving 10,00 g antazoline phosphate in 400 mL deionized water and mixing with an equimolar amount of 3.30 g sodium hydroxide dissolved in 25 mL deionized water. The resulting product was filtered, allowed to dry for 24 h and stored in an airtight container.

## ***Preparation of antazoline salts***

### ***Crystallization***

Antazoline salts were prepared by dissolving 0.20 g of antazoline base in 10 mL of appropriate solvent (ethanol, 2-propanol, butanol, acetone, 2-butanone, 3-pentanone, ethyl acetate, butyl acetate, methanol and tetrahydrofuran) and adding the chosen acid (0.04 g of fumaric acid, 0.10 g of oxalic acid dihydrate, or 0.09 g of maleic acid) dissolved in 10 mL of the same solvent. Experiments were conducted at 22°C, 40-60% RH. The resulting products were recovered by filtration and allowed to dry at ambient conditions for 1 h. The dried salts were kept in airtight containers.

### ***Neat grinding***

Salts were also prepared by grinding 0.20 g of antazoline base with 0.04 g of fumaric acid, 0.07 g of oxalic or 0.09 g of maleic acid in a Retsch MM300 ball mill (Retsch GmbH) for 10 min with 15 Hz frequency without solvent addition. Mixture of starting compounds was milled in 35 mL grinding jars using one 1.5 cm stainless steel ball.

### ***Polymorph screening***

Antazoline – dicarboxylic acid salts were suspended in various organic solvents (ethanol, 2-propanol, butanol, acetone, 2-butanone, 3-pentanone, ethyl acetate, butyl acetate, methanol and tetrahydrofuran) at 22°C, 40-60% RH for 24 h, and the suspensions were allowed to dry. The composition of the product was determined using powder X-ray diffractometry.

### ***Powder X-ray diffractometry***

X-ray diffraction measurements were carried out with a Bruker D8 Advance X-ray powder diffractometer (Bruker AXS) equipped with a LynxEye position sensitive detector. Copper radiation ( $\text{CuK}_\alpha$   $\lambda=1.5418$  Å) was used. The tube voltage and current were set to 40 kV and 40 mA. The divergence slit was 0.6 mm and the scattering slit was 8.0 mm. The samples were scanned over the  $2\theta$  range of 3 – 35° at the rate of 0.2 s/0.02°. The diffraction patterns were analysed with DIFFRAC<sup>plus</sup> EVA (ver. 2.1) software (Bruker AXS).

### ***Single crystal X-ray diffractometry***

Single crystals of antazoline hydrogen oxalate and antazoline hydrogen maleate for structure determination were obtained from ethanol and acetone, respectively. Single crystal X-ray diffraction data were measured with a Nonius Kappa CCD diffractometer (Bruker AXS GmbH, Germany) with  $\text{MoK}_\alpha$  radiation (0.71073 Å) at 173 K. Data reduction was performed with the DENZO/SCALEPACK software [19]. The crystal structures were solved by direct methods with Shelxs97 [20], refinement was performed using Shelxl97 [20].

### ***Thermal analysis***

The thermal properties were investigated by DSC and DTA /TG.

DTA/TG analysis carried out on a SII Exstar 6000 DTA/TG6300 system. Powdered samples (5 – 10 mg) were analysed on aluminium pans under air atmosphere at the heating rate of 10°C/min from 30°C to 200°C.

DSC was performed on a Mettler Toledo DSC 823e instrument. Samples (2 – 4 mg) were heated in aluminium pans under air atmosphere at the heating rate of 10°C/min from 40°C to 300°C.

### ***Karl Fischer titration***

Karl Fischer titration was carried out using Metrohm Titrando 836. Approximately 300–500 mg of samples were weighed on a Precisa XB 220A balance and titrated with Hydranal Composite 5 (Fluka).

## **RESULTS AND DISCUSSION**

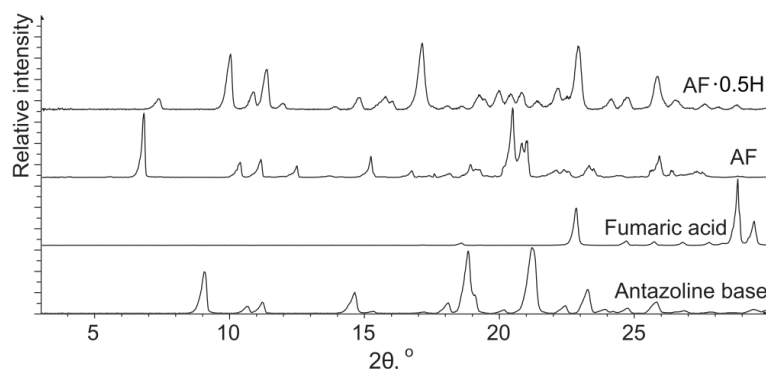
### **Crystalline forms of antazoline salts**

The  $\text{pK}_a$  values of antazoline are 7.79 and 9.74 [22], while the  $\text{pK}_a$  values for fumaric acid are 3.03 and 4.44; for oxalic acid they are 1.25 and 4.14, and for maleic acid; 1.9 and 6.07. The  $\text{pK}_a$  values suggest that salt formation is expected between antazoline and these acids. New salts of antazoline with oxalic acid, fumaric acid, and maleic acid were prepared during this study by crystallization and mechanical treatment. The formation of different crystalline forms of antazoline salts was investigated by suspending the salts in different solvents and by grinding in ball mills.

### Antazoline fumarate (AF)

Crystallization of antazoline with a fumaric acid (2:1 stoichiometry of acid to base) from all used solvents resulted in the formation of antazoline fumarate (AF) that became hydrated at ambient conditions. The comparison of PXRD patterns of AF, the hydrate (AF·0.5H<sub>2</sub>O), and the starting compounds is shown in Figure 1. The stoichiometry of AF·0.5H<sub>2</sub>O according to KF titration and DTA/TG analysis was 0.5 mol of water per 1 mol of AF. The dehydration of the AF·0.5H<sub>2</sub>O occurred at 80°C and led to the anhydrous form (AF).

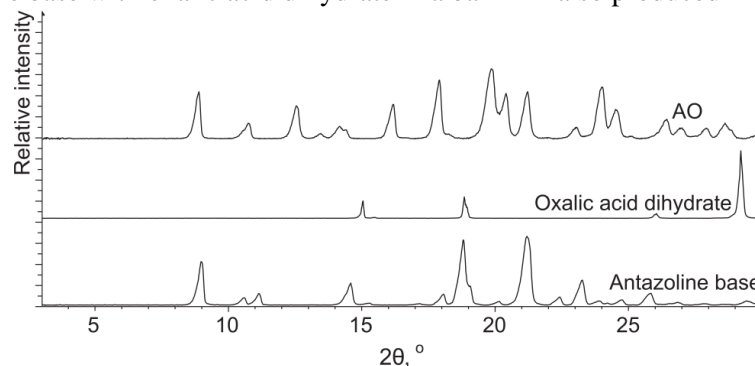
The search for antazoline fumarate polymorphs *via* slurring in solvents did not produce new crystalline forms. Antazoline fumarate hemihydrate was obtained instead in all the slurring experiments. The preparation of AF by milling antazoline base with fumaric acid in a ball mill without solvent addition resulted in AF.



**Figure 1.** The PXRD patterns of antazoline base, fumaric acid, antazoline fumarate and its hemihydrate.

### Antazoline hydrogen oxalate (AO)

The crystallization of antazoline with oxalic acid from different solvents produced antazoline hydrogen oxalate (AO). The PXRD patterns of AO and starting materials are shown in Figure 2. No new polymorphs were obtained in the experiments where AO was suspended in different solvents. Grinding antazoline base with oxalic acid dihydrate in a ball mill also produced AO.

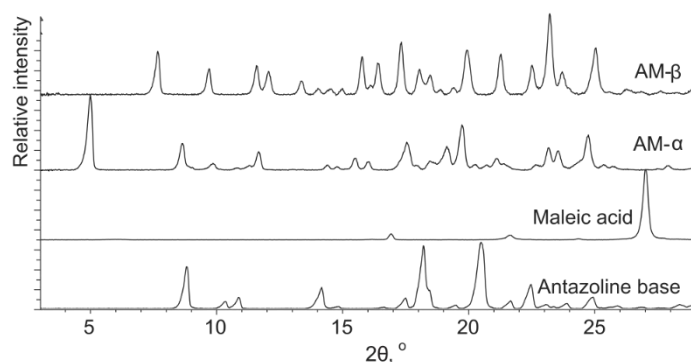


**Figure 2.** The PXRD patterns of antazoline, oxalic acid dihydrate, and AO.

### Antazoline hydrogen maleate (AM)

Crystallization from different solvents gave one non-solvated form of antazoline hydrogen maleate (AM- $\alpha$ ). Another polymorph of this salt (AM- $\beta$ ) was obtained by suspending the AM- $\alpha$  in isopropanol at ambient conditions. PXRD patterns of AM- $\alpha$  and AM- $\beta$  are shown in Figure 3. Both polymorphs were stable at room temperature, whereas during the storage at 100°C slow solid state phase transition AM- $\alpha$ →AM- $\beta$  was observed.

The relative thermodynamic stability of both polymorphs was established by DSC analysis. The polymorphic system was monotropic, as the higher melting form (AM- $\beta$ ; melting point 154°C; heat of fusion 130.1 J g<sup>-1</sup>) had a higher heat of fusion compared to the lower melting form (AM- $\alpha$ ; melting point 151°C; heat of fusion 120.7 J g<sup>-1</sup>). This monotropy suggested that the transition from AM- $\alpha$  to AM- $\beta$  was irreversible as observed in the suspension experiment. The AM- $\alpha$  was the kinetic product and was prepared in the crystallization experiments, whereas grinding of antazoline base with maleic acid produced the thermodynamic product AM- $\beta$ . An appropriate choice of the preparation method may therefore enable a control of polymorphic composition.



**Figure 3.** The PXRD patterns of antazoline, maleic acid, and AM polymorphs (AM- $\alpha$  and AM- $\beta$ ).

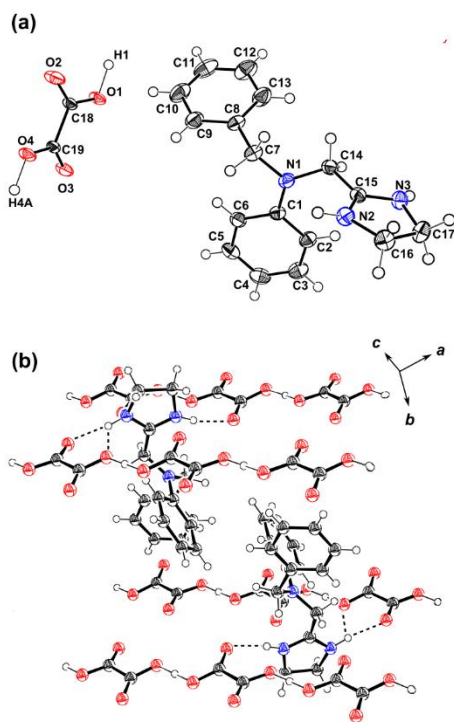
### Crystal structures of antazoline hydrogen oxalate and polymorphs of antazoline hydrogen maleate

The crystal structures of AO, AM- $\alpha$ , and AM- $\beta$  forms were determined in this work. AO and both polymorphs of AM crystallize in the triclinic crystal system with two formula units of the salt in the unit cell. The most relevant crystallographic data for AO, AM- $\alpha$  and AM- $\beta$  are presented in Table 1.

**Table 1.** Crystallographic data for antazoline hydrogen oxalate (AO) and hydrogen maleate polymorphs (AM- $\alpha$  and AM- $\beta$ )

	AO	AM- $\alpha$	AM- $\beta$
Formula	$C_{19}H_{21}N_3O_4$	$C_{21}H_{23}N_3O_4$	$C_{21}H_{23}N_3O_4$
Formula weight ( $g\ mol^{-1}$ )	355.35	381.42	381.42
Crystal system	Triclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
$a$ ( $\text{\AA}$ )	9.04000(10)	5.6341 (2)	7.4881(2)
$b$ ( $\text{\AA}$ )	9.8768(2)	10.1335 (2)	11.3146(2)
$c$ ( $\text{\AA}$ )	10.8307(2)	17.6670 (2)	11.9783(2)
$\alpha$ ( $^\circ$ )	88.5578(6)	102.3221(12)	99.5695(12)
$\beta$ ( $^\circ$ )	67.4838(6)	90.6186(13)	103.767(13)
$\gamma$ ( $^\circ$ )	86.2971(10)	90.6706 (9)	91.9442(9)
$V$ ( $\text{\AA}^3$ )	891.45	985.27 (4)	969.08
$Z$	2	2	2
$D_{calc}$ ( $g\ cm^{-3}$ )	1.324	1.286	1.307
$\mu$ , $mm^{-1}$	0.094	0.090	0.092
$F(000)$	376	404	404
Number of parameters	245	293	262
Number of reflections ( $I > 2\sigma$ )	5779	2674	3529
$wR$	0.172	0.126	0.113
$R$ ( $I > 2\sigma$ )	0.060	0.055	0.046
GOF	1.044	1.038	1.020
CCDC	975563	975562	975561

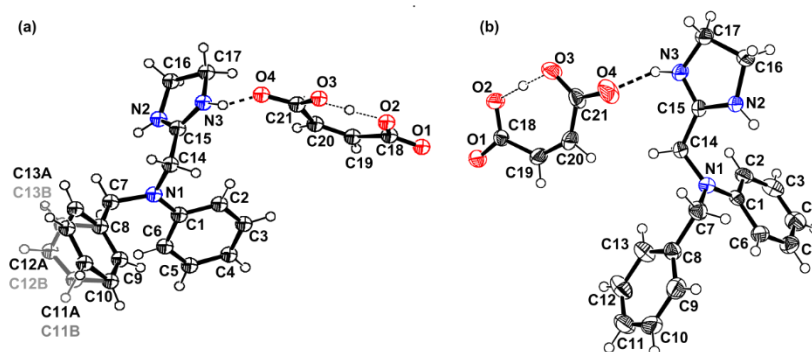
The molecular structure of AO is shown in Figure 4(b). Salt formation occurs by hydrogen transfer from oxalic acid to the N2 nitrogen of the antazoline imidazoline ring (Figure 4(b)). A bifurcated hydrogen bond forms between the N3 nitrogen atom in the antazoline moiety and the O4 and O2 oxygen atoms in the oxalate monoanion. The imidazoline N2 nitrogen is hydrogen bonded through  $N-H^+ \cdots O^{\delta-}$  to the O3 oxygen in another oxalate anion (Table 2).



**Figure 4.** (a) The molecular structure of antazoline hydrogen oxalate showing the numbering of atoms. (b) Hydrogen bonding motifs in antazoline hydrogen oxalate. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Oxalic moieties in AO are linked by shared H1 and H4A hydrogen atoms resulting in parallel chains perpendicular to the crystallographic axis *b* (Figure 4(b)).

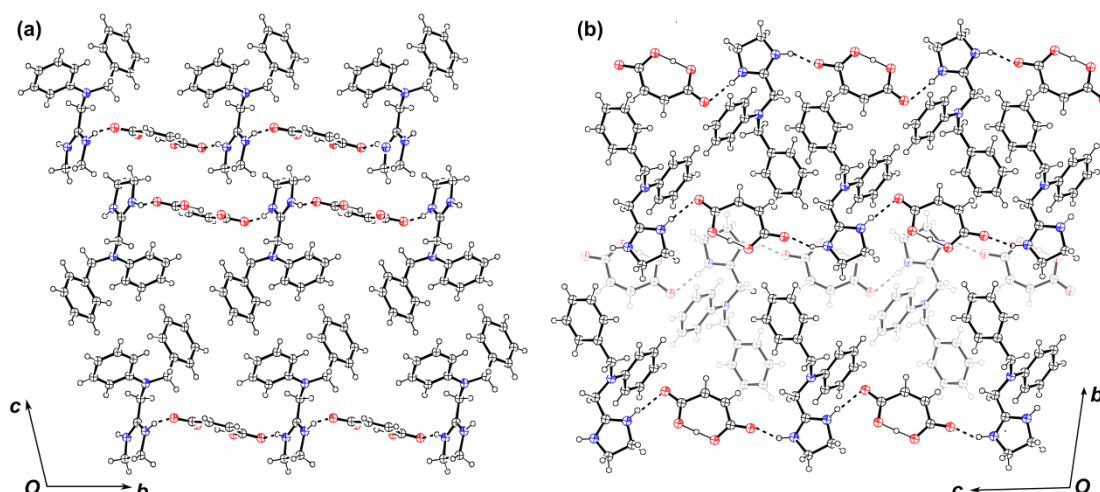
The molecular structures of AM both polymorphs are shown in Figure 5.



**Figure 5.** The molecular structures of antazoline hydrogen maleate showing the numbering of atoms in AM- $\alpha$  (a) and in AM- $\beta$  (b). Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

The benzyl group in AM- $\alpha$  was disordered over two positions with the occupancy factors of 0.6 (ring C8-C9-C10-C11A-C12A-C13A, black in Figure 5) and 0.4 (ring C8-C9-C10-C11B-C12B-C13B, grey in Figure 5). The angle between these two possible ring positions is 27.9°. The angle between the plane of the maleate monoanion and the plane of the imidazoline ring in AM- $\alpha$  was 88.0°, while in AM- $\beta$  this angle was 8.4°.

In the crystal structures of both AM polymorphs (AM- $\alpha$  and AM- $\beta$ ) similar hydrogen bonding motifs were observed. One of the carboxyl groups of the maleic acid was deprotonated. The remaining proton was involved in the formation of an intramolecular  $O^{\delta-}\cdots H\cdots O^{\delta-}$  hydrogen bond with a graph set  $S(7)$  between both carboxyl groups of the maleic acid. The protonated imidazoline nitrogen of the antazoline formed an ionic  $N^+-H\cdots O^{\delta-}$  bond to the carboxylate group of the maleate monoanion. A neutral  $N-H\cdots O$  hydrogen bond connected the other N of the antazoline imidazoline to the carbonyl O of the maleic acid carboxyl group. In both AM polymorphs hydrogen bonded acid and base moieties alternated to form extended parallel chains (Figure 6).



**Figure 6.** Packing diagrams showing hydrogen bonding motifs in the AM- $\alpha$  (a) and AM- $\beta$  (b) crystal structure. For AM- $\alpha$  only benzyl ring positions with occupancy 0.6 are shown.

**Table 2.** Hydrogen bond parameters for antazoline molecular salts

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	$\angle$ D-H...A (°)	Symmetry code
<b>AO</b>					
O1-H1...O1	1.23	1.23	2.4543(10)	180	1-x, -y, -z
N2-H2...O3	0.931(19)	1.912(19)	2.8145(13)	163.0(16)	x, 1+y, z
N3-H3...O2	0.93(2)	1.93(2)	2.8497(14)	173.4(17)	1+x, 1+y, z
N3-H3...O4	0.93(2)	2.505(19)	2.9994(13)	113.6(14)	1+x, 1+y, z
O4-H4A...N4	1.22	1.22	2.4481(10)	180	-x, -y, 1-z
<b>AM-<math>\alpha</math></b>					
N2-H2...O1	0.89(2)	1.94(2)	2.802(2)	161(2)	-1+x, -1+y, z
O3-H2B...O2	1.08(3)	1.34(3)	2.416(2)	176(3)	<i>intra</i>
N3-H3...O4	0.95(2)	1.83(2)	2.748(2)	162(2)	x, y, z
<b>AM-<math>\beta</math></b>					
N2-H2...O1	0.875(17)	1.978(17)	2.8403(15)	168.2(16)	x, y, 1+z
O2-H2B...O3	1.20(2)	1.20(2)	2.4001(16)	178(2)	<i>intra</i>
N3-H3...O4	0.911(18)	1.858(18)	2.7257(17)	158.4(16)	x, y, z

The imidazoline ring in antazoline is prone to involvement in hydrogen bonding. The protonated N of antazoline in the base crystal structure acts as a proton donor for the non-protonated N acceptor enabling the formation of an N-H...N hydrogen bond [22]. In salt structures both of the imidazoline N atoms are H donors and involve in N-H...A (acceptor) hydrogen bonds. Although only one of the acid groups in dicarboxylic acids (oxalic, maleic acid) is deprotonated, both of them participate in hydrogen bonding as H acceptors. The ability of antazoline moiety to participate in H-bonding with both of its imidazole N leads to formation of infinite hydrogen-bonded chains in AM and AO.

The relative stability of polymorphs can be influenced by hydrogen bonding, packing forces and other. The H...A (acceptor) distances in AM- $\alpha$  are slightly shorter than in AM- $\beta$  (Table 2). However, there is a disorder of the benzyl ring position in AM- $\alpha$  probably resulting in an energy increase of this crystal structure. Furthermore, the crystallographic density of AM- $\beta$  is larger than the density of AM- $\alpha$  (Table 1).

To analyse conformation of antazoline moiety in its base [22] and salt crystal structures torsion angles and dihedral angles between imidazoline, benzyl and phenyl rings in antazoline cation have been compared (Table 3).

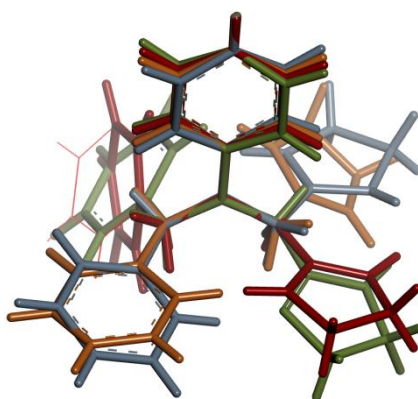
**Table 3.** Torsion and dihedral angles of antazoline moiety in its crystalline forms

Compound	Torsion angle (°)				Dihedral angle (°)		
	C6–C1– N1–C7	N2–C15– C14–N1	C1–N1– C14–C15	C1–N1– C7–C8	Imidazoline/p henyl	Imidazoline/ benzyl	Phenyl/ benzyl
Antazoline base	-8.0(5)	19.7(5)	96.5(4)	96.0(4)	79.5	66.7	84.3
AO	3.4(2)	-33.3(1)	-77.9(1)	-75.6(1)	87.7	22.4	73.5
AM- $\alpha$	-5.2(3)	24.0(3)	78.0(2)	97.5(2)	86.3	85.1*	73.9*
AM- $\beta$	-2.0(1)	-1.8(2)	-88.4(2)	-75.0(2)	85.2	67.4**	72.7**

\*Benzyl ring with occupancy of 0.6

\*\*Benzyl ring with occupancy of 0.4

These angles show that the conformation of antazoline moiety is different in each crystalline form. The orientation of imidazoline and benzyl ring with regard to phenyl ring in AM- $\alpha$  crystal structure is similar to their orientation in the crystal structure of antazoline base whereas the conformation of antazoline moiety in AM- $\beta$  is more similar to that in AO (Figure 7).



**Figure 7.** Conformational comparison of antazoline moiety in crystal structures of antazoline base (green), AO (blue), AM- $\alpha$  (red) and AM- $\beta$  (orange).

## CONCLUSIONS

The antihistamine antazoline forms salts with dicarboxylic acids: fumaric acid, oxalic acid and maleic acid were obtained by crystallization from solution and by grinding in ball mills. Two polymorphs of antazoline hydrogen maleate were obtained. Crystallization from solution produces the kinetically stable antazoline hydrogen maleate AM- $\alpha$  form while the thermodynamically stable AM- $\beta$  form is obtained from grinding experiments.

The conformation of antazoline moiety in each crystal structure is different. However similar trends can be observed between orientation of the benzyl and imidazole rings with respect to the phenyl ring between antazoline base and AM- $\alpha$  and between AO and AM- $\beta$ .

As a result of imidazole N protonation in all antazoline salt crystal structures both imidazole N participate in hydrogen bonding as hydrogen donors leading to characteristic acid – base – acid chain formation.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the European Regional Development Fund (No. 2011/0014/2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/092).

## REFERENCES

1. Gancia, E., Montana, J.G., & Manallack, D.T. (2001). *J. Mol. Graphics Modell.*, 19 (3-4), 349.
2. Hajduk, P.J., & Greer, J. (2007). *Nat. Rev. Drug Discovery*, 6(3), 211.
3. Childs, S.L., Stahly, G.P., & Park, A. (2007). *Mol. Pharm.*, 4(3), 323.

4. Mohamed, S., Tocher, D.A., Vickers, M., Karamertzanis, P.G., & Price, S.L. (2009). *Cryst. Growth Des.*, 9(6), 2881.
5. Bhogala, B.R., Basavoju, S., & Nangia, A. (2005). *CrystEngComm*, 7(90), 551.
6. Guerrieri, P., Rumondor, A.C.F., Li, T., & Taylor, L.S. (2010). *AAPS Pharm Sci. Tech.*, 11(3), 1212.
7. Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T., & York, P. (2007). *Adv. Drug Delivery Rev.*, 59(7), 617-30.
8. Serajuddin, A.T.M. (2007). *Adv. Drug Delivery Rev.*, 56, 603.
9. Aaltonen, J., Allesø, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K.C., & Rantanen, J. (2009). *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 71(1), 23.
10. James, S.L., Adams, C.J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Friščić, T., & Waddell, D.C. (2011). *Chem. Soc. Rev.*, 41(1), 413.
11. Gu, C.H., Li, H., Gandhi, R.B., & Raghavan, K. (2004). *Int. J. Pharm.*, 283(1-2), 117.
12. Morissette, S.L., Almarsson, O., Peterson, M.L., Remenar, J.F., Read, M.J., Lemmo, A.V, & Gardner, C.R. (2004). *Adv. Drug Delivery Rev.*, 56(3), 275.
13. Trask, A.V, Shan, N., Motherwell, W.D.S., Jones, W., Feng, S., Tan, R.B. H., & Carpenter, K.J. (2005). *Chem. Commun.*, 7, 880.
14. Figus, M., Fogagnolo, P., Lazzeri, S., Capizzi, F., Romagnoli, M., & Canovetti, A. (2011). *Eur. J. Ophthalmol.*, 20(5), 811.
15. Downar, E., & Waxman, M.B. (1975). *Medical practice*, 113(6), 391.
16. Shah, S.S., Vaidya, C.H., & Doshi, H.V. (1972). *Postgrad. Med. J.*, 48(559), 304.
17. Elder, D.P., Holm, R., & Diego, H.L. (2013). *Int. J. Pharm.*, 453, 88.
18. Saal, C., & Becker, A. (2013). *Eur. J. Pharm. Sci.*, 49(4), 614.
19. Ostwinowski, Z., & Minor, W. (1997). In *Methods in Enzymology - Macromolecular Crystallography*, Carter, C.W.Jr., Sweet, R.M., Eds. Academic Press: New York, Part A, 276, 307-26.
20. Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, A64, 112.
21. Parvez, M. (1997). *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, C53, 506-508.
22. Meloun, M., Syrový, T., & Vrána, A. (2004). *Talanta*, 62(3), 511.

Maģistra darbs „Fāžu pāreju kinētikas pētīšanas metožu salīdzinājums farmaceitiski aktīvu vielu polimorfu un solvātu veidotām sistēmām” izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā elektroniskā kopija atbilst darba izdrukai.

Darba autore:

Bak. Ķīm. Agnese Dravniece

\_\_\_\_\_

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Darba vadītājs:

Prof., Dr. Ķīm. Andris Actiņš

\_\_\_\_\_

Recenzents:

\_\_\_\_\_

Darbs iesniegts LU Ķīmijas fakultātē

Pieņēma sekretāre: Vija Gutāne

\_\_\_\_\_

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē

\_\_\_\_\_ Prot. Nr. \_\_\_\_\_, vērtējums \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Komisijas sekretāre:

\_\_\_\_\_