

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**IZVĒLĒTU BENZOSKĀBES ATVASINĀJUMU  
KRISTALIZĀCIJĀ IEGŪTĀS POLIMORFĀS FORMAS  
NOSAKOŠO APSTĀKĻU UN KONTROLES IESPĒJU  
PĒTĪJUMS**

MAĢISTRA DARBS

Autore: **Aina Semjonova**

Studenta apliecības Nr: as18126

Darba vadītājs: docents Dr. Chem. Agris Bērziņš

RĪGA 2020

## ANOTĀCIJA

**Izvēlētu benzskābes atvasinājumu kristalizācijā iegūtās polimorfās formas nosakošo apstākļu un kontroles iespēju pētījums.** Semjonova A., darba vadītājs Dr. chem. Bērziņš A. Maģistra darbs, 77 lappuses, 30 attēli, 40 tabulas, 34 literatūras avoti, 3 pielikumi. Latviešu valodā.

Polimorfo formu izziņāšana un iegūšana ir svarīgs posms farmācijā. Stabilākās formas mēdz būt ar trūkumiem, piemēram, zemu biopieejamību, līdz ar to šis medikaments jālieto lielākās devās. Mainot kristālisko struktūru, var optimizēt zāļu vielu parametrus. Līdz šim nav atklāts vispārīgs mehānisms kā varētu kontrolēt polimorfo formu iznākumus. Viens no mehānismiem ir piedevu jeb templātu izmantošana.

Pētījumā apkopota informācija par 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes kristāliskajām formām, kuras iegūtas dažādos apstākļos, ar dažādām piedevām un pētījumā izmantotajām metodēm. Eksperimentālajā daļā veikta pētāmo vielu kristālisko formu iegūšana un MD simulācijas, lai noskaidrotu piedevu sorbciju uz kristāla skaldnēm. Ar pulvera rentgendifrakcijas un termālās analīzes metožu palīdzību raksturotas iegūtās kristāliskās formas.

2,6-DIMETOKSIBENZOSKĀBE, 3-HIDROKSIBENZOSKĀBE, MOLEKULĀRĀS  
DINAMIKAS SIMULĀCIJAS, POLIMORFĀS FORMAS, KRISTALIZĀCIJA,  
RENTGENDIFRAKTOMETRIJA

## ABSTRACT

**Study of the determinants and control possibilities of polymorph obtained in the crystallization for selected benzoic acid derivatives.** Semjonova A., Scientific supervisor Dr.chem. Bērziņš A. Master thesis, 77 pages, 30 images, 40 tables, 34 literature references, 3 appendix. In Latvian.

The discovery and preparation of polymorphic forms are important steps in pharmaceutical manufacturing. Although often easier to prepare and handle, the more stable forms tend to have drawbacks, such as low bioavailability. In this case the drug should be taken in higher doses. However, the physical properties of a drug substance can be optimized by changing the crystalline structure. No general mechanism has been discovered to control crystallization of a particular polymorphic form. The use of additives (templates) is one of promising approached being investigated to allow such control.

This work contains information about 2,6-dimethoxy benzoic acid and 3-hydroxybenzoic acid crystalline forms obtained with different conditions and additives and used methods: X-ray powder diffraction and thermal analysis. In the experimental part the crystalline forms of test substances and MD adsorbtion simulations were obtained.

2,6-DIMETHOXY BENZOIC ACID, 3-HYDROXYBENZOIC ACID, MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS, POLYMORPHS, CRYSTALLIZATION, X-RAY POWDER DIFRACTION

# SATURS

ANOTĀCIJA.....	2
ABSTRACT .....	3
SATURS.....	4
APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	6
IEVADS .....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	9
1.1. Polimorfisms.....	9
1.2. Cietvielu pētīšanas metodes.....	11
1.3. Kristalizācija .....	13
1.4. Kristālu morfoloģija un tās paredzēšana.....	17
1.5. Templātu izmantošana kristalizācijā.....	22
1.6. 2,6-dimetoksibenzoskābe.....	24
1.7. 3-hidroksibenzoskābe .....	25
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA.....	28
2.1. Izmantotās iekārtas un reaģenti.....	28
2.2. Šķīdības noteikšana.....	29
2.3. Polimorfo formu skrīnings.....	30
2.4. Atdzesēšanas kristalizācija maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi $S=1,5$ .....	31
2.5. Ietvaicēšanas kristalizācija ar nešķīstošajiem templātiem .....	33
2.6. Ietvaicēšanas kristalizācija ar šķīstošajiem templātiem.....	33
2.7. Kristālu morfoloģijas paredzēšana.....	34
2.8. Molekulārās dinamikas simulācijas .....	34
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	39
3.1. Noteiktās šķīdības .....	39
3.2. Polimorfo formu skrīnings.....	39
3.3. Atdzesēšanas kristalizācija maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi $S=1,5$ .....	42
3.4. Ietvaicēšanas kristalizācija ar nešķīstošajiem templātiem .....	44
3.5. Ietvaicēšanas kristalizācija ar šķīstošajiem templātiem.....	46
3.6. Kristālu morfoloģijas paredzēšana.....	47
3.7. Molekulārās dinamikas simulācijas .....	52
SECINĀJUMI .....	74
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	75
Pateicības.....	78
PIELIKUMS.....	79

1. pielikums. MD simulāciju dati .....	79
2. pielikums. Difraktogrammas .....	87
3. pielikums. MD simulāciju rezultāti .....	98

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

ACN – acetonitrils;	MCC – mikrokristāliskā celuloze;
BCF - Bartona – Kabrera – Franka vītnes dislokācijas teorija;	MD – molekulārā dinamika;
BFDH – Bravē – Frideļa – Donneja – Harkera metode;	MeOH – metanols;
BIS-TRIS - bis(2-hidroksietil)iminotris-(hidroksimetil)metāns;	MsOH – metānsulfonskābe;
BTR – BIS-TRIS;	N – molekulu skaits;
CLF – hloroforms;	$N_{\max}$ – lielākais molekulu skaits;
CNB – 2-metil-4-nitrobenzoscābe;	P – varbūtība;
DCM – dihlormetāns;	$P_{\max}$ – lielākā iespējamā varbūtība;
Diox – 1,4-dioksāns;	PAB / PABA – <i>para</i> -aminobenzoscābe;
DPU – difenilurīnviela;	PAN – poliakrilonitrils;
EtOH – etanols;	PBC – periodisko saišu ķēdes;
GLI – glicīns;	PVC – polivinilhlorīds;
IPS – izopropanols;	STB – <i>trans</i> -stilbēns
ĶF – Ķīmijas fakultāte;	THF – tetrahidrofurāns;
LAC – laktoze;	URE – urīnviela;
LU – Latvijas Universitāte;	2,6MeOBA – 2,6-dimetoksibenzoscābe;
	3OHBA – 3-hidroksibenzoscābe;
	4COOHBBA – 4-karboksibenzoborskābe;

## IEVADS

Polimorfo formu izzināšana un iegūšana ir svarīgs posms tādās jomās, kurās šīm vielām ir jāveic noteikta funkcija, piemēram, farmācijā [1; 2]. No polimorfās formas ir atkarīga zāļu vielu biopieejamība, no kuras tālāk ir atkarīgs kādā zāļu formā šo vielu iestrādāt, kādas devas jālieto, lai būtu farmakoloģisks efekts un sasniegtu pēc iespējas labāku ārstēšanu. Bieži vien termodinamiski stabilākās formas ir ar dažādiem trūkumiem, visbiežāk, zemu biopieejamību, līdz ar to pacientiem jālieto šis medikaments lielākās devās.

Mainot vielas kristālisko struktūru, var optimizēt zāļu vielu parametrus. Līdz šim nav atklāts vispārīgs mehānisms, kā varētu kontrolēt iegūto polimorfo formu. Mainot šķīdinātājus, kristalizācijas metodes un apstākļus, izmantojot piesēšanu, ne vienmēr iegūst nepieciešamo kristālisko formu vai arī tā ir nestabila. Viens no perspektīviem mehānismiem, kā var kontrolēt kristalizācijas iznākumu, ir piedevu jeb templātu izmantošana. Templātu izmantošana ļauj iegūt jaunas, līdz šim nezināmas kristāliskās formas, vai arī kontrolēt kristalizācijas procesu, lai kristalizācijā iegūtu potenciāli labākas metastabilās formas, kas parasti tiek iegūtas tikai maisījumos [2; 3; 4].

Kristalizācija ar templātu izmantošanu literatūrā ir zināma un atzīta par potenciālu metodi, taču vispārīgu likumsakarību noteikšanai, kas ļautu šo metodi izmantot zāļu vielu ražošanā, vēl nepieciešams veikt plašu pētniecisko darbu. Templātu potenciālo izmantošanu mēģina arī prognozēt ar aprēķinu ķīmijas palīdzību, lai aprēķinātu potenciāli labākos templātus un ietaupītu laiku, reagentus un cilvēkresursus, veicot eksperimentālas pārbaudes. Maģistra darbs ir daļa no LU ĶF realizēta pētījumu virziena vispārīgu likumību meklēšanai, lai varētu piemeklēt templātus kādas noteiktas kristāliskās formas iegūšanai, kas vēlāk atvieglotu darbu, piemēram, farmācijas industrijai.

Pētījumā tiek izmantotas divas modeļvielas – 2,6-dimetoksibenzoskābe un 3-hidroksibenzoskābe, kurām ir zināmas divas polimorfās formas katrai. Abām vielām viena polimorfa kristāliskajā struktūrā pastāv klasiskie karbonskābju homodimēri, taču otra polimorfa kristāliskajā struktūrā molekulas veido ūdeņraža saišu ķēdes. Jau iepriekšējos pētījumos ar 3-hidroksibenzoskābi [5-10] ir novērots, ka polimorfās formas veidošanās nav selektīva un iegūtā forma nekorelē ne ar vienu no tādiem pārbaudītajiem kritērijiem kā šķīdinātāja īpašības, dzesēšanas ātrums u.c.

**Darba mērķis-** novērtēt iespēju kontrolēt 2,6-dimetoksibenzoskābes (2,6MeOBA) un 3-hidroksibenzoskābes (3OHBA) kristālisko formu veidošanos ar templātu palīdzību.

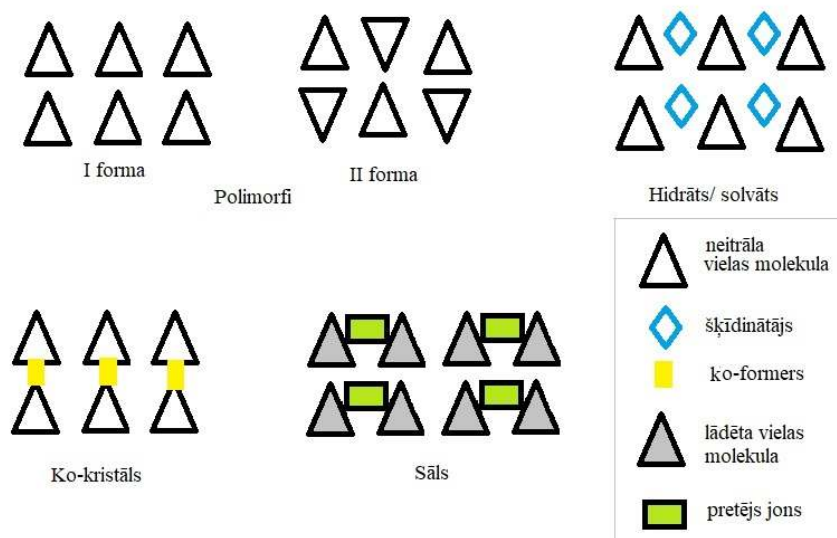
**Darba uzdevumi:**

- veikt 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes polimorfo formu skrīningu ar dažādiem šķīdinātājiem un kristalizācijas metodēm;
- noteikt 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes aptuveno šķīdību šķīdinātājos, par kuriem nav literatūrā pieejamu datu;
- veikt 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes kristalizāciju šķīstošu un nešķīstošu templātu klātienē;
- izmantojot kristalizācijas metodes, iegūt 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes polimorfās formas;
- ar pulvera rentgendifrakcijas palīdzību raksturot un identificēt iegūtās kristāliskās formas;
- ar aprēķinu ķīmijas palīdzību raksturot 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes polimorfo formu kristālu morfoloģiju;
- veikt sorbcijas molekulārās dinamikas simulācijas ar izvēlētiem templātiem uz 2,6-dimetoksibenzoskābes un 3-hidroksibenzoskābes polimorfo formu kristālu dažām lielākajām skaldnēm;
- analizēt iegūtos molekulārās dinamikas simulāciju rezultātus.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Polimorfisms

Polimorfi ir dažādas kristāliskās formas vienai un tai pašai ķīmiskajai substancei. Polimorfiem ir dažādas elementāršūnas, bet tas pats elementārais sastāvs. Gadījumā, kad kristāliskajā struktūrā iekļaujas arī šķīdinātājs, iegūst hidrātus vai solvātu produktus (pseudopolimorfus) (skat. 1.1. att.). Tāpat iespējama arī amorfu fāžu eksistence, ja molekulas ir izkārtotas bez periodiskām likumībām. Pagaidām likumiskais regulējums visas polimorfās aktīvās vielas formas pieskaita pie tās pašas vielas, kaut arī tām var būt krasi atšķirīgas fizikālās īpašības. Kristāliskās formas identifikācija ir svarīga, lai saprastu, kādā zāļu formā to var iestrādāt, kā arī izvēlētos optimālāko zāļu ievades veidu, lai iegūtu vēlamos biofarmaceutiskos parametrus. Kristāliskās formas ir nozīmīgas arī intelektuālā īpašuma kontekstā, jo jaunas un kādā mērā labākas (stabilākas, ar labāku šķīdību) kristāliskās formas vai to iegūšanas metodes parasti tiek uzskatītas kā nozīmīgs intelektuālais īpašums un tiek aizsargātas ar patentu. [11; 12 (1. - 3. lpp)] Kušanā, sublimācijā vai šķīdināšanā tiek pazaudētas polimorfās formas identitāte, jo tiek izjaukta molekulu saistība- relatīvi vājās ūdeņraža saites, Van der Vālsa mijiedarbības un no dažādiem polimorfiem tiks iegūta identiska šķidrā fāze, gāzes fāze vai šķīdums. Pievadītā enerģija, lai varētu kristālu izkausēt, ietvaicēt vai izšķīdināt ir pietiekoši liela, lai izjauktu vājās molekulu saistības, bet saglabātu kovalentās saites. [13]



1.1.att. Dažādas kristāliskās vielu formas

Dažādas polimorfās formas var iegūt mainot kristalizācijas apstākļus. Šo parādību daļēji izskaidro Ostvalda fāžu likums, kas nosaka to, ka viela, kas pāriet no viena agregātstāvokļa citā, veido tādu formu, kas nav termodinamiski stabilākā, bet ir tuvākais stabils stāvoklis. Ostvalda fāžu likums saistīts ar vielas ceļošanu pa brīvās enerģijas virsmu uz tuvāko enerģijas minimumu (metastabīlo formu), nerasniedzot globālo enerģijas minimumu (stabilāko formu). Tas izskaidro kāpēc kristalizācijas procesā var iegūt dažādas polimorfās formas- gan termodinamiski stabilās, gan metastabilās formas. [1]

Polimorfiem ir dažādas fizikālās īpašības, piemēram, termodinamiskie raksturlielumi, blīvums, kušanas temperatūra, cietība, kristālu morfoloģija u.c. Polimorfi piedāvā lielisku iespēju pētīt struktūras- īpašību atšķirības, kas veidojas vienam un tam pašam savienojumam dažādās vidēs. Neskatoties uz zinātnieku ieguldījumu, pagaidām nav izprasti apstākļi un iemesli, kas nosaka cik un kādas formas pastāvēs, līdz ar to pagaidām nav atrasts veids, kā to droši paredzēt un kontrolēt. Pastāv ļoti daudzas polimorfās formas, kuras nav stables un ātri pārvēršas par stabilām formām. Fizikālo īpašību atšķirības polimorfu struktūrās var izskaidrot ar to atšķirībām dimensijās, formās, simetrijā, molekulās, tukšumos, kas atrodas starp vienību šūnām. [11; 12 (1. - 3. lpp.); 14]

Pēc termodinamikas likumiem pie noteiktiem apstākļiem ir stabila tikai 1 polimorfā forma, taču praksē kinētikas dēļ metastabilās formas var eksistēt atsevišķi vai kopā ar stabilākām formām. Kristālisko formu stabilitāte un to pārveidošanās citā formā var ļoti ietekmēt polimorfā produkta efektivitāti un īpašību noturību noteiktā laika posmā. Polimorfisma fenomenu ir svarīgi izprast tādām vielām, kas ir paredzētas kādam noteiktam mērķim, piemēram, zālēm, pigmentiem, agroķīmijai, pārtikas piedevām, sprāgstvielām. [11, 14]

Šķīdība, šķīšanas ātrums, stabilitāte, daļiņu izmēri un mehāniskā stabilitāte ir liels izaicinājums farmaceitiski aktīvajām vielām zāļu izstrādes posmā. Cilvēka iekšējā vide ir ūdens vide, bet ļoti daudzas aktīvās vielas slikti šķīst ūdens vidē, tāpēc ūdens šķīdība ir vitāls fizikāli ķīmiskais parametrs, kuru jāņem vērā, izveidojot zāļu formu un tās ievades veidu. Zāļu vielu izpētes pētījumos vairākos soļos tiek mērīta šķīdība. Šos rezultātus izmanto, lai prognozētu zāļu vielas struktūras - aktivitātes sakarību, absorbciju, izplatīšanos, metabolismu un elimināciju pre-klīniskajos un klīniskajos skrīningos. Zāļu vielas kristāliskām formām ir liela nozīme, lai varētu pārvarēt zāļu ievades un biopieejamības problēmas. Polimorfo formu nozīmību farmācijā var lieliski atspoguļo ritonavīra (*Abbott Laboratories* preparāta) piemērs. Ritonavīrs ir zāles, kas paredzētas AIDS ārstēšanā. 1998.gadā, kad preparāts jau bija nonācis zāļu tirgū, jau saražotajā produkcijā tika atklāta jauna polimorfā forma (II forma), kurai ir zemāka enerģija, stabilāka par līdz tam zināmo I formu. II formai izrādījās ir stipri lēnāks šķīšanas ātrums, kas

ietekmēja esošās devas biopieejamību orālajai zāļu formai. Šis apstāklis lika ražotājiem izņemt no tirgus esošo kapsulu formu un izpētīt jaunu zāļu formu, jo I formu pēc tam vairs nevarēja iegūt II formas aizmetņu piesārņojuma dēļ, kas produktu uz gadu padarīja nepieejamu tirgū. Šis gadījums pierāda to, kāpēc ir svarīgi izpētīt zāļu vielas polimorfismu un polimorfu uzvedību, lai iegūtu pēc iespējas labākus, nemainīgi nodrošināmus terapeitiskos efektus. Fizikālās modifikācijas tiek mērķtiecīgi radītas, lai palielinātu virsmas laukumu, uzlabotu šķīdību vai pulvera samitrināšanu, uzlabotu zāļu vielas stabilitāti. [11, 14, 15] Ūdenī labi šķīstošām aktīvajām vielām nav raksturīgi, ka no ūdens iegūtās dažādās polimorfās formas būs katra ar atšķirīgu biopieejamību, tāpēc šajā gadījumā ir svarīgāk iegūt termodinamiski stabilāko formu, jo aktīvās vielas drošība un efektivitāte, visticamāk, nebūs atkarīga no iegūtās formas. [13] Ūdenī slikti šķīstošas zāļu vielas var tikt kristalizētas kā amorfas vai metastabīlas kristāliskas formas, kas uzlabo to šķīdību. Dažādiem polimorfiem var būt stipri atšķirīgas īpašības, kuru rezultātā tās nav farmaceutiski ekvivalentas un nesniegs vēlamu efektu. Polimorfo formu atšķirīgās īpašības apkopotas 1.1. tabulā. [11; 14; 15]

*1.1. tabula*

#### **Polimorfu iespējamās atšķirības [14]**

<b>Fizikālās un termodinamiskās īpašības</b>	Blīvums un refrakcijas indekss, siltumvadītspēja, elektrovadītspēja, higroskopiskums, kušanas temperatūra, brīvā enerģija un ķīmiskais potenciāls, siltumkapacitāte, tvaika spiediens, šķīdība, termiskā stabilitāte
<b>Spektroskopiskās īpašības</b>	Elektriskās, vibrācijas un rotācijas īpašības, kodolu magnētiskās rezonanses spektrālās īpašības
<b>Kinētiskās īpašības</b>	Šķīšanas ātrums, cietvielu reakciju kinētika, stabilitāte
<b>Virsmas īpašības</b>	Virsmas brīvā enerģija, kristāla morfoloģija, virsmas laukums, daļiņu izmērs
<b>Mehāniskās īpašības</b>	Cietība, saspiežamība, termiskā izplešanās
<b>Ķīmiskās īpašības</b>	Ķīmiskā un fotoķīmiskā reaģētspēja

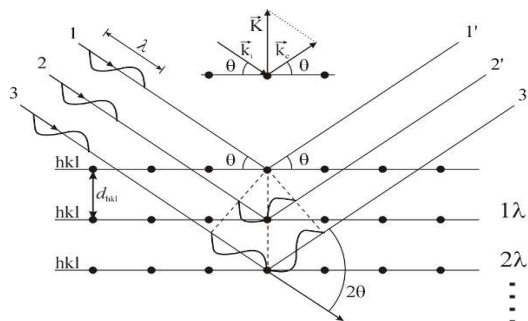
## **1.2. Cietvielu pētīšanas metodes**

Pieaugot pētījumiem kristālisko stāvokļu raksturošanā, pieaug dažādu metožu skaits, kas tiek izmantots. Kristālisko formu var identificēt un raksturot ar mikroskopiju, diferencējošo

kalorimetriju (DSC), termogravimetrijas analīzi (TG), infrasarkano (IS) un Ramana spektroskopiju, monokristālu vai pulveru rentgendifrakciju (SCXRD, XRPD), cietvielu kodolu magnētiskās rezonanses spektroskopiju (SSNMR). Tiek veikti intensīvi pētījumi par iespēju ar aprēķinu ķīmijas metodēm prognozēt dažādo kristālisko formu relatīvo stabilitāti un potenciālo polimorfu eksistenci. [16]

*Pulvera rentgendifraktometrija (XRPD)* ir metode, kurā izmanto Rentgena starojumu, lai pētītu vielas struktūru. Katrai kristāliskai fāzei ir sava difrakcijas aina. Fāzi identificē, salīdzinot iegūto difrakcijas ainu ar datubāzē esošajām. Pēc difrakcijas ainas var noteikt arī vielas tīrību, polimorfo formu un kristāliskās struktūras parametrus. Difrakcija nav raksturīga amorfām vielām. [17; 18]

Metodes būtība balstās tajā, ka rentgenstarojums tiek izkliedēts, kad tas saskaras ar kristāla virsmu vai jebkuru atomu plakni struktūrā. Rentgenstarojums iesvārsta vielas elektronus tādā pašā frekvencē, kāda ir starojumam, kas arī izkliedē šo starojumu. Daļa no starojuma, savukārt, netiek izkliedēta un iespiežas dziļāk struktūrā līdz nākošajam līmenim. Rentgenstarojums tiek izkliedēts dažādos virzienos, atkarībā no kristāliskās struktūras (skat. 1.2. att.). Ja izkliedētie Rentgena viļņi sakrīt fāzē, notiek to intensitāšu summēšanās (konstruktīva interference). Ja viļņu fāzes nesakrīt, notiek to dzēšanās. Interferences dēļ noteiktā leņķī parādās signāls, ko detektē. [17; 18]



1.2.att. Rentgena staru difrakcija kristālos [19]

Rentgendifrakcija ir viena no pamata metodēm, lai noteiktu polimorfu struktūru, jo ļoti retos gadījumos 2 dažādām vielām var būt identiska difrakcijas aina ar vienādiem starplakņu attālumiem un Millera indeksiem. Pulvera rentgendifrakcija bieži ir ērti lietojama, jo vielu sintēzēs parasti iegūst mikrokristālisku paraugu ar pārāk maziem kristālu izmēriem monokristālu rentgendifrakcijas analīzei (faktiski tas veido pulveri), kas ir pietiekoši, lai identificētu fāzi un mūsdienās bieži arī lai noteiktu vielas kristālisko struktūru. Pulveris sniedz iespēju detektēt visas nepieciešamās plaknes, ja tas tiek orientēts haotiski. [12 (327. - 339.lpp)]

### 1.3. Kristalizācija

Kristalizācija ir atdalīšanas tehnika, kurā cieto fāzi atdala no šķidrās fāzes. Atšķirībā no citām atdalīšanas metodēm, kristalizācijā gala produktam bieži ir jāatbilst noteiktām specifikācijām, ko var panākt procesus kontrolējot. Piemēram, gala produktam jābūt ar noteikta izmēra daļiņām, kristālisko formu, aglomerācijas pakāpi un tīrību. Kristalizāciju bieži izmanto kā vispārīgu terminu dažādu kristalizācijas procesu apzīmēšanā. Klasiskās kristalizācijas metodes no šķīduma ir:

- atdzesēšana;
- iztvaicēšana;
- izgulsnēšana;
- tvaika difūzija;
- izsālīšana.

Iztvaicēšanas kristalizācijā šķīdinātājam ļauj iztvaikot. Dzesēšanas kristalizācijā izmanto šķīduma dzesēšanu - tiešu vai netiešu. Izgulsnēšanas metodē cietās fāzes kristalizācija tiek panākta ķīmiskās reakcijas veidā, apvienojot divas dažādas reaģentu plūsmas, vai arī savienojot šķīdinātāju, kas satur nepieciešamo izšķīdušo vielu, ar pretšķīdinātāju, kurā šī viela nešķīdīs. Šajā procesā liela loma ir hidrodinamikai, kas arī noteiks kāds izveidosies gala produkts. Klasiskajām metodēm var pievienot arī jaunākās kristalizācijas metodes, piemēram, kapilāro kristalizāciju, lāzera inducētu nukleāciju, superkritisko šķīduma kristalizāciju, epitaksiālo savienošanos, ultraskaņas kristalizāciju. [1; 20]

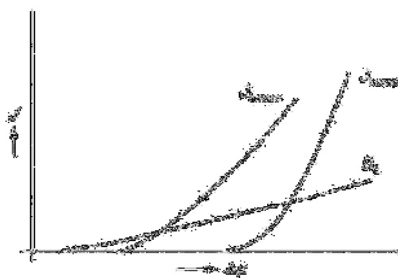
Kristalizācija notiek šķīduma pārsātināšanās dēļ, kas ir dzinējspēks šī procesa norisei. Kristalizācijas metodi izvēlas atbilstoši termodinamikai un šķīdinātāja, nepieciešamās vielas fizikālajām īpašībām, kā arī ņemot vērā nepieciešamās prasības, kādām jāatbilst gala produktam. Pārsātināšanu visos kristalizācijas veidos panāk ar atdzesēšanu, šķīdinātāja iztvaicēšanu, šķīdinātāju kombinēšanu, reaģentu sajaukšanu. Visos procesos panāk augstāku koncentrāciju kā šķīdība un iegūst pārsātinātu šķīdumu, kas sāk kristalizēties. Kristalizācijas metodes izvēlei ir ļoti liela nozīme polimorfo formu iegūšanā. [1; 20]

Kristalizācijas procesā var iegūt dažādas polimorfās formas, mainot kristalizācijas veidu. Ātrā kristalizācijā ir liela iespēja iegūt metastabilās formas, bet lēnā kristalizācijā parasti iegūst termodinamiski stabilākās formas. Šī parādība daļēji atbilst Ostvalda fāžu likumam. Šī likumība nav universāla, bet darbojas kā princips, uz kura var balstīties polimorfo formu skrīningā. [1]

Kristalizācijas procesā notiek nukleācija, kristālu augšana un aglomerācija. [1, 20] Nukleāciju var iedalīt divās fāzēs - primārā nukleācija un sekundārā nukleācija. Primārā

nukleācija ir jaunas fāzes veidošanās no tīra šķidrums vai šķīduma. To var iedalīt vēl sīkāk-homogēnā un heterogēnā. Homogēnā nukleācijā aizmetnis veidojas no statistiskā šķīduma fluktuācijās. Izšķīdusī viela veido klasterus, kas kalpo kā kristalizācijas aizmetnis. Heterogēnā nukleācijā aizmetņi veidojas uz substrāta, piemēram, putekļa daļiņas, kas atrodas šķīdumā. Sekundārā nukleācija ir kristālu aizmetņu rašanās uz jau esošiem kristāliem, kas atrodas šķīdumā. Šie aizmetņi ir fragmenti, kas atdalījušies no lielākiem kristāliem. [12 (15. - 19. lpp); 20]

Šķīdinātāja iztvaikošanas vai atdzesēšanas sākotnējā fāzē vidēji vai ļoti šķīstošai vielai notiek primārā nukleācija. Kad pēc primārās nukleācijas izaugušie kristāli ir izveidojušies pietiekoši lieli, sākas sekundārā nukleācija, kas ir vissvarīgākais kristalizācijas aizmetņu avots maz pārsātinātā šķīdumā. Grūti šķīstošām vielām dominē primārā nukleācija, jo pārsātinājums ir pietiekoši liels visos kristalizācijas posmos, lai veidotos primārie kristalizācijas aizmetņi. Aglomerētie kristāli paliek pārāk mazi, lai spētu veidot aizmetņu sekundārajai nukleācijai. Nukleācijas ātruma atkarību no šķīduma pārsātināšanās skatīt 1.3. attēlā. [20]



1.3. att. Nukleācijas ātrums kā funkcija no pārsātinājuma [21]

Apzīmējumi:  $J$ - nukleācijas ātrums;  $\Delta\mu$ - pārsātinājums;  $J_{\text{homo}}$ - primārā homogēnā nukleācija;  $J_{\text{hetero}}$ - primārā heterogēnā nukleācija;  $B_0$ - sekundārā nukleācija

Kristālu augšanas ātrums ietekmē kristālrežģa izveidošanos, kristāla formu un virsmas struktūru. Augšanas ātrums kristālrežģa izveidošanā atkarīgs no kristāliskās singonijas. Kristāla augšanu var iedalīt divos soļos- tilpuma difūzija uz kristāla augšanas vienībām šķīdumā un vienību integrācija kristāla virsmā. [21]

Aglomerācijas process sastāv no daļiņu pārvietošanās un sadursmes; daļiņu salipšanas, kurai seko daļiņu atraušānās vai cementēšanās. Daļiņas, kas ir sacementējušās, sauc par aglomerātiem. Ja pārsātinājums ir vienāds ar nulli, tad cementēšanās nenotiek un visi aglomerāti sadalās. Galvenā daļiņu kustība šķīdumā, kas veicina tālāku aglomerāciju, ir Brauna kustība, laminārā vai turbulētā kustība, relatīvā daļiņu nosēšanās. Atkarībā no daļiņu izmēra šķīdumā notiek dažādas kustības un dažādi salipšanas veidi. Lielākām daļiņām aglomerāciju veicina Brauna kustība, salipšanas mehānismi ir perikinētiskie. Vidēji lielām daļiņām aglomerāciju veicina hidrodinamikas kustības- laminārā un turbulētā plūsma, kuru salipšanas mehānismi ir

ortokinētiskie un inerce. Ļoti mazām daļiņām aglomerāciju veicina relatīvā daļiņu nosēšanās. Mazās daļiņas salīp inerces rezultātā. [21]

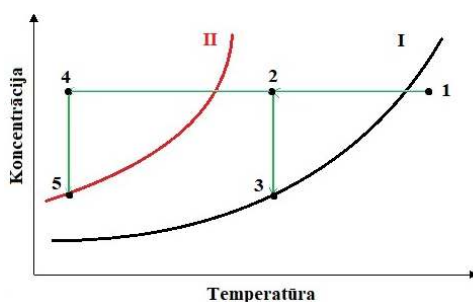
Klasteri un aizmetņi ir mazas daļiņas, kuru virsmu brīvā enerģija būtiski ietekmē šo daļiņu kopējo brīvo enerģiju. Šķīdinātājs un piedevu molekulas var adsorbēties uz kristalizācijas aizmetņu virsmas, palielinot aktivizācijas barjeras robežu. Tas ir viens no izskaidrojumiem, kāpēc viena polimorfā forma veidojas no viena šķīdinātāja, bet kāda cita no cita šķīdinātāja tieši tādos pašos kristalizācijas apstākļos. [1]

Gan šķīdinātājam, gan piedevām ir liela ietekme uz kristalizācijas procesu. Polimorfa iznākumu ietekmē šķīdinātāja udeņraža saišu donorās un akceptorās īpašības, polaritāte, dipola moments, vārīšanās temperatūra, dielektriskā konstante, viskozitāte, blīvums un citi parametri. Turklāt ir svarīga mijiedarbība starp šķīdinātāju un izšķīdināto vielu. Tā kā lielākā daļa polimorfo formu pārejas notiek šķīdumā, ir svarīgi apzināties šķīdinātāja lomu kristalizācijā. Lai kontrolētu kristalizācijas iznākumu, var tikt izmantoti speciāli izgatavotas piedevas jeb templāti. Speciāli izgatavotie templāti bieži vien ir strukturāli līdzīgi kristalizējamajai vielai, kas mijiedarbojas ar molekulām vai selektīvi adsorbējas uz to kristālu virsmām, tādējādi kavējot sākotnējo aizmetņu augšanu un dodot priekšroku citas formas kristalizācijai. [22] Par piedevu izmantošanu kristalizācijā skatīties 1.5. nodaļu. Ir zināms, ka piemaisījumi ietekmē kristalizāciju no šķīduma. Parasti piemaisījumi mēdz inhibēt kristalizāciju, taču reizēm tiem var būt kontrolējoša ietekme uz gala polimorfo formu. Iepriekš 1.1. nodaļā apskatītā ritonavīra situācijas gadījumā ir pierādījumi, ka no farmaceitiski aktīvās vielas šķīduma izkristalizējās piemaisījums, kas darbojās kā sēklas kristāls, uz kuras izkristalizējās iepriekš nezināmā II forma. Gan piemaisījumam, kas radies no ritonavīra degradācijas, gan II formai ir tāda pati konformācija molekulas kritiskajā daļā kristāliskajā stāvoklī. [13]

Pastāv nepareizi izplatīts priekšstats, ka šķīdinātājs ir galvenais virzītājs, kas kontrolē polimorfās formas iznākumu, lai gan tas ir pareizi par solvātiem un dažos gadījumos arī polimorfēm. Ir noteikts, ka galvenais virzītājspēks ir pārsātinājuma līmenis, kurā sāk notikt nukleācija, kas kontrolē polimorfa iznākumu. Bieži vien konkrēto polimorfo formu var iegūt no dažādiem šķīdinātājiem un apstākļiem, kuri tiek izmantoti kristalizācijā. Polimorfo formu skrīningā svarīgi būtu kristalizēšanu veikt vairākas reizes tādos pašos apstākļos ar tādu pašu kristalizācijas tehniku. Bieži vien šādos eksperimentos iegūst dažādas formas. To var pamatot ar to, ka nukleācija un kristālu augšana bieži vien polimorfu skrīningā ir nekontrolējama. Reizēm iepriekš iegūtos rezultātus nemaz nevar atkārtot. Rezultātu neatkārtojamība ir novērojama tāpēc, ka attiecīgajos apstākļos nav kontroles pār nukleāciju un kristālu augšanu. Kontrolētu kristalizācijas procesu parasti var panākt, pamatojoties uz polimorfās formas

relatīvo šķīdību un pārsātinājuma līmeni. Labāku kristalizācijas kontroli var panākt ievieojot sēklas kristālus ar vēlamo polimorfo formu, lai veicinātu tās veidošanos. [13]

Lai raksturotu kristalizācijas procesus metastabilajās fāzēs, apskatīsim piemēru, kur vielai ir 2 polimorfās formas I un II. Tiek iegūts nukleācijas ātrums katrā sistēmā (skat. 1.4. att.). I forma ir stabilākā forma, bet II forma ir metastabila forma pēc šķīdības likuma (stabilākā ir tā forma, kurai ir mazāka šķīdība). Ja temperatūra tiek samazināta no punkta 1 uz punktu 2, šķīdums tiek pārsātināts tikai attiecībā uz I formu, kas spēj kristalizēties punktā 2 un augt līdz punktam 3. Turpretī, ja temperatūra tiek samazināta tieši no punkta 1 uz punktu 4, šķīdums tiek pārsātināts attiecībā pret abām formām un tās abas spēj kristalizēties. Tā kā I forma ir stabilāka, tiek pieņemts, ka tā izkristalizēsies, bet pēc Osvalda fāžu likuma sākumā kristalizēsies II forma un tikai tad I forma. Kinētiskie faktori ņems virsroku pār termodinamiskajiem faktoriem. Šajā sistēmā ir 2 iespējas kristalizācijai- šķīdumā veidosies I forma un tās kristāli aug uz II formas rēķina, kas pazudīs, vai arī izkristalizēsies tikai II forma, kas būs metastabila. Transformācijas no II fāzes uz I kinētika ir ierobežota vai nu ar metastabilās formas šķīšanas kinētiku, vai arī stabilās formas augšanas kinētiku. [23] Enantiotropai sistēmai, kurā fāžu pārejas temperatūra ir tuvu apkārtējai temperatūrai, kristalizācijas procesā parasti iegūst abu polimorfu maisījumu, neskatoties uz kristalizācijas tehniku, pat izmantojot ilgstošu suspendēšanu ar domu, ka metastabilā forma pāries termodinamiski stabilā formā. Tā kā enantiotropām formām ir vienāda brīvā enerģija pie fāžu pārejas temperatūras, tad nav vispārēja virzītājspēka vai arī tie ir pārāk mazi, lai notiktu fāžu pāreja temperatūrā tuvu fāžu pārejas temperatūrai vai tieši tajā. [13]



*1.4. att. Shematisks attēlojums šķīdības līknēm divu polimorfo formu monotropā sistēmā, atkarībā no temperatūras [23]*

Kristalizācijā no šķīduma nereti šķīdinātāja molekulas, kas apņem izaugušos kristālus, veicina fāžu pāreju. Dimorfiskā sistēmā, lai notiktu fāžu pāreja, jādarbojas šādiem trim mehānismiem:

- primārā nukleācija, reizēm arī heterogēnā nukleācija, stabilākajai polimorfajai formai un abu formu augšana līdz tiek sasniegts metastabilās formas šķīdības maksimums;
- metastabilās formas šķīšana;

- stabilās formas augšana, kuru sekmē izšķīdušās vielas masas pārnese caur šķīdumu.

Šie trīs mehānismi notiek secīgi vai arī vienlaicīgi. Kad notiek stabilās formas nukleācija, tās augšana veicina koncentrācijas samazināšanos šķīdumā. Ja šī koncentrācija kļūst zemāka nekā metastabilās formas šķīšana, tās kristāli izšķīst, kas veicina stabilās formas augšanu. [23]

#### 1.4. Kristālu morfoloģija un tās paredzēšana

Brīvi augošs kristāls ir daudzskaldnis, ko ierobežo dažādu virsmu laukumi. Kristāla morfoloģija ir atkarīga no katras skaldnes augšanas ātruma un apstākļiem. Kristālu augšanu var ietekmēt:

- pārsātinājums;
- temperatūra;
- šķīdinātājs;
- piemaisījumi vai speciāli pievienotas piedevas.

Atkarībā no augšanas apstākļu svārstībām dažas kristāla skaldnes var pazust gala kristālā, bet citas parādīties. Pēc Bravē likuma svarīgākās skaldnes, kas ietekmē kristāla morfoloģiju ir ar lielāko retikulāro blīvumu un lielāko starpplakņu attālumu ( $d_{hkl}$ ). Kristāla augšanas morfoloģijā ātri augošās skaldnes pazūd, bet lēni augošās paliek, jo tās ir visblīvāk pakotās skaldnes ar vismazākajiem Millera indeksiem. Gala kristāla morfoloģiju var paredzēt pēc lēni augošajām skaldnēm, jo tām ir vismazākā virsmas brīvā enerģija uz tilpuma vienību. [24-26]

Ļoti lēnā kristāla augšanas procesā gala kristāla morfoloģiju ietekmē termodinamika. Šādi augoša kristāla forma līdzsvara stāvoklī ir ar mazāko virsmas brīvo enerģiju, kas atbilst 1.1. vienādojumam.

$$\sum_i^n a_i \gamma_i = \min, \quad (1.1.)$$

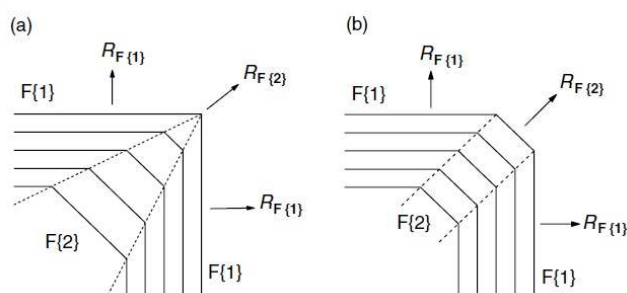
kur  $a_i$  - i-tās skaldnes laukums;

$\gamma_i$  - i-tās skaldnes īpatnējā virsmas brīvā enerģija.

Tomēr šo vienādojumu praksē ir grūti realizēt, jo tas atbilst līdzsvarā esošam kristālam un tiek ignorēta kristāla augšanas kinētika. Augoša kristāla formu biežāk ietekmē kinētika, nevis termodinamika. [26]

Ir vairākas kristālu augšanas teorijas, pēc kurām notiek tālāki morfoloģijas paredzējumi. Viena no tām ir Bartona – Kabrera – Franka (BCF) vītnes dislokācijas teorija. [24; 25] Šajā

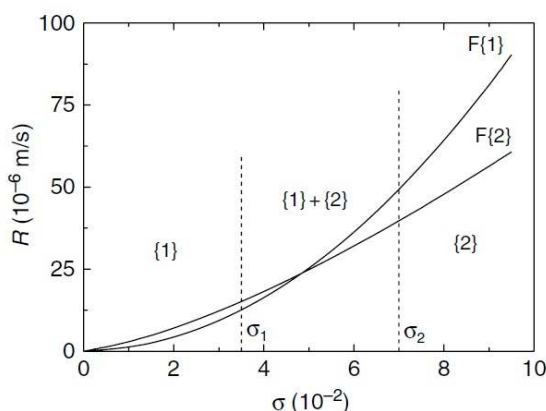
teorijā, lai prognozētu morfoloģiju, pieņem, ka virsmu augšanas ātrumi ir proporcionāli to perpendikulāriem attālumiem no kristāla centra. Tas nozīmē to, ka lēnāk augošās skaldnes parādās kristāla morfoloģijā uz strauji augošo skaldņu rēķina. 1.5. attēlā attēlota divu dažādu kristālu augšanas morfoloģija. Abiem kristāliem ir divas dažādas skaldnes –  $F\{1\}$  un  $F\{2\}$ . Pirmajā gadījumā (a)  $F\{1\}$  skaldnei ir mazāks mezglu punktu blīvums, kura dēļ  $F\{2\}$  skaldne gala kristāla morfoloģijā neparādās. Otrajā gadījumā (b)  $F\{2\}$  skaldne parādās gala kristāla struktūrā, jo tās augšanas ātrums tiek samazināts, piemēram, ar kristālu aizmetņu piegādes traucēšanu šai skaldnei. Tādējādi atkarībā no pārsātinājuma, kas pieejams kristāla augošajai skaldnei, var tikt ietekmēta gala kristāliskās struktūras morfoloģija. [24]



1.5. att. Shematiskais attēlojums divu dažādu skaldņu  $F\{1\}$  un  $F\{2\}$  augšanai atkarībā no to relatīvā augšanas ātruma dažādos augšanas apstākļos [24]

(a)  $R\{1\} < R\{2\}$  un (b)  $R\{1\} > R\{1\}$

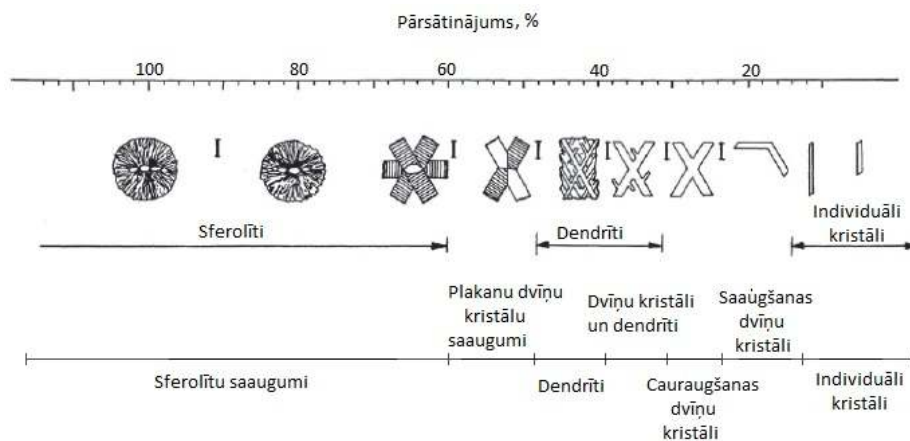
1.6. attēlā parādīta morfoloģijas izmaiņa iepriekšējai sistēmai atkarībā no plakņu  $F\{1\}$  un  $F\{2\}$  augšanas pēc BCF mehānisma. Pie pārsātinājuma  $\sigma_1$  notiek  $F\{1\}$  skaldnes augšana, bet pie pārsātinājuma  $\sigma_2$  notiek  $F\{2\}$  augšana. Posmā  $\sigma_1 < \sigma < \sigma_2$  aug abas skaldnes. [24]



1.6. att. Kristāla augšanas morfoloģijas izmaiņas atkarībā no pārsātinājuma un augšanas ātruma [24]

Pārsātinājuma ietekmi uz kristāla morfoloģiju lieliski raksturo  $\text{NaHCO}_3$  kristalizācija no ūdens šķīduma (skat. 1.7. att.). Pie pārsātinājuma  $0 < \sigma < 12\%$  var iegūt prizmatiskus monokristālus, kas pie  $12 - 23\%$  pārsātinājuma veido saaugušus dvīņu kristālus. Pārsātinājuma intervālā  $23 - 30\%$  saaugušu dvīņu kristālu vietā sāk kristalizēties cauraugšanas dvīņu kristāli

un 30 – 39 % pārsātinājumā kristalizējas dendrīti. Pie pārsātinājuma 39 – 49 % dendrīta veida kristālu vietā sāk augt plakani dvīņu kristālu saaugumi. Pie lielāka pārsātinājuma dvīņu kristāli sāk veidot sferolītus. Galvenie plakano dvīņu kristālu un sferolītu augšanas iemesli ir dendrītu zaru piepildīšanās ar jauniem trīsdimensionāliem kristālu aizmetņiem, kam seko pārsātinājuma palielināšanās un kristālu agregācija, lai iegūtu konfigurāciju ar zemāko virsmas brīvo enerģiju. [24]



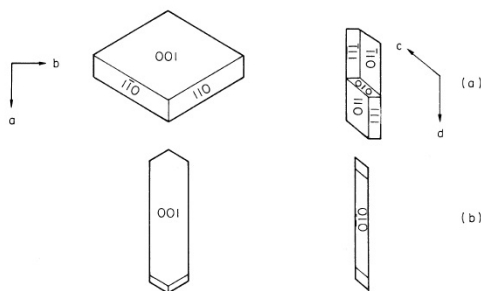
### 1.7. att. NaHCO<sub>3</sub> kristālu morfoloģija atkarībā no pārsātinājuma [24]

Lai gan pastāv sakarība, ka ātri augošās skaldnes gala kristāla morfoloģijā pazūd, tās tomēr var palielināt savu izmēru un kļūt morfoloģiski nozīmīgas. Ja ātri augošās skaldnes palielina savu izmēru, lēni augošās skaldnes samazinās un var pat pazust no kristāla morfoloģijas. Tas nozīmē to, ka skaldņu izmērus nosaka ne tikai konkrētās skaldnes augšanas ātrums, bet arī blakus esošo skaldņu augšanas ātrums un to savstarpējie leņķi. [24]

Arī šķīdinātājam ir liela ietekme uz kristāla morfoloģiju, jo tas spēj ietekmēt dažādu skaldņu augšanas ātrumu. To izskaidro šķīdinātāja spēja adsorbēties uz konkrētu skaldņu virsmas. Pirmkārt, šķīdinātājs izmaina starpfāžu virsmas spraigumu starp šķīdinātāja un kristāla molekulām uz augošās skaldnes. Virsmas spraiguma pieaugums samazina augšanas ātrumu, bet spraiguma samazinājums darbojas pretēji – palielina skaldnes augšanas ātrumu. Šos efektus izskaidro virsmas entropijas faktors  $\alpha$ . Gludai virsmai (liela  $\alpha$  vērtība) ir tieksme augt pēc BCF teorijas mehānisma, bet nelīdzenei virsmai (maza  $\alpha$  vērtība) ir tieksme augt pēc difūzijas teorijas mehānisma. Šī iemesla dēļ vienas skaldnes augšanas ātrums dažādos šķīdinātājos atšķiras. Otrkārt, šķīdinātājs palielina izmantoto piedevu ietekmi, kuru darbību rezultātā skaldnes augšanas ātrums ir atkarīgs no adsorbēto šķīdinātāja molekulu skaita samazinājumu. Šajā gadījumā skaldnes, kur šķīdinātāja molekulas stiprāk adsorbējas uz virsmas, augs lēnāk kā tās, kur molekulas adsorbējas mazāk. Piemēram, alizarīna kristalizācijā no acetona, acetonitrila, heksāna, toluola un etiķskābes iegūst garus adatveida kristālus, bet kristalizācijā no spirtiem (etanola, metanola un propanola) iegūst plakanus trijstūrveida kristālus. Alizarīna gadījumā

šķīdinātājs neiedarbojas tieši uz kristāla virsmu, bet gan to daļēji deprotonē, līdz ar to ietekmē iegūto kristālisko struktūru morfoloģiju netieši. [24; 25]

Dzintarskābes kristalizācijā no ūdens un izopropanola atšķiras iegūto kristālu morfoloģija (skat. 1.8. att.), lai gan morfoloģijas nosakošo skaldņu  $\alpha$  vērtība abos šķīdinātājos ir līdzīga. No ūdens iegūst plēkšņveida kristālus, bet no izopropanola adatveida kristālus. Iegūto morfoloģiju atšķirību izskaidro dažādās mijiedarbības starp dzintarskābi un šķīdinātājiem. Ar izopropanolu veidojas vairāk ūdeņraža saites nekā ar ūdeni, līdz ar to izopropanols vairāk adsorbējas uz virsmas un inhibē (001) skaldnes augšanu. [25]



1.8. att. Dzintarskābes kristālu morfoloģija atkarībā no šķīdinātāja [25]

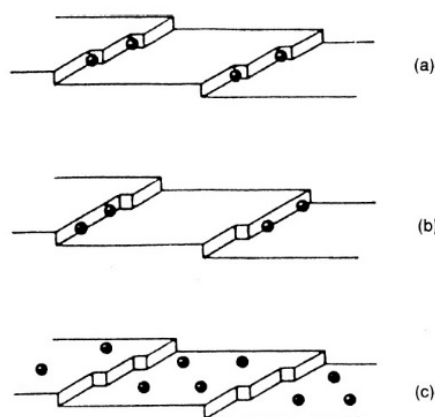
a - ūdens; b - izopropanols

Piedevu pievienošana var ietekmēt kristāla augšanas morfoloģiju. Dažas piedevas var pilnīgi apturēt kristāla augšanu, citas augšanu var veicināt. Piedevām var būt arī ļoti selektīva iedarbība uz konkrētu kristālisko skaldņu augšanu. Piedevas var arī integrēties kristāla struktūrā, ja to skaldņu parametri ir līdzīgi. Piedevas var adsorbēties uz kristāla virsmas ar van der Vālsa, jonu mijiedarbību un ūdeņraža saišu palīdzību. Arī piedevas sorbcija samazina  $\alpha$  faktoru. Speciāli izgatavotas piedevas iedarbojas specifiski uz konkrētu skaldņu augšanu, piemēram, inhibē kādas skaldnes augšanu, bet neietekmē pārējo skaldņu augšanu. Piemēram,  $\alpha$ -aminoskābju pozitīvi ( $\text{NH}_3^+$ ) un negatīvi ( $\text{CO}_2^-$ ) lādētās grupas adsorbējas uz NaCl {110} skaldnes, bet neietekmē {100} un {111} skaldnes. Rezultātā mazāk stabilā {110} skaldne kļūst nozīmīgāka kristāliskajā struktūrā un nosaka tā morfoloģiju. Piedevas zemās koncentrācijās var ietekmēt kristāla konfigurāciju (piemēram, spirāļu un pauguru veidošanos) un slāņa biezumu. Ķīmiski atšķirīgu piedevu efekts uz kristāla virsmas morfoloģiju var atšķirties. [24; 25]

Piedevu koncentrācijai arī ir liela nozīme kristāla morfoloģijas ietekmēšanā. Dažas piedevas morfoloģiju ietekmē pat ļoti mazā koncentrācijā – 1 miljondaļā, kamēr citām nepieciešamas lielas koncentrācijas, lai varētu ietekmēt kristāla morfoloģiju. Var būt tāda sistēma, kurā pie zemām piedevu koncentrācijām tiek veicināta kādas skaldnes augšana, bet pie augstām koncentrācijām augšana var tikt inhibēta. Šāda koncentrāciju ietekme ir vērojama svina nitrāta (100) un (111) skaldņu augšanas ātrumam ar metilēnzilā piedevu. Mazas metilēnzilā

koncentrācijās līdz  $5 \text{ mg L}^{-1}$  abu skaldņu augšanas ātrums palielinās, bet tālāk paaugstinot koncentrāciju tas samazinās. [25]

Piedevas var dažādi adsorbēties uz augoša kristāla virsmām (skat. 1.9. att.), līdz ar to dažādi ietekmēt skaldņu augšanu. Tām nav nepieciešams adsorbēties uz visa kristāla, lai ietekmētu to morfoloģiju. Pēc Koseļa modeļa ir iespējamas 3 vietas augošā kristālā, kurās piedevas var ietekmēt morfoloģiju – izliekums, pakāpiens un virsma. Ja piedeva sorbējas uz izliekuma (a), tad ir nepieciešamas mazas piedevu koncentrācijas, lai ietekmētu morfoloģijas iznākumu. Pakāpiena (b) sorbcijas gadījumā nepieciešama lielāka piedevu koncentrācija, bet virsmas (c) gadījumā nepieciešamā koncentrācija ir vislielākā, salīdzinot ar pārējām iespējamajām sorbcijas vietām uz kristāla. [25]



1.9. att. Piedevu adsorbcijas iespējas uz augoša kristāla skaldnes pēc Koseļa modeļa [25]

a – izliekums; b – pakāpiens; c – virsma

Kristālu morfoloģijas paredzēšana ir svarīga industriālajai ražošanai, jo no morfoloģijas ir atkarīgas vairākas īpašības – filtrējamība, birstamība, sablīvēšanās un šķīšanas ātrums, kas tālāk ietekmē ražošanas procesus, piemēram, nosakot izvēli vai zāļu vielu var tabletēt, vai to labāk kapsulēt. [28]

Bravē, Fridels, Donnejs un Harkers attīstīja šobrīd plaši izmantotu kristāla morfoloģijas simulēšanas metodi, kuru plašāk pazīst kā BFDH metodi. Tā balstās uz BFDH likumu, kas paredz, ka dotās kristāla skaldnes augšanas ātrums  $R_{hkl}$  ir apgriezti proporcionāls attiecīgam starpplakņu attālumam  $d_{hkl}$ . BFDH metode ir noderīga, jo sniedz ātru morfoloģijas paredzēju, taču BFDH likums neņem vērā kristāla ķīmisko struktūru, saites starp atomiem un mijiedarbības starp molekulām kristāliskajā struktūrā. BFDH metode neņem vērā arī šķīdinātāju un piedevu ietekmi uz kinētiskajiem rādītājiem kristalizācijas procesā. Precīzāku morfoloģiju var paredzēt ar metodēm, kas balstīta uz enerģētiskiem aprēķiniem. Vēlāk BFDH metodi uzlaboja Hartmans un Perdoks, ņemot vērā saistīšanās enerģijas kristāla augšanā, attīstot saistīšanās enerģijas metodi, kas balstās uz periodisko saišu ķēžu teoriju (PBC). PBC teorija paredz, ka stiprās saites veidojas ātrāk kā vājas saites un kristāls aug noteiktajā virzienā, kurā

pastāv nepārtraukta spēcīgu saišu ķēde, kas veidojas kristalizācijas laikā. Šo ķēdi sauc par periodiskajām saišu ķēdēm. Pastāv arī citas morfoloģiju prognozējošas metodes. [26; 27 (102.-104. lpp), 28]

Aprēķinu un kristalogrāfijas programmas sākotnējai morfoloģijas prognozēšanai izmanto BFDH metodi, bet tālāk morfoloģiju precīzē ar citām metodēm, ja tas ir nepieciešams. BFDH metodes laikā tiek identificētas svarīgākās kristalogrāfijas plaknes. [27 (102. – 104. lpp), 28]

## 1.5. Templātu izmantošana kristalizācijā

Polimorfisms ir viens no vismazāk kontrolējamajiem aspektiem kristalizācijā, bet pētnieki arvien vairāk pievēršas kristalizācijas procesu izpētei, lai iegūtu informāciju, kā šo procesu padarīt kontrolējamu. Procesu nepieciešams kontrolēt, lai iegūtu vajadzīgo kristālisko formu, piemēram, farmaceitiski aktīvajām vielām. Kā jau minēts, no kristāliskās formas ir atkarīgi daudzi zāļu vielu parametri, kas ietekmē to darbību. Vissvarīgākais kristalizācijas posms, no kura atkarīga kristāliskā forma, ir nukleācija. [21] Klasiskās izmaiņas, ko veic kristalizācijā, lai ietekmētu kristālisko formu (šķīdinātāju, apstākļu, metodes maiņa), ne vienmēr sniedz vajadzīgo efektu, lai ietekmētu nukleācijas procesu. [4]

Templāti ir dažādas piedevas, ko pievieno kristalizācijas procesā, lai kontrolētu cietās fāzes iznākumu. [21] Nešķīstošu templātu pievienošana veicina heterogēno nukleāciju. Kā piedevas jeb templātus var izmantot dažādus putekļus, bet tos ir grūti attīrīt industriālā rūpniecībā. Praktiskāk ir pievienot dažādas šķīstošas vai nešķīstošas vielas, polimērus vai kristalizēt uz speciāli izveidotām virsmām, ieliktniem, lai kontrolētu polimorfa iznākumu. [3, 4] Templāti var būt strukturāli līdzīgi kristalizējamajai viela, tad tie pamatā darbosies selektīvi absorbējoties uz kristāla virsmas, inhibējot stabilākās formas veidošanos [2; 21], vai arī strukturāli atšķirīgi [3; 4; 21]. Ar iespējamo templātu atrašanu, lai iegūtu konkrētu kristāla struktūru, nodarbojas arī aprēķinu ķīmijas speciālisti. [2; 4] Lai iegūtu jaunas kristāliskās formas, svarīgi ir atrast gan templātu, kas to veicina, gan pareizo šķīdinātāju, gan pareizo attiecību starp templātu un kristalizējamo vielu. Metastabilām formām ir nepieciešami visi atbilstošie apstākļi, lai tās varētu droši un atkārtojami iegūt. [21]

Selektīvu templātu atklāšana un izgatavošana palīdzētu kontrolēt kristalizācijas norisi - nukleāciju, kristālu augšanu, kristalizācijā iegūto kristālu morfoloģiju un struktūru. Pielāgoti templāti arī palīdzētu prognozēt kristālisko formu, kuru iegūs, ja kristalizācijas procesā izmantos šos templātus. Piedevas var gan inhibēt metastabilās formas veidošanos, gan arī to

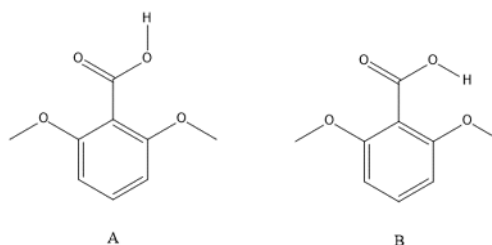
veicināt, piemēram, kristalizējot L-glutamīnskābi ar L-fenilalanīnu, tiek ne tikai inhibēta stabilākās  $\beta$  formas veidošanās un apspiesta  $\alpha$  formas pārveide par  $\beta$  formu, bet arī palēnināts  $\alpha$  formas nukleācijas ātrums. [21; 29]

Kā templātus var pievienot arī dažādus polimērus gan šķīstošus, gan nešķīstošus tajā šķīdinātājā, no kura tiks kristalizēta aktīvā viela. Polimēru inducētā heteronukleācija tiek uzskatīta par vienu no potenciālajām metodēm, lai kontrolētu kristalizācijas iznākumu, jo nešķīstošie polimēri nodrošina kinētisko pieeju polimorfēm. Ir pieejami pētījumi, kuros izmantoto nešķīstošos polimērus, lai kontrolētu kristalizāciju mazām molekulām, supramolekulāriem kompleksiem un proteīniem, taču joprojām nav atklāts mehānisms, kādā veidā šie templāti ietekmē procesus. Atšķirībā no šķīstošajām piedevām, nešķīstošās var iedarboties ar vielas molekulām tikai ar cietvielu - šķīduma mijiedarbībām, kas noved pie kristālu augšanas uz cietās fāzes vienu no virsmām. Šķīstošās piedevas var kavēt kristālu augšanu dažādās pakāpēs, inhibējot tālāko molekulu pievienošanos uz aizmetņa virsmas. Nešķīstošie polimēri aizkavē kristālu augšanu noteiktā formā, veicinot to augšanu tādā formā, kas atbilst polimēru ķēdes tukšumiem. Heteronukleācija var notikt dažādos līmeņos - sākot ar nespecifisku adsorbciju līdz pat orientētai kristālu augšanai uz virsmas. Nespecifiskā adsorbcijā šķīdumā esošās vielas molekulas veido aizmetņus uz nešķīstošā polimēra virsmas bez specifiskas orientācijas. Orientētai kristālu augšanai nepieciešama strukturāla līdzība kristālu aizmetņiem ar virsmu, uz kuras tie sāks augt, līdzīgi epitaksiālajai kristālu augšanai. Šāda tipa kristālu augšana ir iespējama arī uz amorfās virsmas. [4]

Kristalizēt ar templāta piedevu var ne tikai pievienojot tos šķīdumiem, no kura veikta kristalizācija, bet arī izmantojot kā substrātu sublimēšanas metodē. Metodes būtība balstās tajā, ka izveido plānu templāta polikristālu slāni. Ar šādu metodi tika kristalizēts karbamazepīna V polimorfā forma (farmaceutiski aktīvā viela, antikonvulsants, lieto epilepsijas ārstēšanā [30]) uz dihidrokarbamazepīna (II) virsmas. Līdzīgas struktūras viela ciheptamīds arī tika kristalizēta uz dihidrokarbamazepīna (II) polikristālu templāta virsmas. Arī ciheptamīds veidoja jaunu polimorfo formu. Sākotnēji abas polimorfās formas tika prognozētas kristālisko struktūru paredzēšanas pētījumā, izmantojot *CrystalPredictor* programmu. Ar šo programmu ģenerētās kristāliskās struktūras sakrita ar eksperimentāli iegūtajām. [2]

## 1.6. 2,6-dimetoksibenzoskābe

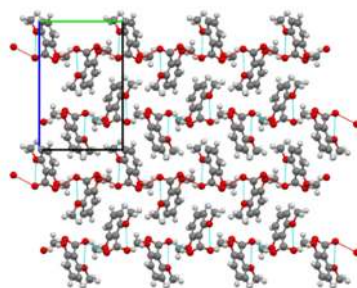
2,6-dimetoksibenzoskābei (2,6MeOBA) ir zināmas 2 polimorfās formas. 2,6MeOBA nav planāra molekula, jo metoksi aizvietotāji liek karboksilgrupai ieņemt konformāciju, kurā tā nav koplanāra ar aromātiskā gredzena plakni, kas izskaidro polimorfo formu struktūras. [31 - 33]



1.10. att. 2,6MeOBA konformācijas

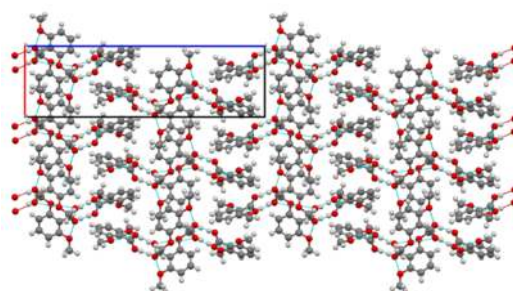
A- sinplanāra, B- antiplanāra [33]

I polimorfajā formā (skat. 1.10. att. B) tā struktūrā neveido karbonskābju homodimērus, kas ir raksturīgākais ūdeņražu saišu veids benzoskābēm. Kristāliskā stāvoklī molekulas saistītas ar ūdeņraža saišu ķēdēm, kas savieno hidroksilgrupu un karbonilgrupu, veidojot C(3) grafu kopu. Polimorfs kristalizējas ortorombiskajā singonijā ar telpisko grupu  $P2_12_12_1$ , veidojot lentveida struktūras ar ūdeņraža saitēm O-H...O pa vītņasi (skat. 1.11. att.). Tā ir stabilākā no polimorfajām formām un ir komerciāli pieejama. To iegūst pārkristalizējot 2,6MeOBA no etanola, sākumā šķīdumu sildot ar pievienotu deflegmatoru 1h. Pēc tam šķīdumu atdzesējot un ietvaicējot. [31; 32]



1.11. att. 2,6MeOBA I polimorfās formas molekulu izkārtojums kristāliskajā struktūrā

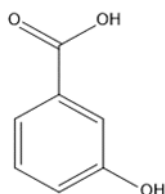
II polimorfā forma (skat. 1.10. att. A) tā satur karbonskābju homodimērus, veidojot  $R_2^2(8)$  grafu kopu starp skābju grupu dimēriem (skat. 1.12. att.). Polimorfs kristalizējas tetragonālā singonijā ar telpisko grupu  $P4_12_12$ . II polimorfo formu pēc literatūrā pieejamās informācijas var iegūt šķīdinot ūdenī 2,6MeOBA un fenilborskābi molārā attiecībā 1:1, sildot ar pievienotu deflegmatoru 3h. Pēc tam atdzesējot un ietvaicējot 2 nedēļu laikā. Cita iegūšanas metode līdz šim nav ziņota. [33]



**1.12. att. 2,6MeOBA II polimorfās formas molekulu izkārtojums kristāliskajā struktūrā**

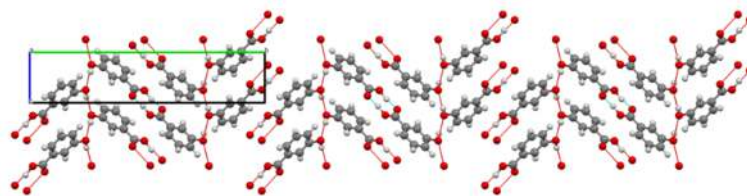
### 1.7. 3-hidroksibenzoskābe

3-hidroksibenzoskābei (3OHBA) ir zināmas 2 polimorfās formas - I un II forma. Abas polimorfās formas ir monotropiski siastītas un novērojama eksotermiska un neapgriezeniska cietfāžu pāreja no II formas uz I formu. Starp abām polimorfajām formām ir monotropa saistība. [6] Abu formu kristālu morfoloģija atšķiras. I formas kristāli ir mazi, izteikti polikristāliski. II formas kristāli ir adatveida. [7]



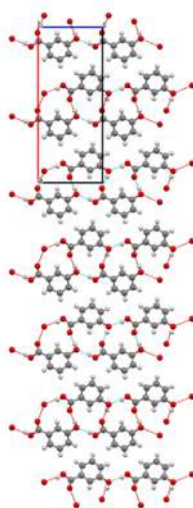
**1.13. att. 3OHBA struktūrformula**

I polimorfā forma ir stabilākā forma. Tā kristalizējas monoklīnajā singonijā ar centrosimetrisku telpisko grupu  $P2_1/n$ . 3OHBA tajā veido dimērus starp karboksilgrupām. Katrs dimērs tiek savienots ar diviem citiem dimēriem ar ūdeņraža saitēm, ko veido *meta* hidroksilgrupas (skat. 1.14. att.). Tā ir komerciāli pieejama. Ja dažkārt komerciāli pieejamajā materiālā ir abu formu maisījums, tad I formu var iegūt, paraugu izkarsējot 145°C 1h, jo pārkristalizējot veidojas arī II formas piemaisījums. [6] Tīru I formu pārkristalizējot var iegūt, izšķīdinot vielu 50°C karstā etanolā vai metanolā, nofiltrējot un strauji atdzesējot līdz 5°C. Pēc tam šķīdumu nofiltrē, žāvē kristālus. [7; 8]



**1.14. att. 3OHBA I polimorfās formas molekulu izkārtojums kristāliskajā struktūrā**

II polimorfā forma ir metastabila. Tā kristalizējas ortorombiskajā singonijā, kas nav centrosimetriska, ar telpisko grupu  $Pna2_1$ . Metastabilā forma veido molekulāras lentes. Tajā ir starpmolekulāras ūdeņraža saites starp četrām molekulām. Karbonilgrupas veido ūdeņraža saites ar *meta*-hidroksilgrupām (skat. 1.15. att.). Tīru II formu var iegūt, ietvaicējot no acetona istabas temperatūrā vai atdzesējot acetona šķīdumu no 45°C līdz 20°C ar dzesēšanas ātrumu 1°C/h, noturot pēc tam 24h šķīdumā, nofiltrējot un žāvējot kristālus. [5] Cita metode ir vielu izšķīdināt 50°C karstā etilacetātā, nofiltrēt, strauji atdzesēt līdz 5°C temperatūrai. Šķīdumu nofiltrē un žāvē kristālus. [7; 9] Literatūrā minēta arī pārkristalizēšana no ūdens [6], kā arī atdzesējot no acetonitrila, etiķskābes un acetona [8].



**1.15. att. 3OHBA II polimorfās formas molekulu izkārtojums kristāliskajā struktūrā**

3OHBA pieejamajā literatūrā [6; 7] ir noteiktas šķīdības ūdenī, metanolā, etanolā, 1-propanolā, etilacetātā, acetonitrilā, etiķskābē un acetonā (skat. 1.2. tab.). Ir noteikta arī šķīdība katrai polimorfajai formai, ja nenotiek fāžu pāreja šķīdinātājā.

## 3OHBA šķīdība dažādos šķīdinātājos [6; 7]

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Šķīdība, mg ml <sup>-1</sup>	
		25°C	50°C
1	Ūdens	I – 7,5	I – 22,5
		II – 10,4	II – 30,3
2	Metanols	I – 377,3	I – 518,7
3	Etanols	I – 300,4	I – 399,2
4	1-propanols	I – 207,5	I – 283,4
5	Etilacetāts	I – 75,9	I – 119,0
		II – 96,8	II – 150,4
6	Acetonitrils	I – 30,2	I – 62,9
		II – 37,2	II – 80,5
7	Etiķskābe	I – 39,8	I – 130,4
		II – 94,1	II – 158,0
8	Acetons	I – 247,7	I – 337,3
		II – 295,7	II – 413,3

Ir ziņots, ka DSC izmantošana polimorfo formu analizēšanai ir apgrūtināta, jo nav pietiekoši lielas jutības, lai varētu detektēt fāžu pāreju pie 150-170°C no II formas uz I formu. I formas kušanas temperatūra ir 201-208°C. Fāžu pāreja ir eksotermisks process. [5; 6] Kinētiskā stabilitāte II formai samazinās, pieaugot temperatūrai. Cietfāžu pāreja sāk notikt jau 85°C temperatūrā. Pie šādas temperatūras II forma paliek neizmainīta 2 dienas, kamēr 145°C temperatūrā tā pārvēršas stabilajā formā 20 minūšu laikā. [5] 1-propanola šķīdumā II forma pārvēršas par I formu jau 25°C temperatūrā, ja šķīdinātājā šķīdina tīru II formu, bet pārkristalizējot veidojas abu formu maisījums. [7, 10]. Metanola un etanola šķīdumā stabila ir tikai I forma, jo II forma šajos šķīdinātājos pāriet I formā. Etilacetāta, acetonitrila un ūdens šķīdumā abas formas ir kinētiski stabilas temperatūras reģionā 5 – 50 °C [7]. 1-propanolā, palielinot pārsātinājuma pakāpi, palielinās iespējamība iegūt I polimorfo formu. Tāds pats efekts ir, ja pārsātinājuma pakāpe paliek konstanta, bet tiek palielināta nukleācijas temperatūra. Maisīšanas ātruma palielināšana veicina II polimorfās formas nukleāciju [10].

Kopumā polimorfo formu iznākumi nav viennozīmīgi vērtējami, jo, atkārtotot kristalizācijas, bieži iegūst abu formu maisījumus. Pēc literatūrā [5-10] pieejamajiem datiem, nav novērojams konkrēts šķīdinātājs, kurā 100% gadījumos iegūst vienu no abām polimorfajām formām.

## 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

### 2.1. Izmantotās iekārtas un reaģenti

#### Izmantotās iekārtas:

- Analītiskie svāri METTLER TOLEDO ME204 ( $\pm 0,0001$  g);
- Rentgendifraktometrs Bruker D8 ADVANCE:
  - Starojuma avots: Cu  $K_{\alpha}$ ,  $\lambda = 1,54180$  Å;  $K_{\beta}$  filtrs – 0,020 mm bieza niķeļa folija;
  - Detektors: pozīcijas jutīgais detektors LynxEye;
  - Uzņemšanas  $2\theta$  diapazons: 3–35°;
  - $U = 40$  kV,  $I = 40$  mA;
  - Solis 0,02°; soļa ilgums 0,2 s;
  - Spraugas: diverģences: 0,6 mm; pretizkliedes: 8,0 mm;
- Gaisa termostats Memert,  $t_{\max} = 260$  °C ( $\pm 0,1$ °C);
- Orbitālais maisītājs Biosan PSU-10i:
  - Maisīšanas ātrums 50 – 450 apgriezieni minūtē;

#### Izmantotie reaģenti:

- 2,6-dimetoksibenzoskābe, *Alfa Aesar*, 99%;
- 3-hidroksbenzoskābe, *Acros Organics*, 99%;
- etilacetāts, *Alfa Aesar*, >99%;
- toluols, *Ing. Petr Švec Penta*, 99%;
- hloroforms, *Fisher Scientific*, 99%;
- metanols, *Alfa Aesar*, 99,8 %;
- acetons, *Enola*, 99,9 %;
- tetrahidrofurāns, *Chempur*, 99,9%;
- izopropanols, *Enola*, 99,8%;
- dejonizēts ūdens, elektrovadītspēja 0,01  $\mu$ S;
- nitrometāns, *Merck*, 98%;
- dihlorometāns, *Sigma Aldrich*, >99%;
- 4-karboksibenzoboroksābe, *Fluorochem Ltd*, >99%;

- mikrokristāliskā celuloze (PH 201), *Avicel, sēr.nr. 10112*
- poliakrilnitrils (M = 150 000 g/mol), *GoodFellow*;
- polivinilhlorīds (M = 43 000 g/mol), *Aldrich chemistry*;
- amonija hlorīds, *Sigma Aldrich, >99%*;
- glicīns, *Roanal, >99%*.
- acetonitrils, *Sigma Aldrich, piemērots LC*;
- 1,4-dioksāns, *Alfa Aesar, >99%*;
- skudrskābe, pārfašēta, analītiski tīra;
- dimetilkarbonāts, *Carl Roth GmbH, > 99,8%*
- N-butilacetāts, *Alfa Aesar, >99%*;
- 3-pentanons, pārfašēts, analītiski tīrs;
- 2-butanons, pārfašēts, analītiski tīrs;
- 4-jodfenilborskābe, *Fluorochem Ltd, >99%*;
- fenilborskābe; *Fluorochem Ltd, >99%*;
- mannitols, pārfašēts, analītiski tīrs;
- difenilurīnviela, *Alfa Aesar, 98%*;
- *trans*-stilbēns (M = 180,25 g/mol), *Tokyo Chemical Industry Co, >98%*;
- bis(2-hidroksietil)iminotris(hidroksimetil)metāns (BIS-TRIS), *Fluorochem Ltd, >99%*.

## 2.2. Šķīdības noteikšana

Tika noteikta pētāmo vielu aptuvenā šķīdība šādos šķīdinātājos istabas temperatūrā (25°C):

- |             |                 |
|-------------|-----------------|
| ● 2,6MeOBA: | ● 3OHBA:        |
| ○ MeOH;     | ○ THF.          |
| ○ acetons;  | ○ nitrometāns.  |
|             | ○ THF;          |
|             | ○ 1,4-dioksāns. |

Šķīdību noteica šķīdinot pētāmās vielas 1,5 mL šķīdinātāja tā, lai viss paraugs neizšķīst. Šķīdums tika atstāts orbitālajā kratītājā maisīties dažas dienas. Ja viela izšķīda, tika pievienota vēl viela, līdz tā nešķīda. Tika nosvērtas tukšas sverglāzītes ar vāku, izkarsētas 30 min 120°C gaisa termostatā, atdzesētas 15 minūtes, nosvērtas atkārtoti. Iepriekš pagatavotie šķīdumi tika nostādināti un ar pipeti paņemts 1,00 mL virsnogulšņu šķīdums. Piesātinātais šķīdums tika ieliets sverglāzītē un karsēts 80°C gaisa termostatā 15 minūtes, pēc tam 90°C gaisa termostatā līdz ietvaicējas šķīdinātājs. Sverglāzes tika atdzesētas 15 minūtes, nosvērtas. Tika izrēķināta vielu aptuvenā šķīdība šķīdinātājā.

### 2.3. Polimorfo formu skrīnings

Tika veikts polimorfo formu skrīnings abām pētāmām vielām divās kristalizācijas metodēs - ietvaicēšanas un atdzesēšanas. Kā šķīdinātāji tika izmantoti:

- 2,6MeOBA:
  - ACN;
  - IPS;
  - 1,4-dioksāns;
  - MeOH;
  - THF;
  - toluols.
  - DCM;
  - CLF;
  - acetons;
  - etilacetāts;
  - skudrskābe.
- 3OHBA:
  - ACN;
  - IPS;
  - 1,4-dioksāns;
  - MeOH;
  - THF;
  - toluols;
  - DCM;
  - CLF;
  - acetons;
  - etilacetāts;
  - skudrskābe;
  - nitrometāns;
  - dimetilkarbonāts;
  - N-butilacetāts;
  - 3-pentanons;
  - 2-butanons.

Ietvaicēšanas kristalizācija tika veikta šķīdinot ~ 30 mg vielas 1,5 – 2 mL šķīdinātājā. 3OHBA sliktās šķīdības dēļ toluolā, hlороformā un dihlorometānā ietvaicēšana tika veikta

citādāk - izšķīdināts ~ 30 mg vielas 20 mL šķīdinātāja 50°C temperatūrā. Šķīdums tika filtrēts, ietvaicēts velkmē. Iegūtajiem kristāliskajiem paraugiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina.

Atdzesēšanas kristalizācija tika veikta šķīdinot pētāmās vielas 1,5 – 2 mL 50°C siltā šķīdinātājā, panākot pārsātinājumu līdz viela vairs nešķīst. Karstais šķīdums tika nofiltrēts. Trauks tika noslēgts un ievietots 25°C temperatūrā kristalizēties. 3OHBA sliktās šķīdības dēļ toluolā, hloroformā un dihlormetānā atdzesēšana tika veikta citādāk - izšķīdināts ~ 30 mg vielas 20 mL šķīdinātāja 50°C temperatūrā. Dihlormetāna gadījumā šķīdināšana notika 40°C temperatūrā, jo dihlormetāna viršanas temperatūra ir 40°C. 2,6MeOBA gadījumā 1,4-dioksānā, toluolā, etilacetātā un hloroformā atdzesējot līdz 25°C temperatūrai kristalizācija notika mazā apmērā, tāpēc šķīdumi tika ievietoti -3°C temperatūrā. Iegūtie kristāli tika nofiltrēti un žāvēti. 2,6MeOBA kristalizācijā 1,4-dioksāns -3°C sasala, tāpēc šķīdums tika sasildīts līdz 25°C un tad iegūtie kristāli nofiltrēti un žāvēti gaisā. Iegūtajiem kristāliskajiem paraugiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina.

2,6MeOBA tika kristalizēts arī pārkristalizējot no ūdens ietvaicējot. Tā kā 2,6MeOBA aptuvenā šķīdība ūdenī 25°C temperatūrā ir 1,6 mg mL<sup>-1</sup> [34], tad kristalizācija ietvaicējot tika veikta no 3 mL destilēta ūdens. Iegūtie kristāli tika nofiltrēti un žāvēti. Iegūtajiem kristāliskajiem paraugiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina.

2,6MeOBA tika veikta ietvaicēšanas kristalizācija no 1,4-dioksāna, MeOH un acetona dažādos apstākļos, lai novērtētu vai apstākļu izmaiņu dēļ mainīsies polimorfo formu iznākums. Tika šķīdināta ~ 30 mg viela 1,5 – 2 mL šķīdinātāja. Šķīdums tika nofiltrēts un pārliets Petri traukā. Šķīdums tika ietvaicēts šādos apstākļos:

- 5°C;
- 25°C;
- 50°C.

Iegūtajiem kristāliskajiem paraugiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina.

#### **2.4. Atdzesēšanas kristalizācija maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi S=1,5**

Pētāmās vielas tika šķīdinātas karsējot ar pārsātinājuma pakāpi S = 1,5 attiecībā pret šķīdību 25°C temperatūrā (skat. 3.1. tab.). Tika izvēlēti šķīdinātāji, kuros pēc literatūras (skat. 1.2. tab.) un polimorfo formu skrīninga (skat. 3.2. tab.) datiem visbiežāk tika iegūta konkrēta polimorfā forma vai to maisījums. Izvēlētie šķīdinātāji bija:

- 2,6MeOBA:
  - 1,4-dioksāns, THF un acetons – I un III formas maisījums;
  - ACN – I polimorfā forma;
- 3OHBA:
  - EtOH un MeOH – I polimorfā forma [1-10];
  - etilacetāts un ACN – II polimorfā forma [1-10].

Stikla traukā tika iesvērts vajadzīgais vielas daudzums (skat. 2.1. tab.), pievienots 1 mL šķīdinātājs un magnētiskais maisītājs. 3OHBA EtOH un MeOH tika šķīdināta 0,5 mL šķīdinātāja. Šāds šķīdinātāju daudzums tika izvēlēts, jo 3OHBA ļoti labi šķīst spirtos un 1 mL gadījumā nāktos iesvērt gandrīz 0,5g. Šķīdināšana tika veikta, sildot ar magnētisko maisītāju temperatūrā, kas ir tuvu šķīdinātāja viršanas temperatūrai, līdz viela izšķīst. Karstais šķīdums tika nofiltrēts. Filtrātam tika pievienots maisītājs un maisīts ar magnētisko maisītāju, līdz viela izkristalizējas. 1,4-dioksāna šķīdumā neizdevās iegūt 2,6MeOBA kristālus, tāpēc esošais šķīdums tika sasaldēts -3°C temperatūrā, pēc tam sasildīts līdz 25°C. Kristāli tika nofiltrēti un žāvēti. Iegūtajiem kristāliskajiem paraugiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina. Tika veiktas 4 paralēlās kristalizācijas.

*2.1. tabula*

**Pētāmo vielu masa atzdesēšanas kristalizācijas eksperimentiem**

Nr.p.k.	Pētāmā viela	Šķīdinātājs	Masa, mg			
			1.	2.	3.	4.
1	2,6MeOBA	1,4-dioksāns	165,8	167,4	169,4	162,6
2		Acetons	240,0	248,1	244,6	240,3
3		THF	270,5	278,4	277,2	278,3
4		IPS	60,9	62,6	63,7	62,2
5	3OHBA	EtOH	226,0	223,0	228,7	222,0
6		MeOH	284,0	281,3	279,7	283,7
7		Etilacetāts	109,0	111,5	119,3	117,9
8		Acetonitrils	49,2	50,2	49,3	47,7

## 2.5. Ietvaicēšanas kristalizācija ar nešķīstošajiem templātiem

Tika veikta kristalizācija ietvaicējot pētāmo vielu šķīdumus ar nešķīstošu templātu suspensiju. Tika ņemta ~ 50 – 60 mg pētāmā viela un 50 – 60 mg nešķīstošā templāta, pievienots 2 mL šķīdinātājs, maisītājs un maisot ietvaicēts. Iegūtie kristāliskie paraugi tika saberzti un uzņemta to rentgendifrakcijas aina. Tika veiktas 2 paralēlās kristalizācijas. Kā šķīdinātāji tika izmantoti 1,4-dioksāns un metanols. Izmantotos templātus skatīt 2.2. tabulā, kas ir atzīmēti ar “♦”.

2.2. tabula

Kristalizācijā izmantotie nešķīstošie templāti

Nr.p.k.	Templāts	2,6MeOBA		3OHBA	
		1,4-dioksāns	MeOH	1,4-dioksāns	MeOH
1	Mikrokristāliskā celuloze (MCC)	♦	♦	♦	♦
2	Poliakrilnitrils (PAN)	♦	♦	♦	♦
3	Polivinilhlorīds (PVC)	♦	♦	♦	♦
4	Mannitols	♦	♦	♦	♦
5	Glicīns	♦	♦	♦	♦
6	Difenilurīnviela	♦	♦	-	-
7	Amonija hlorīds	♦	-	-	-
8	BIS-TRIS	♦	-	-	-
9	<i>Trans</i> -stilbēns	-	♦	-	-

Templātiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina, lai noteiktu templāta signālus, kas parādīsies iegūtajos kristāliskajos paraugos.

## 2.6. Ietvaicēšanas kristalizācija ar šķīstošajiem templātiem

Ietvaicēšanas kristalizācija ar šķīstošajiem templātiem tika veikta tikai 2,6MeOBA. Pieejamajā literatūrā [33] 2,6MeOBA II formas iegūšana tika veikta ietvaicējot no ūdens šķīduma ar fenilborskābes templātu molārajā attiecībā 1:1, tāpēc tika atkārtota šī iegūšanas metode, kā arī kristalizēts ar līdzīgas uzbūves citu savienojumu. Kristalizācija ietvaicējot no ūdens šķīduma tika veikta ar fenilborskābi un 4-jodfenilborskābi. Tika ņemts 3 mL destilēts ūdens, pievienots 4,7 mg 2,6MeOBA un 3,3 mg fenilborskābes vai 6,7 mg 4-jodfenilborskābes. Šķīdums ievietots 80°C termostatā un ik pa laikam sakratīts līdz izšķīst. Iegūtais šķīdums tika

nofiltrēts un ievietots velkmē ietvaicēties. Iegūtajām kristāliskajām struktūrām tika uzņemta rentgendifrakcijas aina.

Tika veikta kristalizācija arī ar citiem šķīstošajiem templātiem. Tika ņemta ~ 50 – 60 mg 2,6MeOBA un 50 – 60 mg šķīstošā templāta, pievienots 2 mL šķīdinātājs, maisītājs un maisot ietvaicēts. Iegūtie kristāliskie paraugi tika saberzti un uzņemta to rentgendifrakcijas aina. Tika veiktas 2 paralēlās kristalizācijas. Kā šķīdinātāji tika izmantoti 1,4-dioksāns un metanols. Kā templāti tika izmantoti:

- 1,4-dioksānā:
  - *trans*-stilbēns;
  - 4-karboksibenzo-  
borskābe;
- metanolā:
  - amonija hlorīds;
  - BIS-TRIS;
  - 4-karboksibenzo-  
borskābe.

Templātiem tika uzņemta rentgendifrakcijas aina, lai noteiktu templāta signālus, kas parādīsies iegūtajos kristāliskajos paraugos.

## 2.7. Kristālu morfoloģijas paredzēšana

Abām pētāmām vielām katrai polimorfa formai programmā *Mercury 4.3.1* tika veikta morfoloģijas paredzēšana ar BFDH metodi. Balstoties uz to tika izvērtēts, kādas skaldnes ir kristālam, kuras no tām ir lielākās, līdz ar to morfoloģiju nosakošās. Divām līdz trim lielākajām skaldnēm pēc to ieguldījuma kristāla virsmā tika veikta raksturošana – kādas mijiedarbības saistās ar šīs skaldnes augšanu. 2,6OMeBA gadījumā šīs skaldnes I formai ir {011} un {101}, II formai {101} un {004}. 3OHBA gadījumā šīs skaldnes I formai ir {011} un {020}; II formai {101}, {200} un {201}.

## 2.8. Molekulārās dinamikas simulācijas

Ar iepriekš 2.7. nodaļā aprakstītajām skaldnēm tika veiktas molekulārās dinamikas (MD) simulācijas, nošķeļot kristālu pa šo skaldni, un iegūtajai virsmai nosakot, kuri templāti ir potenciāli kristāla morfoloģijas ietekmēšanai, t.i., sorbējas uz tā virsmas, un varbūtējai

kristalizācijā iegūtās polimorfās formas ietekmēšanai, tas panākams caur kristālu augšanas izmaiņām. Precīzāka templātu ietekme uz kristāla morfoloģiju varētu iegūt, ja simulācijas tiktu veiktas uz augošas kristālu virsmas, bet polimorfo formu kristalizēšanās ietekmēšanai adekvātāk būtu nepieciešams veikt nukleācijas simulācijas. Abas šīs simulācijas ir laika un resursu ietilpīgākas un tehniski sarežģītākas nekā veiktās simulācijas, kamēr no veiktajām sorbcijas simulācijām var prognozēt templātus ar lielāko sorbcijas varbūtību un lielāko selektivitāti attiecībā pret tikai vienu no dažādām kristāliskajām plaknēm, kurus izmantot tālākās MD simulācijās morfoloģijas un polimorfo formu ietekmēšanas pētījumos.

Tika izveidota *simulācijas kaste* – kristāla slānis, kurš nošķelts pa dažādām kristalogrāfiskajām plaknēm. *Simulācijas kastes* tika izveidotas programmā *Materials Studio 7.0*. No attiecīgo polimorfu kristalogrāfijas informācijas failiem (*cif*), nošķelot pa izvēlētajām plaknēm, tika izveidota šīm plaknēm perpendikulārās divās dimensijās periodiska šūna, kura biezumā satur vismaz 3 molekulu slāņus (optimāli 20 – 35 Å, taču katrai virsmai šis attālums bija citādāks). Esošais 2D kristāls tika daudzkārsots tā, lai malu garumi ir optimāli 20 – 35 Å, iegūstot, t.s., superšūnu. Tālāk šūnai virs / zem atšķeltās plaknes tika pievienota tukšā telpa. Tukšās telpas biezums tika izmantots 60 – 80 Å apgabalā, lai kopējā tukšā telpa nebūtu mazāka par 50 nm<sup>3</sup>. Iegūto *simulācijas kastu* dimensijas apkopotas 2.3. tabulā.

2.3. tabula

**MD simulācijā izmantoto *simulācijas kastu* dimensijas**

Nr.p.k.	Pētāmā viela	Polimorfs un skaldne	a, Å	b, Å	c, Å
1		I forma {011}	21,972	47,0936	88,5031
2		I forma {020}	24,715	27,465	103,8297
3	3OHBA	II forma {200}	26,3137	33,1736	88,6284
4		II forma {201}	52,0972	22,5546	85,4528
5		II forma {101}	24,8802	40,8675	86,9916
6		I forma {011}	28,488	32,8512	86,3345
7	2,6MeOBA	I forma {101}	31,0375	26,781	96,5738
8		II forma {004}	32,5692	32,5692	79,8753
9		II forma {101}	28,8541	32,5692	84,9519

Lai varētu veikt MD simulācijas, sākotnēji pētāmo vielu molekulām un piedevām tika ģenerēti topoloģijas faili, kas satur simulācijā lietoties molekulas aprakstošos GAFF (*Generalized Amber force field*) parametrus, izmantojot *AmberTools19* (AMBER 2019) metodi, bet šķīdinātāju spēka lauka parametri un ģeometrija tika iegūta no *Virtual Chemistry* datubāzes.

Programmā *Gromacs 5.1.4. simulācijas kastei* tika pievienoti izvēlētie templāti, kā arī dažādas šķīdinātāja molekulas – 1,4-dioksāns un MeOH, aizpildot tukšo telpu. *Simulācijas kastei* tika veikta enerģijas minimizēšana un konstanta tilpuma (*nvt*) un spiediena (*npt*) līdzsvarošana, pēc kuras tika pārbaudīts vai *simulācijas kaste* joprojām ir pilnībā aizpildīta. Ja pēc šķīdinātāja pievienošanas *VMD* redz, ka *simulācijas kastē* veidojas tukšumi, šķīdinātājs tika pievienots atkārtoti, atkārtoti veicot enerģijas minimizēšanu un līdzsvarošanu, līdz tiek aizpildīta visa *simulācijas kaste*. Šādi sagatavotām sistēmām tika veikta MD simulācija, lai noskaidrotu templātu un šķīdinātāju adsorbciju uz izvēlētajām virsmām. Šķīdinātāja un templāta koncentrācija kastē nepārsniedza 0,5 M (skat. 1. pielikums 1.tab.). Visas simulācijas tika veiktas izotermiskos un izobāros apstākļos ar temperatūru 298 K un spiedienu 1 bar. Simulācijā tika veikti 100 ns, izmantojot soļa ilgumu 2 fs.

Sākotnēji uz 3OHBA I polimorfa {011} virsmas tika pārbaudīti visi kandidātu templāti abos šķīdinātājos:

- urīnviela (URE) - veido ūdeņraža saites ar karbonilgrupu un aminogrupām;
- *para*-aminobenzoskābe (PAB) – veido ūdeņraža saites ar karboksilgrupām un  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības;
- glicīns cviterjona veidā (GLI) – veido spēcīgas elektrostatiskās mijiedarbības;
- laktoze (LAC) – veido ūdeņraža saites;
- BIS-TRIS (BTR) – veido ūdeņraža saites;
- *trans*-stilbēns (STB) – veido  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības.

Iegūtajām sistēmām tika veikta MD simulācija, lai noskaidrotu šķīdinātāju un templātu adsorbciju uz kristāla virsmas. Pēc pirmajām simulācijām tika atlasīti 4 templāti, ar kuriem veica pārējās simulācijas abos šķīdinātājos. Izslēgšanas kritēriji, pie kādiem simulācijās netiek analizēta piedevu sorbcija uz virsmas:

- ja kristāls šķīda (<90% no molekulām saglabā savu atrašanos sākotnēji no kristāliskās struktūras iegūtajā slānī), šīs simulācijas netika analizētas tālāk, jo iegūtie rezultāti neprezentēs sākotnēji nošķelto kristāla virsmu;
- ja lielākā daļa piedevu veido klāsterus (>5 molekulām), tika uzskatīts, ka tā kristalizējas vai savstarpēji pārāk būtiski mijiedarbojas, kas traucē sorbcijas efektivitātes novērtēšanu vai pat novērsis sorbciju uz virsmas kā tādu.

Laktoze un glicīns izvēlētajos šķīdinātājos veidoja savstarpējus lielus kristāliskus klāsterus, tāpēc tie tika izslēgti no templātu analizēšanas tālākās simulācijās. 3OHBA simulācijās MeOH kristāls šķīda. Tika izvēlēts viens templāts, kura klātbūtnē iegūtā virsma mazāk šķīda – BIS-TRIS, un pārbaudīts vai citas virsmas šķīst. Ja virsma nešķīst, tika veikta MD simulācijas arī ar

citiem templātiem. 2,6MeOBA gadījumā kā templāts tika izmantota arī 2-metil-4-nitrobenzoscābe (CNB).

Simulāciju analizēšanai tika izmantotas programmas *VMD* (vizualizācijai un udeņraža saišu analīzei) un *Plumed 2.5.1*. (dažādu kolektīvo mainīgo noteikšanai, pamatā visā simulācijas laikā nosakot to, vai cik bieži konkrēti molekulu atomi vai to masas centri ir tuvāk nekā kāds noteikts attālums, kas raksturotu kontaktu starp molekulām un dažos gadījumos nosakot vai molekulu orientāciju raksturojoši vektori ir novietoti atbilstošā orientācijā), kā arī ar abām metodēm iegūto datu tālāka matemātiskā apstrāde un vizualizācija, izmantojot *Python* kodus, iekļaujot *Numpy*, *Matplotlib* un *Pandas* moduļus.

Iegūtajās simulācijās tika analizēts:

- Kristāliskās struktūras izmaiņas simulācijas gaitā – cik liela daļa no molekulām veido kristālu;
- piedevu sadalījums – vai tās veido vairāku molekulu klāsterus (asociātus), monomēru skaits;
- pētāmās vielas sadalījums – klāsteri, to izmērs; monomēru skaits, lai noteiktu, vai molekulas no kristāla nepāriet šķīdumā;
- piedevu asociācija ar pētāmajām molekulām dažādu mijiedarbību rezultātā – saistību ar udeņraža saitēm un molekulu masas centriem;
- izveidoto saistību sorbcijas laiks pēc masu centru saistībām.

Kristāliskās struktūras izmaiņu analīzē tika izmantoti tādi molekulu attālumi, kas veidojas starp pētāmām vielām kristāla struktūrā, prasot 4 šādā attālumā paralēli vai antiparalēli novietotus kaimiņus, lai tuvu esošās molekulas uzskatītu par kristāliskām. Katrā virsmā šis attālums ir unikāls (skat. 2.4. tab.). Kristalitātes rādījums raksturo kristāliskās struktūras atbilstību kristāliskam stāvoklim, taču šajā rādītājā *nekvalificējas* ārējā slānī esošās molekulas.

## Kristāliskās struktūras izmaiņu analīzes parametri

Nr.p.k.	Pētāmā viela	Polimorfs un skaldne	Izmantotais attālums kristāliskās struktūras izmaiņu analīzē, Å
1		I forma {011}	7,0
2		I forma {020}	5,5
3	3OHBA	II forma {200}	7,5
4		II forma {201}	6,0
5		II forma {101}	4,5
6		I forma {011}	8,0
7	2,6MeOBA	I forma {101}	8,5
8		II forma {004}	6,5
9		II forma {101}	8,0

Pētāmo vielu klāsteru un molekulu sadalījums, monomēru skaits tika analizēts kā papildus faktors, kas apstiprina kristāla šķīdību. Pētāmo vielu sadalījuma analīzē tika izmantots 9,1 Å attālums. Piedevu sadalījuma analīzē katrai piedevai tika izmantots to raksturīgs attālums, pie kura var uzskatīt, ka tās veido klāsterus. Tie bija:

- BIS-TRIS 9,1 Å;
- glicīnam 8,9 Å;
- laktozei 9,1 Å;
- *para*-aminobenzoskābei 8 Å;
- *trans*-stilbēnam 8,9 Å;
- urīnvielai 6,8 Å.

Piedevu adsorbēcija uz virsmas tika analizēta ar 3 dažādām analīzes pieejām:

- VMD ūdeņraža saišu analīze – apskata ūdeņraža saites, ko veido konkrēti O un N atomi no piedevas ar konkrētiem O atomiem no virsmas molekulām attālumā līdz 3 Å ar leņķi D-H...A (D - donors; A - akceptors) ne mazāku kā 160°;
- *Plumed* ūdeņraža saišu analīze – apskata jebkāda leņķa mijiedarbības starp konkrētiem O un N atomiem no piedevas ar konkrētiem O atomiem no virsmas molekulām, kur attālums ir zem 3,5 Å;
- *Plumed* attālumi starp molekulu centriem – apskata saistības starp kristāla molekulām un templāta molekulām, kur attālums starp masas centriem ir līdz 7 Å.

Sorbēcijas laika analīzei tika aplūkots pēc piedevas un pētāmās vielas masu centru attālumiem līdz 7 Å. Ja piedeva atrodas kristāla tuvumā tā, ka attālumi starp masas centriem ir zem 7 Å, tā tika uzskatīta par sorbētu un tika skaitīts tās molekulas sorbēcijas laiks ar kristāla slāni.

### 3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Eksperimentālās daļas izstrādes laikā nācās neplānoti mainīt darba virzienu no polimorfo formu pētīšanas uz datorsimulācijām saistībā ar ļoti ierobežoto piekļuvi laboratorijai esošā ārkārtas stāvokļa dēļ, tāpēc iegūtajiem rezultātiem ir nepieciešami papildus pētījumi.

#### 3.1. Noteiktās šķīdības

Eksperimentāli noteiktā pētāmo vielu šķīdība apkopota 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pētāmo vielu aptuvenā šķīdība dažādos šķīdinātājos

Nr.p.k.	Pētāmā viela	Šķīdinātājs	m tukša	m karsēta	Tilpums, mL	m sverglāze ar	Šķīdība, mg mL <sup>-1</sup>
			sverglāze, g	sverglāze, g		vielu, g	
1	2,6MeOBA	MeOH	14,1851	14,1849	1,00	14,3580	173,1
2		Acetons	13,7603	13,7602		13,9222	162,0
3		1,4-dioksāns	14,2384	14,2381		14,3455	107,4
4		THF	15,0531	15,0528		15,2374	184,6
5		IPS	13,0178	13,0173		13,0578	40,5
6		Nitrometāns	13,6382	13,6382		13,6645	26,3
7	3OHBA	THF	14,1845	14,1844	1,00	14,4572	272,8

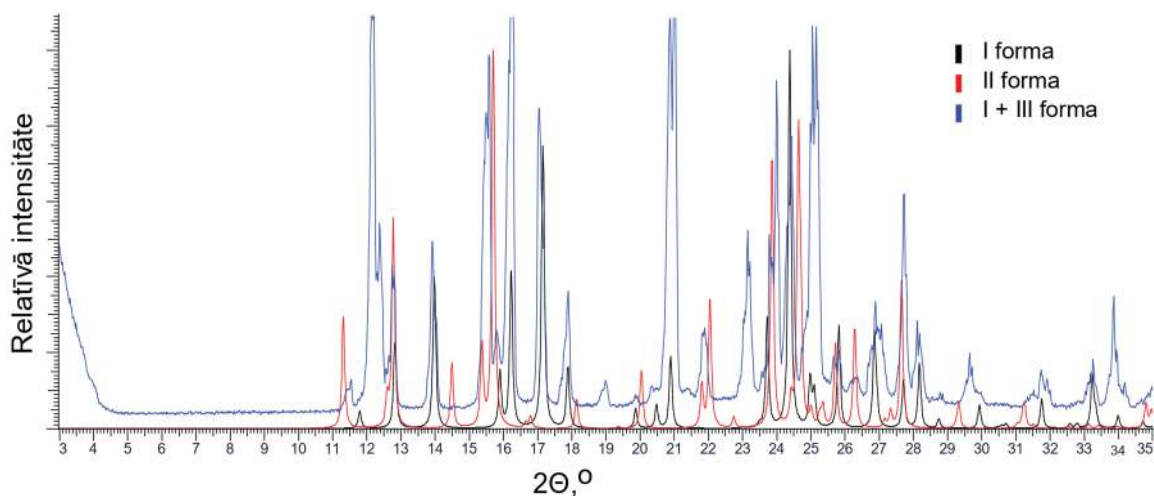
#### 3.2. Polimorfo formu skrīnings

Polimorfo formu skrīnings pētījuma vielām tika veikts, lai atlasītu potenciālākos šķīdinātājus un apstākļus tālākai templātu kristalizācijai.

##### *2,6-dimetoksibenzoskābe*

2,6MeOBA gadījumā (skat. 3.2. tab.) ietvaicēšanas kristalizācijā iegūst I formu un iepriekš līdz šim nenovērotu rentgendifrakcijas ainu, ko apzīmē kā III formu. Tās difrakcijas

refleksu pozīcijas ir līdzīgas I un II formas maisījumam, taču ir vērojamas atšķirības starp tām (skat. 3.1. att.). III formai ir 3 unikāli refleksi, kas nebūtu novērojami, ja produkts būtu abu formu maisījums, kā arī neparādās daži zīmīgi refleksi no II formas, taču apstiprinājumam, ka ir iegūta jauna polimorfā forma, būtu nepieciešams veikt papildus pētījumus.



3.1. att. 2,6MeOBA I un III formas maisījuma rentgendifrakcijas aina salīdzinājumā ar I un II formu

I formu ietvaicēšanas kristalizācijā iegūst no acetonitrila, etilacetāta, skudrskābes un ūdens. Pārējos šķīdinātājos iegūst I un III formas maisījumu. Atdzesēšanas kristalizācijā novēro atšķirīgus rezultātus – acetonā, hloroformā, IPS, THF un izsaldētā 1,4-dioksānā iegūst I formu līdzšinējās I un III formas maisījuma vietā. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.2. tabula

Iegūtās polimorfās formas 2,6MeOBA

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iegūtās kristāliskās formas		
		Ietvaicēšana	Atdzesēšana līdz 25°C	Atdzesēšana līdz -3°C
1	Acetons	I + III	I	-
2	ACN	I	I	-
3	CLF	I + III	I	I
4	DCM	I + III	I + III	-
5	1,4-dioksāns	I + III	I + III	I
6	Etilacetāts	I	I	I
7	IPS	I + III	I	-
8	MeOH	I + III	I + III	-
9	THF	I + III	I	-
10	Toluols	I + III	-	I
11	Skudrskābe	I	I	-
12	Ūdens	I	-	-

Mainot ietvaicēšanas apstākļus 2,6MeOBA kristalizācijā 1,4-dioksānā, metanolā un acetona visos gadījumos iegūst I un III formas maisījumu (skat. 3.3. tab.). Metastabilo formu iegūšana atbilst Ostvalda fāžu likumam, jo kristalizācijas 25°C un 50°C notiek ātri, veidojot dažādu formu maisījumus. 5°C temperatūrā kristalizācija notiek lēnāk, bet lielā trauka lielais šķīduma virsmas laukums veicina ātrāku iztvaikošanu, kuras rezultātā veidojas metastabilā forma, taču ir nepieciešami papildus pētījumi, lai varētu konkrēti apgalvot, ka III forma ir metastabila polimorfā forma. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.3. tabula

**Iegūtās polimorfās formas 2,6MeOBA dažādos ietvaicēšanas apstākļos**

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	5°C	25°C	50°C
1	1,4-dioksāns	I + III	I + III	I + III
2	MeOH	I + III	I + III	I + III
3	Acetons	I + III	I + III	I + III

### 3-hidroksibenzoskābe

3OHBA ietvaicēšanas kristalizācijā pārsvarā iegūst I un II polimorfās formas maisījumu (skat. 3.4. tab.), kas pamatā sakrīt ar literatūrā [5-10] aprakstīto pētījumu rezultātiem. Ietvaicēšanas kristalizācijā tīru I formu iegūst etilacetātā, bet II formu hloroformā, dihlorometānā un nitrometānā. Atdzesēšanas kristalizācijā iegūst līdzīgus rezultātus - gan tīras polimorfās formas, gan formu maisījumus. No dihlorometāna un toluola ar atdzesēšanas kristalizāciju neidodas izdalīt cietu 3OHBA pat atdzesējot līdz -3°C temperatūrai, jo 3OHBA ir ļoti zema šķīdība šajos nepolārajos šķīdinātājos. Atdzesēšanas kristalizācijā tīru I formu iegūst no IPS, bet II no hloroforma, skudrskābes un dimetilkarbonāta. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.4. tabula

**Iegūtās polimorfās formas 3OHBA**

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iegūtās kristāliskās formas	
		Ietvaicēšana	Atdzesēšana līdz 25°C
1	Acetons	II + I (maz)	II + I (maz)
2	ACN	I + II	II + I (maz)
3	CLF	II	II
4	DCM	II	-
5	1,4-dioksāns	I + II	I + II
6	Etilacetāts	I	I + II
7	IPS	I + II	I

8	MeOH	I + II	I + II (maz)
9	THF	I + II	I + II (maz)
10	Toluols	I + II	-
11	Skudrskābe	I + II	II
12	Dimetilkarbonāts	I + II	II
13	N-butilacetāts	II + I (maz)	II + I (maz)
14	Nitrometāns	II	I + II (maz)
15	3-pentanons	I + II	II + I (maz)
16	2-butanons	I + II	II + I (maz)

Polimorfo formu skrīninga rezultāti norāda, ka nav novērojamas likumsakarības, kuras viennozīmīgi norādītu uz kādu konkrēta šķīdinātāja vai neapgāžamu šķīdinātāju grupas vai fizikālķīmisko īpašību saistību ar konkrētu polimorfo formu. 2,6MeOBA ietvaicēšanas kristalizācijas gadījumā vairākos šķīdinātājos veidojās līdz šim neredzēta rentgendifrakcijas aina, bet atdzesēšanas kristalizācijas gadījumā notika iegūtās formas maiņa. 3OHBA gadījumā maisījumi veidojas gandrīz visos šķīdinātājos.

### 3.3. Atzesēšanas kristalizācija maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi S=1,5

#### 2,6-dimetoksibenzoskābe

2,6MeOBA gadījumā atdzesēšanas kristalizācijā, maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi S=1,5, acetonā, THF un IPS iegūst tīru I polimorfo formu (skat. 3.5. tab.). Kristalizēt no 1,4-dioksāna ar atdzesēšanu līdz 25°C neizdevās, tāpēc šķīdumi tika izsaldēti. Divos gadījumos no 1,4-dioksāna tika iegūta I forma, bet pārējos gadījumos III forma. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.5. tabula

#### 2,6MeOBA kristalizācija ar pārsātinājuma pakāpi S = 1,5

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iegūtā polimorfā forma			
		1.	2.	3.	4.
1	1,4-dioksāns	I	I	I + III	I + III
2	Acetons	I	I	I	I
3	THF	I	I	I	I
4	IPS	I	I	I	I

2,6MeOBA gadījumā, stingrāk kontrolējot izšķīdināto vielas daudzumu, iegūst I polimorfo formu arī tajos šķīdinātājos, kur polimorfo formu skrīninga gadījumā ieguva I un III formas maisījumu. Gan kristalizācija ar pārsātinājumu, gan polimorfo formu skrīnings tika veikts vienāda tilpuma traukos, taču atšķirās koncentrācijas – pārsātinājuma gadījumā koncentrācija bija lielāka nekā skrīningā. Maisīšana šajā kristalizācijā arī varētu veicināt stabilākās formas veidošanos, jo skrīninga gadījumā tā netika veikta. Iegūtie rezultāti varētu norādīt uz to, ka III forma ir metastabila, taču šim apgalvojumam nepieciešami papildus pētījumi.

### 3 hidroksibenzoskābe

3OHBA atzdesēšanas kristalizācijā, maisot šķīdumu ar pārsātinājuma pakāpi  $S=1,5$ , visbiežāk ieguva I polimorfo formu (skat. 3.6. tab.). Lai gan literatūrā [5-10] varēja novērot, ka etilacetātā un acetonitrilā visbiežāk veidojas II forma, veicot 4 atkārtotas kristalizācijas tika iegūta tīra I forma. Etanolā visbiežāk iegūst abu formu maisījumus, bet metanolā pārsvarā I formu, kas atbilst informācijai pieejamā literatūrā. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.6. tabula

**3OHBA kristalizācija ar pārsātinājuma pakāpi  $S = 1,5$**

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iegūtā polimorfā forma			
		1.	2.	3.	4.
1	EtOH	I + II	I + II	I	I + II
2	MeOH	I + II	I	I	I
3	Etilacetāts	I	I	I	I
4	ACN	I	I	I	I

Pēc iegūtajiem rezultātiem 3OHBA var novērot, ka tajos šķīdinātājos, kur viela šķīst labāk, visbiežāk veidojas polimorfo formu maisījums, salīdzinot ar šķīdinātājiem, kur viela šķīst mazāk. Nav novērojama likumsakarība starp iegūtajiem rezultātiem un šķīdinātāju, kā tas tika norādīts arī līdz šim publicētajos citu autoru darbos [5-10]. Spirtos lielās šķīdības dēļ ir grūti panākt lielu pārsātinājumu, jo izšķīdināt 3OHBA šajos šķīdumos var tikai ilgstoši maisot temperatūrā, kas ir tuvu šķīdinātāja viršanai, kamēr pārējos abos šķīdinātājos viela šķīda arī tikai nedaudz paaugstinātā temperatūrā.

### 3.4. Ietvaicēšanas kristalizācija ar nešķīstošajiem templātiem

#### *2,6-dimetoksibenzoskābe*

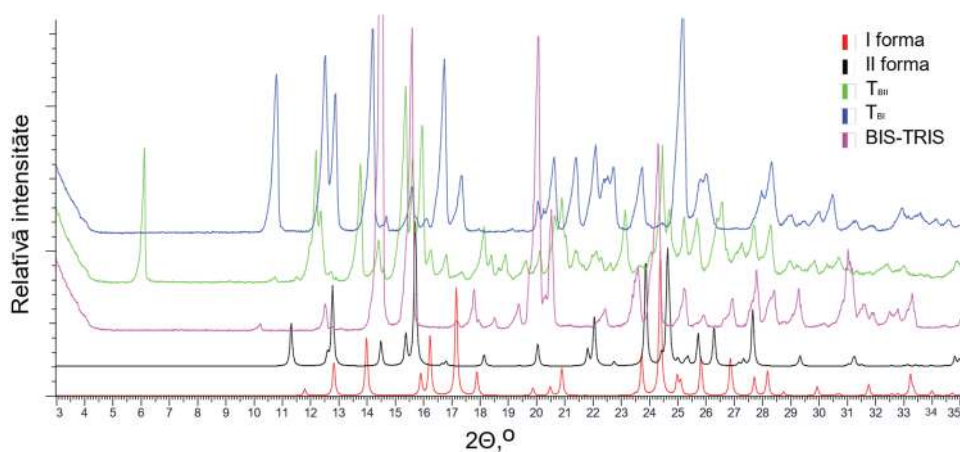
Kristalizējot ietvaicējot ar templātiem no 1,4-dioksāna visbiežāk tika iegūta I polimorfās forma (skat. 3.7. tab.), lai gan ietvaicējot bez templāta līdzīgos apstākļos veidojās I un III formas maisījums. I un III formas maisījums veidojās ½ paralēlajiem eksperimentiem PAN un amonija hlorīda klātienē, kā arī abos eksperimentos difenilurīnvielas klātienē. BIS-TRIS klātienē abos paralēlajos eksperimentos iegūst dažādas rentgendifrakcijas ainas, kas neatbilst ne dz nevienai no līdz šim zināmajai 2,6MeOBA polimorfajām formām, ne arī templāta signāliem (skat. 3.2. un 3.3. att.). Jaunās kristāliskās fāzes tiek apzīmētas ar T<sub>BI</sub> un T<sub>BII</sub>. Iespējams ir veidojušies 2 dažādas kristāliskās struktūras kokristāli, jo abas vielas var veidot udeņraža saites.

Kristalizējot templātu klātienē no metanola biežāk ieguva I un III formas maisījumu, izņemot vienā no PAN paraugiem, kur ieguva I formu. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

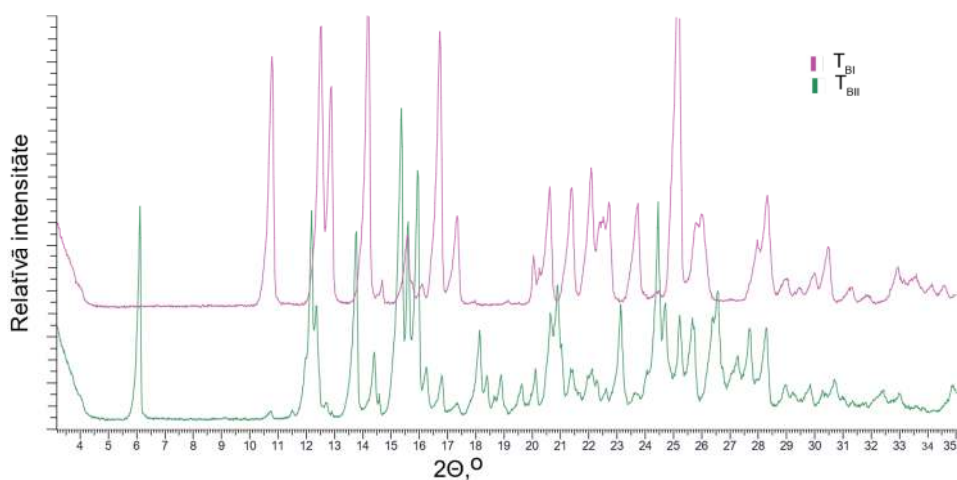
3.7. tabula

Ar nešķīstošiem templātiem iegūtās kristāliskās formas 2,6MeOBA

Nr.p.k.	Templāts	Iegūtās kristāliskās struktūras	
		1,4-dioksāns	MeOH
1	MCC	I	I + III
2	PAN	I; I + III	I; I + III
3	PVC	I	I + III
4	D-mannitols	I	I + III
5	Glicīns	I	I + III
6	Amonija hlorīds	I; I + III	-
7	Difenilurīnviela	I + III	I + III
8	<i>Trans</i> -stilbēns	-	I + III
9	BIS-TRIS	T <sub>BI</sub> ; T <sub>BII</sub>	-



3.2. attēls. 2,6MeOBA kristalizācijā ar BIS-TRIS iegūto kristālisko formu rentgendifrakcijas ainu salīdzinājums ar zināmām formām



3.3. attēls. 2,6MeOBA kristalizācijā ar BIS-TRIS iegūto kristālisko formu rentgendifrakcijas aina

Nešķīstošu polimēru klātienē no MeOH ieguva tādu pašu polimorfo iznākumu, kā ietvaicēšanas kristalizācijā bez templātiem, kas liecina par izvēlēto templātu nespēju ieviest kristalizācijas procesa izmaiņas. No 1,4-dioksāna savukārt varēja var iegūt gan I, gan I un III formas maisījumu līdzīgi kā iepriekš pārsātinājuma eksperimentos, kas liecina par to, ka 1,4-dioksāns nav selektīvs šķīdinātājs I un III formas maisījumam, kā arī to, ka izvēlētie templāti nespēja kontrolēt polimorfās formas iznākumu.

### 3-hidroksibenzoskābe

Kristalizējot ietvaicējot 3OHBA templātu klātienē visbiežāk ieguva abu polimorfo formu maisījumu (skat. 3.8. tab.). Ar PVC kā templātu no 1,4-dioksāna tika iegūta tīra I forma. MCC un D-mannitola klātienē no abiem šķīdinātājiem lielākā daudzumā veidojās I forma, bet PAN klātienē lielākā daudzumā veidojās II forma. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

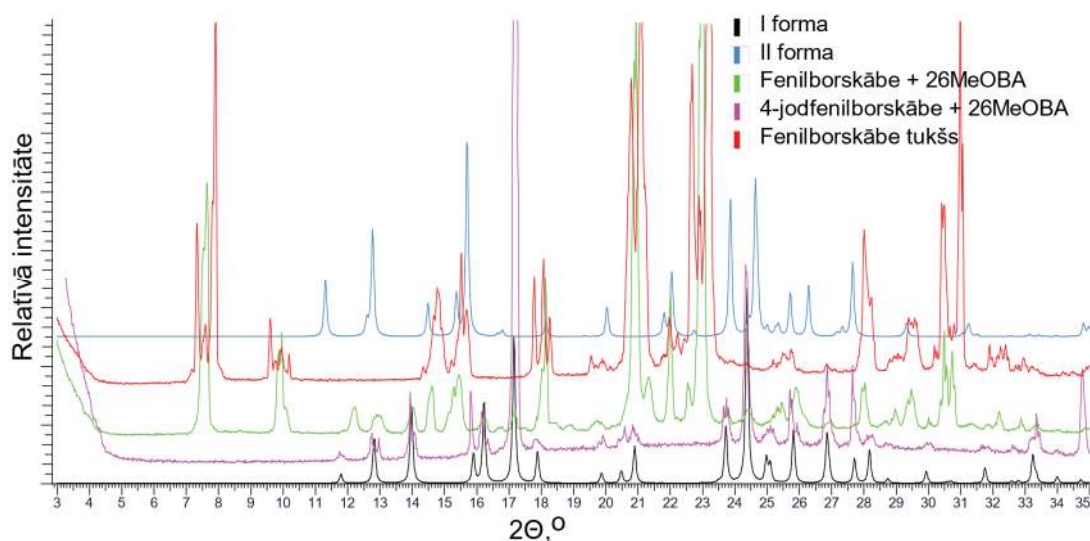
## Ar nešķīstošiem templātiem iegūtās kristāliskās formas 3OHBA

Nr.p.k.	Templāts	Iegūtās kristāliskās struktūras	
		1,4-dioksāns	MeOH
1	MCC	I + II	I + II
2	PAN	II + I	II + I
3	PVC	I	I + II; I
4	D-mannitols	I + II	I + II
5	Glicīns	II + I (maz)	I + II

Iegūtie rezultāti norāda uz templātu neefektivitāti polimorfās formas kontrolē veiktajos kristalizācijas eksperimentos, jo bieži ieguva abu polimorfo formu maisījumu līdzīgi kā kristalizācijas eksperimentos, kas veikti bez templātu klātienes. Uzlabot templātu kristalizācijas efektivitāti varētu mēģināt ar apstākļu izmaiņšanu, piemēram, temperatūras maiņu, pārsātinājuma kontrolēšanu.

## 3.5. Ietvaicēšanas kristalizācija ar šķīstošajiem templātiem

2,6MeOBA ietvaicēšanas kristalizācijā no ūdens ar fenilborskābi un 4-jodfenilborskābi molārajā attiecībā 1:1 iegūtā produkta difrakcijas ainā novēroja tīras I forma un templāta signālus (skat. 3.4. att.). Iegūtais rezultāts nesaskan ar literatūrā [33] aprakstīto II formas iegūšanu, kas liecina par II formas zemo stabilitāti vai izaicinošo tās iegūšanu.



3.4. att. Ietvaicēšanas kristalizācijā no ūdens ar fenilborskābēm piedevu iegūtā rentgendifrakcijas ainas 2,6MeOBA

Visos gadījumos kristalizējot šķīstošo templātu klātienē (skat. 3.9. tab.) tika iegūta I polimorfā forma, izņemot gadījumā ar BIS-TRIS, kurā ieguva iepriekš no 1,4-dioksāna iegūto rentgendifrakcijas ainu T<sub>BI</sub>, un vienā gadījumā ar 4-karboksibenzoborskābi, kad tika iegūts I un III formas maisījums. Iegūtās rentgendifrakcijas ainas skat. 2. pielikumā.

3.9. tabula

Ar šķīstošiem templātiem iegūtās kristāliskās formas 2,6MeOBA

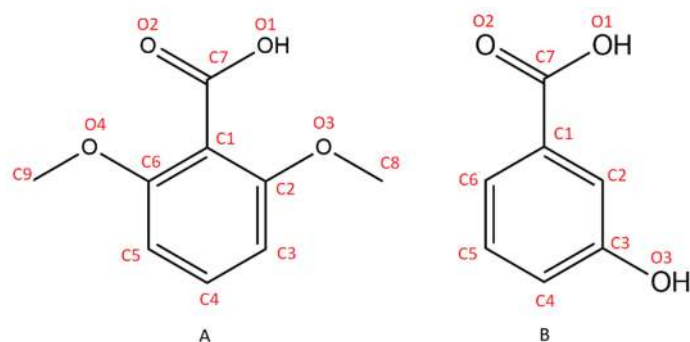
Nr.p.k.	Templāts	Iegūtās kristāliskās struktūras	
		1,4-dioksāns	MeOH
1	<i>Trans</i> -stilbēns	I	-
2	4-karboksibenzoborskābe	I; I + III	I
3	Amonija hlorīds	-	I
4	BIS-TRIS	-	T <sub>BI</sub>

Tādu šķīstošu templātu pievienošana kristalizācijas laikā kā *trans*-stilbēns no 1,4-dioksāna un amonija hlorīds un 4-karboksibenzoborskābe no MeOH veicina tīras I formas iegūšanu ietvaicēšanas kristalizācijā, lai gan iepriekš visos gadījumos no MeOH veidojās I un III formas maisījums. Līdz ar to ir iespējams, ka amonija hlorīds un 4-karboksibenzoborskābe var būt potenciāls templāts I formas selektīvai iegūšanai no MeOH.

BIS-TRIS pievienošana šķīdumam kristalizācijā savukārt veido jaunu kristālisko fāzi, kas neatbilst nevienai līdz šim zināmajai 2,6MeOBA polimorfajai formai vai BIS-TRIS kristāliskajai fāzei. BIS-TRIS šķīdībai šķīdinātājā nav izšķīrošā loma T<sub>BI</sub> iegūšanai, jo tas šķīst MeOH, bet nešķīst 1,4-dioksānā.

### 3.6. Kristālu morfoloģijas paredzēšana

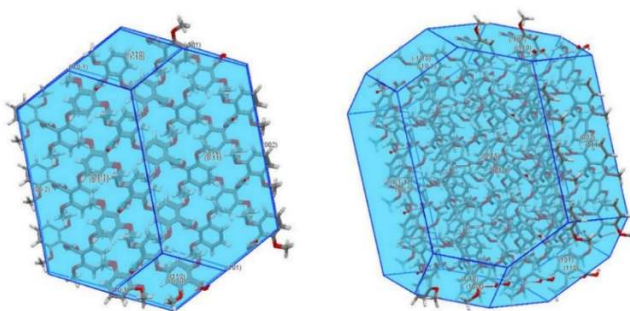
Tika ņemtas Kembridās kristālisko struktūru datubāzē pieejamās pētāmo vielu struktūras, kas noteiktas 298 K temperatūrā katram polimorfam ar zemāko R faktora vērtību. Visu polimorfu morfoloģija tika modelēta ar programmu *Mercury* pēc BFDH metodes. Morfoloģijas aprakstīšanā un MD simulāciju aprakstā tiek izmantota 3.5. attēlā redzamā pētāmo vielu atomu numerācija.



3.5. att. Atomu numerācija 2,6MeOBA (A) un 3OHBA (B)

2,6-dimetoksibenzoskābe

I polimorfā forma



3.6. att. 2,6MeOBA I polimorfās formas paredzētā kristāla morfoloģija ar BFDH metodi

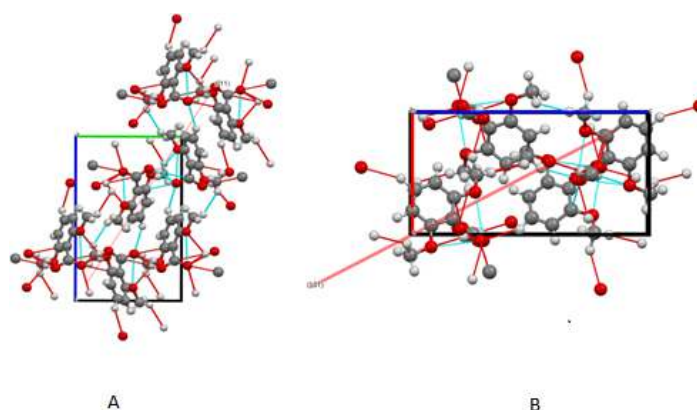
I polimorfās formas kristālam (skat. 3.6. att.), kas simulēts ar BFDH metodi, ir 4 simetriski unikālas plakņu grupas, kas kopā veido 14 skaldnes (skat. 3.10. tab.). Vislielākās skaldnes laukuma ziņā ir  $\{011\}$  un  $\{101\}$ .  $\{011\}$  skaldņu grupu veido simetriski saistītas plaknes  $011$ ;  $0\bar{1}\bar{1}$ ;  $0\bar{1}1$ ;  $01\bar{1}$ .  $\{101\}$  skaldņu grupu veido simetriski saistītas plaknes  $10\bar{1}$ ;  $\bar{1}01$ ;  $101$ ;  $\bar{1}0\bar{1}$ .

3.10. tabula

2,6MeOBA I polimorfās formas skaldņu raksturlielumi

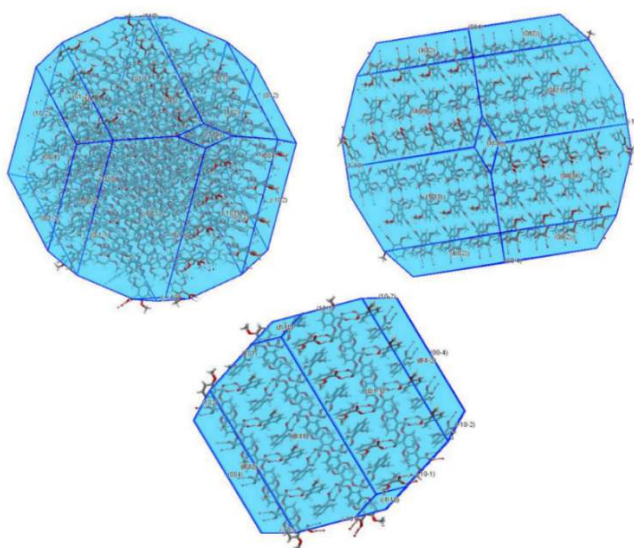
Nr.p.k.	hkl	Simetrisko plakņu skaits	$d_{hkl}$ , Å	Attālums, Å	Sistēmas kopējais laukums, %
1	$\{011\}$	4	7,494	13,345	45,2
2	$\{002\}$	2	6,894	14,505	14,4
3	$\{101\}$	4	6,328	15,804	31,1
4	$\{110\}$	4	5,567	17,962	9,4

$\{011\}$  plaknē (skat 3.7. att. A) galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites, ko veido karbonilgrupas O2 ar blakus esošas molekulas O1, kā arī benzola gredzena  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības.  $\{101\}$  plaknē (skat. 3.7. att. B) galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites, ko veido karboksilgrupas O1 un O2, kas brīvi vērsti ārā no virsmas. Virsmas augšā atrodas arī O3 un O4.



3.7. att. 2,6MeOBA I formas plaknes

### II polimorfā forma



3.8. att. . 2,6MeOBA II polimorfās formas paredzētā kristāla morfoloģija ar BFDH metodi

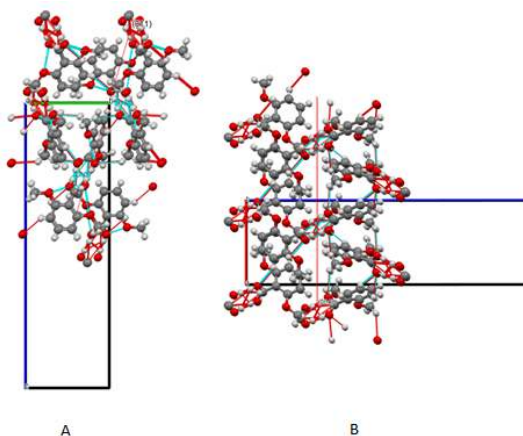
II polimorfās formas kristālam (skat. 3.8. att.), kas simulēts ar BFDH metodi, ir 4 simetriski unikālas plakņu grupas, kas kopā veido 22 skaldnes (skat. 3.11. tab.). Vislielākās skaldnes laukuma ziņā ir  $\{101\}$  un  $\{102\}$ , taču tās abas ir ar līdzīgām starpmolekulārām mijiedarbībām, tāpēc tālākajās MD simulācijās tika izmantota  $\{004\}$  plakne, kas ir trešā lielākā sistēma.  $\{101\}$  skaldņu grupu veido  $011$ ;  $0\bar{1}\bar{1}$ ;  $0\bar{1}1$ ;  $01\bar{1}$ ;  $101$ ;  $\bar{1}0\bar{1}$ ;  $10\bar{1}$ ;  $\bar{1}01$  simetriski saistītas plaknes.  $\{004\}$  skaldņu grupu veido  $004$  un  $00\bar{4}$  simetriski saistītas plaknes.

3.11. tabula

**2,6MeOBA II polimorfās formas skaldņu raksturlielumi**

Nr.p.k.	hkl	Simetrisko plakņu skaits	$d_{hkl}$ , Å	Attālums, Å	Sistēmas kopējais laukums, %
1	$\{101\}$	8	7,811	12,802	63,8
2	$\{102\}$	8	7,018	14,249	18,9
3	$\{004\}$	2	6,920	14,450	16,0
4	$\{110\}$	4	5,757	17,369	1,3

{101} plaknē (skat. 3.9. att. A) galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites ar karboksilgrupas O2, kā arī benzola gredzenu  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības. {004} plakne (skat. 3.9. att. B) atdala faktiski tikai ūdeņraža saites starp karbonskābju homodimēriem.

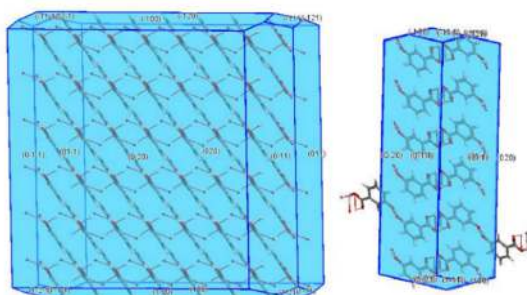


3.9. att. 2,6MeOBA II formas plaknes

A – {101}; B – {004}

### 3-hidroksibenzoskābe

#### I forma



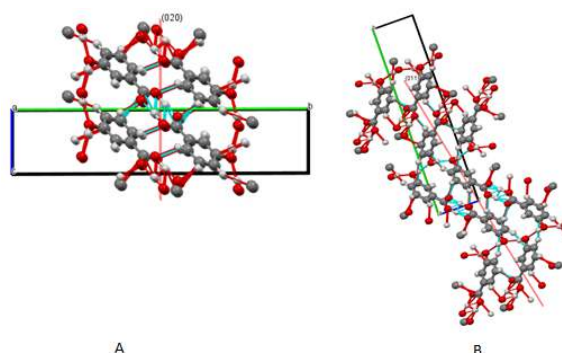
3.10. att. 3OHBA I polimorfās formas paredzētā kristāla morfoloģija ar BFDH metodi

I polimorfās formas kristālam (skat. 3.10. att.), kas simulēts ar BFDH metodi, ir 6 simetriski unikālas plakņu grupas, kas veido kopā 18 skaldnes (skat. 3.12. tab.). Vislielākās skaldnes laukuma ziņā ir {020} un {011}. {020} skaldņu grupu veido simetriski saistītas plaknes 002; 00 $\bar{2}$ . {011} skaldņu grupu veido simetriski saistītas plaknes 011; 0 $\bar{1}\bar{1}$ ; 0 $\bar{1}1$ ; 01 $\bar{1}$ .

## 3OHBA I polimorfās formas skaldņu raksturlielumi

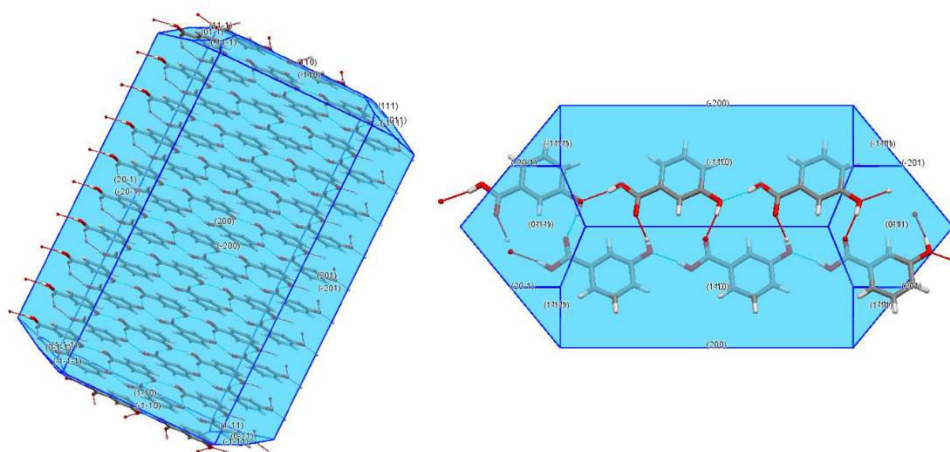
Nr.p.k.	hkl	Simetrisko plakņu skaits	$d_{hkl}$ , Å	Attālums, Å	Sistēmas kopējais laukums, %
1	{020}	2	11,501	8,695	49,4
2	{1 $\bar{2}$ 0}	2	5,390	18,553	15,4
3	{100}	2	5,288	18,911	10,9
4	{011}	4	4,833	20,692	23,4
5	{1 $\bar{1}$ 1}	4	3,673	27,227	0,9
6	{1 $\bar{2}$ 1}	4	3,643	27,450	0,03

{020} plakne (skat. 3.11. att. A) atdala karbonskābju homodimērus. {011} plaknē (skat. 3.11. att. B) galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites ar karbonskābju dimēriem, kā arī ūdeņraža saites ar O3.



3.11. att. 3OHBA I formas plaknes

A – {020}; B – {011}

II forma

3.12. att. 3OHBA II polimorfās formas paredzētā kristāla morfoloģija ar BFDH metodi

II polimorfās formas kristālam (skat. 3.12. att.), kas simulēts ar BFDH metodi, ir 8 simetriski unikālas plakņu grupas, kas kopā veido 22 skaldnes (skat. 3.13. tab.). Vislielākās skaldnes laukuma ziņā ir {200} un {201}, taču abām skaldnēm ir līdzīgas starpmolekulāro

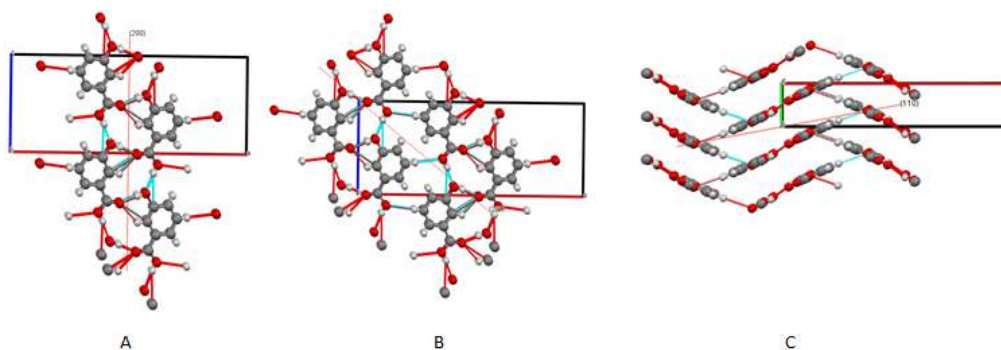
mijiedarbību ziņā, tāpēc simulācijām tika izvēlēta arī {110} skaldne, kas ir ceturtā lielākā sistēma. {200} skaldņu grupu veido simetriskas plaknes 200;  $\bar{2}00$ . {201} skaldņu grupu veido simetriskas plaknes 201;  $\bar{2}0\bar{1}$ . {110} skaldņu grupu veido plaknes 110;  $\bar{1}\bar{1}0$ ;  $\bar{1}10$ ;  $1\bar{1}0$ .

3.13. tabula

**3OHBA II polimorfās formas skaldņu raksturlielumi**

Nr.p.k.	hkl	Simetrisko plakņu skaits	$d_{hkl}$ , Å	Attālums, Å	Sistēmas kopējais laukums, %
1	{200}	2	10,043	9,958	39,0
2	{201}	2	6,395	15,638	19,9
3	{20 $\bar{1}$ }	2	6,395	15,638	19,9
4	{110}	4	3,965	27,064	14,7
5	{011}	2	3,424	29,207	2,5
6	{01 $\bar{1}$ }	2	3,424	29,207	2,5
7	{111}	4	3,375	45,601	0,7
8	{11 $\bar{1}$ }	4	3,375	45,601	0,7

{200} plaknē (skat. 3.13. att. A) galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites starp O2 un O3. {201} plaknē (skat. 3.13. att. B) arī galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites starp O2 un O3, taču molekula ir citādāk vērsta nekā {200} plaknē. {110} plaknē (skat. 3.13. att. C) galvenais mijiedarbību veids ir  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības starp benzola gredzeniem.



3.13. att. 3OHBA II formas plaknes

A – {200}; B – {201}; C – {110}

### 3.7. Molekulārās dinamikas simulācijas

Kopā tika veiktas 83 MD simulācijas, taču par analizējamām tika atzītas 54, jo bija tādi kristāli, kas šķīda konkrētajos šķīdinātajos. *Simulācijas kastes* skatīt 3. pielikumā.

### *3-hidroksibenzoskābe*

#### I forma {011}

Tika veiktas 12 MD simulācijas templātu atlasei tālākām simulācijām. 3OHBA {011} virsma MeOH šķīdā, tāpēc tās tālāk netika analizētas. 1,4-dioksānā glicīns un laktoze veidoja lielus savstarpējus klāsterus, kas varētu ietekmēt sorbciju. Šī iemesla dēļ šie abi templāti netika izmantoti tālākās simulācijās (arī eksperimentāli šādi templāti šajā šķīdinātājā nešķīstu, līdz ar to nespētu sorbēties uz apskatīto benzoskābju kristālu virsmas). Visās simulācijās ar laiku kristāls nedaudz šķīst, bet šķīdība nav lielāka par 10% (kas faktiski sakrīt ar to, ka 1,4-dioksānā 3OHBA eksperimentālā šķīdība arī nav ignorējams lielums). Tai pat laikā šķīdība būtiski neietekmē kristāliskuma pakāpi. Visvairāk kristāls šķīst *trans*-stilbēna klātienē, ko apstiprina izmaiņas kristāla struktūrā un šķīdumā esošo 3OHBA monomēru skaitā. Visi templāti šķīdumā visbiežāk pastāv monomēru vai dimēru veidā, izņemot jau minētos - glicīnu un laktozi. Glicīnam un laktozei arī monomēru analīzē uzrādās, ka tiek veidoti lielāki klāsteri un šķīdumā atrodas maz monomēru. Urīnvielai pēc sadalījuma analīzes ir liela varbūtība veidot arī lielākus klāsterus, taču, aplūkojot simulācijā, šie klāsteri pamatā ir uz kristāla savstarpēji tuvu sorbējušās urīnvielas molekulas. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Pēc visām 3 sorbcijas analīzes pieejām vislabāk udeņraža saites veido un tuvāk nekā 7 Å attālumā (mērot attālumu starp molekulu masas centriem) no kristāliem atrodas urīnviela, taču *para*-aminobenzoskābe sorbējas vissliktāk (skat. 3.14. tab.). Urīnvielas lielo sorbciju parāda arī monomēru skaits, kas nav lielāks par 3 visā simulācijas laikā. Tā veido daudz udeņražu saites ar 3OHBA, iespējams sava mazā izmēra dēļ, piekļūstot kristāla struktūrai labāk nekā lielākas molekulas kā BIS-TRIS, kā arī tās spēcīgāko udeņraža saišu akceptoru īpašību dēļ. Šeit un turpmāk sorbcijas analīzēs tiek izmantoti šādi apzīmējumi:

- $P_{\max}$  – lielākā iespējamā varbūtība udeņraža saišu veidošanai vai esamībai 7 Å tuvumā;
- $N_{\max}$  – maksimālais piedevu molekulu skaits, kas var veidot udeņraža saites vai atrodas attālumā līdz 7 Å.

## 3OHBA I formas {011} virsmas templātu sorbcija 1,4-dioksānā

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	BTR	PAB	STB	URE
1		$P_{\max}$	0,19	0,29		0,14
2	<i>VMD</i> ūdeņraža	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	5	3	-	8
3	saišu analīze	$N_{\max}$	13	8		16
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,24	0,32		0,32
5	ūdeņraža saišu	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	9	7	-	16
6	analīze	$N_{\max}$	13	9		18
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,29	0,37	0,19	0,3
8	attālumi starp molekulu centriem	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	5	5	4 un 5	17
9		$N_{\max}$	10	9	11	18

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.15. tab.) urīnviela visvairāk ūdeņraža saites veido ar O1, konkurējot ar 1,4-dioksāna sorbciju (kas vājākas ūdeņraža saites dēļ gaidāma īslaicīgāka). Līdzīgi ir ar BIS-TRIS ūdeņraža saišu veidošanos. *Para*-aminobenzoskābe labāk veido ūdeņraža saites ar O2 (darbojoties kā ūdeņraža saišu donors), nekonkurējot ar 1,4-dioksānu, jo tam nav protona, lai veidotu ūdeņraža saites ar O2. Vissliktāk ūdeņraža saites veidojas BIS-TRIS un *para*-aminobenzoskābei ar O3, kamēr urīnvielai ar O2. Urīnvielai ir lielāka tieksme saistīties ar protonu nekā abām pārējām vielām, tāpēc tā arī labāk sorbējas uz kristāla virsmas, taču tas varētu arī liecināt par iespējamo kokristāla veidošanos, ne tikai sorbciju, jo saistās gandrīz visas urīnvielas molekulas.

## Templātu ūdeņražu saišu veidošanās iespējamība ar 3OHBA molekulu dažādiem atomiem uz I formas {011} virsmas 1,4-dioksānā

Nr.p.k.	Raksturlielumi	BTR	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1	0,26	0,5	0,26
2	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O1	3	2	3
3	$N_{\max}$	9	4	10
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2	0,34	0,37	0,28
5	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O2	2	2	2
6	$N_{\max}$	7	6	8
7	$P_{\max}$ H saitēm ar O3	0,48	0,68	0,22
8	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O3	1	1	2
9	$N_{\max}$	5	4	9

1,4-dioksāns BIS-TRIS, *para*-aminobenzoskābes un urīnvielas gadījumā vienādā apmērā saistās ar 3OHBA kristāliem, taču *trans*-stilbēna gadījumā šādas saistības novērojamas vairāk, jo *trans*-stilbēns nekonkurē ar šķīdinātāja saistību ar O1 un O3. 1,4-dioksāns vislabāk saistās ar O1 visos gadījumos.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika, kas skatīts pēc molekulu masas centru attālumiem līdz 7 Å, visilgāk sorbējas urīnviela, bet sliktāk *trans*-stilbēns un *para*-aminobenzoskābe (skat. 3.16. tab.). Iespējams *trans*-stilbēnam bija jāņem lielāks attālums starp centriem šajā analīzē. Urīnvielai puse no *simulācijas kastē* esošajām molekulām sorbējas vairāk kā 75% no visas simulācijas laika, bet pārējās sorbējas 51 - 75% laika.

3.16. tabula

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem 3OHBA I formas {011} kristāla virsmas 1,4-dioksānā**

Nr.p.k.	Raksturlielums	BTR	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 0 - 25 ns	13	14	15	0
2	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 26 - 50 ns	3	1	2	0
3	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 51 - 75 ns	0	1	0	8
4	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 76 - 100 ns	2	2	1	8

3OHBA I formas {011} morfoloģijas ietekmēšanai pēc veiktajām MD simulācijām potenciālākā 1,4-dioksānā ir urīnviela, jo veido spēcīgas ūdeņraža saites ar 3OHBA. *Trans*-stilbēns, kas veido tikai  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības atšķirībā no pārējiem templātiem, šajā virsmā sorbējas vismazāko laiku, tāpēc nebūs potenciāls templāts morfoloģijas ietekmēšanai, lai gan pēc masas centru analīzes tā sorbcija notiek labāk kā *para*-aminobenzoskābei. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.

#### I forma {020}

Tika veiktas 5 MD simulācijas ar I formas {020} virsmu. Ar MeOH šajā gadījumā tika veikta simulācija ar BIS-TRIS, lai pārbaudītu virsmas šķīdību, jo {011} virsma šajā šķīdinātājā šķīda. Arī šeit MeOH tā šķīda, tāpēc netika veidotas simulācijas ar pārējiem templātiem. Atšķirībā no {011} virsmas, {020} virsma 1,4-dioksānā nešķīst vispār un neizmainās arī tās kristāliskuma rādītājs. Piedevas visbiežāk veido savstarpējus dimērus, izņemot urīnvielu, kas var veidot līdz pat tetramēriem. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Ir novērojamas lielas atšķirības starp I formas {011} un {020} virsmu sorbcijām (skat. 3.17. tab.). Uz {020} virsmas vislabāk sorbējas *para*-aminobenzoskābe, bet vissliktāk urīnviela, kas ir pilnīgi pretējs rezultāts {011} virsmai. *Trans*-stilbēns sorbējas vēl sliktāk nekā urīnviela.

Uz šīs virsmas labāk sorbējas templāti, kam ir gan ūdeņraža saišu, gan  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbību iespējamība, kāda ir *para*-aminobenzoskābei.

3.17. tabula

**3OHBA I formas {020} virsmas templātu sorbcija 1,4-dioksānā**

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	BTR	PAB	STB	URE
1		$P_{\max}$	0,27	0,31	-	0,45
2	<i>VMD</i> ūdeņraža	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	4	6		2
3	saišu analīze	$N_{\max}$	9	10		4
4		$P_{\max}$	0,65	0,85	-	0,95
5	<i>Plumed</i> ūdeņraža	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	4	5		3
6	saišu analīze	$N_{\max}$	5	6		4
7		$P_{\max}$	0,35	0,35	0,78	0,98
	<i>Plumed</i> attālumi		3	4	2	3
8	starp molekulu	Molekulu skaits ar $P_{\max}$				
9	centriem	$N_{\max}$	5	6	3	4

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.18. tab.), tika secināts, ka piedevas var saistīties tikai ar O1 un O2. Tā kā kristāls nemaina savu struktūru, piedevām nav iespējams piekļūt O3, kas pat virsmas molekulām vērst uz kristāla iekšējo virzienu. Visas piedevas vislabāk saistās ar O1, konkurējot ar 1,4-dioksāna sorbciju. Ja {011} virsmā *para*-aminobenzoskābe vislabāk saistījās ar O2, tad šajā virsmā tā labāk saistās ar O1. Uz {020} virsmas sorbējas summāri mazāk piedevu molekulu nekā uz {011} virsmas.

3.18. tabula

**Templātu ūdeņražu saišu veidošanās iespējamība ar 3OHBA molekulu dažādiem atomiem uz I formas {020} virsmas 1,4-dioksānā**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	BTR	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1	0,31	0,37	0,45
2	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O1	3	4	2
3	$N_{\max}$	8	7	4
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2	0,45	0,45	0,95
5	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O2	2	3	1
6	$N_{\max}$	4	4	2

Novērojamas arī atšķirības šķīdinātāja saistībā ar virsmu. Arī šajā gadījumā šķīdinātājs vienādi saistās BIS-TRIS, *para*-aminobenzoskābes un urīnvielas klātienē, bet *trans*-stilbēna klātienē saistība notiek mazākā mērā.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika, kas skatīts pēc molekulu masas centru attālumiem līdz 7 Å, visilgāk sorbējas *para*-aminobenzoskābe, bet vismazāk *trans*-stilbēns un urīnviela

(skat. 3.19. tab.). Šajā virsmā kontaktā nonāk mazāk molekulas un kopumā sorbējas mazāku laiku. Visām piedevām ir 1-2 molekulas, kas sorbējas vairāk nekā 75% no simulācijas laika. *Trans*-stilbēnam un urīnvielai dažas molekulas pietuvojās kristālam, bet to saskarsmes laiks nebija ilgāks kā 1 ns, tāpēc tās netika pieskaitītas pie kopējā molekulu skaita.

3.19. tabula

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem 3OHBA I formas {020} kristāla virsmas 1,4-dioksānā**

Nr.p.k.	Raksturlielums	BTR	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 1 - 25 ns	1	1	1	1
2	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 26 - 50 ns	2	2	0	0
3	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 51 - 75 ns	0	2	0	0
4	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 76 - 100 ns	2	1	1	2

3OHBA I formas {020} morfoloģijas ietekmēšanai pēc veiktajām MD simulācijām potenciālākā 1,4-dioksānā ir *para*-aminobenoskābe, kas veido gan ūdeņraža saites, gan  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības. Templāti, kas iedarbojas tikai ar 1 no apskatītajiem mijiedarbību veidiem, sorbējas maz.

Lai ietekmētu 3OHBA I formu lielāko skaldņu virsmu morfoloģiju 1,4-dioksānā, var izmantot 2 templātus. Ar urīnvielu tiks ietekmēta {011} virsma, bet ar *para*-aminobenzoskābi {020} virsmu. Abas vielas darbojas selektīvi katrā virsmā. Ja urīnviela labi sorbējas uz {011}, tad uz {020} sorbējas sliktāk. Pretēja situācija ir ar *para*-aminobenzoskābi. BIS-TRIS un *trans*-stilbēns nebūs selektīvi morfoloģijas ietekmētāji, jo sorbējas līdzīgi abās virsmās. Līdz ar to varētu gaidīt, ka urīnvielas klātienē palēninās {011} augšana, kamēr *para*-aminobenzoskābes klātienē {020} augšanu, pieņemot, ka sorbcijas rezultātā tiks inhibēts virsmas augšanas ātrums.

## II forma {110}

Tika veiktas 8 MD simulācijas. Atšķirībā no I formas abām virsmām, II formas kristāli daudz mazākā mērā šķīda MeOH. II formas {110} virsma vairāk šķīda 1,4-dioksānā nekā MeOH, taču simulācijas laikā netika zaudēts vairāk kā 10% no kristāla molekulām. Šķīdības ietekme novērojama arī izmaiņās kristāliskajā struktūrā – kristāliskuma pakāpe sākotnēji krītas, taču vēlāk palika konstanta. 1,4-dioksānā visvairāk kristāls šķīst BIS-TRIS klātienē. MeOH molekulu skaits kristālā samazinās ne vairāk par 5%, atkarībā no piedevas. Kristāliskuma pakāpē MeOH klātienē būtisku izmaiņu nav nevienam kristālam. Arī MeOH gadījumā BIS-TRIS piedeva veicinājusi vislielāko kristāla šķīšanu, salīdzinot ar pārējām piedevām. Visos 8

gadījumos piedevas visbiežāk pastāv monomēru vai dimēru veidā. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Pēc visām 3 sorbcijas analīzēm 1,4-dioksānā vislabāk udeņraža saites veido un atrodas tuvāk nekā 7 Å attālumā (mērot attālumu starp molekulu masas centriem) no kristāliem atrodas urīnviela, bet MeOH BIS-TRIS (skat. 3.20. tab.). Vissliktāk 1,4-dioksānā sorbējas *para*-aminobenzoskābe, bet MeOH urīnviela. MeOH pēc vienīgā izmantojamā analīzes rīk - attālumiem starp molekulu centriem - labi sorbējas arī *trans*-stilbēns. Salīdzinot abus šķīdinātājus, ir vērojama izteikta atšķirība piedevu sorbcijā. Urīnviela MeOH sorbējas sliktāk nekā 1,4-dioksānā. To varētu izskaidrot tas, ka urīnviela izteikti mijiedarbojas ar MeOH, veidojot savstarpējas udeņraža saites, kas nav iespējamās 1,4-dioksāna gadījumā. BIS-TRIS un *para*-aminobenzoskābe MeOH sorbējas līdzīgi, BIS-TRIS skaitliskajos rādītājos dodot nedaudz lielākas vērtības. 1,4-dioksānā šāda kopīgā iezīme gan nav novērojama.

3.20. tabula

### 3OHBA II formas {110} virsmas templātu sorbcija

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	1,4-dioksāns				MeOH			
			BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	<i>VMD</i>	$P_{\max}$	0,21	0,27		0,17	0,3	0,37		0,48
	udeņraža	Molekulu skaits								
2	saišu	ar $P_{\max}$	3	2	-	7	2	2	-	1
3	analīze	$N_{\max}$	11	9		15	7	7		6
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,16	0,175		0,27	0,22	0,2		0,23
	udeņraža	Molekulu skaits								
5	saišu	ar $P_{\max}$	10	6	-	14	7	5	-	4
6	analīze	$N_{\max}$	16	12		18	12	12		9
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,16	0,2	0,23	0,23	0,23	0,2	0,24	0,21
	attālumi	Molekulu skaits								
8	starp	ar $P_{\max}$	8	6	6	16	8	6	8	4
	molekulu									
9	centriem	$N_{\max}$	16	12	12	18	13	13	14	11

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* udeņraža saišu analīzi (skat. 3.21. tab.) 1,4-dioksānā piedevas veido udeņraža saites galvenokārt ar O3, izņemot *para*-aminobenzoskābi, kas vienādā daudzumā veido udeņraža saites ar O1 un O2, bet sliktāk ar O3. BIS-TRIS un urīnviela veido maz udeņraža saišu ar O1. Arī MeOH piedevas vislabāk sorbējas uz O3. MeOH *para*-aminobenzoskābe vislabāk sorbējas uz O3. Atšķirības rezultātos ir izskaidrojamas ar šķīdinātāja saistību ar 3OHBA un arī pašu templātu.

**Templātu ūdeņražu saišu veidošanās iespējamība ar 3OHBA molekulu dažādiem atomiem  
uz II formas {110} virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	1,4-dioksāns			MeOH		
		BTR	PAB	URE	BTR	PAB	URE
1	P <sub>max</sub> H saitēm ar O1	0,5	0,48	0,5	0,78	0,82	0,9
	Molekulu skaits ar P <sub>max</sub>	1	1	1	1	1	1
2	uz O1						
3	N <sub>max</sub>	5	5	5	3	3	3
4	P <sub>max</sub> H saitēm ar O2	0,45	0,48	0,38	0,52	0,62	0,9
	Molekulu skaits ar P <sub>max</sub>	1	1	1	1	1	1
5	uz O2						
6	N <sub>max</sub>	5	5	6	5	4	3
7	P <sub>max</sub> H saitēm ar O3	0,33	0,57	0,23	0,52	0,55	0,58
	Molekulu skaits ar P <sub>max</sub>	2	1	5	1	1	1
8	uz O3						
9	N <sub>max</sub>	7	4	11	4	4	4

1,4-dioksāns visvairāk saistās ar 3OHBA kristālu BIS-TRIS un *trans*-stilbēna klātienē, bet sliktāk *para*-aminobenzoskābes un urīnvielas klātienē. MeOH ar kristālu saistās aptuveni vienādā apmērā visās MD simulācijās.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika, kas skatīts pēc molekulu masas centru attālumiem līdz 7 Å, visilgāk 1,4-dioksānā sorbējas urīnviela, kas sakrīt arī ar lielāko sorbcijas iespējamību iepriekšējās analīzēs (skat. 3.22. tab.). Urīnvielas gadījumā vairāk kā puse no simulācijā ievietotajām molekulām atrodas uz kristāla virsmas vairāk kā 75% no simulācijas laika, bet vairāk kā 50-75 % laiku pie kristāla pavada 17 no 18 molekulām. 1,4-dioksānā vismazāk laiku kristāla tuvumā pavada *para*-aminobenzoskābe, kurai arī bija vissliktākie sorbcijas rādītāji iepriekš aprakstītajās analīzēs. MeOH gadījumā vismazāko laiku kristāla virsmas tuvumā pavada urīnviela. BIS-TRIS un *trans*-stilbēns uz 3OHBA II formas {110} virsmas ir sorbēties aptuveni vienādu laiku.

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem uz 3OHBA II formas  
{110} kristāla virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielums	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 0 - 25 ns	0	11	6	0	1	6	1	16
2	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 26 - 50 ns	16	6	12	1	15	11	15	2
3	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 51 - 75 ns	2	1	0	7	2	1	2	0
4	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 76 - 100 ns	0	0	0	10	0	0	0	0

3OHBA II formas {110} morfoloģijas ietekmēšanai pēc veiktajām MD simulācijām potenciālākā 1,4-dioksānā ir urīnviela, bet MeOH visi izmantotie templāti, izņemot urīnvielu, dod gandrīz vienādu rezultātu. Lielākas priekšrocības MeOH ir BIS-TRIS. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.

### II forma {200}

Tika veiktas 8 MD simulācijas 3OHBA II formas {200} virsmai. Arī II formas {200} virsma nešķīst MeOH, bet nedaudz šķīst 1,4-dioksānā, taču nošķīdušo molekulu daudzums nepārsniedz 5%. 1,4-dioksānā virsma vismazāk šķīst urīnvielas klātbūtnē. Novērojamas tikai nebūtiskas kristāliskuma pakāpes izmaiņas. Templāta molekulas pārsvarā eksistē monomēru un dimēru formā, taču urīnviela veido arī lielākus klāsterus, kas gan novietoti uz kristāla virsmas. MeOH *para*-aminobenzoskābes klātienē kristāliskuma pakāpē novērojamas izmaiņas, lai gan neviena no 3OHBA molekulām neatdalījās no kristāla struktūras. MeOH visas piedevas pārsvarā eksistē monomēru veidā. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Sorbcijas analīzēs ir dažādās izmantotās pieejas sniedz atšķirīgus rezultātus. Pēc *VMD* un *Plumed* ūdeņraža saišu analīzēm 1,4-dioksānā vislabāk ar kristālu saistās BIS-TRIS, taču pēc *Plumed* attālumiem starp masas centriem vislabāk saistās urīnviela (skat. 3.23. tab.). Pēc apskates simulācijas apskates *VMD* tika konstatēts, ka urīnviela simulācijā atrodas tuvu

3OHBA kristālam, taču mijiedarbojas viena ar otru. Iespējams rezultātu atšķirības parādās tāpēc, ka visās masas centru analīzēs tika izmantots viens un tas pats attālums, nevis katru piedevu – 3OHBA virsmas molekulu saistībai attālumi tika niansēti piemeklēti, kā tas būtu nepieciešams ideālā gadījumā. Šajā gadījumā pie kristāla tuvumā esošām urīnvielas molekulām tika pieskaitītas tās molekulas, kas mijiedarbojas savstarpēji ar citu urīnvielas molekulu. 1,4-dioksānā un MeOH vissliktāk pēc abām ūdeņraža saišu analīzes pieejām saistījās *para*-aminobenzoskābe. 1,4-dioksānā pēc masas centriem vissliktāk saistījās *trans*-stilbēns. MeOH vislabāk visās analīzēs saistījās urīnviela. Pēc masas centru analīzes MeOH pārējās 3 piedevas saistījās vienādi mazā daudzumā.

3.23. tabula

3OHBA II formas {200} virsmas templātu sorbcija

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	1,4-dioksāns				MeOH			
			BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	<i>VMD</i>	$P_{\max}$	0,34	0,85		0,78	0,72	0,95		0,52
	ūdeņraža saišu analīze	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ $N_{\max}$	4	1	-	1	1	1	-	1
2										
3			10	4		4	6	4		7
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,37	0,44		0,58	0,4	0,48		0,24
	ūdeņraža saišu analīze	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ $N_{\max}$	4	3	-	2	2	2	-	4
5										
6			8	5		6	5	4		9
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,62	0,44	0,65	0,46	0,5	0,7	0,76	0,46
	attālumi starp molekulu centriem	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ $N_{\max}$	4	4	1	1	1	1	1	4
8										
9			7	6	4	8	4	4	4	9

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.24. tab.) var novērot, ka visas piedevas slikti saistās ar O1 abos šķīdinātājos, tāpat kā {110} virsmai, lai gan ar I formas abām virsmām O1 veidoja visvairāk ūdeņraža saites. Atšķirības sorbcijā saistāmas ar atšķirībām abu polimorfu kristāliskajā struktūrā. BIS-TRIS abos šķīdinātājos vislabāk veido ūdeņraža saites ar O3. 1,4-dioksānā *para*-aminobenzoskābe aptuveni vienādi slikti saistās ar jebkuru no O atomiem. Urīnvielai 1,4-dioksānā neatšķiras saistība ar O1 un O3 atomiem, kamēr MeOH urīnviela labāk saistās ar O3, bet ar O1 un O2 aptuveni vienādā daudzumā. Arī *para*-aminobenzoskābes saistības apmērā nav būtiskas atšķirības starp visiem 3OHBA O atomiem.

**Templātu ūdeņražu saišu veidošanās iespējamība ar 3OHBA molekulu dažādiem atomiem  
uz II formas {200} virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	1,4-dioksāns			MeOH		
		BTR	PAB	URE	BTR	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1 Molekulu skaits ar $P_{\max}$	0,98	0,99	0,98	1	1	0,99
2	uz O1	1	1	1	1	1	1
3	$N_{\max}$	2	2	4	1	1	2
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2 Molekulu skaits ar $P_{\max}$	0,68	0,98	1	0,85	0,98	0,98
5	uz O2	1	1	1	1	1	1
6	$N_{\max}$	4	2	1	4	2	2
7	$P_{\max}$ H saitēm ar O3 Molekulu skaits ar $P_{\max}$	0,35	0,98	0,9	0,71	0,99	0,52
8	uz O3	4	1	1	1	1	1
9	$N_{\max}$	7	2	4	6	2	7

1,4-dioksāns līdzīgi saistījās visu piedevu klātienē. Visvairāk ūdeņraža saites tas veido ar O3, lai gan {110} virsmā ar abiem O atomiem veidojās aptuveni vienāds daudzums mijiedarbību. Arī MeOH visos piedevu gadījumos saistās aptuveni vienādā daudzumā, izņemot *trans*-stilbēna klātienē, kurā saistība ir nedaudz lielāka, jo tas ar piedevām nekonkurē par ūdeņraža saišu veidošanos. MeOH saistība ar O1 ir mazāka nekā ar O2 un O3.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika 1,4-dioksānā visilgāk sorbcijas BIS-TRIS (skat. 3.25. tab.). Viena molekula saglabājas pie 3OHBA virsmas pat 98% simulācijas laika. *Para*-aminobenzoskābes gadījumā bija novērojamas 4 molekulas, kuru sorbcijas laiks bija < 1 ns. Tā sorbcija ir tik īsa, ka šīs molekulas netika ņemtas vērā. *Trans*-stilbēnam tāda bija 1 molekula. Lai gan urīnvielai 1,4-dioksānā gandrīz visas molekulas atradās kontaktā ar virsmu mazāk kā 25% laika, 1 molekula kontaktu saglabā gandrīz visu simulācijas laiku. Ja BIS-TRIS ar virsmu kontaktā ilgstošāk bija 1,4-dioksānā, tad MeOH situācija ir citādāka – 3 molekulas bija kontaktā, kas mazāks par 1 ns jeb 1% simulācijas laika. MeOH visilgākais sorbcijas laiks bija urīnvielai, bet vismazākais – *trans*-stilbēnam.

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem uz 3OHBA II formas  
{200} kristāla virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielums	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 1 - 25 ns	9	4	10	11	6	12	12	5
2	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 26 - 50 ns	0	1	1	0	3	0	0	5
3	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 51 - 75 ns	2	3	0	0	0	0	0	2
4	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 76 - 100 ns	1	0	0	1	0	0	0	0

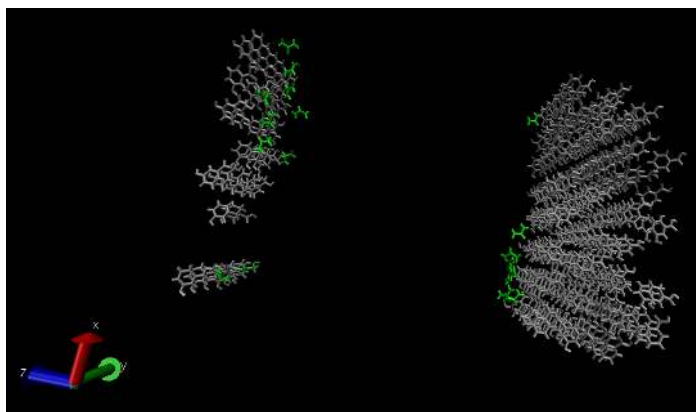
II formas {200} virsmas morfoloģiju vislielākā iespēja 1,4-dioksānā ietekmēt ir BIS-TRIS, bet MeOH – urīnvielai, kas ir pretēji {110} virsmai, uz kuras urīnviela MeOH sorbējās vissliktāk.

### II forma {201}

Tika veiktas 8 MD simulācijas ar 3OHBA II formas {201} virsmu. Tā ir nedaudz līdzīga {200} virsmai, taču ir vērojamas atšķirības nošķelto starpmolekulāro mijiedarbību ziņā. Nevienā no simulācijām kristāls nešķīda, izņemot MeOH *para*-aminobenzoskābes klātienē, kuras laikā atšķēlās 1 3OHBA molekula. Piedevas visbiežāk eksistēja monomēru vai dimēru veidā. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Arī uz šīs virsmas sorbcijas analīžu rezultātos ar izmantotajām metodēm ir vērojamas atšķirības (skat. 3.26. tab.). Pēc visām 3 analīzēm vislabāk 1,4-dioksānā sorbējas urīnviela (skat. 3.14. att.), taču piedeva, kas sorbējas visvājāk mainās. Pēc *VMD* udeņraža saišu analīzes 1,4-dioksānā vissliktāk ar virsmu saistās *para*-aminobenzoskābe. Pēc *Plumed* udeņraža saišu analīzes vissliktāk saistās BIS-TRIS, lai gan pēc *VMD* tam ir ļoti augsti saistības rādītāji. Pēc *Plumed* masas centru analīzes vissliktāk sorbējas *trans*-stilbēns (kas gan iepriekš minētajās 2 metodēs netiek apskatīts). MeOH vairākiem templātiem ir līdzīgi rezultāti. Pēc *VMD* analīzes vislabāk saistās BIS-TRIS, bet sliktāk *para*-aminobenzoskābe. Pēc *Plumed* udeņraža saišu analīzes visi templāti saistās gandrīz identiski. Līdzīga situācija ir novērojama *Plumed* analīzē,

izmantojot masas centru attālumus. Tur vissliktāk sorbējas *trans*-stilbēns, bet pārējie templāti salīdzinoši līdzīgi.



3.14. att. 3OHBA II formas {201} kristāla (pelēkā krāsā) MD simulācijas beigās 1,4-dioksānā ar urīnvielu (zaļā krāsā)

3.26. tabula

3OHBA II formas {201} virsmas templātu sorbcija

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	1,4-dioksāns				MeOH			
			BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	<i>VMD</i>	$P_{\max}$	0,09	0,17	-	0,12	0,33	0,32	-	0,3
	ūdeņraža	Molekulu skaits	5 un 7	6		8	1	2		2
2	saišu	ar $P_{\max}$								
3	analīze	$N_{\max}$	18	14		18	11	8		9
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,28	0,28	-	0,18	0,17	0,15	-	0,19
	ūdeņraža	Molekulu skaits	6	10		16	6	6		5
5	saišu	ar $P_{\max}$								
6	analīze	$N_{\max}$	8	11		18	12	12		12
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,24	0,23	0,48	0,17	0,17	0,23	0,34	0,2
	attālumi	Molekulu skaits	5	3	2	16	4	4	3	5
8	starp	ar $P_{\max}$								
	molekulu									
9	centriem	$N_{\max}$	9	9	4	18	12	10	5	12

Aplūkojot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.27. tab.) var secināt, ka visi templāti vislabāk saistās ar O3, izņemot BIS-TRIS 1,4-dioksānā, kas vislabāk saistās ar O1 un urīnvielu, kas vienādi labi saistās ar O1 un O3. MeOH visas piedevas gandrīz vienādi labi saistās ar O3, bet līdzīgi mazākā apmērā ar O1 un O2.

**Templātu ūdeņraža saišu veidošanās iespējamība ar 3OHBA molekulu dažādiem atomiem  
uz II formas {201} virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	1,4-dioksāns			MeOH		
		BTR	PAB	URE	BTR	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1	0,155	0,4	0,23	0,91	0,9	0,98
	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	2 un 3	2	4	1	1	1
2	uz O1						
3	$N_{\max}$	11	5	11	3	3	2
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2	0,25	0,37	0,47	0,91	0,85	0,98
	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	3	2	1	1	1	1
5	uz O2						
6	$N_{\max}$	8	6	5	3	3	2
7	$P_{\max}$ H saitēm ar O3	0,78	0,25	0,23	0,38	0,34	0,31
	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	1	3	4	1	2	2
8	uz O3						
9	$N_{\max}$	4	9	11	10	8	8

1,4-dioksāns visās simulācijas ar 3OHBA virsmu saistās līdzīgā daudzumā. Vislabāk tas saistās ar O3, izņemot sistēmā ar *para*-aminobenzoskābi un urīnvielu, kur tas līdzīgā daudzumā saistās gan ar O1, gan O3. Arī šajā 3OHBA virsmā ar *trans*-stilbēnu MeOH uz virsmas saistās vislabāk, jo šī piedeva nekonkurē par ūdeņraža saišu veidošanu. MeOH vienādi saistās ar O1 un O2, taču vislabākā saistība ir ar O3.

Pēc piedevu summārā kontakta laika gan 1,4-dioksānā, gan MeOH visilgāk sorbējas urīnviela (skat. 3.28. tab.). BIS-TRIS; *para*-aminobenzoskābei un *trans*-stilbēnam ir novērojamas molekulas, kuru kontakta laiks nepārsniedz 1% no simulācijas laika. BIS-TRIS gadījumā *VMD* analīze rādīja, ka var sorbēties gandrīz visas molekulas, taču pēc summārā kontakta laika novērojams, ka 10 molekulas simulācijas laikā kontaktā ar kristālu tā arī nenonāk. Izmantotais aprēķina kods gan ir ar savām nepilnībām, jo neuzskaita īsus kontakta laika pārrāvumus, ja kādā simulācijas kadrā kontakts ir īslaicīgi pazudis. Lai gan MeOH urīnvielai ir gandrīz līdzīga sorbcija ar citiem templātiem, tā uz kristāla virsmas ir sorbējusies visilgāk.

Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem uz 3OHBA II formas  
{201} kristāla virsmas

Nr.p.k.	Raksturlielums	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 1 - 25 ns	3	3	9	0	14	15	17	5
2	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 26 - 50 ns	1	5	1	3	4	3	1	13
3	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 51 - 75 ns	2	2	0	10	0	0	0	0
4	Piedevu skaits ar kontakta ilgumu 76 - 100 ns	2	0	1	5	0	0	0	0

3OHBA II formas {201} virsmas augšanu 1,4-dioksānā varētu ietekmēt urīnviela. MeOH visi izmantotie templāti, izņemot *trans*-stilbēnu, sorbējas gandrīz vienādi.

Gandrīz visās II formas virsmās urīnviela sorbējas vislabāk un varētu būt potenciāla piedeva morfoloģijas ietekmēšanai. {200} virsmas morfoloģijas ietekmēšanas iespējama būtu arī ar BIS-TRIS. Urīnvielas sevišķi ilgstošais sorbcijas laiks 1,4-dioksānā varētu norādīt uz iespējamību veidot kokristālu, kā tas ir eksperimentāli novērots lielumam citu benzoscābju. Arī I formas morfoloģiju vislabāk ietekmēt varētu ar urīnvielu, tāpēc tai visdrīzāk nevarētu būt izšķirošā ietekme polimorfās formas iznākumā. *Trans*-stilbēns ir vienīgais templāts, kurš visās simulācijās sorbējās ļoti maz, izņemot uz II formas {110} virsmas, kurā galvenais mijiedarbības veids slāņa augšanai ir  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības, tāpēc to varētu izmantot kā potenciālu piedevu II formas {110} virsmas augšanas ietekmēšanai (visticamāk – inhibēšanai) no MeOH.

### 2,6-dimetoksibenzoscābe

#### I forma {011}

Tika veiktas 10 MD simulācijas 2,6MeOBA I formas {011} virsmai. 1,4-dioksānā gandrīz visās simulācijās šķīšana praktiski nenotiek, izņemot urīnvielas klātienē, kur molekulu skaits kristālā samazinās par 4%. Atšķirībā no 3OHBA, 2,6MeOBA simulācijas kastēs ir

mazāks kopējais molekulu skaits, jo tā ir telpiski un atomu skaita ziņā lielāka nekā 3OHBA. Minimālās izmaiņas molekulu skaitā būtiski neietekmē kopējo struktūras kristāliskumu. MeOH {011} virsma šķīst vairāk, bet molekulu zudums nepārsniedz 10%, kā arī neizmaina struktūras relatīvo kristāliskumu. Piedevas pārsvarā eksistē dimēru un monomēru formās. 1,4-dioksānā urīnviela veido lielākus klāsterus, daļa no kuriem ir tuvu esošas molekulas, kas sorbējušās uz kristāla virsmas. MeOH šādu parādību nenovēro. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Pēc visām 3 sorbcijas analīzes pieejām vislabāk 1,4-dioksānā sorbējas urīnviela, taču 2-metil-4-nitrobenzoscābe un *trans*-stilbēns vissliktāk (skat. 3.29. tab.). MeOH vislabāk sorbējas BIS-TRIS, taču ļoti līdzīgi rezultāti tiek iegūti arī *para*-aminobenzoscābei un urīnvielai. Vissliktāk sorbcija MeOH vidē novērojama ar 2-metil-4-nitrobenzoscābi. 2,6MeOBA līdzīgi kā 3OHBA uz savas virsmas var sorbēt gandrīz visas simulācijā ievietotās urīnvielas molekulas.

3.29. tabula

**2,6MeOBA I formas {011} virsmas templātu sorbcija**

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	1,4-dioksāns					MeOH				
			BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE
1	<i>VMD</i>	$P_{\max}$	0,24	0,59	0,28	-	0,24	0,54	0,74	0,62	-	0,6
	ūdeņraža	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	3	1	2	-	4	1	1	1	-	1
2	saišu											
3	analīze	$N_{\max}$	10	4	8		10	5	4	5		4
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,15	0,24	0,33	-	0,24	0,155	0,16	0,19	-	0,22
	ūdeņraža	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	12	4	11	-	15	8	3	5	-	5
5	saišu											
6	analīze	$N_{\max}$	16	9	14		18	13	12	12		12
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,16	0,23	0,25	0,32	0,28	0,16	0,15	0,19	0,28	0,19
	attālumi	Molekulu skaits ar $P_{\max}$	12	4	11	3	17	8	4	6	3	6
8	starp											
9	molekulu centriem	$N_{\max}$	16	9	14	7	18	13	13	13	9	13

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.30. tab.), urīnviela ir vienīgais templāts, kas visvairāk saistās ar O1 gan 1,4-dioksānā, gan MeOH. Pārējie templāti visvairāk abos šķīdinātajos visvairāk saistās ar O2. Visi templāti ļoti slikti veido ūdeņraža saites ar O3 un O4. Veidošanas iespējamība ar šiem atomiem visiem templātiem ir vienāda. Šis rezultāts faktiski ir pašsaprotams, jo metoksi grupas O atoms reti veido stipras ūdeņraža saites.

**Templātu ūdeņraža saišu veidošanās iespējamība ar 2,6MeOBA molekulu dažādiem  
atomiem uz I formas {011} virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	CNB	PAB	URE	BTR	CNB	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1	0,65	0,9	0,65	0,29	0,78	0,88	0,8	0,66
2	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O1	1	1	1	3	1	1	1	1
3	$N_{\max}$	5	3	4	8	4	3	3	4
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2	0,27	0,65	0,36	0,37	0,69	0,8	0,76	0,9
5	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O2	2	1	2	2	1	1	1	1
6	$N_{\max}$	8	4	7	6	4	3	4	3
7	$P_{\max}$ H saitēm ar O3 un O4	0,99	1	0,98	0,97	0,99	1	0,99	0,99
	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O3	1	1	1	1	1	1	1	1
8	un O4								
9	$N_{\max}$	2	1	2	2	2	1	2	2

1,4-dioksāns veido ūdeņraža saites tikai ar O1. Tas vismazāk saistās ar 2,6MeOBA urīnvielas un *para*-aminobenzoskābes klātienē. MeOH visvairāk ar 2,6MeOBA kristālu saistās ar 2-metil-4-nitrobenzoskābes un *para*-aminobenzoskābes klātienē, bet vissliktāk BIS-TRIS klātienē. MeOH vislabāk saistās ar O2 un vissliktāk ar O3, O4 tāpat kā templāti. Šķīdinātāja saistība konkurē ar templātu saistību, ko var redzēt 1,4-dioksānā urīnvielas klātienē, kā arī MeOH BIS-TRIS klātienē.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika, kas skatīts pēc molekulu centru attālumiem līdz 7 Å, visilgāk 1,4-dioksānā sorbējas urīnviela, bet mazāk *trans*-stilbēns (skat. 3.31. tab.). Nedaudz labāk kā *trans*-stilbēns sorbējas 2-metil-4-nitrobenzoskābe. Arī ar 2,6MeOBA līdzīgi kā 3OHBA I formas {011} virsmai, urīnviela veido daudz ilgstošus kontaktus, kas varētu norādīt ne tikai uz sorbciju, bet arī uz iespējamību veidot kokristālu. 15 no 18 urīnvielas molekulām uz 2,6MeOBA virsmas uzturas ilgāk kā 75% no simulācijas laika. Arī BIS-TRIS un *para*-aminobenzoskābe veido vairākus ilgstošus kontaktus. MeOH neviens no templātiem neveido tik ilgstošus kontaktus kā 1,4-dioksānā. MeOH ilgstošāk sorbējas BIS-TRIS, bet mazāk *trans*-stilbēns.

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem uz 2,6MeOBA I formas {011} kristāla virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielums	1,4-dioksāns					MeOH				
		BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE
	Piedevu skaits ar										
1	kontakta ilgumu 0 - 25 ns	7	15	12	17	0	2	14	8	18	3
	Piedevu skaits ar										
2	kontakta ilgumu 26 - 50 ns	1	3	2	1	0	14	4	8	0	15
	Piedevu skaits ar										
3	kontakta ilgumu 51 - 75 ns	5	0	0	0	3	2	0	0	0	0
	Piedevu skaits ar										
4	kontakta ilgumu 76 - 100 ns	5	0	4	0	15	0	0	0	0	0

2,6MeOBA I formas {011} virsmas morfoloģijas ietekmēšanai pēc veiktajām MD simulācijām potenciālākā 1,4-dioksānā ir urīnviela, jo tā veido spēcīgas ūdeņraža saites ar 2,6MeOBA, taču ilgstošā sorbcija varētu liecināt arī par kokristāla veidošanās iespējamību. MeOH potenciālākais ir BIS-TRIS, lai gan arī *para*-aminobenzoskābe un urīnviela sorbcijas gandrīz līdzvērtīgi, taču BIS-TRIS to dara ilgstošāk. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.

#### I forma {101}

Tika veiktas 10 MD simulācijas 2,6MeOBA I formas {101} virsmai. 1,4-dioksānā virsmas nedaudz šķīda, taču no virsmas zaudēto molekulu skaits nepārsniedza 10 un kristāliskuma pakāpe netika būtiski ietekmēta. *Para*-aminobenzoskābes un *trans*-stilbēna piedevas klātienē pašās simulācijas beigās notika visbūtiskākā virsmas šķīšana. Virsma vismazāk šķīda 2-metil-4-nitrobenzoskābes klātienē. Piedevas pārsvarā pastāv monomēru vai dimēru veidā, taču BIS-TRIS veido lielākus klāsterus. MeOH visu piedevu klātienē tika zaudētas līdz 10% no kristāla molekulām, taču kristāliskuma pakāpe būtiski nemainījās, lai gan tika zaudētas pat 11 – 12 molekulas. Piedevas pastāv monomēru vai dimēru veidā. Apkopotos datus par sadalījumu un kristāliskuma pakāpi skatīties 1. pielikumā.

Pēc visām 3 sorbcijas analīzes metodēm 1,4-dioksānā vislabāk sorbējas urīnviela, tāpat kā {011} virsmi, un vissliktāk 2-metil-4-nitrobenzoksābe (skat. 3.32. tab.). MeOH ir novērojami atšķirīgi rezultāti starp datiem, kas iegūti *VMD* un *Plumed* analīzē. Pēc *VMD* visvairāk ar virsmu saistās BIS-TRIS, bet sliktāk 2-metil-4-nitrobenzoksābe, turpretī pēc *Plumed* analīzes rezultāti ir pretēji. Šī atšķirība visdrīzāk ir novērojama tāpēc, ka visi templāti aptuveni vienādā daudzumā saistās ar 2,6MeOBA I formas {101} virsmu un atšķirības ir minimālas. Šo minimālo atšķirību dēļ, mainot analizēšanas pieeju, notika aprakstītā rezultātu mainība.

3.32. tabula

**2,6MeOBA I formas {101} virsmas templātu sorbcija**

Nr.p.k.	Analīzes veids	Raksturlielumi	1,4-dioksāns					MeOH				
			BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE
1	<i>VMD</i>	$P_{\max}$	0,35	0,76	0,45	-	0,23	0,62	0,83	0,68	-	0,62
	ūdeņraža	Molekulu	2	1	1		4 un	1	1	1		1
2	saišu	skaits ar $P_{\max}$					5					
3	analīze	$N_{\max}$	7	3	5		11	5	3	4		4
4	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,175	0,29	0,3	-	0,22	0,24	0,23	0,23	-	0,24
	ūdeņraža	Molekulu	6	3	5		11	4	5	5		5
5	saišu	skaits ar $P_{\max}$										
6	analīze	$N_{\max}$	12	8	11		16	10	12	11		11
7	<i>Plumed</i>	$P_{\max}$	0,175	0,3	0,28	0,3	0,16	0,22	0,19	0,2	0,2	0,21
	attālumi	Molekulu	5	3	5	2	14	5	6	6	6	6
8	starp	skaits ar $P_{\max}$										
9	molekulu centriem	$N_{\max}$	11	7	11	7	18	11	13	13	13	13

Pētot sorbcijas detaļas ar *VMD* ūdeņraža saišu analīzi (skat. 3.33. tab.) 1,4-dioksānā urīnviela visvairāk saistās ar O1, tāpat kā {011} virsmi. Pārējie templāti visvairāk ūdeņraža saites veido ar O2. Urīnviela vairāk izkonkurē šķīdinātāja molekulas, kas spēj saistīties tikai ar O1. MeOH ūdeņraža saišu veidošanās visiem templātiem ar O1 un O2 ir gandrīz vienāda, jo MeOH konkurē par vietām ar visiem O atomiem, izņemot O3 un O4, kas ūdeņraža saites veido ļoti reti.

**Templātu ūdeņražu saišu veidošanās iespējamība ar 2,6MeOBA molekulu dažādiem atomiem uz I formas {101} virsmas**

Nr.p.k.	Raksturlielumi	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	CNB	PAB	URE	BTR	CNB	PAB	URE
1	$P_{\max}$ H saitēm ar O1	0,78	0,9	0,78	0,27	0,78	0,9	0,84	0,72
2	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O1	1	1	1	4	1	1	1	1
3	$N_{\max}$	3	2	4	9	3	2	3	3
4	$P_{\max}$ H saitēm ar O2	0,45	0,82	0,68	0,4	0,78	0,9	0,84	0,86
5	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O2	1	1	1	1	1	1	1	1
6	$N_{\max}$	5	3	4	5	4	2	3	3
7	$P_{\max}$ H saitēm ar O3 un O4	0,99	0,99	0,98	0,97	0,99	0,99	0,99	0,99
8	Molekulu skaits ar $P_{\max}$ uz O3 un O4	1	1	1	1	1	1	1	1
9	$N_{\max}$	2	2	2	2	2	2	2	2

1,4-dioksāns vissliktāk saistās ar 2,6MeOBA urīnvielas klātienē, bet ar pārējiem templātiem saistība ir aptuveni līdzīga. MeOH visu iedevu klātienē vienādi saistās ar O1 un O2 visās sistēmās. Neviena no templātiem būtiski neietekmē MeOH saistību ar kristāla virsmu.

Pēc piedevu sorbcijas summārā laika 1,4-dioksānā visilgāk sorbējas urīnviela, tāpat kā {011} virsmai (skat. 3.34. tab.). Arī šajā gadījumā kontakta laiks ir ļoti ilgs. 4 molekulas sorbējas ilgāk kā 90% simulācijas laika. Kopējā sorbcija gan ir īsāka nekā {011} virsmai, taču arī šeit ir iespējama kokristāla veidošanās. Vismazākais sorbcijas laiks ir 2-metil-4-nitrobenzoscābei, kurai tika novēroti arī viszemākie sorbcijas rezultāti. Lai gan MeOH pēc sorbcijas analīzes minimāli labāka bija 2-metil-4-nitrobenzoscābe, kopējais sorbcijas laiks norāda, ka kontakti ar urīnvielu ir noturīgāki. Vismazākais sorbcijas laiks ir BIS-TRIS, kas sakrīt ar relatīvi sliktāku sorbciju citās *Plumed* analīzēs.

**Piedevu molekulu summārais sorbcijas laiks pēc masu centriem uz 2,6MeOBA I formas {101} kristāla virsmas**

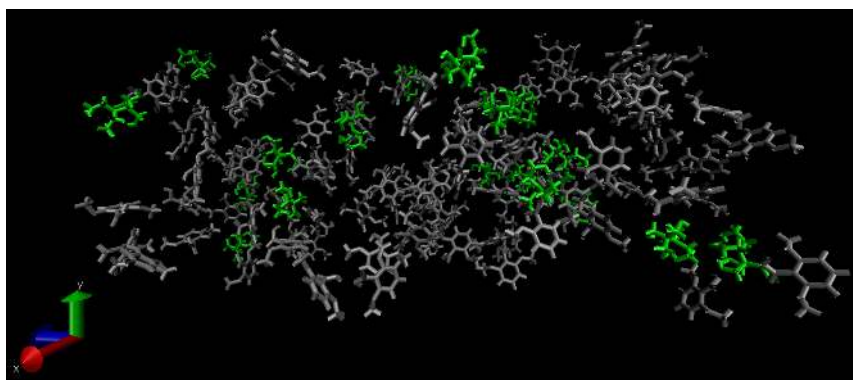
Nr.p.k.	Raksturlielums	1,4-dioksāns					MeOH				
		BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE
1	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 0 - 25 ns	13	18	12	17	0	13	6	4	3	0
2	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 26 - 50 ns	5	0	4	1	1	5	12	14	15	18
3	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 51 - 75 ns	0	0	2	0	13	0	0	0	0	0
4	Piedevu skaits ar kontaktu ilgumu 76 - 100 ns	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0

2,6MeOBA I formas {101} virsmas morfoloģijas ietekmēšanai potenciāli labāka ir urīnviela, taču ilgstošais kontakta laiks var norādīt ne tikai sorbciju, bet arī uz kokristāla veidošanos. MeOH visi templāti sorbējas gandrīz vienādi. Nelielas priekšrocības ir 2-metil-4-nitrobenzoscābei, kam pēc *Plumed* analīzes ir labāki sorbcijas rezultāti par BIS-TRIS. Pēc kontakta laika savukārt MeOH potenciālākā ir urīnviela. Ja 1,4-dioksānā analīžu rezultāti dažādiem templātiem uz abām aplūkotajām virsmām ir dažādi, tad MeOH rezultāti ir līdzīgi, kas liecina par to, ka šajā sistēmā ar pētītajiem templātiem morfoloģiju varēs ietekmēt aptuveni līdzvērtīgi. Lielāka iespējamība, ka morfoloģiju I formas {101} virsmai var ietekmēt urīnviela 1,4-dioksānā, nevis MeOH, jo otrajā gadījumā pats šķīdinātājs labi saistās ar urīnvielu un 2,6MeOBA. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.

2,6MeOBA I formas morfoloģiju varētu ietekmēt ar urīnvielu 1,4-dioksānā, taču nepieciešams pārbaudīt šo sorbcijas simulāciju rezultātus eksperimentāli, jo ilgstošais kontakta laiks ar urīnvielu varētu liecināt par kokristāla veidošanās iespējamību. *Trans*-stilbēns uz abām apskatītajām virsmām sorbējas slikti, jo virsmu augšanu vairāk veicina ūdeņraža saišu veidošanās, nevis  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbības.

### II forma {004}

Tika veiktas 10 MD simulācijas ar 2,6MeOBA II formas {004} virsmu. Visās simulācijās kristāls šķīda abos šķīdinātajos (skat. 3.16. att.). 1,4-dioksānā virsma šķīda pakāpeniski. Visstabilākā virsma tika novērota ar *para*-aminobenzoskābes piedevu, kas sākotnēji saglabāja kristāliskuma pakāpi līdz kristāls sāka šķīst. MeOH virsmas sākotnēji kādu mirkli saglabāja savu kristāliskuma pakāpi, bet tad ļoti strauji to zaudēja. Visstabilākā virsma tika novērota BIS-TRIS un 2-metil-4-nitrobenzoskābes klātienē, kas 1,4-dioksānā izšķīda visātrāk. Tās piedevas, kas 1,4-dioksānā virsmas stabilizē, MeOH darbojas pretēji – šķīdina tās ātrāk kā pārējās piedevas. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.



3.15. att. 2,6MeOBA (pelēkā krāsā) II formas {004} virsmas kristāla simulācijas beigās MeOH ar BIS-TRIS (zaļā krāsā)

### II forma {101}

Tika veiktas 10 MD simulācijas ar 2,6MeOBA II formas {101} virsmu. Arī šajā gadījumā virsma šķīda abos šķīdinātajos. Tāpat kā {004} virsma, arī {101} virsma 1,4-dioksānā šķīda pakāpeniskāk nekā MeOH. {101} virsmai ir zemāka relatīvā kristāliskuma pakāpe nekā {004} virsmai. {101} virsmai nevar novērot izteiktas atšķirības šķīšanas ātrumā starp simulācijās lietotajiem templātiem, jo visās simulācijās kristāliskais stāvoklis sāk izzust aptuveni vienādā laikā. Izmantoto analīžu rezultāti doti 3. pielikumā.

Abu virsmu šķīšana abos šķīdinātajos ar visām piedevām norāda uz II formas zemo stabilitāti, kuru nevar uzlabot ar izmantotajām piedevām, lai gan ir novērojama atšķirība kristāliskuma pakāpes izmaiņu ātrumā starp {004} un {101} virsmām. {004} virsma ir kristāliskāka un neizšķīdusi saglabājas ilgāk.

## SECINĀJUMI

1. 2,6-dimetoksibenzoskābei netika iegūta tīra II forma, kā arī MD simulāciju laikā visas II formas virsmas izšķīda, kas liecina par II formas zemo stabilitāti.
2. 2,6-dimetoksibenzoskābe ar BIS-TRIS veido 2 jaunas cietvielu fāzes, kas, iespējams, ir kokristāli ar dažādām struktūrām.
3. Kristalizējot 2,6-dimetoksibenzoskābi tādos šķīdinātājos kā acetons, 1,4-dioksāns un metanols, maisījumā ar I formu tika iegūta jauna polimorfā forma (III).
4. 3-hidroksibenzoskābes veiktajos eksperimentos ar templātiem neizdevās panākt polimorfā iznākuma kontroli.
5. 3-hidroksibenzoskābes I formas morfoloģijas ietekmēšanai urīnvielai un *para*-aminobenzoskābei MD simulācijās ir noteikts atšķirīgs efekts. {011} virsma varētu tikt inhibēta ar urīnvielu 1,4-dioksānā, bet {020} virsma ar *para*-aminobenzoskābi. Abām piedevām 1,4-dioksānā tika novēroti atšķirīgi sorbcijas rādītāji uz apskatītajām kristāla virsmām.
6. No MD simulācijām noteikts, ka urīnvielai nav gaidāma izšķiroša nozīme 3-hidroksibenzoskābes polimorfo formu iznākumā, jo tā vienlīdz labi sorbējas gan uz I formas {011}, gan II formas {200} un {201} virsmām.
7. No MD simulācijām noteikts, ka *trans*-stilbēnam ir potenciāla iespēja inhibēt 3-hidroksibenzoskābes II formas {110} virsmas veidošanos metanolā, jo tas iesaistās spēcīgās  $\pi$ - $\pi$  mijiedarbībās, kas nepieciešamas šīs skaldnes augšanai.
8. Šķīdinātājiem ir liela ietekme uz izmantoto templātu sorbcijas rādījumiem. 1,4-dioksānā tie apskatītajām piedevām ir atšķirīgi, bet metanolā sorbcijas rādītāji kļūst līdzīgāki. Tas varētu liecināt, ka labāka kontroles iespējamība pār virsmām, kurās galvenais mijiedarbību veids ir ūdeņraža saites, ir 1,4-dioksānā, nevis metanolā.
9. Vislabāk un ilgstošāk uz abu pētāmo vielu virsmām sorbējas urīnviela, ar dažu konkrētu plakņu izņēmumiem. Urīnvielas ilgstošais kontakts ar kristālu papildus varētu liecināt arī par kristalizēšanos jauktas fāzes (kokristāla) veidā, ne tikai par sorbciju šķīdumā.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Hilfiker, R., Ed. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, 1st ed.; Wiley-VCH verlag GmbH & Co: Weinheim, Germany, 2006, 270-290
2. Srirambhatla, V. K.; Guo, R.; Price, S. L.; Florence, A. J. Isomorphous template induced crystallisation: a robust method for the targeted crystallisation of computationally predicted metastable polymorphs. *ChemComm.* **2016**, 52 (46), 7384–7386
3. Kulkarni, S. A.; Weber, C. C.; Myerson, A. S.; Host, J. H. Ter. Self-Association during Heterogeneous Nucleation onto Well-Defined Templates. *Langmuir* **2014**, 30 (41), 12368–12375.
4. López-Mejías Vilmali; Knight, J. L.; Brooks, C. L.; Matzger, A. J. On the Mechanism of Crystalline Polymorph Selection by Polymer Heteronuclei. *Langmuir* **2011**, 27 (12), 7575–7579
5. Clevers, S.; Simon, F.; Sanselme, M.; Dupray, V.; Coquerel, G. Monotropic Transition Mechanism of m-Hydroxybenzoic Acid Investigated by Temperature-Resolved Second Harmonic Generation. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 3697-3704
6. Nordstrom, F. L.; Rasmuson, Å. C. Polymorphism and thermodynamics of m-hydroxybenzoic acid. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 28, 377-384.
7. Svärd, M.; Rasmuson, Å. C. m-Hydroxybenzoic Acid: Quantifying Thermodynamic Stability and Influence of Solvent on the Nucleation of a Polymorphic System. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 1140-1152.
8. He, G.; Wong, A. B. H.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Effects of the rate of supersaturation generation on polymorphic crystallization of m-hydroxybenzoic acid and o-aminobenzoic acid. *J. Cryst. Growth* **2011**, 314(1), 220–226.
9. Nordström, F. L.; Svärd, M.; Malmberg, B.; Rasmuson, Å. C. Influence of Solution Thermal and Structural History on the Nucleation of m-Hydroxybenzoic Acid Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12(9), 4340–4348.
10. Liu, J.; Svärd, M.; Rasmuson, Å. C. Influence of Agitation and Fluid Shear on Nucleation of m-Hydroxybenzoic Acid Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 5521-5531.
11. Gadade, D. D.; Pekamwar, S. S. Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development. *Adv. Pharm. Bull.* **2016**, 6 (4), 479–494.

12. Brittain, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*, 2nd ed.; Informa Healthcare: New York, 2009; Vol. 192.
13. Stahly, G. P. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals. *Cryst. Growth Des* **2007**, *7* (6), 1007–1026
14. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Polito, M. Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms. *Struct. Bond.* **2009**, *132*, 25–50.
15. Barsky, I.; Bernstein, J.; Stephens, P. W.; Stone, K. H. The Study of the Polymorphic System of 2-Chloro-4-Nitrobenzoic Acid. *New J. Chem.* **2008**, *32* (10), 1747–1753.
16. Grepioni, F. Themed issue: Polymorphism and crystal forms. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1657-1658.
17. Grebenkemper J., *Powder X-ray Diffraction* [tiešsaiste]. <https://chem.libretexts.org/> (skatīts 15.09.2019.).
18. Actiņš A. Rentgenmetodes ķīmijā. Lekciju konspekts. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga.
19. Ku Leuven. Institute for Nuclear and Radiation Physics. *X-ray diffraction – Bruker D8 Discover*. [tiešsaiste] <https://www.kuleuven.be/english/> (skatīts 16.09.2019.).
20. Kramer, H.J.M.; van Rosmalen, G.M., Crystallization. In: *Encyclopedia of Separation Science*; Wilson, I. D., Ed.; Academic Press, Cambridge, 2000, 64-84.
21. Thallapally, P. K.; Jetti, R. K. R.; Katz, A. K.; Carrell, H. L.; Singh, K.; Lahiri, K.; Kotha, S.; Boese, R.; Desiraju, G. R. Polymorphism of 1,3,5-Trinitrobenzene Induced by a Trisindane Additive. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (9), 1149–1155.
22. Aitipamula, S.; Nangia, A. Polymorphism: Fundamentals and Applications. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Steed, J. W.; Gale P.A, Ed.; Wiley, New Jersey, 2012, 2957-2974
23. Mangin, D.; Puel, F.; Veessler, S. Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (6), 1241–1253
24. Sangwal, K. Morphology and Size Distribution of Crystals In *Additives and Crystallization Processes: From Fundamentals to Applications*, John Wiley & Sons, 2007, 265 – 276.
25. Mullin, J. W. Crystal Growth In *Crystallization*, 4th ed, Butterworth-Heinemann, 2001, 254-284.

26. Meenan, P. A.; Anderson, S. R.; Klug, D. L. The Influence of Impurities and Solvents on Crystallization In *Handbook of Industrial Crystallization*, 2nd ed, Butterworth-Heinemann, 2002, 67-100.
27. Myerson, A. S. *Molecular Modeling Applications in Crystallization*, Cambridge University Press, 1999.
28. Chadwick, K.; Chen, J.; Santiso, E. E; Trout, B. L. Molecular Modeling Applications in Crystallization In *Handbook of Industrial Crystallization*, 3rd ed. Cambridge University Press, 2019, 136-171.
29. Kitamura, M. Strategy for Control of Crystallization of Polymorphs. *CrystEngComm* **2009**, *11* (6), 949–964.
30. Drugs.com *Carbamazepine Monograph for Professionals* [tiešsaiste] <https://www.drugs.com/> (skatīts 04.10.2019.)
31. Portalone, G. Redetermination of 2,6-dimethoxybenzoic acid. *Acta Cryst.* 2009, *E65*, o327-328.
32. Bryan, R. F.; White, B. H. 2,6-Dimethoxybenzoic acid. *Acta Cryst.* 1982, *B38*, 1016-1018.
33. Portalone, G. A new polymorph of 2,6-dimethoxybenzoic acid. *Acta Cryst.* **2011**, *E67*, o3394-o3395.
34. Semjonova, A. 2-metil-4nitrobenzoscābes kristalizācijas kontroles iespējas. Kurša darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, **2020**.

## **Pateicības**

Izsaku pateicību Raitim Bobrovam par kodiem asociātu izmēra sadalījuma analīzei un darba vadītājam Agrim Bērziņam par palīdzību, konsultācijām un padomiem maģistra darba izstrādes gaitā, kā arī operatīvu pētījuma virziena maiņu, lai taptu šis pētījums.

# PIELIKUMS

## 1. pielikums. MD simulāciju dati

1. tabula

### MD simulāciju raksturlielumi

Nr.p.k.	Pētāmā viela	Virsmā, N <sub>viela</sub>	Templāts	1,4-dioksāns		MeOH	
				N <sub>additive</sub>	N <sub>solvent</sub>	N <sub>additive</sub>	N <sub>solvent</sub>
1	3OHBA	I forma 011, N = 168	URE	18	422	18	989
2			PAB		405		950
3			GLI		412		969
4			LAC		374		892
5			BTR		393		916
6			STB		379		952
7		I forma 020, N = 252	URE	18	452	-	
8			BTR		422	18	985
9			STB		421	-	
10			PAB		436	-	
11		II forma 200, N = 189	URE	12	339	12	846
12			BTR		328		820
13			STB		315		831
14			PAB		322		829
15		II forma 201, N = 192	URE	18	463	18	1083
16			BTR		432		1031
17			STB		431		1052
18			PAB		447		1072
19		II forma, N = 162	URE	18	412	18	1003
20			BTR		388		940
21			STB		383		969
22			PAB		399		981
23	2,6MeOBA	I forma 011, N = 104	URE	18	372	18	891
24			BTR		350		823
25			STB		333		832
26			PAB		360		874
27			CNB		355		883
28		I forma 101, N = 84	URE	18	408	18	998
29			BTR		385		952
30			STB		376		955
31			PAB		394		957
32			CNB		392		939

33	2,6MeOBA	II forma 004, N = 96	URE	18	403	18	1011
34			BTR		373		927
35			STB		382		971
36			PAB		393		981
37			CNB		382		954
38		II forma 101, N = 84	URE	18	391	18	985
39			BTR		372		950
40			STB		360		941
41			PAB		383		951
42			CNB		369		959

2. tabula

**3OHBA I formas {011} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm**

**1,4-dioksānā**

Nr.p.k	Parametrs	BTR	GLI	LAC	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	samazinās par 2-3%				samazinās par 8%	samazinās par 5%
2	Kristāliskuma pakāpe	minimāli samazinās	būtiski nemainās				
3	3OHBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P= 0,38; N=2	P=0,9; N=168	P=0,55; N=168	P=0,78; N=168	P=0,3; N=2	P=0,38; N=2
4	3OHBA kristāla varbūtība (N=168)	0,65	0,99	0,83	0,98	0,65	0,62
5	3OHBA monomēru N <sub>max</sub>	5	2	3	2	9	5
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,3; N=2	P=0,17; N=8	P=0,28; N=2	P=0,46; N=1	P=0,46; N=1	P=0,38; N=2
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,19; N=2	P=0,24; N=8	P=0,14; N=7	P=0,25; N=2	P=0,22; N=2	P=0,15; N=2, 14, 15
8	Piedevas monomēru N <sub>max</sub>	15	1	6	18	18	11
9	Piedevas monomēru biežākais daudzums	6	1	2	10	11	3

**3OHBA I formas {020} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm  
1,4-dioksānā**

Nr.p.k	Parametrs	BTR	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	neizmainās			
2	Kristāliskuma pakāpe				
3	3OHBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=1; N=252			
4	3OHBA kristāla varbūtība (N=252)	1			
5	3OHBA monomēru $N_{max}$	0			
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,24; N=2	P=0,42; N=1	P=0,5; N=1	P=0,24; N=2
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,11; N=2	P=0,25; N=2	P=0,25; N=1	P=0,12; N=4
8	Piedevas monomēru $N_{max}$	11	16	18	9
9	Piedevas monomēru biežākais daudzums	4	10	12	4

## 3OHBA II formas {110} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm

Nr.p.k	Parametrs	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	samazinās par 10%	samazinās par 5%	samazinās par 7%	samazinās par 5%	samazinās par 5%	samazinās par 4%	samazinās par 3%	
2	Kristāliskuma pakāpe	pašā sākumā samazinās, tālāk konstants				būtiski nemainās			
3	3OHBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P= 0,33; N=2	P=0,41; N=2	P=0,33; N=2	P=0,38; N=162	P=0,4; N=2	P=0,42; N=2	P=0,38; N=2	P=0,38; N=2
4	3OHBA kristāla varbūtība (N=162)	0,18	0,22	0,24	0,70	0,42	0,29	0,62	0,68
5	3OHBA monomēru $N_{max}$	13	6	12	5	8	7	5	5
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,27; N=2	P=0,52; N=1	P=0,52; N=1	P=0,27; N=2	P=0,42; N=1	P=0,6; N=1	P=0,48; N=1	P=0,65; N=1
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,14; N=2	P=0,27; N=1	P=0,27; N=1	P=0,18; N=2	P=0,23; N=2	P=0,38; N=1	P=0,24; N=2	P=0,44; N=1
8	Piedevas monomēru $N_{max}$	14	18	18	14	18	18	18	18
9	Piedevas monomēru biežākais daudzums	6	12	13	5	10	13	11	16

## 3OHBA II formas {200} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm

Nr.p.k	Parametrs	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	samazinās par 5%	samazinās ar 3%	samazinās par 5%	samazinās par 1%	neizmainās	nešķīst, bet vienā kadrā ir kritums	neizmainās	
2	Kristāliskuma pakāpe	minimāli samazinās	būtiski nemainās	sākumā samazinās, pēc tam konstanta		neizmainās	neizmainās		
3	3OHBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=0,65; N=189	P=1; N=189	P=0,99; N=189	P=1; N=189	P=1; N=189		P=0,55; N=189	
4	3OHBA kristāla varbūtība (N=189)	0,95	1	0,99	1	1			
5	3OHBA monomēru N <sub>max</sub>	3	0	1	1	0		2	
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,23; N=2	P=0,6; N=1	P=0,55; N=1	P=0,38; N=2	P=0,5; N=1	P=0,62; N=1	P=0,52; N=1	P=0,65; N=1
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,17; N=5	P=0,35; N=1	P= 0,29; N=1	P=0,24; N=12	P=0,25; N=1	P=0,38; N=1	P=0,27; N=1	P= 0,44; N=1
8	Piedevas monomēru N <sub>max</sub>	9	12	12	8	12			
9	Pievedas monomēru biežākais daudzums	2	8	8	2	9	10	10	10

## 3OHBA II formas {201} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm

Nr.p.k	Parametrs	1,4-dioksāns				MeOH			
		BTR	PAB	STB	URE	BTR	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	neizmainās				neizmainās			
2	Kristāliskuma pakāpe	neizmainās				neizmainās			
3	3OHBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=1; N=192				P=1; N=192	P=0,64; N=192	P=1; N=192	
4	3OHBA kristāla varbūtība (N=192)	1				1	0,99	1	
5	3OHBA monomēru $N_{\max}$	0				0	1	0	
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=0,3; N=2	P=0,48; N=1	P=0,52; N=1	P=0,32; N=2	P=0,42; N=1	P=0,58; N=1	P=0,5; N=1	P= 0,62; N=1
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,19; N=2	P=0,25; N=2	P=0,27; N=1	P=0,2; N=2	P=0,23; N=2	P=0,35; N=1	P=0,25; N=2	P=0,4; N=1
8	Piedevas monomēru $N_{\max}$	12	18	18	12	18	18	18	18
9	Pievedas monomēru biežākais daudzums	4	9	12	5	9	14	12	15

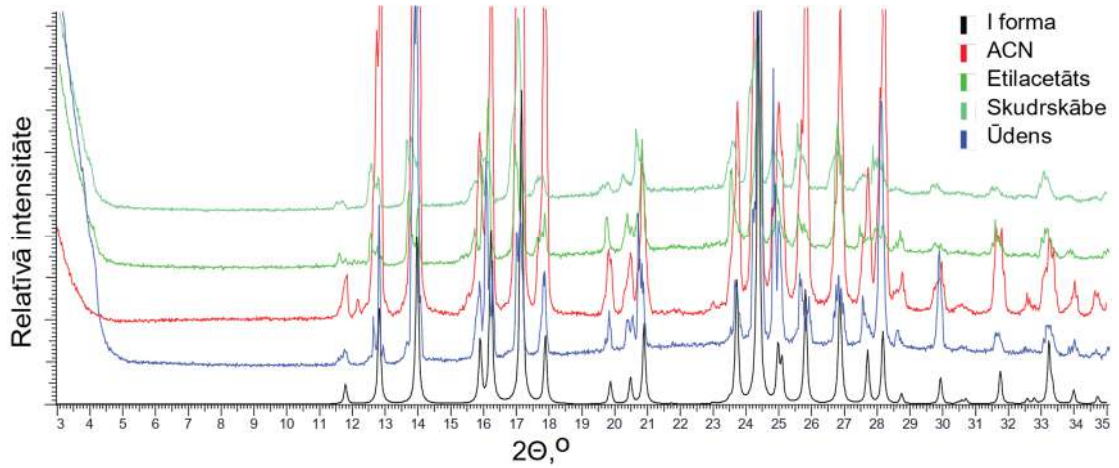
## 2,6MeOBA I formas {011} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm

Nr.p.k	Parametrs	1,4-dioksāns					MeOH					
		BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE	
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	būtiski nemainās					samazinās par 4%	samazinās par 5%	samazinās par 10%		samazinās par 5%	samazinās par 10%
2	Kristāliskuma pakāpe	būtiski nemainās					būtiski nemainās					
3	2,6MeOBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=0,6; N=104	P=0,95; N=104	P=0,99; N=104	P=0,95; N=104	P=0,6; N=104	P=0,38; N=3	P=0,4; N=3	P=0,4; N=3	P=0,42; N=3	P=0,4; N=2	
4	2,6MeOBA kristāla varbūtība (N=104)	0,98	0,98	0,99	0,98	0,90	0,56	0,38	0,40	0,55	0,48	
5	2,6MeOBA monomēru $N_{max}$	2	2	1	2	3	6	11	10	6	9	
6	Piedevas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,25; N= 2	P=0,45; N=1	P=0,48; N=1	P=0,45; N=1	P=0,16; N=2	P=0,38; N=1	P= 0,48; N=1	P=0,6; N=1	P=0,44; N=1	P=0,45; N= 1	
7	Piedevas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,13; N=2	P=0,23; N=2	P=0,23; N=1	P=0,2; N=2 un N=3	P=0,13; N=9 un N=10	P=0,19; N=2	P=0,23; N=2	P=0,33; N=1	P= 0,21; N= 2	P=0,23; N=2	
8	Piedevas monomēru $N_{max}$	10	16	16	17	12	16	18	18	18	18	
9	Pievedas monomēru biežākais daudzums	5	12	11	12	2	8	14	14	12	12	

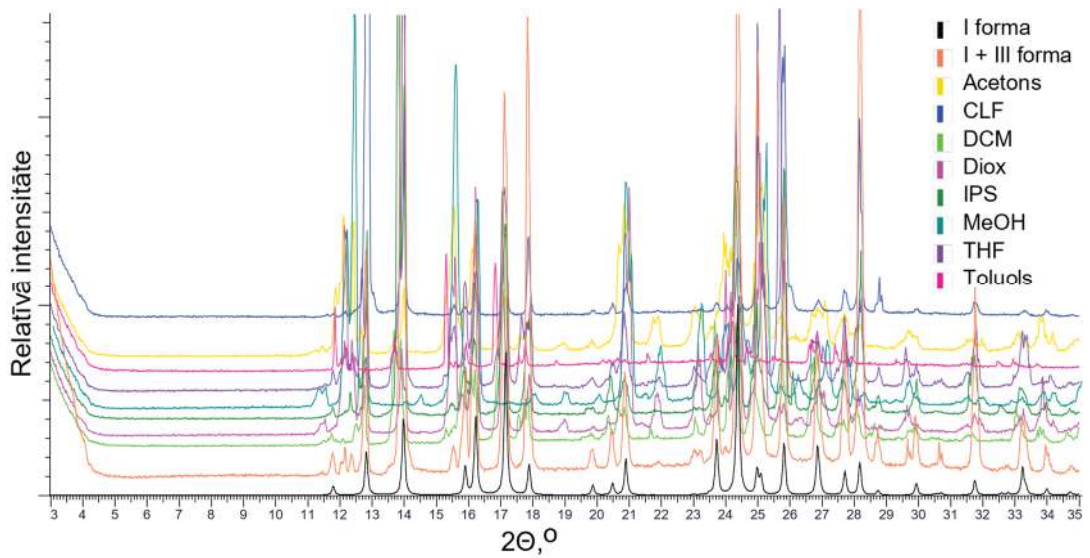
## 2,6MeOBA I formas {101} simulāciju dati par sadalījumiem un kristāliskuma pakāpēm

Nr.p.k	Parametrs	1,4-dioksāns					MeOH				
		BTR	CNB	PAB	STB	URE	BTR	CNB	PAB	STB	URE
1	Molekulu skaita izmaiņa kristālā	samazinās par 10%	samazinās par 5%	beigās strauji par 10%	beigās strauji par 7%	samazinās par 10%	samazinās par 10%				
2	Kristāliskuma pakāpe	būtiski nemainas					būtiski nemainās				
3	2,6MeOBA varbūtīgākais klāsteris; izmērs	P=0,48; N=2	P=0,4; N=2	P=0,4; N=84	P=0,6; N=84	P=0,38; N=2	P=0,48; N=2	P=0,48; N=2	P=0,46; N=2	P=0,48; N=2	P=0,44; N=2
4	2,6MeOBA kristāla varbūtība (N=84)	0,13	0,40	0,70	0,90	0,45	0,125	0,05	0,10	0,025	0,05
5	2,6MeOBA monomēru $N_{max}$	8	5	5	5	6	12	11	12	11	11
6	Pieejas varbūtīgākais klāsteris, izmērs	P=0,22; N=2	P=48; N=1	P=0,48; N=1	P=0,48; N=1	P=0,26; N=2	P=0,44; N=1	P=0,5; N=1	P=0,6; N=1	P=0,48; N=1	P=0,7; N=1
7	Pieejas molekulu lielākais klāsteris, varbūtība	P=0,11; N=12	P=0,24; N=2	P=0,24; N=2	P=0,23; N=1	P=0,12; N=2	P=0,22; N=2	P=0,25; N=2	P=0,38; N=1	P=0,24; N=1	P=0,48; N=1
8	Pieejas monomēru $N_{max}$	10	18	18	18	9	18	18	18	18	18
9	Pieejas monomēru biežākais daudzums	2	11	10	10	3	11	13	16	13	16

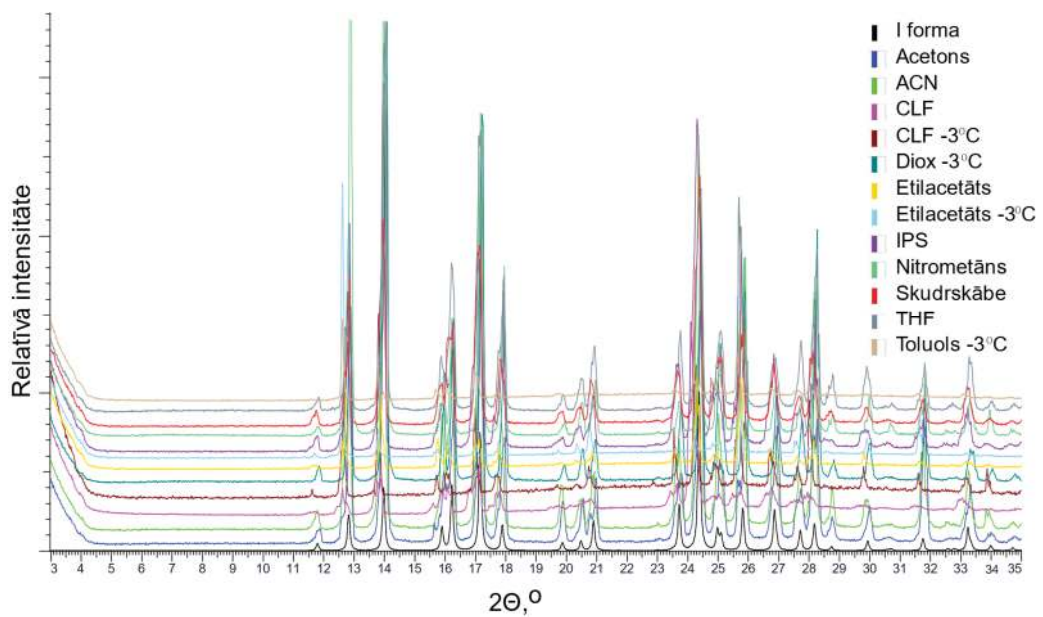
## 2. pielikums. Difraktogrammas



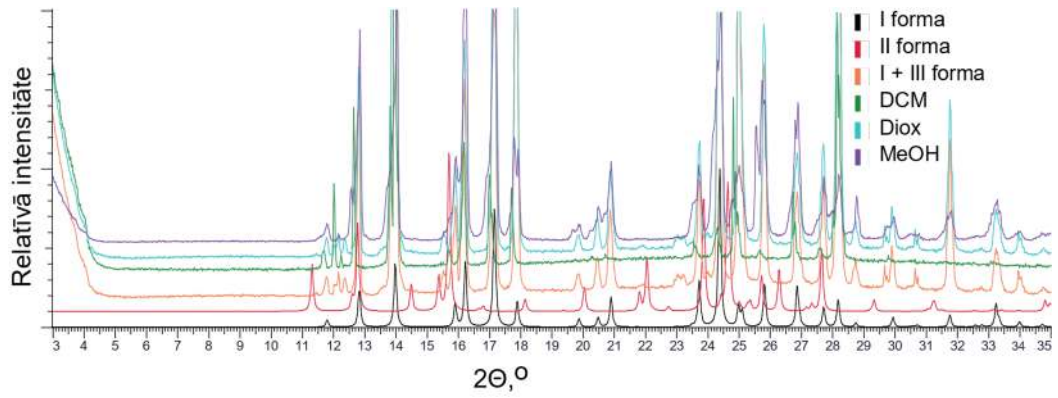
1. att. 2,6MeOBA ietvaicēšanā iegūto I formu rentgendifrakcijas ainas



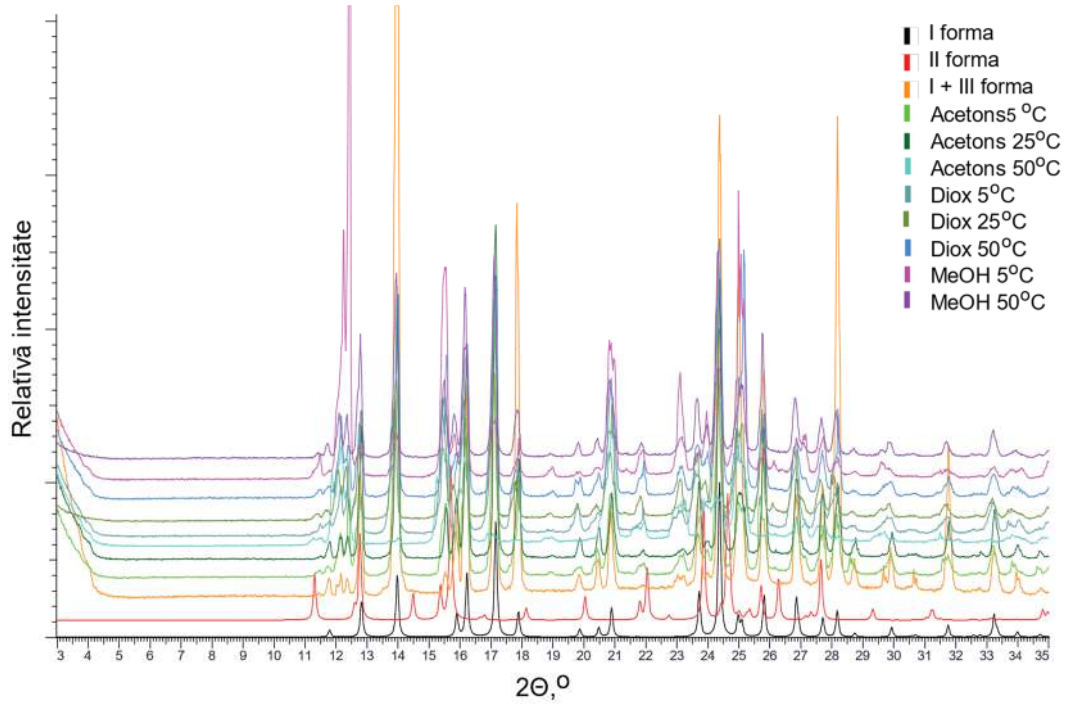
2. att. 2,6MeOBA ietvaicēšanā iegūto I un III formu maisījumu rentgendifrakcijas ainas



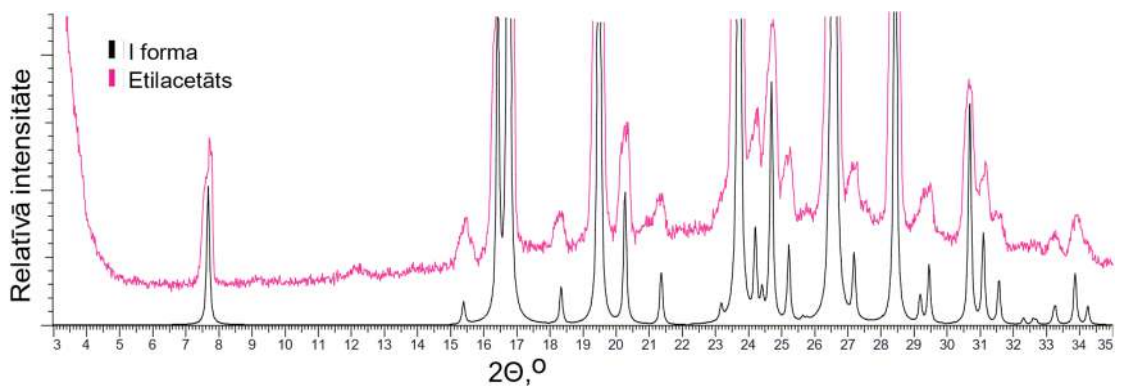
3. att. 2,6MeOBA atdzesēšanā iegūto I formu rentgendifrakcijas ainas



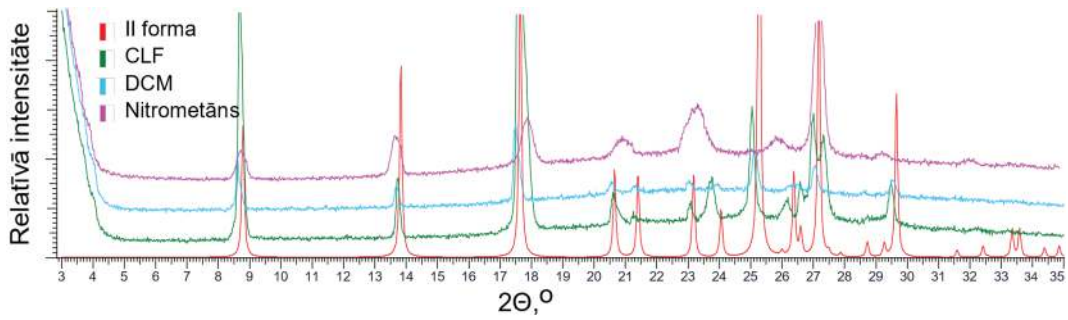
4. att. 2,6MeOBA atdzesēšanā iegūto I un III formu maisījumu rentgendifrakcijas ainas



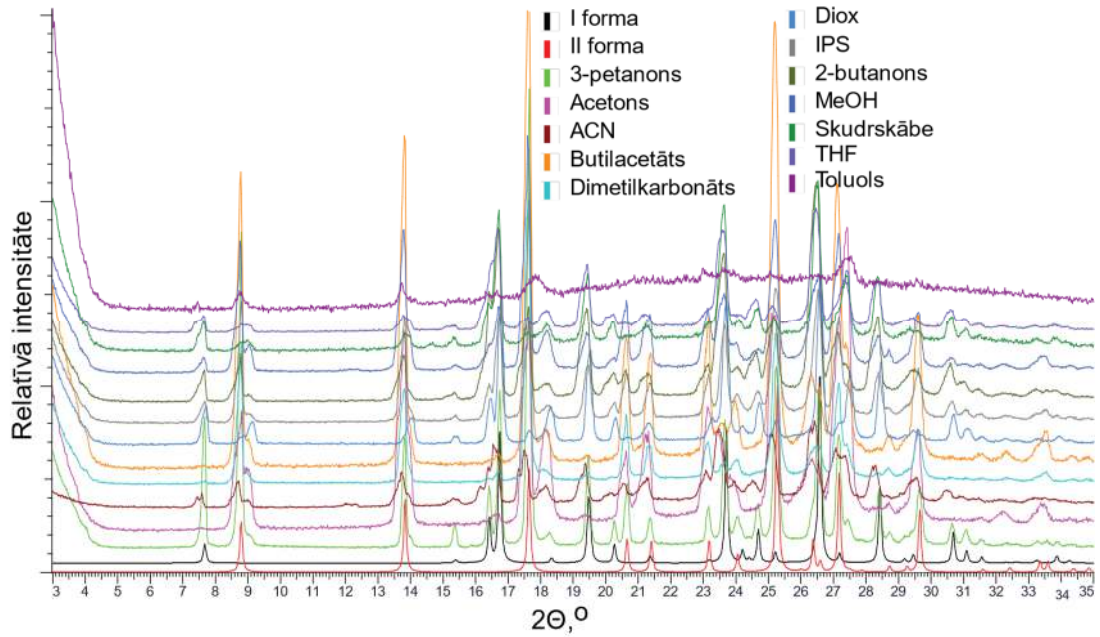
5. att. 2,6MeOBA dažādos apstākļos iegūto formu rentgendifrakcijas ainas



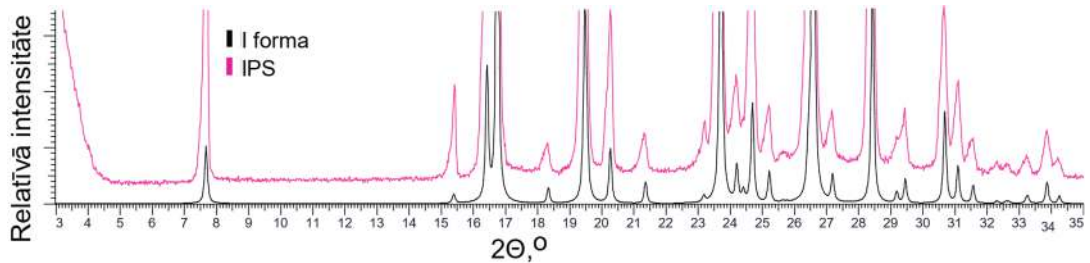
6. att. 3OHBA ietvaicēšanā iegūto I formas rentgendifrakcijas aina



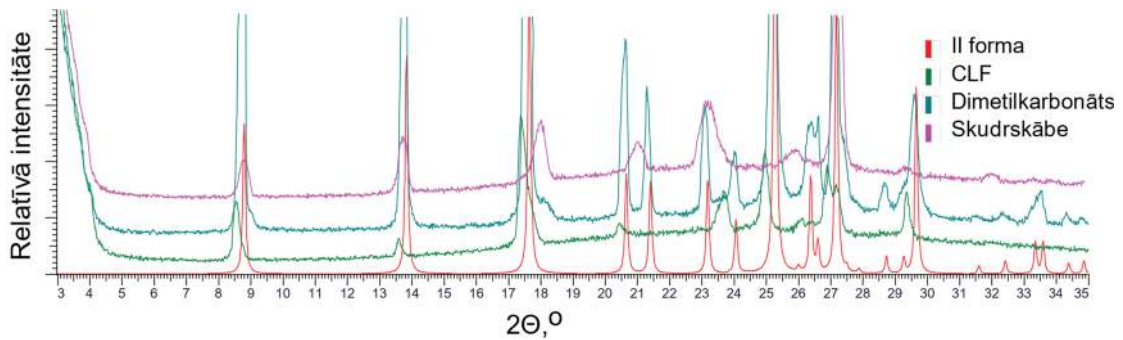
7. att. 3OHBA ietvaicēšanā iegūto II formu rentgendifrakcijas ainas



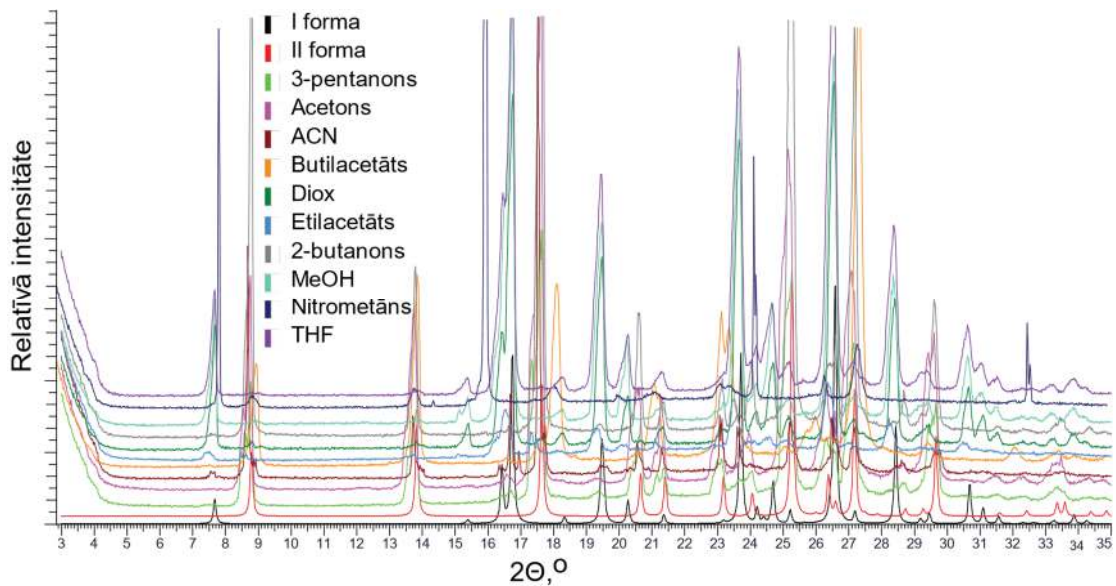
8. att. 3OHBA ietvaicēšanā iegūto formu maisījumu rentgendifrakcijas ainas



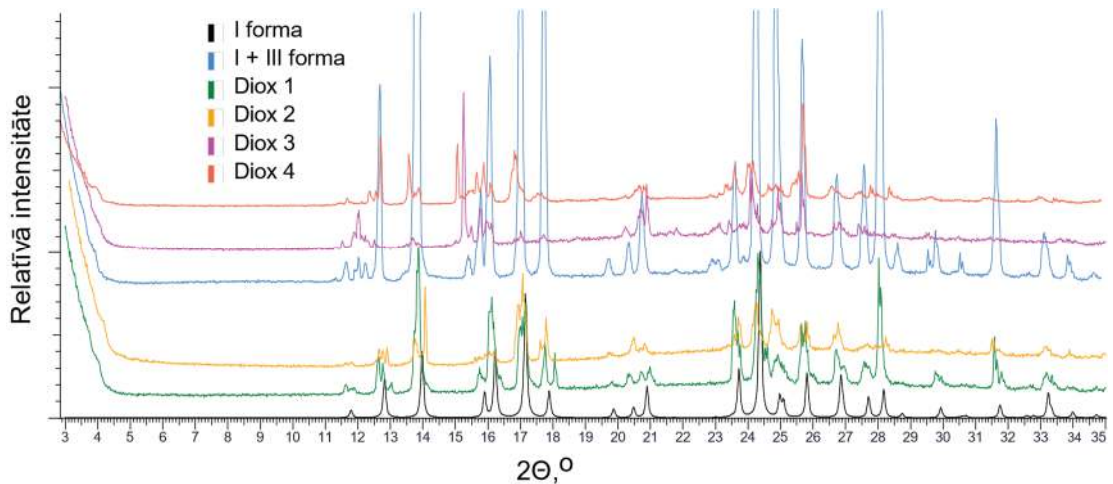
9. att. 3OHBA atdzesēšanā iegūto I formas rentgendifrakcijas aina



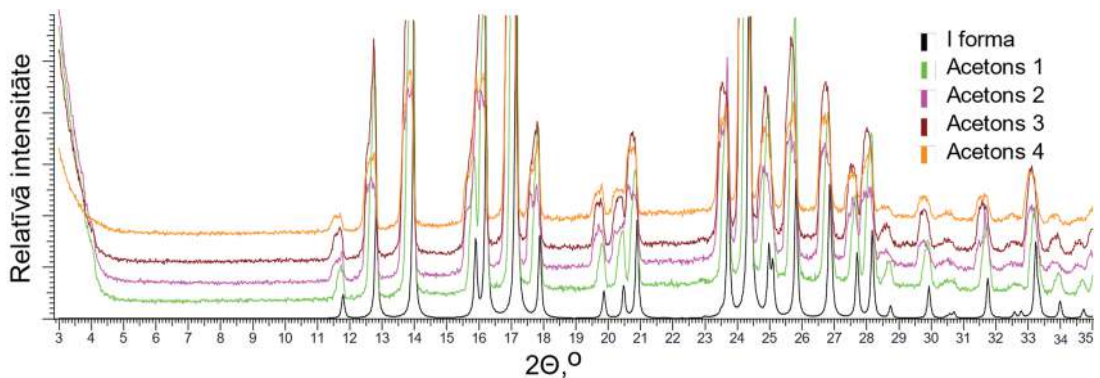
10. att. 3OHBA atdzesēšanā iegūto II formu rentgendifrakcijas ainas



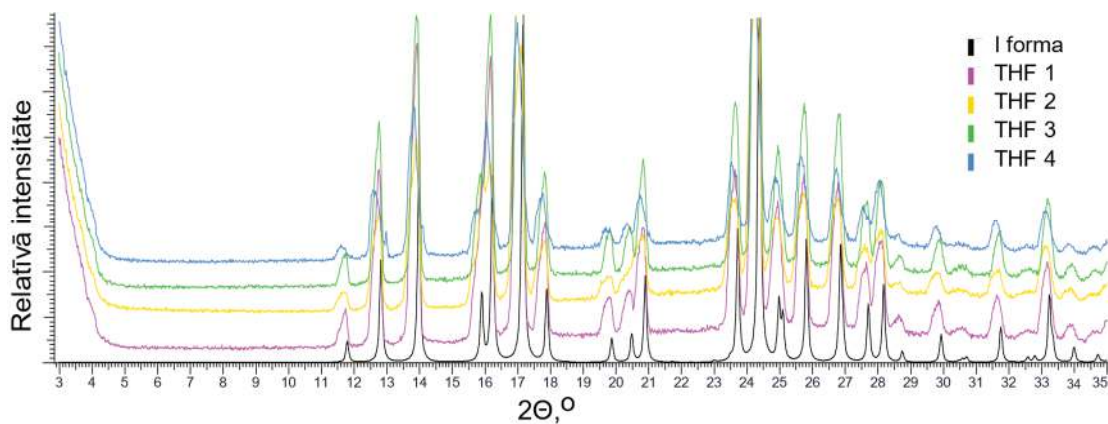
11. att. 3OHBA atdzesēšanā iegūto formu maisījumu rentgendifrakcijas ainās



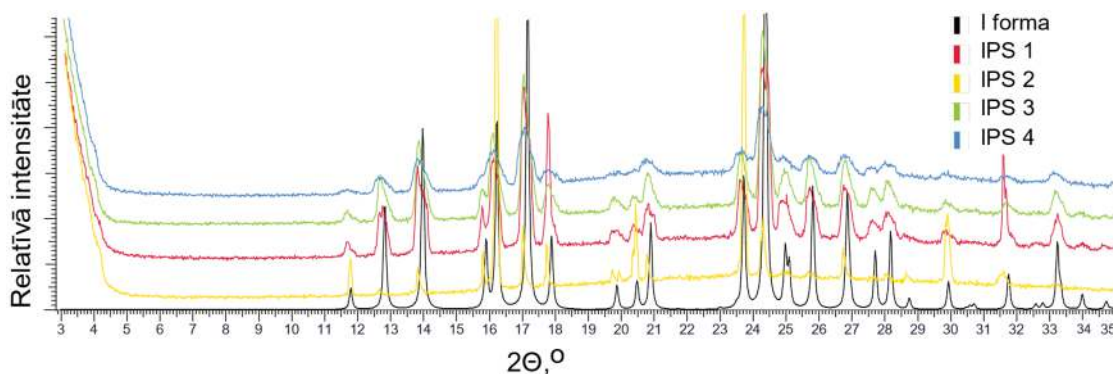
12. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu  $S=1,5$  no 1,4-dioksāna



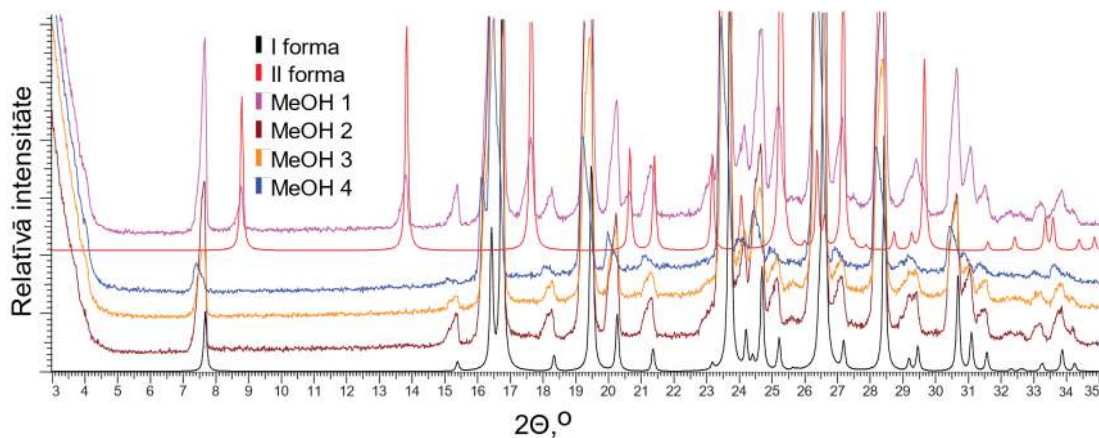
13. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu  $S=1,5$  no acetona



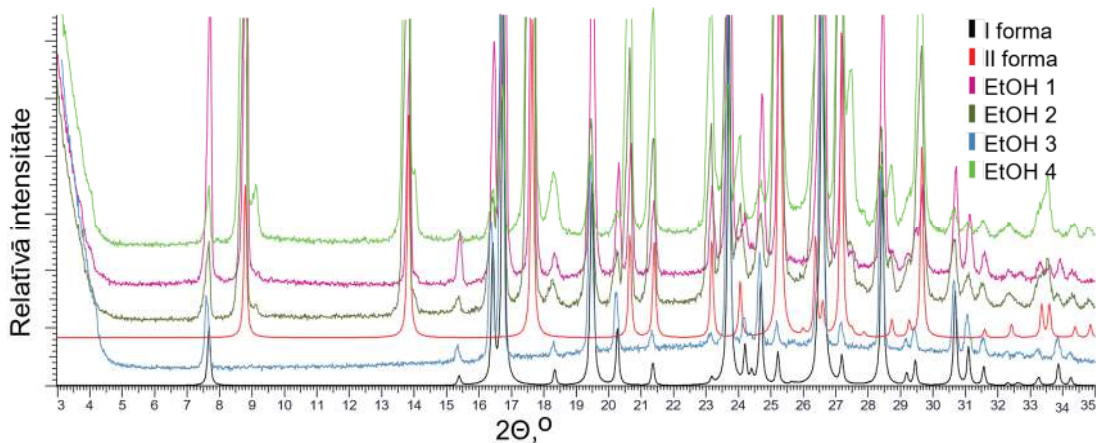
14. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no THF



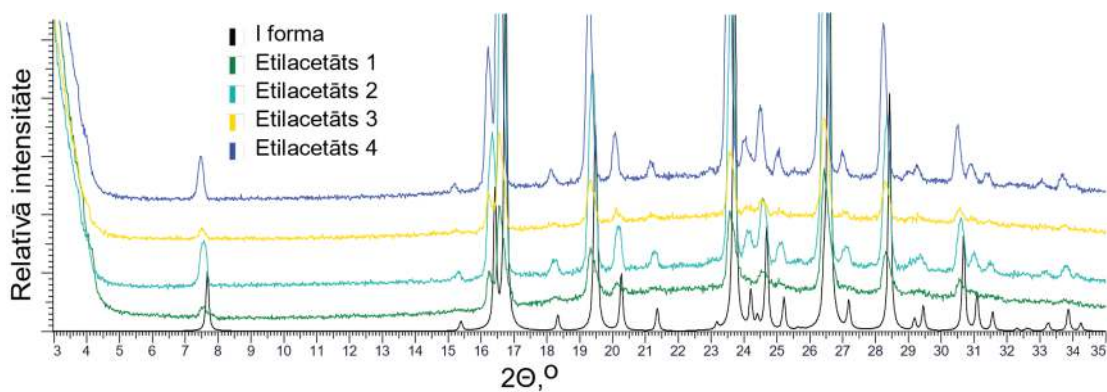
15. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no IPS



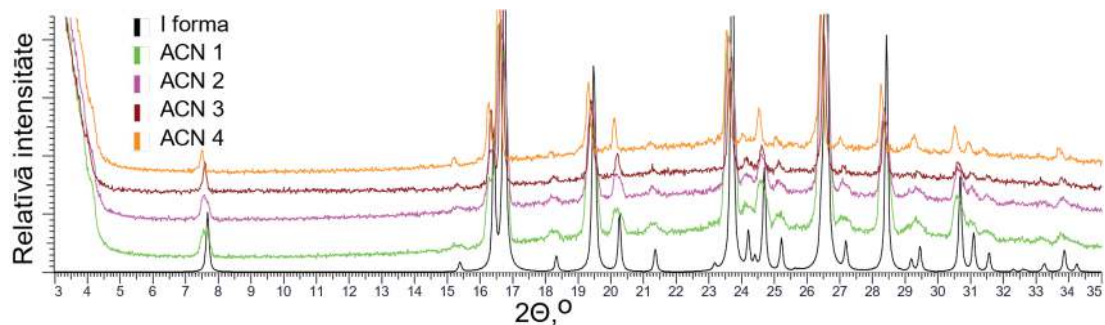
16. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no MeOH



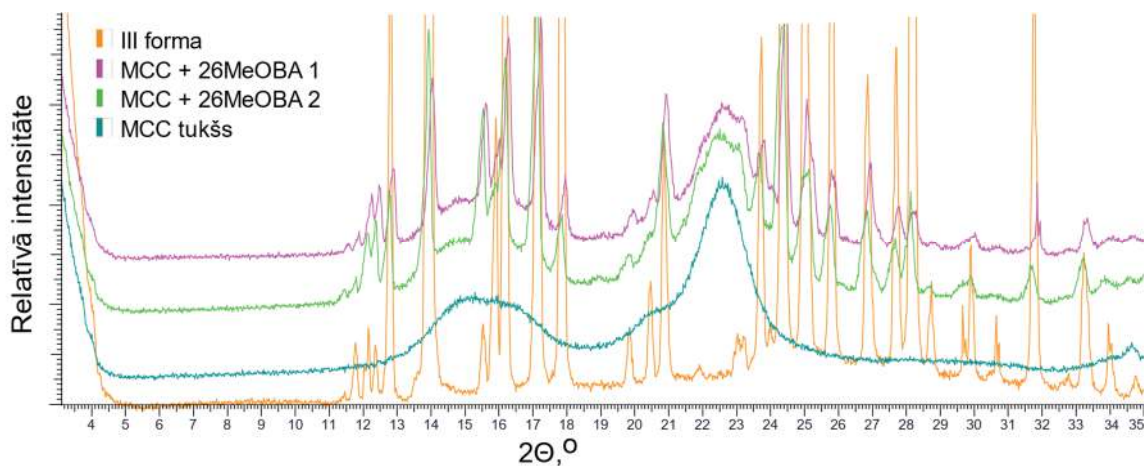
17. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no EtOH



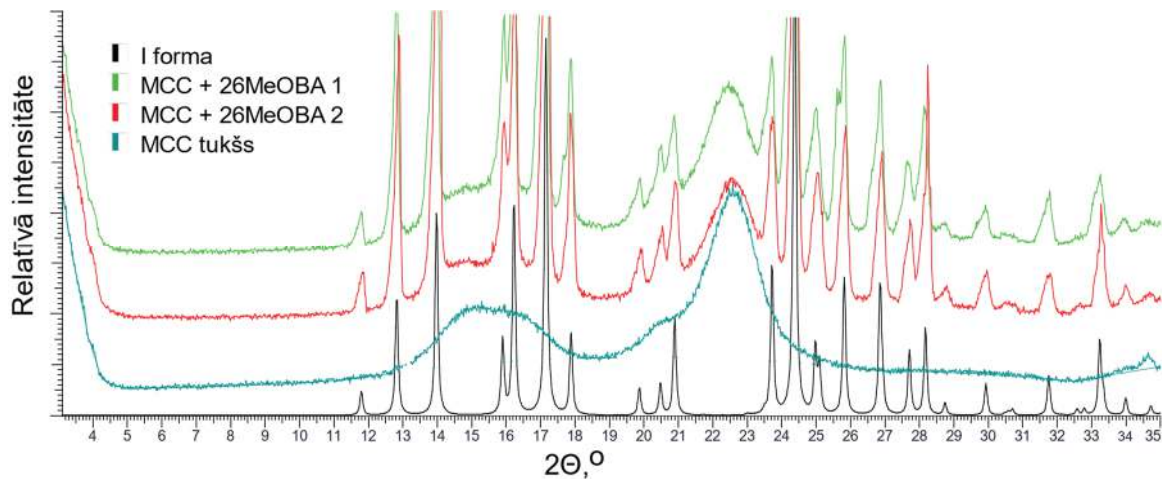
18. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no etilacetāta



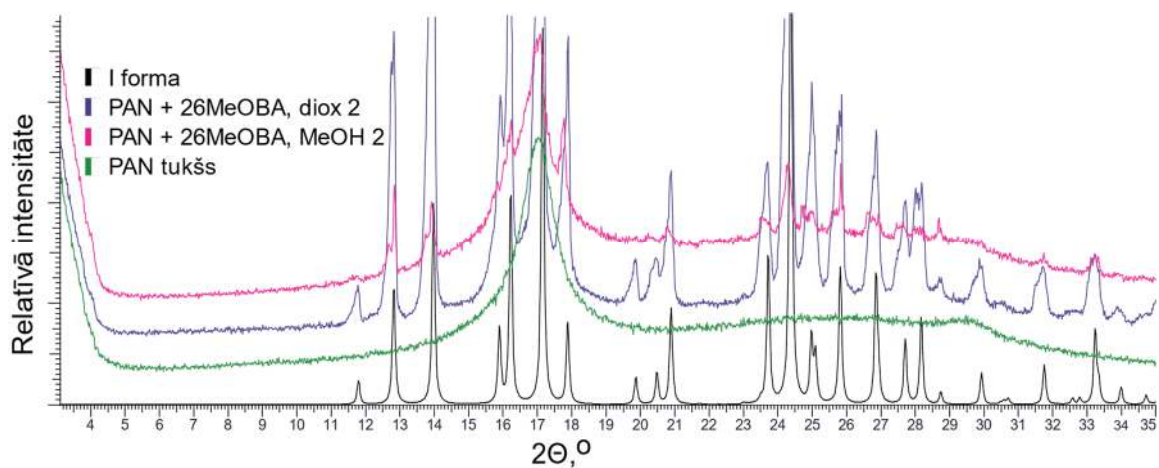
18. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar pārsātinājumu S=1,5 no ACN



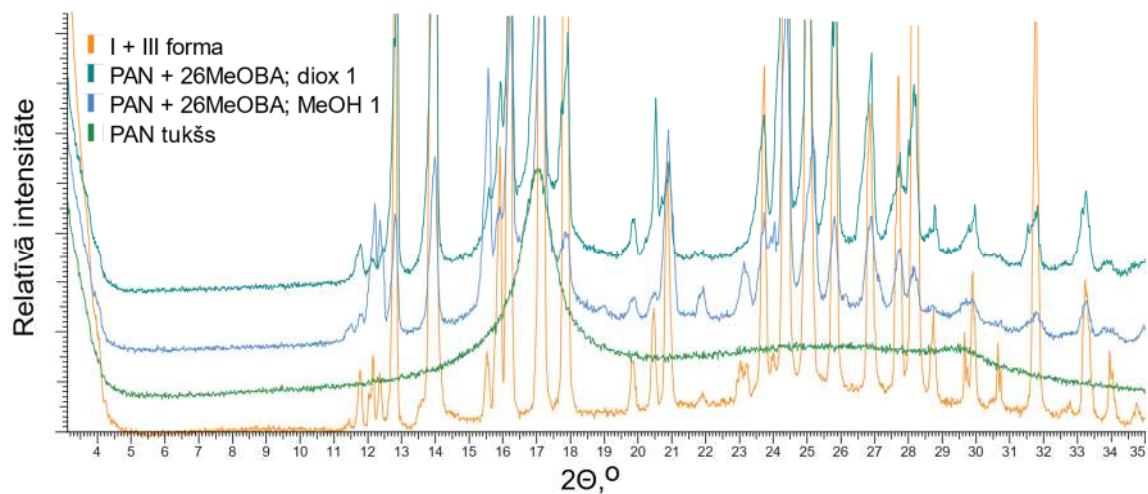
19. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar MCC no MeOH



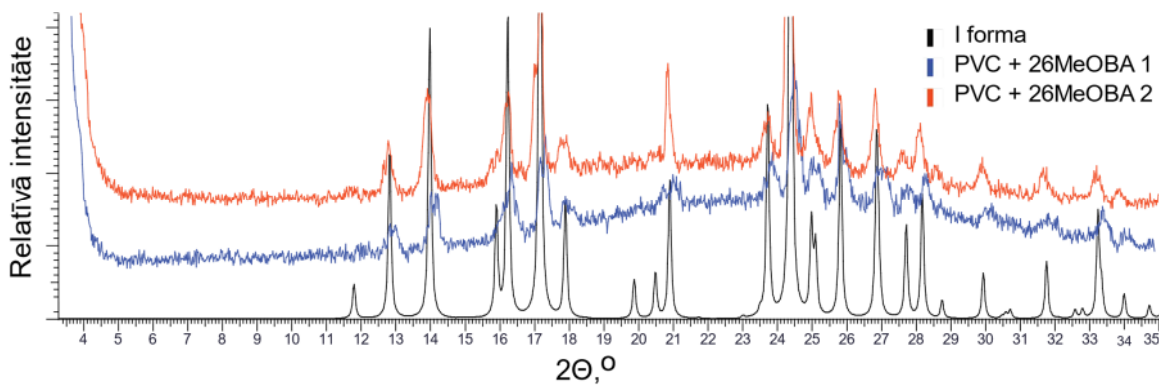
20. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar MCC no 1,4-dioksāna



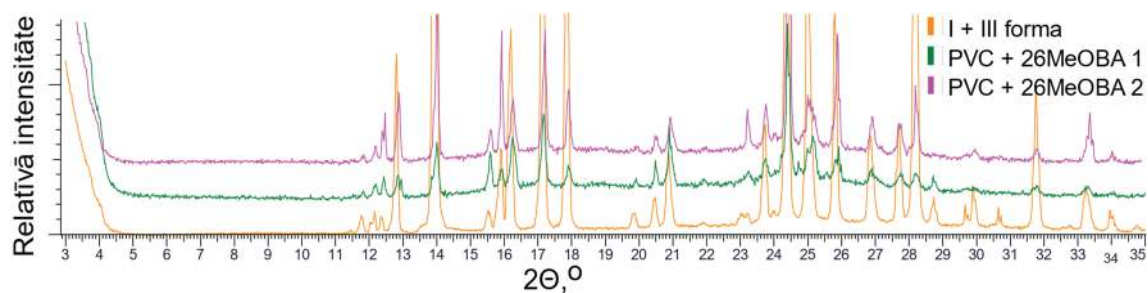
21. att. 2,6MeOBA iegūtā I polimorfā forma ar PAN



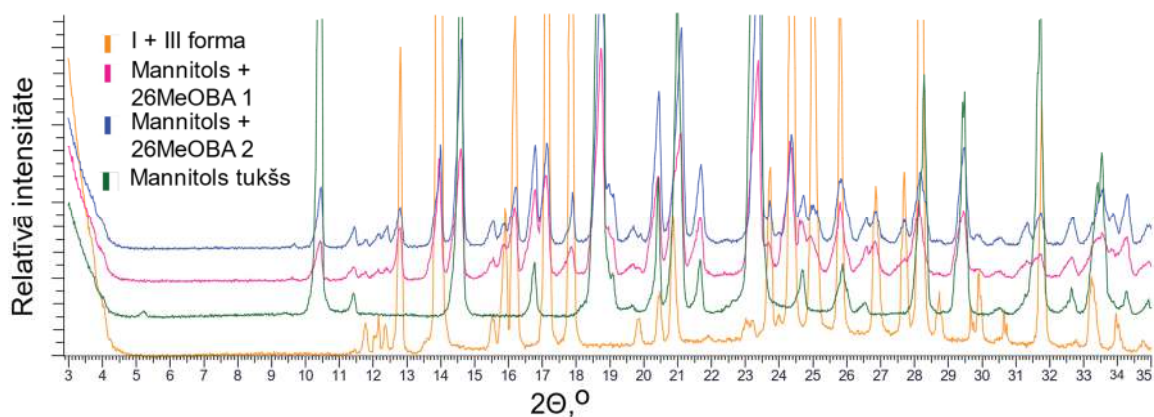
22. att. 2,6MeOBA iegūtais I un III polimorfo formu maisījums ar PAN



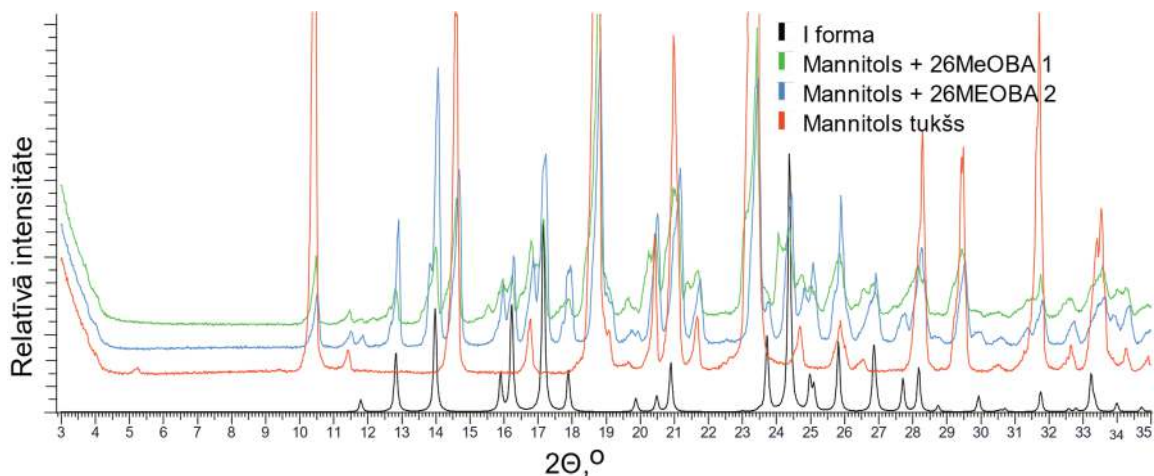
23. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar PVC no 1,4-dioksāna



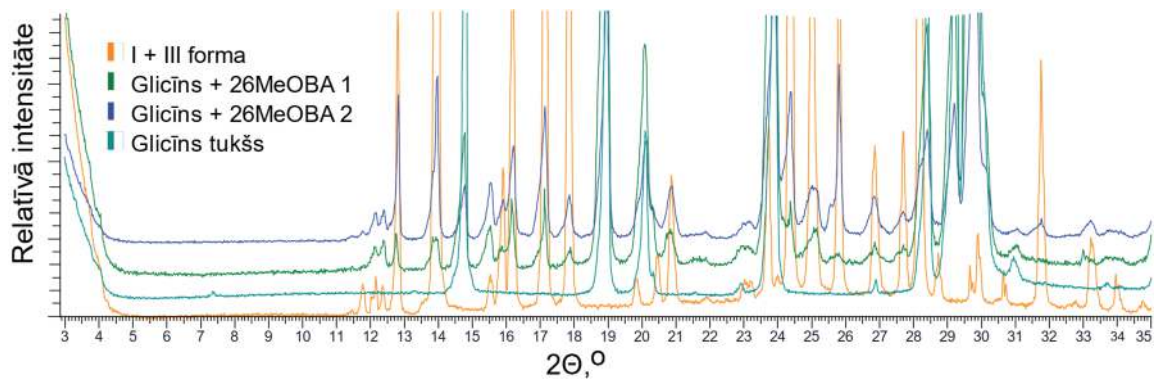
24. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar PVC no MeOH



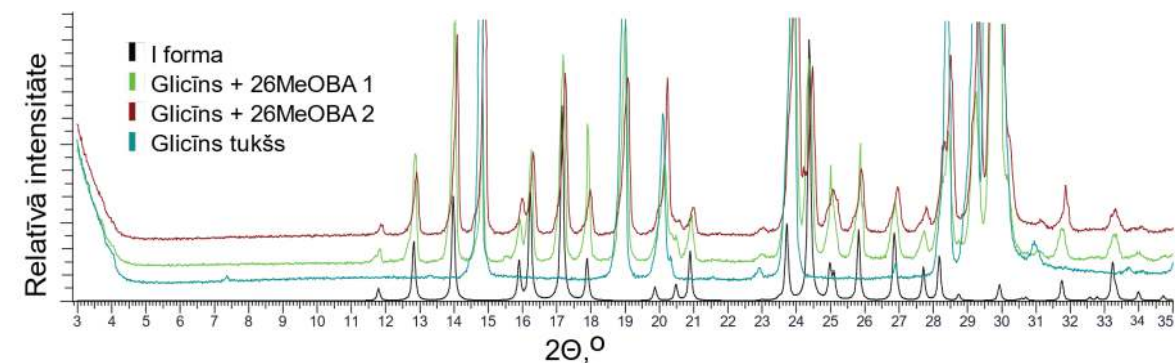
25. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar D-mannitolu no MeOH



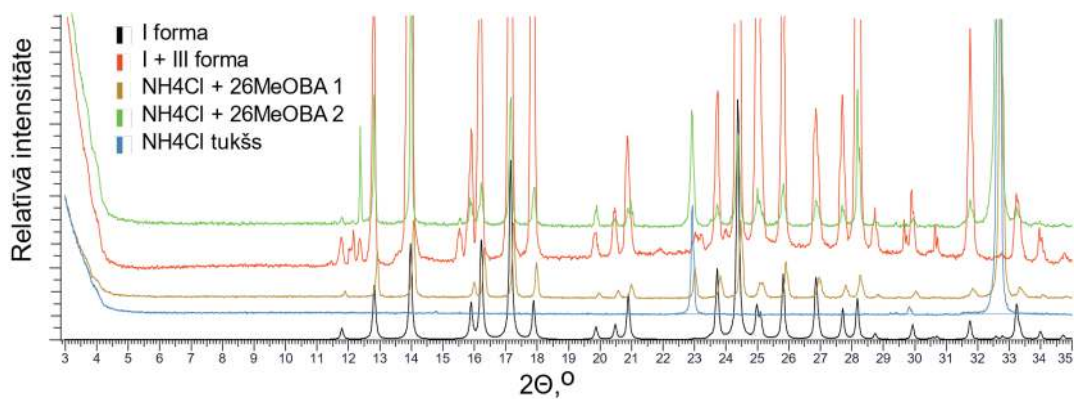
26. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar D-mannitolu no 1,4-dioksāna



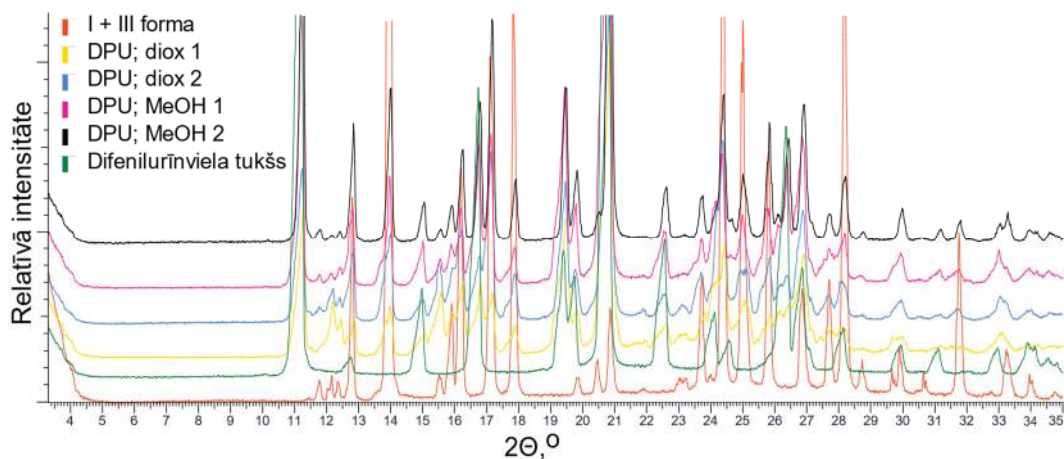
27. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar glicīnu no MeOH



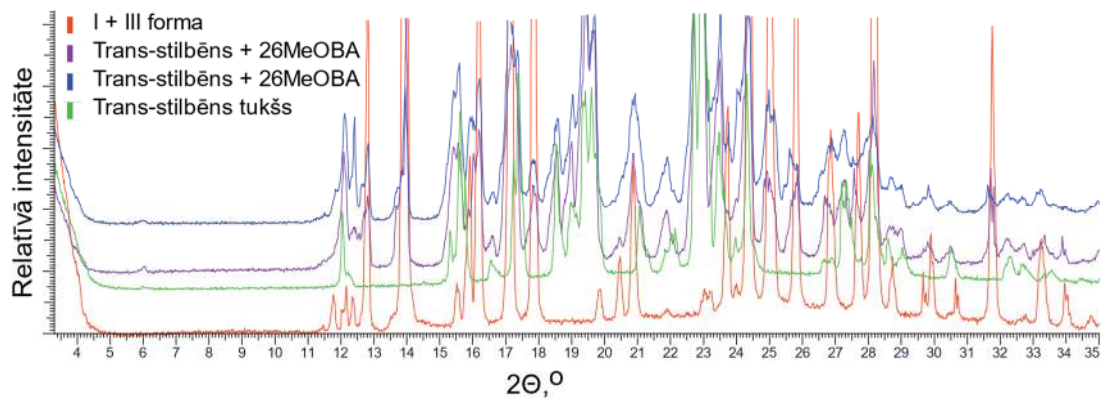
28. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar glicīnu no 1,4-dioksāna



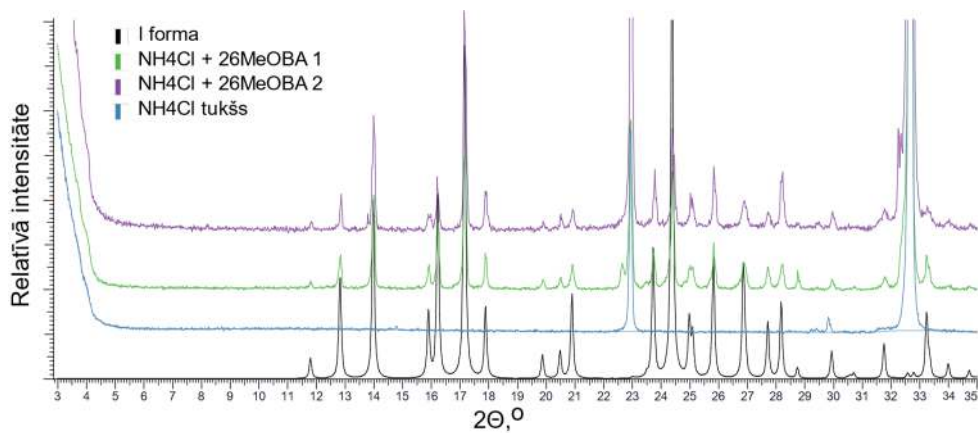
29. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar NH<sub>4</sub>Cl no 1,4-dioksāna



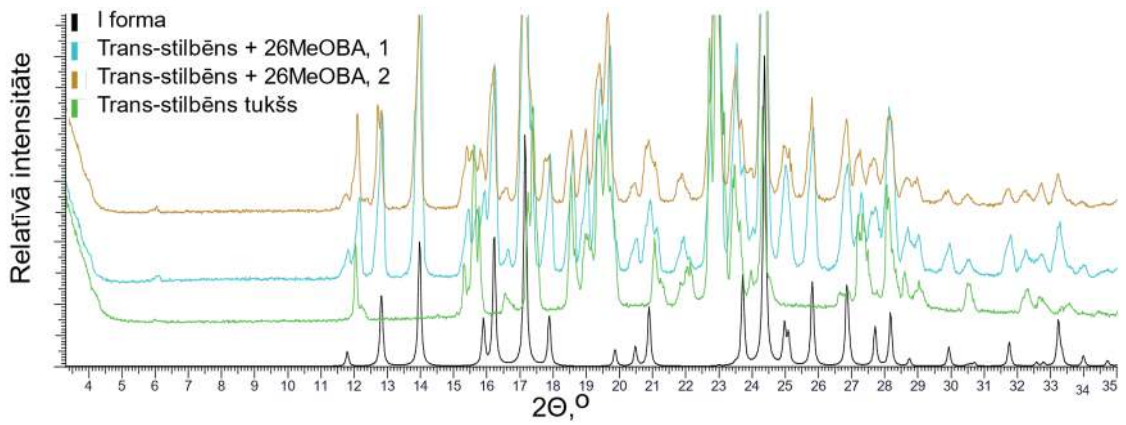
30. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar difenilurīnvielu



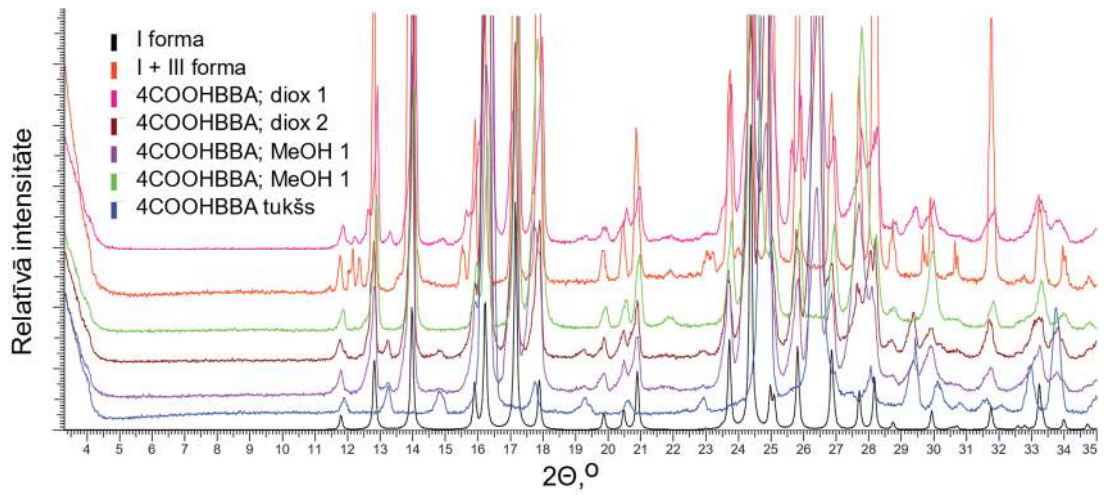
31. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar *trans*-stilbēnu no MeOH



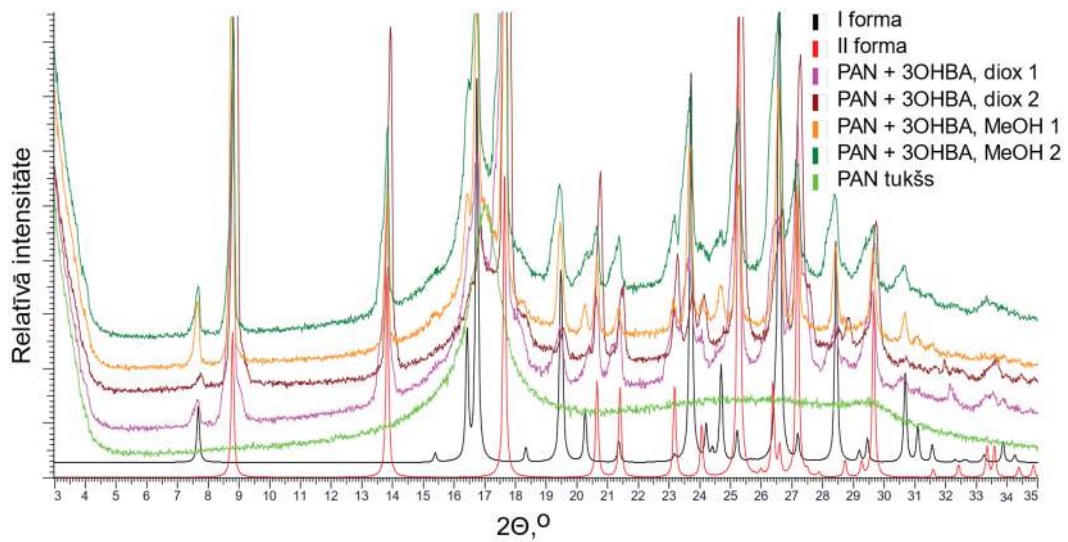
32. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar NH<sub>4</sub>Cl no MeOH



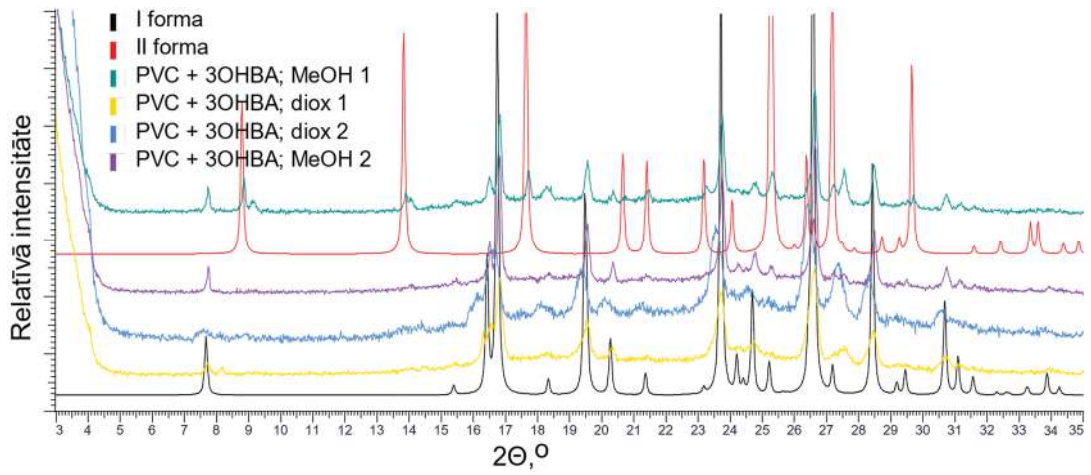
33. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar *trans*-stilbēnu no 1,4-dioksāna



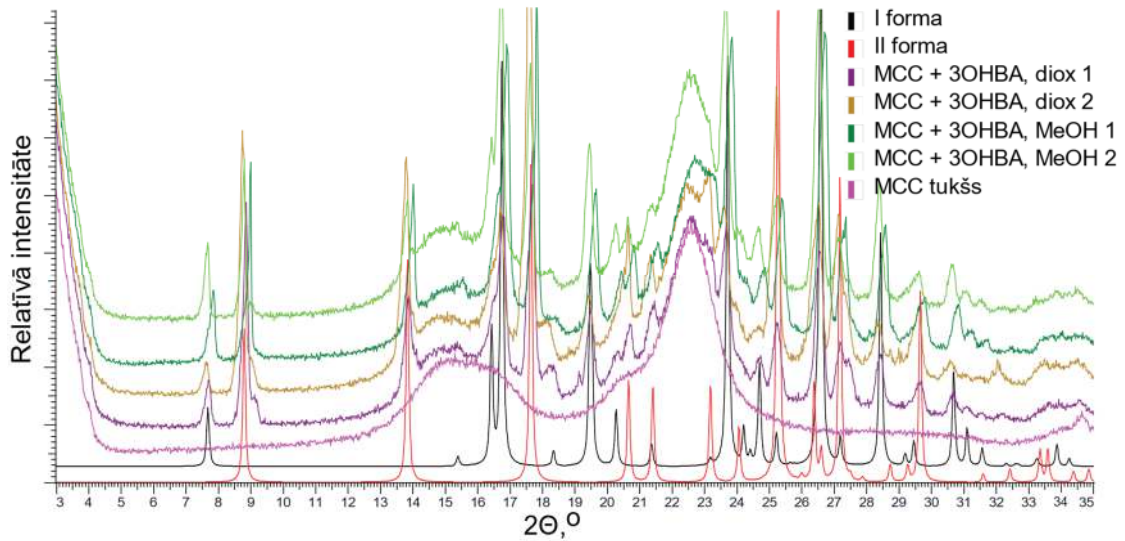
34. att. 2,6MeOBA iegūtās polimorfās formas ar 4-karboksibenzoborskābi



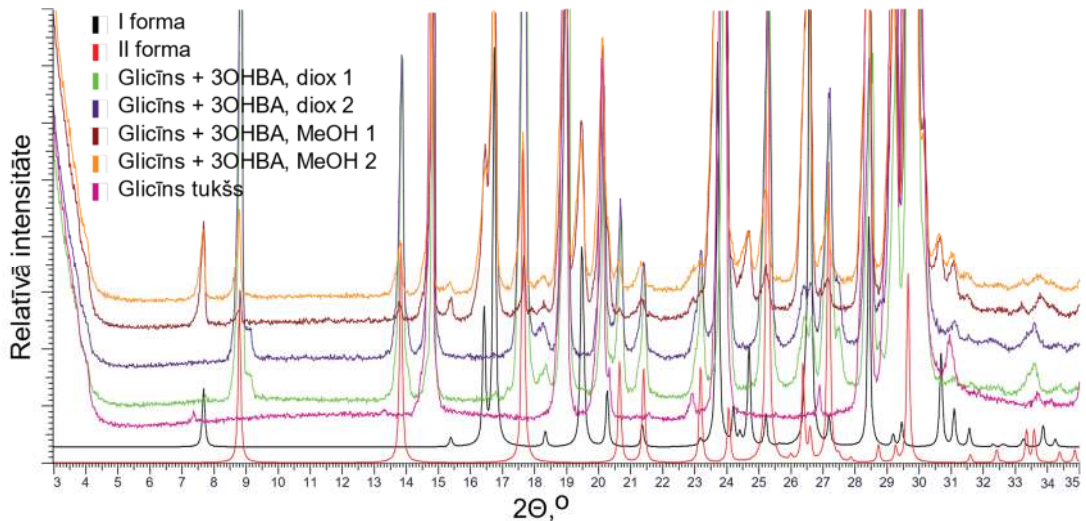
35. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar PAN



36. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar PVC

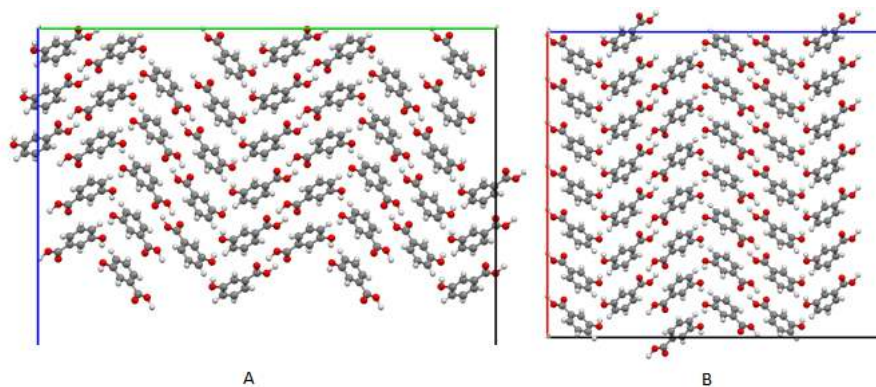


37. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar MCC

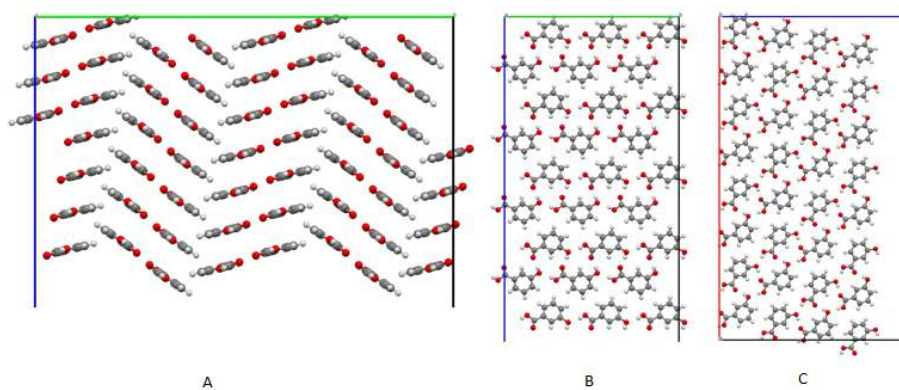


38. att. 3OHBA iegūtās polimorfās formas ar glicīnu

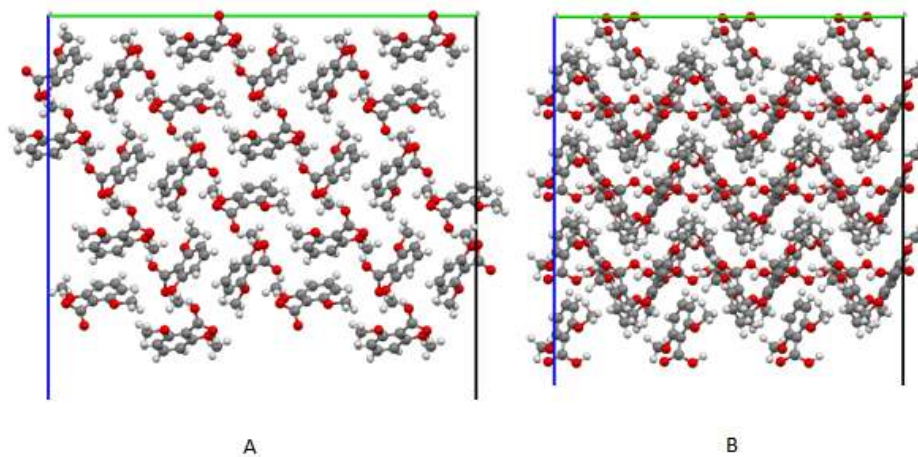
### 3. pielikums. MD simulāciju rezultāti



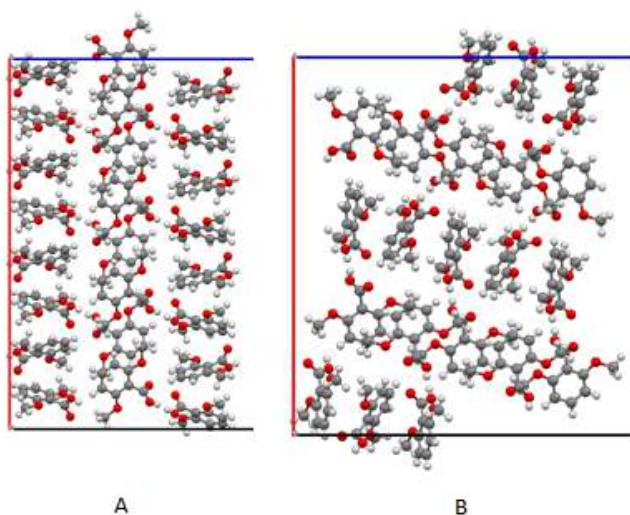
1. att. 3OHBA I formas virsmas A - {011}; B - {020}



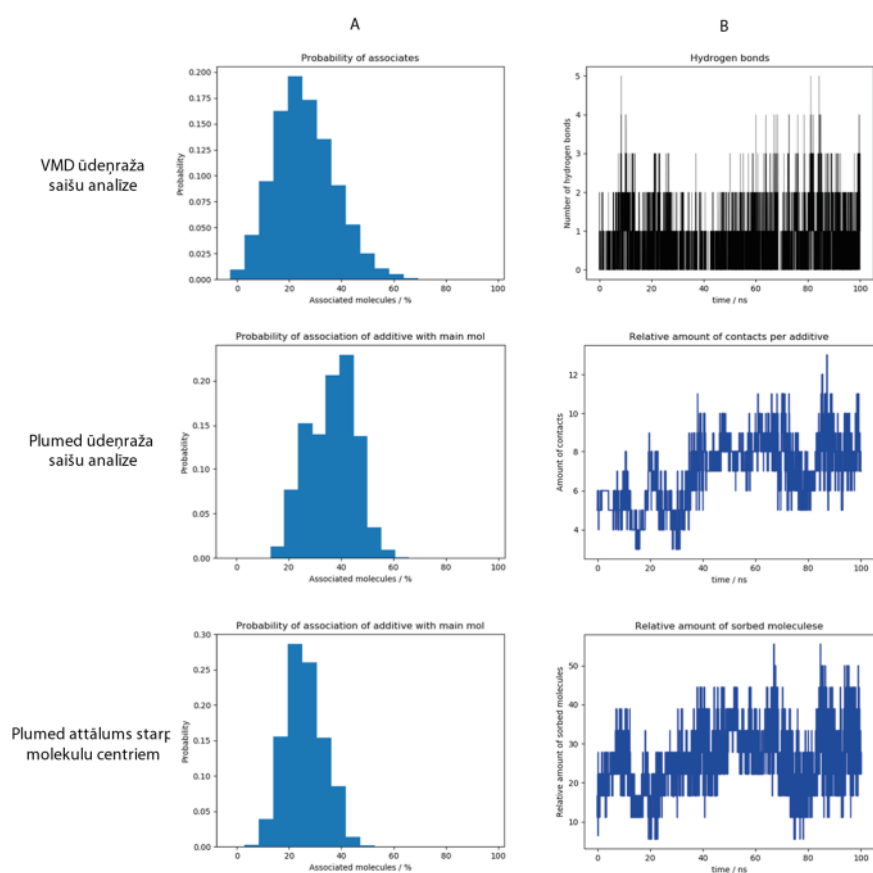
2. att. 3OHBA II formas virsmas A - {110}; B - {200}; C - {201}



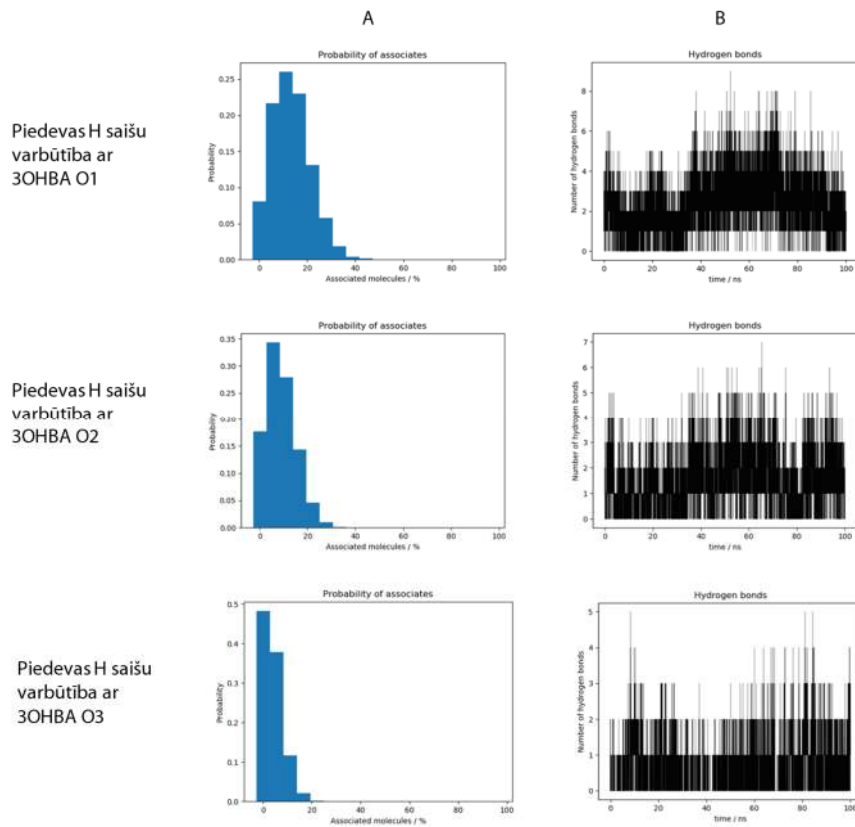
3. att. 2,6MeOBA I formas virsmas A - {011}; B - {101}



4. att. 2,6MeOBA II formas virsmas A - {004}; B - {101}

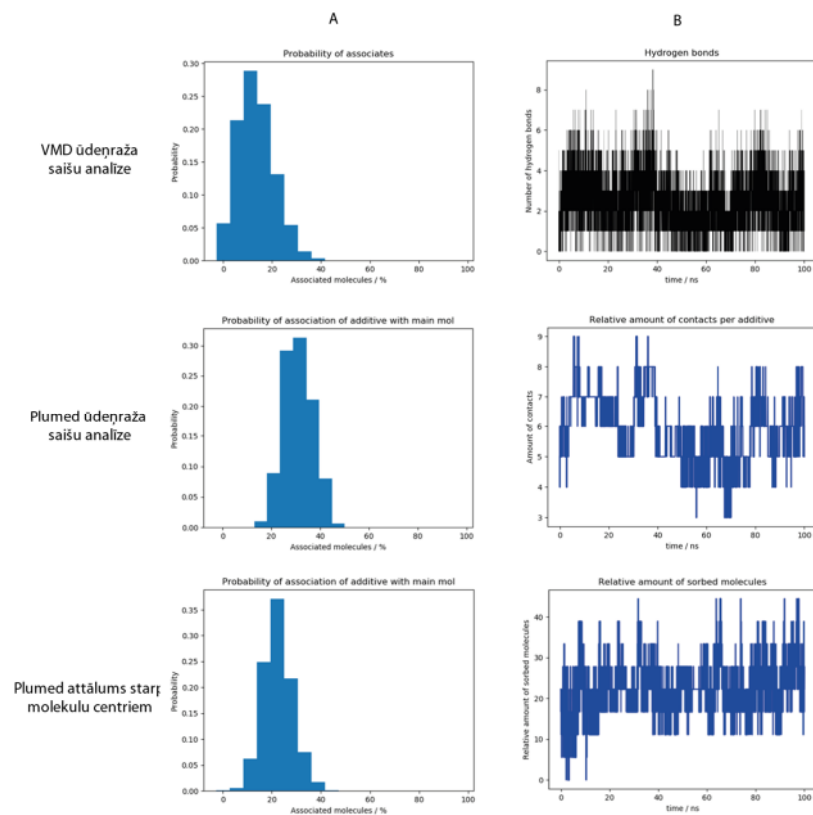


5. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā  
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



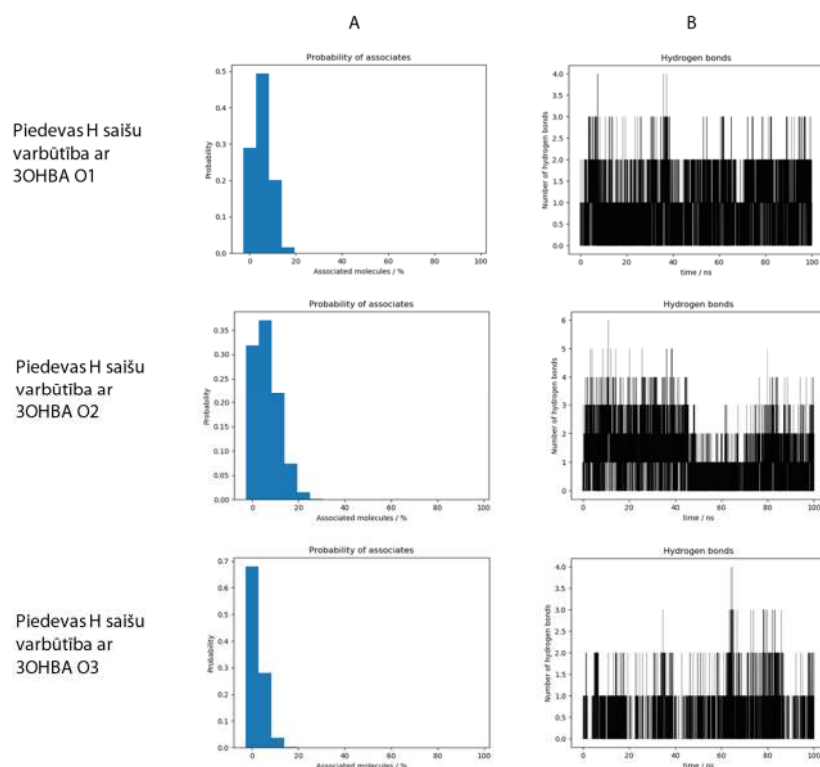
6. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

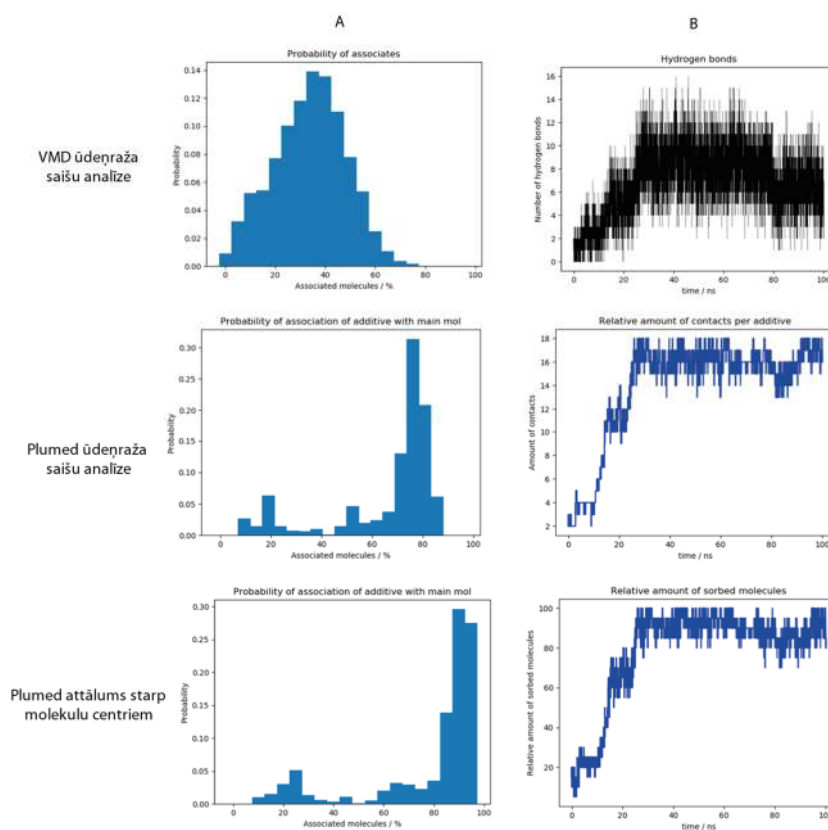


7. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā

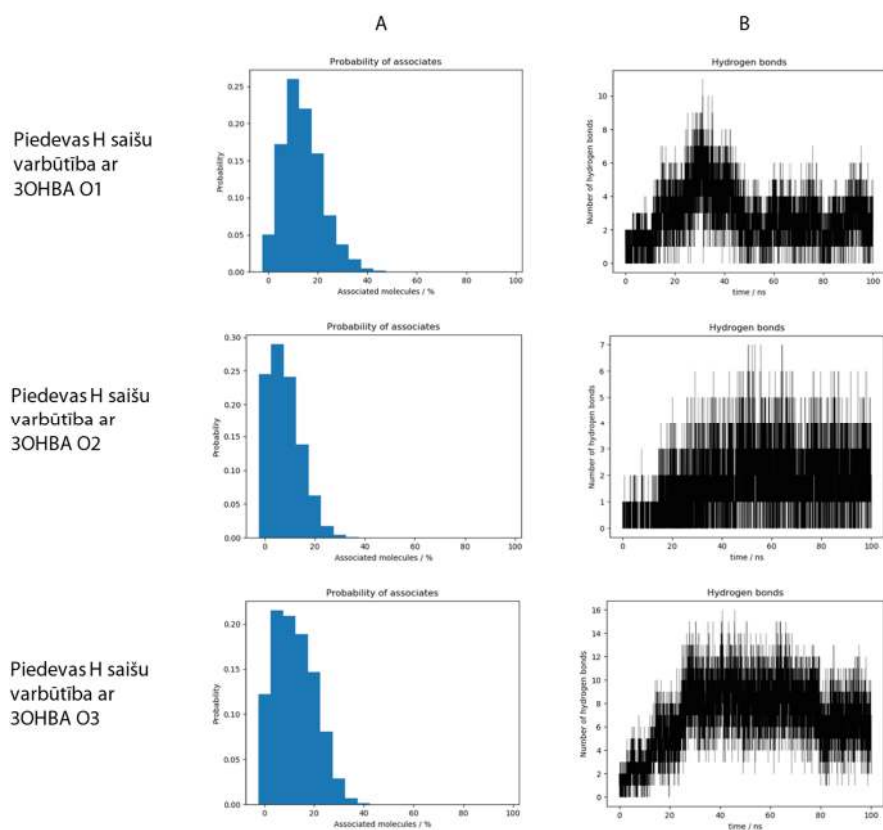
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



8. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

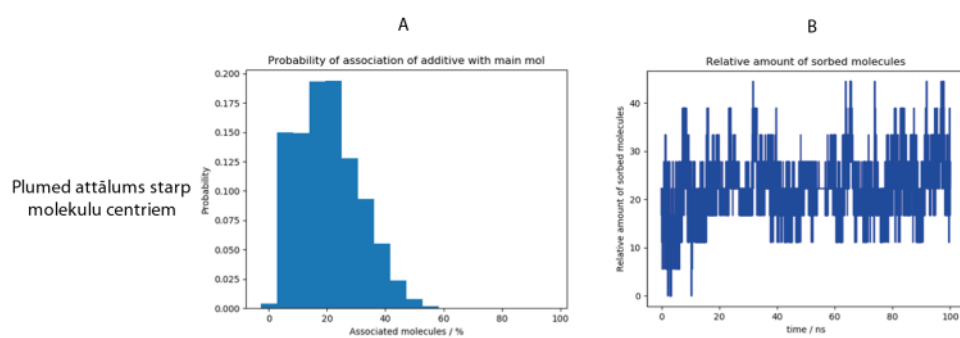


9. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



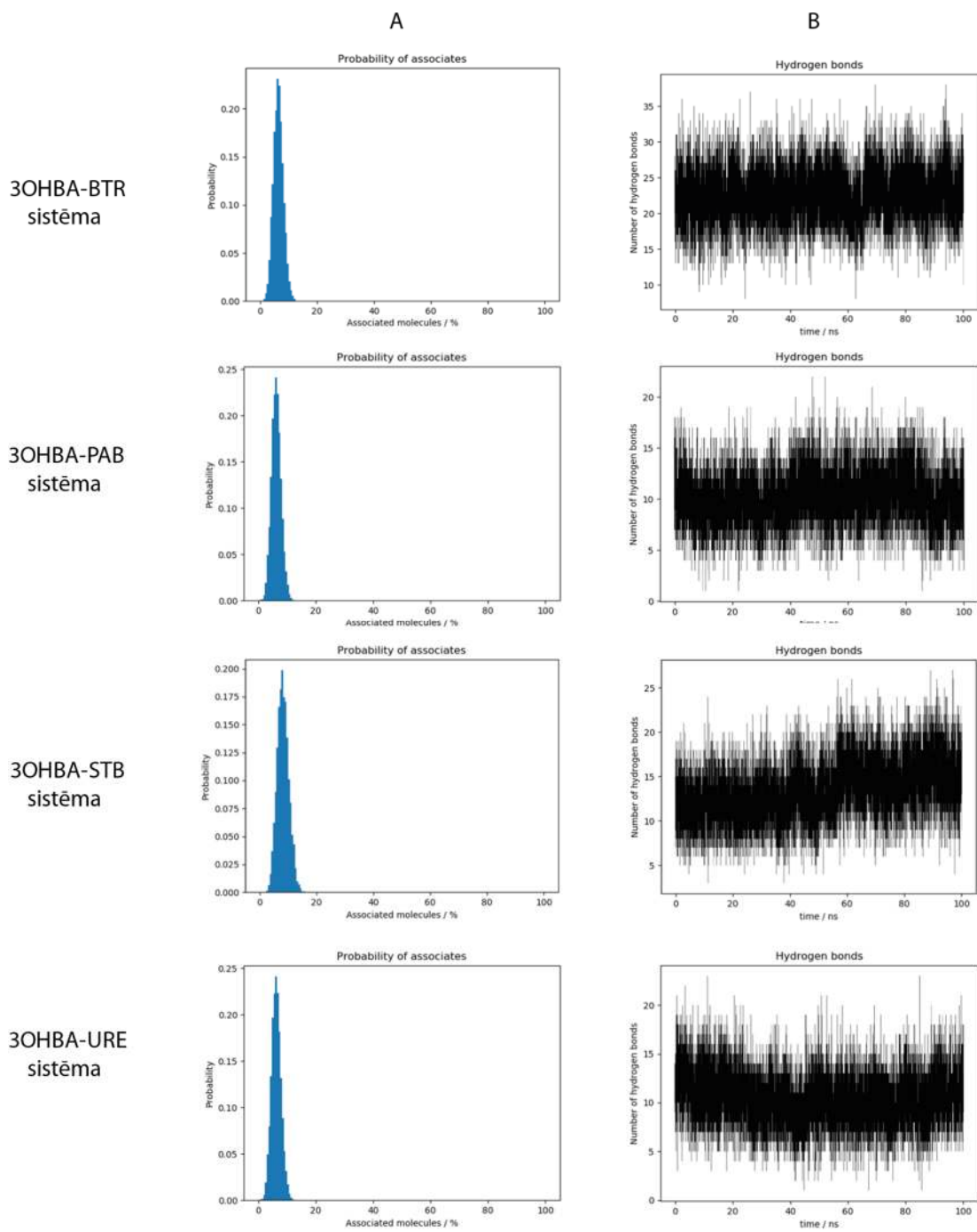
**10. att. Urīnvielas udeņražā saišus analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā**

**A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā**

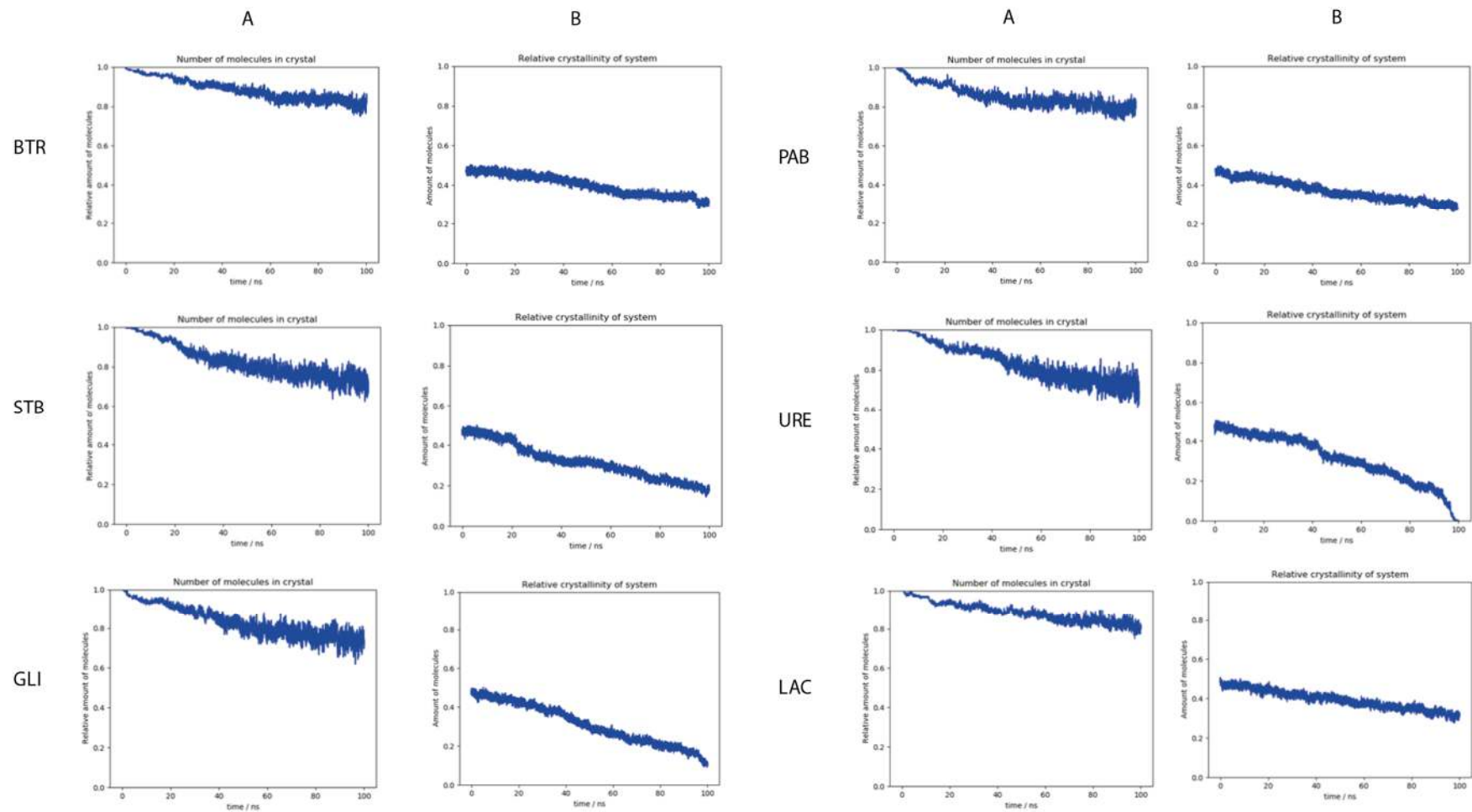


**11. att. Trans-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA I formas {011} virsmi 1,4-dioksānā**

**A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā**

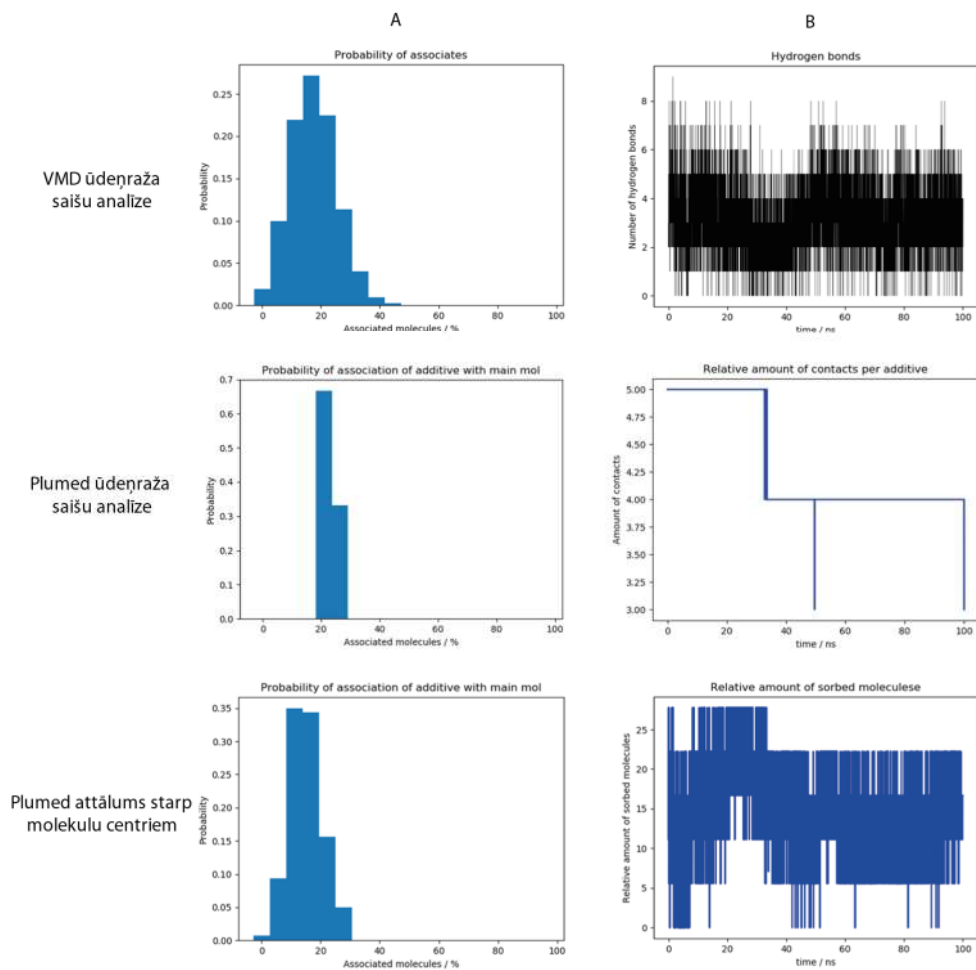


*12. att. 1,4-dioksāna sorbcijas analīze 3OHBA I formas {011} virsmai  
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā*

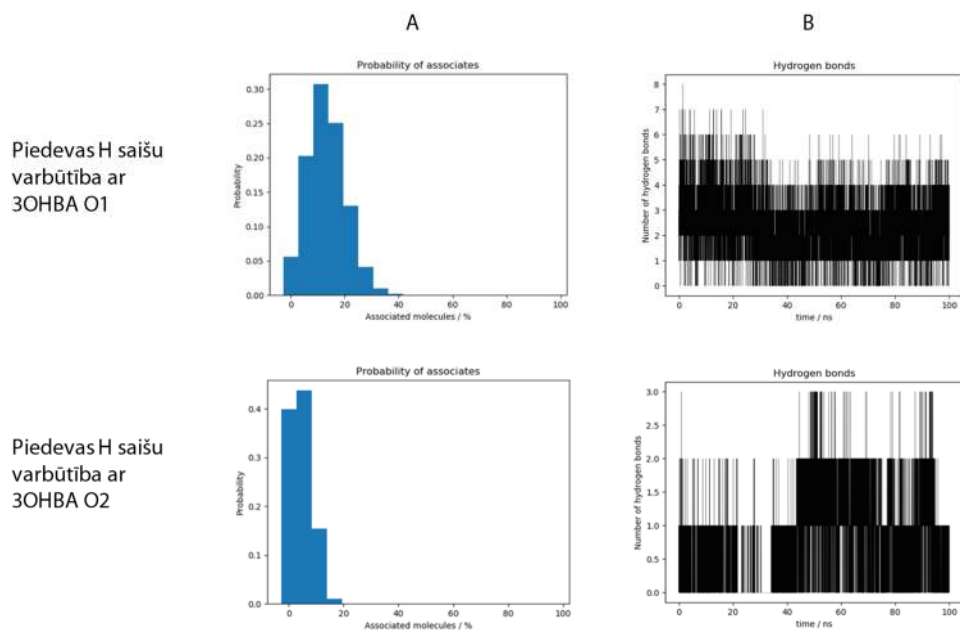


**13.att. Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 3OHBA I formas {011} skaldnei MeOH ar dažādām piedevām**

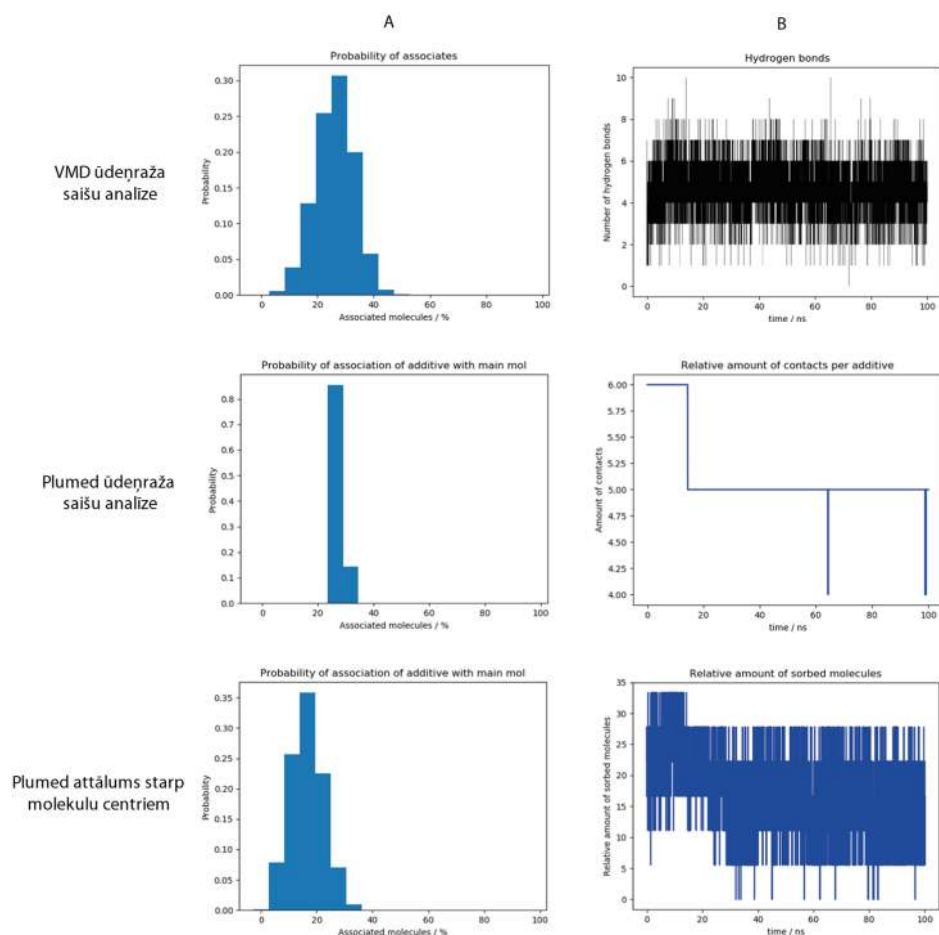
**A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas**



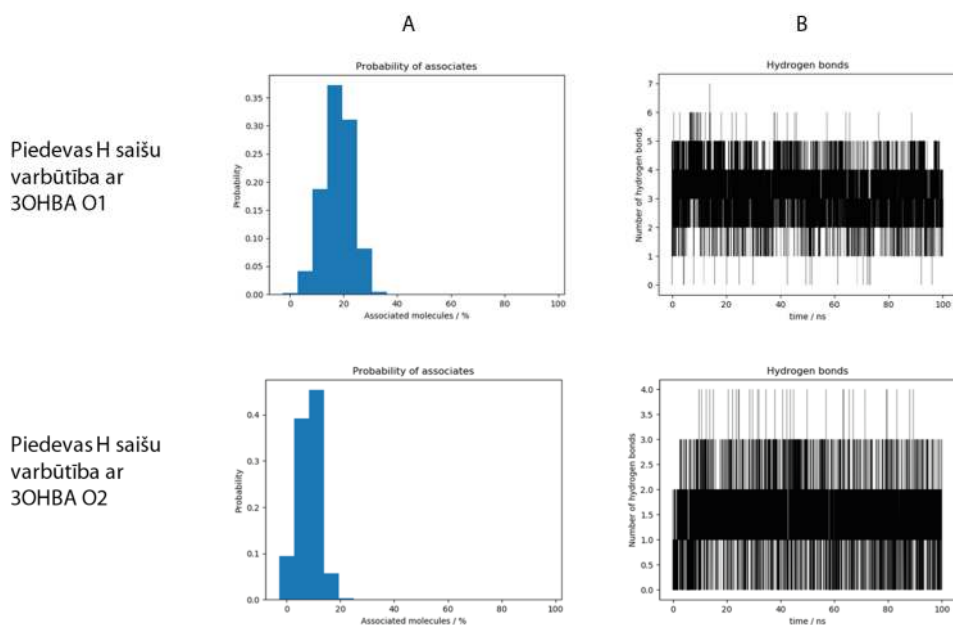
14. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA I formas {020} virsmā 1,4-dioksānā  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



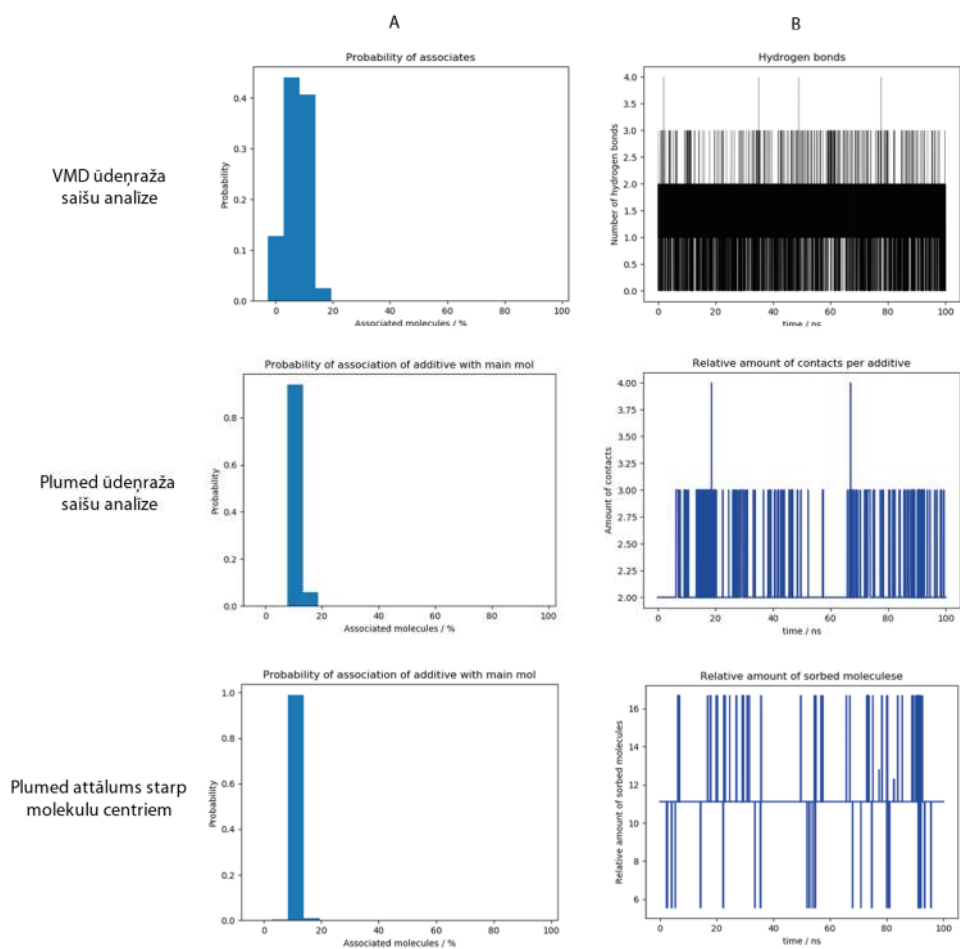
15. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {020} virsmā 1,4-dioksānā  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



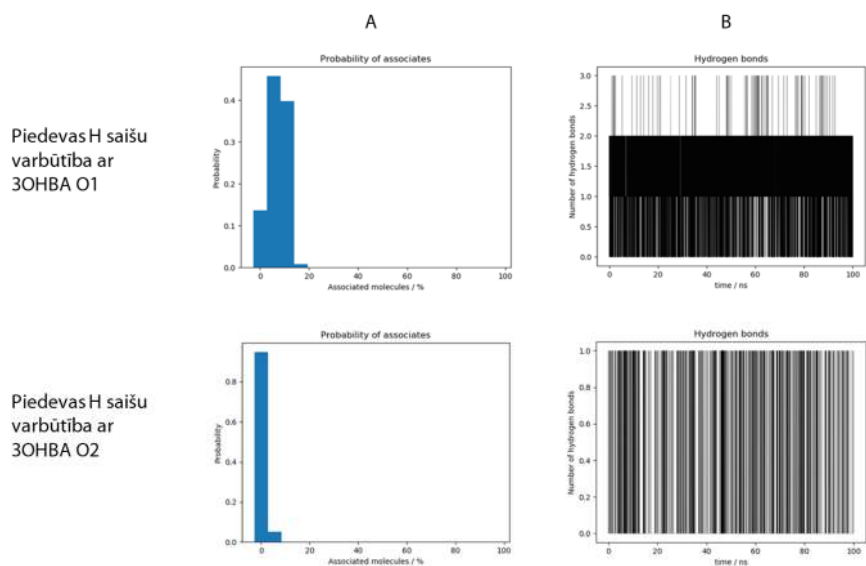
16. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA I formas {020} virsmai 1,4-dioksānā  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



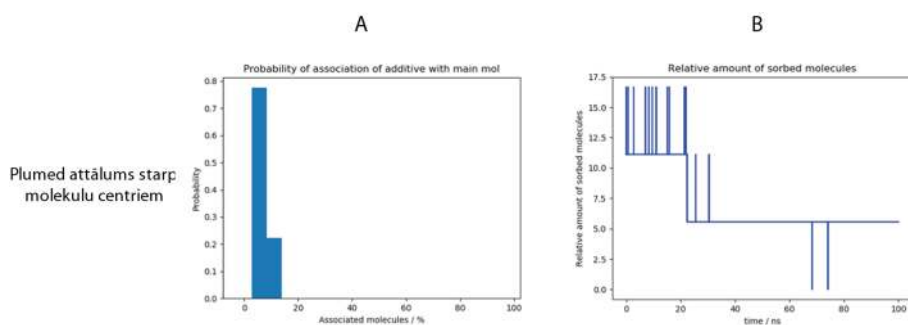
17. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {020} virsmai 1,4-dioksānā  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



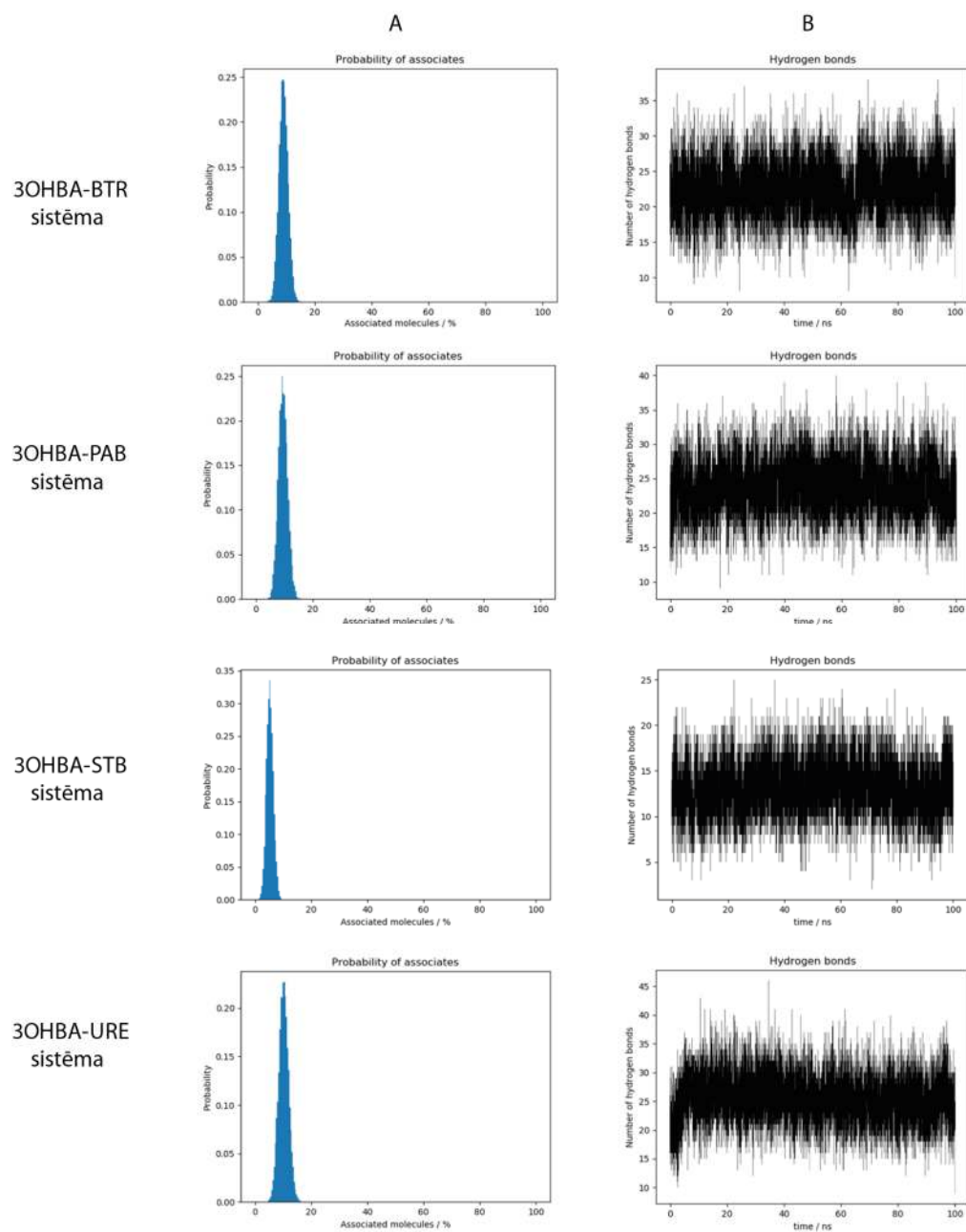
18. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA I formas {020} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



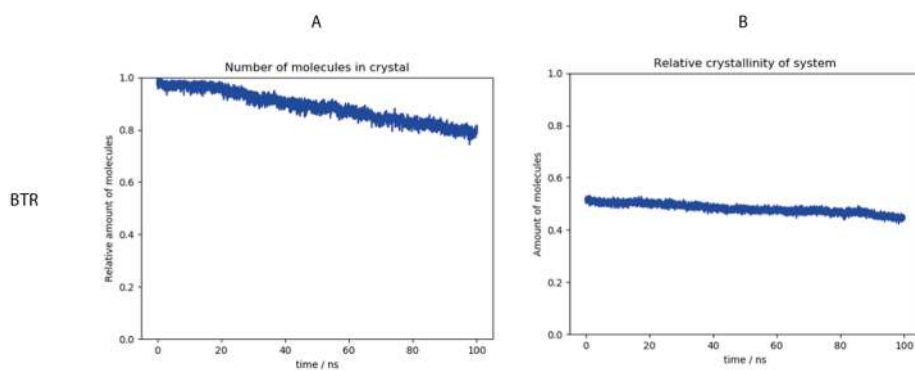
19. att. Urīnvielas udeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {020} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



20. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA I formas {020} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

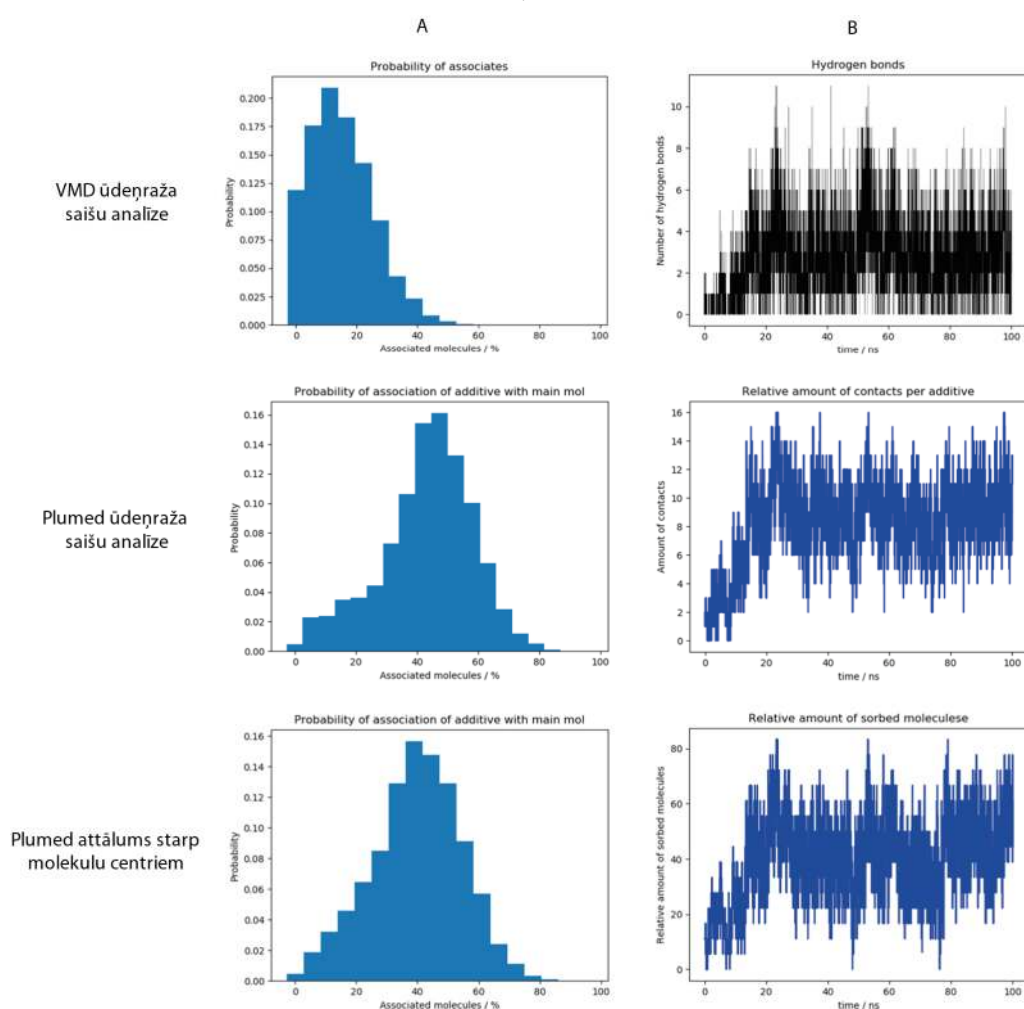


21. att. 1,4-dioksāna ūdeņraža saišu analīze 3OHBA I formas {020} virsmai  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

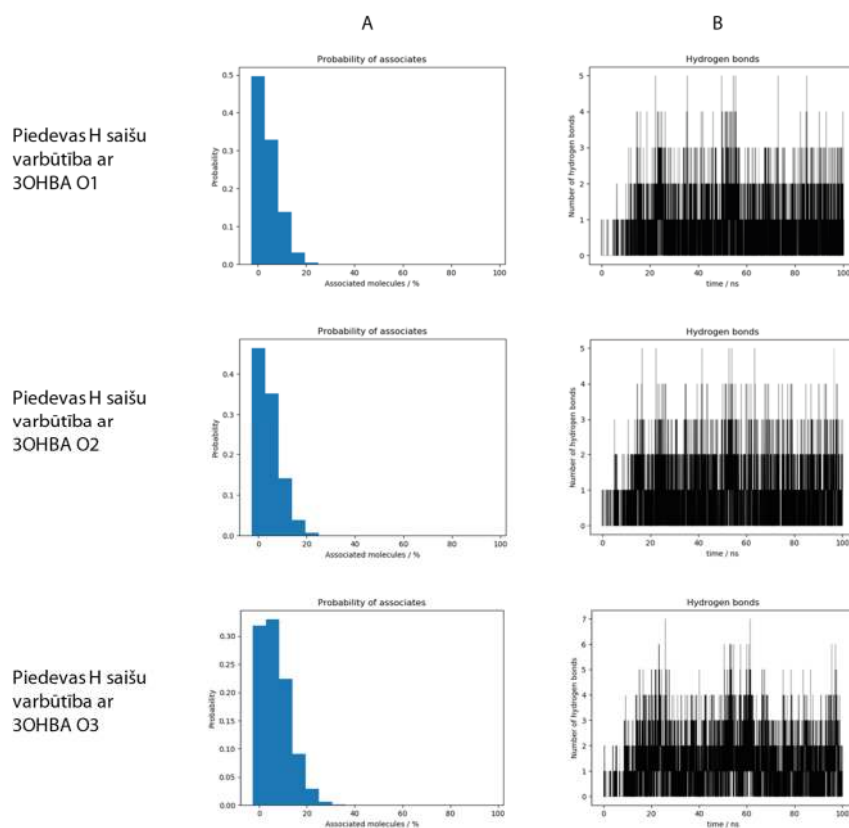


22.att. Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 3OHBA I formas {020} skaldnei MeOH ar BIS-TRIS

A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas

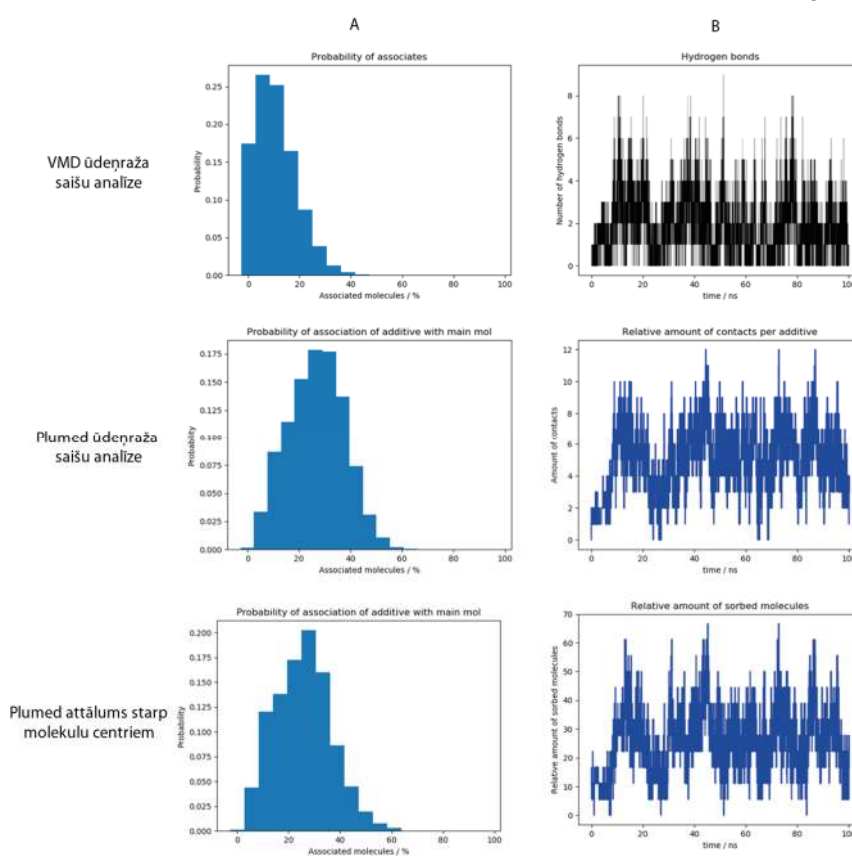


23. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmi 1,4-dioksānā  
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



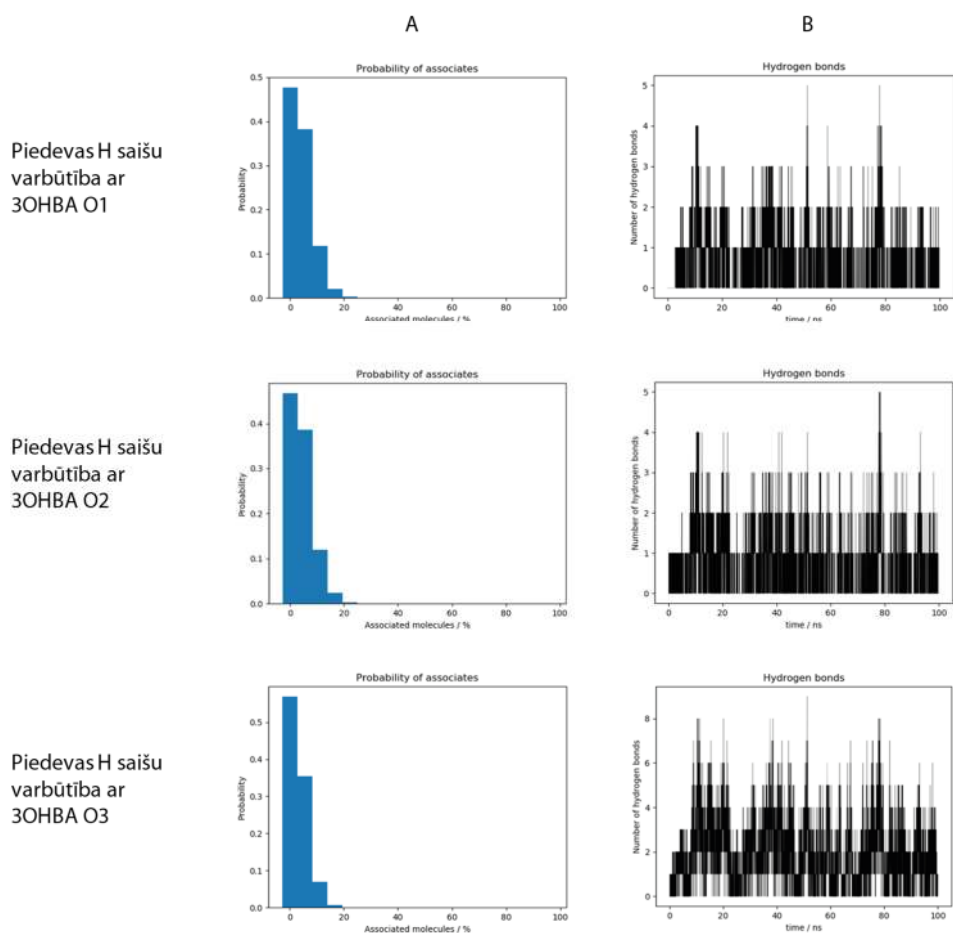
24. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmā 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



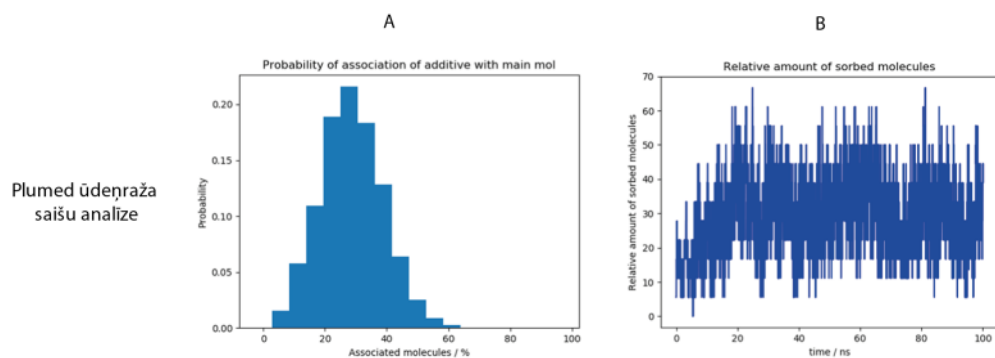
25. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmā 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



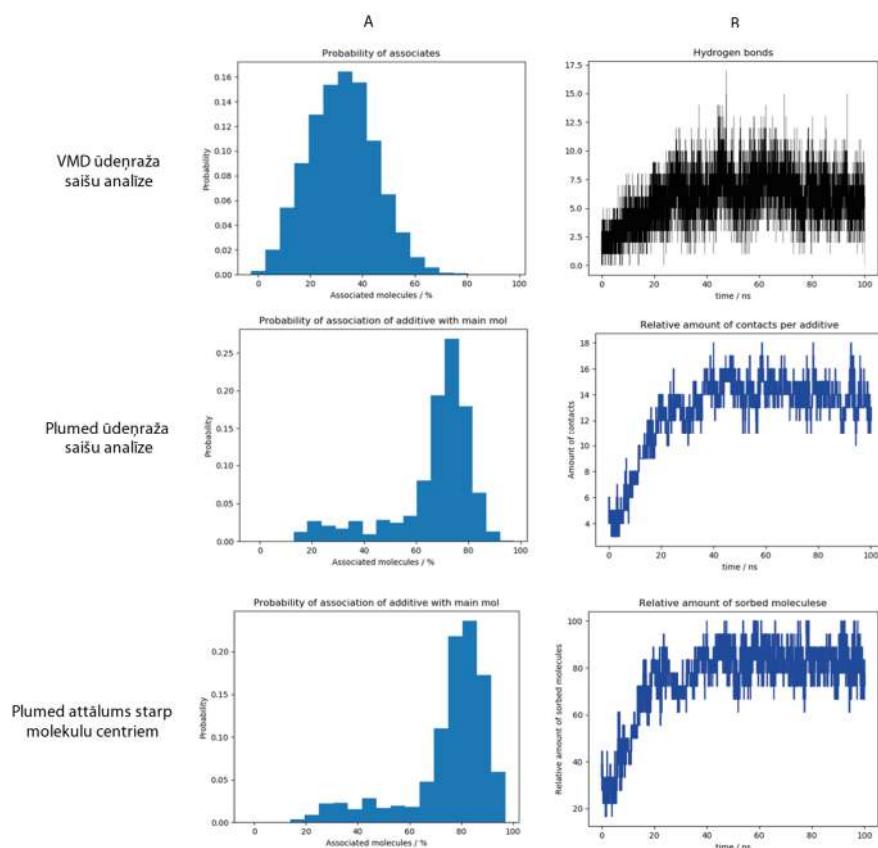
26. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



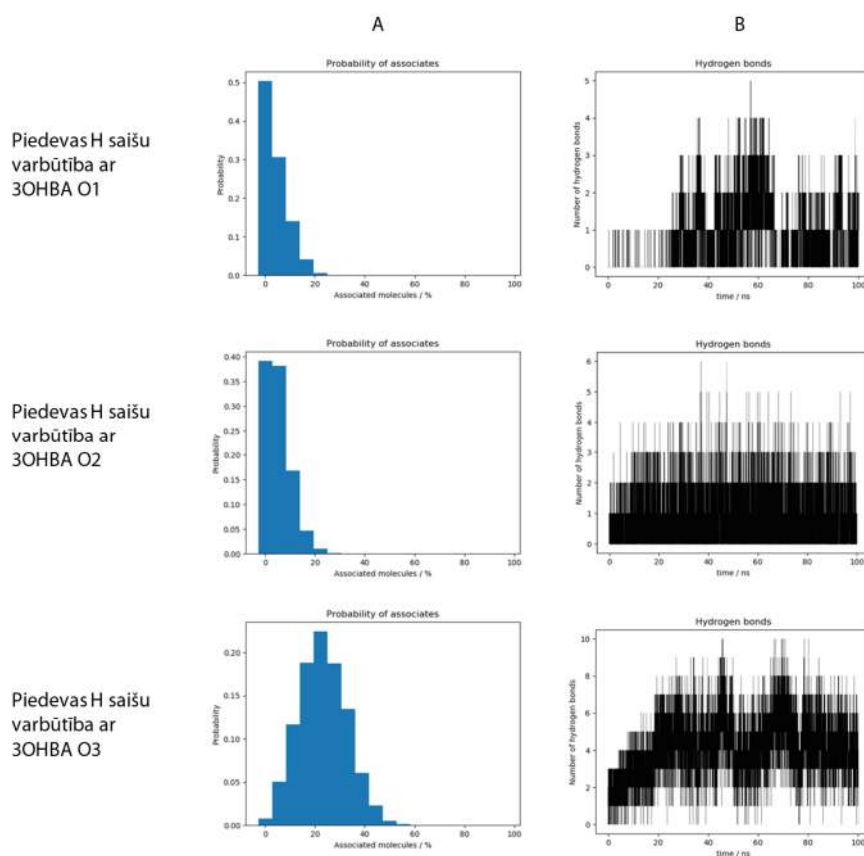
27. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



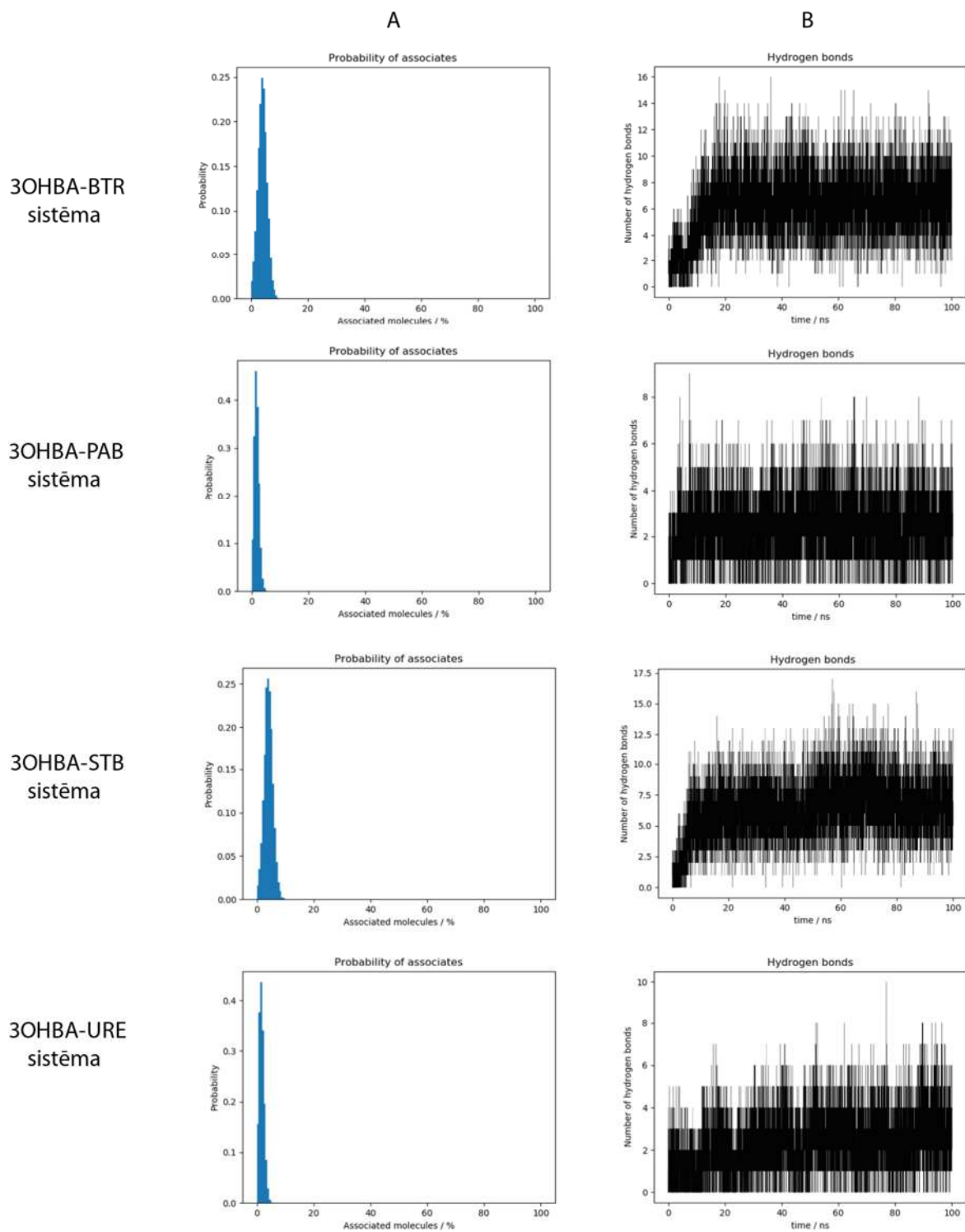
28. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

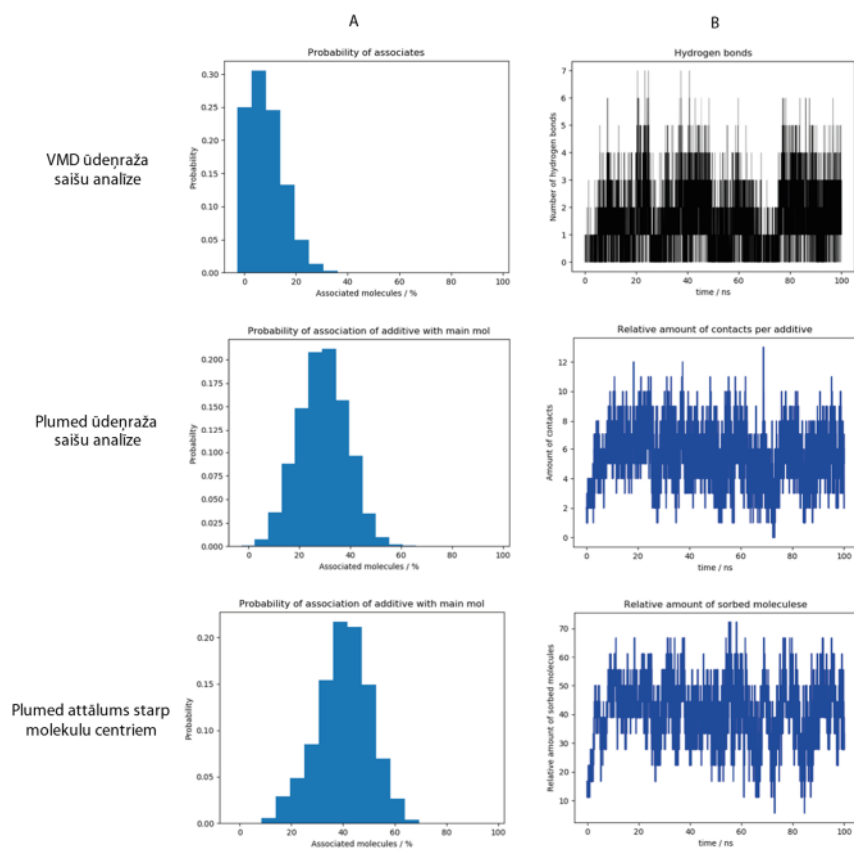


29. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

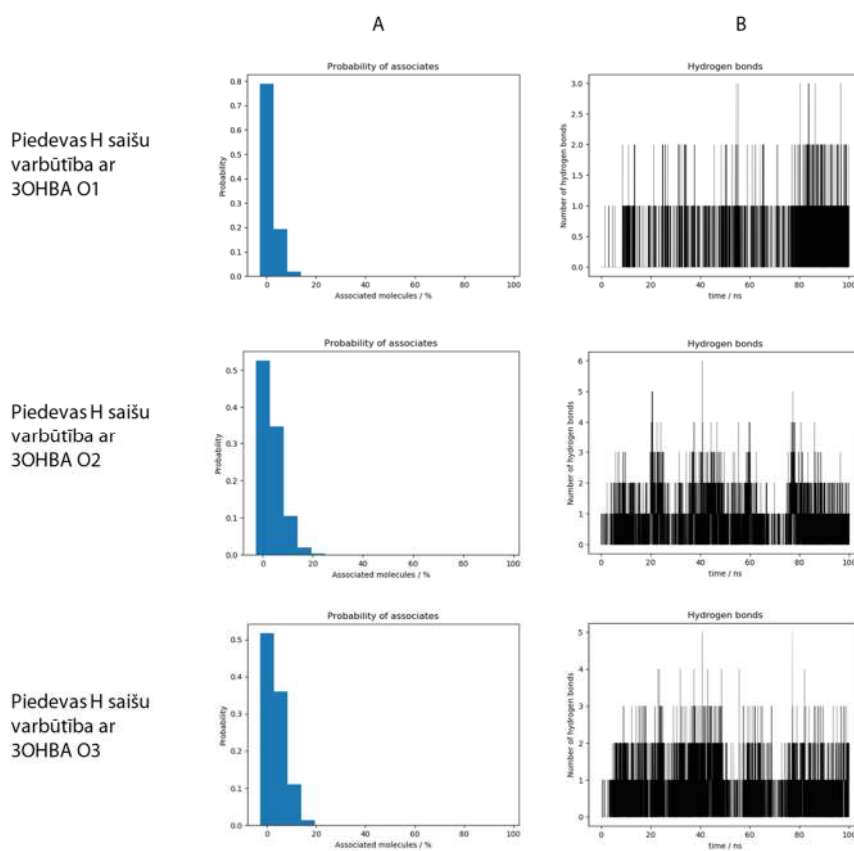


30. att. 1,4-dioksāna ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmai  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



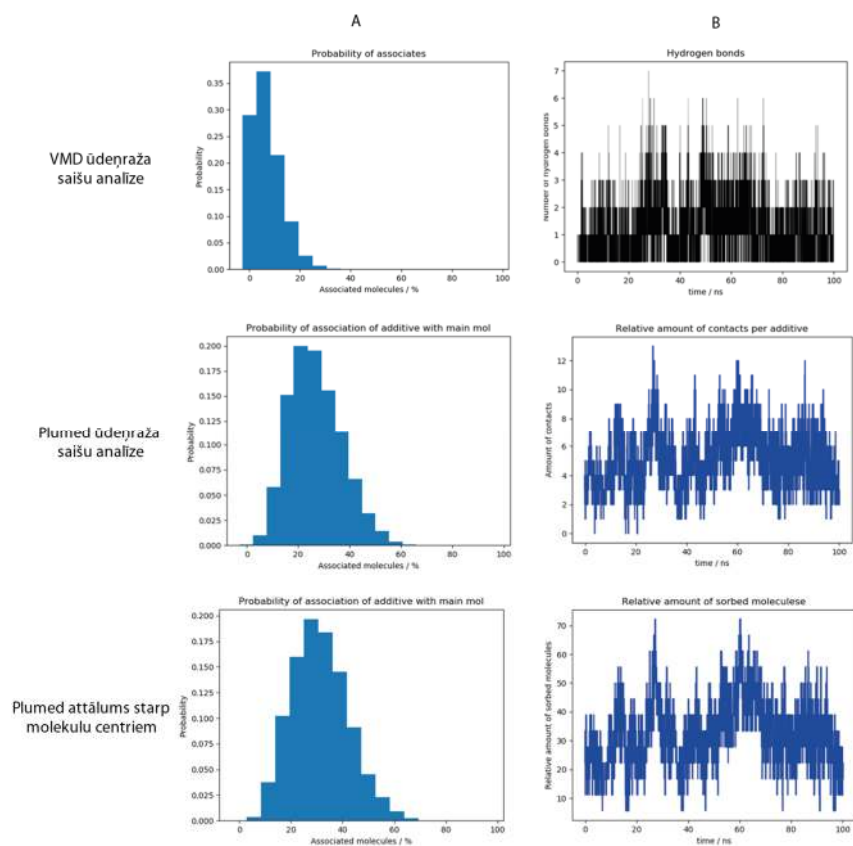
31. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

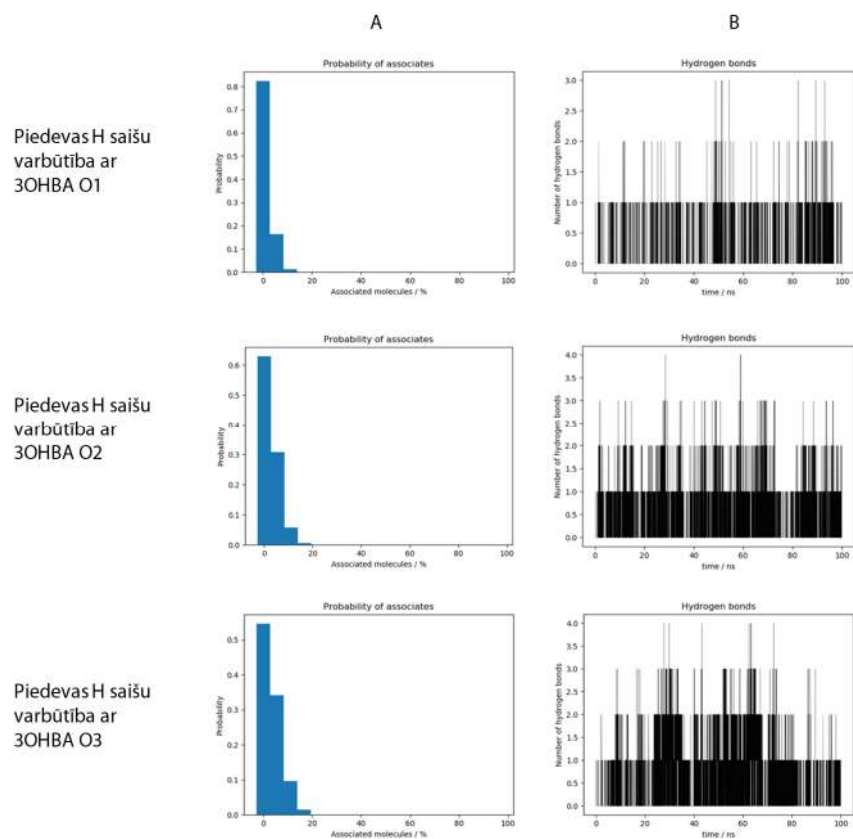


32. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmai MeOH

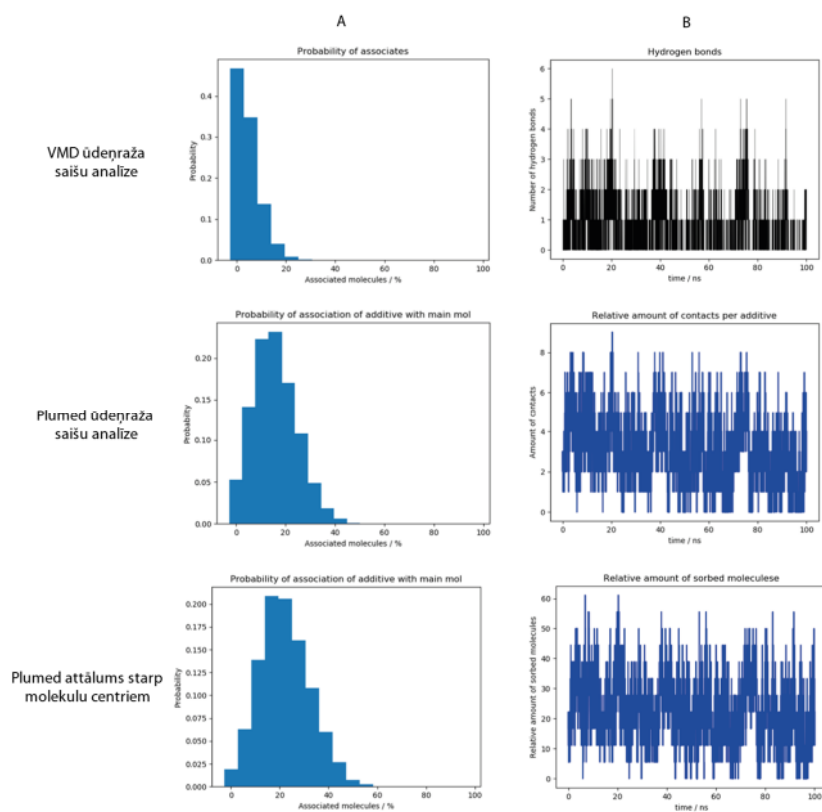
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



33. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

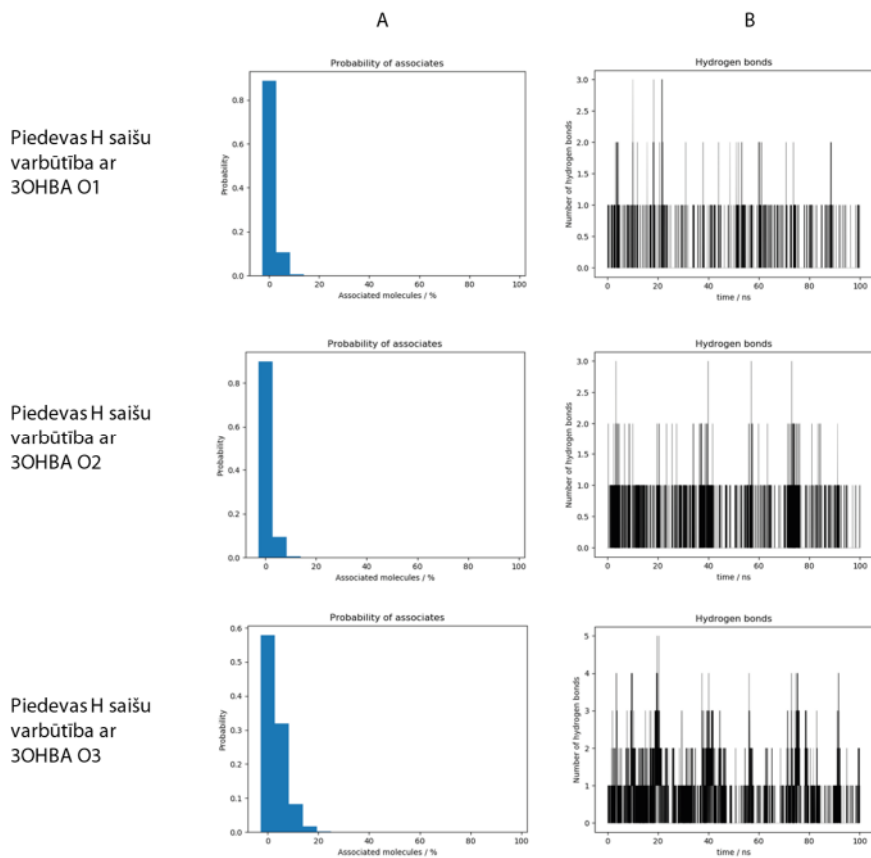


34. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



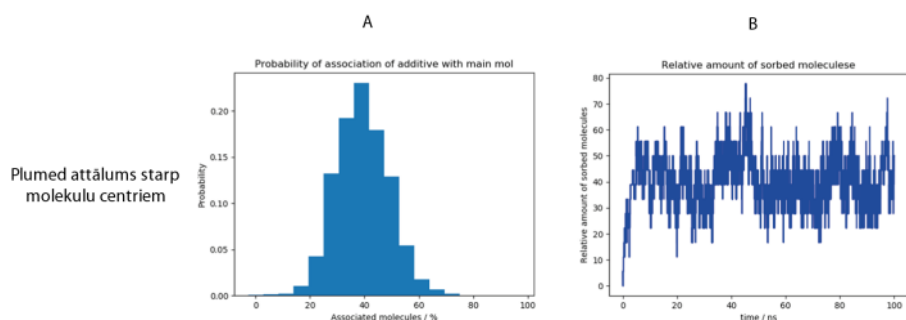
35. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmā MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

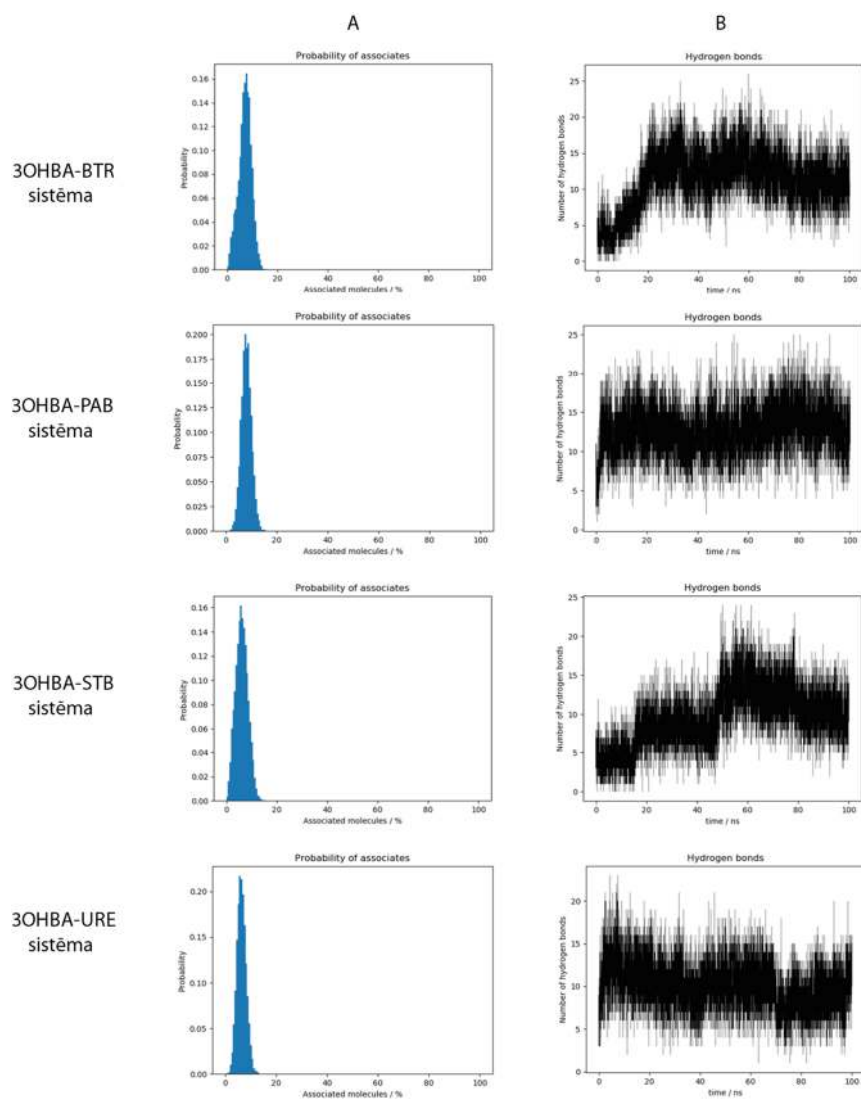


36. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmā MeOH

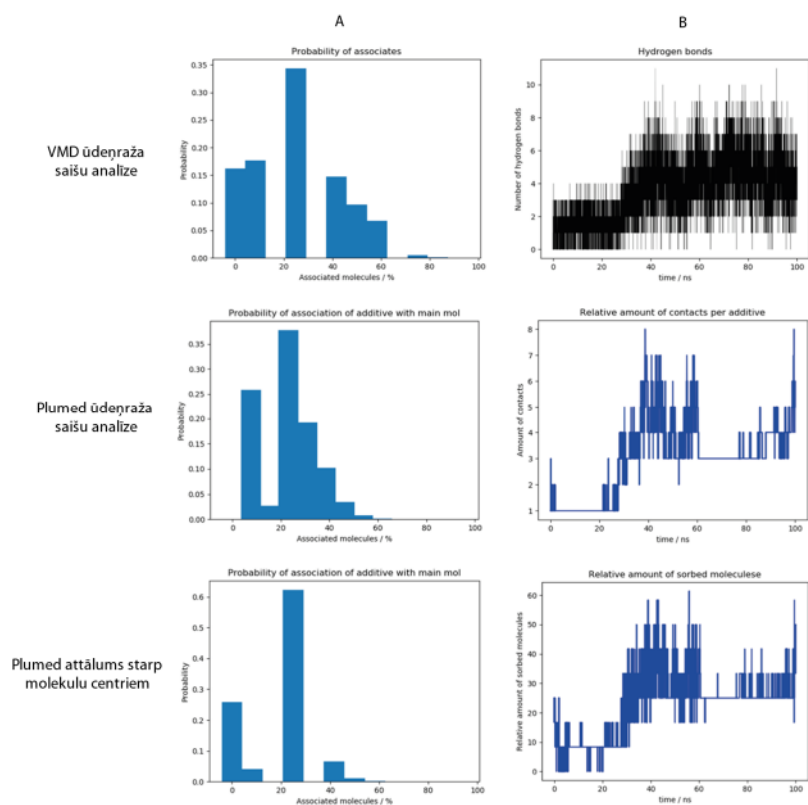
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



37. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {110} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

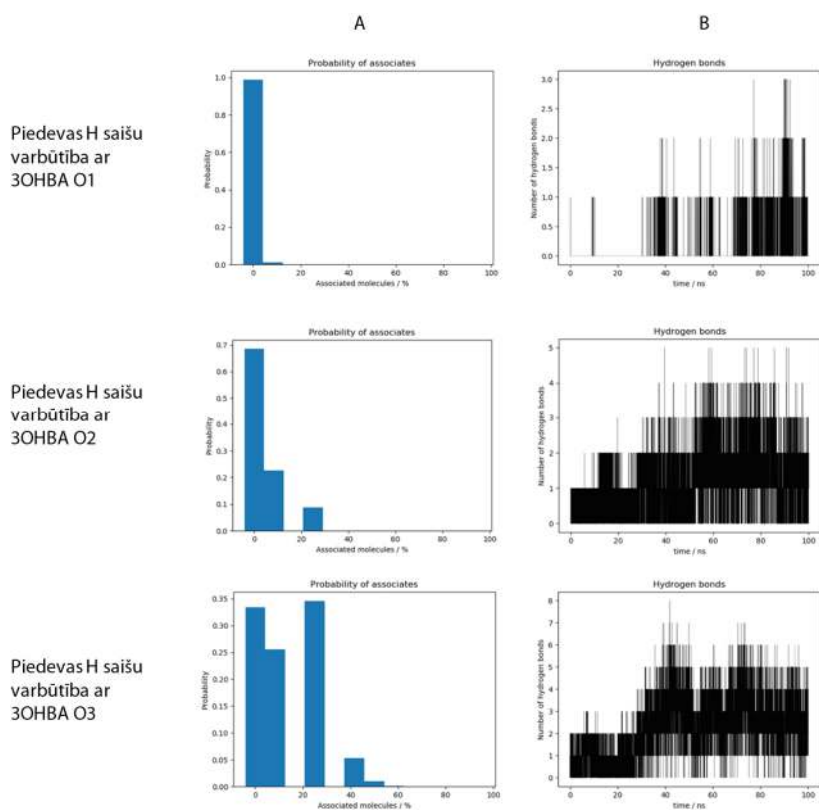


38. att. MeOH ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {110} virsmai  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



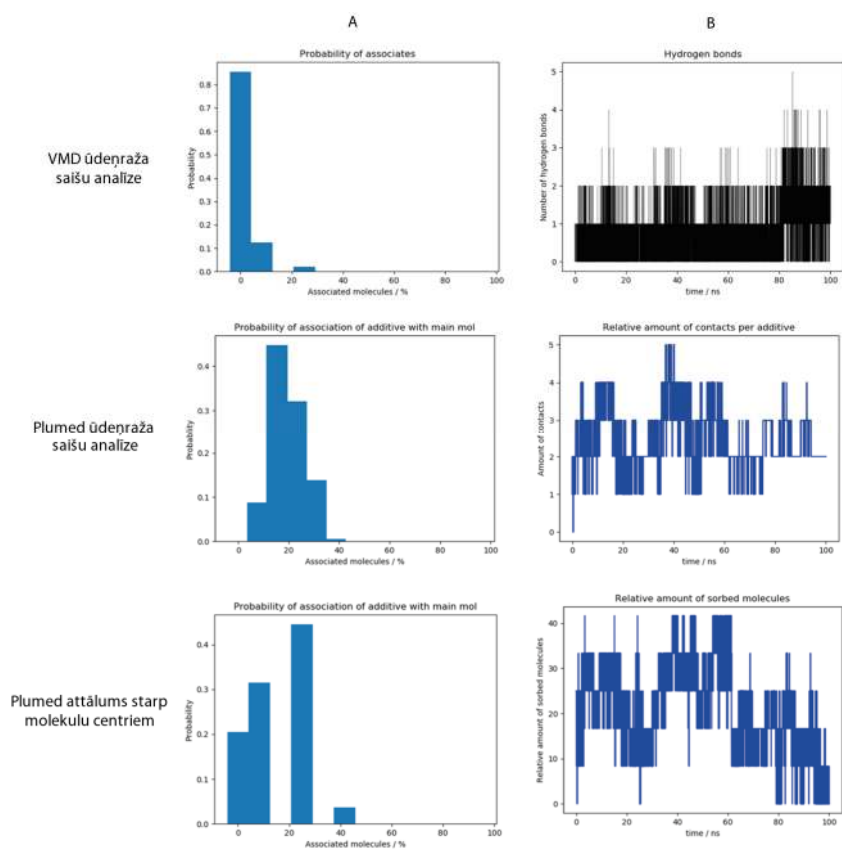
39. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



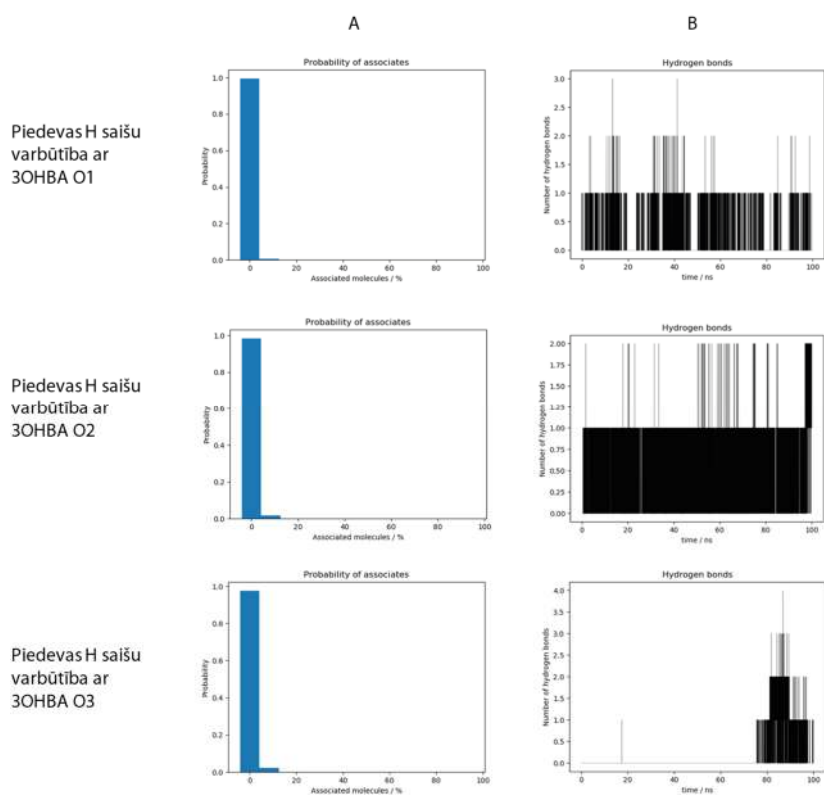
40. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



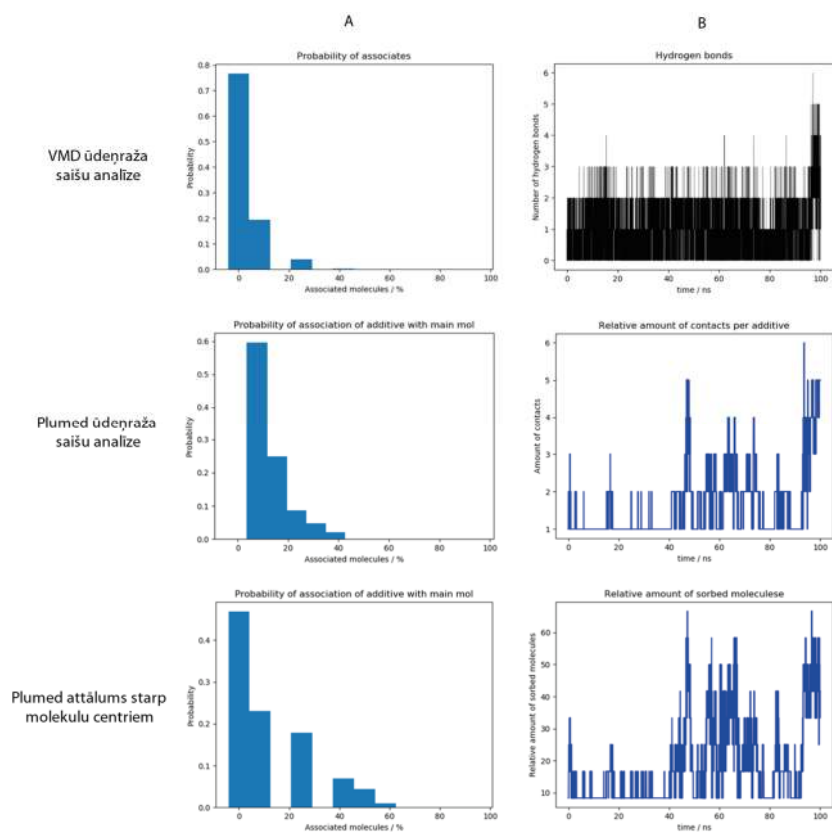
41. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



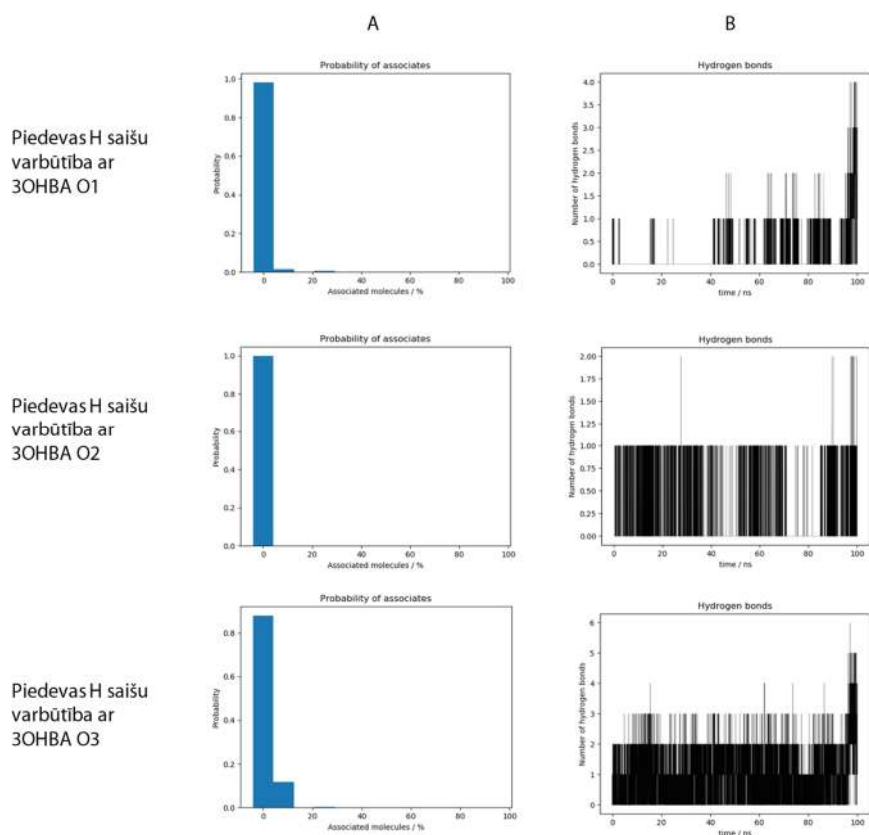
42. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



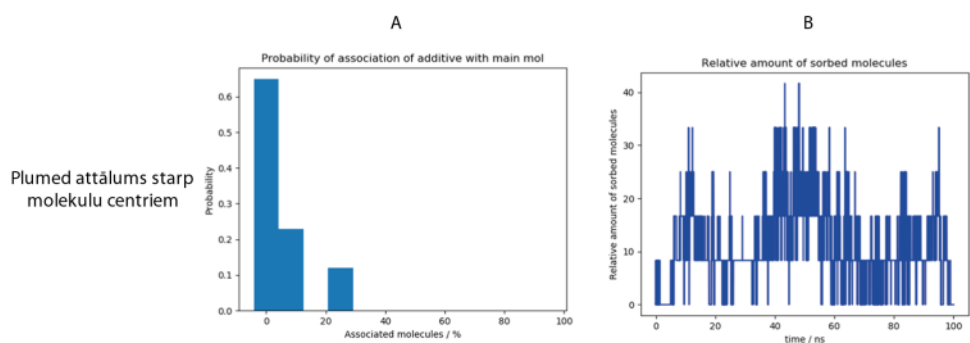
43. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

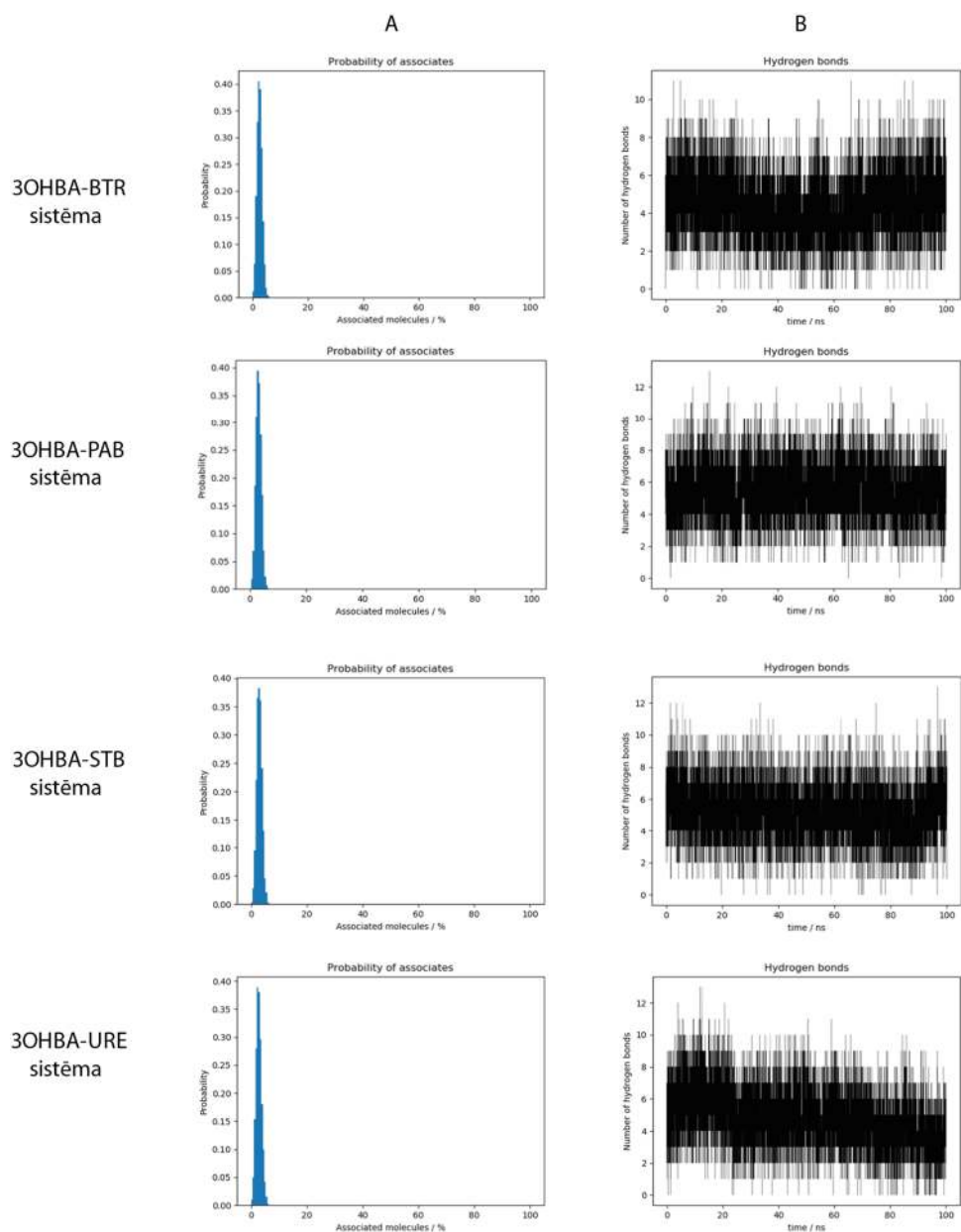


44. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmai 1,4-dioksānā

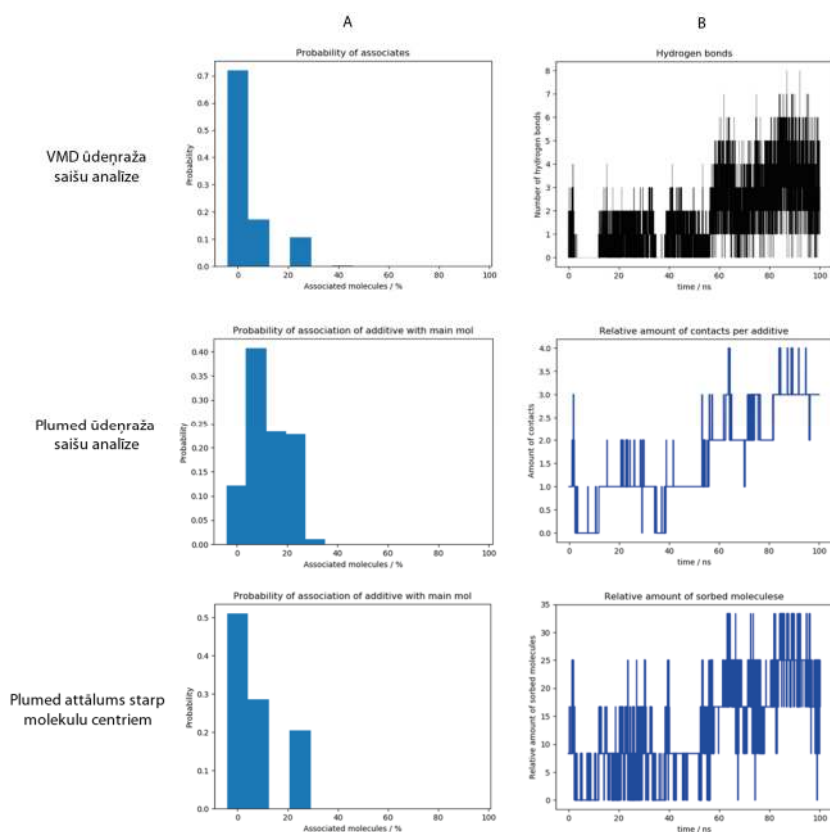
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



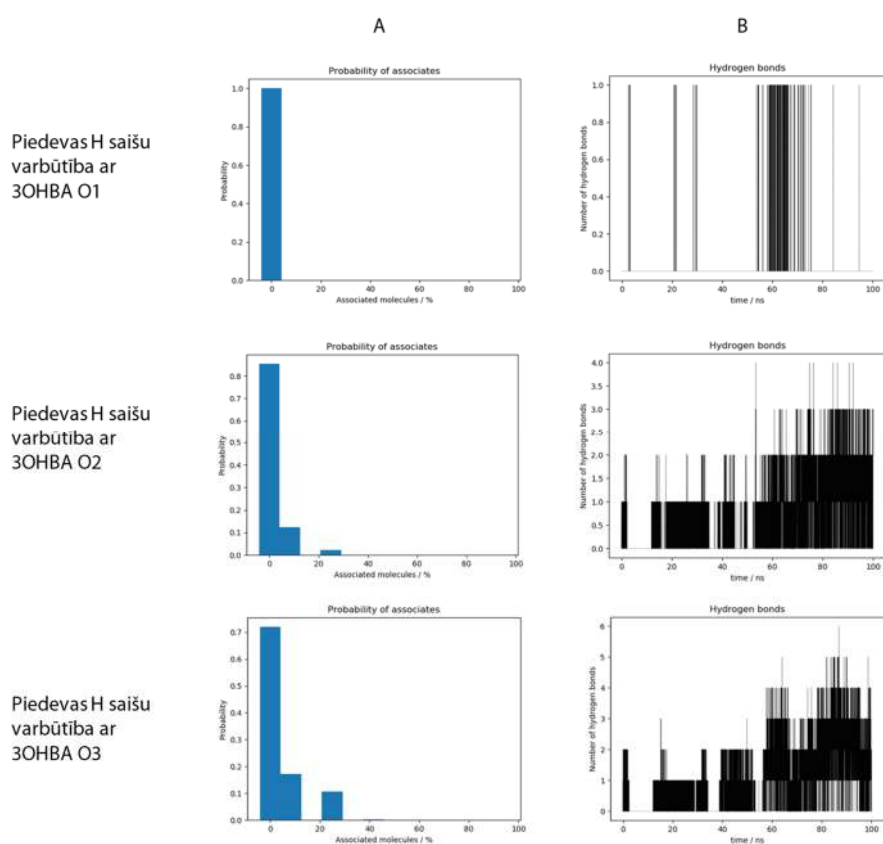
45. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmā 1,4-dioksānā  
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



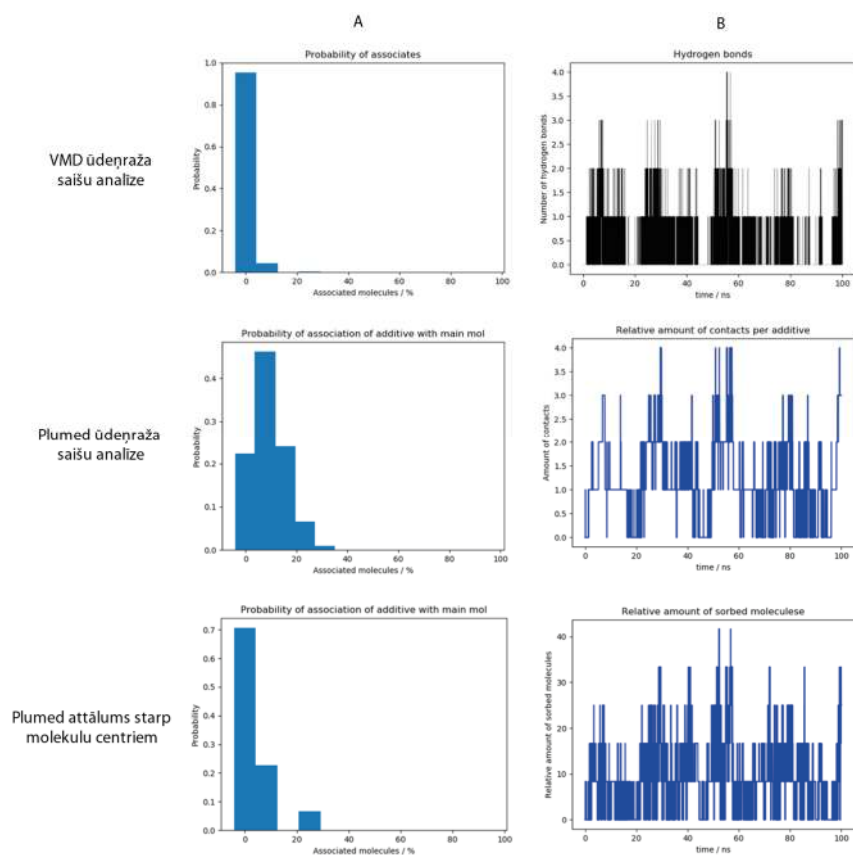
46. att. 1,4-dioksāna udeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmā  
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



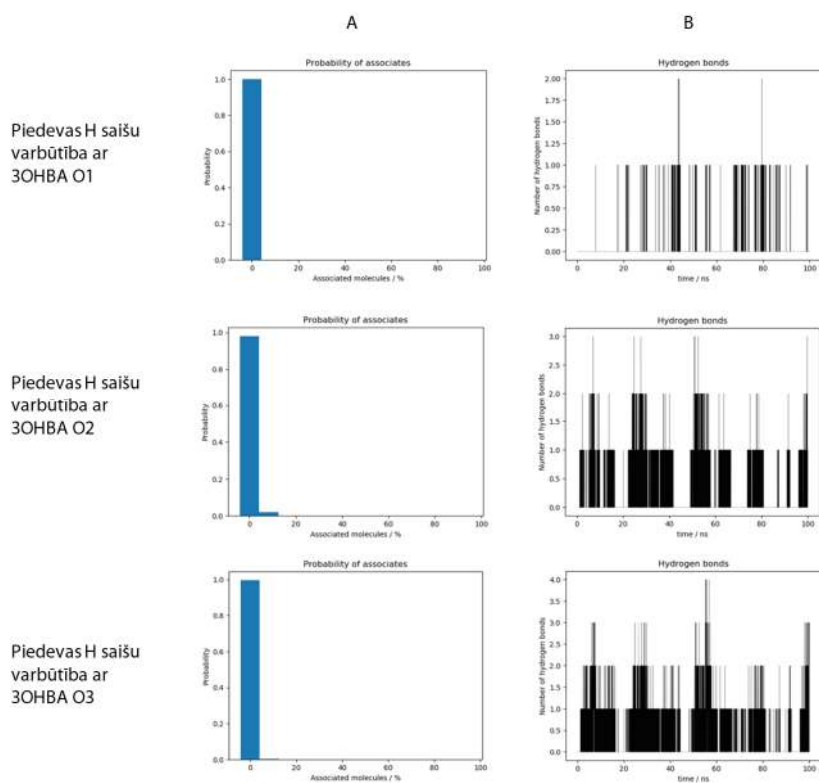
47. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmā MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



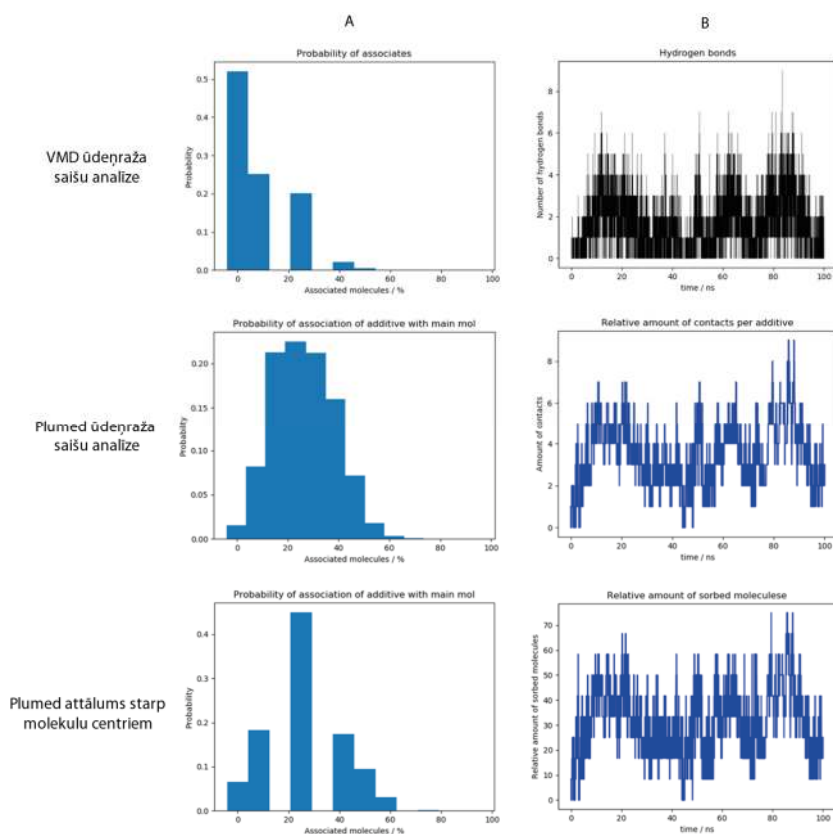
47. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmā MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



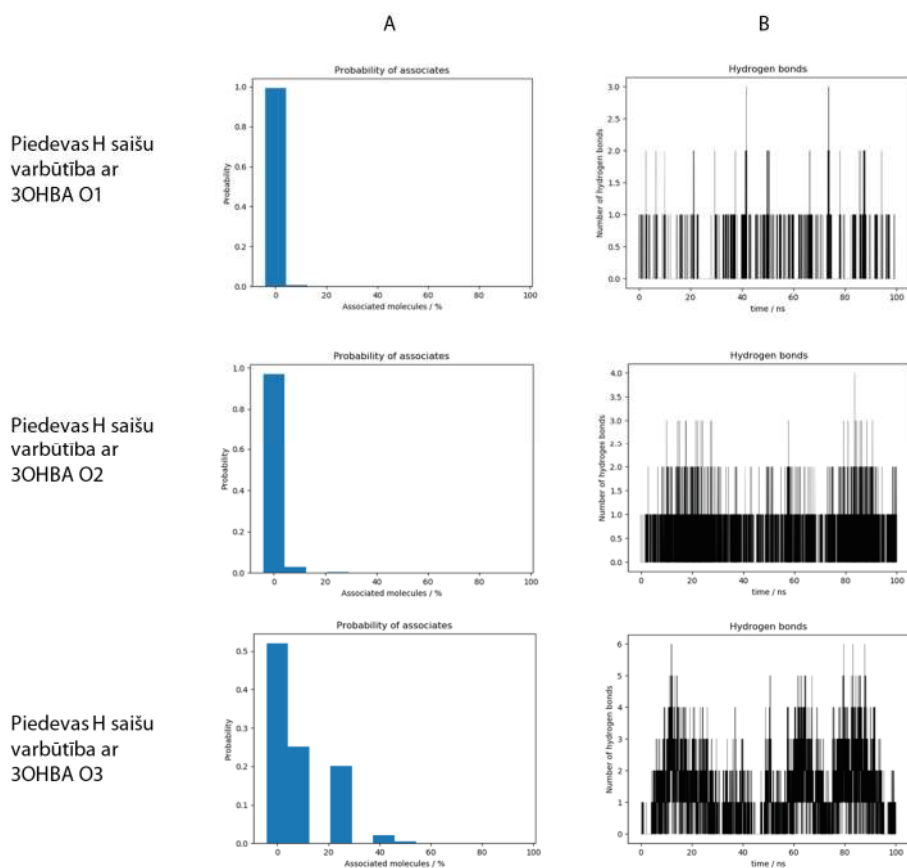
48. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmā MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



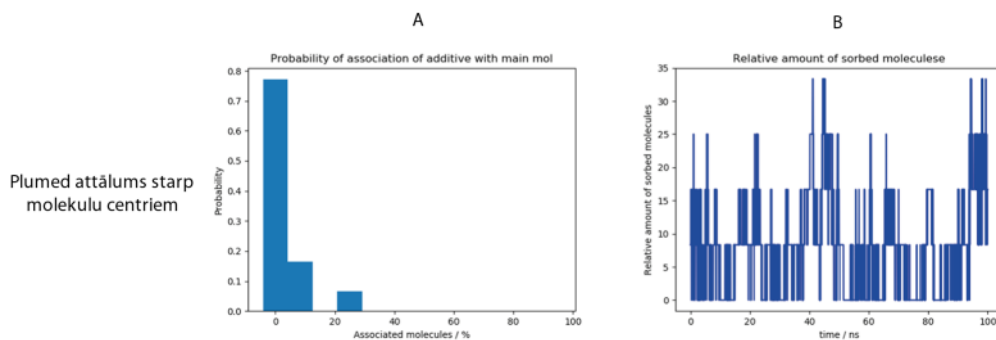
49. att. PABA udeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmā MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



50. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

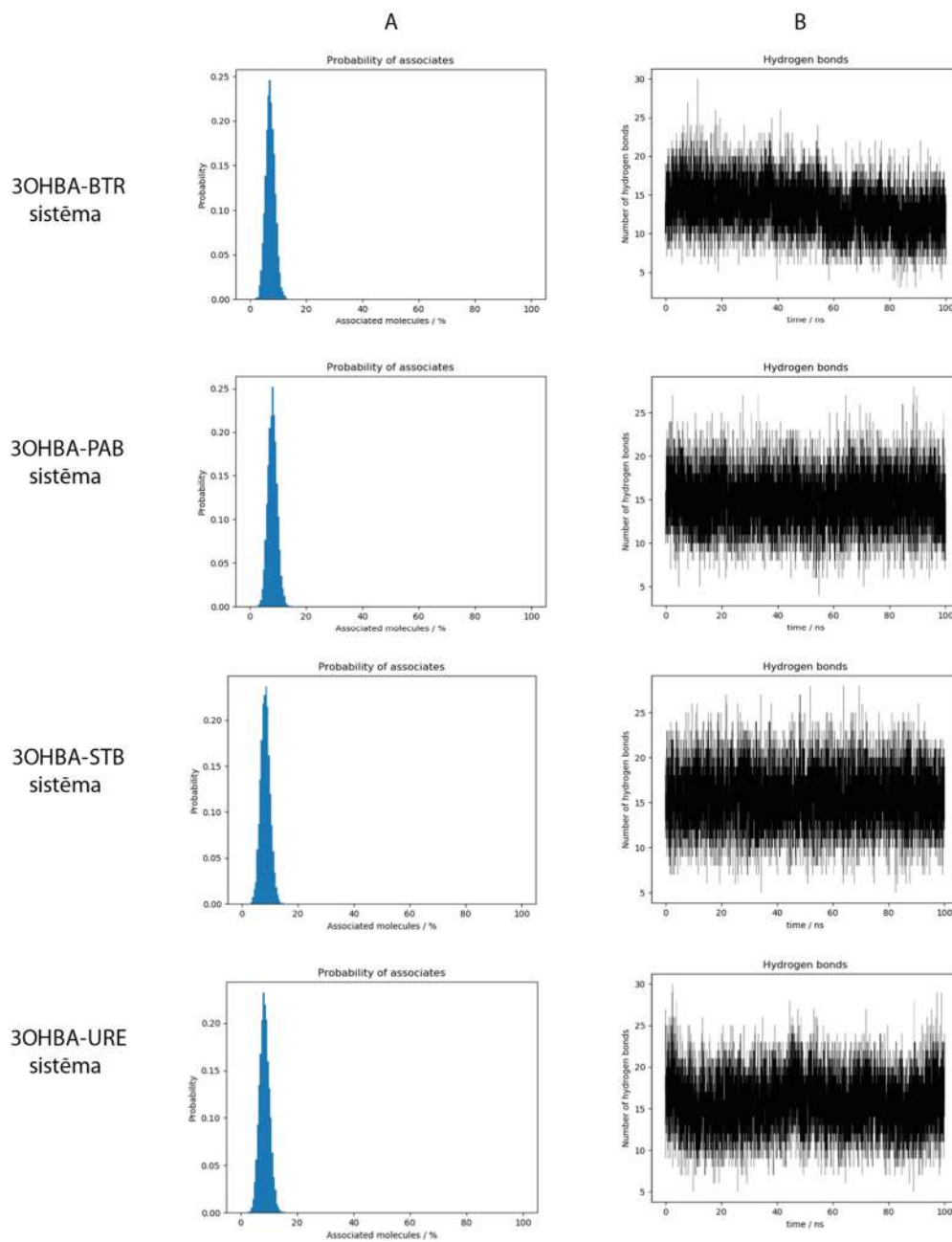


51. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



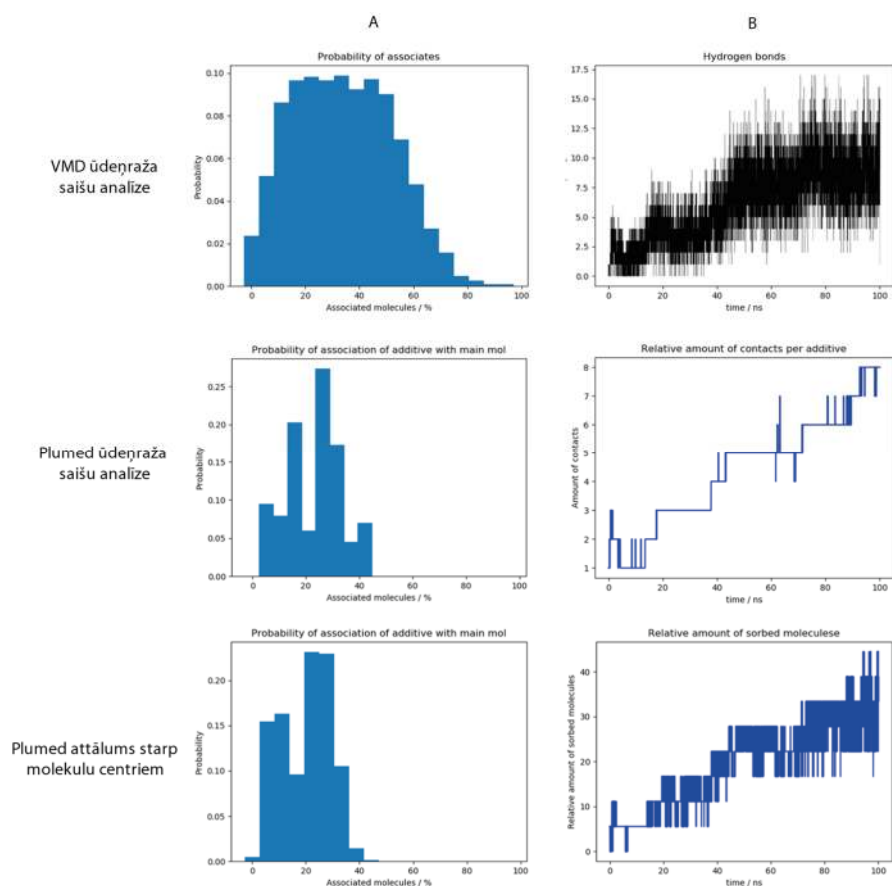
52. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {200} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



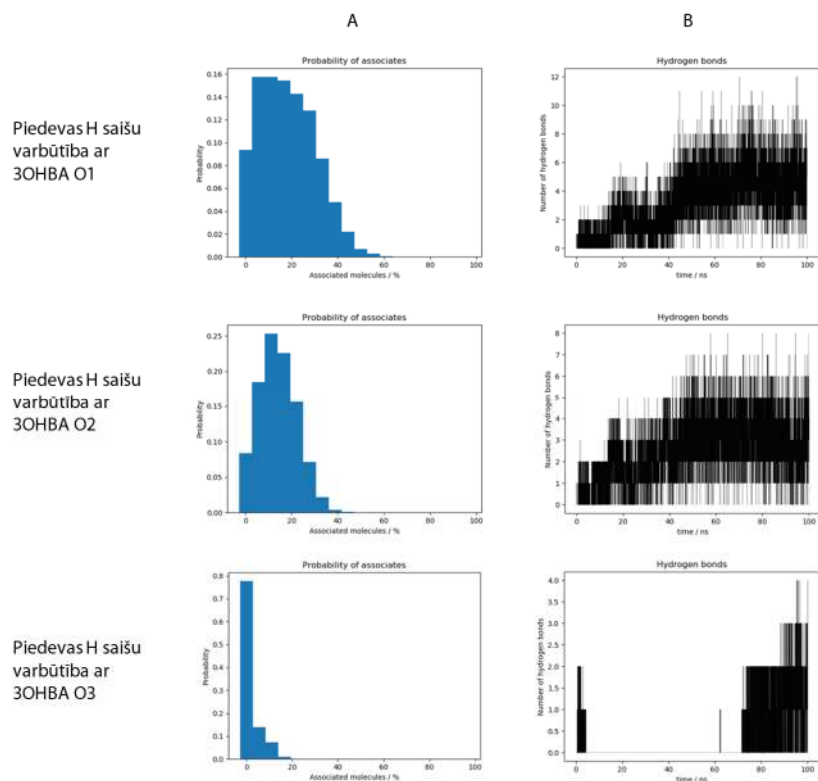
53. att. MeOH ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {200} virsmai

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



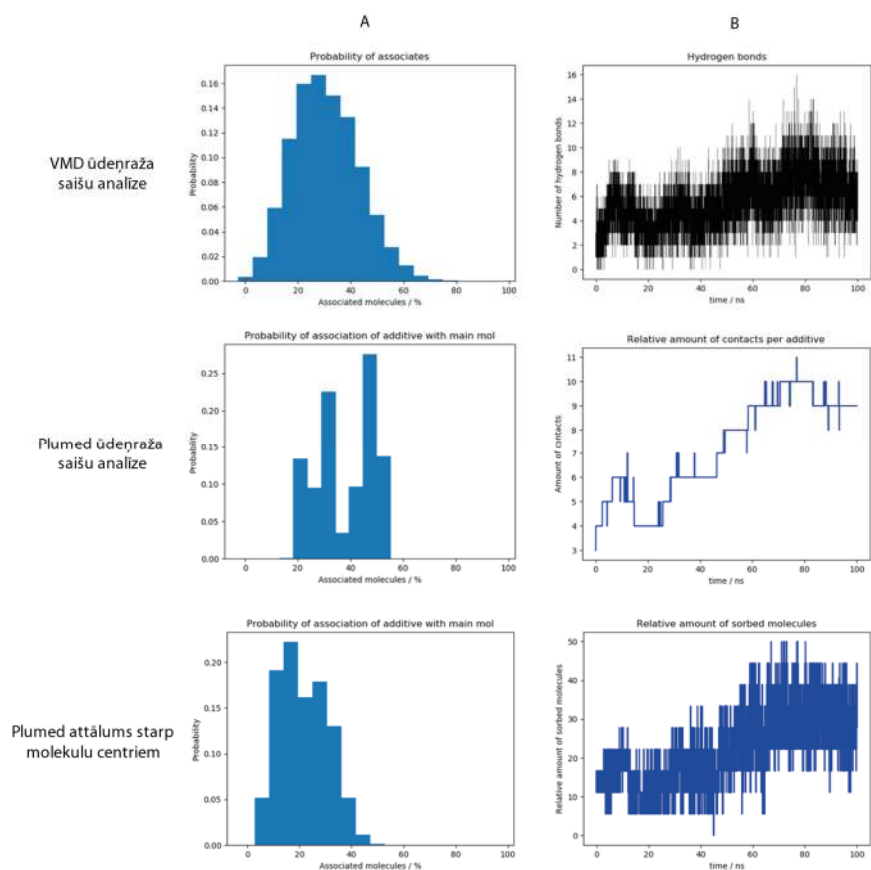
54. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



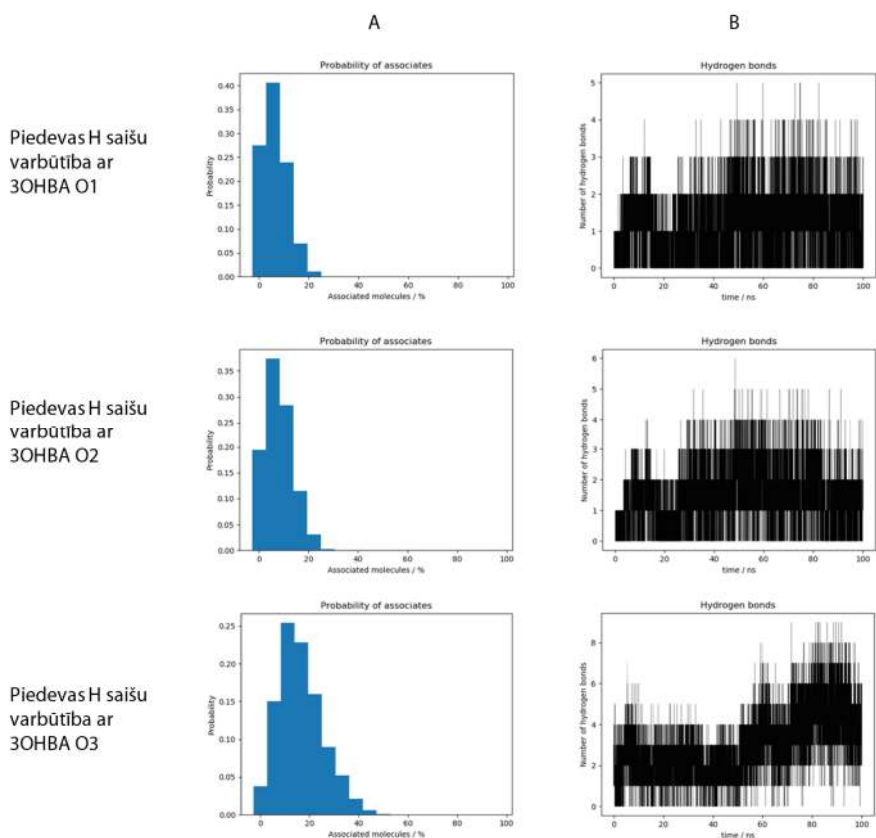
55. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



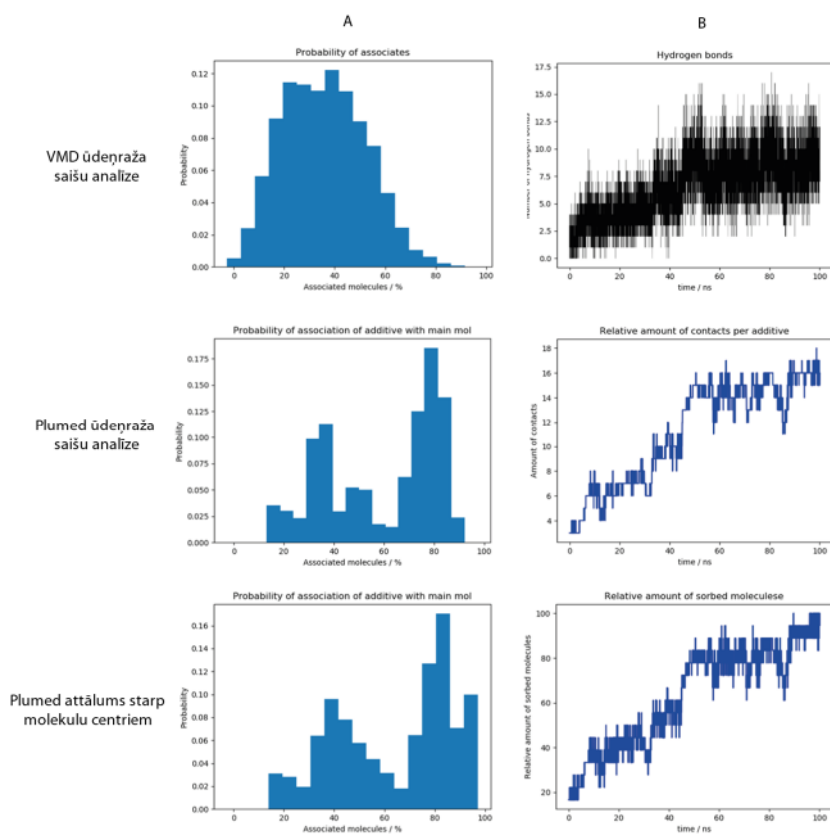
56. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



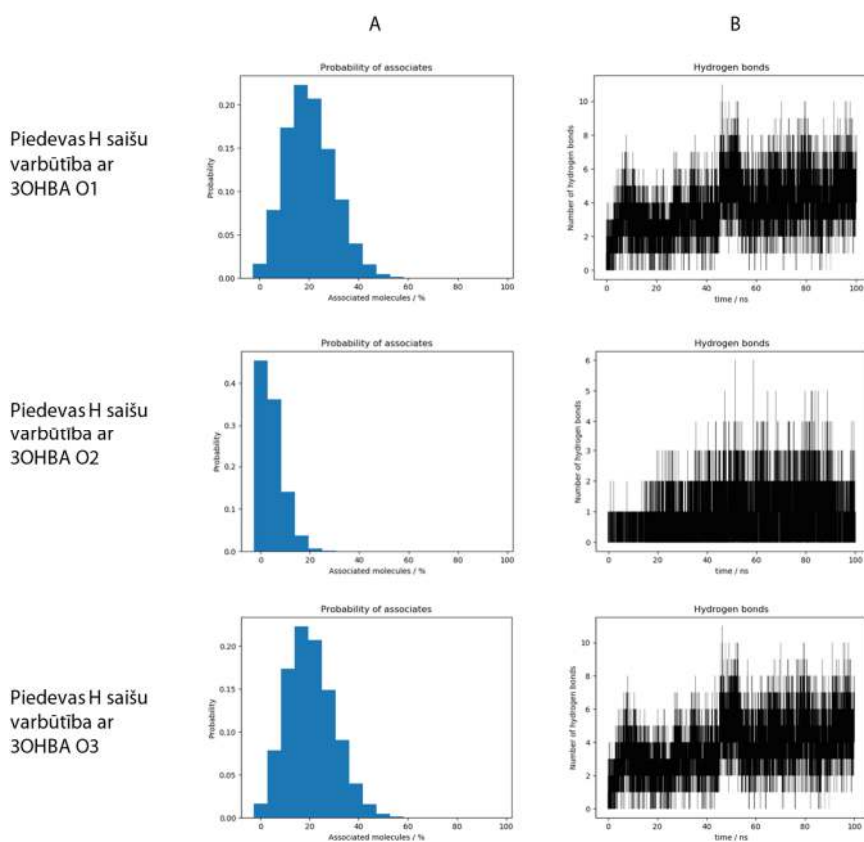
57. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



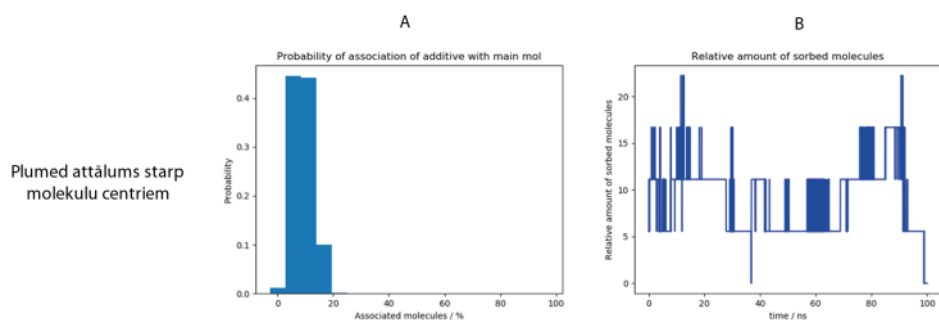
58. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmi 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

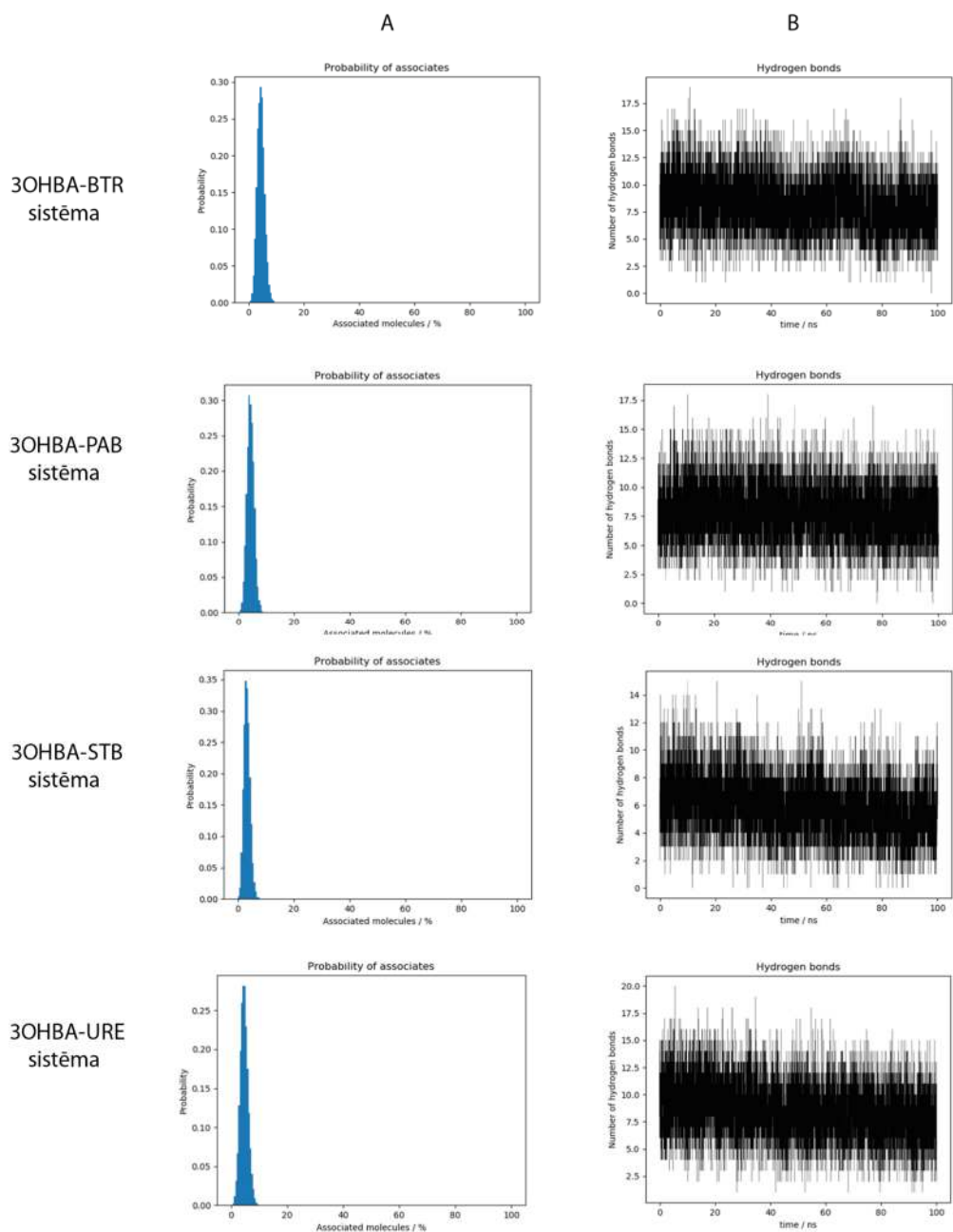


59. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmi 1,4-dioksānā

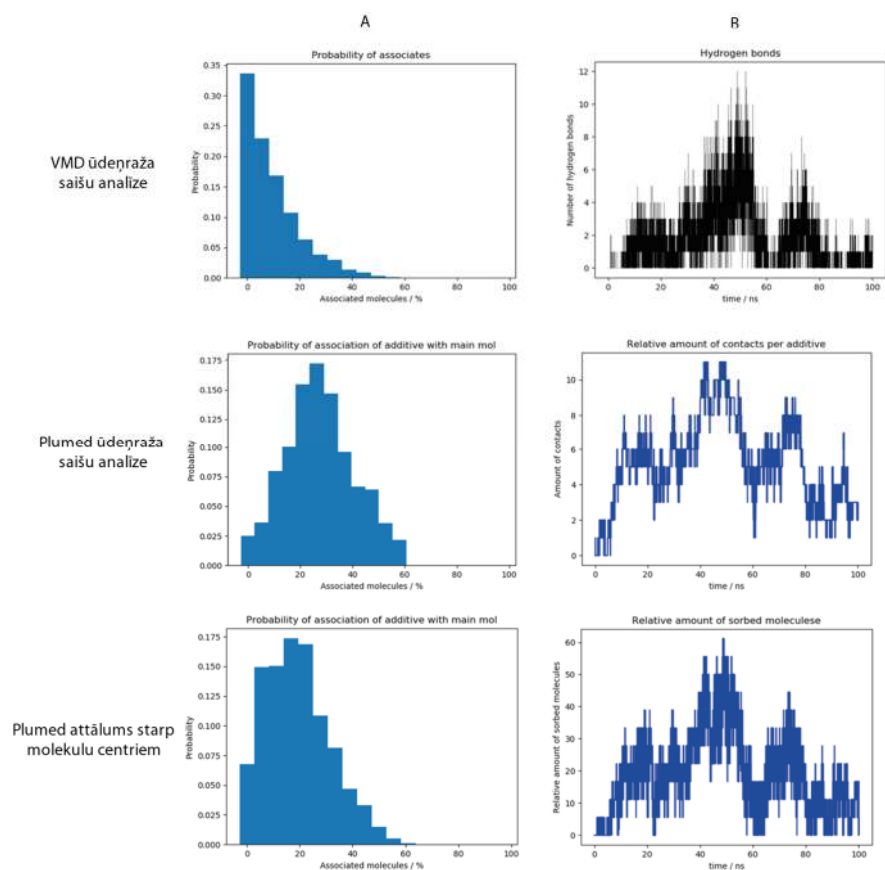
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



60. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

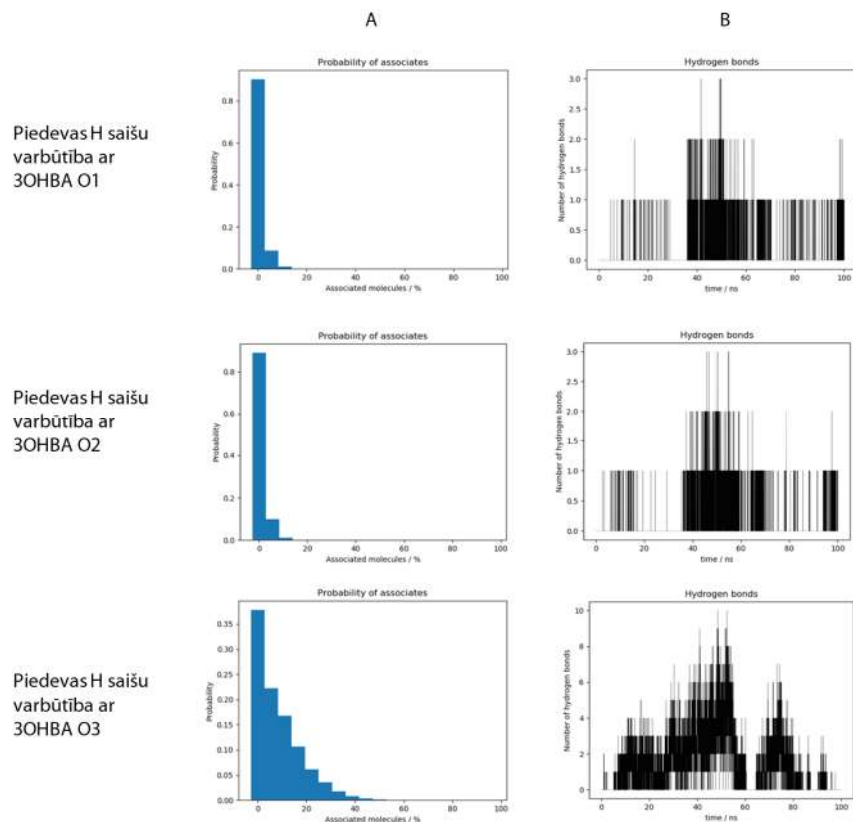


61. att. 1,4-dioksāna ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



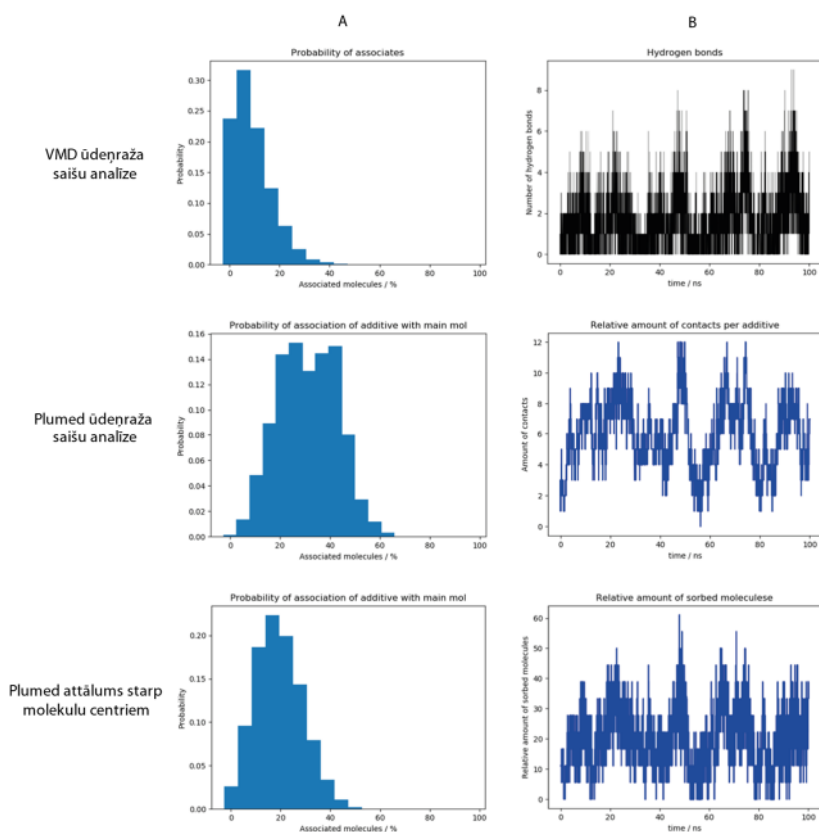
62. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

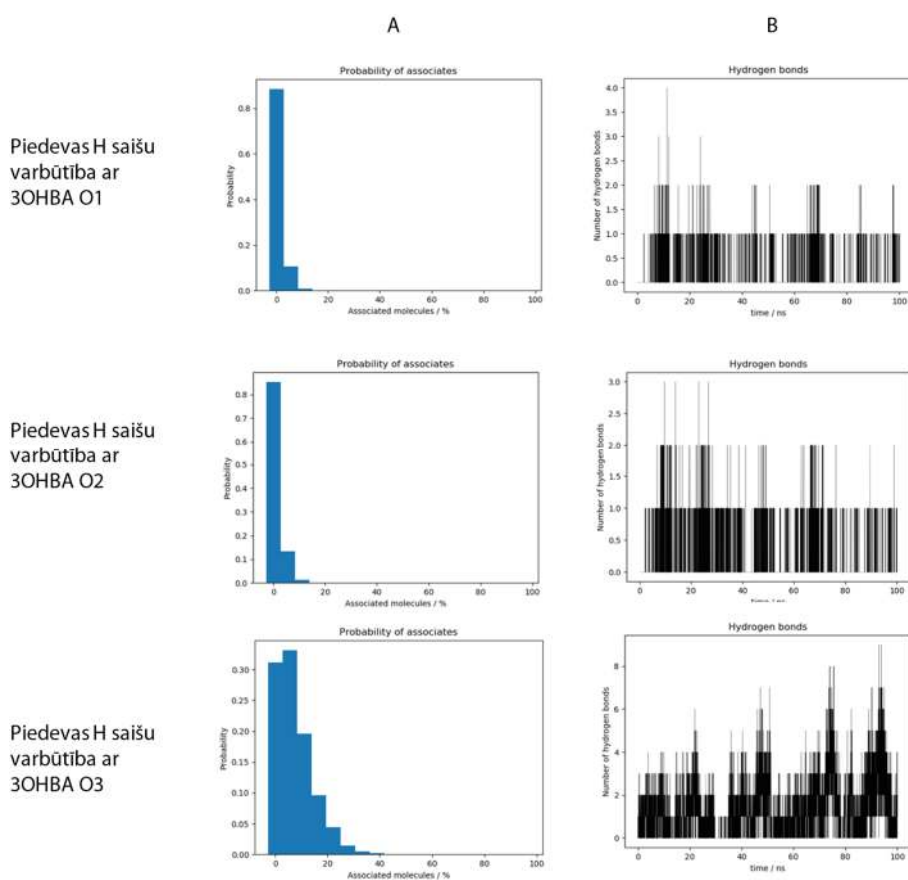


63. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH

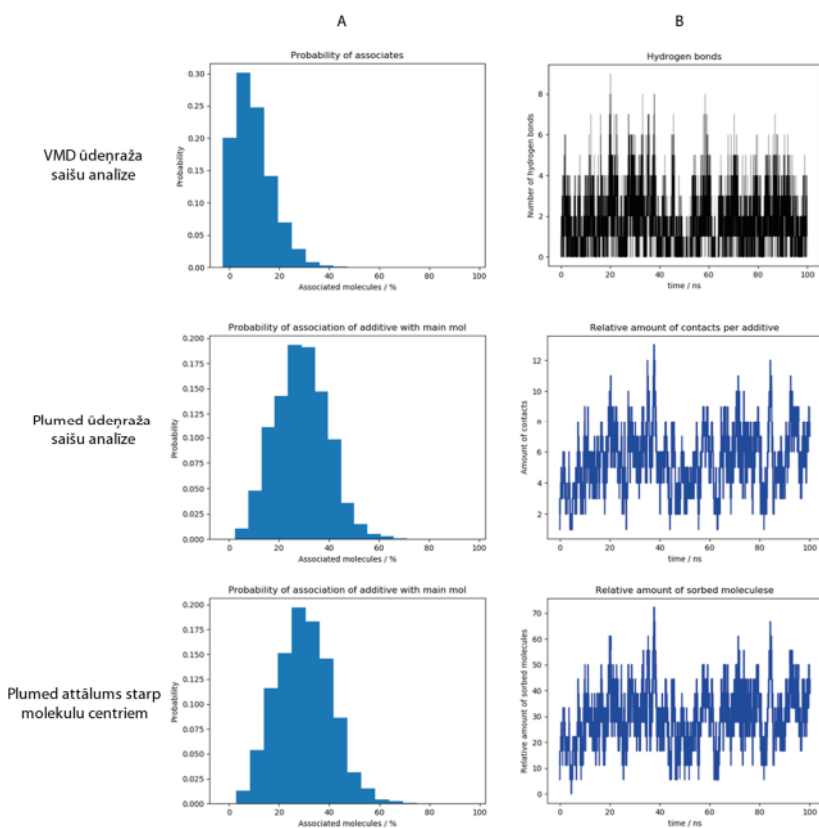
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



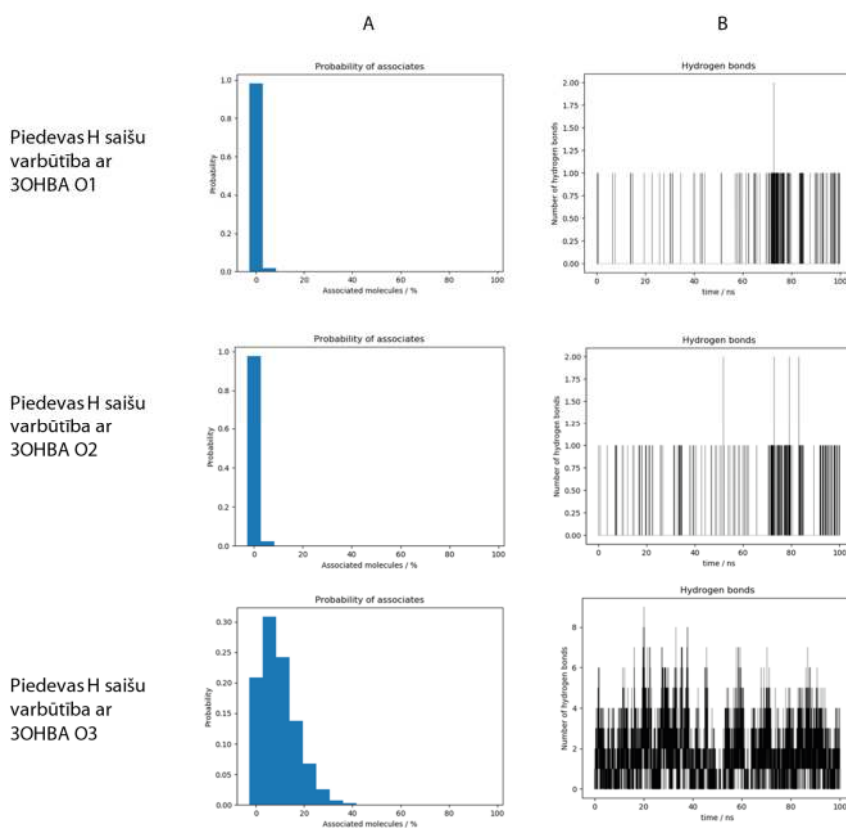
64. att. PABA sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



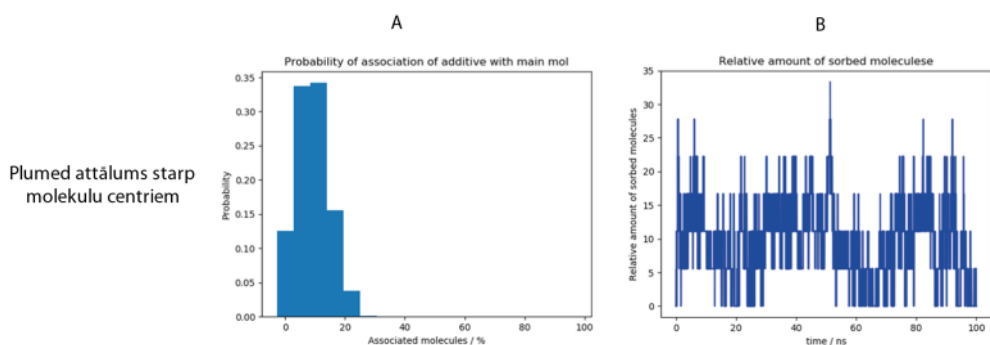
65. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



66. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

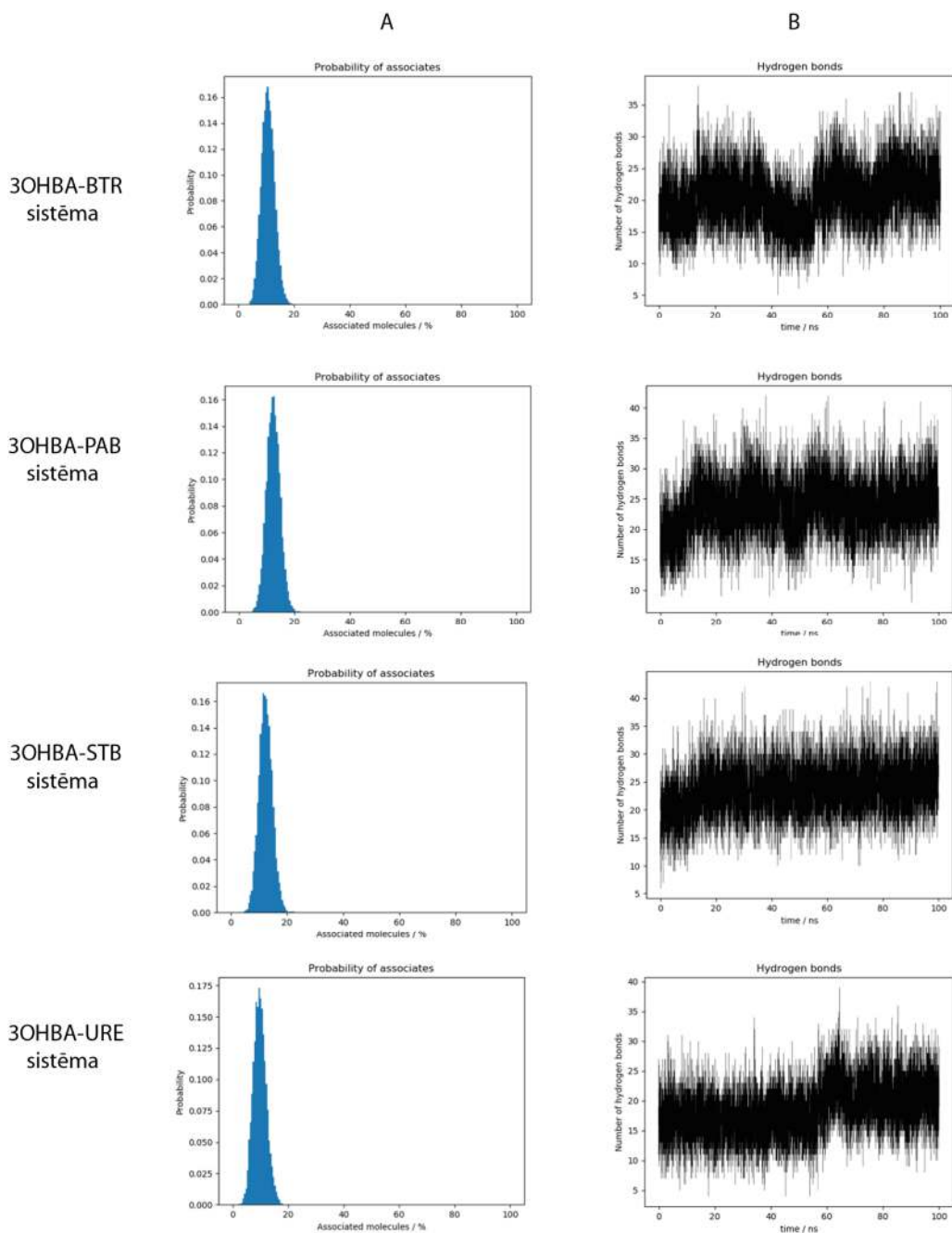


67. att. Urīnvielas udeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



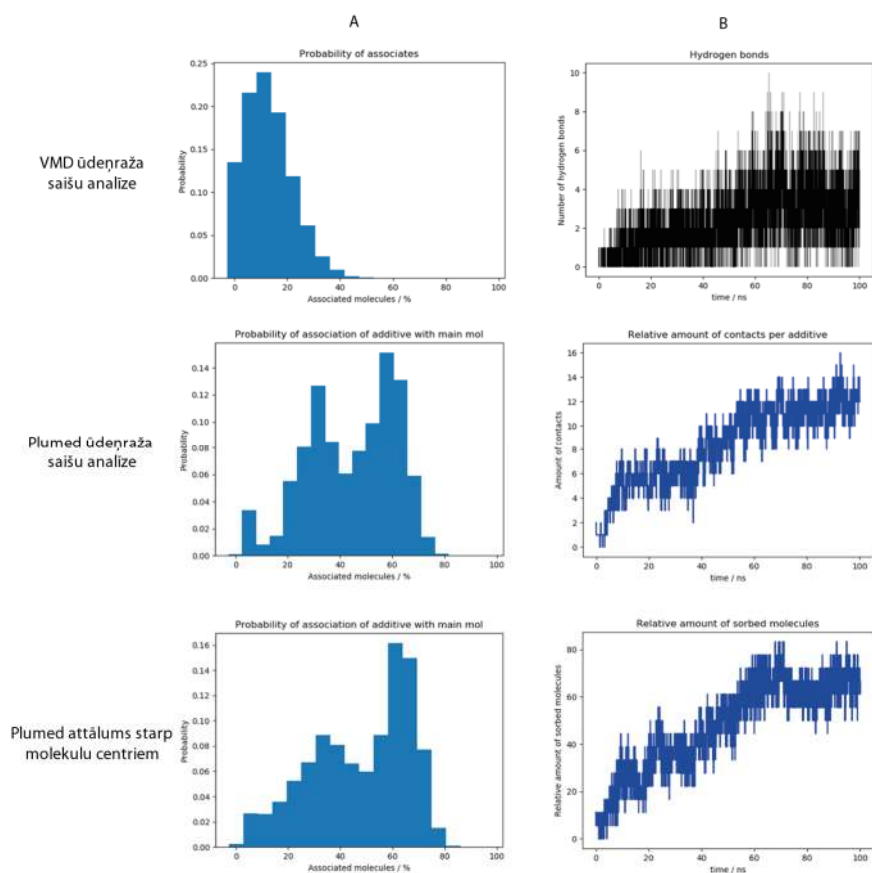
68. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 3OHBA II formas {201} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



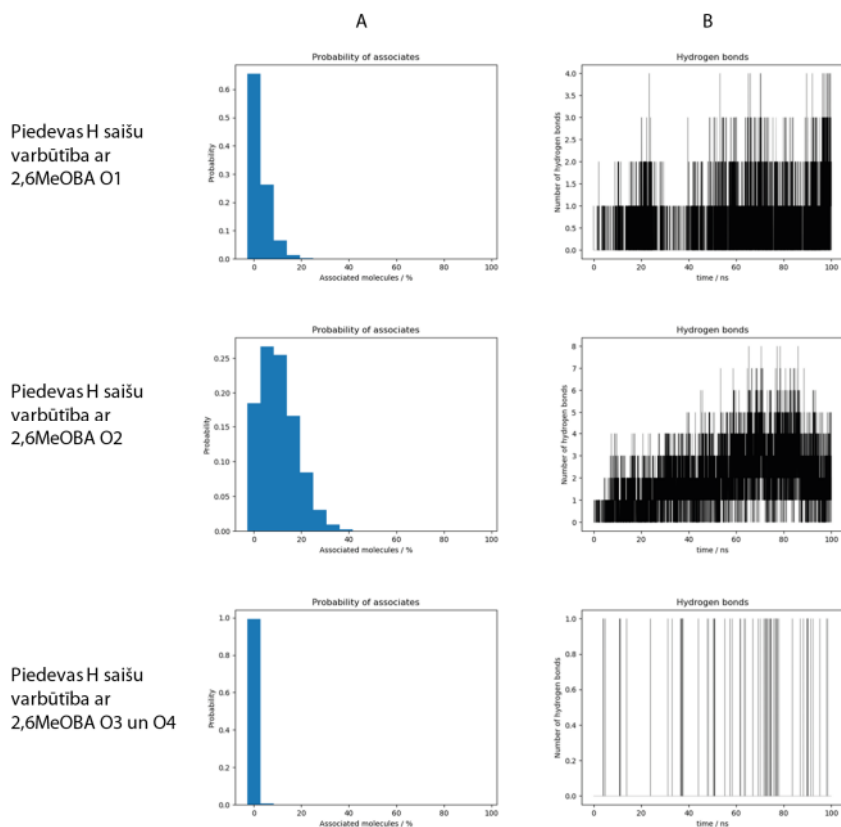
69. att. MeOH ūdeņraža saišu analīze 3OHBA II formas {201} virsmai

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



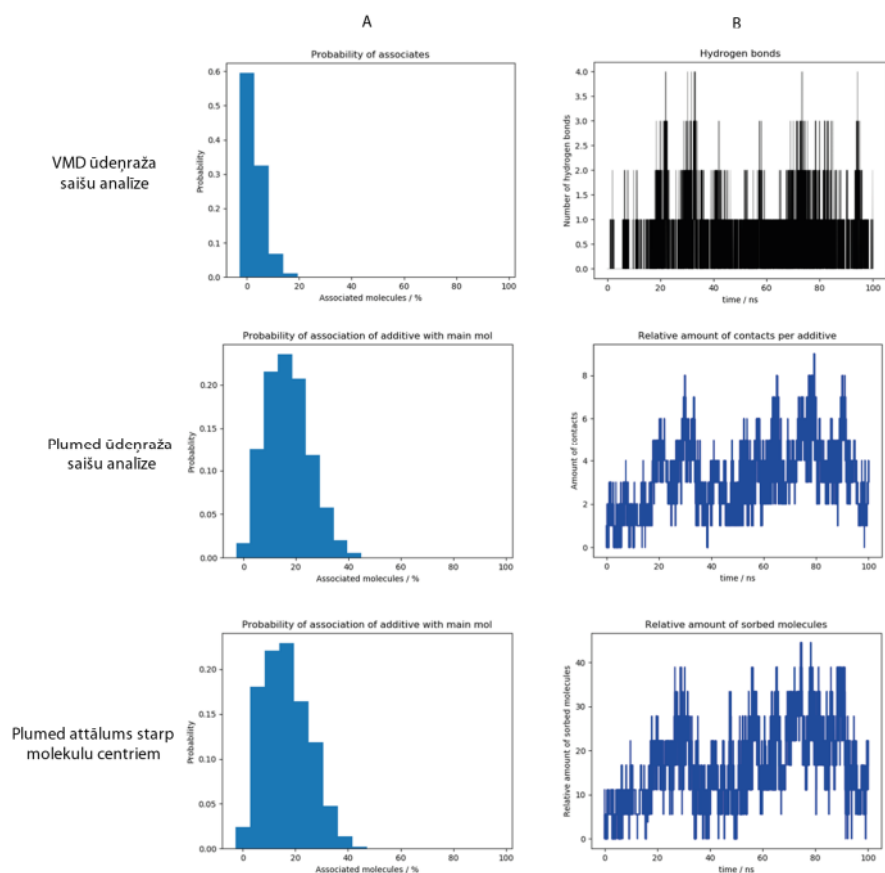
70. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



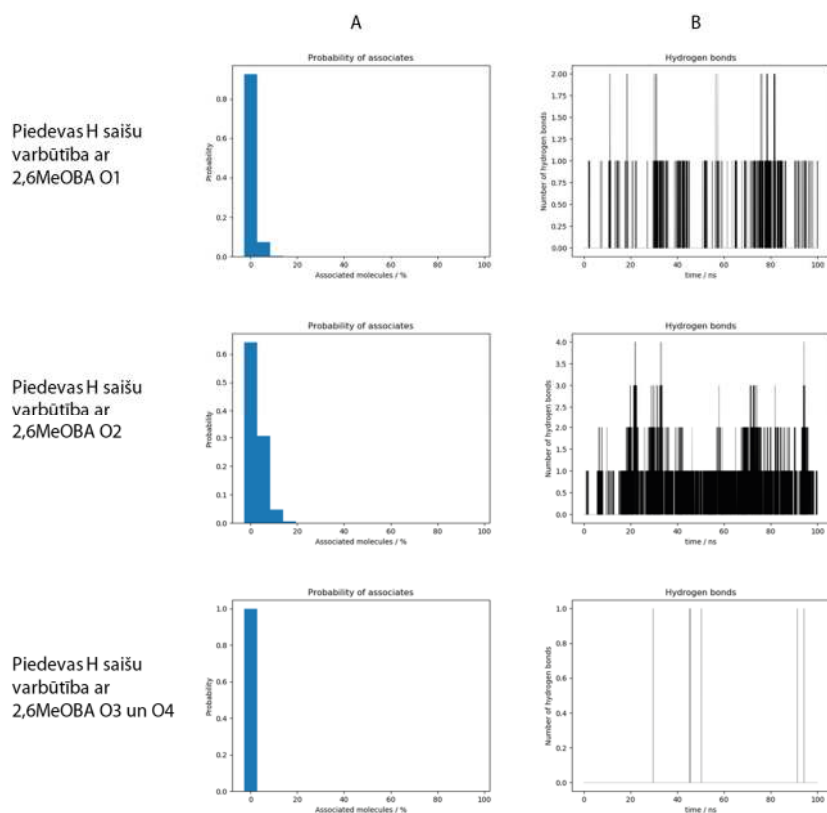
71. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



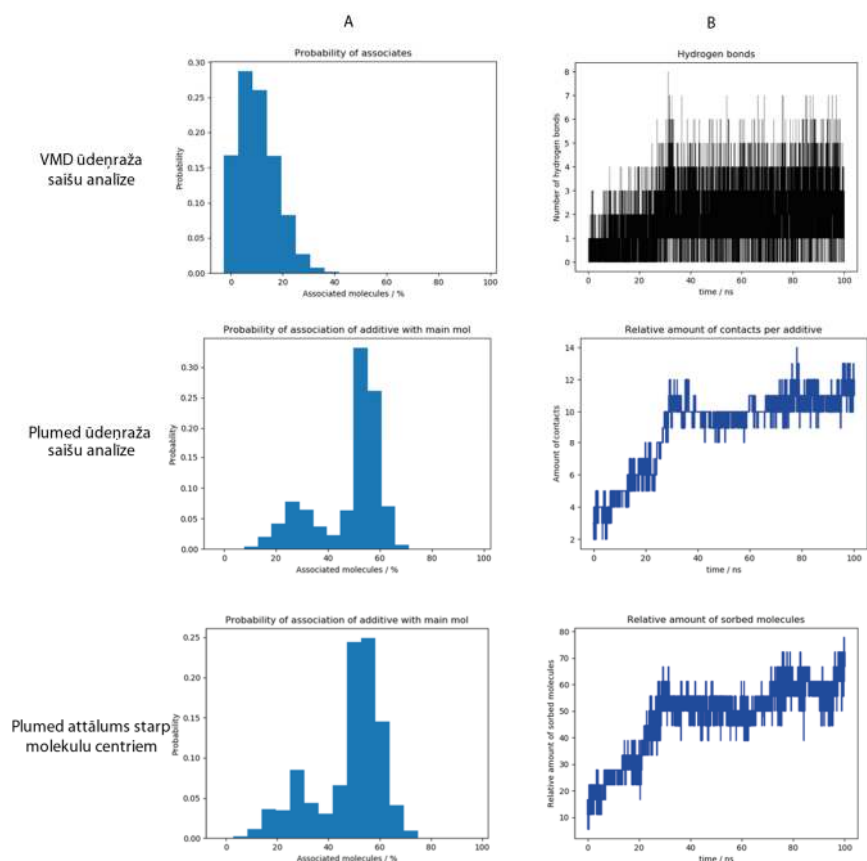
72. att. CNB sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

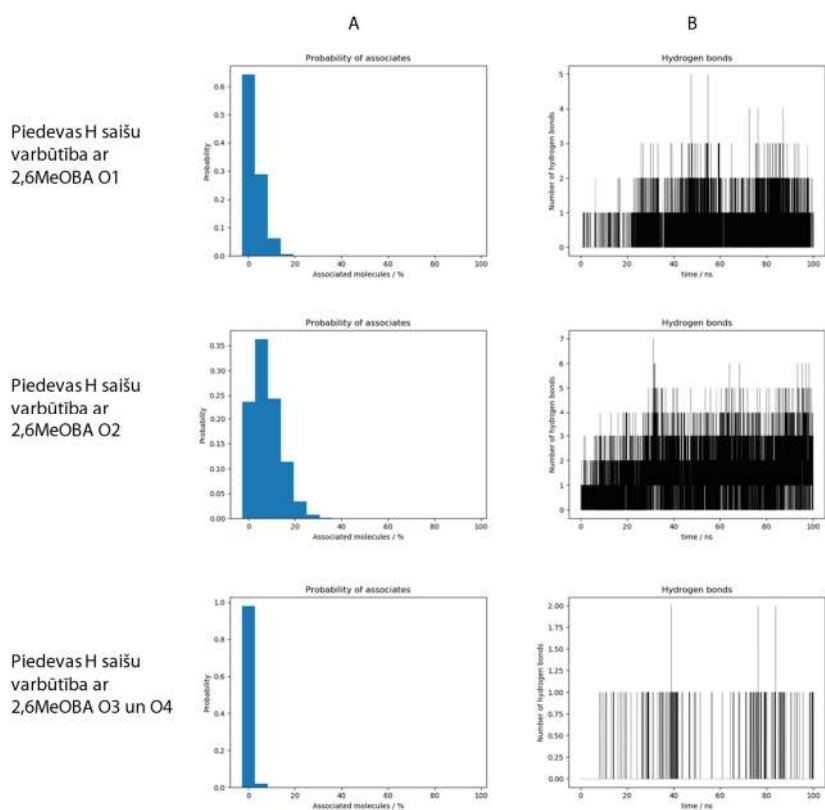


73. att. CNB ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

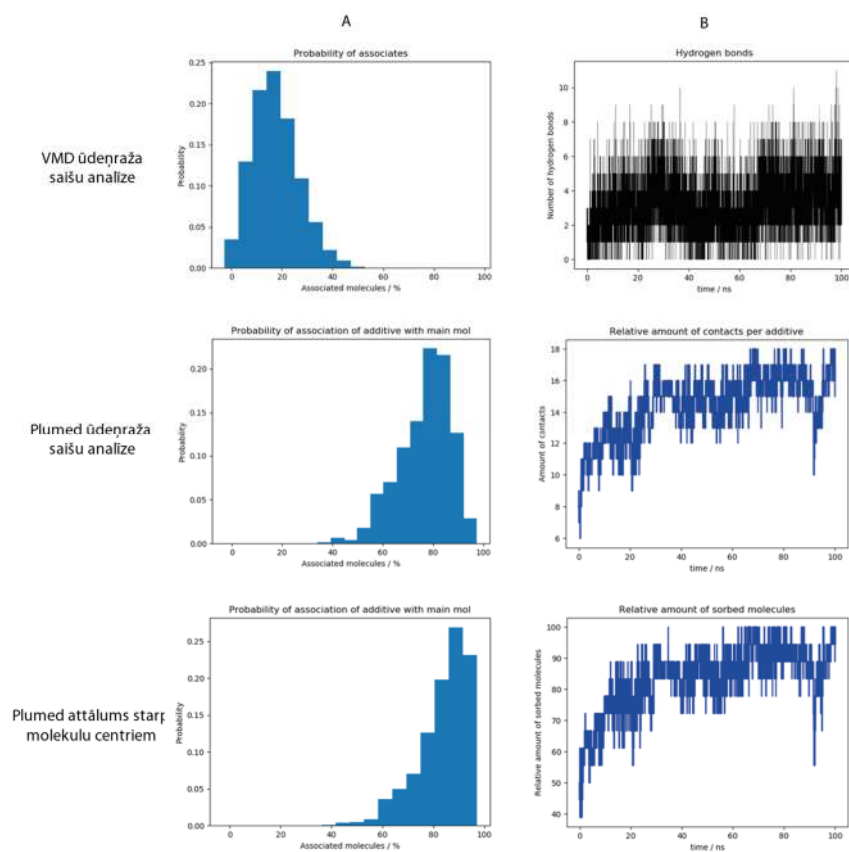
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



74. att. PABA sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

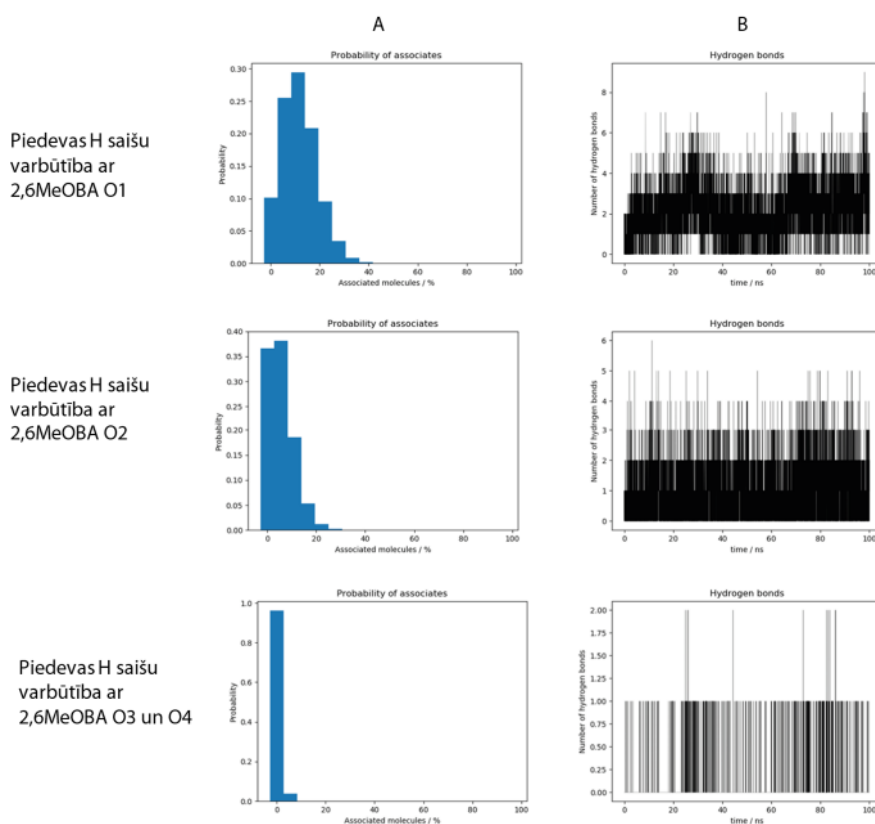


75. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



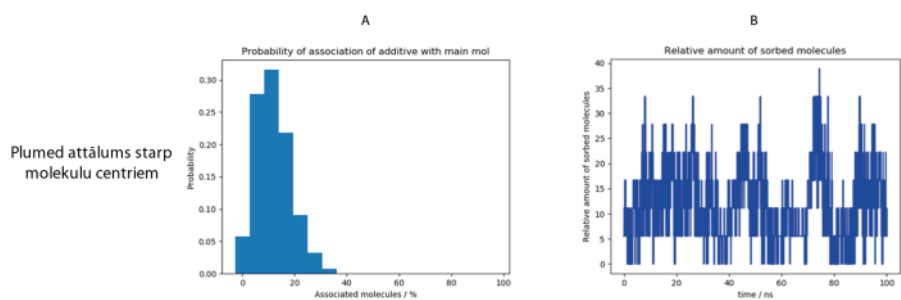
76. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

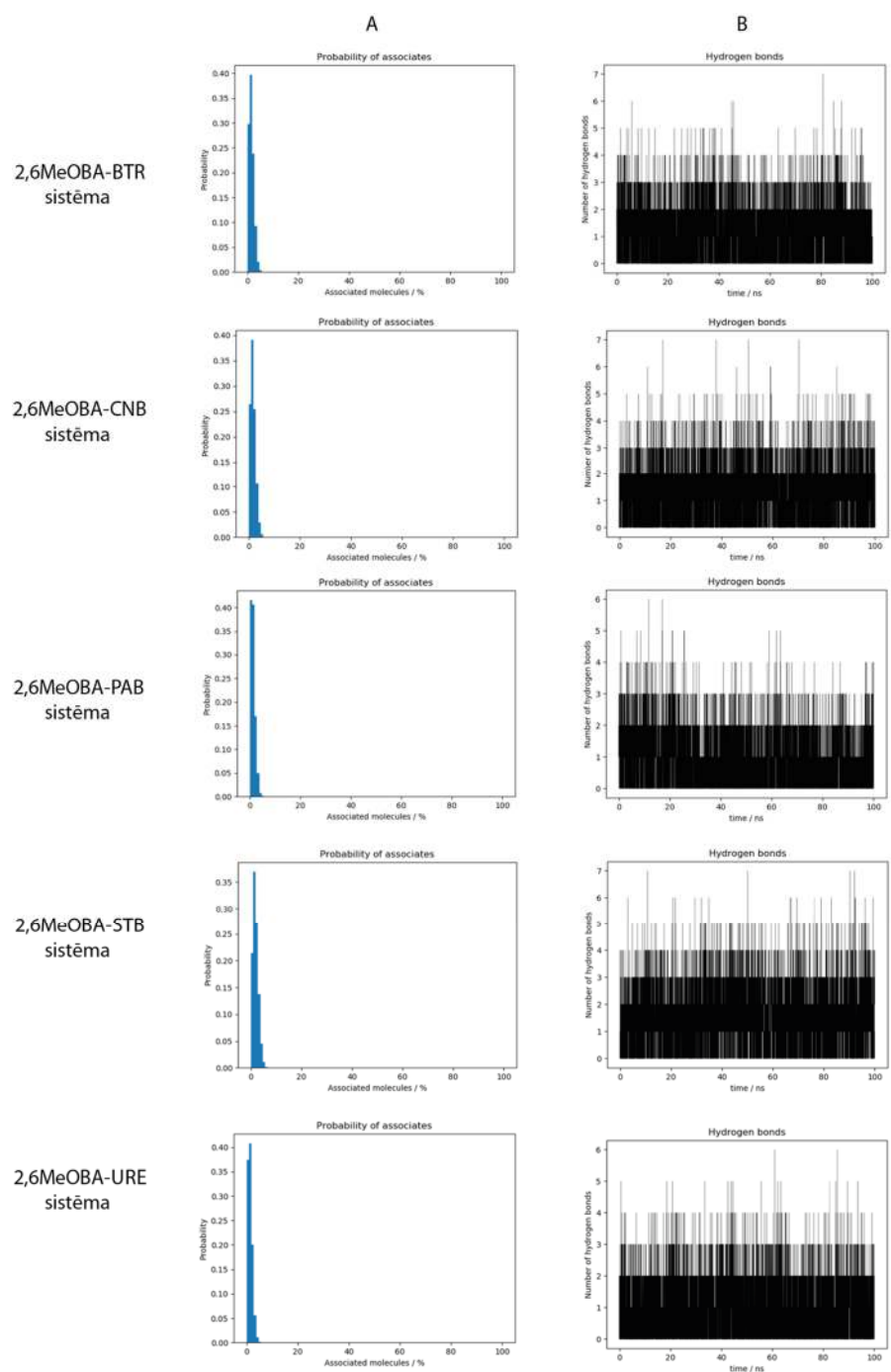


77. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā

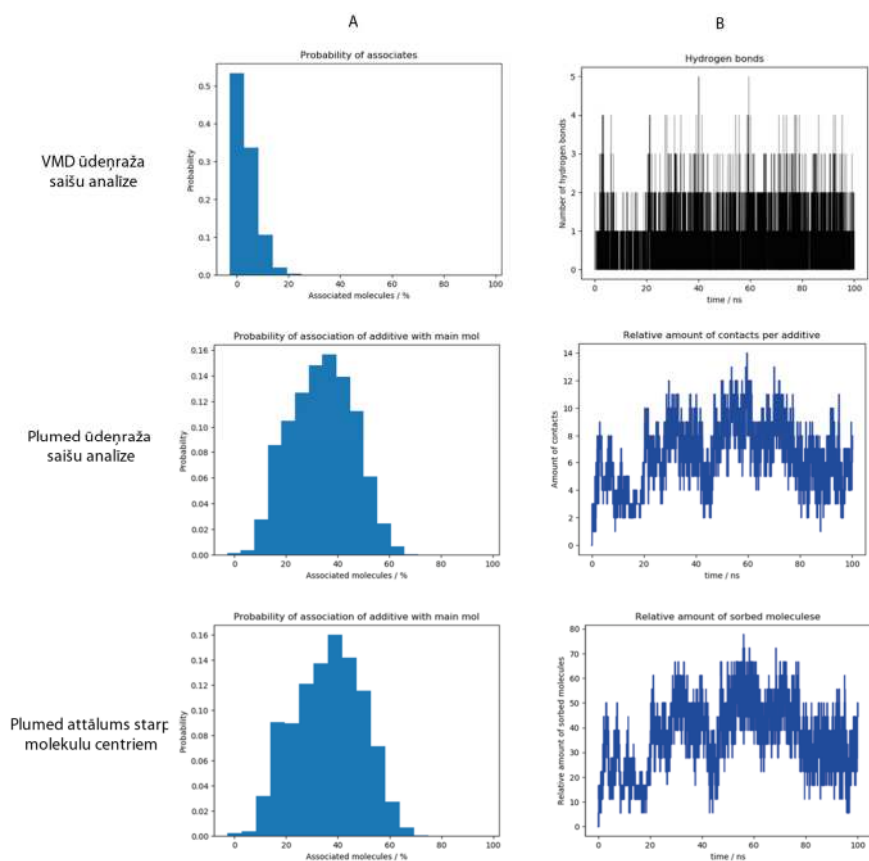
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



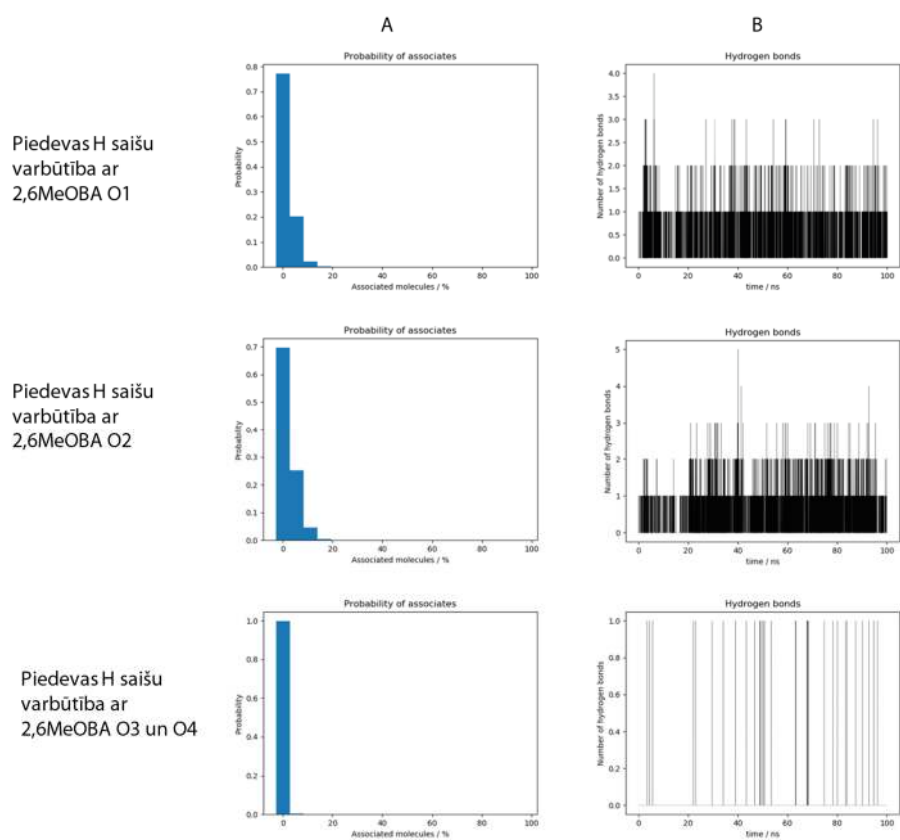
78. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai 1,4-dioksānā  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



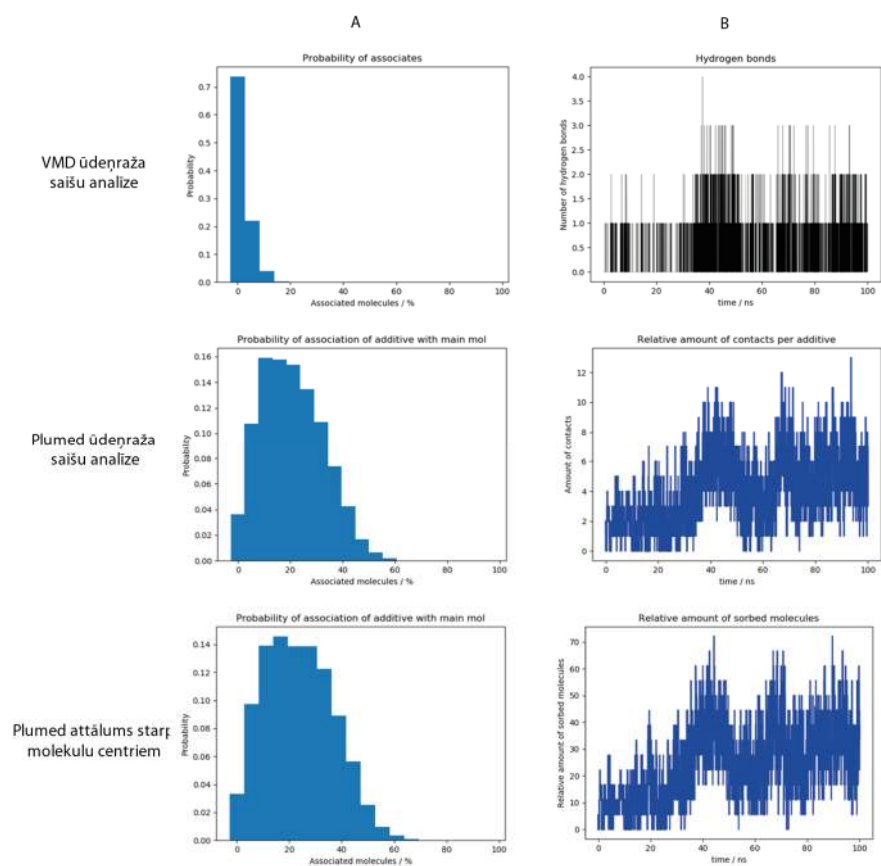
79. att. 1,4-dioksāna ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011}  
**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



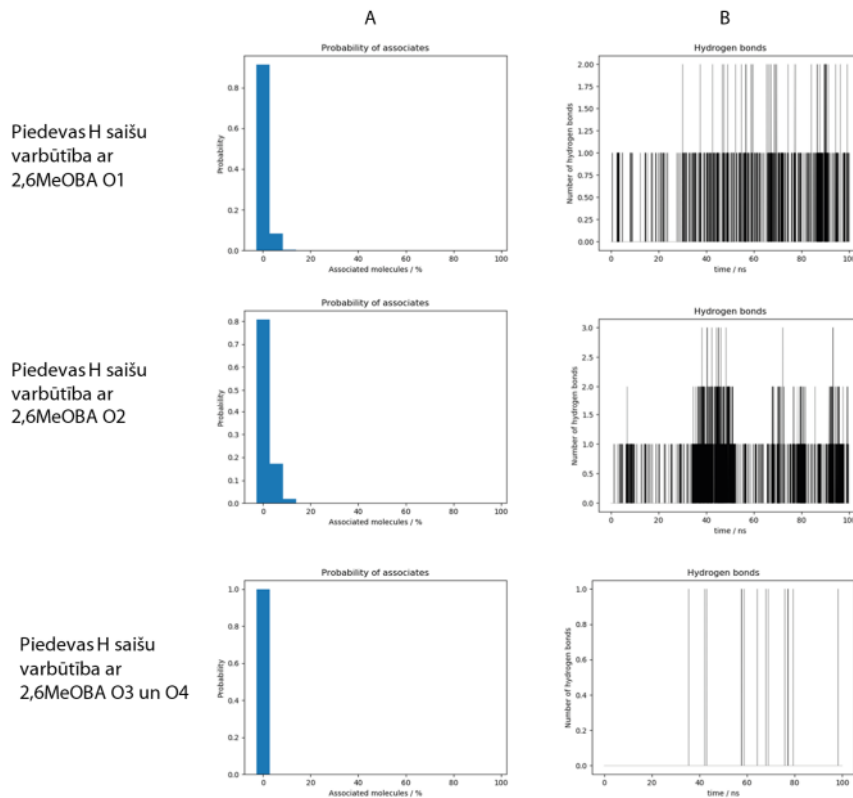
80. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



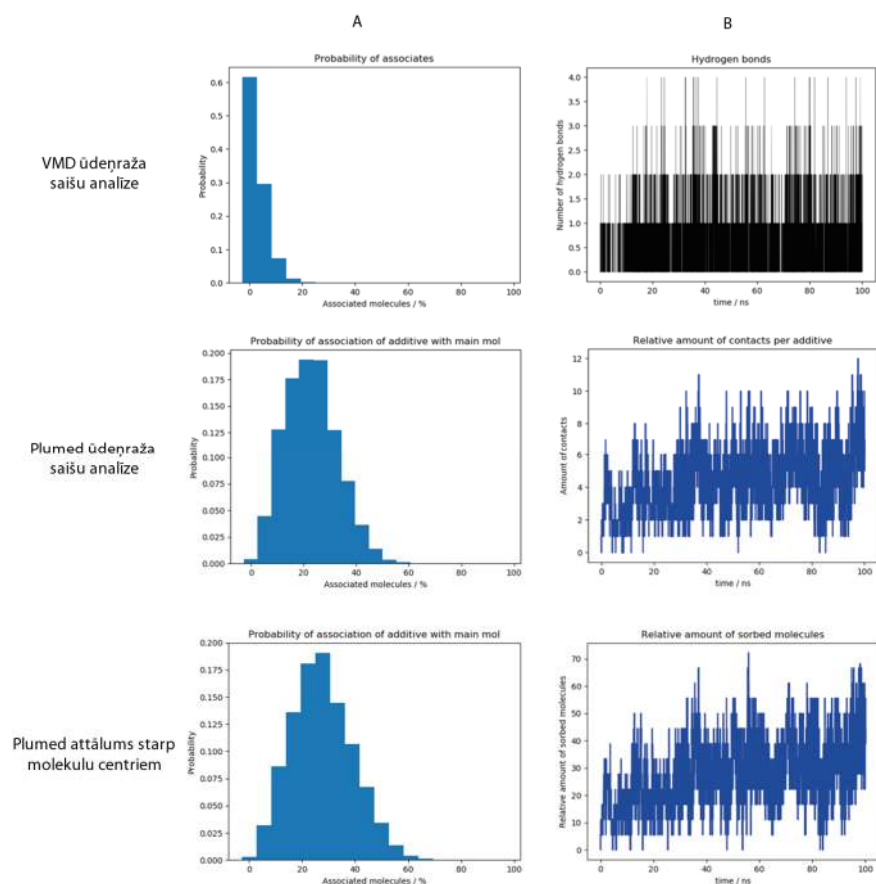
81. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



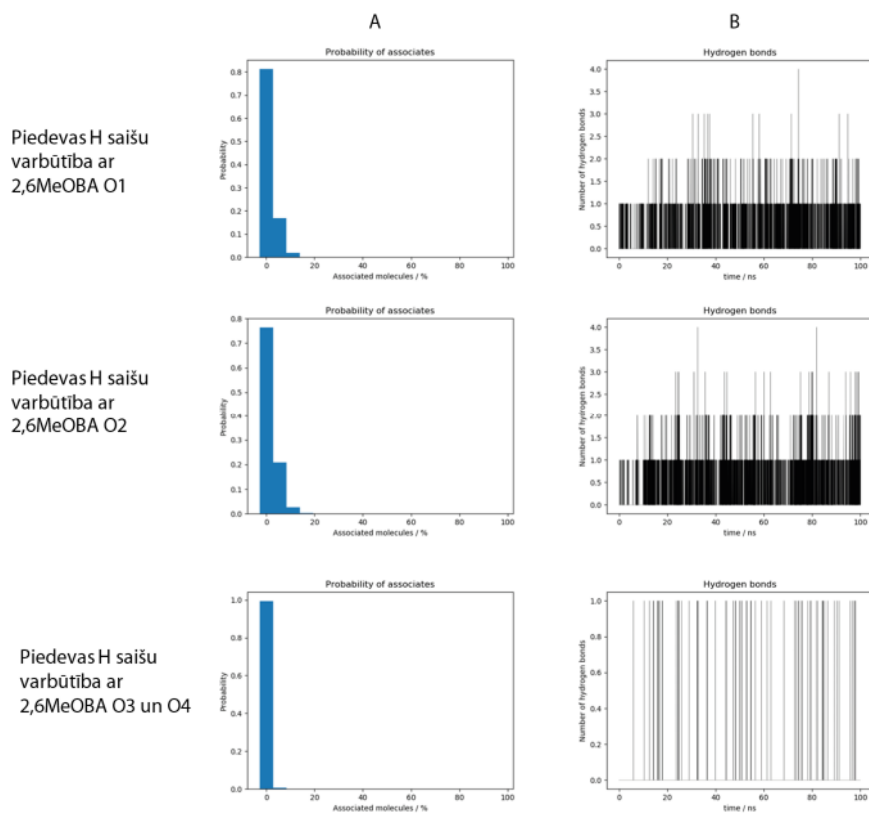
82. att. CNB sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



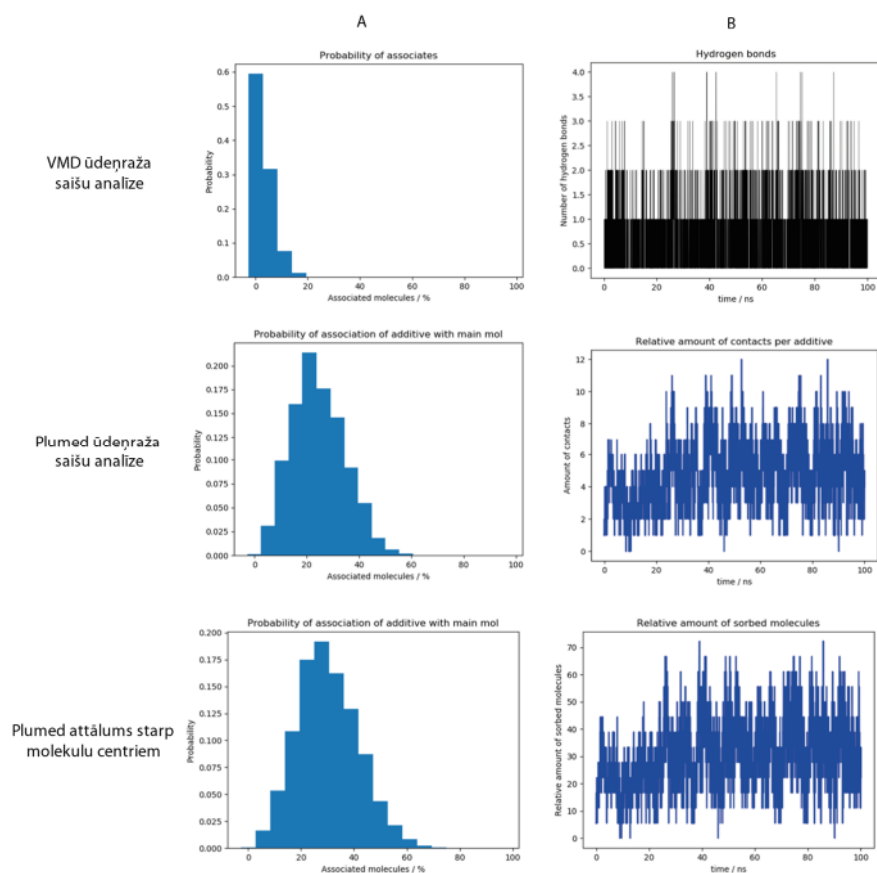
83. att. CNB ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



84. att. PABA sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

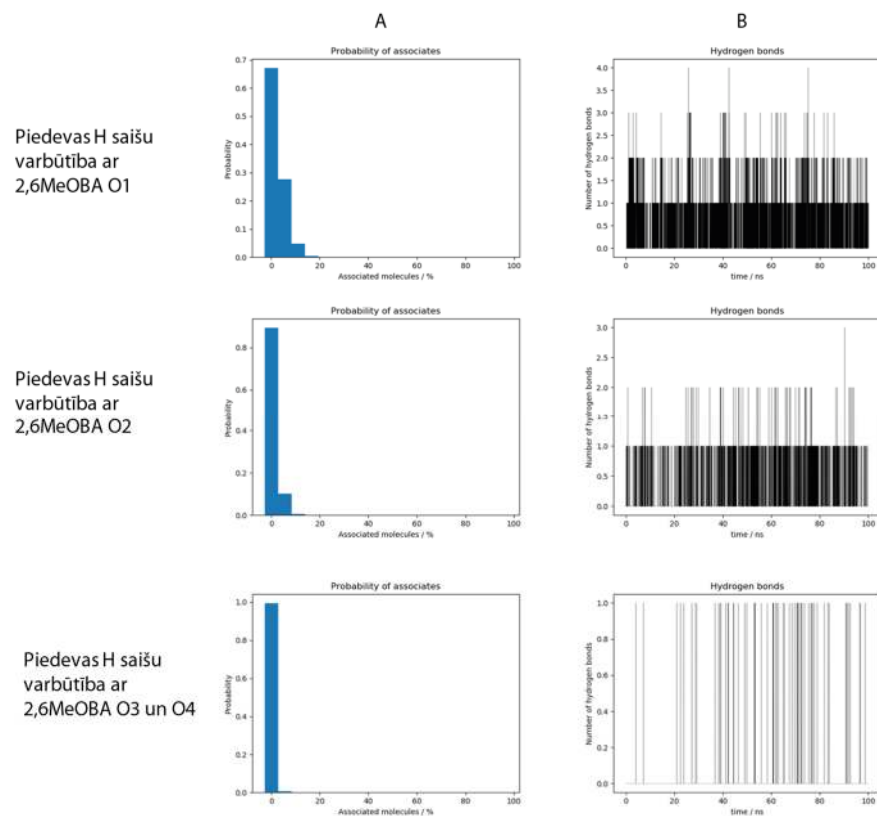


85. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



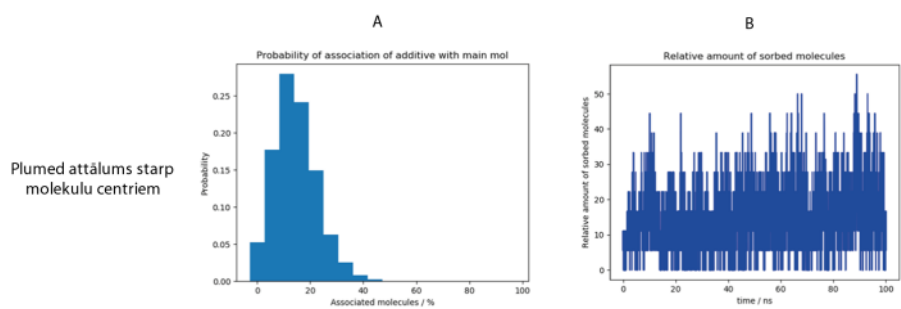
86. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



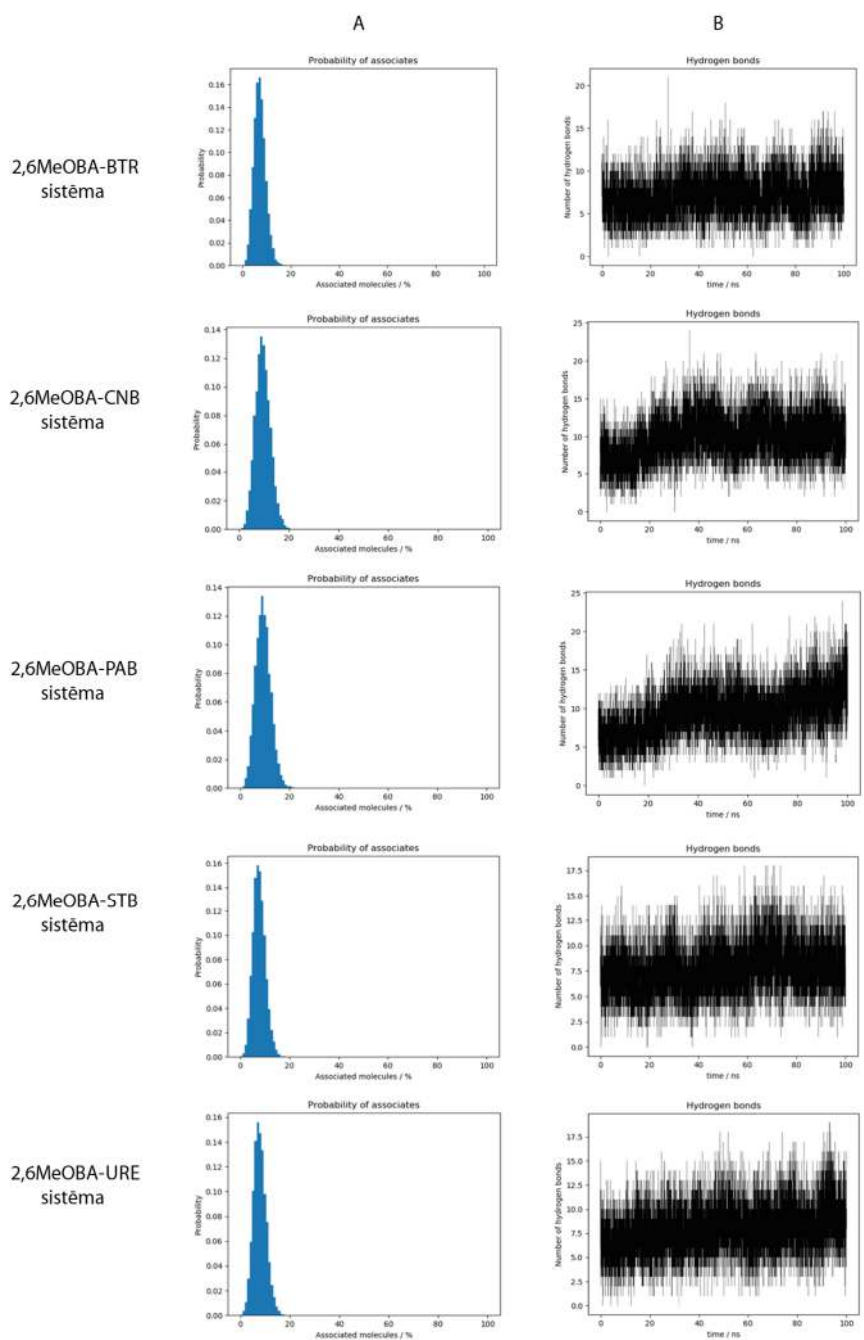
87. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



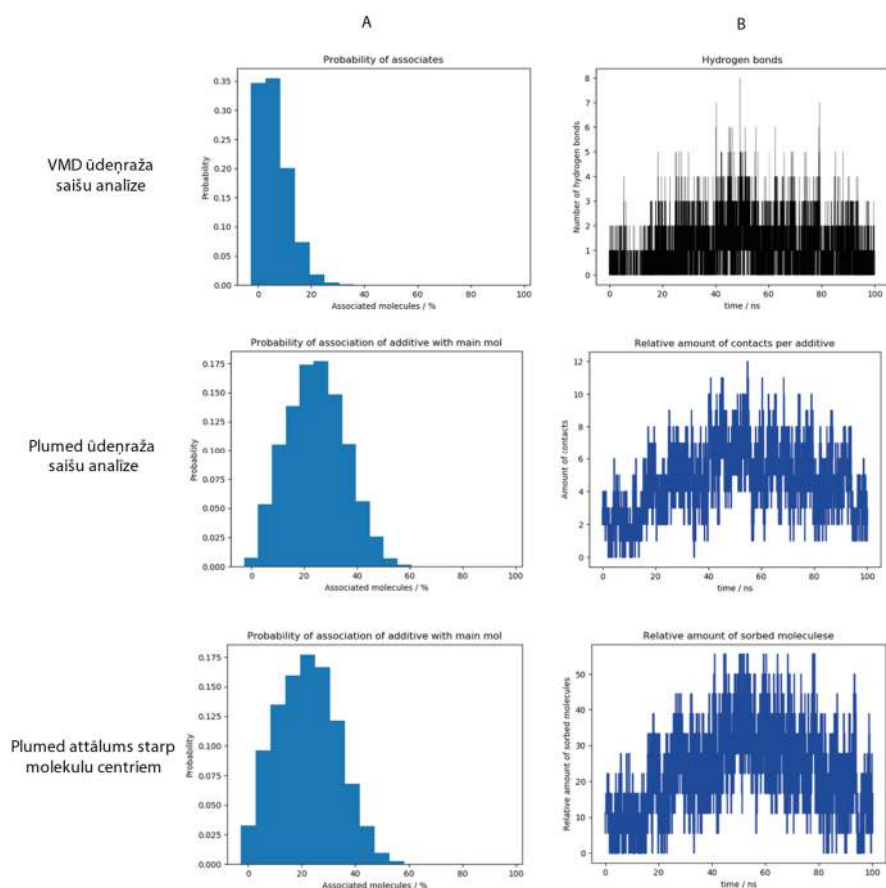
88. att. *Trans*-stīlbēna sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



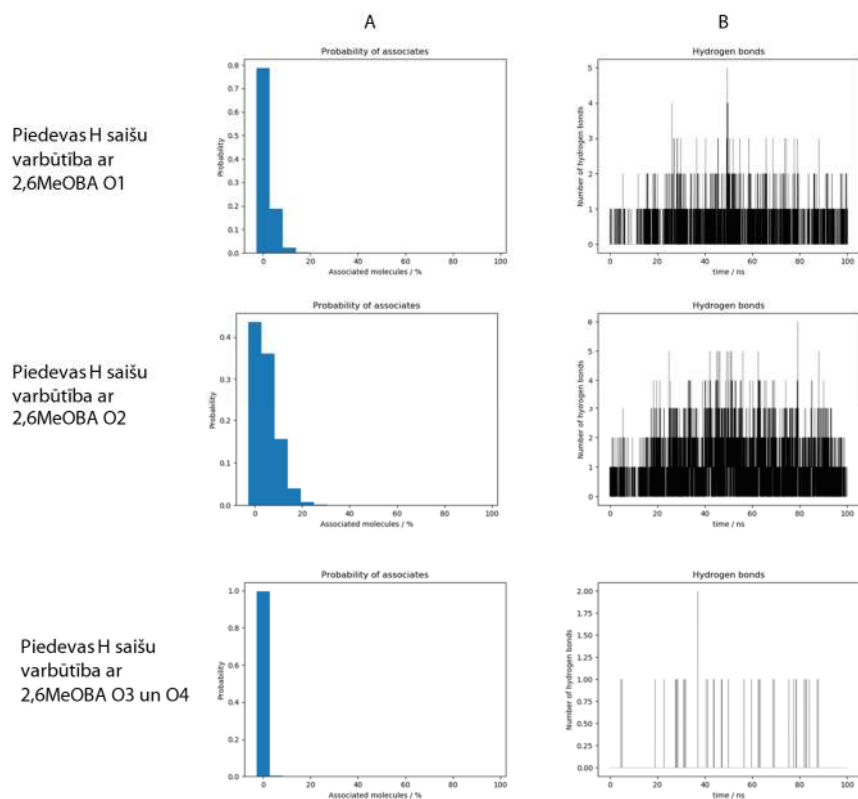
89. att. MeOH ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {011} virsmai

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



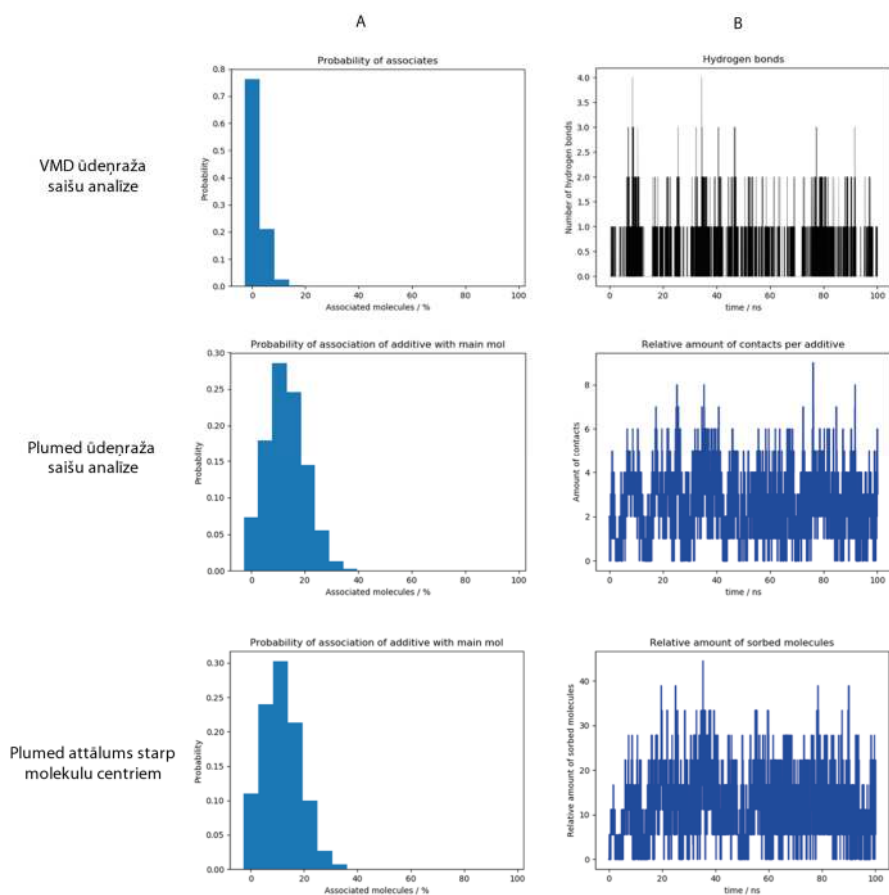
90. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



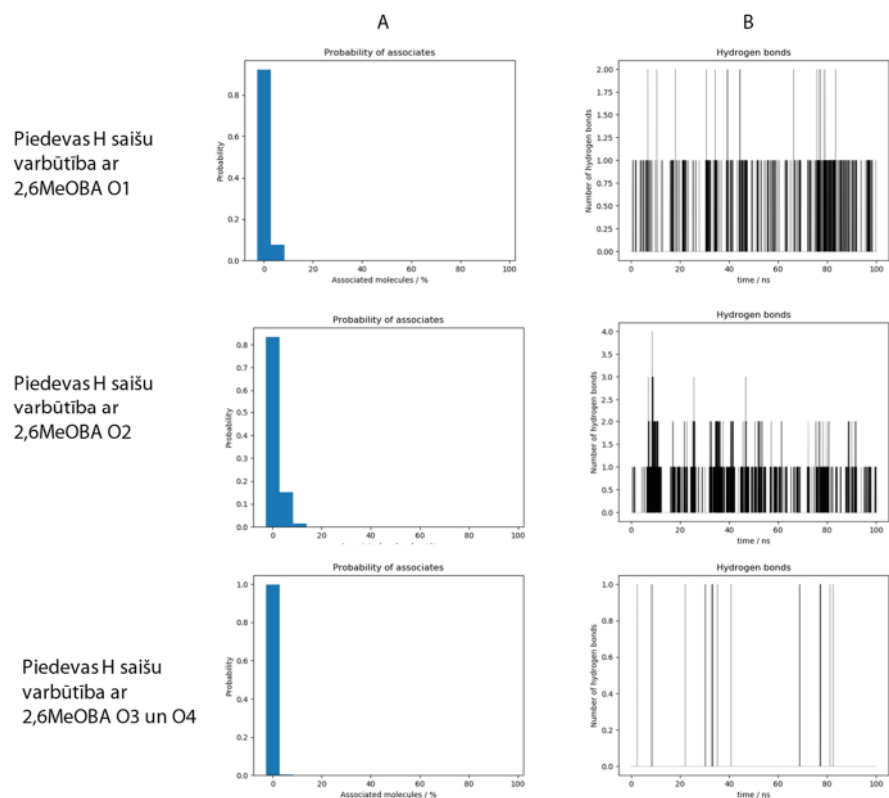
91. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



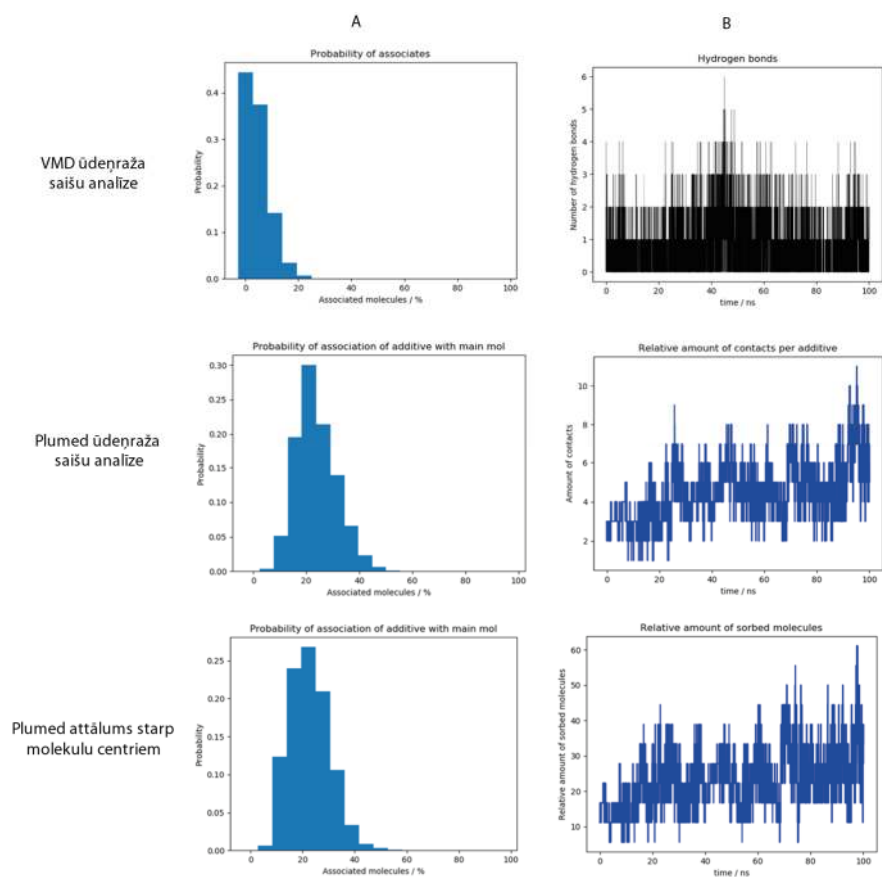
92. att. CNB sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



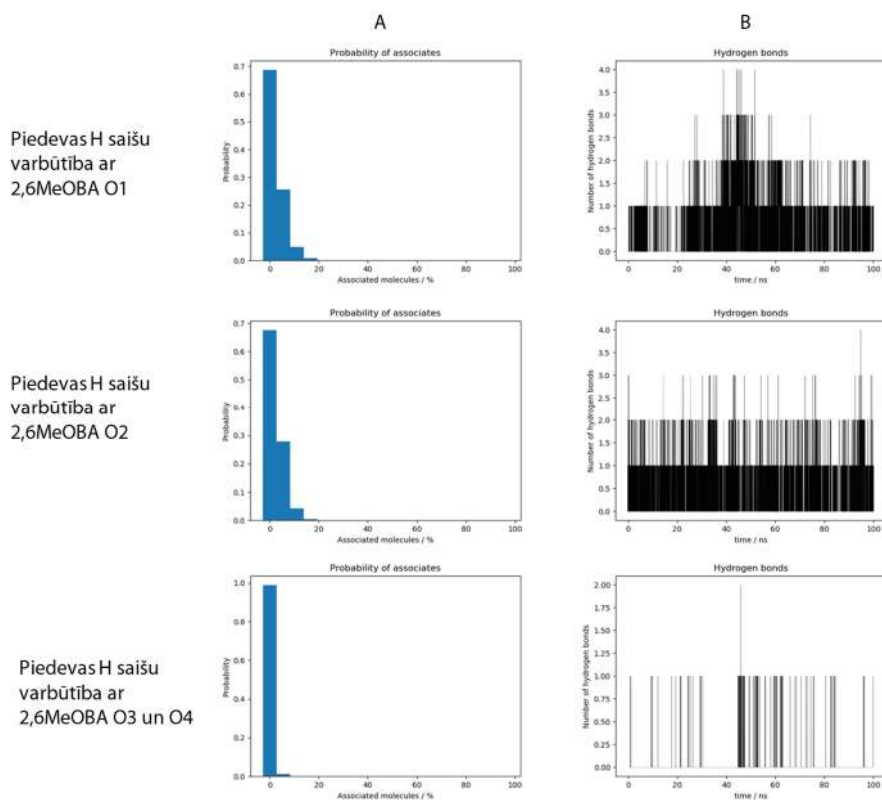
93. att. CNB ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



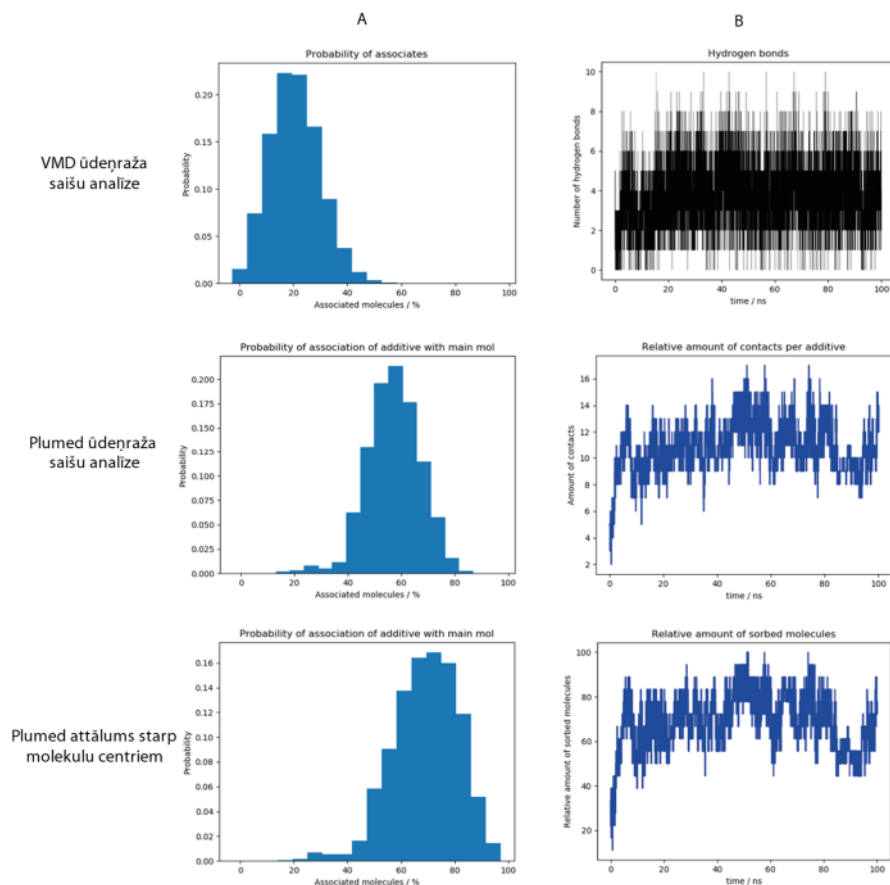
94. att. PABA sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



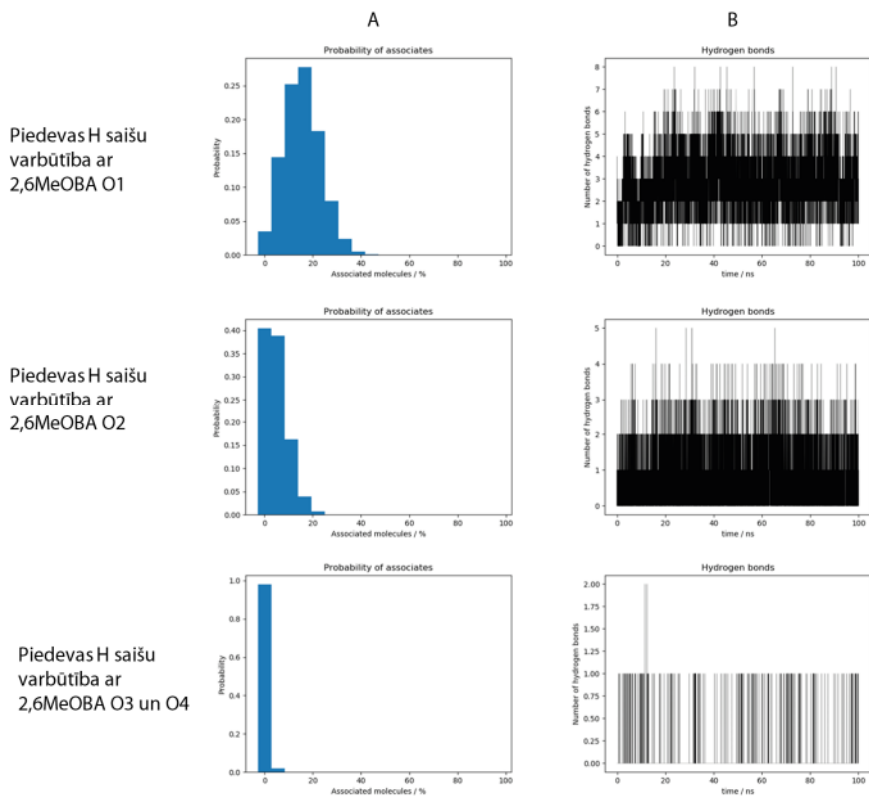
95. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



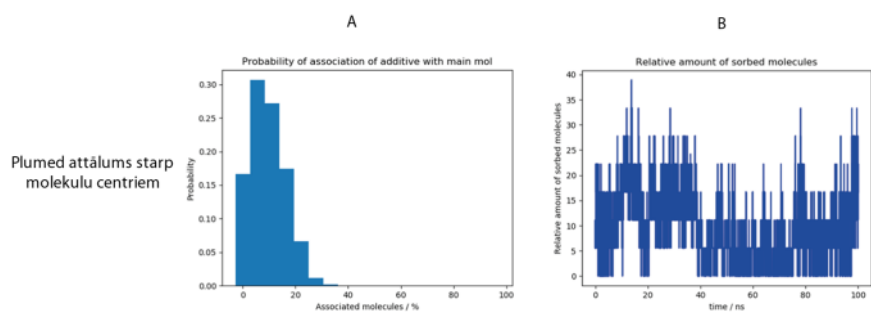
96. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



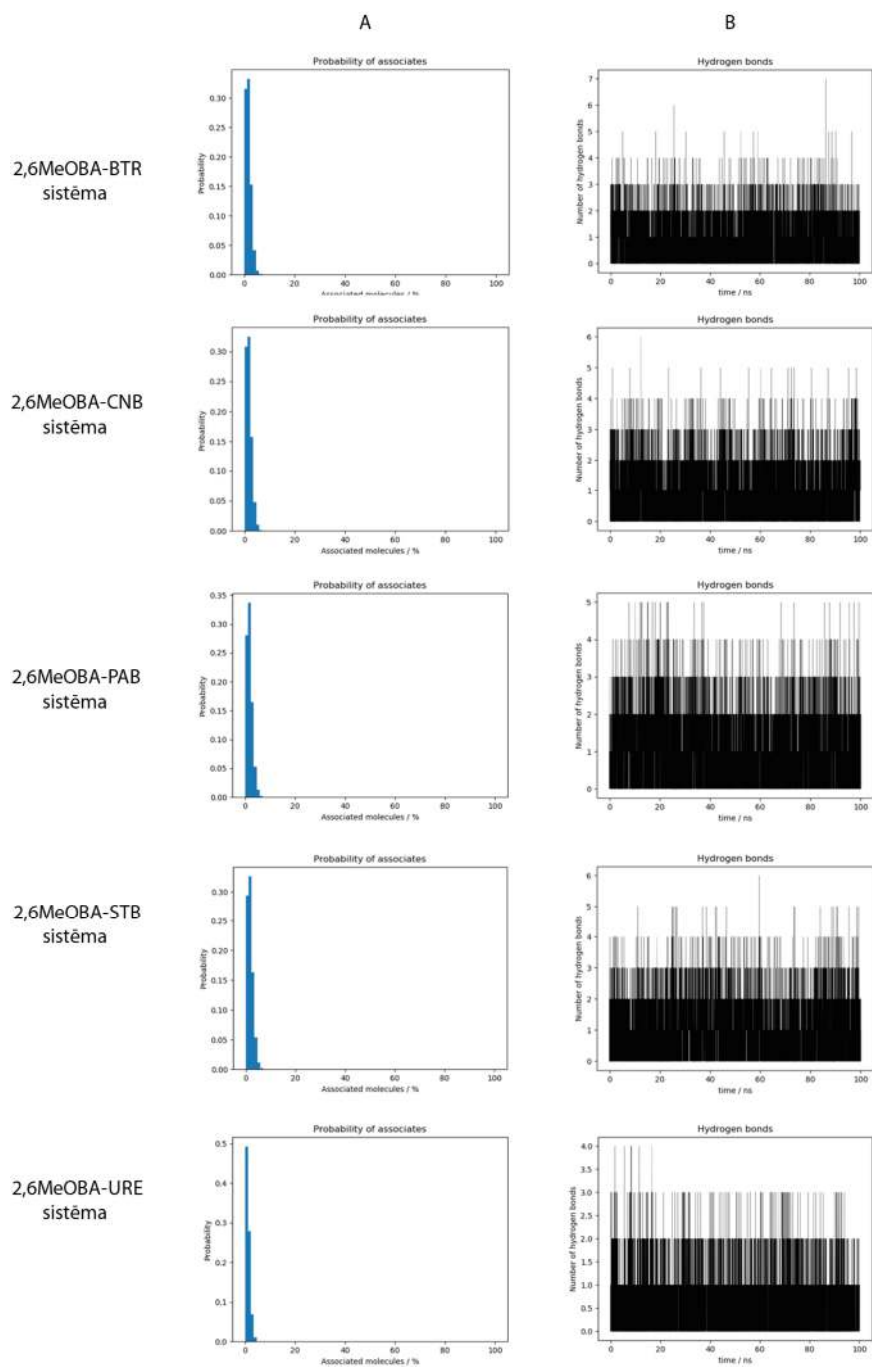
97. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



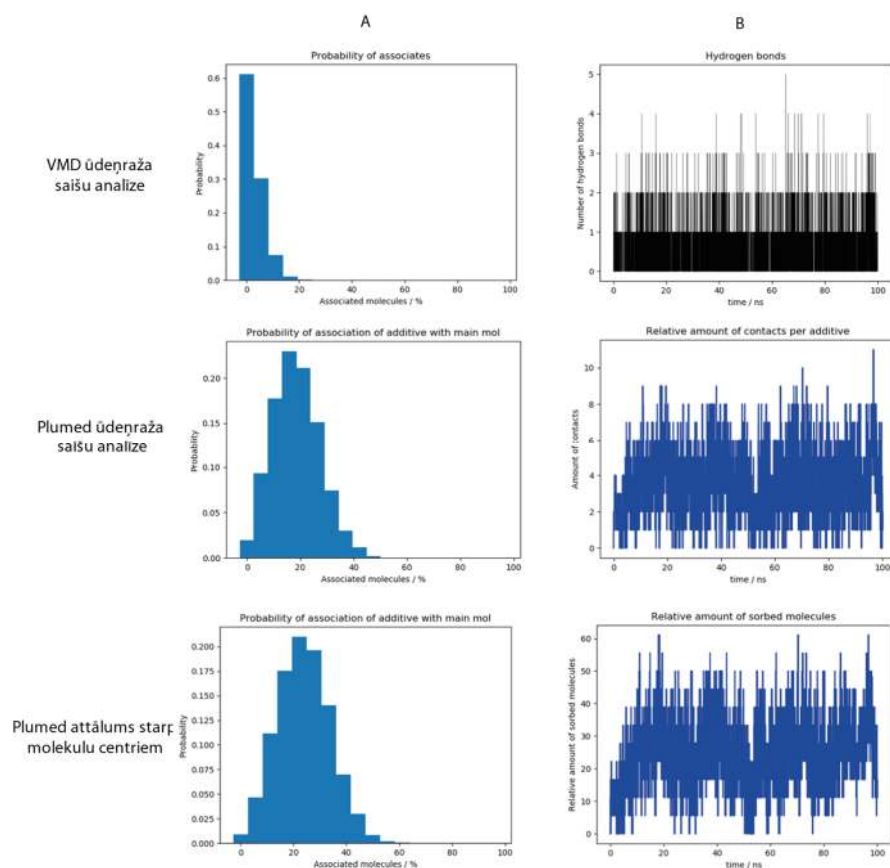
98. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai 1,4-dioksānā

**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



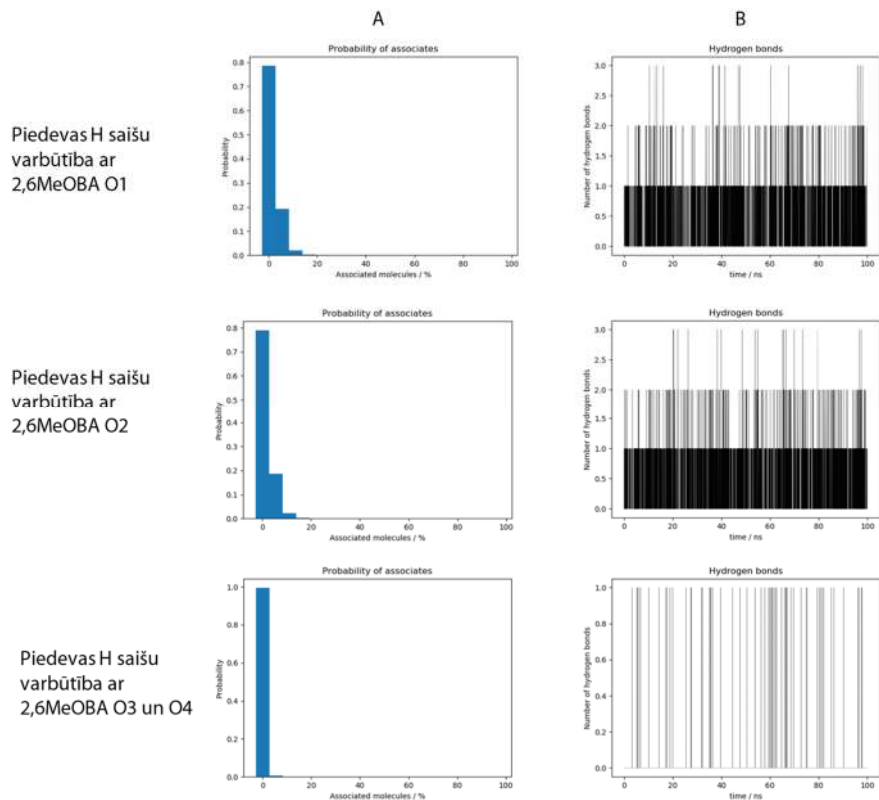
99. att. 1,4-dioksāna ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai

**A** – varbūtība saistībai; **B** – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



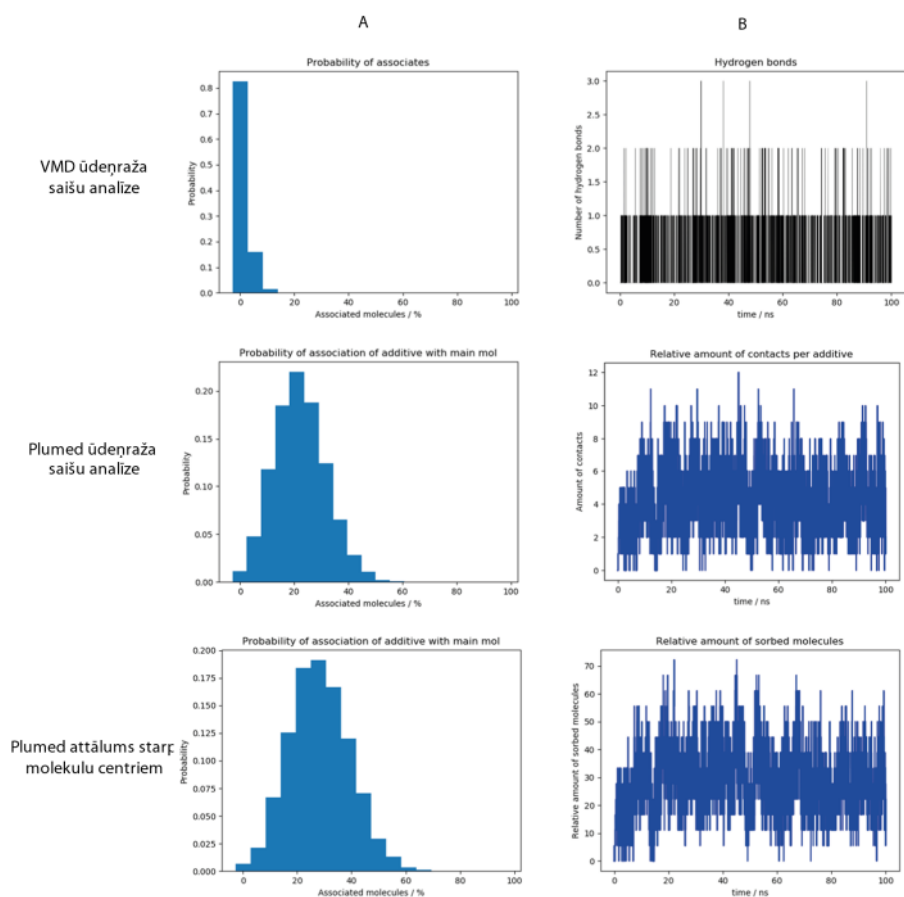
100. att. BIS-TRIS sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



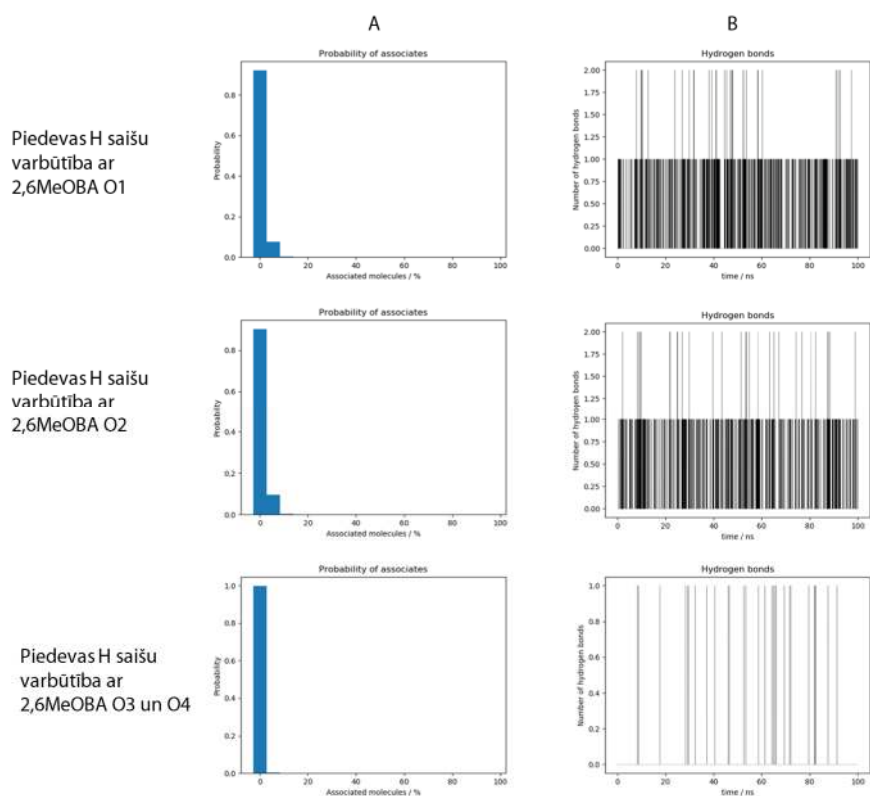
101. att. BIS-TRIS ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



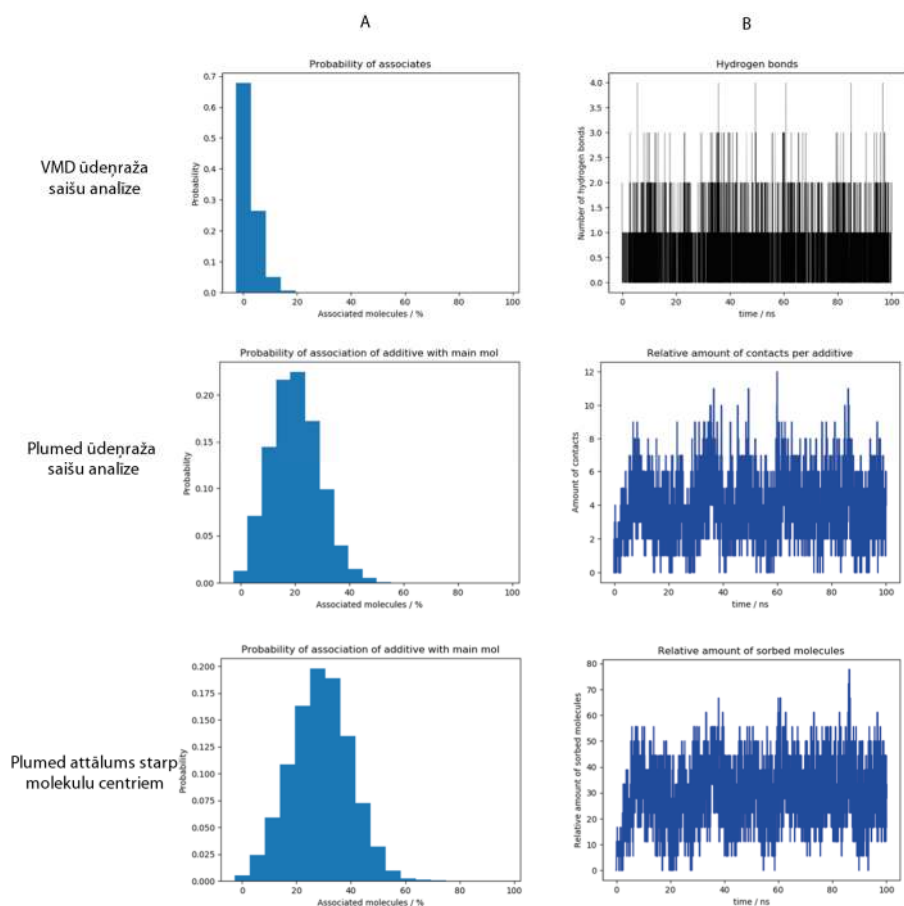
**102. att. CNB sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmi MeOH**

**A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā**

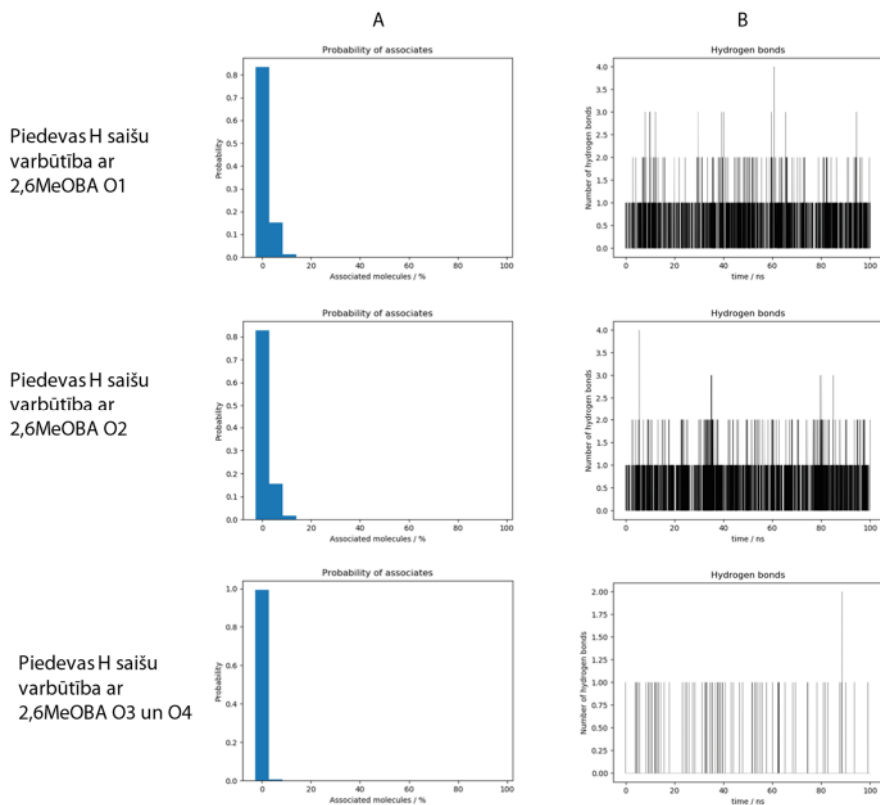


**103. att. CNB ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmi MeOH**

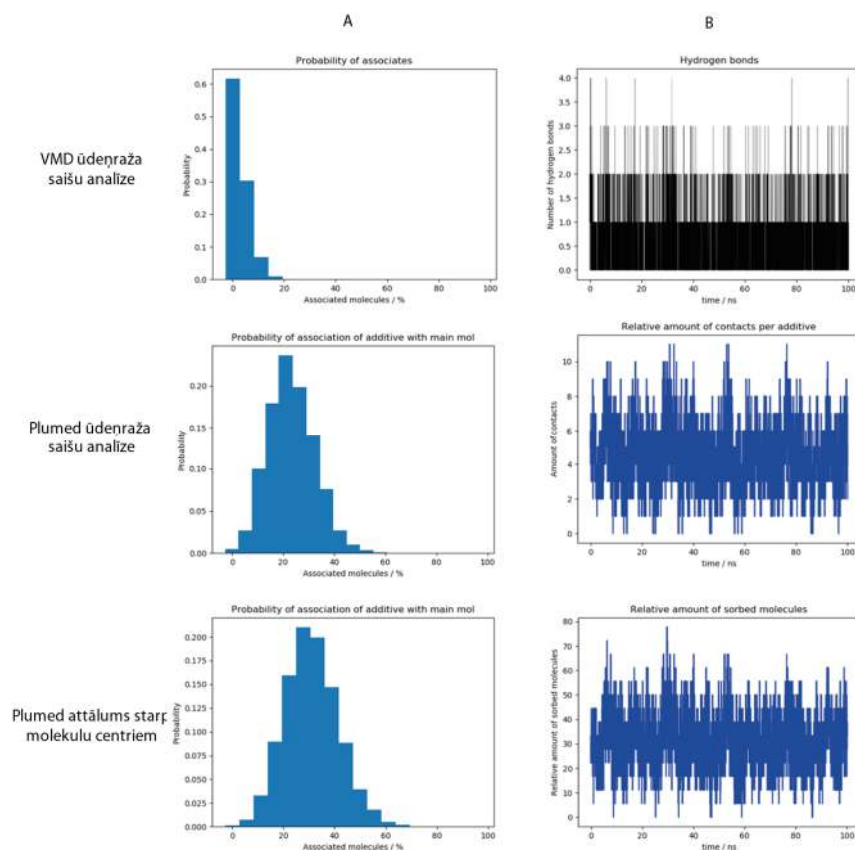
**A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā**



104. att. PABA sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

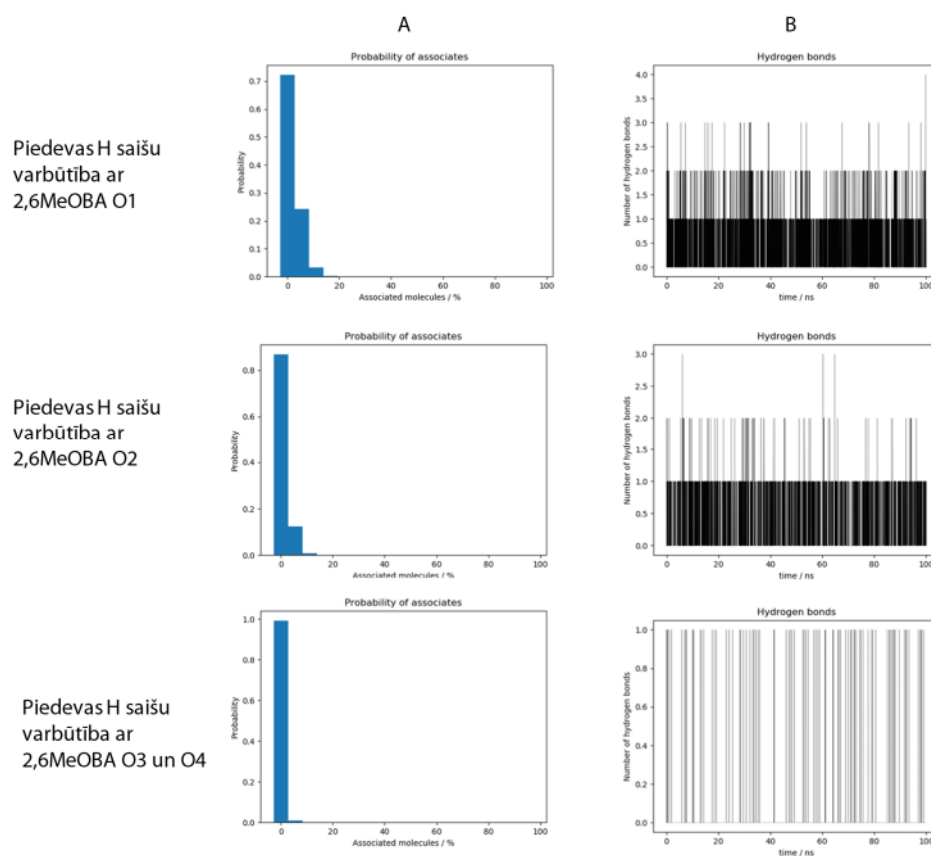


105. att. PABA ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



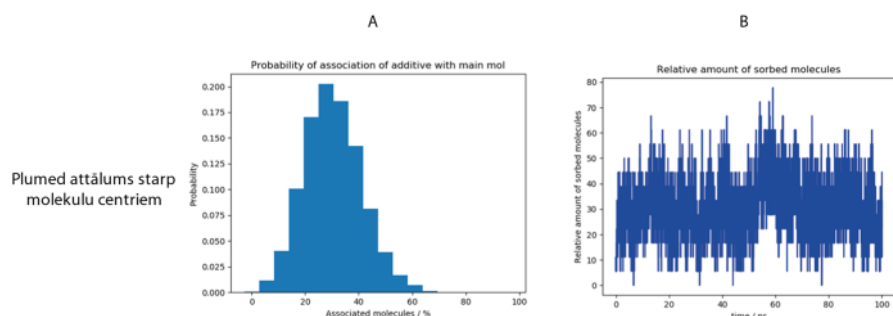
106. att. Urīnvielas sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH

A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

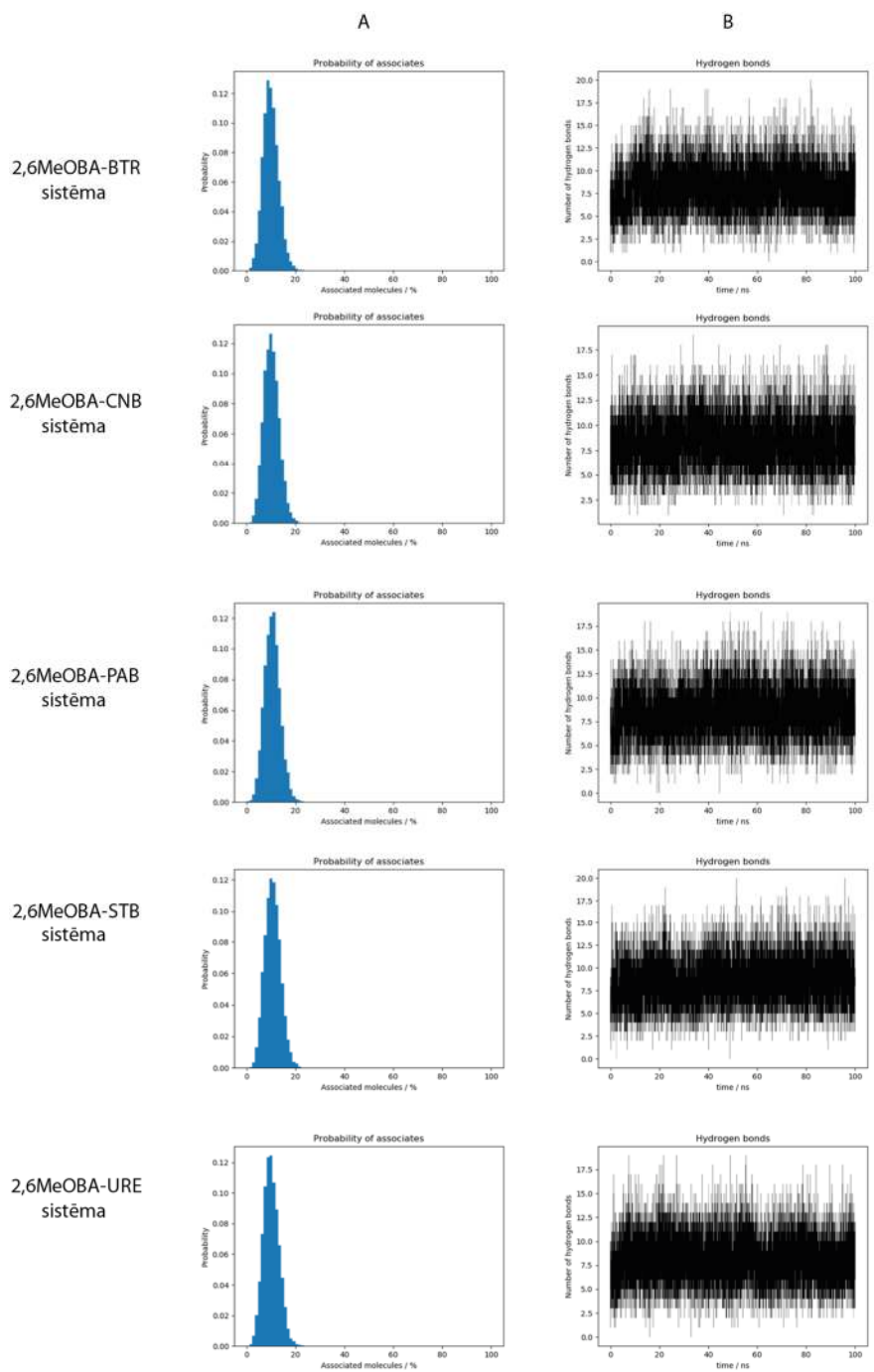


107. att. Urīnvielas ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH

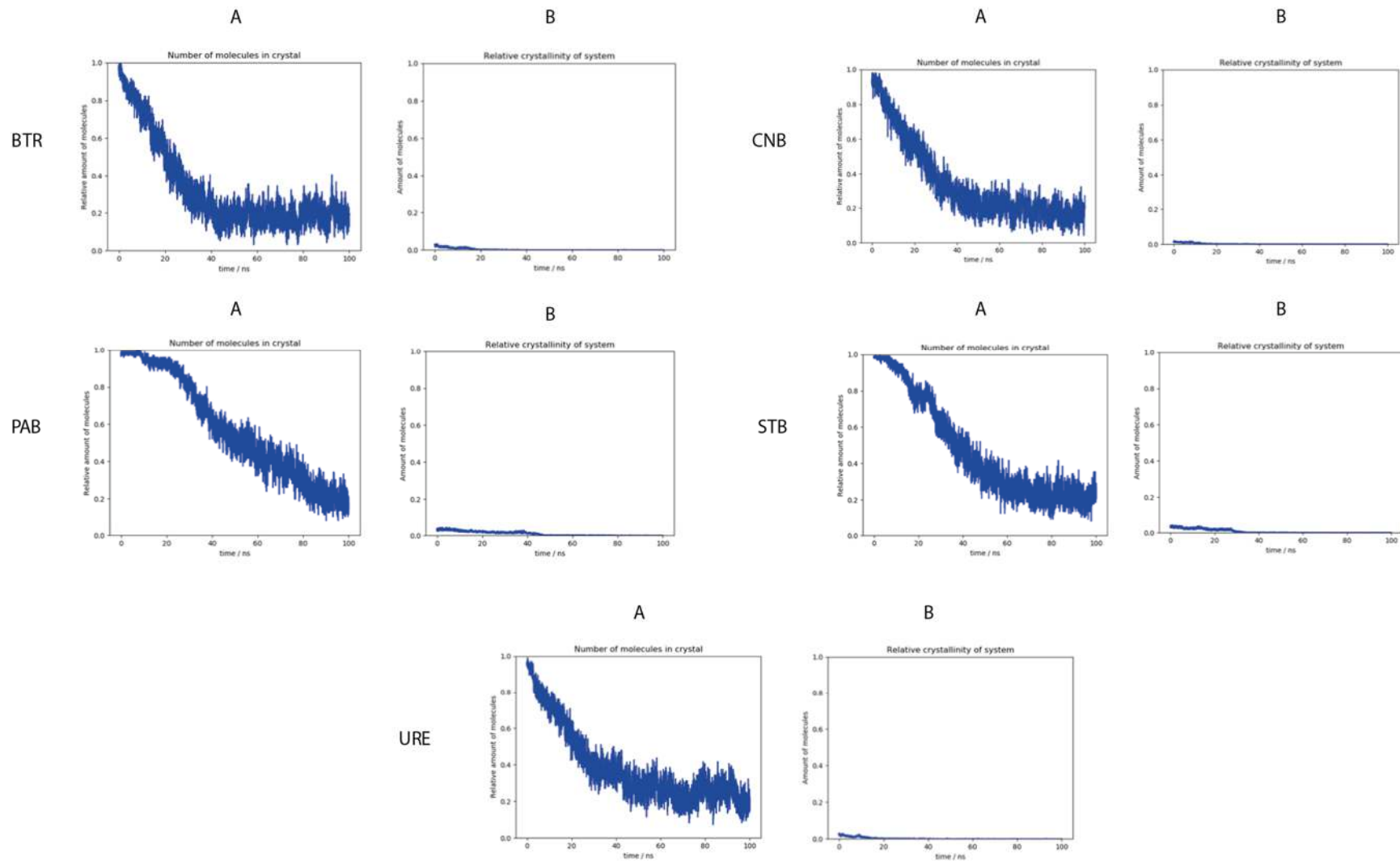
A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



108. att. *Trans*-stilbēna sorbcijas analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai MeOH  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā

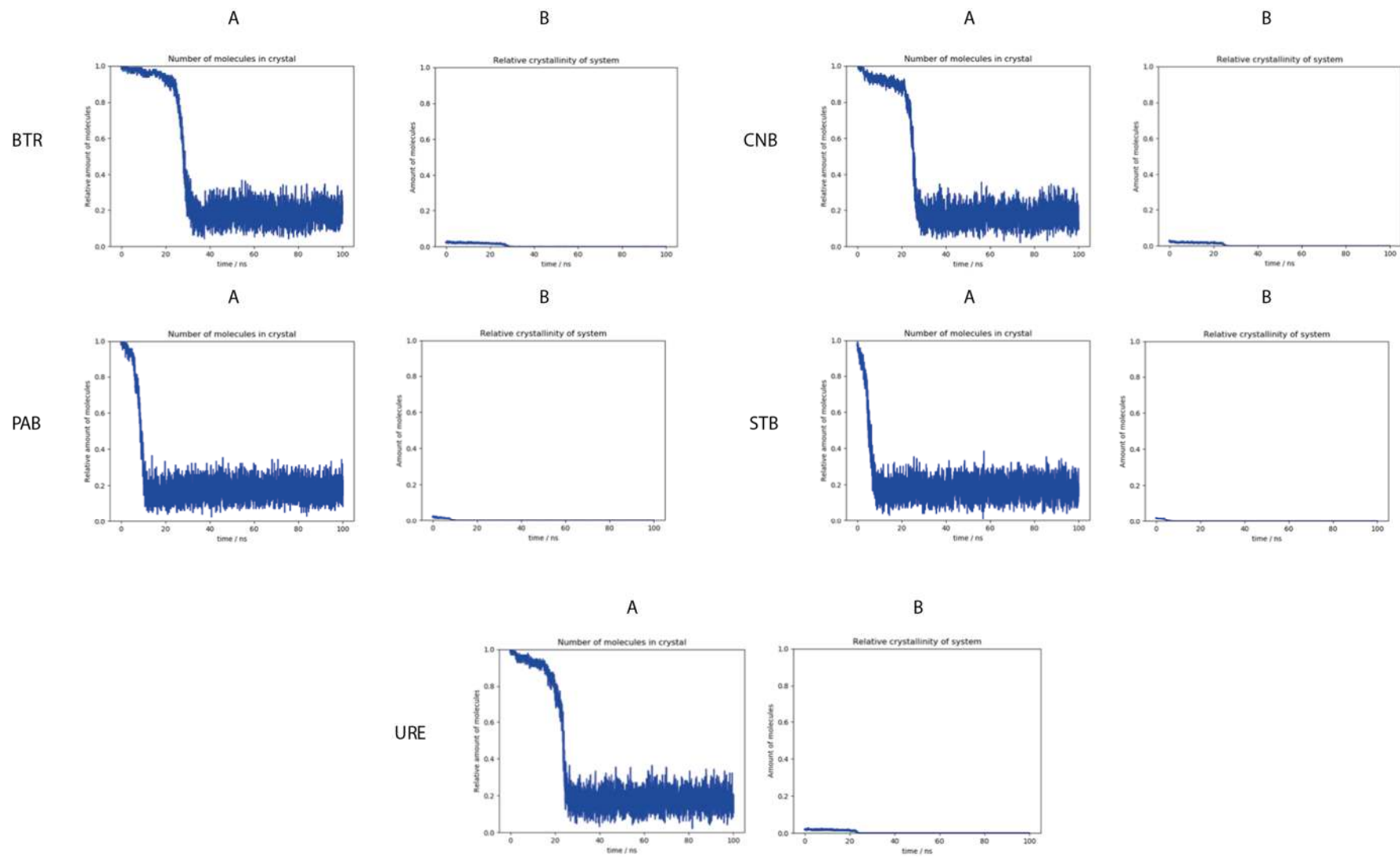


109. att. MeOH ūdeņraža saišu analīze 2,6MeOBA I formas {101} virsmai  
 A – varbūtība saistībai; B – saistību relatīvais daudzums simulācijas laikā



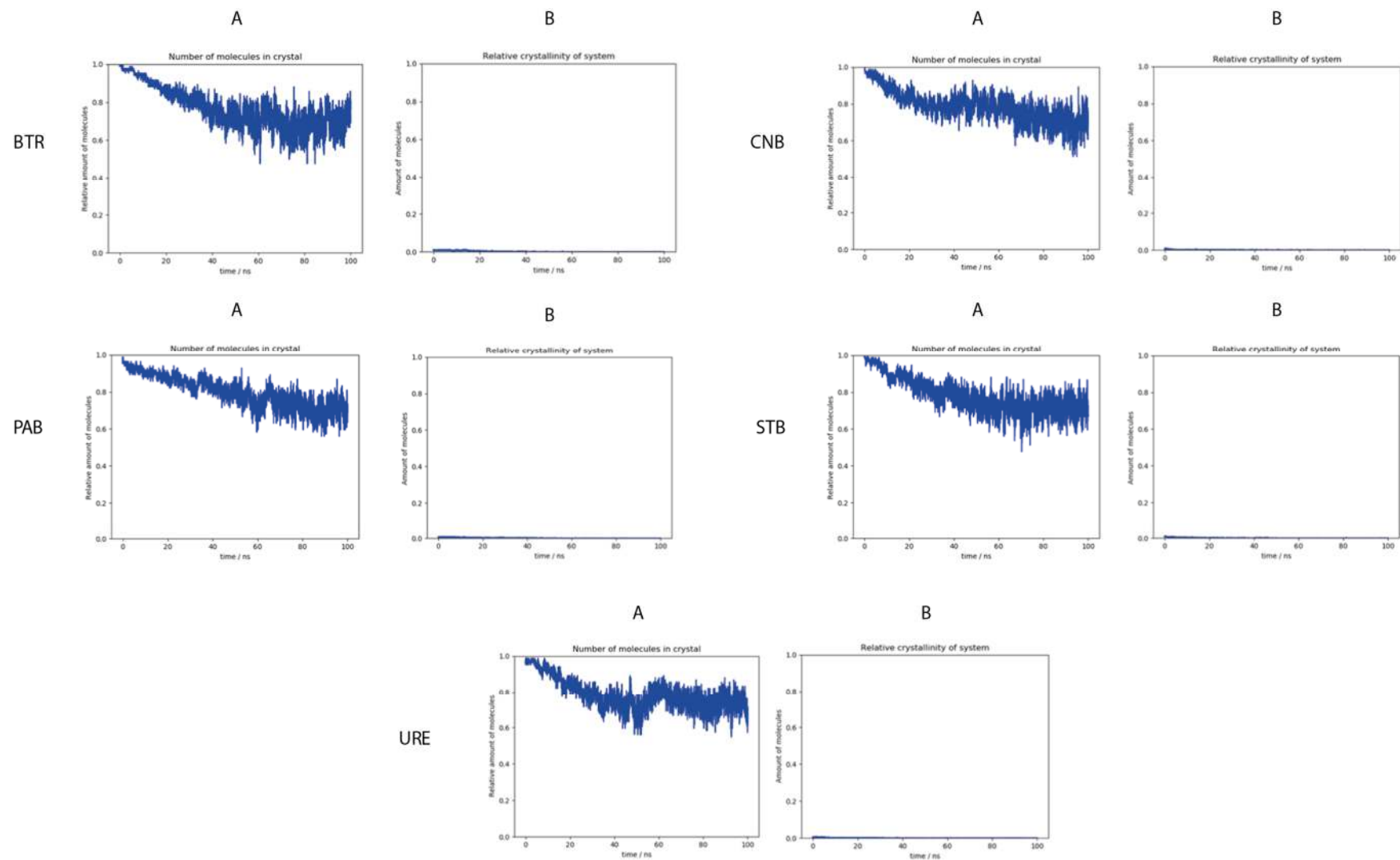
110.att. Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 2,6MeOBA II formas {004} skaldnei 1,4-dioksānā ar dažādām piedevām

A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas



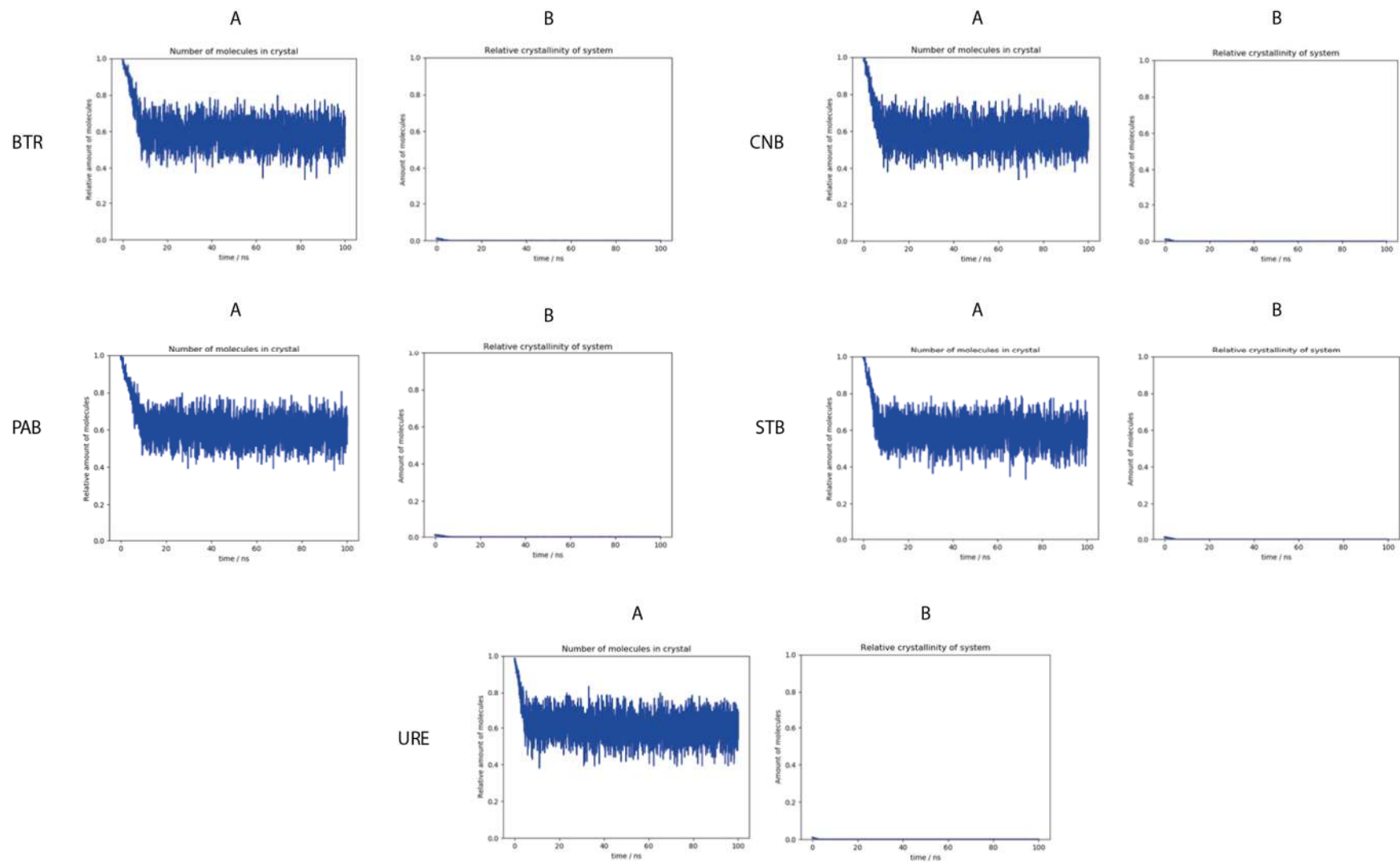
111.att. . Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 2,6MeOBA II formas {004} skaldnei MeOH ar dažādām piedevām

A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas



112.att. Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 2,6MeOBA II formas {101} skaldnei 1,4-dioksānā ar dažādām piedevām

A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas



113.att. Kristāliskuma pakāpes izmaiņas 2,6MeOBA II formas {101} skaldnei MeOH ar dažādām piedevām

A – Molekulu skaita izmaiņas kristālā; B – Sistēmas relatīvās kristāliskuma pakāpes izmaiņas

Maģistra darbs „Izvēlētu benzoscābes atvasinājumu kristalizācijā iegūtās polimorfās formas nosakošo apstākļu un kontroles iespēju pētījums” ir izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

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

Autors: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)

Aina Semjonova  
(paraksta atšifrējums)

Rekomendēju / nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs Dr. chem. Agris Bērziņš: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents Raitis Bobrovs \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds) (personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: \_\_\_\_\_ (datums)

Darbs aizstāvēts maģistra darba pārbaudījuma komisijas sēdē:

\_\_\_\_\_ (datums) \_\_\_\_\_  
(komisijas vadītāja paraksts)

Maģistra darba vērtējums: \_\_\_\_\_  
(vērtējums) (darba vadītāja paraksts)