

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова
Российской академии наук

На правах рукописи

Манин Алексей Николаевич

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ КРИСТАЛЛЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
НАЗНАЧЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ,
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
доктора химических наук

Научный консультант:
Перлович Герман Леонидович
доктор химических наук, профессор

Иваново – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	15
1.1. Сокристаллизация, как метод модификации физико-химических свойств органических соединений	15
1.2. Терминологические аспекты и классификация сокристаллов в современной кристаллографии.....	24
1.3. Дизайн сокристаллов	28
1.4. Скрининг сокристаллов.....	32
ГЛАВА 2. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОКРИСТАЛЛЫ И СОЛИ	40
2.1. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с нестероидными противовоспалительными соединениями	40
2.2. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с противотуберкулезными соединениями	41
2.3. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с противогрибковыми соединениями	43
2.4. Drug-drug сокристаллы.....	46
2.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 2.....	51
ГЛАВА 3. «СЛЕПЫЕ ЗОНЫ» ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ	53
3.1. Применение ДСК метода скрининга для поиска нового сокристалла ацетазоламида	54
3.2. Ограничения использования метода ДСК скрининга сокристаллов.....	58
3.3. Комплексное применение различных термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов	62
3.4. Особенности виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина	75
3.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 3.....	86

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНЫХ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА ОБРАЗОВАНИЕ И УПАКОВКУ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ	88
4.1. Влияние соотношения доноров и акцепторов водородных связей коформеров на архитектуру кристаллического строения многокомпонентных кристаллов...	90
4.2. Влияние вторичных взаимодействий на архитектуру кристаллического строения многокомпонентных кристаллов	113
4.2.1. Особенности образования сокристаллов салицилатов с 4-гидроксibenзамидом.	114
4.2.2. Ключевая роль C-H...X контактов для стабилизации сокристаллов нитрофурантоина	118
4.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 4	128
ГЛАВА 5. ПРОЦЕССЫ СУБЛИМАЦИИ ОДНО- И ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ	129
5.1. Процессы сублимации однокомпонентных молекулярных кристаллов	130
5.1.1. Исследование процесса сублимации хинолонов	131
5.1.2. Исследование процесса сублимации нитрофуранов	139
5.1.3. Исследование процесса сублимации некоторых карбоновых кислот	146
5.2. Процессы сублимации двухкомпонентных молекулярных кристаллов	155
5.2.1. Исследование процесса сублимации сокристаллов карбамазепина	156
5.2.2. Сублимация сокристалла [2-гидроксibenзамид+4-ацетамидобензойная кислота] (1:1)	164
5.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 5	171
ГЛАВА 6. ТЕРМОДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ	172
6.1. Взаимосвязь упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов с термодинамическими параметрами сокристаллизации	173
6.1.1. Анализ основных упаковочных мотивов в сокристаллах карбамазепина	173

6.1.2. <i>Определение термодинамических параметров сокристаллизации карбамазепина методом растворимости сокристаллов</i>	179
6.1.3. <i>Взаимосвязь особенностей упаковки молекул с термодинамическими параметрами сокристаллизации</i>	183
6.1.4. <i>Качественная оценка стабильности сокристаллов по реакциям конкурентного перелома</i>	186
6.2. Применение метода виртуального скрининга для предсказания термодинамических параметров сокристаллизации	190
6.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 6	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	196
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	200
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И МЕТОДИКИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ	202
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОСНОВНЫЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ДЛЯ ИЗУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	230
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	237
БЛАГОДАРНОСТИ	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема низкой растворимости и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является одной из ключевых в современной фармацевтике. Более 40% коммерчески доступных препаратов и свыше 60% новых лекарственных соединений обладают ограниченной водной растворимостью, что снижает их терапевтическую эффективность. Традиционные методы модификации свойств, например, использование соразтворителей, часто оказываются недостаточно эффективными или приводят к изменению фармакологической активности. В этом контексте сокристаллизация является перспективной стратегией, позволяя улучшать физико-химические свойства АФИ без изменения их химической структуры. Сокристаллы представляют собой один из трех основных классов двухкомпонентных кристаллов (наряду с солями и сольватами). Их взаимное сочетание приводит к образованию более сложных супрамолекулярных систем с увеличенным числом компонентов (многокомпонентных кристаллов), таких как сольваты сокристаллов, соли сокристаллов и другие. Фармацевтические сокристаллы позволяют повысить растворимость и биодоступность лекарств-мишеней, могут, как ускорять, так и замедлять процесс растворения, что полезно для пролонгированных форм лекарств. Сокристаллизация приводит к повышению термической и химической устойчивости, снижает гигроскопичность.

Получение сокристаллов, имеющих в своем составе уже одобренные АФИ, при условии отсутствия критических изменений их биологической активности, позволяет продлить сроки патентной защиты и упростить процесс регистрации. Кроме фармацевтики, сокристаллизация находит применение в агрохимии (улучшение растворимости пестицидов), материаловедении (оптоэлектронные и магнитные материалы) и других областях.

Однако широкое внедрение сокристаллов сдерживается сложностями прогнозирования их свойств и отсутствием универсальных методов синтеза. Ключевые проблемы включают расчет термодинамических параметров процесса, предсказание структуры конечного продукта (соль, сокристалл или сольват), оценку вероятности полиморфизма и идентификацию факторов, влияющих на кристаллизацию. Из-за этих сложностей исследователям уже на начальных этапах скрининга приходится затрачивать значительные ресурсы на подбор условий синтеза для получения требуемых многокомпонентных систем. Таким образом, оптимизация методов скрининга при разработке новых сокристаллов, изучение их свойств являются актуальной задачей, решение которой способствует созданию эффективных и безопасных лекарственных форм и новых функциональных материалов для различных областей применения.

Данная работа является результатом экспериментальных и теоретических исследований автора в области дизайна многокомпонентных кристаллов. Сравнительная оценка эффективности, определение области применения различных методов скрининга и получения многокомпонентных кристаллов позволяют оптимизировать поисковые этапы работы, на которые расходуется существенное количество времени исследователя. Рациональный дизайн новых фармацевтических и других функциональных материалов с заданными свойствами требует глубокого понимания связи между их кристаллической структурой и физико-химическими характеристиками. Для достижения этой цели необходимо комплексное применение экспериментальных и теоретических методов исследования, направленных на изучение кристаллических структур одно- и многокомпонентных систем, в частности влияния молекулярной топологии и межмолекулярных взаимодействий на свойства твердых форм. Проведенные в данной работе систематические исследования многокомпонентных кристаллов позволили выявить ключевые закономерности их строения, разработать универсальные методы скрининга сокристаллов и предсказания термодинамических параметров их образования. Полученные результаты имеют высокую практическую значимость, поскольку открывают новые перспективы для направленного конструирования новых фармацевтических и других функциональных материалов с улучшенными характеристиками.

Степень разработанности темы. Многолетние активные исследования сокристаллов выявили фундаментальные закономерности их образования, основанные на специфике межмолекулярных взаимодействий. Концепция супрамолекулярных синтонов позволила перейти от случайных открытий к целенаправленному дизайну новых многокомпонентных кристаллов. Однако базовые закономерности образования водородных связей в сокристаллах, подчеркивающие предпочтительность гетеросинтонов и их иерархическую природу, на практике нередко нарушаются из-за конкуренции различных функциональных групп в сложных молекулярных системах и стерических особенностей компонентов. Химическая природа получаемого многокомпонентного кристалла (сокристалл или соль) кардинальным образом влияет на упаковку молекул в кристаллической решетке, сетку водородных связей и стехиометрический состав, иногда совершенно непредсказуемым образом. Современные теоретические методы, включая анализ Кембриджской базы структурных данных, молекулярное моделирование и методы искусственного интеллекта, значительно расширили возможности предсказания кристаллических структур и свойств сокристаллов и солей. Несмотря на существенный прогресс в этом направлении, предсказание свойств сокристаллов и солей остается сложной и нетривиальной задачей,

поскольку помимо прогнозирования необходимо качественно верифицировать полученные результаты.

Выбор оптимального коформера является ключевым этапом в дизайне сокристаллов, так как именно его физико-химические свойства определяют характеристики конечного продукта. Современные подходы к подбору коформеров основаны на комплексном анализе структурных параметров (природа и количество функциональных групп, молекулярные дескрипторы, распределение зарядов в молекуле), что позволяет с высокой точностью прогнозировать комплементарность компонентов. Однако практическая реализация этих методов требует тщательного выбора методик скрининга и синтеза. При том, что достигнуты значительные успехи в области прогнозирования свойств сокристаллов, остаются нерешенными следующие проблемы, ограничивающие точность предсказания термодинамических параметров: недостаток надежных экспериментальных данных для обучения моделей и сложность учета всех факторов, влияющих на процесс кристаллизации. Особенно актуальной задачей является углубленное изучение термодинамических параметров процесса сокристаллизации для создания более совершенных прогностических моделей. Современный уровень разработки методов скрининга и синтеза сокристаллов можно охарактеризовать как достаточно высокий, но требующий дальнейшего развития, особенно в аспектах масштабирования и автоматизации процессов.

В настоящее время в Российской Федерации фундаментальными и прикладными исследованиями по направлению методологии синтеза сокристаллов фармацевтического назначения занимаются очень малое количество научных групп. Более чем за 30-и летний период активного развития данного направления в России опубликовано небольшое число работ, посвященных изучению особенностей получения многокомпонентных кристаллов, что свидетельствует о необходимости расширения фундаментальных и прикладных исследований в области инженерии сокристаллов.

Цель и задачи работы. Цель настоящей работы заключается в развитии представлений о роли структурных особенностей и межмолекулярных взаимодействий в дизайне сокристаллов для оптимизации процессов скрининга и получения новых фармацевтических материалов с заданными свойствами. Для достижения поставленной цели решались следующие практические задачи:

- Получение новых многокомпонентных кристаллов фармацевтического назначения с улучшенными параметрами растворения АФИ в водных средах.
- Поиск способов повышения эффективности экспериментальных и виртуальных методов скрининга сокристаллов для различных классов органических соединений.

- Исследование влияния соотношения доноров и акцепторов водородных связей на закономерности упаковки молекул и топологию сеток водородных связей в структурах многокомпонентных кристаллов.
- Апробация методов транспирации и вакуумной сублимации для получения сокристаллов.
- Определение термодинамических параметров процесса сублимации одно- и многокомпонентных кристаллов, в том числе термически нестабильных соединений.
- Определение термодинамических характеристик процессов сокристаллизации, выявление ключевых межмолекулярных водородных связей определяющих стабильность и физико-химические свойства многокомпонентных кристаллов.

Научная новизна. Разработаны методы получения 81 нового многокомпонентного кристалла, структура которых расшифрована с использованием рентгеноструктурного анализа моно- и поликристаллов. Обнаруженные кристаллические формы идентифицированы, охарактеризованы с использованием широкого набора современных физико-химических методов анализа. Полученные кристаллографические данные внесены в Кембриджскую базу структурных данных.

Впервые получены фармацевтические сокристаллы таких лекарственных соединений, как ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин, миконазол, клотримазол и другие, для которых экспериментально показано увеличение растворимости и/или скорости растворения за счет сокристаллизации. На примере сокристалла карбамазепина с парааминосалициловой кислотой продемонстрировано повышение химической стабильности компонента сокристалла в растворе. Сокристалл ацетазоламида с парааминобензойной кислотой демонстрирует улучшенные фармацевтические свойства (растворимость, мембранная проницаемость, скорость растворения, устойчивость к влажности, сыпучесть, таблетуемость) по сравнению с коммерческим препаратом.

На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (метод перемола, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии, сублимации) многокомпонентных кристаллов. Для скрининга сокристаллов методом ДСК сформулировано правило различия в температурах плавления компонентов. Обнаружено, что при разнице в температурах плавления компонентов меньше 50°C результативность метода ДСК значительно снижается. Успешно проведена апробация комплекса различных термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей.

На примере ряда сокристаллов пара-производных бензамида с дикарбоновыми кислотами установлено, что баланс доноров и акцепторов водородных связей у коформеров определяет упаковку молекул в сокристаллах, а его нарушение снижает вероятность изоструктурности и сольватообразования. Показано, что вторичные взаимодействия (включая слабые C–H $\cdots$ O/N-связи) вносят значительный вклад в стабилизацию решетки, а стерические факторы (например, орто-заместители в салицилатах) могут препятствовать сокристаллизации даже при наличии сильных гетеросинтонов.

На основании анализа термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений разработан критерий отбора коформеров для скрининга и получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом. Проведены эксперименты по косублимации физической смеси карбамазепина с 4-гидроксibenзамидом и ресублимации сокристалла [CBZ+4-OH-BZA] (1:1). Подходы с использованием косублимации и ресублимации успешно применены для получения новых полиморфных форм двухкомпонентных кристаллов. Впервые проведен эксперимент по сублимации сокристалла методом переноса вещества инертным газом-носителем и определены термодинамические параметры процесса сублимации.

Для систем с нитрофурантоином проведен анализ применимости методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов (методы оценки молекулярной комплементарности и вероятности образования водородных связей). Разработан алгоритм, предусматривающий вероятность образования всех возможных водородных связей с учетом конкуренции между донорами и акцепторами, который продемонстрировал повышение специфичности и общей эффективности виртуального скрининга.

На основании анализа 37 кристаллических структур многокомпонентных кристаллов производных бензамида с дикарбоновыми кислотами показано, что дисбаланс доноров и акцепторов водородных связей в молекуле пара-производных бензамида приводит к нарушению воспроизводимости упаковки многокомпонентных кристаллов. Полученные данные свидетельствуют, что конкуренция между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах коформеров может приводить к формированию топологически вариативных сеток водородных связей даже в структурно-родственных многокомпонентных кристаллах. Обнаружено, что сокристаллы, стабилизированные преимущественно за счет сильных водородных связей (N–H $\cdots$ O/O–H $\cdots$ O), с высокой вероятностью будут иметь идентичные супрамолекулярные конструкторы 1D-уровня. В то же время сокристаллы, образованные

слабыми водородными связями (C-H...O/C-H...N), будут иметь изоструктурную упаковку молекул со сходными конструкциями уровня 0D.

Всесторонне исследованы процессы сублимации карбамазепина, нитрофурантоина, фуразолидона, налидиксовой, оксолиновой, пиразиноовой, хинолиновой и дипиколиновой кислот, с применением различных методов определены термодинамические параметры процесса сублимации. Исследовано влияние особенностей кристаллических структур соединений на эти параметры, а также на процессы термической деструкции. Разработана корреляционная модель для прогнозирования термодинамических параметров сублимации неизвестных веществ. Рассчитанные методом кластеризации параметры сублимации согласуются в пределах погрешности измерений с экспериментальными данными.

Исследовано влияние упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов карбамазепина на термодинамические параметры сокристаллизации. Установлена корреляция между интегральной вероятностью образования гетеросинтонов и термодинамическими характеристиками процесса сокристаллизации. Показано, что преобладание гетеросинтонов, образованных сильными водородными связями, увеличивает разупорядоченность системы, тогда как слабые водородные связи обеспечивают оптимальную упаковку молекул в кристаллической решетке.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе работы были получены патентоспособные многокомпонентные кристаллы (сокристаллы и соли), которые могут быть потенциально использованы при создании новых лекарственных средств с улучшенной растворимостью. По итогам исследований зарегистрировано 9 патентов РФ на изобретение. Предложенный комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, позволяет эффективно отсеивать неперспективные системы и ускорять поиск новых форм фармацевтических и функциональных материалов. Детальный анализ первичных и вторичных межмолекулярных взаимодействий в сокристаллах способствует оптимизации их дизайна. Кроме того, успешно апробированный метод транспирации для изучения сублимации термически нестабильных соединений расширяет возможности исследования этого класса веществ. Полученные термодинамические характеристики процессов сублимации могут использоваться в качестве «эталонных» значений для разработки теоретических моделей прогнозирования физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов и уточнения расчётных методов оценки энергий кристаллических решёток. Представленная методика интерпретации результатов сублимации и расчёта термодинамических параметров этого процесса открывает новые возможности для синтеза сокристаллических форм. В работе также приведены

зависимости, позволяющие предсказывать ключевые физико-химические и термодинамические характеристики одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости. Например, предложенный эмпирический подход для оценки параметров сублимации термически нестабильных соединений требует лишь информации о структуре и температуре плавления. Выявленная корреляция между интегральной вероятностью образования водородных связей и термодинамическими параметрами сокристаллизации даёт возможность прогнозировать этот процесс на этапе скрининга и целенаправленно подбирать коформеры.

Поскольку разработанные методы и обнаруженные закономерности применимы к широкому спектру структурно-разнообразных органических соединений с различными физико-химическими свойствами, можно предположить, что выявленные принципы дизайна сокристаллов могут быть полезны не только в фармацевтике, но и при создании других функциональных материалов.

Методология диссертационного исследования. Поставленные задачи исследования решены с использованием методов, основанных на опыте ведущих российских и иностранных научных групп, исследования которых лежат в области супрамолекулярной и физической химии и инженерии сокристаллов. В рамках работы использованы разнообразные методы синтеза сокристаллов: медленная кристаллизация из раствора, сухой перемол и перемол с добавлением растворителя, суспензионный метод, кристаллизация из расплава, косублимация и ресублимация. В работе применен широкий спектр физико-химических методов анализа: рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический и масс-спектрометрический анализ, оптическая термомикроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, ИК-спектроскопия, метод изотермического насыщения и сублимационный эксперимент (метод транспирации и вакуумная сублимация). В работе обсуждаются результаты, полученные методами квантовой химии с периодическими граничными условиями и квантово-топологической теорией молекулярной и кристаллической структуры Бейдера. Основная часть экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов была получена с использованием парка научного оборудования и расчетных станций, имеющихся в распоряжении научно-исследовательского отдела №5 ИХР РАН, оборудования Центров коллективного пользования Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН («Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований») и Института общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН. Отдельные экспериментальные результаты были получены в ходе сотрудничества

автора с коллегами из Университета Южной Дании (Оденсе, Дания), Университета г. Лилль (Франция).

Основные положения, выносимые на защиту.

- Оптимизация фармацевтически значимых свойств лекарственных соединений с помощью сокристаллизации.
- Комбинированный подход к поиску и получению новых многокомпонентных кристаллов, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга.
- Модифицированный анализ вероятностей образования водородных связей для повышения эффективности виртуального скрининга сокристаллов.
- Влияние соотношения доноров/акцепторов и вторичных нековалентных взаимодействий на стехиометрию и молекулярную топологию в кристаллических структурах сокристаллов.
- Особенности применения метода переноса вещества инертным газом-носителем для термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений.
- Исследование процесса сублимации сокристаллов с использованием различных экспериментальных методов и расчет термодинамических характеристик этого процесса.
- Экспериментальные методы оценки относительной стабильности многокомпонентных кристаллов. Влияние молекулярной упаковки на процесс сокристаллизации.
- Прогнозирование термодинамических параметров сокристаллизации с помощью методов виртуального скрининга.

Достоверность полученных результатов и выводов. Надежность результатов подтверждена применением комплекса независимых методов физико-химического анализа с использованием современного научного оборудования, работоспособность которого проверялась в соответствии со стандартными методиками. Достоверность данных обеспечивается значительным статистическим объемом, воспроизводимостью экспериментов, строгой математической обработкой результатов и их интерпретацией в рамках актуальных теоретических концепций. Дополнительным подтверждением надежности служит многократная экспертная оценка результатов, включая рецензирование публикаций в ведущих научных журналах, грантовых заявок и научных отчетов, а также представление данных на конференциях и конкурсах различного уровня.

Связь темы с плановыми исследованиями и финансовая поддержка темы. Данная диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания по теме

«Разработка скрининговых подходов получения растворимых форм лекарственных соединений с нейротропной активностью на основе сокристалльных технологий» (номер государственной регистрации 122040600071-9) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг. по теме «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний».

Работа выполнялась при финансовой поддержке:

Российского научного фонда (22-13-00031; 19-13-00017; 19-73-10005; 17-73-10351; 14-13-00640). Российского фонда фундаментальных исследований (16-53-150007; 14-03-01031 А; 14-03-00009 А; 14-03-31001 мол_а). Совета по грантам и стипендиям Президента Российской Федерации по конкурсу грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-2309.2013.3 – «Получение растворимых форм нестероидных противовоспалительных соединений на основе сокристалльной технологии»; СП-331.2015.4 – «Разработка методов поиска и исследования сокристаллических форм лекарственных соединений для получения препаратов комбинированного действия с улучшенными параметрами растворения»).

Седьмой рамочной программы Директората по образованию и культуре Европейской комиссии, программы обмена между научно-исследовательскими группами на международном уровне в рамках стипендий фонда им. Марии Кюри FP7-PEOPLE-2009-IRSES.

Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, № гос. контракта 02.740.11.0857.

Апробация работы.

Материалы диссертационной работы представлены в виде 70 устных и стендовых докладов на следующих Всероссийских и Международных научных конференциях: 44th World Chemistry Congress (Стамбул, Турция, 2013), Международная научная конференция "Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения" (Иваново, 2012, 2014, 2016, 2018, 2021, 2023), International conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT) (Санкт-Петербург 2019, Казань, 2022, Иваново, 2024), X Национальная кристаллохимическая конференция (Суздаль, 2018, Приэльбрусье, 2021), Междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии «МОБИ-ХимФарма» (Москва, 2021) Всероссийская школа-конференция «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Иваново, 2013, 2014, 2015, 2017, 2019,

2021), Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2017, 2019, 2024) V International Conference «Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies» (Новосибирск, 2018, 2022), Всероссийская конференция с международным участием «Химия твердого тела и функциональные материалы» (Санкт-Петербург, 2018) Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ» (Санкт-Петербург, 2015, 2017), XV Международная конференция по термическому анализу и калориметрии в России (RTAC-2016), (Санкт-Петербург, 2016), Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia) (Москва, 2013, Екатеринбург, 2019), Molecular Complexity in modern chemistry (Москва, 2014), Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2013» (Санкт-Петербург, 2013) и другие.

Личный вклад автора. В основе диссертационного исследования лежат результаты экспериментальных работ и теоретических обобщений, выполненных при непосредственном участии автора в период с 2012 по 2024 годы. Вклад автора состоял в выборе направлений исследований, определении целей и задач, систематизации литературных данных, планировании и проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обобщении результатов, подготовке материалов к публикации. В работу вошли материалы, полученные при подготовке бакалаврских и магистерских диссертаций студентов Ивановского государственного химико-технологического университета (Бойцов Д.Е., Смирнова Т.Н., Удоратин А.К.), Ивановского государственного политехнического университета (Промзелева Е.С., Боркова Ю.И.), Ивановского государственного университета (Козленко В.С.), у которых автор являлся научным руководителем при выполнении исследований.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 30 статьях, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus и в Перечень рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации материалов докторских диссертаций, в 8 патентах на изобретения.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка сокращений, двух приложений, содержащих описание методов физико-химического анализа и квантово-химических расчетов, а также кристаллографические параметры оригинальных кристаллических форм, и списка литературы, содержащего 655 источников. Диссертация изложена на 297 страницах, содержит 119 рисунков и 47 таблиц.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Сокристаллизация, как метод модификации физико-химических свойств органических соединений

Плохая растворимость в воде является основным фактором, из-за которого некоторые кандидаты на использование в качестве лекарств не проходят клинические испытания, несмотря на хорошую терапевтическую активность [1]. В последнее время с помощью таких методов, как, высокопроизводительный скрининг, был обнаружен большой набор соединений «лидеров», но большинство из этих молекул обладали плохой биодоступностью, что, в основном, связано с плохой растворимостью [2, 3]. Более 40 % продаваемых препаратов плохо растворимы, и более 60 % новых лекарственных соединений, выпускаемых фармацевтическими компаниями, обладают низкой водной растворимостью из-за большого размера молекулы и ее липофильной природы [4, 5]. Растворимость соединений определяет их биоактивность, биодоступность и другие фармацевтически-значимые характеристики. Поэтому значительные усилия исследователей направлены на поиск эффективных методов увеличения растворимости лекарственных соединений. Поиск оптимального баланса между растворимостью и биологической активностью представляет собой одну из наиболее сложных задач, стоящих перед учеными в процессе разработки лекарственных препаратов [6].

Фармацевтическая отрасль сталкивается с серьезными вызовами, такими как истечением патентных прав и связанных с ними потерями прибыли. На мировом рынке новые молекулы часто не приносят достаточного дохода, чтобы покрыть расходы на их разработку, из-за жесткой конкуренции с дженериками. Поэтому поиск решений для таких проблем становится особенно важным. Одним из подходов является продление срока действия патента, модификация молекул без изменения их фармакологической активности, а также создание новых лекарственных форм с улучшенными физико-химическими и фармацевтическими свойствами по сравнению с исходным веществом [7].

Одним из новых и перспективных путей улучшения биодоступности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является получение многокомпонентных кристаллов (в основном это сокристаллы или соли). В данном случае модификация кристаллической структуры соединения происходит на супрамолекулярном уровне, изменение упаковки молекул в кристалле инициируется за счет добавления определённого количества безвредного второго компонента, который хорошо растворяется в воде [8-11]. Под фармацевтическим сокристаллом обычно понимается

многокомпонентный кристалл, образующийся посредством нековалентных взаимодействий из двух твердых соединений в условиях окружающей среды, где, по крайней мере, один из компонентов является нейтральным АФИ, а второй – фармацевтически приемлемым ионом или молекулой [12-14]. Ключевая роль фармацевтических сокристаллов заключается в улучшении важнейших физико-химических свойств без изменения фармакологической эффективности АФИ [5, 15-20]. Все соли и сокристаллы могут служить основой для получения прав на интеллектуальную собственность, а также предоставлять значительные коммерческие преимущества. Дополнительным плюсом сокристаллов является упрощение процесса патентования и клинических испытаний, поскольку уже существуют данные о ранее созданной лекарственной молекуле [21].

Сокристаллизация может улучшить растворимость, уменьшая энергию кристаллической решетки и/или повышая способность вещества взаимодействовать с растворителем. Это достигается за счет изменений в молекулярной структуре, которые происходят благодаря добавлению второго компонента (коформера) [12]. Гуд и Родригес-Хорнедо установили, что растворимость сокристалла напрямую связана с растворимостью коформера. Коформер с растворимостью, превышающей исходную в десять раз, способствует значительному увеличению растворимости АФИ в составе сокристалла [22]. В литературе описано множество успешных случаев улучшения растворимости лекарств II и IV классов по Биофармацевтической классификационной системе (БКС) [23-29]. Например, сокристалл кетоконазола с 4-аминобензойной кислотой продемонстрировал в 10 раз более высокую водную растворимость и в 6.7 раз и более высокую биодоступность, чем кетоконазол в чистом виде [30]. Хуанг с коллегами получили сокристалл байкалеина с никотиномидом, который увеличивал скорость растворения в водном буферном растворе в 2,5 раза. Это также привело к росту пиковой концентрации АФИ в крови и общей биодоступности вещества у крыс [31].

Помимо повышения растворимости, сокристаллы применяются и для того, чтобы снизить растворимость АФИ для пролонгации высвобождения лекарственного средства [32, 33]. Форма с пролонгированным высвобождением демонстрирует различные преимущества в фармацевтике, включая снижение частоты дозирования, улучшение соблюдения пациентом режима приема и уменьшение побочных эффектов [34]. Суан с соавторами опубликовали результаты успешного синтеза сокристалла с пролонгированным высвобождением гидрофильной молекулы изониазида с гидрофобной молекулой куркумина [35]. Пролонгированное высвобождение объясняется блокированием куркумином мест сольватации изониазида и перекристаллизацией формы III куркумина на поверхности нерастворенных

сокристаллов. В результате учеными было достигнуто медленное растворение изониазида из сокристалла в течение 48 ч и 24 ч в фосфатных буферах с pH 1,2 и pH 6,8 соответственно, в отличие от растворения чистого изониазида в течение 15 мин. Сяо с коллегами из Китая получили сокристаллы с пролонгированным высвобождением для пропилтиоурацила. В качестве коформеров для снижения скорости высвобождения и гепатотоксичности были использованы нутрицевтики (коричная, эллаговая кислоты и каэмпферол) [36]. Скорость растворения пропилтиоурацила в сокристаллах снизилась до 12% от скорости растворения чистого АФИ. Предложенная авторами расчетная модель показывает, что повышенная энергия решетки и гидрофобные взаимодействия могут приводить к снижению растворимости и эффекту устойчивого высвобождения. Порядок скоростей растворения в этих сокристаллах соответствовал порядку соотношения гидрофобности и гидрофильности в них. Гуо с соавторами получили сокристаллы химически нестабильного лекарственного соединения никорандила с производными бензойной кислоты, которые продемонстрировали улучшение стабильности никорандила [37]. Более того, исследование процесса растворения показало, что образование сокристалла может оптимизировать поведение растворения никорандила для реализации цели продолжительного высвобождения.

Подверженность лекарственного средства гидратации может оказывать пагубное влияние на растворимость, эффективность растворения, технологичность и физическую стабильность лекарственного вещества. Поэтому снижение гигроскопичности жизненно необходимо для успешной разработки лекарственной формы. Сокристаллизация может снизить склонность к сорбции влаги некоторых АФИ [38]. Роль коформеров в снижении гигроскопичности может быть связана с эффектом укрепления кристаллической решетки и заполнением водородных связей для сорбции воды [39]. Более прочная кристаллическая решетка сокристаллов, характеризующаяся более высокой молярной энтальпией плавления по сравнению с коформерами, снижает их доступность для взаимодействия с молекулами воды. Это означает, что такие структуры труднее разрушаются в присутствии влаги, что уменьшает их гигроскопичность. Кроме того, сокристаллизация может уменьшить способность вещества к поглощению влаги из окружающей среды, что является важным преимуществом для стабильности и хранения лекарственных препаратов. Такие свойства делают сокристаллы перспективными для создания более устойчивых форм лекарств. Например, в сокристаллах ибупрофена с никотиномидом и флурбипрофена с никотиномидом отмечается снижение влагопоглощения никотиномидом в 2,5-4 раза [40]. Улучшенная гигроскопичность была также продемонстрирована в сокристаллах индометацина-сахарина, s-оксирацетама-

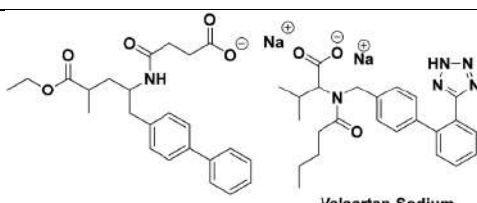
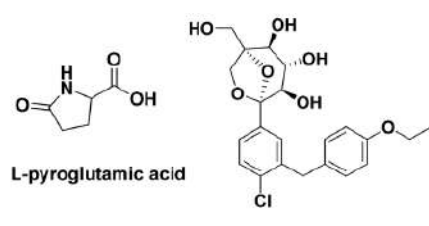
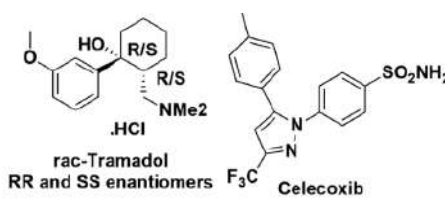
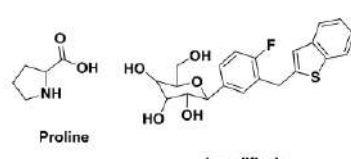
галловой кислоты пироксикама-клониксина и куркумина с бензендиолами или бензентриолами [39, 41-45].

Сокристаллизация повышает термическую и химическую стабильность АФИ [46-49]. Механические свойства материала, такие как текучесть и таблетруемость, могут зависеть от выбора коформера. Это связано с тем, что коформеры изменяют супрамолекулярную организацию исходного соединения — структуру и топологию поверхностей скольжения, а также силы взаимодействия между молекулами. В результате, благодаря этим изменениям, производство АФИ в составе лекарственного препарата становится более эффективным. Поэтому выбор коформера — критически важный этап в разработке новых лекарственных форм [50]. Сокристаллизация оказалась эффективной стратегией для решения проблемы плохой сжимаемости таких препаратов, как парацетамол, куркумин, байкалеин и ресвератрол [44, 51-53]. Исследование структуры сокристаллов байкалеина показало, что отличная таблетруемость, вне зависимости от свойств коформера, связана с уникальной структурой сокристалла, которая обеспечивает высокую пластичность [53]. Хотя молекулярные кристаллы обычно считаются хрупкими, было описано множество гибких многокомпонентных молекулярных кристаллов [54-57]. Например, эластичный и изгибаемый метанольный сольват сокристалла кофеина и 4-хлор-3-нитробензойной кислоты показал отличное восстановление формы после изгиба при комнатной температуре и $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ [58, 59]. Считается, что высокая гибкость сокристалла обусловлена слабыми взаимодействиями между молекулами в кристалле и наличием подвижных каналов растворителя.

Изменение молекулярной упаковки в кристаллической решетке АФИ при введении коформера может изменить его фотостабильность и, следовательно, предотвратить фотоокислительную реакцию [60], фотодимеризацию [61, 62], или фотоизомеризацию [63]. Повышение фотостабильности АФИ позволяет повысить эффективность препарата, а также снизить побочные эффекты, связанные с появлением продуктов фотодеградации [64]. Интересно, что не только введение коформера может влиять на фотостабильность, изменение этого свойства может быть связано с полиморфным переходом сокристалла. Например, Ютани с соавторами показал, что сокристалл карбамазепина с сахаринем в полиморфной форме II демонстрирует значительно более низкую фотостабильность, по сравнению с формой I, вероятно из-за увеличения подвижности молекул [65].

Успешное применение сокристаллизации в фармацевтической промышленности подтверждается появлением на рынке препаратов на основе фармацевтических сокристаллов (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Некоторые коммерчески доступные фармацевтические сокристаллы

Коммерческое название	АФИ/Коформер	Назначение препарата	Структуры компонентов
Entresto®	Валсартан сакубитрил	Сердечная недостаточность	 Sacubitril sodium Valsartan Sodium
Steglatro®	Эртуглифлозин L-пироглутаминовая кислота	Сахарный диабет	 L-pyrogutamic acid Ertugliflozin
Seglantis®	Трамадол Целекоксиб	Острая боль	 rac-Tramadol RR and SS enantiomers Celecoxib
Suglat®	Ипраглифлозин L-пролин	Сахарный диабет	 Proline Ipragliflozin

Entresto® - drug-drug сокристалл, разработанный компанией Novartis. Это лекарственное средство для снижения риска развития сердечной недостаточности. Он представляет собой комбинацию валсартана и сакубитрила в фиксированной дозировке. Entresto® включает комплекс анионных форм валсартана, сакубитрила, катионов натрия и молекул воды в молярном соотношении 1:1:3:2.5, соответственно, и другие вспомогательные вещества. Этот препарат является хорошим примером улучшения фармакокинетики АФИ за счет сокристаллизации. Биодоступность валсартана в составе Entresto® на 50% выше, чем индивидуального соединения [66]. Steglatro® - лекарственный препарат для лечения сахарного диабета второго типа. Это пример улучшения стабильности активных ингредиентов с помощью сокристаллизации. Эртуглифлозин представляет собой нестабильный аморфный материал. Стабильность и физико-химические свойства эртуглифлозина улучшаются при образовании сокристалла с L-пироглутаминовой кислотой в соотношении 1:1 [67]. Сокристаллизация ипраглифлозина с L-пролином придала стабильности активному фармацевтическому

ингредиенту, снизила скорость образования гидратированной формы при хранении. Suglat® был разработан в Японии и получил разрешение на продажу в 2014 году [68].

Некоторые препараты, уже одобренные по классификации сокристаллов, принятой Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и находятся на стадии клинических испытаний. При подаче заявки на патент в 2009-2010 годах сокристаллическую форму целекоксиба (противовоспалительное средство) и трамадола (анальгетик) команда исследователей компании Esteve ставила перед собой следующие цели. Новая лекарственная форма должна: (1) обладать улучшенными физико-химическими свойствами и высокой адсорбционной биодоступностью, (2) позволять снизить терапевтическую дозу трамадола гидрохлорида и/или целекоксиба в комбинации по сравнению с индивидуальными дозами, (3) предпочтительно оказывать синергическое действие компонентов, (4) демонстрировать улучшенную стабильность сокристалла по сравнению с физической смесью трамадола и целекоксиба, (5) минимизировать побочные эффекты, особенно те, которые связаны с трамадолом [69, 70]. 15 октября 2021 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило инновационный (первый в своем классе) анальгетик Seglentis® для лечения острой боли, в состав которого входит сокристаллическая форма целекоксиба и трамадола [71].

Ежегодно патентуются фармацевтические сокристаллы с разными АФИ, например метронидазол [72], мелоксикам [73], птеростилбен [74], селинексор [75], доксорубин [76]. Помимо повышения растворимости, запатентованные сокристаллические формы проявляют такие улучшенные фармацевтически-значимые свойства как снижение побочных эффектов, метод приготовления, таблетруемость, снижение гигроскопичности, улучшение стабильности, терапевтической эффективности и многие другие [71].

Несмотря на особый интерес к сокристаллизации как к методу получения новых фармацевтических препаратов, этот метод с недавнего времени также начал активно развиваться и в других областях [77-81]. В последнее десятилетие сокристаллизация стала предметом повышенного внимания в агрохимической химии, хотя традиционно агрохимические ингредиенты (АХИ) не подвергались столь тщательным исследованиям, как АФИ [82]. Эффективность пестицидов обычно снижается из-за их плохой растворимости в воде. Как и в случае с лекарственными средствами, ключевым критерием эффективности пестицидов является их высокая растворимость в воде, что напрямую влияет на степень поглощения и усвоения этих веществ растениями [83]. Однако большинство пестицидов плохо растворяются в воде, что требует их

применения в больших дозах, значительно превышающих необходимые для борьбы с вредителями. Такая практика наносит значительный ущерб окружающей среде и представляет потенциальную опасность для здоровья человека [84]. Поэтому повышение водной растворимости пестицидов стало одной из ключевых задач исследований и разработок. Опыт работы с фармацевтическими сокристаллами показал, что сокристаллизация с более растворимым коформером может значительно улучшить растворимость. Поэтому были проведены исследования сокристаллов с АХИ. Атразин, широко используемый триазиновый гербицид на полях кукурузы, сорго и сахарного тростника во всем мире, имеет ограниченное применение из-за своей плохой растворимости (33 мг/л при 25 °C). Однако растворимость атразина можно значительно увеличить (до 6 раз) путем образования сокристалла с фумаровой кислотой [85]. Сокристаллизация инсектицида пиметрозина (0.23 мг/мл при 25 °C) оказалась весьма результативной, значительно повысив его растворимость в воде. Сокристалл пиметрозина с 3,5-дигидроксibenзойной кислотой продемонстрировал повышение растворимости АХИ в 143 раза [86].

После того, как в 1973 году Джон Феррарис обнаружил сокристалл тетратиафульвалена с 7,7,8,8-тетрацианохинодиметана с высокой электропроводностью, ученые стали интересоваться применением сокристаллов в электронных и магнитных областях [87]. Органические полупроводниковые материалы обладают уникальными характеристиками, такими как простота приготовления, большая площадь обработки растворов, хорошая гибкость, малый вес, играя решающую роль в химической инженерии и дизайне материалов. Однако, поскольку эти материалы состоят из одного компонента, проявляющего только собственные свойства, их дальнейшее применение ограничено [88]. Сокристаллы же, которые состоят из двух или более компонентов, дают возможность появлению новых свойств в материалах [89-92]. Например, амбиполярный перенос заряда может быть достигнут путем сокристаллизации полупроводников р-типа и n-типа, что трудно реализовать для отдельных компонентов [93, 94]. После открытия сокристалла (BEDT-TTF)-F2TCNQ (BEDT-TTF, бис(этилендитиоло)тетратиафульвален; F2TCNQ, 2,5-дифтортетрацианохинодиметан), который демонстрирует амбиполярное поведение переноса заряда при низких температурах [95], появились масштабные исследования сокристаллов с высокими и сбалансированными амбиполярными характеристиками переноса заряда [91, 96]. Одновременно были проведены обширные исследования сокристаллов с оптоэлектронными свойствами [97]. В 1995 году группа Кочи доказала, что сокристаллы являются идеальными кандидатами для фотоэлектрического преобразования [98]. Впоследствии было синтезировано множество сокристаллов с высоким выходом

диссоциации носителей. С развитием сокристаллов ученые перешли к новой области магнетизма и обнаружили, что в сокристаллах с переносом заряда наблюдается магнитное поведение [99]. С момента открытия первого полностью органического мультиферроика в 2010 году [100] было сделано множество прорывов и разработок в области магнитных сокристаллов [101].

Область энергетических материалов глубоко переплетена с развитием современной синтетической химии. Однако при всей важности таких материалов, внедрение новых химических соединений в данной области происходит очень медленно. По сравнению с их разработкой и внедрением, медленный путь, на который часто сетуют при создании новых фармацевтических препаратов, выглядит стремительным [102]. Нельзя сказать, что исследователи не стремятся к открытию новых соединений. Однако есть серьёзные препятствия на этом пути. Чтобы существенно продвинуться вперёд по сравнению с уже существующими материалами, необходимо удовлетворить строгим требованиям к их технологичности, стоимости, безопасности и эффективности. [103]. Новые энергетические материалы постоянно синтезируются по всему миру, но, как правило, не находят применения из-за таких недостатков, как стабильность и чувствительность [104]. Возможно, самым большим препятствием является то, что используемые в настоящее время энергетические материалы достаточно хороши, и даже при значительных усилиях в этой области, направленных на синтез новых молекул, планка для улучшения уровня техники очень высока не только в отношении характеристик, но и в отношении необходимости экономичного и безопасного производства [103, 105]. Поэтому вместо ковалентного синтеза с недавнего времени стали использовать супрамолекулярный подход для дизайна сокристаллов для энергетических материалов [106, 107]. Были получены сокристаллы, обладающие высокой кристаллографической плотностью и высокими прогнозируемыми детонационными свойствами [108-113]. Фундаментальная простота подхода и возможность использования высокоэнергетических материалов с существующей производственной инфраструктурой гарантируют, что технология сокристаллизации будет готова к внедрению на гражданской и военной аренах.

Органические сокристаллы находят применение как возможный путь модификации функциональных материалов, таких как оптоэлектронные устройства [114, 115], оптические материалы [116, 117], химические сенсоры [118], флуорофоры [119-123]. Недавно было проведено первое исследование посвященное синтезу сокристаллов производных BODIPY, в котором представлен инновационный подход к сокристаллизации с использованием взаимодействий галогенных связей. Эти сокристаллы представляют собой первые в литературе примеры супрамолекулярных

агрегатов на основе BODIPY. Данная работа расширяет репертуар стратегий дизайна функциональных материалов на основе крупных сложных структур, таких как производные BODIPY, и открывает новые возможности для разработки супрамолекулярных ансамблей с настраиваемыми свойствами и функциями для широкого спектра применений [124]. В 2024 году Гао с соавторами разработали стратегию получения сокристаллов, переключающих люминесценцию под действием воды, путем совместного соединения гидрофильных доноров с электронодефицитными акцепторами, где 1,2,4,5-тетрацианобензол использовался в качестве акцептора электронов, а производные пиридилбензимидазола - в качестве доноров электронов, позволяющих создавать многочисленные водородные связи. Анализ фотофизических данных, порошковой рентгеновской дифракции и других данных подтвердил, что обратимые эффекты «включения-выключения» флуоресценции были вызваны удалением и добавлением молекул воды в кристаллическую решетку [125]. Редкий пример фазового превращения кристалла в кристалл, сопровождающегося обратимым изменением цвета люминесценции с желтого на зеленый на основе сокристалла, состоящего из люминесцентной молекулы 9,10-бис((Е)-2-(пиридин-4-ил)винил)антрацена (BP4VA) и галогенированного коформера 1,3,5-трифтор-2,4,6-трийодбензол (FIB) был представлен Лиу с коллегами в работе 2020 года (Рисунок 1.1) [126].

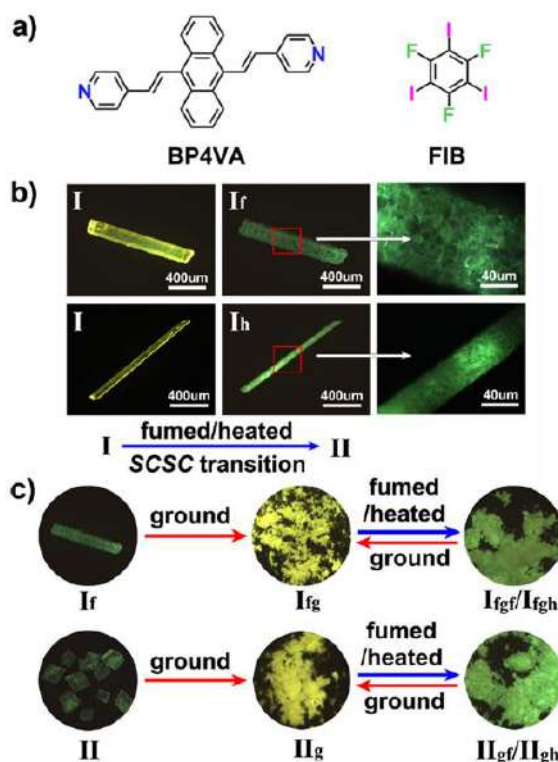


Рисунок 1.1 – а) химические структуры BP4VA и FIB; б) Флуоресцентные изображения исходного кристалла I, кристалла I, обработанного паром THF (вверху, I_f

), и нагретого кристалла I (внизу, I_h) при освещении УФ-светом (365 нм); с) Флуоресцентные изображения кристаллов I (вверху) и II (внизу) после различных обработок при освещении УФ-светом (365 нм). SCSC transition: фазовый переход в монокристалле без нарушения его монокристалльности (single-crystal to single-crystal) [126].

Оптические, фотофизические, рентгенофазовый и ДСК эксперименты показали, что обработка паром тетрагидрофурана (THF) или нагрев вызвали фазовый переход кристалл-кристалл от желто-излучающего полиморфа I к зелено-излучающему полиморфу II. Переключение люминесценции под действием различных внешних стимулов подтверждает перспективность органических сокристаллов для использования в сенсорных технологиях.

1.2. Терминологические аспекты и классификация сокристаллов в современной кристаллографии

Термин «сокристалл» в настоящее время становится все более популярным в кристаллографическом сообществе, поскольку как показано выше, сокристаллизация может служить перспективной стратегией и эффективной технологией для корректировки и улучшения свойств и характеристик материалов не только в фармацевтике, но и во многих других областях. Тем не менее, определение сокристалла до сих пор активно обсуждается. Как сказал Седдон, «наш долг как ученых - избегать двусмысленности и быть как можно более ясными в наших изложениях, особенно когда термины могут стать очевидными для широкой публики» [127].

В связи с этим многие ученые продолжают дополнять определение сокристалла, стараясь сделать все возможное, чтобы уменьшить его двусмысленность [128]. Существует множество определений сокристаллов, и, возможно, наиболее принятое/согласованное из них находится в недавней публикации, авторами которой являются 46 самых признанных ученых, исследующих особенности дизайна и применения фармацевтических сокристаллов: «сокристаллы - это твердые вещества, представляющие собой кристаллические однофазные материалы, состоящие из двух или более различных молекулярных и/или ионных соединений, обычно находящихся в стехиометрическом соотношении, которые не являются ни сольватами, ни простыми солями» [129]. Что касается классификации, то сокристаллами называли только молекулярные сокристаллы, пока совсем недавно не было четко определено, что сокристаллами являются и молекулярные, и ионные сокристаллы [130]. В практическом плане существующие определения и классификации сокристаллов имеют много недостатков, которые заключаются в следующем:

1. В определение сокристаллов слишком сильно вмешивается фармацевтический аспект.
2. При определении и классификации сокристаллов физическая природа классификации кристаллов становится менее значимой.
3. Используется слишком много терминов, которые, по сути, представляют собой подмножества уже существующих сокристаллов.

Долгое время вопросом терминологии занимались ученые-фармацевты, а основным направлением исследований было получение фармацевтических сокристаллов. Как было указано ранее, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США предложило определение сокристалла как «кристаллических материалов, состоящих из двух или более различных молекул в одной кристаллической решетке, связанных неионными и нековалентными связями». Это определение, предложенное FDA, накладывает значительные ограничения на компоненты молекул и взаимодействие между компонентами нехимических связей, и, похоже, оно специфично для фармацевтической промышленности. На самом деле, ионные сокристаллы появляются в больших количествах. Кроме этого, следует помнить, что сокристаллы – это кристаллы. Поскольку приставка «со» здесь используется для обозначения единства, сокристаллы отличаются от кристаллов только наличием двух или нескольких компонентов, то есть количеством компонентов.

Понятие "многокомпонентные кристаллы" (фактически сокристаллы) в научных работах может выражаться различными терминами: молекулярный комплекс, клатраты, смешанные кристаллы и другие [128]. Однако из-за неоднозначности и размытости определений сокристалла, многие из этих терминов используются как синонимы, что вызывает споры среди ученых. Эти разногласия частично связаны с исторической инерцией: новые химические термины и определения часто вводились для конкретных случаев без достаточного уточнения и систематизации. Со временем такие термины закреплялись в научной практике, и изменить их стало сложно. Для того чтобы новые, более точные и научно обоснованные термины стали общепринятыми, требуется значительное время. Наука стремится к упрощению и унификации терминологии, что помогает лучше понять и объяснить природу окружающего мира. Например, многие из перечисленных терминов, которые изначально описывали сокристаллы, можно объединить под одним общим понятием — «сокристаллы». Это позволит избежать путаницы и упростит научный дискурс.

В таблице 1.2 представлены ключевые исторические моменты, относящиеся к описанию сокристаллов и родственных соединений. Первым прототипом сокристаллов является хингидрон, состоит из хинона и гидрохинона в соотношении 1:1,

обнаруженный ещё в 19 веке [131, 132]. В 1894 году была предложена гипотеза замка и ключа как самая ранняя гипотеза супрамолекулярной химии [133, 134]. Эмиль Фишер открыл, что гликолитические ферменты могут различать стереоизомеры сахаров. На основе этого открытия он выдвинул гипотезу, известную как «замок и ключ». Согласно этой гипотезе, ферменты распознают свои субстраты подобно тому, как замок узнаёт ключ. Только при точном геометрическом соответствии между субстратом (ключом) и ферментом (замком) субстрат может занять правильное положение, чтобы функциональные группы в активном сайте фермента могли вступать в химическую реакцию. После этого рассмотрения был введен термин «инженерия кристаллов» [135]. В это же время появились такие термины как: молекулярное соединение, молекулярный комплекс, сольват, соединение включения, клатрат. В 1967 Джеком Шмидтом и Уоллесом Снайпсом впервые был использован термин «сокристалл» («co-crystal») [136], позже популяризированный в работах Маргарет Эттер [137-141]. Интерес и активность возросли в 1990-е годы, когда широкое внимание уделялось органическим, металлоорганическим и неорганическим структурам [142, 143]. В это время вводятся термины «молекулярное распознавание» [144] и «супрамолекулярный синтон» [145].

Предложенные концепции наборов графов [146] и супрамолекулярных синтонов [145] позволяют ученым рассматривать кристаллы как супрамолекулярные системы. Поэтому в начале 2000-х возобновляются дебаты по поводу термина «сокристалл». Даже в отношении разницы в дефисе между терминами «co-crystal» и «cocrystal». До сих пор в научных работах встречаются оба варианта написания термина сокристалла [147, 148], даже в одном журнале в рамках одного издания [149-152].

Следует отметить прогресс в определении термина «сокристалл», поскольку он больше не относится только к молекулярному сокристаллу, недавно был использован термин «ионного сокристалла» [153], как другой тип сокристалла по сравнению с молекулярным сокристаллом в фармацевтической области. С годами, все больше людей признают, что сокристалл – это двух- или многокомпонентный кристалл. Последней на данный момент публикацией, посвященной уточнению термина «сокристалл» является работа китайских ученых 2019 года [128]. Авторы предложили единое определение сокристалла, которое охватывает все кристаллические твердые вещества, состоящие из двух или более компонентов. Расширенная концепция сокристаллов, предложенная Чаоян Чжаном и коллегами, охватывает все разновидности многокомпонентных кристаллов. В основе предлагаемой систематизации лежат два ключевых критерия: тип составляющих элементов (атомы, молекулы, ионы) и характер межкомпонентных взаимодействий в кристаллической решетке.

Таблица 1.2 – Историческая последовательность публикаций, направленных на уточнение термина сокристалла. Курсивом выделены слова, точно процитированные из оригинальных литературных источников

Автор		Год		Описание	Ссылка
Wöhler F.	←	1844	→	Обнаружен первый прототип сокристалла - хингидрон	[131]
Ling A.R.	←	1893	→		[132]
Fisher E.	←	1894	→	Предложена гипотеза «замка и ключа»	[133]
Pepinsky R.	←	1955	→	Введен термин «кристаллоинженерия» (<i>«crystal engineering»</i>)	[135]
			→	Предложены термины <i>«molecular complexes»</i> , <i>«solvates»</i> , <i>«inclusion compounds»</i> , <i>«channel compounds»</i> , <i>«clathrates»</i>	
Schmidt J.	←	1968	→	Впервые использован термин «co-crystal»	[136]
Lehn J.M.	←	1988	→	Молекулярное распознавание	[144]
Etter M.C.	←	1991	→	Популяризация термина «co-crystal»	[140]
Desiraju G.R.	←	1995	→	Супрамолекулярный синтон	[145]
Herbstein F.H.	←	2003	→	Предложено определение сокристалла: <i>«composite crystal that is ordered agglutination of crystals of the same or different type»</i>	[154]
Dunitz J.D.	←	2003	→	<i>Сокристалл - это кристалл, содержащий два или более компонентов вместе. Таким образом, сокристалл включает в себя молекулярные соединения, молекулярные комплексы, гидраты, сольваты, соединения включения, каналные соединения, клатраты и, возможно, некоторые другие типы многокомпонентных кристаллов</i>	[155]
Aakeröy C.B.	←	2005	→	Уточняется определение сокристалла и компонентов, входящих в его состав: <i>«only co-crystal made from reactants that are solids at ambient conditions will be included»</i> и <i>«a co-crystal is a structurally homogeneous crystalline material that contains two or more neutral building blocks that are present in definite stoichiometric amounts»</i>	[156]
Childs S.L.	←	2007	→	Предложен концепт salt-cocrystal Continuum	[157]
Stahly G.P.	←	2007	→	<i>Cocrystals can be thought of as representing a continuum of structure with salts at one end and crystals containing multiple, non-ionized components at the other</i>	[158]
Zaworotko M.J.	←	2007	→	Вводится термин «фармацевтический сокристалл» при использовании в качестве одного из коформеров активного фармацевтического ингредиента	[159]
Bond A.D.	←	2007	→	Сокристалл – это многокомпонентный молекулярный кристалл	[160]
Zaworotko M.J.	←	2007	→	Молекулярные сокристаллы выделены в отдельную группу	[161]
Braga D.	←	2010	→	Впервые использован термин ionic co-crystal	[153]
FDA	←	2011	→	<i>Solids that are crystalline materials composed of two or more molecules in the same crystal lattice</i>	[162]
Aitipamula S.	←	2012	→	<i>Cocrystals are solids that are crystalline single phase materials composed of two or more different molecular and/or ionic compounds generally in a stoichiometric ratio.</i>	[129]
Zaworotko M.J.	←	2016	→	Обсуждается важность разделения сокристаллов на молекулярные и ионные	[130]
Zhang C.	←	2019	→	Расширено значение термина сокристалла до всех двух- и многокомпонентных кристаллов, куда можно включить атомные, молекулярные, ионные, металлические сокристаллы и сокристаллы смешанного типа.	[128]

Утвержденное определение и расширенный смысл понятия «сокристалл» представляют собой единый термин для всех кристаллических твердых веществ с двумя или более компонентами. Это поможет избежать путаницы в многочисленных существующих терминах, обозначающих эти твердые вещества. Ожидается, что со временем некоторые узкоспециализированные термины будут использоваться всё реже, так как их применение станет ограниченным.

Расширение областей применения сокристаллов, а также включение новых типов соединений под определение «сокристаллов», требует пересмотра принципов дизайна, методов скрининга, синтеза, и других этапов их разработки.

1.3. Дизайн сокристаллов

На протяжении длительного времени полагали, что успех в выращивании сокристаллов определяется исключительно везением. Однако сокристаллы не являются результатом случайности, а могут быть получены только при разумном сочетании определенной стратегии и методологии синтеза. Основным условием объединения двух и более молекул разной природы является их комплементарность, которая проявляется в отмеченных выше факторах, таких как «замок-ключ» (lock-and-key), донорно-акцепторные взаимодействия, водородные связи, и галогенные связи. Направленность водородных связей обеспечивает упорядоченное выстраивание молекул, что открывает путь к созданию и сборке сложных многомолекулярных структур [71]. Недавно, комиссия ИЮПАК [163] определила водородную связь, как «форма ассоциации между атомом водорода из молекулы или молекулярного фрагмента D-H, в котором D более электроотрицателен, чем H, и атомом или группой атомов в той же или другой молекуле, в которых есть признаки образования связи <...> Типичная водородная связь может быть изображена в виде D-H...A-Z, где три точки обозначают связь. D-H представляет собой донор водородной связи. Акцептором может быть атом или анион A, или фрагмент, или молекула A-Z, где A соединен с Z. В некоторых случаях D и A одинаковы. В более конкретных случаях D и A одинаковы, а расстояния D-H и A-H также одинаковы, что приводит к симметричным водородным связям. Доказательства образования водородной связи могут быть экспериментальными или теоретическими, а в идеале - сочетать оба подхода».

Основополагающий принцип дизайна сокристаллов, а именно формирование прочных межмолекулярных водородных связей (гетеросинтонов), был выявлен довольно рано [138, 164-166]. Супрамолекулярный синтон представляет собой базовую модульную единицу, в которой заключены ключевые события молекулярного распознавания, предшествующие сокристаллизации (Рисунок 1.2). Это свойство является критически важным и определяет направленность процесса [145]. Супрамолекулярный синтон позволяет представить кристаллическую структуру в виде последовательности молекулярных фрагментов.

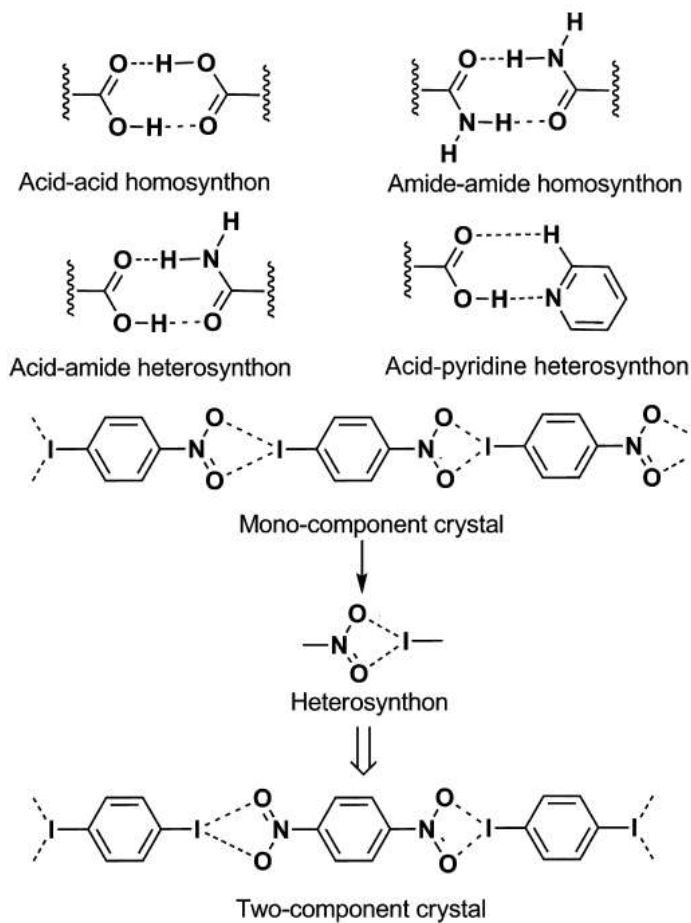


Рисунок 1.2 – Примеры супрамолекулярных гомосинтонов и гетеросинтонов, а также синтеза двухкомпонентных кристаллов [167]

Эти ключевые взаимодействия выступают в роли связующих элементов, что открывает путь к планированию синтеза сокристаллов из отдельных молекул. Супрамолекулярные синтоны подразделяются на два типа: гомосинтоны (образуются между функциональными группами одинаковой природы) и гетеросинтоны (возникают между функциональными группами разного типа) [168]. Именно гетеросинтон играет ключевую роль в формировании структуры двухкомпонентных кристаллов. До его формального определения сокристаллы получали, в основном, на основе качественных знаний о водородных связях и донорно-акцепторных взаимодействиях. Эта простая методология была, как правило, методом проб и ошибок. Кристаллические структуры сокристаллов расшифровывались, публиковались, однако количество неудачных экспериментов не комментировалось. Определение гетеросинтона позволило существенно увеличить количество и расширить разнообразие двойных сокристаллов [169]. Эта концепция позволила лучше распознать типичные молекулярные расположения и схемы связывания, на которые можно ориентироваться при синтезе сокристаллов. По сути, можно проанализировать вероятность появления определенного

синтона между двумя функциональными группами в базе данных и сделать вывод о вероятности успешного синтеза сокристаллов, содержащих эти функциональные группы [33, 167, 170].

Определение иерархии супрамолекулярных синтонов является одной из важных задач для получения желаемых кристаллических структур новых сокристаллов [171-175]. Понимание иерархии синтонов в сокристаллах, как ожидается, обеспечит больший контроль при разработке фармацевтических твердых веществ с желаемыми свойствами и облегчит стратегии по разработке тройных сокристаллов [176] и сокристаллов более высокого уровня, состоящих более чем из трех компонентов [177, 178].

Исследования водородных связей выявили их иерархический характер формирования. Основываясь на теории графов, разработанной П.М. Зорким в 1980 году [179], Маргарет Эттер сформулировала три ключевых принципа образования этих связей: «(i) все хорошие доноры и акцепторы протонов используются в образовании водородных связей, (ii) если есть вероятность образования кольцевой гексамерной внутримолекулярной водородной связи, то обычно образуется именно она в предпочтение образованию межмолекулярных водородных связей, и (iii) лучшие доноры и акцепторы водородных связей, остающиеся после образования внутримолекулярных водородных связей, образуют межмолекулярные водородные связи друг с другом» [146]. Следствием принципа иерархии Эттера (лучшие доноры взаимодействуют с лучшими акцепторами) является то, что образование гетеросинтонов предпочтительнее образования гомосинтонов.

Однако с ростом числа обнаруженных сокристаллов, помимо случаев, удовлетворяющих таким «правилам» [156, 180, 181], часто стали встречаться исключения, не соответствующие иерархической модели [41, 182-185]. Оглядываясь назад, можно сказать, что многое из этого следует воспринимать как рекомендации, а не как формальные правила, и сегодняшние исключения становятся завтрашними правилами по мере увеличения числа и разнообразия определений кристаллических структур. Действительно, это признала Маргарет Эттер, отметив, что «правила должны развиваться по мере появления новых структур» [186].

Основной причиной нарушения эмпирических правил является наличие конкурирующих функциональных групп в структурах молекул коформеров [187]. Вероятность появления конкурирующих гомосинтонов и гетеросинтонов для образования сокристалла можно оценить по Кембриджской структурной базе данных (КБД) [188]. Даже при относительно небольшом количестве органических кристаллических структур, содержащих функциональные группы карбоновой кислоты и пиридина, полученных, например, в период 2000-2005 годов, из статистики КБД

очевидны определенные тенденции. Из 245 кристаллических структур, содержащих пиридиновую и кислотную функциональные группы, 119 содержат гетеросинтон кислота-пиридин (48.5 %), и 10 (4.1 %) – димеры, связанные гомосинтоном через кислотные функциональные группы. В кристаллических структурах, содержащих группу карбоновой кислоты, вероятность мотива димера кислоты составляет только 29.4% [168]. Когда за акцептор пиридина конкурируют доноры групп -ОН и -СООН, вероятность образования гетеросинтона типа кислота-пиридин составляет 63%, а вероятность синтона спирт-пиридин только 50%, что согласуется с более сильным -ОН донором группы СООН по сравнению с гидроксильной группой спирта [189]. В исследованной выборке из 148 кристаллических структур, содержащих одновременно кислотную и амидную группы, преобладающим типом взаимодействия оказался кислотно-амидный гетеросинтон (47% случаев). Несмотря на это гомосинтонные взаимодействия между амидными функциональными группами наблюдались в 44% случаев. При добавлении других разнообразных функциональных групп начинают появляться конкурирующие синтоны с еще большей вероятностью. Например, из 56 структур, содержащих первичный амид и хлорид-ион, 41 кристаллическая структура (73 %) демонстрирует ионную водородную связь $N-H \cdots Cl^-$ по сравнению с 8 структурами (14 %) с гомосинтоном амидного димера. Таким образом, очевидны сложности прогнозирования результатов сокристаллизации двух и более молекул, которые состоят из нескольких функциональных групп, связанных водородными связями, даже для структурно-родственных соединений [187, 190].

В литературе имеется множество обзорных статей, рассказывающих о последних достижениях в области инженерии кристаллов [191-194] (особенно в областях, связанных с разработкой эффективных препаративных методов [195-199] и открытием новых функциональных свойств молекулярных кристаллов [130, 200]), а также несколько книг, в которых подробно рассматриваются стратегии дизайна молекулярных кристаллов [201, 202]. Несмотря на огромный прогресс в разработке стратегий дизайна кристаллов все еще невозможно предсказать результат эксперимента по кристаллизации, используя эмпирически полученные рекомендации [203, 204].

Вычислительные методы предсказания кристаллических структур [205] становятся все более эффективными в предсказании наборов термодинамически стабильных кристаллических структур органических молекул [206-209] и расчете их физико-химических свойств [210-212]. Для решения этой задачи активно применяются различные расчетные и статистические инструменты. Например, Кембриджский центр кристаллографических данных (КБД) разработал несколько инструментов,

позволяющих проводить исследования в КБД (Conquest, Mogul, Isostar, Mercury и другие) [213-217].

Виртуальные методы скрининга сокристаллов можно разделить на две категории: методы, основанные на водородных связях, и методы, не опирающиеся на эти взаимодействия [218, 219]. К первой категории относятся, например, модели на основе ΔpK_a [220]; виртуальный скрининг сокристаллов на основе поверхностей молекулярных электростатических потенциалов (MEP) [221-225] и склонность к образованию водородных связей (HBP) [226-228]. Методы второй категории – это расчет энергии кристаллической решетки [229-234], расчет молекулярной комплементарности (МС) с использованием Кембриджской структурной базы данных [235-237], определение параметра растворимости Хансена (HSP) [238, 239], модель скрининга для реальных растворителей (COSMO-RS) [148, 240-242], метод оценки энергии Гиббса образования сокристаллов [243], стратегии искусственного интеллекта [244, 245], и другие методы [246]. Хотя ни один из этих методов не может гарантировать точное предсказание образования многокомпонентных твердых форм АФИ, они могут служить руководством для отбора коформеров, что позволит сократить количество лабораторных исследований. Подробнее некоторые методы будут рассмотрены в Главе 2.

Дальнейшее развитие этой области, наряду с увеличением вычислительных мощностей и появлением легкодоступных и удобных программных пакетов, сделает в ближайшем будущем квантово-механические расчеты молекулярных кристаллов высокого уровня эффективным и надежным стандартным инструментом в инженерии сокристаллов. Однако использованные на данный момент многие расчетные методы скрининга и дизайна сокристаллов в отрыве от экспериментальных методов до сих пор демонстрируют недостаточно высокую эффективность [219, 247]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости систематических структурных исследований сокристаллов на основе нескольких синтонов для установления иерархии синтонов в сложных супрамолекулярных системах. В главе 3 проведен анализ влияния соотношения доноров и акцепторов водородных связей, а также вторичных нековалентных взаимодействий на процесс сокристаллизации с привлечением расчетных методов.

1.4. Скрининг сокристаллов

Понимание функциональных групп, участвующих в образовании синтонов, и инженерия кристаллов могут быть использованы для выбора подходящих коформеров. Выбор коформера - важная часть процесса конструирования сокристаллов, поскольку именно физико-химическая природа коформера контролирует свойства

сокристалла. Благодаря тщательному анализу простых атомов, количества связей и групп, количества доноров и акцепторов водородных связей, дескрипторов размера и формы, площади поверхности, молекулярно-электростатических дескрипторов, а также дескрипторов полярности сокристаллов, найденных в КБД, можно достаточно точно предсказать комплементарность компонентов рассматриваемого сокристалла [227, 248, 249]. Однако любой метод подбора коформеров для успешной кристаллизации должен подтверждаться на практике, поэтому на ранней стадии разработки сокристаллов важной задачей является выбор оптимального метода скрининга и получения сокристаллов.

Многие методы скрининга сокристаллов адаптированы из методов скрининга полиморфов [250]. Методы сокристаллизации перечислены в таблице 1.3 вместе с указанием степеней свободы, доступных для каждого процесса [251, 252].

Таблица 1.3 – Некоторые методы скрининга и получения сокристаллов

	Метод	Степени свободы
1	Кристаллизация охлаждением	Тип растворителя/смеси растворителей, профиль охлаждения, температура, концентрация
2	Медленное испарение растворителя	Природа растворителя, концентрация, скорость испарения, температура, относительная влажность окружающей среды, площадь поверхности, с которой происходит испарение растворителя
3	Осаждение	Тип растворителя и антирастворителя, скорость добавления антирастворителя, порядок смешивания, температура эксперимента
4	Суспензионный подход	Растворитель или состав смеси растворителей, температура, соотношение растворителя и твердого вещества, растворимость, температурные программы, скорость перемешивания/встряхивания, продолжительность эксперимента
5	Лиофилизация	Растворитель, начальная концентрация, температура, давление
6	Сверхкритические флюиды	Растворитель, давление, температура
7	Механохимическая реакция	Скорость вращения, размер размольных шаров, время перемола, природа растворителя (в случае проведения перемола с добавлением растворителя)
8	Термическая активация	Программа нагрева
9	Кристаллизация из расплава	Программа нагрева, градиент температур, максимальное, минимальное значение температуры
10	Сублимация	Температура горячей зоны, температура холодильника, градиент температур, продолжительность эксперимента, скорость потока газа (в случае использования метода транспирации)

Все методы, используемые для поиска и получения сокристаллов, можно разделить на две основные категории: методы с использованием растворителей и «сухие» или «методы без использования растворителя». Растворные методы являются более распространёнными благодаря большому разнообразию доступных растворителей и вариациям, которые можно применять к ним для скрининга, которые позволяют выявлять новые сокристаллические формы с высокой точностью и эффективностью [40, 253-255]. К ним можно отнести использование смеси различных растворителей, изменение порядка и скорости добавления этих растворителей, использование антирастворителей, изменение концентрации растворителя и температуры растворителя, и другие условия. Среди распространённых методов, основанных на применении растворителей, можно выделить охлаждение раствора, методы с применением сверхкритического флюида [256-259], и методы, основанные на использовании суспензий [187, 195, 260, 261]. Однако существуют и методы скрининга, не требующие использования растворителей, которые считаются более экологичными, поскольку они не создают отходов, связанных с растворителями (особенно органическими) [262]. К «сухим» методам скрининга относятся, например, термическая активация (метод ДСК скрининга), кристаллизация из расплава [263], сублимация, и механическая активация [264]. Для поиска термодинамически стабильных сокристаллов применяются методы медленной кристаллизации, такие как суспензионная кристаллизация или кристаллизация из расплава. Наиболее стабильную форму АФИ необходимо определить на ранней стадии разработки, чтобы сократить фазовые превращения, возникающие в процессе производства лекарственного препарата. Для выявления метастабильных полиморфных форм сокристаллов требуются более быстрые кинетические условия. Для этого используются, например, такие методы скрининга, как сублимация или добавление антирастворителя [265].

На начальных этапах изучения сокристаллов методы медленной кристаллизации из растворов и тонкого перемола являлись наиболее часто используемыми [266]. Метод кристаллизации из раствора лучше всего подходит для получения крупных монокристаллов, пригодных для определения кристаллической структуры. Однако этот подход не является эффективным как технология скрининга сокристаллов из-за трудностей, связанных с выбором растворителя, высокой вероятности кристаллизации одного компонента, образования сольватов [267]. Кроме этого, использование органических растворителей ограничивает возможности масштабирования получения сокристаллов этим методом, так как подобные условия эксперимента противоречат принципам «зеленой» технологии [268].

В отличие от трудоемких классических методов выращивания сокристаллов из раствора, новые скрининговые технологии обеспечивают быстрое получение и исследование множества образцов. Одним из наиболее популярных методов скрининга сокристаллов сейчас является механохимический синтез [269]. Данная методика основана на использовании кинетической энергии для индуцирования сокристаллизации посредством механического измельчения исходных компонентов (как правило, либо вручную, либо с применением шаровых мельниц). В процессе перемола в шаровых мельницах сокристаллизация достигается за счет уменьшения размеров частиц при соударении со стальными или агатовыми шарами, когда исходные вещества помещаются вместе с шарами во вращающуюся камеру. Данный подход характеризуется высокой скоростью эксперимента (от 5 минут [270-273]), экономией участвующих в эксперименте веществ и высокой эффективностью по сравнению с другими экспериментальными методами [197].

Первые примеры получения сокристаллов методом сухого перемола (без добавления растворителя) были получены в 1990-1995 годах научными группами Маргарет Эттер и Мино Каирой [274-276]. Каира проводил скрининг сульфадимидина с различными кислотами, включая бензойную, антралиловую, салициловую и ацетилсалициловую (аспирин). Во всех случаях были получены сокристаллы, идентичные тем, которые ранее были выращены растворными методиками. Эттер получила сокристалл 9-метиладенина и 1-метилямины, образованный по принципу «хугстиновских пар» [277]. В 2002-2004 был предложен способ ускорения механохимического метода синтеза сокристаллов путем добавления небольшого, относительно компонентов, количества растворителя [278, 279]. Оказалось, что помимо скорости проведения реакции сокристаллизации, значительно повысилась эффективность метода перемола как метода скрининга [280, 281]. Преимущество перемола с добавлением растворителя (liquid-assisted grinding, LAG) над растворными методами было также отмечено при скрининге сокристаллов пироксикама [197, 282]. Исследование Чилдса и Родригеса-Хорнедо показало, что LAG метод сопоставим по эффективности с растворным и термическим методами для сокристаллизации карбамазепина [283]. Скрининг сокристаллов никотинамида показал, что LAG метод более эффективен, чем методы кристаллизации из раствора и из расплава [284]. Открытие нового экспресс-метода скрининга спровоцировало заметный рост публикационной активности, связанной с исследованиями сокристаллов (Рисунок 1.3). Заметно, что после 2004 года наблюдается резкий рост количества публикаций, связанных с сокристаллами. Этот метод используется для получения фармацевтических сокристаллов [285-287], пестицидов [288, 289], энергетических [290], люминесцентных

[126, 291, 292] материалов. Следует также отметить, что в 2018 году, в группе Елены Владимировны Болдыревой была проведена успешная апробация механохимического метода получения сокристаллов без использования размольных шаров (резонансное акустическое смешивание) [293]. Резонансное акустическое смешивание - это новая технология, предназначенная для интенсивного смешивания порошков, которая позволяет обрабатывать порошки с минимальным повреждением частиц. Эта особенность особенно важна для смешивания чувствительных к ударам материалов.

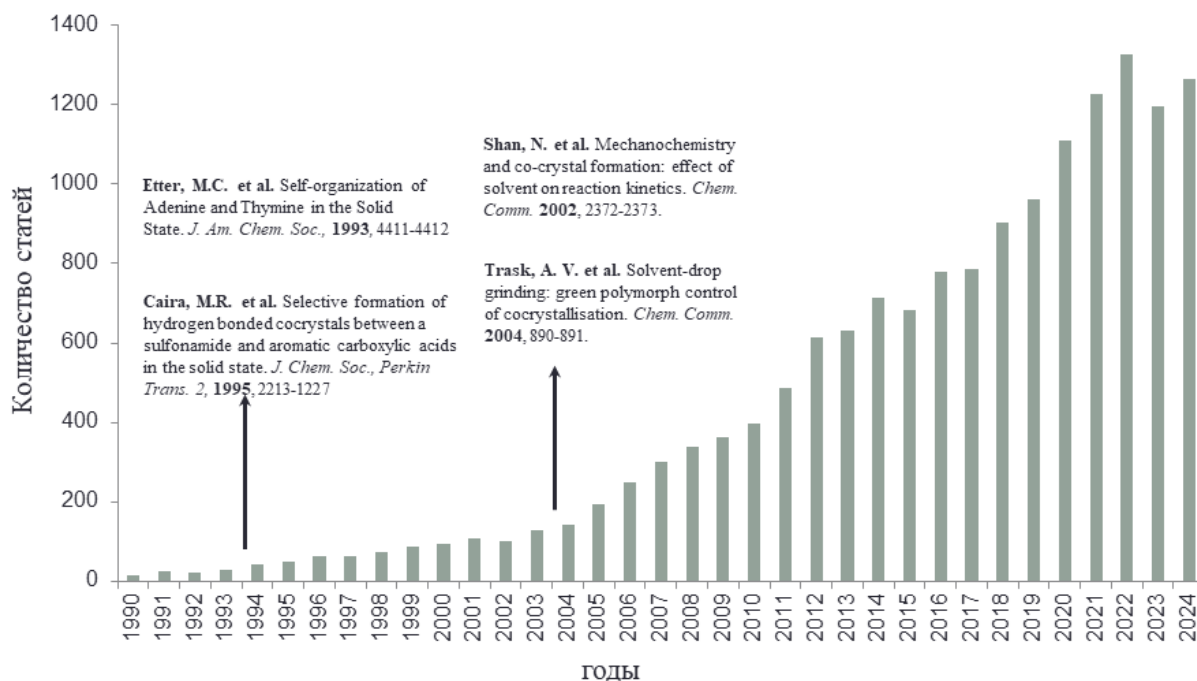


Рисунок 1.3 – Динамика публикационной активности с упоминанием термина «cocrystal» в базе данных scifinder.org.

Активное использование механохимического метода для синтеза сокристаллов показало, что на процесс сокристаллизации, полученных таким способом, влияет множество факторов, например, объем и природа растворителя [198, 294-297]. Температура процесса перемолта также влияет на результат скрининга сокристаллов [281], как и продолжительность эксперимента [272, 284, 298, 299]. Перемол при криогенных температурах (cryomilling) приводит к образованию аморфного материала, который при нагревании приводит к перекристаллизации в сокристалл [300]. Недавние исследования показали, что на результат перемолта влияет также размер, масса и материал размольных шаров [272, 301-303]. Даже загрязнения размольного стакана и шариков от прикосновения к ним пальцев исследователя могут привести к полиморфному переходу в процессе механообработки веществ [304]. Поэтому поиск новых методов скрининга и синтеза сокристаллов до сих пор является актуальной задачей.

За последние десятилетия технология термического анализа сыграла важную роль в скрининге, получении и характеристике сокристаллов (Рисунок 1.4). Кроме того, в предыдущих исследованиях было описано использование дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для скрининга новых сокристаллов [262, 267] и экструзия горячего расплава (ЭГР) в качестве крупномасштабного метода производства сокристаллов [305-307]. Кроме того, для изучения сокристаллов применялись термомикроскопия (ТМ), термогравиметрический анализ (ТГ), динамическая сорбция паров (ДСП) и другие технологии на основе термического анализа [308].

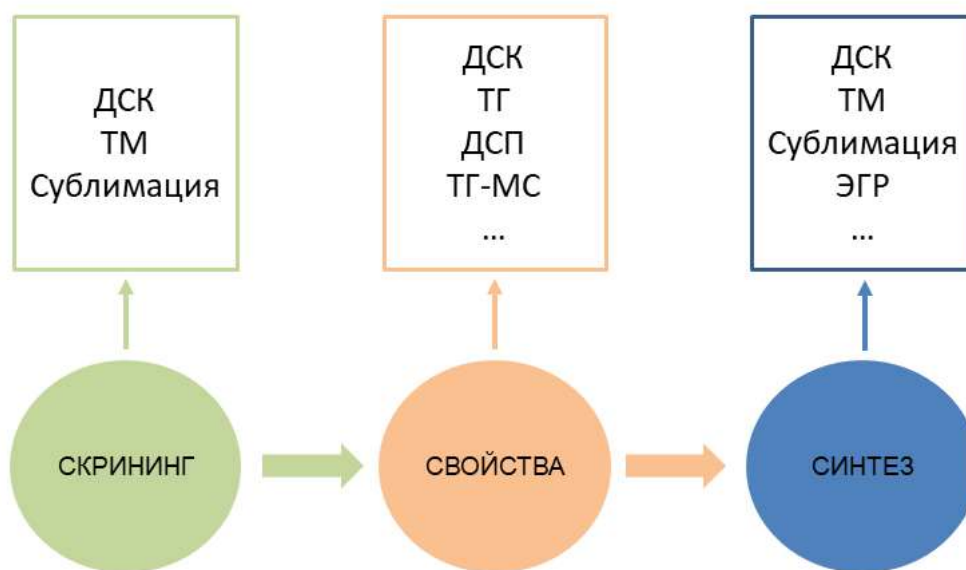


Рисунок 1.4 – Применение методов термического анализа при исследовании сокристаллов

Хотя вышеупомянутые методы термического анализа позволяют углубиться в изучение образования сокристаллов, они сталкиваются с проблемой, характерной для любого отдельного метода. Эта проблема заключается в том, что термические события могут накладываться друг на друга. Специфическое поведение соединений при нагреве, включая разложение, пиролиз и десольватацию, усложняет интерпретацию результатов термического анализа. Для дальнейшего изучения этих реакций необходимо сочетать ТГ с другими аналитическими методами или теоретическими расчетами, поскольку отдельные термоаналитические методы могут только регистрировать тепловые события. ТГ анализ может сочетаться с масс-спектрами или спектроскопическими детекторами, такими как ДСК-Фурье-ИК-спектроскопия (ДСК-FTIR), ТГ-FTIR и ТГ-масс-спектрометрия (ТГ-МС) [309, 310].

Сублимация – метод кристаллизации, позволяющий получать высококачественные монокристаллы за короткое время [311]. Хотя метод сублимации

довольно давно применяется для очистки веществ, он может быть эффективно использован для получения двойных и тройных сокристаллов [312]. Применение вакуума позволяет проводить сублимацию при более низкой температуре, предотвращая разложение термолабильных твердых веществ. Вакуумная сублимация также идеально подходит для чувствительных к воздуху соединений. В современной литературе описан ряд лабораторных экспериментальных установок, в некоторых из которых используется стандартное и недорогое лабораторное оборудование [313-318]. Различают два метода сублимации сокристаллов: «косублимацию» и «ресублимацию». Под термином «косублимация» подразумевает получение монокристаллов сокристалла из физической смеси компонентов [319], этот метод обычно используют для скрининга многокомпонентных кристаллов [320, 321]. Суть «ресублимации» состоит в перекристаллизации предварительно синтезированных сокристаллов в форму монокристаллов. Этот метод является эффективным инструментом для обнаружения альтернативных кристаллических структур сокристаллов и солей. [322].

Выбор подходящего метода скрининга и/или получения для каждой конкретной системы коформеров должен быть четко обоснован (глава 3). Поскольку за время разработки направления сокристаллизации расширяется не только многообразие соединений, но и методов скрининга/синтеза, выбрать оптимальный метод становится довольно сложно. Как было отмечено выше, сокристаллизация может влиять на многие физико-химические свойства, но не всегда эти изменения оказываются соизмеримыми усилиям, затраченным на получение этих сокристаллов [323-326].

Учитывая трудности, с которыми сталкиваются ученые в процессе поиска и получения новых сокристаллов, вопрос предсказания свойств этих новых систем является чрезвычайно важным. Так, например, метод молекулярной динамики помог предсказать свойства высокоэнергетических сокристаллов, например, гигроскопичность и детонационные свойства [327, 328]. Несколько параметров, полученных в результате моделирования методом молекулярной динамики, оказались важными показателями для предсказания тенденций растворения сокристаллов лефлуномида [329]. В серии работ Перловича Г.Л. предложен новый метод предсказания температур плавления сокристаллов [330]. Метод COSMO-RS, успешно показывающий себя в качестве метода скрининга сокристаллов, также применяется и для предсказания параметров растворения новых сокристаллов [331]. Активно разрабатываются модели с применением искусственного интеллекта для предсказания свойств сокристаллов [332-334]. Методы машинного обучения применяются для предсказания растворимости [335, 336], но за прошедшие десять лет эффективность этих методов практически не изменилась [331]. Существует возможность повышения точности прогнозирования за

счет улучшения качества данных используемых обучающих наборов, т.е. потребность в экспериментальных данных до сих пор чрезвычайно высокая.

Обычно исследователи концентрируются на кинетике растворения сокристаллов или на изучении термодинамической растворимости при одной температуре. Другие исследования посвящены изучению термодинамики образования комплекса компонентов сокристалла также при одной температуре [22, 337]. Однако такие работы не позволяют проанализировать энтропийные условия и, как правило, не дают полного представления о термодинамическом процессе [338, 339]. Если бы больше внимания уделялось изучению проблемы растворения сокристаллов и индивидуальных соединений в их составе при различных температурах, можно было бы достичь большего прогресса в понимании термодинамических аспектов образования сокристаллов. Но, к сожалению, этому вопросу посвящено всего несколько работ [340-342]. При этом даже в этом небольшом количестве работ, достоверность некоторых экспериментальных данных вызывает сомнения [343]. Исследованию термодинамических параметров образования сокристаллов посвящена глава 5 диссертации.

ГЛАВА 2. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОКРИСТАЛЛЫ И СОЛИ

Как указано в предыдущей главе, основным направлением применения сокристаллов долгое время было получение новых растворимых форм лекарственных соединений. В данной главе рассматриваются примеры успешного применения нами метода сокристаллизации для улучшения свойств различных классов лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты, противотуберкулезные и противогрибковые соединения. Кроме этого, отдельно отмечены примеры drug-drug сокристаллов, которые могут проявлять синергетический эффект, усиливая терапевтическое действие АФИ.

2.1. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с нестероидными противовоспалительными соединениями

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВС) представляют собой одну из наиболее востребованных категорий лекарственных средств в мире. Они применяются для лечения широкого спектра заболеваний, в первую очередь для облегчения кратковременной и продолжительной боли, снижения интенсивности воспалительных процессов и температуры тела. Этот эффект достигается благодаря способности НСПВС ингибировать активность фермента циклооксигеназы. Однако, несмотря на свою эффективность, НСПВС также обладают рядом известных побочных эффектов (например, эрозивные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки), связанных, главным образом, с их недостаточной растворимостью [344].

В настоящей работе показано, что новые сокристаллы флурбипрофена, который широко используется в качестве эффективного обезболивающего и для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, демонстрируют повышение растворимости АФИ до 70 раз [345]. Салициламид (2-ОН-BZA), обладающий противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действиями, активно используется как в качестве АФИ, так и в качестве коформера для получения drug-drug сокристаллов. Растворимость салициламида была повышена в 1.5 раза в составе сокристалла с 4-аминобензойной кислотой (витамин B₁₀) (1:1). Данная сокристаллическая форма успешно запатентована [346]. Фармацевтический сокристалл салициламида с салициловой кислотой [347] демонстрирует ещё более значительное улучшение растворимости АФИ – более чем в 2 раза (Рисунок 2.1). Повышение растворимости нифлумовой кислоты достигается в составе сокристаллов с кофеином и изоникотинамидом [348].

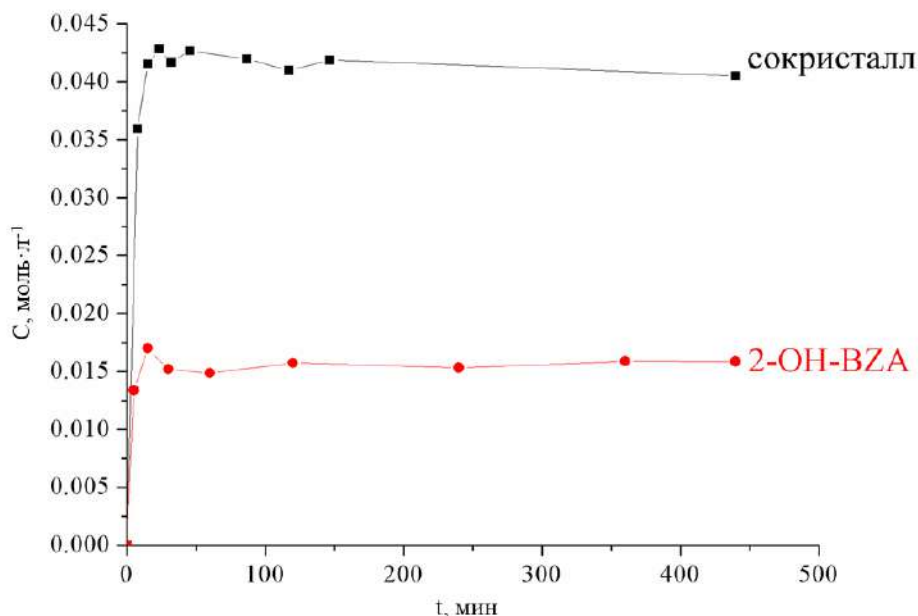


Рисунок 2.1 – Кривые растворения фармацевтического сокристалла [салициламид+салициловая кислота] (1:1) в воде в сравнении с растворимостью салициламида в чистом виде.

2.2. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с противотуберкулезными соединениями

Противотуберкулезные препараты классифицируются на группы в зависимости от их фармакологической активности и физико-химических свойств, таких как растворимость. К первой группе относятся высокоэффективные средства, характеризующиеся максимальной терапевтической активностью при минимальной токсичности, к числу которых относятся изониазид и пиразинамид. Однако длительное применение данных препаратов способствует развитию резистентности микобактерий туберкулеза к лекарственным средствам первого ряда. В таких случаях терапевтическая стратегия переключается на препараты второго ряда, такие как этионамид, аминсалициловая кислота и фторхинолоны, которые, однако, обладают меньшей эффективностью и повышенной токсичностью. В исключительных ситуациях, при наличии множественной лекарственной устойчивости или индивидуальной непереносимости препаратов первой и второй линии, применяются резервные противотуберкулезные средства. Поэтому актуальной задачей является получение новых растворимых форм соединений второго ряда.

Литературный анализ показал, что удлинение углеродной алифатической цепи дикарбоновых кислот, которые активно применяются в качестве коформеров, увеличивает гидрофобность молекулы и снижает ее кислотность, что негативно сказывается на их способности увеличивать растворимость АФИ в составе сокристалла

или соли. На рисунке 2.2 видно, что с увеличением числа углеродов сужается интервал возможного увеличения растворимости АФИ [349].

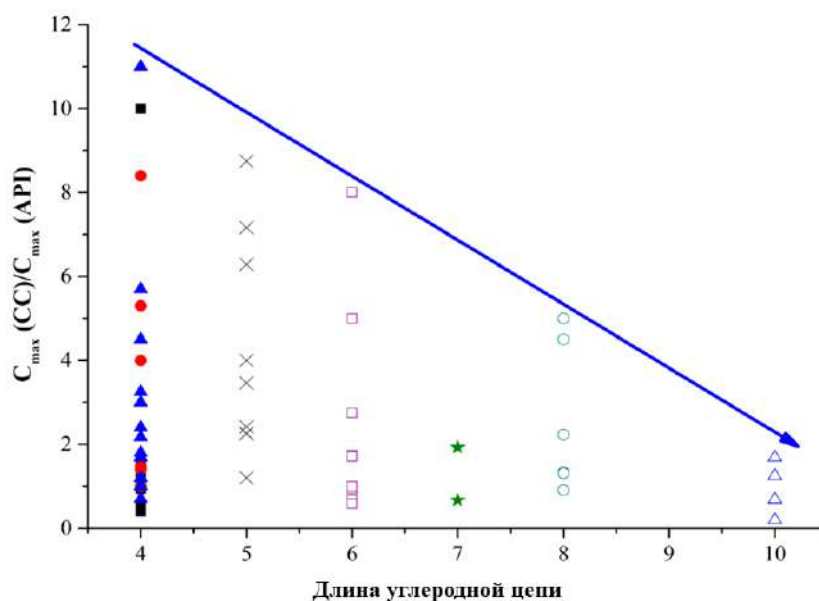


Рисунок 2.2 – Отношение растворимости сокристалла от растворимости АФИ, как функция длины углеродной цепи дикарбоновых кислот. Сокристаллы и соли с разными кислотами в качестве коформеров представлены следующими символами: с фумаровой (■); с малеиновой (●); с янтарной (▲); с глутаровой (×); с адипиновой (□); с тимелиновой (★); с субериновой (○) и с себаценовой (△) кислотами [349].

Данная тенденция объясняет тот факт, что для синтеза новых сокристаллов и солей флоксацинов с целью повышения растворимости АФИ чаще всего в качестве коформеров выбирают дикарбоновые кислоты с углеродной цепочкой длиной менее 5: щавелевая, малоновая, лимонная, малеиновая, янтарная, тартаровая, фумаровая кислоты [350].

Водная растворимость фторхинолонов определяется значением pH среды, что обусловлено их амфотерными свойствами. Поэтому исследования процесса растворения новых солей цiproфлоксацина (CIP) с дикарбоновыми кислотами проведены в водных буферных растворах с различными значениями pH (1.2 и 6.8), которые моделируют кислую среду желудка и нейтральную среду кишечника. Проведенные исследования показывают, что в буферном растворе с pH 1.2 процесс растворения сопровождается трансформацией фазы, находящейся в равновесии с раствором. Уменьшение растворимости соединения, вероятно, связано с образованием более термодинамически стабильного в данных условиях моногидрата гидрохлорида цiproфлоксацина [351] (Рисунок 2.3 (а)). Аналогичные результаты для других солей цiproфлоксацина и норфлоксацина были получены Редди с соавторами [352]. В таких случаях наблюдается падение растворимости в пределах от 2 до 5 раз.

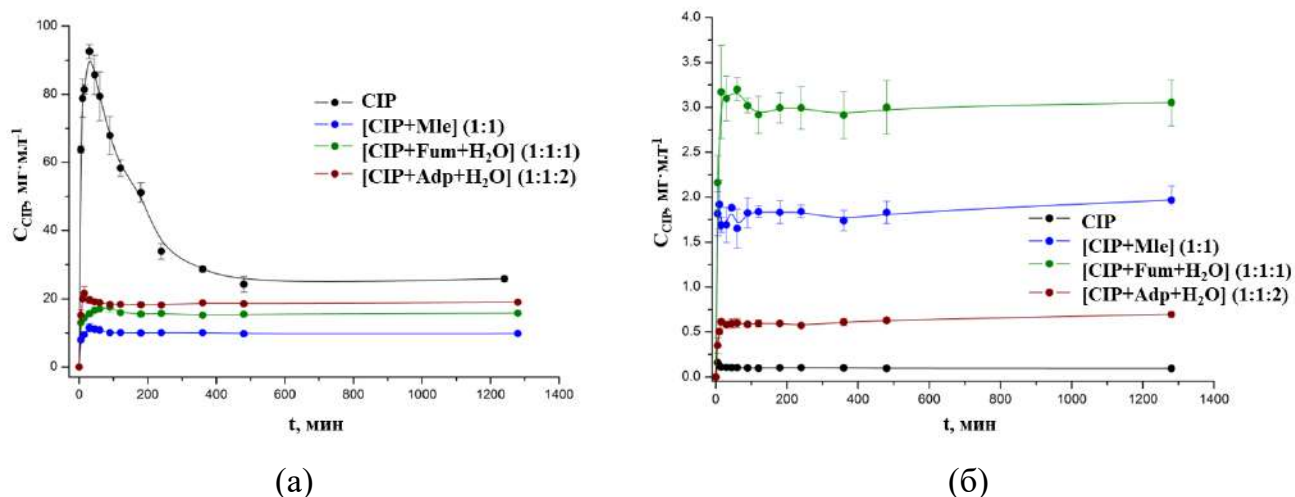


Рисунок 2.3 – Профили растворения солей и чистого ципрофлоксацина при температуре 28°C в буферных растворах с pH 1.2 (а) и pH 6.8 (б).

Растворимость чистого СІР при увеличении pH с 1.2 до 6.8 падает практически в 300 раз с 25 до 0.09 мг·мл⁻¹. Аналогичное поведение наблюдается у норфлоксацина. При этом в составе солей с дикарбоновыми кислотами, растворимость ципрофлоксацина в буферном растворе с pH 6.8 увеличивается в диапазоне от 7 ([CIP+Adp+H₂O] (1:1:2)) до 33 раз ([CIP+Fum+H₂O] (1:1:1)) (Рисунок 2.3 (б)).

Кроме этого, нами был обнаружен новый многокомпонентный кристалл ципрофлоксацина с 4-аминобензойной кислотой, водная растворимость ципрофлоксацина в котором возрастает в 98 раз по сравнению с исходным соединением [353].

2.3. Фармацевтические многокомпонентные кристаллы с противогрибковыми соединениями

Болезни, вызванные микробами, остаются одной из главных причин смерти в мире [354]. Однако некоторые из этих угроз, например, грибковые инфекции, часто недооцениваются. Ежегодно от грибковых инфекций умирает около 1.5 миллиона человек. К инвазивным грибковым заболеваниям особенно уязвимы люди с ослабленным иммунитетом, такие как пациенты с ВИЧ, COVID-19, те, кто перенес пересадку органов, или больные раком, проходящие химиотерапию [355]. Для лечения таких инфекций используют три группы препаратов: полиены, азолы и эхинокандины [356]. В то же время, азольные противогрибковые соединения считаются наиболее важными, так как они эффективны, малотоксичны, могут влиять на иммунитет, и удобны для перорального применения [357]. Это синтетические вещества с широким спектром действия против грибов. Однако проблемы с биодоступностью этой группы

соединений ограничивает потенциал их применения. Поскольку разработка новых противогрибковых препаратов является трудоемкой и дорогостоящей процедурой, важной задачей является получение новых форм, уже используемых на рынке АФИ с улучшенными параметрами растворения [358].

В настоящей работе подтверждена эффективность применения дикарбоновых кислот в качестве коформеров для получения альтернативных растворимых форм климбазола (CLB) и тиоканазола (TCL) [359]. Оба АФИ в настоящее время используются для местного лечения различных грибковых инфекций кожи. В то же время существует несколько работ, доказывающих эффективность исследуемых противогрибковых АФИ и возможность их использования для лечения системных микозов. В ходе многоступенчатого скрининга обнаружен сокристалл климбазола с фумаровой кислотой и ряд солей тиоканазола с рядом дикарбоновых (со щавелевой, малоновой, фумаровой и винной) кислот. Исходя из полученных профилей растворения (Рисунок 2.4) ни сокристалл CLB, ни соли TCL не проявляют фазовой стабильности, что подтверждается во всех случаях наличием эффекта «пружины и парашюта», а также результатами рентгенофазового анализа донных фаз [359].

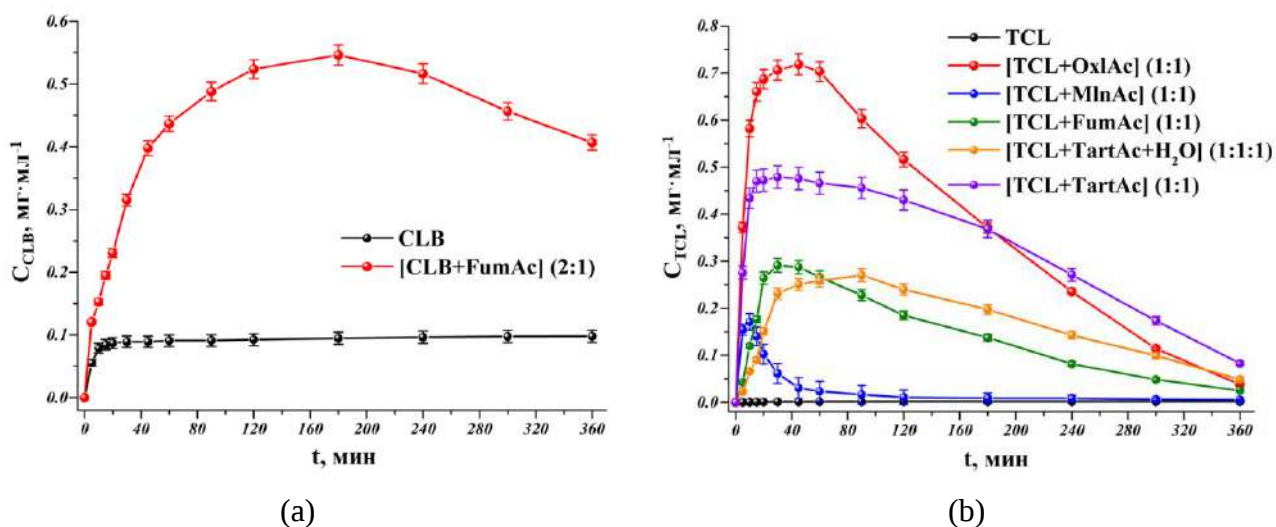


Рисунок 2.4 – Профили растворения (а) CLB, сокристалла [CLB+FumAc] (2:1), (б) TCL, солей [TCL+OxAc] (1:1), [TCL+MlnAc] (1:1), [TCL+FumAc] (1:1), [TCL+TartAc+H₂O] (1:1:1), [TCL+TartAc] (1:1) в фосфатном буферном растворе с pH 6.8 при 37°C [359].

Однако для большинства многокомпонентных кристаллов уровень растворения CLB и TCL выше, чем для индивидуальных компонентов в чистом виде, на протяжении всего эксперимента (6 часов). Единственным исключением среди изученных соединений оказалась соль тиоканазола с малоновой кислотой [TCL+MlnAc] (1:1). Уже в первые 2 часа эксперимента концентрация тиоканазола в растворе снижается до уровня растворимости индивидуального соединения. В отличие от других многокомпонентных

кристаллов, данная соль сразу после контакта с буферным раствором превращается в стабильную кристаллическую форму TCL. Таким образом, в результате эксперимента наглядно продемонстрировано, что получение новых многокомпонентных кристаллов противогрибковых соединений с дикарбоновыми кислотами позволяет не только значительно улучшить их растворимость, но также поддерживать уровень перенасыщения в растворе достаточно длительное время. Именно благодаря длительному поддержанию перенасыщения АФИ в растворе, удастся многократно увеличить суммарную концентрацию лекарственного препарата в течение всего времени наблюдения (AUC) для всех исследуемых систем: в 5 раз для сокристалла [CLB+FumAc] (2:1) и в сотни раз для солей TCL (максимальный рост параметра AUC: в 236 раз для [TCL+OxIAc] (1:1), в 206 раз для [TCL+TartAc] (1:1)) [359].

Успешно синтезированы новые многокомпонентные кристаллические формы с участием миконазола (MCL), относящегося к противогрибковым средствам второго поколения. Важно подчеркнуть, что MCL используется только для местного применения (в виде мазей и суппозиториях). Это связано с тем, что препарат практически не растворяется в воде (<1 мкг/мл) [360], что делает невозможным его пероральный прием. В известных лекарственных формах, выпускаемых на рынке, миконазол присутствует в виде нитратной соли [361]. Пероральное применение коммерческой формы может вызвать ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем [362]. Полученные многокомпонентные кристаллы миконазола с рядом дикарбоновых кислот продемонстрировали значительное повышение (до нескольких сотен тысяч раз) растворимости [363]. Среди всех изученных многокомпонентных кристаллов наиболее близкое значение растворимости к коммерческой форме (нитрат миконазола) обнаружено у соли миконазола с винной кислотой. Поскольку винная кислота является пищевой добавкой с широким спектром применения, которую часто используют в фармацевтической промышленности для приготовления растворимых лекарственных форм, эта соль может быть использована в качестве альтернативы нитратной соли миконазола для перорального приема.

На примере полученных солей и сокристаллов миконазола проведено исследование влияния метода получения многокомпонентных кристаллов на биодоступность [364]. Проведенные *in vivo* исследования показывают, что многокомпонентные кристаллы миконазола демонстрируют более высокую пиковую концентрацию в крови и площадь под кривой от 0 до 32 ч, что в 2,4-, 2,9- и 4,6 раза выше, чем у чистого препарата (Рисунок 2.5).

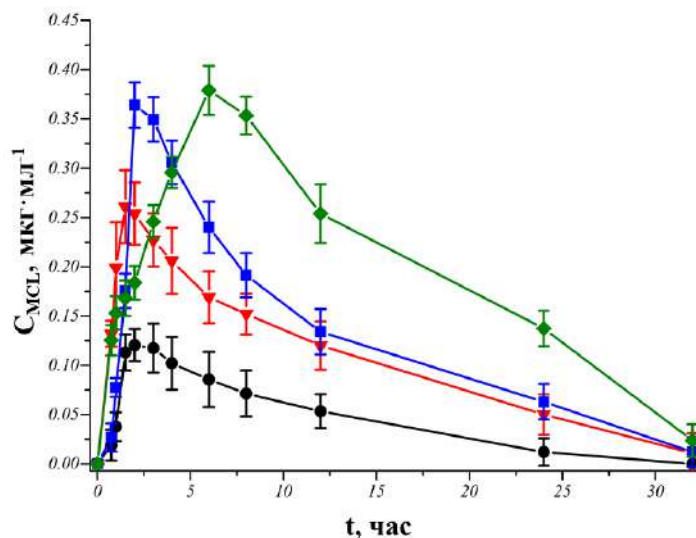


Рисунок 2.5 – Усредненные профили концентрации в плазме крови MCL и его многокомпонентных кристаллов после перорального введения кроликам. Обозначения: —●— - чистый MCL, —▼— - [MCL+SucAc] (2:1), —■— - [MCL+MleAc] (1:1), —◆— - [MCL+TartAc] (1:1) [364].

2.4. Drug-drug сокристаллы

Лечение тяжелых заболеваний, таких как онкология, диабет, инфекции или патологии сердечно-сосудистой системы, которые сопровождаются множественными изменениями в молекулярных процессах и сложными взаимодействиями на уровне клеток и органов, может быть недостаточно эффективным при использовании только высокоселективных препаратов [365, 366]. Это связано с тем, что такие заболевания требуют более комплексного подхода. В связи с этим, современная медицина все чаще обращается к более сложным формам лекарственных средств, таким как комбинированные препараты или фиксированные комбинации (fixed-dose combinations, FDC) [367]. Эти формы включают два или более АФИ, которые действуют синергически или аддитивно, усиливая терапевтический эффект. В отличие от FDC, которые фактически являются физическими смесями двух или более АФИ, в drug-drug сокристаллах молекулы АФИ удерживаются вместе за счет слабых межмолекулярных взаимодействий [19].

Доказано, что НСПВС оказывают синергическое действие с антибиотиками [368], анальгетиками [369, 370], противоопухолевыми [371, 372] и противогрибковыми [373, 374] препаратами, поэтому активно применяются в качестве коформеров для сокристаллизации (примерно в половине случаев [375]). В рамках настоящего исследования удалось получить ряд фармацевтических сокристаллов комбинированного действия (drug-drug сокристаллов), где одним из компонентов выступали НСПВС.

Например, получен drug-drug сокристалл бикалутамида с салициламидом, который был успешно запатентован [376, 377]. Значительное различие в растворимостях компонентов сокристалла (растворимость салициламида в 2000 раз выше растворимости бикалутамида), профиль растворения этого drug-drug сокристалла соответствует известному принцип растворения термодинамически нестабильных сокристаллов «пружина-парашют» [12, 378]. В первые 20 минут процесса растворения, сокристалл бикалутамида с салициламидом показывает улучшения растворимости в 4 раза, по сравнению с исходным соединением. В следующие 9 часов концентрация бикалутамида в растворе постепенно снижается до значений близких к значениям равновесной растворимости бикалутамида. Однако даже после 9 часов эксперимента, уровень растворимости бикалутамида в сокристалле оказывается выше, чем у бикалутамида в чистом виде (рисунок 2.6.).

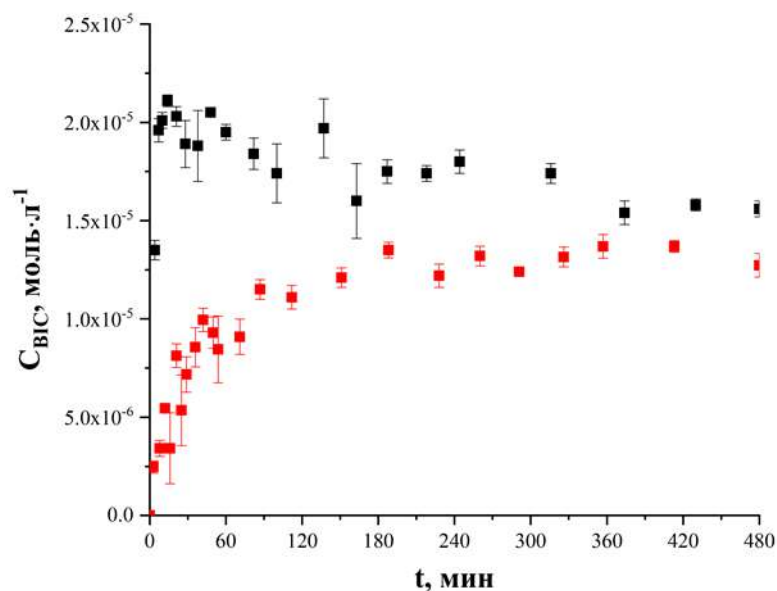


Рисунок 2.6 – Кривая растворимости бикалутамида (красные символы) и сокристалла [BIC+2-OH-BZA] (1:1) (черные символы) в воде.

Сокристаллы дифлунисала и диклофенака с бронхолитическим средством — теофиллином показывают улучшенные характеристики растворения, по сравнению с исходными компонентами [379, 380]. На рисунке 2.7. видно, что по сравнению с сокристаллом бикалутамида, в сокристаллах с теофиллином достижение максимальной растворимости происходит не в первые минуты, а по истечению нескольких часов. Сокристаллизация с теофиллином позволяет повысить растворимость дифлунисала в 2.3 (Рисунок 2.7(а)), а для диклофенака в 1.6 раз (Рисунок 2.7(б)).

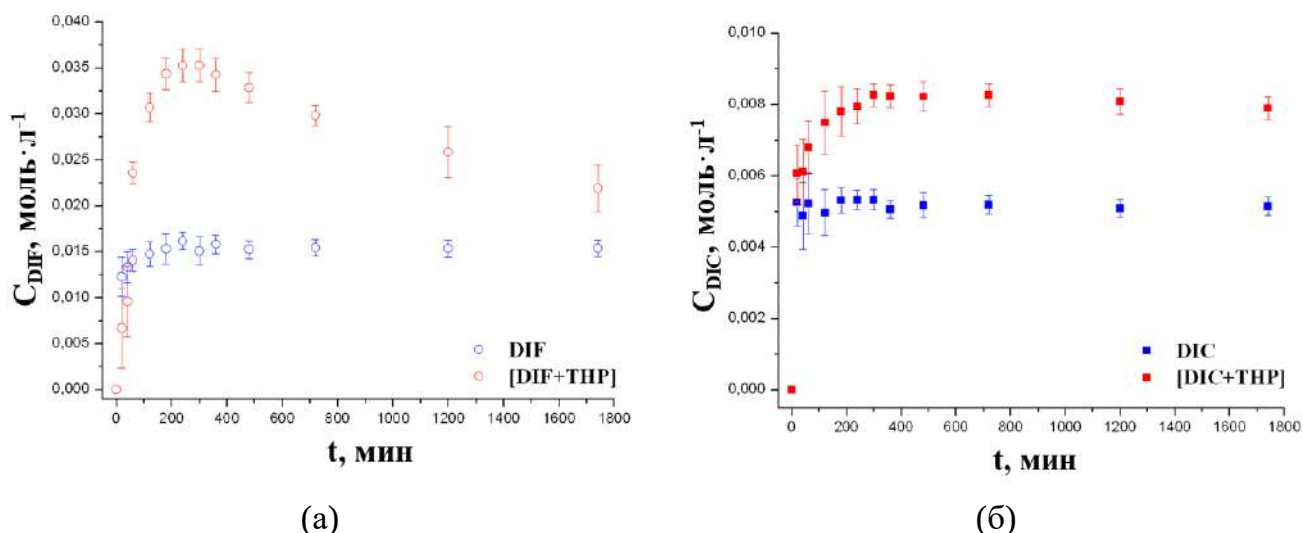


Рисунок 2.7 – Профили растворения дифлунисала (DIF) и диклофенака (DIC) в чистом виде и в составе сокристаллов с теофиллином (THP) в фосфатном буферном растворе (pH 7.4) при 25 °С.

Полученные сокристаллы могут быть использованы для облегчения боли, связанной с воспалением, а также для симптоматического лечения ревматоидного артрита и остеоартрита. Они могут помочь в борьбе с посттравматическими и послеоперационными воспалительными процессами, а также при мигрени и других подобных состояниях [380].

Следует отметить, что позже был обнаружен другой drug-drug сокристалл дифлунисала, на этот раз с противотуберкулезным соединением изониазидом. Этот сокристалл продемонстрировал ещё более значительное повышение растворимости дифлунисала - более чем в 5 раз [381]. Сокристаллическая форма фенбуфена с пиразинамидом (противотуберкулезный препарат 1 ряда) позволяет достичь 25-кратного роста растворимости фенбуфена, по сравнению с показателями исходного соединения в чистом виде [382].

Сокристаллизация нифлумовой кислоты (NFA) и диклофенака (DIC) с противогрибковым лекарственным соединением клотримазолом (CLT) позволяет повысить растворимость НСПВС [383]. Растворимость CLT в нейтральной среде настолько мала, что ее невозможно определить экспериментально, однако при снижении pH растворимость резко возрастает [384, 385]. В буферном растворе pH 1.2, растворимость CLT ($((1.27 \pm 0.04) \times 10^{-2} \text{ M})$) в 26 раз больше, чем у NFA ($((4.88 \pm 0.12) \times 10^{-4} \text{ M})$), и более чем в 1500 раз превышает растворимость DIC ($((8.42 \pm 0.22) \times 10^{-6} \text{ M})$). Существует корреляция между преимуществом растворимости сокристалла и соотношением растворимостей исходных компонентов [386], согласно которой более

высокое значение разницы растворимостей компонентов приводит к более значительному увеличению растворимости сокристалла. Действительно, эксперимент по растворимости в буферном растворе pH 1.2 показывает, что растворимость диклофенака в сокристалле с клотримазолом увеличивается более чем в 30 раз, тогда как растворимость нифлумовой кислоты практически не изменяется (Рисунок 2.8.).

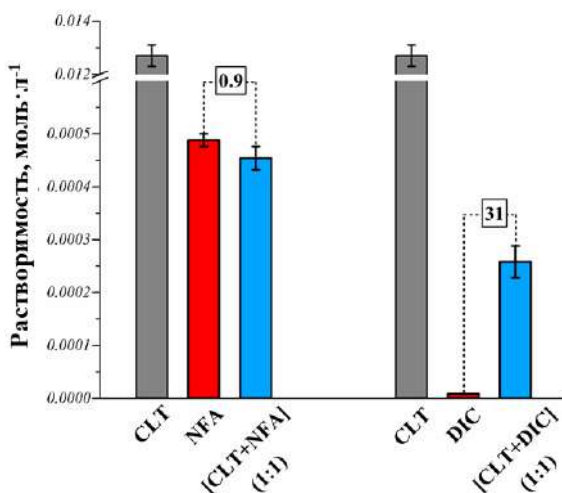


Рисунок 2.8 – Сравнение равновесных растворимостей индивидуальных компонентов и сокристалла в буферном растворе pH 1.2 при температуре 37°C. Числа указывают, во сколько раз изменилось значение растворимости компонента в сокристалле.

Как отмечалось в главе 1, получение фармацевтических сокристаллов может приводить не только к повышению растворимости. 4-аминосалициловая кислота является противотуберкулезным препаратом второго ряда с низким уровнем растворимости (принадлежит ко 2 группе БКС). Она характеризуется недостаточной растворимостью, а также склонностью к необратимому декарбоксилированию с образованием токсичного для человека м-аминофенола [387]. Декарбоксилирование 4-аминосалициловой кислоты происходит постепенно даже при хранении в твердой фазе. Растворение вещества (в воде или органических растворителях) катализирует данный процесс, приводя к визуально наблюдаемому эффекту – потемнению раствора до темно-коричневого цвета в течение нескольких дней (Рисунок 2.9).

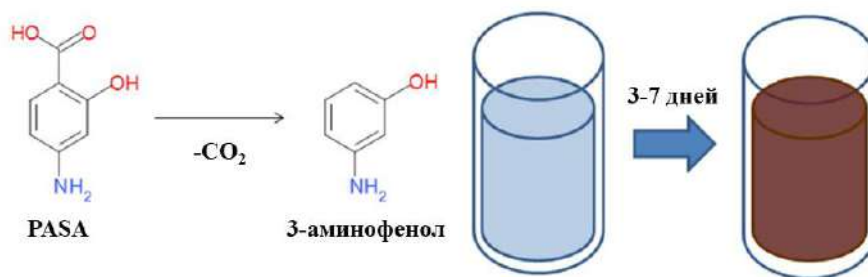


Рисунок 2.9 – Декарбоксилирование 4-аминосалициловой кислоты (PASA).

Полученные в настоящей работе drug-drug сокристаллы и сокристалл гидраты PASA с пиразинамидом, изониазидом, теофиллином, никотинамидом и изоникотинамидом показывают её более чем двукратное повышение растворимости в буферном растворе с pH 7.4. Комплексное исследование многокомпонентных кристаллов с использованием ВЭЖХ и рентгенофазового анализа донных фаз демонстрирует, что сокристаллизация обеспечивает стабилизацию парааминосалициловой кислоты, препятствуя её декарбоксилированию [388, 389]. Экспериментальные данные свидетельствуют об обратной корреляции между временем пребывания 4-аминосалициловой кислоты в составе сокристалла (в твёрдом виде или в растворе) и концентрацией образующегося м-аминофенола. Эта особенность может решить вопрос повышения сроков хранения 4-аминосалициловой кислоты, а также снизить её побочные эффекты.

Ещё один drug-drug сокристалл, полученный в ходе исследований и демонстрирующий улучшенные фармацевтически-значимые свойства – это сокристалл карбамазепина (CBZ) с 4-аминосалициловой кислотой. В ходе многоступенчатого экспериментального скрининга было обнаружено три многокомпонентных кристалла ([CBZ+PASA] (1:1), [CBZ+PASA+H₂O] (2:1:1) и [CBZ+PASA+MeOH] (2:1:1)) [390]. Карбамазепин - плохо растворимый препарат, который в водной среде быстро переходит в менее растворимую форму дигидрата [391]. Исследование процесса растворимости сокристалла [CBZ+PASA] (1:1) показывает, что сокристаллизация с PASA снижает максимальную концентрацию CBZ в первые 20 минут, но увеличивает его равновесную концентрацию, которая достигается через 2 часа после начала эксперимента (Рисунок 2.10).

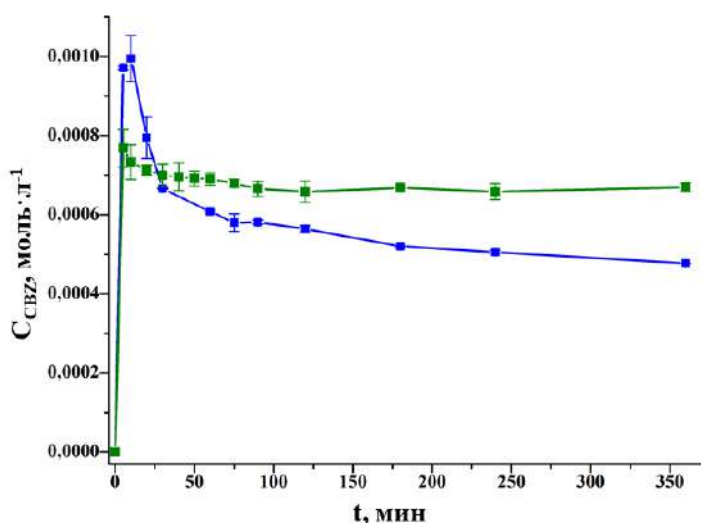


Рисунок 2.10 – Профиль растворения чистого CBZ (■) и сокристалла [CBZ+PASA] (1:1) (■)

Помимо измерения растворимости CBZ, было также важно проверить, как сокристаллизация влияет на стабильность CBZ (процесс гидратации) в водной среде. На рисунок 2.10. видно, что растворимость CBZ характеризуется резким снижением растворимости через 20 минут после начала эксперимента. Рентгенофазовый анализ донных фаз подтверждает, что причиной подобного поведения является превращение CBZ в форму дигидрата (Рисунок 2.11).

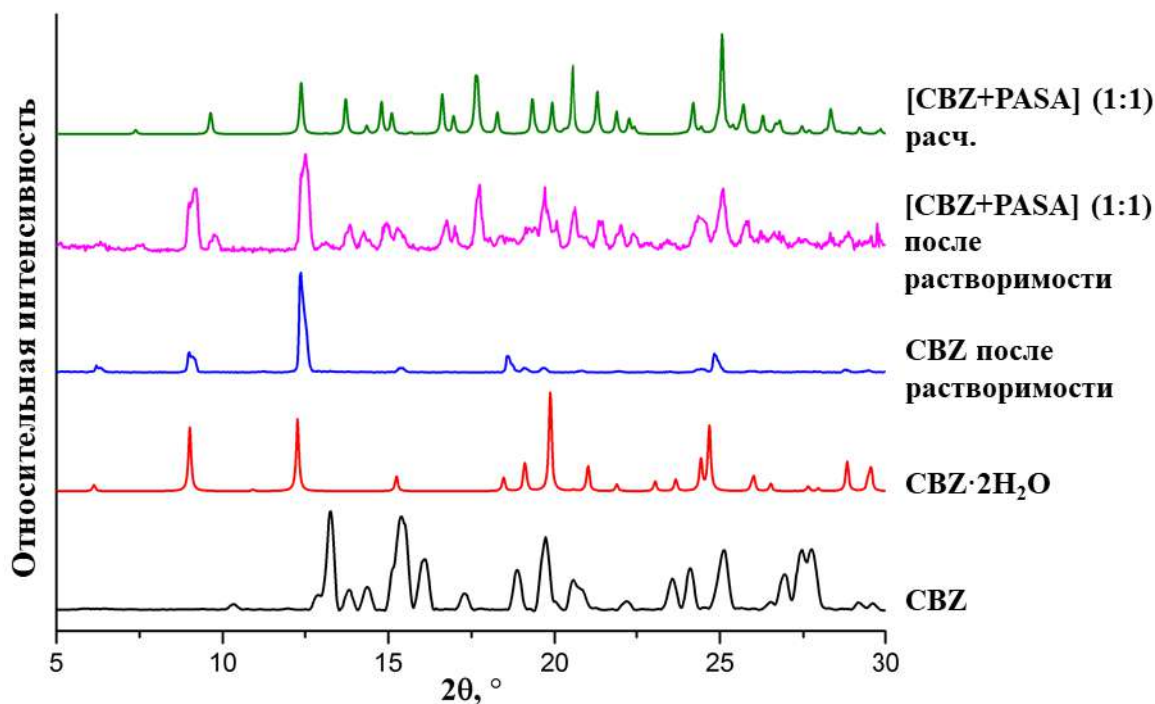


Рисунок 2.11 – Сравнение дифрактограмм донных фаз, полученных в результате экспериментов по растворению в буфере pH 7.4 сокристалла [CBZ+PASA], с дифрактограммами чистого CBZ, дигидратной формы CBZ и дифрактограммы сокристалла [CBZ+PASA] [390].

Анализ осажденной фазы после испытаний растворимости сокристалла показывает, что карбамазепин (CBZ) только частично трансформируется в дигидратную форму даже после 6-часового контакта с раствором. (Рисунок 2.11). На рентгенограмме присутствуют пики, относящиеся как к дигидратной форме CBZ, так и к негидратированной CBZ. Таким образом, сокристаллизация CBZ с PASA приводит к значительному снижению (до нескольких часов) скорости перехода CBZ из безводной в гидратную форму и, как следствие, к увеличению растворимости примерно в 1.5 раза.

2.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 2

В рамках данной главы на примере широкого спектра активных фармацевтических ингредиентов, включая нестероидные противовоспалительные

препараты, противотуберкулезные, противогрибковые и другие лекарственные средства, продемонстрирована эффективность сокристаллизации как инструмента для улучшения фармацевтически значимых свойств лекарственных соединений, таких как растворимость, физическая и химическая стабильность. Экспериментальные данные подтвердили, что сокристаллизация позволяет значительно увеличить растворимость плохо растворимых соединений (от 1.5 до 70 раз). Это открывает новые возможности для улучшения биодоступности и терапевтической эффективности препаратов, особенно для соединений с низкой растворимостью в воде. Сокристаллизация также способствует стабилизации АФИ, что позволяет увеличить сроки хранения препаратов и снизить риск побочных эффектов, связанных с образованием токсичных продуктов разложения. Установлена зависимость между длиной углеродной цепи дикарбоновых кислот и их способностью повышать растворимость АФИ. Короткоцепочечные кислоты, такие как щавелевая, малоновая и янтарная, показали наибольшую эффективность в увеличении растворимости, что может служить рекомендацией при выборе коформеров для синтеза новых сокристаллов. Показано, что разработка drug-drug сокристаллов, которые могут проявлять синергетический эффект, улучшая не только растворимость, но и терапевтическую эффективность, открывает новые перспективы для разработки комбинированных препаратов, особенно для лечения сложных заболеваний, таких как онкология, туберкулез и грибковые инфекции.

ГЛАВА 3. «СЛЕПЫЕ ЗОНЫ» ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Эффективный скрининг играет важную роль в процессе получения и исследования сокристаллов, так как он позволяет оптимально подобрать как подходящие коформеры, так и стехиометрические соотношения в сокристаллах. Поэтому необходимо, чтобы методы скрининга были бы простыми, максимально быстрыми и экономически эффективными. С каждым годом становится все больше новых экспериментальных методов скрининга сокристаллов [392-394], растет популярность методов машинного обучения (ML) для проведения виртуального скрининга [395-397]. Но, поскольку ML модели опираются на экспериментальные данные, которые в литературе ограничиваются, в основном, только положительными результатами (баз данных по отрицательным результатам просто не существует), поэтому происходит дисбаланс набора данных [398]. В несбалансированном наборе данных ML модели легко смещаются в сторону группы большинства, что усложняет настройку этих моделей для виртуального скрининга сокристаллов [399].

Большинство экспериментальных методов скрининга, как правило, трудоемки. К сожалению, единого подхода к скринингу сокристаллов пока не разработано [400]. Оптимальный метод подбирается исходя из целей исследования, особенностей веществ (включая разницу в растворимости АФИ и коформеров, их термическую стабильность и предрасположенность к сольватообразованию), а также количества доступного образца. Большинство существующих методов скрининга сокристаллов до сих пор не имеют чётко установленных преимуществ и ограничений, что затрудняет определение их оптимальной сферы применения. Хотя экспериментальные подходы постоянно развиваются, рост их разнообразия не всегда сопровождается систематическим анализом эффективности. В результате исследователям становится сложно ориентироваться в многообразии методик и выбирать наиболее подходящий вариант для конкретной пары соединений, особенно с учётом их индивидуальных физико-химических свойств. При выборе метода скрининга сокристаллов — будь то экспериментальный или расчетный подход — определяющим критерием остается его эффективность. Однако для объективной оценки эффективности требуется комплексный анализ всех исходов скрининга, включая как успешные идентификации, так и отрицательные результаты. Отрицательные данные экспериментального скрининга помогают выявлять систематические ошибки методов («слепые зоны») по наличию «ложно положительных» и «ложно отрицательных» результатов. Проблема заключается

в том, что для большинства существующих методов такая информация либо фрагментарна, либо вообще отсутствует, что затрудняет корректную интерпретацию полученных данных, повышает риск ошибочных выводов при прогнозировании образования сокристаллов. Поэтому возникает необходимость в разработке конкретных правил и рекомендаций для выбора и использования наиболее эффективных методов скрининга сокристаллов.

3.1. Применение ДСК метода скрининга для поиска нового сокристалла ацетазоламида

Одним из ярких примеров возникновения «слепых зон» экспериментальных методов скрининга является скрининг сокристаллов ацетазоламида (ACZ) исследовательской группой под руководством Арена-Гарсия [296]. Ацетазолamid эффективно снижает артериальное давление за счет ингибирования карбоангидразы, помогает при отеках и диурезе, [401, 402] используется для лечения глаукомы, эпилепсии, респираторных заболеваний [403]. Согласно БКС ацетазолamid относится к IV классу лекарственных препаратов, обладающих как низкой растворимостью, так и низкой проницаемостью [404, 405]. Чтобы преодолеть эти трудности для успешного создания таблетированной лекарственной формы, исследователи испробовали различные стратегии разработки лекарственных средств, включая наночастицы [406], микросферы [407], липосомы [408], комплексы с циклодекстринами [409], распылительную сушку [410]. Однако, ни одна из этих стратегий не позволила одновременно решить три основные проблемы ACZ, а именно плохую растворимость, низкую проницаемость и плохую технологичность (сыпучесть и таблетруемость). Из-за плохой сыпучести и таблетруемости таблетки обычно готовят с использованием процесса влажного гранулирования. Однако для промышленного применения более предпочтительно проводить прессование непосредственно твердой формы ACZ [410]. Поскольку на вышеуказанные проблемы ацетазоламида влияет его кристаллическая упаковка, поэтому реорганизация кристаллической упаковки за счет сокристаллизации может быть эффективным решением.

За последние десять лет, Арена-Гарсия с соавторами [296, 411, 412] исследовала много новых сокристаллов ACZ с широким набором коформеров, среди которых были производные бензойной кислоты, бензамида, пиридина, пурина и дикарбоновые кислоты. Во всех проведенных работах основными методами скрининга и получения сокристаллов были метод LAG и кристаллизация из раствора. Сначала методом LAG отбирали системы, образующие сокристаллы. Затем методом кристаллизации из раствора выращивали монокристаллы, приемлемого качества для проведения

рентгеноструктурного анализа. Несмотря на то, что количество и природа растворителя [413], а также другие параметры перемола [414, 415], могут ключевым образом влиять на результат механохимической реакции, ученые проводили перемол в присутствии только трех растворителей – воды, ацетонитрила и ацетона и без использования растворителя. Условия проведения перемола были стандартизированы: а) для перемола использовались стальные размольные стаканы и шарики, б) процесс перемола занимал 30 минут при в) скорости вращения 1500 оборотов в минуту [296, 411, 412]. В процессе скрининга 24-х двойных систем с ACZ, было подтверждено образование 6-ти новых сокристаллов. В результате эксперимента система ACZ с 4-аминобензойной кислотой (РАВА) (Рисунок 3.1) была признана неперспективной.

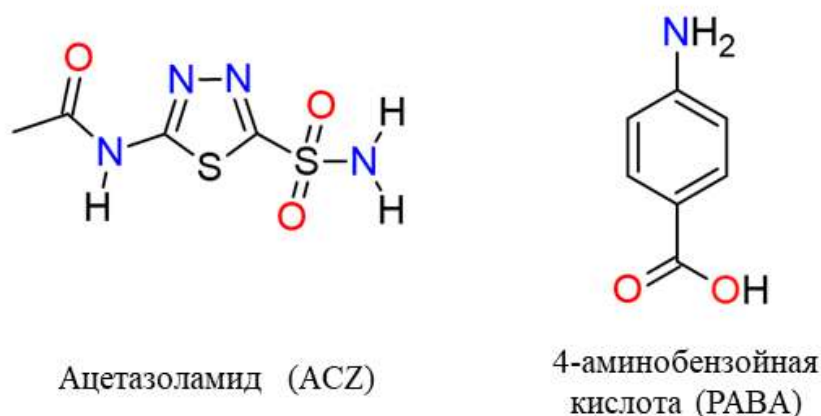


Рисунок 3.1 – Структурные формулы ацетазоламида и 4-аминобензойной кислоты.

Поскольку ацетазоламид и другие коформеры, проанализированные в работах Арена-Гарсия с соавторами, являются термически стабильными, поэтому на данной группе физической смесей в ходе настоящего исследования дополнительно проведен [416] анализ эффективности скрининга сокристаллов с использованием ДСК метода. Этот метод сочетает в себе как получение сокристалла, так и его анализ. У него есть несколько преимуществ по сравнению с другими методами. (1) Скрининг сокристаллов может быть проведен очень быстро. (2) Он поддается автоматизации и выполнению скрининговых процедур с высокой производительностью. (3) Требуется небольшое количество реагентов. (4) Метод является экологичным, поскольку нет необходимости в использовании растворителей. Ключевыми признаками образования сокристалла в процессе ДСК скрининга являются [267, 400, 417]:

1. При нагревании физической смеси компонентов на ДСК кривой четко наблюдаются два характерных эндотермических пика. Первый пик соответствует эвтектическому плавлению, при этом его температура отличается от температур

плавления чистых компонентов. Второй пик отражает плавление самого сокристалла, что является прямым доказательством его образования.

2. После первого эвтектического пика на кривой ДСК регистрируется выраженный экзотермический эффект, связанный с процессом кристаллизации сокристалла из расплава.

ДСК скрининг сокристаллов ACZ подтвердил образование новой сокристаллической формы из физической смеси ACZ и ПАВА. Оба условия интерпретации положительного результата скрининга (указанные выше) присутствуют на кривой плавления физической смеси ACZ и ПАВА (Рисунок 3.2). Плавление эвтектической смеси при температуре 179.6°C сопровождается экзотермическим эффектом при 180.5°C, после которого возникает пик плавления с температурой 208.9°C, не соответствующей температурам плавления индивидуальных компонентов.

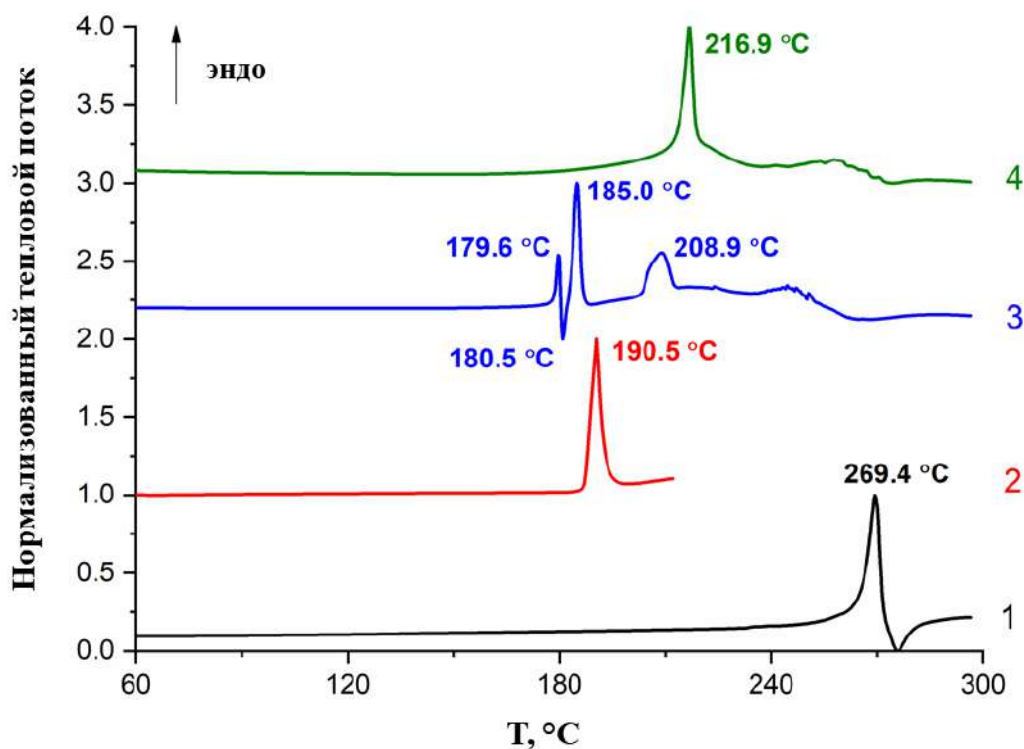


Рисунок 3.2 – Экспериментальные ДСК кривые плавления ацетазоламида (1), 4-аминобензойной кислоты (2) и их физической смеси в стехиометрическом соотношении (1:1) (3) и сокристалла [ACZ+ПАВА] (1:1), полученного методом перемола в присутствии ацетонитрила.

Поскольку в работе Арена-Гарсии скрининг сокристаллов ацетазоламида был проведен методом LAG (при этом использованы только три растворителя), данный эксперимент с последующим рентгенофазовым анализом продуктов реакции был проделан с расширенным списком растворителей. В настоящей работе в процессе LAG эксперимента варьировалось продолжительность (30 и 60 минут) и природа

растворителя (ацетонитрил (ACN), этилацетат (EtOAc), этанол (EtOH), метанол (MeOH), вода (H₂O) и тетрагидрофуран (THF)). Для всех экспериментов использовалась фиксированная масса индивидуальных компонентов и постоянное значение параметра η (отношение объема растворителя к массе образца), равное 0.8 [295]. Показано, что образование сокристалла [ACZ+PABA] (1:1) в процессе механохимического синтеза чувствительно к выбору растворителя (Рисунок 3.3). В результате анализа дифрактограмм было установлено, что измельчение в присутствии ацетона или тетрагидрофурана не приводит к образованию сокристалла. Аналогичный эффект наблюдается и при сухом перемоле (neat grinding) – в этом случае сокристаллическая фаза [ACZ+PABA] (1:1) также не формируется. При добавлении в процессе перемола других растворителей, таких как этилацетат (EtOAc), этанол (EtOH), метанол (MeOH), ацетонитрил (ACN) и вода (H₂O), на дифрактограммах полученных образцов появляются новые рефлексы, соответствующие новой сокристаллической фазе. Тем не менее, даже после 30 минут механохимической обработки в этих условиях не удаётся получить чистый сокристалл – наряду с новыми пиками на дифрактограммах заметны «следы» исходных компонентов. Чистая фаза сокристалла [ACZ+PABA] (1:1) образуется только при увеличении времени обработки до 60 минут в присутствии ацетонитрила (ACN). В этом случае рефлексы исходных веществ полностью исчезают, что свидетельствует о завершении процесса сокристаллизации.

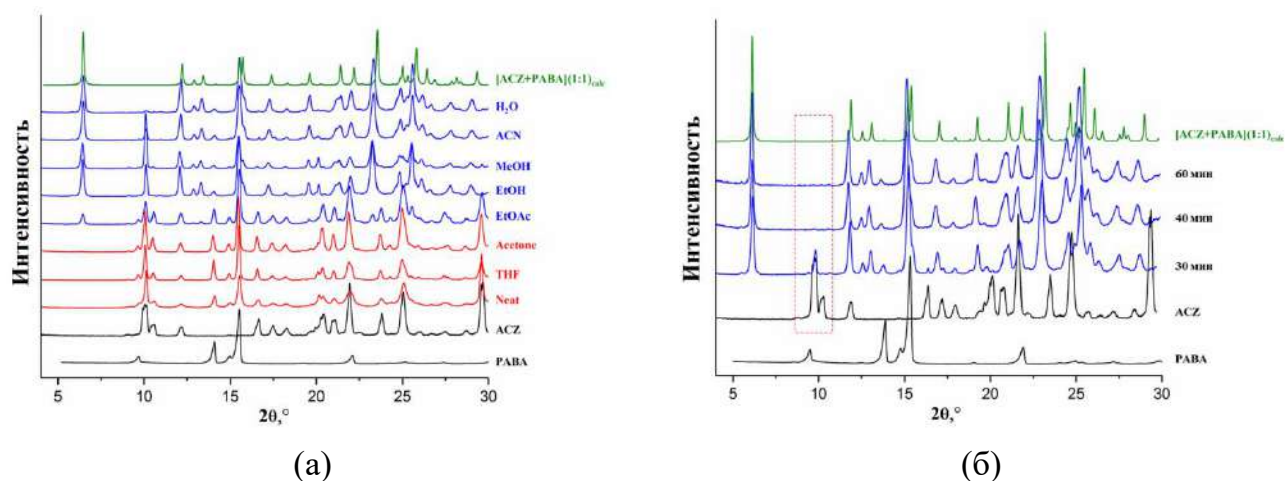


Рисунок 3.3 – Экспериментальные дифрактограммы образцов ACZ и PABA в соотношении 1:1, полученных механохимической обработкой смеси (а) при 30-минутном измельчении в присутствии различных растворителей; и (б) при добавлении ацетонитрила с варьированием времени синтеза (30, 40 и 60 минут) [416].

Отрицательный результат скрининга в работах Арена-Гарсия с соавторами, вероятно, связан с высокой чувствительностью к выбору используемого в эксперименте растворителя, а также - низкой скоростью превращения реагентов в продукт реакции.

Таким образом, показано, что комбинация экспериментальных методов скрининга может увеличить эффективность поискового этапа получения новых сокристаллов.

Позже учеными из технологического и научного института Бирла был получен и исследован сокристалл [ACZ+PABA] (1:1). Показано, что сокристалл [ACZ+PABA] (1:1) обладает значительно лучшими фармацевтическими свойствами, такими как растворимость, проницаемость, скорость растворения, гигроскопичность, сыпучесть и таблетированность, по сравнению с чистым ацетазоламидом. Одновременное улучшение всех этих свойств позволило разработать таблетированный продукт ACZ методом прямого прессования [418]. Таблетка на основе сокристалла [ACZ+PABA] (1:1) обладает лучшими характеристиками растворения лекарственного средства *in vitro*, а также более чем удвоенной биодоступностью по сравнению с коммерческими таблетками DIAMOX® (250 мг). Этот пример наглядно иллюстрирует потенциал сокристаллизации как технологии, позволяющей разрабатывать таблетки прямого прессования с превосходными биофармацевтическими характеристиками для сложных АФИ.

3.2. Ограничения использования метода ДСК скрининга сокристаллов

Как было отмечено выше, ДСК метод скрининга сокристаллов является экологичным, быстрым и экономичным методом [267], однако он имеет ряд ограничений, а именно: не подходит для термически нестабильных или летучих систем. Более того, другие физические превращения (полиморфный переход, дегидратация) в интересующем температурном диапазоне могут усложнить интерпретацию результатов эксперимента и сделать этот подход непригодным для скрининга. С целью проведения анализа влияния температур плавления компонентов сокристаллов на эффективность предлагаемой методики скрининга, а также для определения пределов области ее применения, в настоящей работе осуществлен ДСК скрининг 25-ти физических смесей, для которых в литературе подтверждено образование сокристаллов [345, 377, 388, 390, 416, 419-424], и 18-ти физических смесей - не исследованных ранее (Таблица 3.1) [400]. Основным условием при выборе коформеров для второй группы соединений было наличие у компонентов в структурах кислотной или амидной функциональных групп. Из литературы известно [425], что кислотно-амидный гетеросинтон энергетически более выгоден, по сравнению с кислотным и амидным гомосинтонами, поэтому высока вероятность образования нового сокристалла. 2-гидроксибензамид (2-ОН-BZA, салициламид) и его мета- и пара- изомеры (3-/4-ОН-BZA) использованы в качестве модельных соединений с амидной группой, в качестве коформеров выбраны бензойная (BA), салициловая (SA), ацетилсалициловая (ASA), 2-, 3- и 4-ацетамидобензойная ((2-/3-/4-АсАм-BA) кислоты (таблица 3.1).

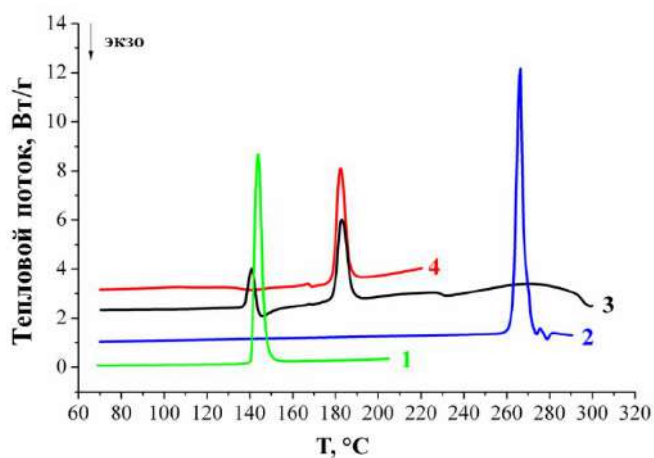
Таблица 3.1. Температуры плавления компонентов исследуемых физических смесей, результаты ДСК скрининга сокристаллов. $T_{fus}(CF1)$, $T_{fus}(CF2)$ – температуры плавления коформеров сокристалла, $|\Delta T_{fus}|$ – разница в температурах плавления коформеров сокристалла, T_e – температура эвтектического плавления, T_{fus} – температура пика, следующего за точкой эвтектики

N	Коформер 1	Коформер 2	$T_{fus}(CF1)^{\circ}C$	$T_{fus}(CF2)^{\circ}C$	$ \Delta T_{fus} $	$T_e^{\circ}C$	$T_{fus}^{\circ}C$	Итог	
Тестовая группа									
1	BIC	BZA	191.1	131.2	60.1	118.7	-	+	[377]
2	BIC	2-OH-BZA	191.1	140.8	50.3	129.9	157.8	+	[377]
3	ACZ	PABA	269.4	188.5	80.9	179.6	209.0	+	[416]
4	ACZ	4-OH-BA	269.4	213.7	55.7	201.8	226.4	+	[416]
5	ACZ	NAM	269.4	129.4	140.0	122.0	144.1	+	[416]
6	FBP	2-OH-BZA	113.9	140.8	26.9	103.6	-	+	[345]
7	FBP	BZA	113.9	128.9	15.0	99.2	104.8	+	[345]
8	FBP	NAM	113.9	129.4	15.5	80.4	-	+	[345]
9	FBP	INAM	113.9	156.6	42.7	113.2	138.5	+	[345]
10	Arb	BA	132.0	126.1	5.9	114.8	-	+	[419]
11	Arb	SA	132.0	158.9	26.9	87.0	125.0	+	[419]
12	PASA	IZN	143.1	170.5	27.4	139.8	-	+	[388]
13	PASA	INAM	143.1	156.6	13.5	141.3	-	+	[388]
14	PASA	TPH	143.1	274.2	131.1	143.9	-	+	[388]
15	PASA	CAF	143.1	235.1	92.0	-	152.2	+	[388]
16	PASA	PYR	143.1	188.3	45.2	140.7	-	+	[388]
17	PASA	4-OH-BZA	143.1	159.9	16.8	134.3	-	+	[388]
18	PASA	CBZ	143.1	187.8	44.7	-	156.5	+	[390]
19	PABA	6-MeUr	188.5	317.0	128.5	179.0	213.7	+	[423]
20	PABA	2-OH-BZA	188.5	140.8	47.7	139.4	-	+	[423]
21	PABA	4-OH-BZA	188.5	159.9	28.6	102.7	135.5	+	[423]
22	CBZ	4-OH-BZA	187.8	159.9	27.9	120.8	156.2	+	[424]
23	CBZ	INAM	187.8	156.6	31.2	135.3	147.7	+	[420]
24	BA	BZA	123.1	128.9	5.8	83.5	-	+	[421]
25	IND	NAM	159.8	129.4	30.4	108.7	-	+	[422]
Скрининг									
26	2-OH-BZA	BA	140.8	126.1	14.7	112.1	-	+	[400]
27	2-OH-BZA	SA	140.8	158.9	18.1	112.3	121.6	+	[400]
28	2-OH-BZA	ASA	140.8	142.0	1.2	106.9	-	-	[400]
29	2-OH-BZA	2-AcAm-BA	140.8	212.4	71.6	132.8	-	-	[400]
30	2-OH-BZA	3-AcAm-BA	140.8	237.2	96.4	134.1	-	-	[400]
31	2-OH-BZA	4-AcAm-BA	140.8	262.3	121.5	137.6	181.8	+	[400]
32	3-OH-BZA	BA	167.6	126.1	41.5	121.4	-	-	[400]
33	3-OH-BZA	SA	167.6	158.9	8.7	133.2	-	-	[400]
34	3-OH-BZA	ASA	167.6	142.0	25.6	124.3	-	-	[400]
35	3-OH-BZA	2-AcAm-BA	167.6	212.4	44.8	162.2	192.3	+	[400]
36	3-OH-BZA	3-AcAm-BA	167.6	237.2	69.6	161.7	-	-	[400]
37	3-OH-BZA	4-AcAm-BA	167.6	262.3	94.7	162.4	-	-	[400]
38	4-OH-BZA	BA	159.9	126.1	33.8	113.7	-	-	[400]
39	4-OH-BZA	SA	159.9	158.9	1.0	152.5	168.0	+	[400]
40	4-OH-BZA	ASA	159.9	142.0	17.9	116.8	-	-	[400]
41	4-OH-BZA	2-AcAm-BA	159.9	212.4	52.5	151.8	171.7	+	[400]
42	4-OH-BZA	3-AcAm-BA	159.9	237.2	77.3	156.2	-	-	[400]
43	4-OH-BZA	4-AcAm-BA	159.9	262.3	102.4	155.5	-	-	[400]

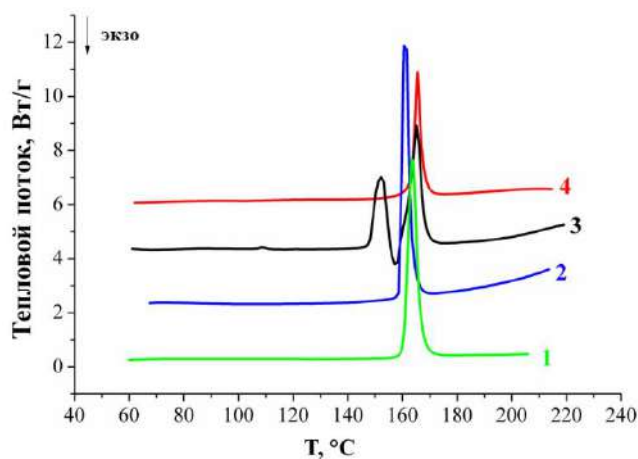
Температуры плавления (пик) определены экспериментально по положению пика плавления со стандартной погрешностью 0.2°C

BZA – бензамид, NAM – никотинамид, INAM – изоникотинамид, Arb – умифеновир, IZN – изониазид, CAF – кофеин, 6-MeUr – 6-метилурацил, IND - индометацин

В качестве примера положительного результата эксперимента по ДСК скринингу на рисунке 3.4 представлены кривые плавления физических систем ((2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА) (1:1) и (4-ОН-BZA+SA) (1:1)). Из рисунка 3.4 следует, что плавление физических смесей сопровождается как появлением экзотермического эффекта после эвтектического плавления, так и эндотермой плавления образующегося сокристалла при температуре выше, чем температура эвтектики. Анализ ДСК кривых показал, что для 42% двойных систем, которые заведомо образуют сокристаллы, в процессе плавления не наблюдаются ни два эндотермических пика, ни характерного для образования сокристалла экзоэффекта после пика эвтектического плавления.



а



б

Рисунок 3.4 – ДСК кривые: а) 2-ОН-BZA (1), 4-АсАм-ВА (2), физической смеси (2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА) (1:1) (3), сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) (4); б) 4-ОН-BZA (1), SA (2), физической смеси (4-ОН-BZA+SA) (1:1) (3), сокристалла [4-ОН-BZA+SA] (1:1) (4).

На рисунке 3.5, в качестве примера, представлены ДСК кривые физической смеси (IND+NAM). Видно, что пик эвтектического плавления имеет более широкую форму, по

сравнению с формой пиков плавления индивидуальных компонентов. Вероятно, из-за близких температур эвтектического плавления и плавления сокристалла, при ДСК скрининге оба пика сливаются в один. Для подтверждения образования сокристалла в таких системах необходимо применение других экспериментальных методов.

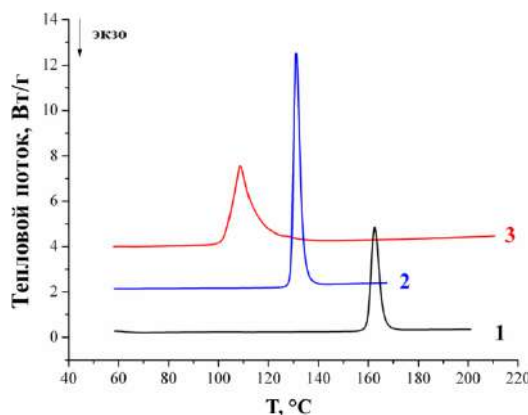


Рисунок 3.5 – ДСК кривые: индометацин (1), никотинамид (2), физическая смесь индометацина и никотинамида (1:1) (3).

Другой особенностью ДСК скрининга является то, что процесс плавления физической смеси может сопровождаться появлением только одного эндотермического пика, однако перед пиком плавления замечен экзоэффект, указывающий на образование сокристалла. Для иллюстрации этого случая рассмотрим в качестве примера физическую смесь 2-ОН-BZA и ВА в стехиометрическом соотношении (1:1) (Рисунок 3.6). Из рисунка следует, что после перемолота этой физической смеси в присутствии растворителя, экзоэффект на термограмме исчезает. В свою очередь, дифрактограмма перемолотой смеси характеризуется новыми пиками, не характерными для чистых компонентов входящих в состав физической смеси (образование сокристалла) [400].

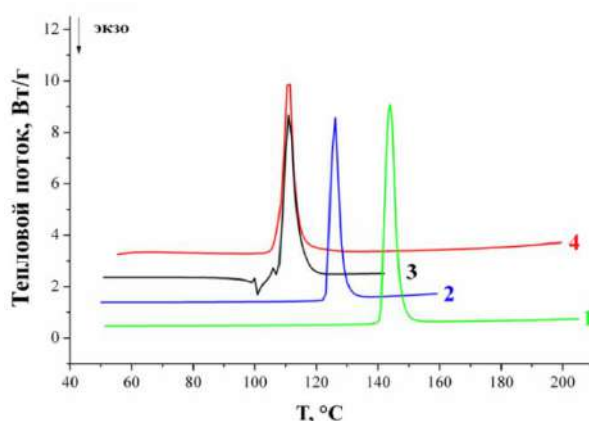


Рисунок 3.6 – ДСК кривые 2-ОН-BZA (1), ВА (2), их физической смеси состава (1:1) (3) и сокристалла (4).

Результаты исследования показывают, что общая эффективность ДСК скрининга составляет 58%, при этом большая часть ложноотрицательных результатов наблюдается

для систем с близкими температурами плавления компонентов. В случае, когда разница температур плавления компонентов составляет менее 50°C, эффективность обнаружения сокристаллов снижается до 45%, тогда как для систем с разницей более 50°C этот показатель достигает 80%. Важно отметить, что одноэтапный процесс плавления при температуре ниже точки плавления легкоплавкого компонента однозначно свидетельствует об отсутствии сокристаллизации. Однако при работе с физическими смесями, где разница температур плавления компонентов менее 50°C, возникают сложности интерпретации из-за возможного наложения тепловых эффектов эвтектического плавления и плавления потенциально образующегося сокристалла. В таких случаях рекомендуется использовать дополнительные аналитические методы или альтернативные подходы к скринингу, чтобы избежать ошибочных выводов.

3.3. Комплексное применение различных термических методов для скрининга многокомпонентных кристаллов

В ходе исследования хинолонов с тирамином (TYA) была оценена эффективность комплексного термического анализа, включающего ДСК, термомикроскопию и сублимацию, для выявления новых многокомпонентных кристаллических форм. Важно отметить, что данные формы не удалось обнаружить ни методом медленной кристаллизации из раствора, ни посредством механохимического синтеза с использованием растворителей [426].

Хинолоны и фторхинолоны – группа антибактериальных препаратов, которые широко используются для лечения различных типов инфекций [427-429]. В работе [426] исследованы пять хинолонов, относящиеся к 1-му, 2-му и 3-му поколениям: налидиксовая (NLD) и оксолиновая кислоты (OXL), норфлоксацин (NFX), левофлоксацин (LFX) и энрофлоксацин (EFX) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Значения pK_a исследуемых соединений и природа молекулярных комплексов, предсказанная по ΔpK_a

Соединение	pK_a	ΔpK_a	Природа молекулярного комплекса
Налидиксовая кислота (NLD)	6.0	3.7	соль
Оксолиновая кислота (OXL)	5.6	4.1	соль
Норфлоксацин (NFX)	5.8	3.9	соль
Левофлоксацин (LFX)	6.3	3.4	соль
Энрофлоксацин (EFX)	5.7	4.0	соль
Тирамин (TYA)	9.7	-	-

Согласно химическим структурам для всех пяти хинолонов карбоксильная группа является одним из основных фрагментов образования межмолекулярных взаимодействий с коформером (водородная связь в случае образования сокристалла или ионная связь в случае образования соли). Это хорошо согласуется с анализом кристаллических структур на основании выбранных АФИ, имеющихся в КБД. Следует отметить, что в большинстве случаев внутримолекулярная $O-H\cdots O$ водородная связь, присутствующая в кристаллических структурах исходных хинолонов, сохраняется. Исходя из этого, коформер, способный образовывать сокристалл или соль с исследуемыми хинолонами, должен содержать в химической структуре amino- и/или гидроксильную функциональные группы. Поэтому тирамин был выбран для скрининга новых многокомпонентных кристаллических форм.

Все изучаемые хинолоны являются слабыми кислотами, в отличие от ТУА, который является основанием с pK_a 9.7. Согласно правилу, разработанному Круз-Кабеза [157, 430], природу многокомпонентного кристалла можно спрогнозировать, исходя из анализа разницы pK_a -значений компонентов (ΔpK_a). Принято считать, что соль образуется, если ΔpK_a больше 4, а сокристалл, когда ΔpK_a меньше -1. В промежуточном диапазоне ΔpK_a от -1 до 4 природу многокомпонентного кристалла трудно предсказать. В таблице 3.2 представлены результаты такого анализа, из которого следует, что во всех случаях будут образовываться соли.

В результате проведенных экспериментов по кристаллизации были впервые получены монокристаллы и расшифрованы кристаллические структуры для трех многокомпонентных систем на основе NFX, LFX и EFX. При этом для многокомпонентного кристалла [LFX+ТУА] (1:1) были установлены параметры элементарной ячейки, однако молекулы в элементарной ячейке разупорядочены в силу плохого качества кристалла. Рассчитанная дифрактограмма для данной системы в дальнейшем будет использоваться для сравнения с экспериментальными дифрактограммами для поликристаллических образцов, полученных в результате использования других методов. Вырастить монокристаллы на основе остальных хинолонов, несмотря на использование различных растворителей и варьирование условий кристаллизации, нам не удалось. Кристаллографические параметры исследованных кристаллических форм приведены в Таблице П1 (приложение 2).

В результате кристаллизации эквимольной физической смеси норфлоксацина с тирамином из метанола был получен сольват соли [NFX+ТУА+MeOH] (1:1:1). Определено, что сольват соли кристаллизуется в триклинной сингонии с пространственной группой $P-1$, и содержит два аниона NFX^- , два катиона $ТУА^+$ и две молекулы метанола в элементарной ячейке. У соли NFX внутримолекулярная $O-H\cdots O$

водородная связь не образуется. Вместо нее ионы NFX^- and TUA^+ соединяются между собой при помощи бифуркатных $\text{N}^+ - \text{H} \cdots \text{O}^-$ ионных связей, образуя тетрамеры (Рисунок 3.7. (а)). Соседние тетрамеры связаны друг с другом посредством $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ водородной связи между гидроксильной группой ТУА и карбоксилатной группой NFX (Рисунок 3.7. (б)). Молекулы растворителя (MeOH) соединены с анионами NFX^- за счёт $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ водородных связей. В результате молекулы MeOH встраиваются в полости между соседними тетрамерами и располагаются вдоль оси a (Рисунок 3.7. (в)).

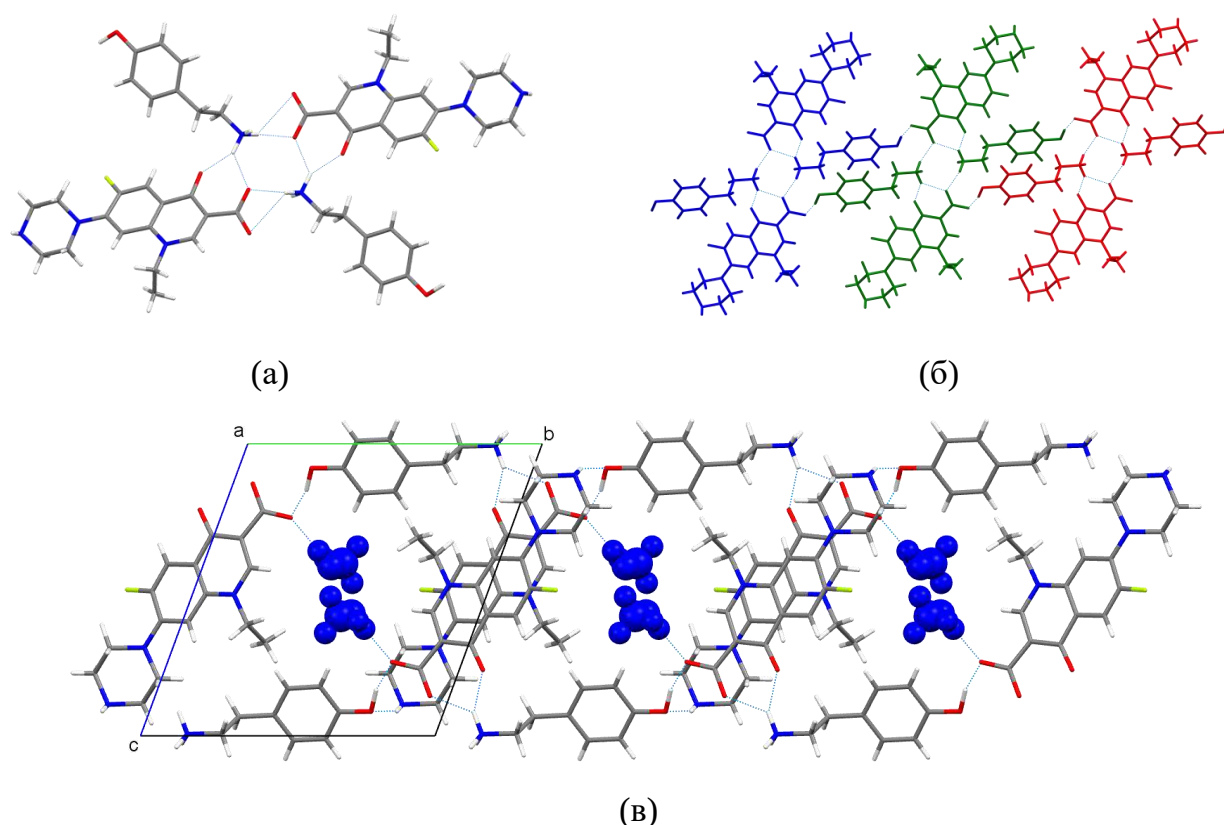


Рисунок 3.7 – Упаковка молекул в кристаллической решетке соли $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1): (а) тетрамер, образованный посредством $\text{N}^+ - \text{H} \cdots \text{O}^-$ взаимодействий между NFX и ТУА; (б) взаимодействие соседних тетрамеров при помощи $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ водородной связи (независимые тетрамеры показаны разными цветами); (в) расположение молекул растворителя в кристалле.

В результате кристаллизации эквимольной физической смеси EFX и ТУА из этанола были получены монокристаллы гидрата соли $[\text{EFX}+\text{TUA}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:1). Гидрат соли энрофлоксацина кристаллизуется в триклинной сингонии (пространственная группа $P-1$), и содержит по одному аниону EFX^- , катиону TUA^+ и молекулы H_2O . Как в случае многокомпонентного кристалла на основе NFX, в гидрате соли у EFX внутримолекулярная $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ водородная связь не образуется. Ионы EFX^- and TUA^+ при помощи бифуркатных $\text{N}^+ - \text{H} \cdots \text{O}^-$ связей образуют аналогичные метанольному сольвату

соли норфлоксацина тетрамеры (Рисунок 3.8. (а)). Отличие этой структуры заключается в том, что катионы TUA^+ располагаются не в плоскости анионов АФИ, как в $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1), а лежат под углом почти 75° относительно плоскости анионов EFX^- . Соседние тетрамеры связаны друг с другом при помощи $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ водородной связи (Рисунок 3.8. (б)). Молекулы воды в $[\text{EFX}+\text{TUA}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:1) располагаются не в плоскости тетрамеров, как молекулы метанола в кристаллической структуре $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1) (Рисунок 3.8. (в)). Молекулы воды связывают соседние тетрамеры вдоль оси a при помощи трех водородных связей, одна из которых образуется с замещенным пиперазиновым фрагментом EFX и два с гидроксильной и аминогруппами TUA .

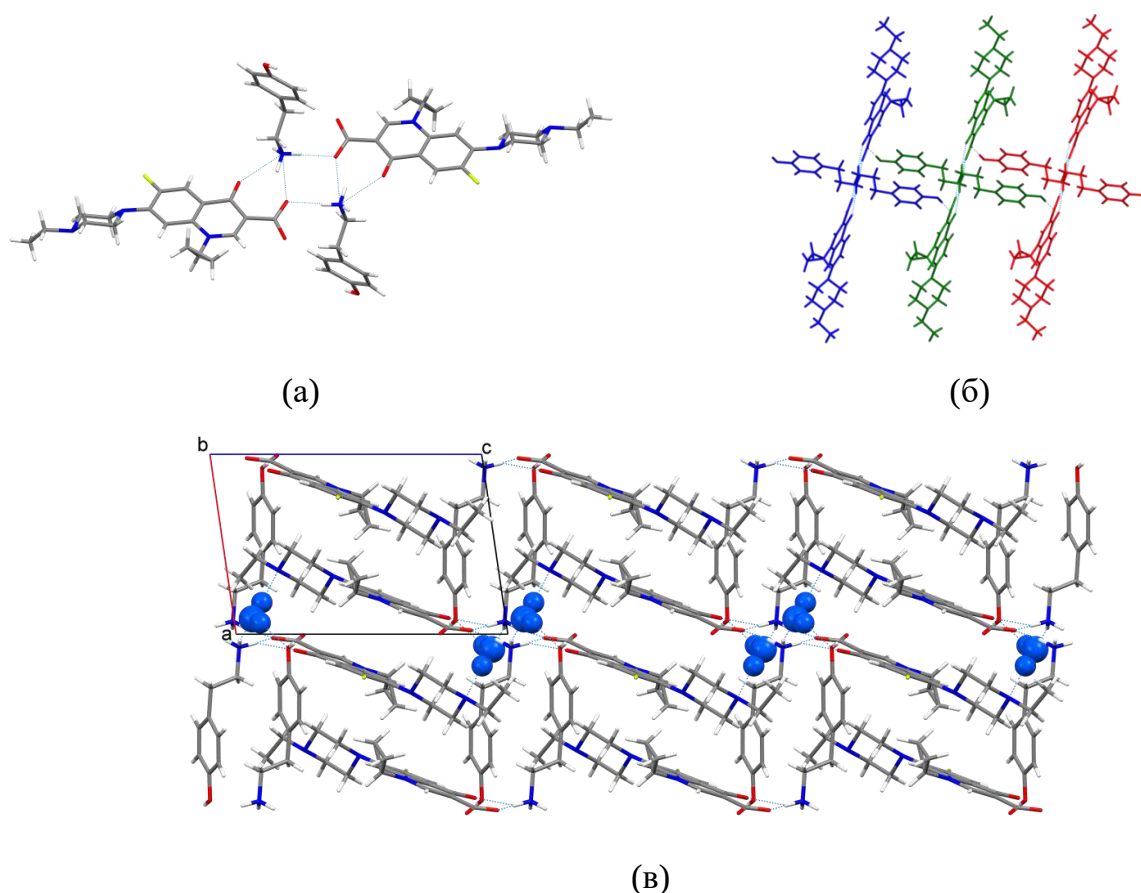


Рисунок 3.8 – Упаковка молекул в кристаллической решетке соли $[\text{EFX}+\text{TUA}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:1): (а) тетрамер, образованный посредством $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{O}^-$ взаимодействий между EFX и TUA ; (б) взаимодействие соседних тетрамеров при помощи $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ водородной связи (независимые тетрамеры показаны разными цветами); (в) положение молекул растворителя в кристалле.

Поскольку в результате кристаллизации были получены монокристаллы многокомпонентных систем только для трех из пяти флоксацинов, причем два из них являются сольватированными формами, был проведен дополнительный скрининг

кристаллических форм другими экспериментальными методами (ДСК, термомикроскопия, сублимация и LAG). Одним из важных условий применения термических методов для идентификации и получения многокомпонентных кристаллов является термическая стабильность исследуемых веществ. Согласно литературным данным NLD, LFX и TYA являются термически стабильными соединениями даже после их плавления [431-433], в отличие от OXL, NFX и EFX, плавление которых сопровождается разложением [431, 432]. Все выбранные хинолоны являются тугоплавкими по сравнению с TYA. Значительная разница температур плавления хинолонов и коформера (более 50°C) позволяет прогнозировать промежуточное положение точек плавления всех образующихся многокомпонентных кристаллов между температурами плавления исходных веществ [434].

На рисунке 3.9 приведены ДСК кривые, полученные для всех пяти бинарных физических смесей исследуемых хинолонов с TYA в соотношении компонентов 1:1, а также ДСК кривые исходных компонентов. Анализ полученных ДСК кривых указывает на то, что образование новых многокомпонентных форм в процессе нагрева физических смесей происходит в трех случаях из пяти: (NLD+TYA) (1:1), (NFX+TYA) (1:1) и (LFX+TYA) (1:1) (Рисунок 3.9 (а)).

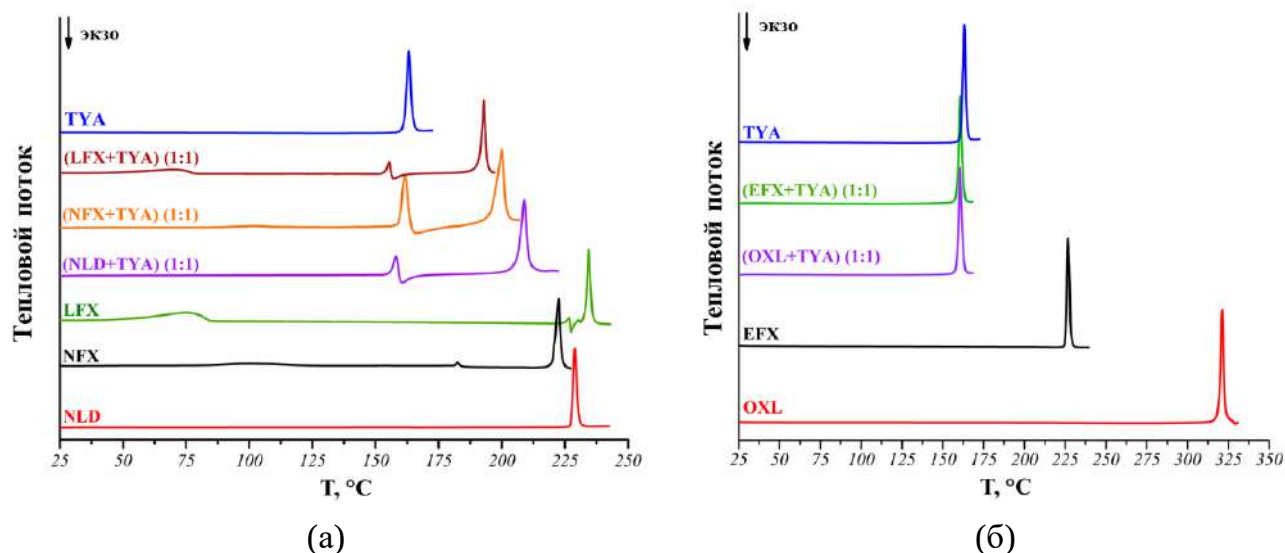


Рисунок 3.9 – Термограммы физических смесей и индивидуальных компонентов, (а) демонстрирующих положительный результат ДСК скрининга, и (б) отрицательный результат ДСК скрининга.

Для этих систем на ДСК кривых присутствуют все вышеупомянутые тепловые эффекты: эндотерма в районе 160 °C, соответствующая плавлению эвтектической смеси, которая сразу сменяется экзотермой, указывающей на образование многокомпонентного кристалла. Плавление образующейся новой формы происходит при температуре ниже

температуры плавления тугоплавкого компонента ($207.3 \pm 0.2^\circ\text{C}$ для (NLD+TYA) (1:1), $195.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ для (NFX+TYA) (1:1) и $190.6 \pm 0.2^\circ\text{C}$ для (LFX+TYA) (1:1)). Кроме того, при плавлении физических смесей (NFX+TYA) (1:1) и (LFX+TYA) (1:1) на ДСК кривых в обоих случаях присутствует одна дополнительная эндотерма в температурном диапазоне $60\text{--}100^\circ\text{C}$, которая соответствует процессу дегидратации соответствующего хинолона. Аналогичные эндотермы присутствуют на ДСК кривых исходных АФИ. Таким образом, в результате проведенных экспериментов, уже на этом этапе, идентифицирована новая форма, которая не была получена на стадии кристаллизации из растворов. Для двух остальных физических смесей ((OXL+TYA) (1:1) и (EFX+TYA) (1:1)) результаты ДСК скрининга указывают на то, что многокомпонентные кристаллы не образуются (Рисунок 3.9 (б)). В обоих случаях наблюдается по одной эндотерме, соответствующей плавлению только эвтектической смеси. Отрицательный результат ДСК скрининга физической смеси (EFX+TYA) (1:1) противоречит эксперименту по кристаллизации, когда были выращены монокристаллы гидратированной формы соли. Вероятно, наличие растворителя в системе играет ключевую роль при образовании многокомпонентного кристалла EFX с TYA.

Для подтверждения полученных результатов и их наглядной визуализации, все физические смеси были дополнительно исследованы при помощи термомикроскопии. Для этого физическую смесь (в соотношении компонентов 1:1) помещали на экспериментальный столик и нагревали с заданной скоростью до температуры плавления образца. На рисунке 3.10. представлены снимки, полученные в процессе нагрева на нагревательном столике, для физической смеси (NLD+TYA) (1:1), отражающие основные фазовые превращения.

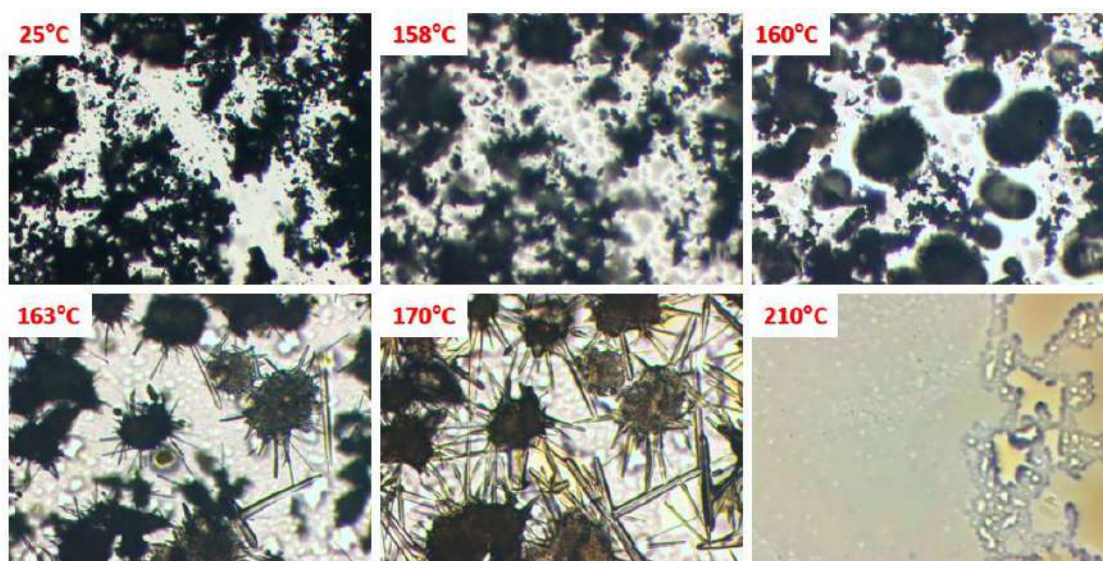
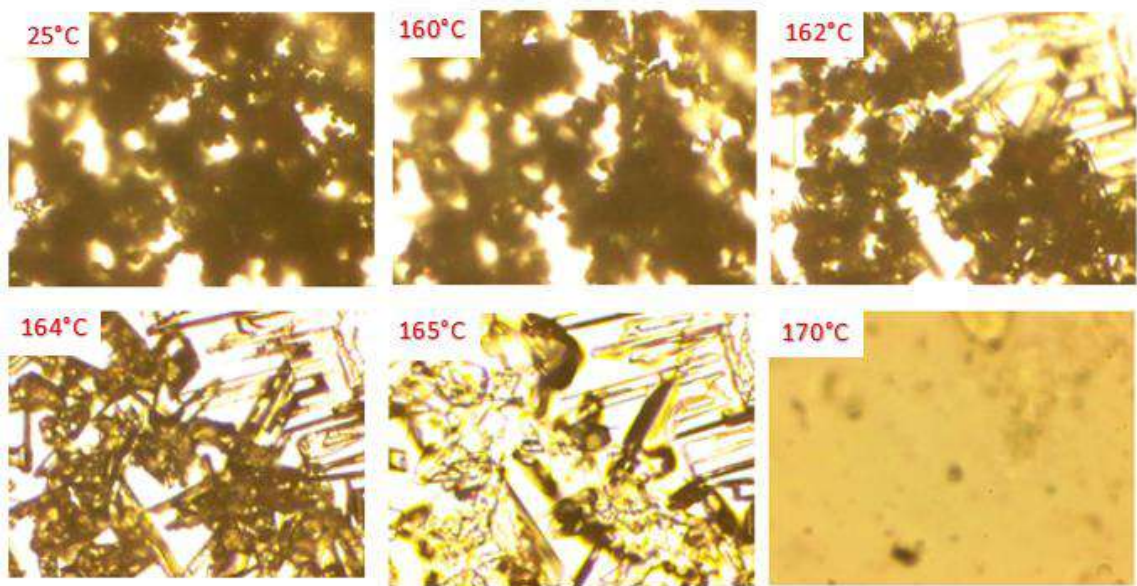


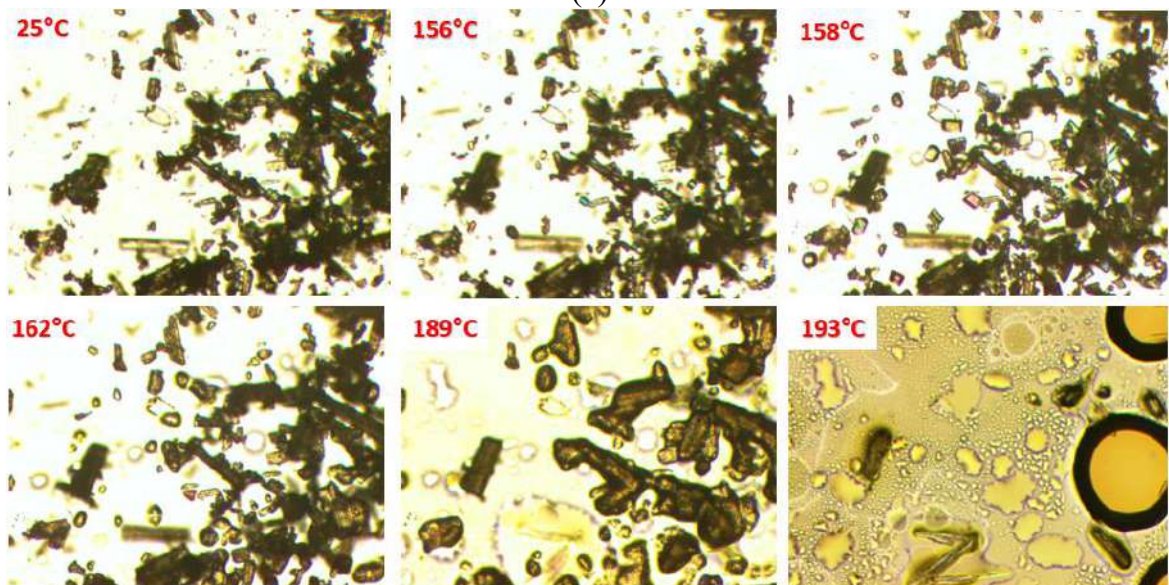
Рисунок 3.10 – Результаты эксперимента по термомикроскопии (NLD+TYA) (1:1).

При нагреве образца до температуры 158 °С наблюдается частичное плавление смеси, сопровождающееся ростом игольчатых кристаллов, которые соответствуют многокомпонентному кристаллу. В температурном диапазоне 208-210 °С кристаллический образец полностью переходит в расплав. Все отмеченные в результате эксперимента фазовые превращения, а также значения температур, при которых они происходили, полностью согласуются с полученной для этой системы ДСК кривой.

Аналогичная картина наблюдается для двойных систем на основе NFX и LFX (Рисунок 3.11).



(a)



(б)

Рисунок 3.11 – Результаты эксперимента по термомикроскопии (а) (NFX+TYA) (1:1) и (б) (LFX+TYA) (1:1).

После плавления эвтектической смеси при температуре около 160 °С дальнейшее повышение температуры сопровождалось ростом кристаллов призматической формы для (NFX+TYA) (1:1) и блоков для (LFX+TYA) (1:1), плавление которых происходило при 195 °С и 193 °С, соответственно. Термический анализ физических смесей (OXL+TYA) (1:1) и (EFX+TYA) (1:1) методом ДСК и термомикроскопии выявил только эвтектическое плавление, без признаков образования новых кристаллических фаз. В отличие от этих систем, при нагревании смесей (NLD+TYA) (1:1), (NFX+TYA) (1:1) и (LFX+TYA) (1:1) были зарегистрированы характерные фазовые превращения, однозначно свидетельствующие о формировании многокомпонентных кристаллических структур.

Для выявления условий образования альтернативных кристаллических форм хинолонов с тирамином, помимо термических методов и кристаллизации из растворов, был применен метод LAG (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Результаты перемола с добавлением различных растворителей

Система	Растворитель		
	EtOH	MeOH	H ₂ O
(NLD+TYA) (1:1)	[NLD+TYA] (1:1)	[NLD+TYA] (1:1)	[NLD+TYA] (1:1)
(OXL+TYA) (1:1)	OXL; TYA	OXL; TYA	OXL; TYA
(NFX+TYA) (1:1)	[NFX+TYA] (1:1)	[NFX+TYA+MeOH] (1:1:1)	[NFX+TYA+H ₂ O] (1:1:3)
(LFX+TYA) (1:1)	[LFX+TYA] (1:1) Форма I	[LFX+TYA+MeOH] (1:1:1)	[LFX+TYA] (1:1) Форма I
(EFX+TYA) (1:1)	[EFX+TYA+H ₂ O] (1:1:1)	[EFX+TYA+H ₂ O] (1:1:1); EFX; TYA	[EFX+TYA+H ₂ O] (1:1:1)

В ходе исследования проводили механохимическую обработку эквимольных смесей (1:1) хинолонов с TYA с использованием в качестве жидкой фазы этанола, метанола или воды. Все полученные в результате эксперимента образцы проанализированы методами ДСК, термогравиметрией (ТГ) и порошковой рентгеновской дифракцией (PXRD).

Помимо ранее обнаруженных многокомпонентных кристаллов идентифицированы и охарактеризованы еще две новые формы: [NFX+TYA+H₂O] (1:1:3) и [LFX+TYA+MeOH] (1:1:1). ДСК/ТГ/ДТГ кривые для сольватированных/гидратированных форм многокомпонентных кристаллов приведены на рисунке 3.12.

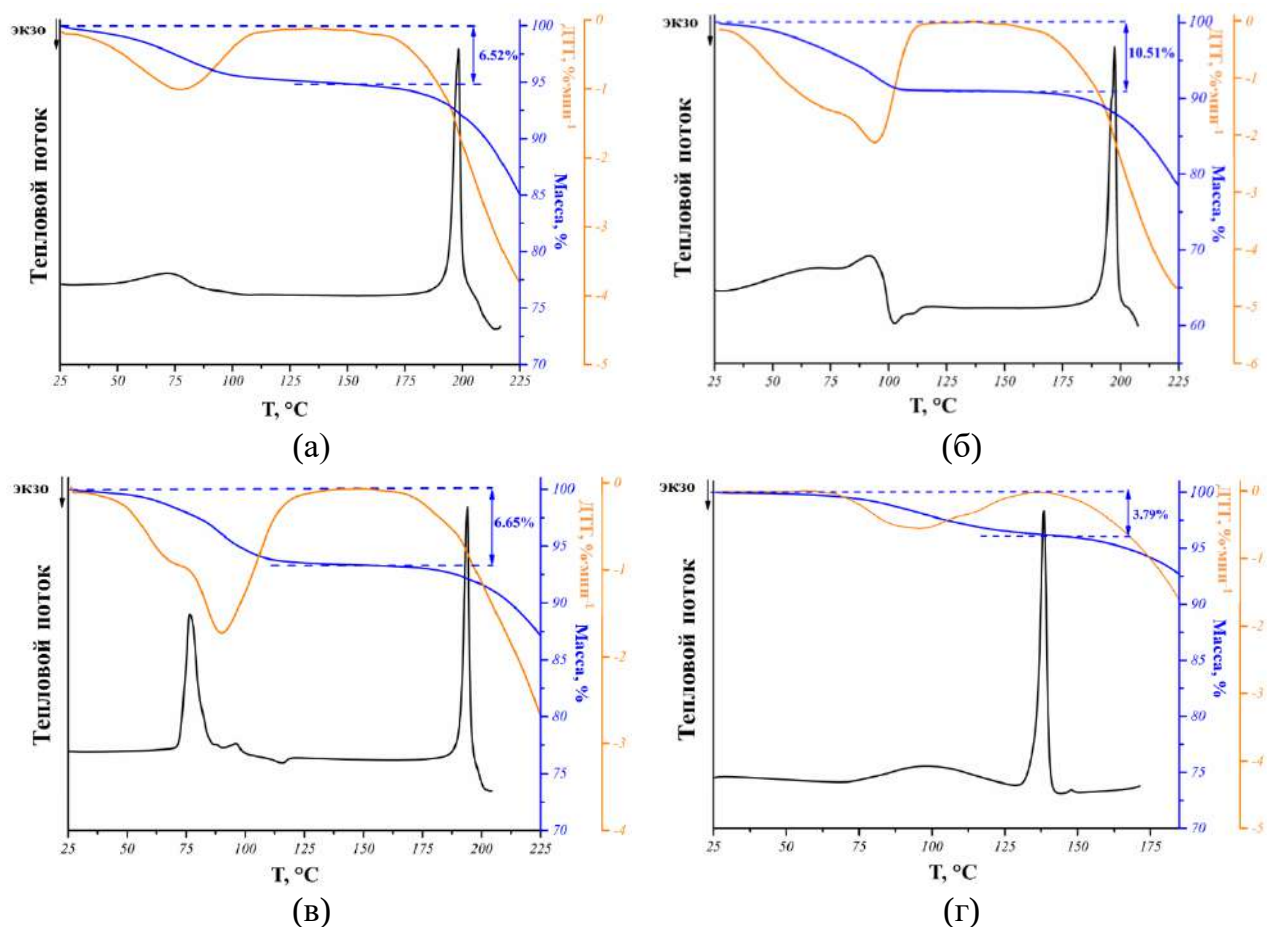


Рисунок 3.12 – ДСК/ТГ/ДТГ кривые для: (а) [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1); (б) [NFX+TYA+H₂O] (1:1:3); (в) [LFX+TYA+MeOH] (1:1:1) и (г) [EFX+TYA+H₂O] (1:1:1).

Следует отметить, что для большинства многокомпонентных кристаллов на основе хинолонов (размещенных в КБД) наблюдается склонность к образованию гидратированных/сольватированных форм [435-437]. Многокомпонентные кристаллы, полученные в данной работе, не стали исключением. Единственным кристаллом, для которого не было обнаружено сольватной формы является [NLD+TYA] (1:1) (Таблица 3.3). Дифрактограммы образцов, полученных перемолом со всеми используемыми в работе растворителями, идентичны (Рисунок 3.13 (а)). Температура плавления [NLD+TYA] (1:1) составляет 207.3 °С и совпадает по значению, со вторым пиком, появляющимся при ДСК скрининге физической смеси (Рисунок 3.13 (б)).

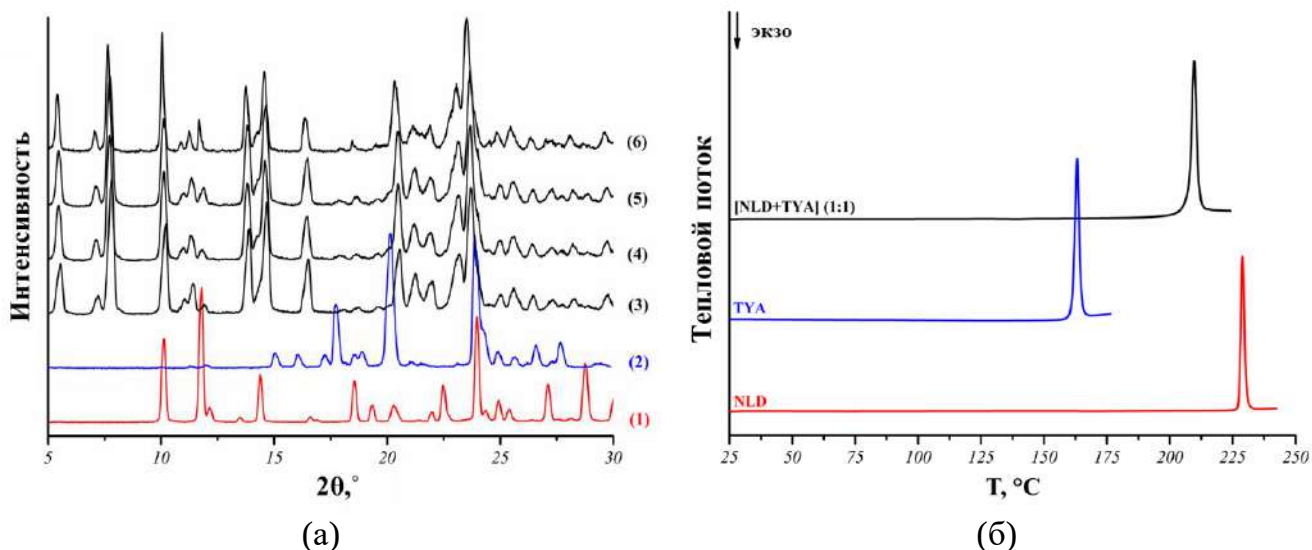


Рисунок 3.13 – (а) Дифрактограммы и (б) ДСК кривые для смесей, перемолотых в различных растворителях ((1) NLD, (2) TYA, (3) перемол с добавлением этанола, (4) перемол с добавлением метанола, (5) перемол с добавлением воды, (б) физическая смесь (NLD+TYA) (1:1) после нагрева выше температуры эвтектики).

Дифрактограммы образцов (NFX+TYA) (1:1), перемолотых с добавлением этанола и метанола, идентичны дифрактограмме [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1) рассчитанной на основе данных монокристалла. ДСК анализ перемолотого с этанолом образца указывает на образование не сольватированной соли [NFX+TYA] (1:1) с единственным пиком плавления при температуре $195.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ (Рисунок 3.14 (б)).

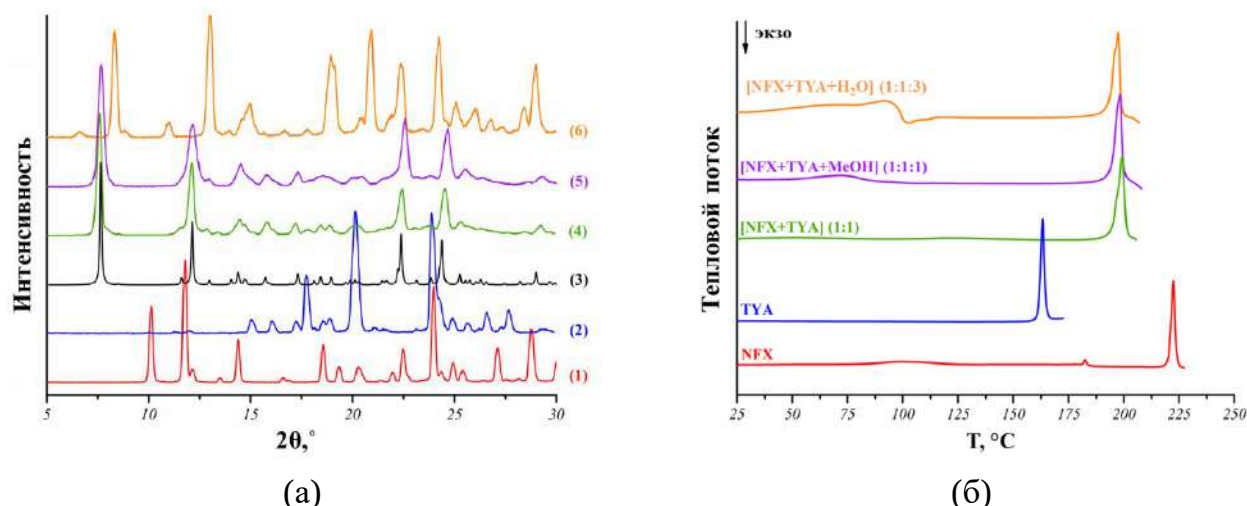


Рисунок 3.14 – (а) Сравнение порошковых дифрактограмм ((1) NFX, (2) TYA, (3) [NFX+TYA+MeOH] (1:1:1), (4) перемол с добавлением этанола, (5) перемол с добавлением метанола, (б) перемол с добавлением воды) и (б) ДСК кривых для многокомпонентных кристаллов на основе NFX и TYA.

Идентичность расположения рефлексов и их интенсивностей на дифрактограммах $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1) и $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1) говорит о том, что эти многокомпонентные кристаллы изоструктурные (Рисунок 3.14 (а)). Вероятно, удаление молекул метанола из полостей между молекулами NFX и TUA происходит без изменения упаковки молекул компонентов в кристаллической решетке соли (Рисунок 3.7. (в)). Термогравиметрический анализ образца, полученного в результате перемол в присутствии метанола, показывает убыль массы, соответствующей стехиометрии метанольного сольвата NFX и TUA, полученного ранее кристаллизацией из раствора (Рисунок 3.12 (а)). Кроме того, на ДСК кривой после пика десольватации не наблюдается экзоэффекта, характерного для процесса перекристаллизации компонентов в не сольватированную соль, а температура плавления десольватированной формы соответствует температуре плавления $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1).

Эксперимент по перемолу смеси $(\text{NFX}+\text{TUA})$ (1:1) с добавлением воды приводит к образованию гидрата соли NFX с TUA. Дифрактограмма полученного образца заметно отличается от дифрактограмм $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1) и $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1) (Рисунок 3.14 (а)). ТГ анализ этой системы показал, что в диапазоне температур от 50 до 100 °C происходит потеря массы, соответствующая потере трех молекул воды ($\Delta m_s = 10.5\%$) (Рисунок 3.12 (б)). Сложные формы пиков на ДСК и ДТГ кривых указывают на то, что удаление воды происходит в несколько этапов. После пика десольватации на ДСК кривой наблюдается экзоэффект, после которого следует эндотермический пик при температуре равной температуре плавления не гидратированной соли $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1). Вероятно, процесс дегидратации приводит к разрушению кристаллической структуры с последующей перекристаллизацией в $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1). Данное предположение подтверждает следующий эксперимент: в ДСК прибор помещается тигель с образцом $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:3), который прогревается до 120 °C, температура удерживается на протяжении 10 минут, после чего образец охлаждается до комнатной температуры. Дифрактограмма полученного этим методом образца соответствует дифрактограмме соли $[\text{NFX}+\text{TUA}]$ (1:1).

Перемол с выбранными растворителями системы LFX с TUA позволяет подтвердить образование $[\text{LFX}+\text{TUA}]$ (1:1) форма I и $[\text{LFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1) (Рисунок 3.15). Термогравиметрическим методом установлено, что в результате перемол в присутствии метанола образуется $[\text{LFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1) (Рисунок 3.12 (в)), а в присутствии этанола или воды – $[\text{LFX}+\text{TUA}]$ (1:1) Форма I. На ДСК кривой для $[\text{LFX}+\text{TUA}+\text{MeOH}]$ (1:1:1), как и у $[\text{NFX}+\text{TUA}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:3), сразу после десольватации наблюдается экзоэффект, который соответствует кристаллизации из физической смеси компонентов соль $[\text{LFX}+\text{TUA}]$ (1:1) Форма II. Температура плавления $[\text{LFX}+\text{TUA}]$ (1:1)

Форма II на 6.5 °C выше, чем температура плавления [LFX+TYA] (1:1) Форма I, полученной перемолом с водой или этанолом (Рисунок 3.15).

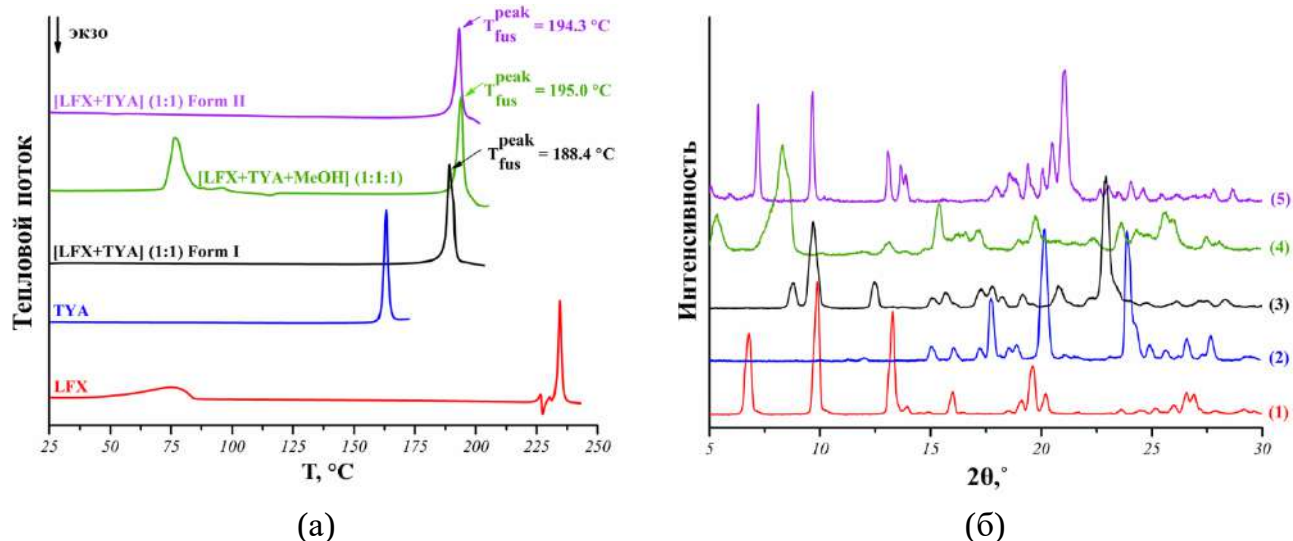


Рисунок 3.15 – Экспериментальные (а) ДСК кривые (б) дифрактограммы для новых форм LFX с TYA ((1) LFX, (2) TYA, (3) [LFX+TYA] (1:1) Форма I, (4) [LFX+TYA+MeOH] (1:1:1), (5) [LFX+TYA] (1:1) Форма II).

Для того чтобы определить природу образца, образующегося в результате десольватации, проведен нагрев [LFX+TYA+MeOH] (1:1:1) в тигле ДСК в инертной атмосфере азота до температуры, превышающей на 15 °C температуру пика десольватации с последующим охлаждением. В процессе десольватации образуется новая полиморфная форма соли ([LFX+TYA] (1:1) Форма II). Эта форма характеризуется более высокой температурой плавления и уникальным набором пиков на дифрактограмме (Рисунок 3.15) [438].

Так как [LFX+TYA] (1:1) Форма I образуется в результате LAG в присутствии этанола или воды, а [LFX+TYA] (1:1) Форма II – в результате десольватации [LFX+TYA+MeOH] (1:1:1), интересно проверить применимость другого термического метода (косублимации) для синтеза [LFX+TYA] (1:1) Форма II. Вакуумный метод косублимации хорошо зарекомендовал себя, как способ получения монокристаллов и/или новых полиморфных форм, как индивидуальных соединений, так и сокристаллов [322]. Рентгенофазовый анализ образцов показывает, что после 4 часов эксперимента косублимации при температуре 175 °C на охлаждающем пальце образуется TYA, в то время как на дне стакана физическая смесь полностью переходит в [LFX+TYA] (1:1) форма (Рисунок 3.16).

Для оценки сравнительной стабильности образующихся полиморфных форм соли [LFX+TYA] (1:1) был проведен эксперимент ресублимации [LFX+TYA] (1:1) Форма I и перемол [LFX+TYA] (1:1) Форма II в присутствии воды.

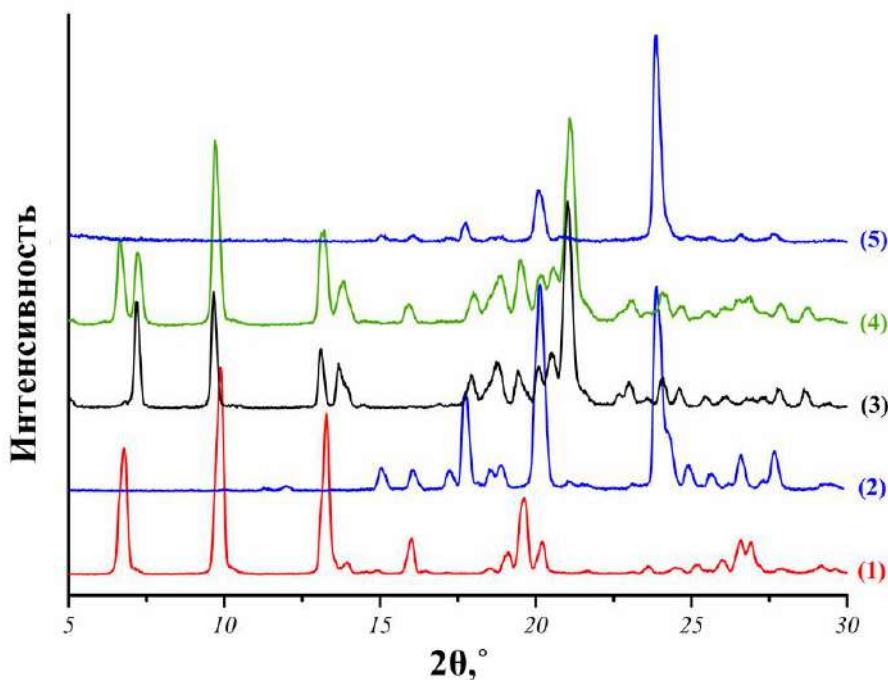


Рисунок 3.16 – Дифрактограмма образцов, полученных в результате косублимации физической смеси (LFX+TYA) (1:1): (1) LFX, (2) TYA, (3) [LFX+TYA] (1:1) Форма II, (4) донная фаза, (5) сублимат.

В процессе ресублимации [LFX+TYA] (1:1) Форма I остается стабильной вплоть до температуры плавления. В свою очередь, перемол [LFX+TYA] (1:1) Форма II в присутствии воды приводит к переходу образца в Форме I. Таким образом, можно предположить, что [LFX+TYA] (1:1) Форма I является более термодинамически стабильной полиморфной формой. Общая схема превращений полиморфных форм [LFX+TYA] (1:1) представлена на Схеме 3.1.

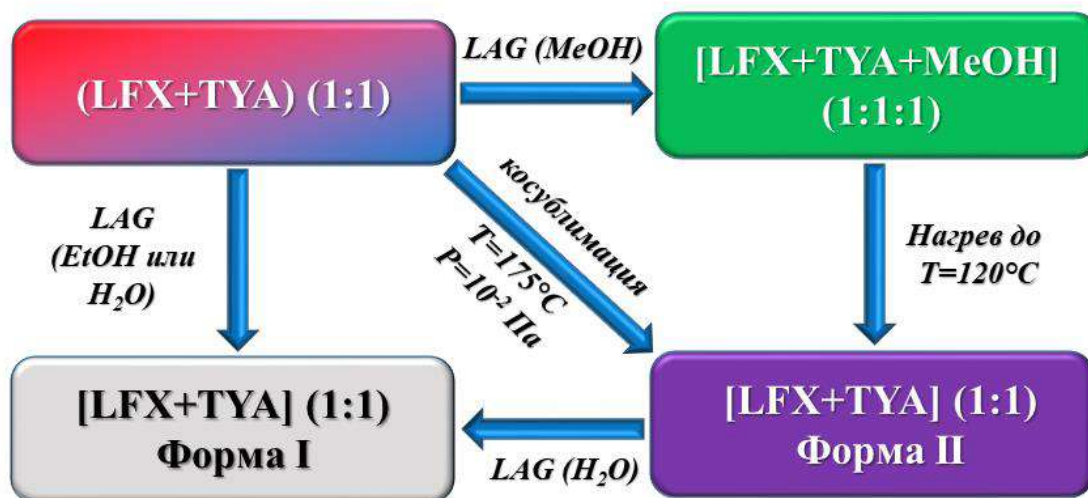


Схема 3.1 – Краткое описание путей образования полиморфных форм соли [LFX+TYA] [426].

В результате проведенного исследования продемонстрировано, что термические методы могут быть использованы для скрининга даже некоторых термически не стабильных соединений. Только благодаря комбинации различных экспериментальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов обнаружено восемь новых солей и сольватов солей производных хинолона с тирамином. Доказано, что на ранней стадии исследования ДСК скрининг является эффективным методом для выявления систем, образующих многокомпонентные кристаллы даже для термически не стабильных соединений. Термические методы скрининга позволяют обнаружить новые полиморфные формы многокомпонентных кристаллов, которые не образуются при проведении эксперимента в присутствии растворителя.

3.4. Особенности виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина

Ранее отмечалось, что в основе дизайна многокомпонентных кристаллов (главным образом сокристаллов), лежит концепция супрамолекулярных синтонов [439-441], которые были определены Дезираджу как «сильные» межмолекулярные взаимодействия [145]. Идентификация супрамолекулярного синтона в твердом кристалле является ценной отправной точкой для прогнозирования кристаллической структуры многокомпонентного кристалла. Эта задача требует не только обнаружение наиболее вероятных синтонов в молекулах с конкурирующими центрами водородных связей, но и понимания иерархии синтонов [174, 187, 190, 442]. В будущем это могло бы помочь в создании многокомпонентных кристаллов с желаемыми физико-химическими свойствами.

В настоящее время известно множество методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов, которые можно разделить на две категории [218]:

1. методы, основанные на предсказании образующихся водородных связей. Например, метод статистической оценки склонности коформеров к образованию водородных связей (hydrogen-bond propensity, HBP) [443], метод, использующий экстремумы функции распределения электростатического потенциала по молекулярной поверхности (MEP) [444]);
2. методы, не учитывающие вероятность образования водородных связей. Например, метод молекулярной комплементарности (molecular complementarity, MC) [445], расчет параметров растворимости Хансена (Hansen solubility parameters, HSP) [238], модель самосогласованного реактивного поля реального растворителя (COSMO-RS) [240].

Несмотря на многообразие методов, их надежность чрезвычайно изменчива. Даже один и тот же метод может показывать точность предсказания от 30 до 80% в зависимости от выбранного объекта исследования и группы коформеров [247]. Поэтому поиск и апробация новых моделей виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов является чрезвычайно важной задачей.

В настоящей работе, для исследования особенностей применения виртуальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов, был проведен анализ 34 двойных систем с нитрофурантоином (NFT). Нитрофурантоин – антибактериальное лекарственное соединения, которое часто используется в качестве АФИ для получения сокристаллов. Нитрофурантоин принадлежит к IV классу БКС [446, 447], что говорит о низкой растворимости и низкой проницаемости [448, 449]. За прошедшие десять лет [446, 447, 450, 451], получены многокомпонентные кристаллы нитрофурантоина с производными пиридина [325, 452-455], бензамида [451, 454, 455], бензойной кислоты [453, 454], карбоновыми и аминокислотами [453]. Проведен анализ КБД, который показал высокую вероятность (63,4%) образования $-N_{im}-H\cdots N_{pyr}$ гетеросинтона для соединений, имеющих в структуре циклический имиддионовый фрагмент [451]. Однако относительно небольшое число известных кристаллических структур, включающих NFT, и большое разнообразие их молекулярной упаковки и мотивов водородных связей, вызванных различными функциональными группами в молекулах-коформерах, не позволяют делать надежные предположения относительно возможной иерархии синтонов в потенциальных сокристаллах NFT.

Чтобы оценить эффективность методов виртуального скрининга многокомпонентных кристаллов NFT, были отобраны 19 известных сольватов, солей и сокристаллов нитрофурантоина, а также 15 ранее не исследованных систем с производными пиридина (Таблица П2). Природа донорной группы водородной связи коформера является важным условием для образования многокомпонентных кристаллов NFT с производными пиридина. Поскольку в функциональных группах доноров водородных связей может быть несколько водородов, связанных с электроотрицательным атомом (например, кислородом, азотом, фтором), каждый водород этих функциональных групп может выступать в качестве самостоятельного донора водородной связи. Однако методы виртуального скрининга сокристаллов при оценке вероятности образования водородных связей рассматривают любую функциональную группу с донорами водородных связей только один раз. Поэтому интересно оценить эффективность виртуального метода скрининга сокристаллов с условием, что при расчетах учитывается каждый водород в функциональных группах доноров водородных связей. Например, гидроксильная группа ($-OH$) учитывается как

один донор водородной связи, тогда как аминогруппа ($-\text{NH}_2$) – как два донора водородной связи.

У рассматриваемого объекта исследований - молекулы NFT - один донор и пять акцепторов водородной связи (Рисунок 3.17). В зависимости от конформации нитрофурантоина положение акцепторов Н-связи и дипольный момент молекулы сильно различаются.

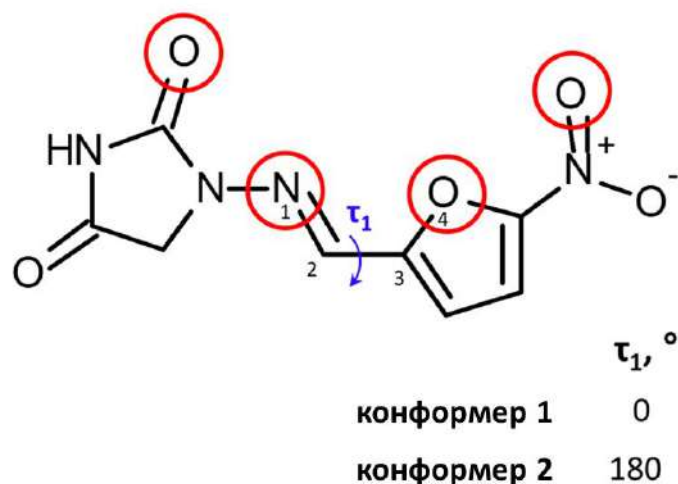


Рисунок 3.17 – Химическая структура NFT с атомной маркировкой, рассмотренная для конформационного анализа. Четыре акцептора отмечены красными кружками.

Анализ Кембриджской структурной базы данных показывает, что молекулы NFT имеют плоскую конформацию с двумя возможными ориентациями фрагмента 5-нитрофурана, представленными на рисунке 3.17. Разница между этими конформациями в значении торсионного угла ($\tau_1(\text{N-C-C-O})$), который для первой конформации близок к 0° (синперипланарная конформация) и для второй конформации – к 180° (антиперипланарная конформация), соответственно. Следует отметить, что различные конформации NFT наблюдаются даже в солях с одним и тем же коформером (соли 4-аминопиридина, 4AmPyг), но с различными уровнями гидратации ($[\text{NFT}+4\text{AmPyг}+\text{H}_2\text{O}]$ (1:1:1) и (1:1:4)) [456]. Преобладающая конформация 1 со значительным дипольным моментом содержит четыре акцептора Н-связи в непосредственной близости, образуя подходящий сайт связывания для молекулы или фрагмента с несколькими донорными группами, такими как H_2O , R-NH_2 и т.д. Вероятно, именно поэтому 8 из 19 известных многокомпонентных кристаллов NFT содержат amino- или амидные функциональные группы в структурах коформеров (таблица П1).

В качестве основного метода экспериментального скрининга использовался метод LAG. Термические методы скрининга многокомпонентных кристаллов в данной работе не применимы в связи с тем, что нитрофурантоин термически нестабилен, что не

позволяет адекватно интерпретировать получаемые данными методами результаты. В качестве основных методов виртуального скрининга были выбраны метод молекулярной комплементарности и метод оценки вероятности образования водородных связей. Результаты скрининга объединены в таблице П1 [457].

Методом LAG подтверждено, что только 2 из 15 коформеров образуют новые многокомпонентные кристаллы с NFT: 3-аминопиридин (3AmPy) и 2-(1H-имидазон-2-ил)пиридин (ImidPy). Более того, методом кристаллизации из раствора получены две полиморфные формы (Форма I и Форма II) сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1). Метод LAG непригоден для получения сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1) Форма II. Полиморфная форма I сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1) получается в процессе перемол в присутствии любого из используемых растворителей (Рисунок 3.18 (а)). Перемол физической смеси NFT и ImidPy в присутствии любого из растворителей приводит к образованию сокристалла [NFT+ImidPy] (2:1) различной чистоты (Рисунок 3.18 (б)).

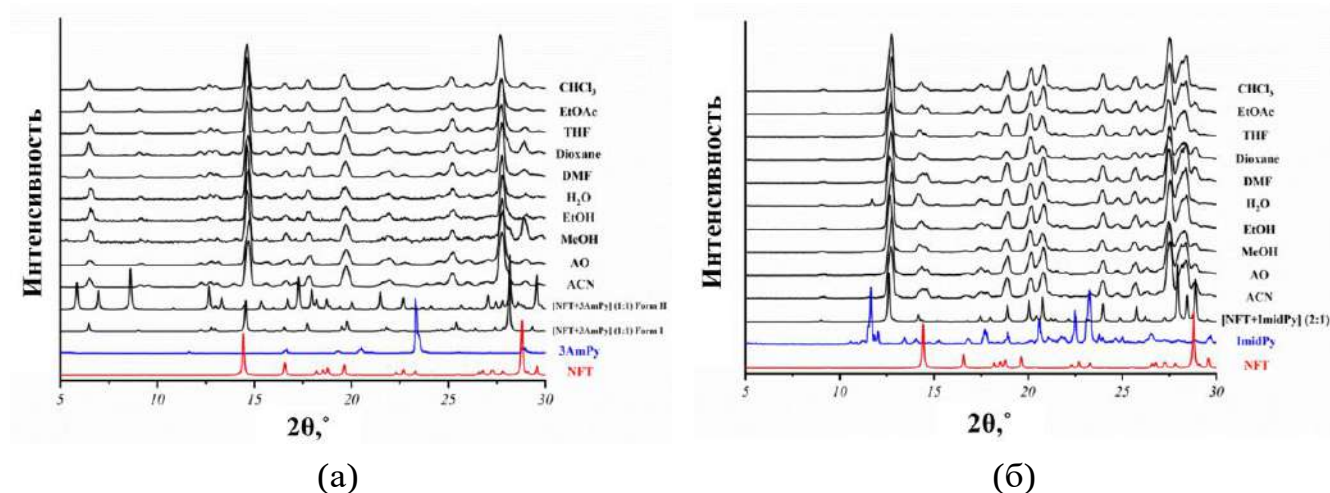


Рисунок 3.18 – Экспериментальные дифрактограммы смесей NFT с (а) 3AmPy или (б) ImidPy, полученных перемолом в присутствии различных растворителей и их сравнение с моделированными рентгеновскими дифрактограммами [NFT+3AmPy] (1:1) Форма I/II и [NFT+ImidPy] (2:1).

Для количественной оценки предсказательной способности виртуальных методов скрининга использована концепция матрица ошибок (confusion matrix) [458]. Матрица ошибок может быть построена для любой модели, для которой имеется набор данных как с предсказанной, так и с наблюдаемой классификацией. Каждый столбец матрицы представляет результаты в предсказанном классе, а каждая строка – результаты в наблюдаемом классе. Название матрицы связано с тем фактом, что она позволяет легко увидеть, ошибочно ли метод маркирует положительный результат как отрицательный, и наоборот. Записи в матрице помечены как истинно положительные (TP; предсказанный и наблюдаемый многокомпонентный кристалл), ложноположительные (FP;

предсказанный многокомпонентный кристалл, но не наблюдаемый), ложноотрицательные (FN; предсказано, что многокомпонентный кристалл не образуется, но наблюдается его образование) и истинно отрицательные (TN; предсказано и обнаружено, что многокомпонентный кристалл не образуется), как показано на рисунке 3.19 (а).

ГРАНИЧНЫЕ УСЛОВИЯ		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	TP (True positive)	FN (False negative)
	Нет	FP (False positive)	TN (True negative)

(а)

Вероятность $\geq 50\%$		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	12	9
	Нет	8	5

(б)

$\Delta(\text{HBP})_{\text{cutoff} \geq -0.08}$		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	17	4
	Нет	11	3

$\Delta(\text{HBP})_{\text{cutoff} \geq 0}$		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	13	8
	Нет	7	6

$\Delta(\text{HBP})_{\text{cutoff} \geq 0.08}$		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	10	11
	Нет	2	12

(в)

Рисунок 3.19 – Пример матрицы ошибок (а) и матрицы ошибок на основе (б) МС (использовано значение отсечки равное 50%), (в) многокомпонентного НВР (использованы граничные условия $\Delta(\text{HBP})_{\text{cutoff}}$ -0.08, 0.00 0.08) [457].

Метод молекулярной комплементарности основан на рассчитанных молекулярных дескрипторах количественных соотношений структура-свойства [445, 458], согласно которым молекулы, которые склонны к образованию сокристаллов, как правило, обладают сходными свойствами. Расчеты молекулярной комплементарности были выполнены с использованием пакета CSD-Materials suite в Mercury 2021.3.0 [459]. Оценка вероятности образования многокомпонентных кристаллов выполнялась для выбранной библиотеки коформеров в сравнении с (а) стабильной формой нитрофурантоина и (б) конформацией для нитрофурантоина сгенерированной встроенным в Mercury 2021.3.0 инструментом ‘Conformer generation’ (Рисунок 3.17). Следует отметить, что для нескольких коформеров (2,2’-бипиридил, изониазид, пиридин и 2-(1Н-имидазол-2-ил)пиридин) МС скрининг проводился для двух имеющихся полиморфных модификаций.

Метод молекулярной комплементарности показывает противоречивые результаты в сравнении с результатами экспериментального скрининга (Таблица П1, Рисунок 3.19 (б)). В качестве порогового значения положительного результата скрининга метода МС принято 50%. Поскольку расчеты МС ведутся для двух конформеров NFT, принято, что если хотя бы для одного из конформеров результат положительный, то эта система однозначно относится к многообещающей системе. Обнаружено, что МС скрининг многокомпонентных кристаллов NFT только в 50% случаев соответствует эксперименту. Для конформеров, в структурах которых присутствует, по меньшей мере, один донор водородной связи, результаты скрининга МС практически всегда предсказывают образование новой формы с NFT. Ложноотрицательные результаты в основном приходятся на конформеры, в структурах которых отсутствуют доноры Н-связей.

МС метод скрининга показывает 57% положительных исходов для конформера 1 молекулы NFT, и только 38% для конформера 2. Это подтверждает предположение о том, что расположение четырех акцепторов водородной связи в конформации 1 (Рисунок 3.17) предпочтительнее, так как позволяет приблизиться на максимально короткое расстояние к молекуле NFT функциональные группы с донорами водородных связей (типа $-NH_2$) конформеров и молекулы H_2O . В шести системах (с 2-пиридоном, 2-гидрокси-4-метилпиридином, 2,6-диаминопиридином, 4-аминопиридином, 2-аминоникотиновой кислотой и пиридоксином) анализ молекулярной комплементарности показывает противоположные результаты для двух конформаций NFT (таблица П1). В четырех случаях из шести подтверждено образование новых многокомпонентных кристаллов. Исходя из проведенного анализа, можно утверждать, что если на этапе МС скрининга не проводить предварительный поиск и идентификацию возможных конформаций молекулы мишени как теоретическими, так и экспериментальными методами, можно значительно снизить предсказательную способность метода.

Метод оценки вероятности образования водородных связей (НВР метод скрининга) зарекомендовал себя, как более простой, быстрый и менее трудозатратный способ скрининга многокомпонентных кристаллов по сравнению с реальным экспериментом [460, 461]. Оценка вероятностей образования водородных связей проведена в Mercury 2021.3.0. Каждая пара (NFT+конформер) была нарисована и автоматически отредактирована, функциональные группы были выбрана согласно предложениям Mercury. Был составлен обучающий набор данных (800-2000 структур на функциональную группу), и значения склонности были рассчитаны с помощью модели

логистической регрессии с ROC-кривыми выше 0.800. Все расчеты были выполнены с использованием КБД (версия 5.43) [462].

Базовый принцип НВР метода скрининга заключается в расчете разности вероятностей образования лучших гетеро- и гомо- синтонов ($\Delta\text{НВР}$). Для анализа результатов расчета $\Delta\text{НВР}$, предварительно вводится граничное условие (the discrimination threshold, $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$). Величина $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$ указывает на преобладание вероятности образования гетеро- или гомосинтонов и, как следствие, образования многокомпонентных кристаллов или нет. Например, Сандху с соавторами [463] предложили установить значение граничного условия равным -0.1. Однако, Вуд с соавторами [458] отметили, что выбор значения $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$ должен определяться целью скрининга и может меняться. Дело в том, что чем выше расчетное значения $\Delta\text{НВР}$, тем вероятнее образование многокомпонентного кристалла, однако, чем ближе это значение к нулю, тем чаще появляются ложноположительные результаты. Увеличение значения $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$ может, с одной стороны, минимизировать количество проводимого эксперимента, но, с другой стороны, может привести к пропуску большинства систем, которые образуют сокристаллы/соли. С уменьшением значения $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$, количества экспериментальной работы возрастет, но с высокой вероятностью, ни одна новая форма не будет пропущена.

Отдельно хотелось бы отметить расчет $\Delta\text{НВР}$ для системы с 2-аминоникотиновой кислотой (2AmNicAc), который показал ложноположительный результат. Вероятно, это связано с тем, что 2AmNicAc, как в чистом виде, так и в составе многокомпонентных кристаллов может находиться в цвиттер-ионной форме [464]. Поэтому для отмеченного соединения был выполнен пересчет $\Delta\text{НВР}$ для цвиттер-ионной формы. Для цвиттер-ионной формы результат расчета истинно отрицательный (-0.15) (Таблица П1).

Для исследования влияния выбора значений граничного условия на эффективность метода проведен анализ расчетных данных при трех значениях $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$. Поскольку среднее статистическое значение ошибки метода составляет 0.08 [458], принято решение проанализировать расчетные значения $\Delta\text{НВР}$ с $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}} = -0.08$; 0 и 0.08 (Рисунок 3.19 (в)). Действительно, при снижении значения $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$, число истинно положительных результатов увеличивается, но растет и доля ложноположительных систем. Такой скрининг вынуждает исследователя проводить большое количество «холостых» экспериментов. Увеличение значения $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}}$ ведет к значительному снижению числа ложноположительных результатов, но увеличивается доля ложноотрицательных результатов. Во втором случае из рассмотрения исключается большое количество перспективных двойных систем. Поэтому при работе с большим количеством коформеров, лучше всего предварительно протестировать данный метод на

небольшой выборке, чтобы определиться со значением граничного условия. Так как обобщенные результаты анализа НВР расчетов неоднозначные, проведен детальный анализ результатов рассматриваемого метода.

Для простоты обсуждения результатов НВР метода скрининга, мы обозначаем NFT как молекула 'А', а коформер – молекула 'В'. Таким образом, можно выделить четыре типа взаимодействия в многокомпонентном кристалле: А:А, где молекула NFT выступает как донором, так и акцептором водородной связи, А:В, когда молекула NFT является донором, а коформер - акцептором, В:А, где коформер является донором, а NFT – акцептором и В:В, когда коформер является как донором, так и акцептором.

Выбранный ряд проанализированных систем позволяет ответить на вопрос: «может ли перенос протона или присутствие молекул растворителя повлиять на предсказательную способность НВР метода скрининга?» Для оценки вероятности образования соли обычно применяется правило ΔpK_a [465]. Результаты скрининга методом НВР показывают, что возможный перенос протона от одной молекулы к другой может существенно повлиять на рассчитанные значения склонности к образованию водородных связей. Однако в большинстве работ, посвященных оценке эффективности метода НВР для скрининга сокристаллов [458, 466], предварительная оценка ΔpK_a в анализируемых системах не проводится. Ранее эффективность НВР метода скрининга солей и сокристаллов анализировалась только в одной статье [227].

Расчеты показывают, что только 3 из 34 исследуемых систем характеризуются значениями параметра ΔpK_a , которые находятся в области неопределенности ($-1 < \Delta pK_a < 4$). Эти три системы (с 4-диметиламинопиридином, беттагистином и 4-аминопиридином) образуют соли с нитрофурантоином. Для этих систем, согласно переносу протона, как и для гидратированных/сольватированных сокристаллов нитрофурантоина рассчитаны значения $\Delta H_{ВР}$ (таблица П2). Соли NFT с производными пиридина образуются за счет переноса атома водорода с единственного донора водородной связи молекулы АФИ на коформер. В подобных двойных системах молекула NFT выступает только как акцептор, поэтому НВР анализ позволяет обнаружить лишь водородные связи между коформерами различной природы (тип В:А, таблица П2)). Невозможность образования четырех различных типов гомо- и гетеросинтонов нарушает принцип скрининга методом НВР, поэтому для подобных систем использование данного метода скрининга нецелесообразно. Следует отметить, что вероятность образования соли/сокристаллов, оцененная по правилу ΔpK_a , не всегда соответствует этому правилу (например, система NFT с 2,6-диаминопиридином, несмотря на то, что $\Delta pK_a = -1.42$, является солью, характеризуется переносом протона). Поэтому даже когда правило ΔpK_a , указывает на высокую вероятность образования

соли, скрининг методом НВР нужно проводить для молекул компонентов в нейтральном состоянии.

НВР-анализ трехкомпонентных систем (НФТ+коформер+растворитель) довольно точно предсказывает образование водородных связей в кристаллической решетке сольватов сокристаллов (две и три наиболее вероятные водородные связи реализуются в кристаллических структурах ацетонитрильного сольвата сокристалла [нитрофурантоин+2-пиридон] и гидрата сокристалла [нитрофурантоин+1,2-бис(4-пиридил)этан], соответственно).

Анализ вероятностных параметров образования водородных связей для систем с 3- и 4-аминопиридином позволил обнаружить, что самые высокие значения склонности образования (0.88 и 0.89) имеет водородная связь типа В:В (таблица ПЗ), поэтому значения Δ_{HBP} для этих систем равны -0.18 и -0.17, соответственно (таблица П1)). Однако более детальный анализ этих систем показывает, что шесть следующих наиболее вероятных водородных связей как в 3-, так и в 4-аминопиридине относятся к типу А:В. Как правило, все “хорошие” доноры водородных связей участвуют в образовании сокристаллов (первое общее правило водородных связей для органических соединений [458]). Следовательно, если коформеры в двойных системах содержат два или более доноров водородных связей, то анализ результатов НВР не должен ограничиваться лишь сравнением наиболее вероятных гетеро- и гомосинтонов — такой подход недостаточно обоснован. Вместо этого необходимо учитывать «интегральную» вероятность образования всех возможных водородных связей, отражающую их конкурентное взаимодействие. То есть для систем, в которых имеются два или более донора водородных связей, наиболее вероятные водородные связи для всех доноров, присутствующих в системе, должны быть оценены с использованием предложенного нами уравнения [457]:

$$\Delta_{int}HBP = \sum_{i=1}^n \Delta HBP_i(A) + \sum_{j=1}^m \Delta HBP_j(B) \quad (3.1)$$

где $\Delta_{int}HBP$ - интегральный многокомпонентный показатель; $\Delta HBP(A)$ – разность между максимальной склонностью к образованию гетеросинтона (А:В) и максимальной склонностью к образованию гомосинтона (А:А) для каждого донора молекулы; $\Delta HBP(B)$ - разность между максимальной склонностью к образованию гетеросинтона (В:А) и максимальной склонностью к образованию гомосинтона (В:В) для каждого донора коформера, n и m – число доноров водородных связей в молекуле АФИ и коформере соответственно, i и j - количество функциональных групп с донорами водородной связи в АФИ и в коформере, соответственно. Согласно данному принципу

расчета, в случаях, когда в функциональной группе есть два донора водородной связи (-NH₂ группа), расчеты проводятся по двум максимальным значениям вероятных гетеросинтонов и гомосинтонов, в которой участвует эта функциональная группа.

Детали проведения интегрального метода НВР скрининга сокристаллов и примеры расчета нескольких систем представлены в приложении. Результаты анализа $\Delta_{\text{int}}\text{НВР}$ объединены в таблице ПЗ и представлены в виде матрицы ошибок (Рисунок 3.20).

		ПРЕДСКАЗАНО	
		Да	Нет
ОБНАРУЖЕНО	Да	13	8
	Нет	0	13

$\Delta_{\text{int}}(\text{НВР})_{\text{cutoff}} > 0$

Рисунок 3.20 – Матрица ошибок для результатов анализа значений $\Delta_{\text{int}}\text{НВР}$.

Следует отметить, что при расчете $\Delta_{\text{int}}\text{НВР}$ не следует обращать внимание на количество водородных связей, в которых принимает участие один и тот же акцептор; принципиально важно учитывать все доноры водородных связей. Во-первых, с фундаментальной точки зрения, акцепторами водородных связей выступают не атомы, а не поделённые электронные пары этих атомов. В связи с этим один и тот же атом действительно может участвовать в водородных связях с несколькими донорами, что подтверждается многочисленными примерами из КБД. В то время как доноры, в отличие от акцепторов, могут участвовать только в одной водородной связи (исключая довольно редкие случаи раздвоенных (бифуркатных) водородных связей, которые слабее обычных водородных связей [467]). Во-вторых, при расчете $\Delta_{\text{int}}\text{НВР}$ оценивается какой тип водородных связей (гомосинтоны или гетеросинтоны) наиболее вероятен для каждого донора водородной связи. И, в случае преобладания гетеросинтонов, предполагается, что при сокристаллизации образуются связи такого типа. Например, если рассмотреть случай для вышеупомянутой системы NFT-3AmPyr, для которой $\Delta_{\text{int}}\text{НВР} > 0$, то видно, что для двух (N14-N20 и N24-N20) из трех рассматриваемых водородных связей задействован только один акцептор – N20. Но, поскольку эта система образует многокомпонентный кристалл, предполагается, что водородные связи при его образовании реализуются только между донорами и акцепторами различных

молекул. В этом случае контакт N24-N20 не реализуется, несмотря на максимальное расчетное значение вероятности образования водородной связи. Забегая вперед, следует отметить, что водородная связь N24-N20, действительно, не реализуется ни в одной полиморфной форме сокристалла [NFT+3AmPyr] (1:1). Акцептор N20 участвует в образовании только одной межмолекулярной водородной связи с атомом-донором N14.

Поскольку метод НВР оценивает вероятности образования не только межмолекулярных, но и внутримолекулярных водородных связей, следует учитывать этот фактор при анализе результатов расчета методом $_{int}HBP$. В связи с тем, что донор, участвующий в образовании внутримолекулярной водородной связи, не может принимать участие в других межмолекулярных взаимодействиях [146], при расчете учитывается разница в вероятности образования внутримолекулярной водородной связи и наибольшая вероятность образования межмолекулярной водородной связи для этого донора. Если вероятность образования внутримолекулярной связи выше, то этот донор исключается из расчета $\Delta_{int}HBP$.

Сравнение эффективности методов виртуального скрининга представлено в таблице 3.4. Поскольку среди отобранных систем есть те, для которых было доказано существование трехкомпонентных кристаллов (сольваты солей и сокристаллы), следует пояснить, что эти попадания были отмечены как истинно положительные, если метод виртуального скрининга подтвердил образование двухкомпонентного кристалла. Граничные условия метода $\Delta_{int}(HBP)_{cutoff}$ следующие: если значения $\Delta_{int}HBP$ превышает 0, то это указывает на образование многокомпонентных кристаллов, в противном случае (если $\Delta_{int}HBP < 0$) – нет.

Таблица 3.4 – Эффективность (ϵ) виртуальных методов скрининга многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина

	<i>Метод</i>				
	<i>МСП</i>	<i>НВР</i>			<i>$_{int}HBP$</i>
	Hit rate $\geq 50\%$	> -0.08	> 0	> 0.08	> 0
ϵ_{Σ} , %	50.0	61.8	55.9	58.8	76.5
ϵ_{TP} , %	57.1	80.9	61.9	38.1	61.9
ϵ_{TN} , %	38.4	30.7	46.2	92.4	100

$\epsilon_{\Sigma} = ((TP+TN)/(TP+FP+TN+FN)) \cdot 100\%$ - общая предсказательная способность метода (точность);
 $\epsilon_{TP} = (TP/(TP+FN)) \cdot 100\%$ - эффективность обнаружения перспективных коформеров (чувствительность);
 $\epsilon_{TN} = (TN/(TN+FP)) \cdot 100\%$ - эффективность обнаружения неперспективных коформеров (специфичность).

Предлагаемый подход $_{int}HBP$ демонстрирует максимальную точность по сравнению с методами МС и НВР. В то время как общая точность метода МС составляет

50%, метод НВР: $\sim 62\%$ (если $\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}} > -0.08$), $\sim 56\%$ ($\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}} > 0$) и $\sim 59\%$ ($\Delta(\text{НВР})_{\text{cutoff}} > 0.08$), точность метода intНВР выше 76%. Несмотря на высочайшую специфичность метода intНВР (100% для исследуемой группы коформеров), его чувствительность равна чувствительности метода НВР с граничными условиями $\Delta\text{НВР} > 0$ и ниже значения чувствительности метода НВР с граничными условиями $\Delta\text{НВР} > -0.08$.

Следует также отметить, что для 3 из 8 систем, характеризующихся значениями $\Delta_{\text{intНВР}}$, близкими к 0, известны только сольватированные формы многокомпонентных кристаллов. Вполне вероятно, что отсутствие центров водородных связей в этих системах компенсируется молекулами растворителя. Важно учитывать, что значительная вероятность образования внутримолекулярных водородных связей негативно влияет на чувствительность метода intНВР . Это обусловлено уменьшением акцепторной способности соответствующих групп при их участии в межмолекулярных взаимодействиях.

3.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 3

Данная глава содержит систематическое исследование недостатков существующих экспериментальных и расчетных методов скрининга многокомпонентных кристаллических систем с последующим предложением путей их оптимизации. На примере конкретных исследований продемонстрированы ключевые аспекты, влияющие на успешность скрининга, и предложены методы для их преодоления.

На основе анализа 49 сокристаллов предложен новый критерий применимости метода ДСК скрининга. Установлено, что для систем с разницей температур плавления компонентов менее 50 °С результаты ДСК скрининга могут быть неоднозначными, что требует дополнительного подтверждения с использованием альтернативных методов, таких как термическая микроскопия. Этот подход позволяет визуализировать процессы зародышеобразования и роста новых фаз, что значительно повышает информативность метода.

На примере сокристалла ацетазоламида с 4-аминобензойной кислотой показано, что использование комбинированных методов позволяет нивелировать ограничения отдельных экспериментальных подходов. Это особенно важно для систем, где образование сокристаллов зависит от условий проведения эксперимента, таких как выбор растворителя и продолжительность механохимической обработки. Комбинирование методов позволяет повысить скорость и эффективность поиска новых

фармацевтических сокристаллов, исключая необходимость длительных и трудоемких экспериментов.

В результате комбинированного применения различных методов скрининга (ДСК, термомикроскопия, LAG) обнаружено восемь новых многокомпонентных кристаллов на основе производных хинолона с тирамином. Показано, что ДСК является эффективным методом для скрининга даже термически нестабильных соединений. Кроме того, термические методы (как, например, сублимация) могут использоваться не только для скрининга, но и для получения новых полиморфных форм, которые не образуются в присутствии растворителя.

Предложен новый виртуальный метод скрининга сокристаллов на основе оценки интегральной склонности образования водородных связей. На примере 34 многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина проведена апробация и оценка эффективности нового подхода. Показано, что для сокристаллов нитрофурантоина с производными пиридина этот метод показывает более высокую точность и специфичность по сравнению с альтернативными подходами виртуального скрининга. Преимуществом метода является отсутствие подбора граничных условий, учет образования внутримолекулярных водородных связей, высокая селективность метода, существенное снижение расчетного времени на этапе скрининга многокомпонентных кристаллов.

Результаты, представленные в данной главе, демонстрируют важность комплексного подхода к скринингу многокомпонентных кристаллов. Использование комбинированных методов, как экспериментальных, так и виртуальных, позволяет не только повысить эффективность поиска новых форм, но и расширить понимание факторов, влияющих на их образование. Предложенные подходы и методы могут быть успешно применены для разработки новых фармацевтических препаратов с улучшенными физико-химическими свойствами.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНЫХ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА ОБРАЗОВАНИЕ И УПАКОВКУ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ

В 2007 году Кристер Аакерой с соавторами на примере анализа 230 структур многокомпонентных кристаллов показал, что метод сокристаллизации имеет ряд преимуществ с точки зрения предсказуемости дизайна, по сравнению с солями [468]. Соли чаще всего кристаллизуются в виде сольватов/гидратов или с неожиданной стехиометрией двух компонентов (Таблица 4.1). Авторами было выдвинуто утверждение, что для повышения вероятности получения гетеромерного органического твердого соединения без неожиданного стехиометрического состава и без нежелательных сольватов/гидратов (с целью улучшения/контроля определенных физических свойств), следует подбирать коформеры, которые будут образовывать с активным фармацевтическим ингредиентом сокристалл, а не соль. Среди явных преимуществ изученных сокристаллов особо отмечается их высокая предсказуемость в отношении формирования кристаллических структур.

Таблица 4.1 – Разнообразие полученных многокомпонентных кристаллов (100 сокристаллов и 130 солей) с производными пиридина и бензойной кислоты [468]

	сокристаллы	соли
Сольваты	5	19
Неожиданная стехиометрия двух компонентов	1	14
Неожиданный состав кристаллической структуры (суммарно)	6	33

Изучению структурных особенностей образования сокристаллов до сих пор уделяется огромное внимание ученых. Важную роль при выборе коформеров для сокристаллов играют комплементарность функциональных групп, форма и размер [249, 469, 470]. Например, при сокристаллизации кислот и амидов гомосинтоны между соответственно $-\text{COOH}$ (кислотной) и $-\text{CONH}_2$ (амидной) функциональными группами замещаются на кислотно-амидный гетеросинтон [425, 471]. Действительно, анализ 70 сокристаллов одного из самых популярных коформеров – парааминобензойной кислоты показал, что в 74% случаях известных сокристаллов с РАВА происходит разрыв карбоксильного димера. Сохраняется он, лишь в сокристаллах с нитропроизводными, где основным гетеросинтоном является $\text{N-H}\cdots\text{O}$ водородная связь с аминогруппой пара-аминобензойной кислотой (Схема 4.1., тип I) [423]. Наиболее часто встречающиеся в

литературе кислотно-пиридиновые (Схема 4.1., тип II) и кислотно-амидные (Схема 4.1., тип III) гетеросинтоны, появляются в 24 и 18% случаев, соответственно. Четвертый тип водородного связывания парааминобензойной кислоты с коформерами, систематически встречающийся в сокристаллах, это два гетеросинтона типа O-H (acid)...O (hydroxyl) и N-H (amine)...O через аминогруппу молекулы. (Схема 4.1., тип IV)

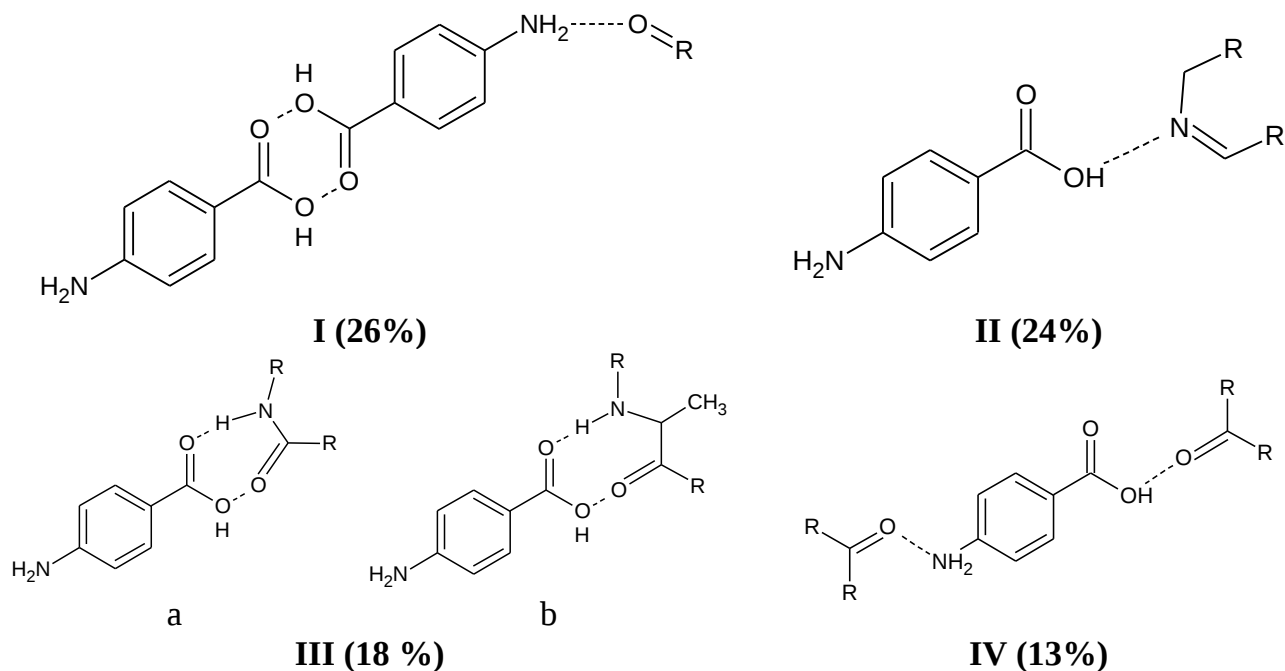


Схема 4.1 – Обзор типов супрамолекулярных синтонов, встречающихся в многокомпонентных кристаллах с парааминобензойной кислотой

Следует отметить, что синтонный подход плохо работает для систем, в молекулах коформеров которых присутствует несколько видов функциональных групп с конкурирующими донорами и акцепторами водородных связей [472]. В таких случаях особенно важную роль в дизайне сокристаллов играют (наряду с водородными связями) более слабые нековалентные взаимодействия (C-H...O контакты и π - π стэкинг), за счет которых и происходит упаковка молекул в кристаллической решетке. Как было продемонстрировано в предыдущем разделе при анализе данных виртуального скрининга, существует значительное расхождение между теоретическими предсказаниями и экспериментальными результатами. В частности, водородные связи, которые согласно расчетным данным, должны были быть наиболее устойчивыми и вероятными, зачастую не формируются в реальных многокомпонентных кристаллических структурах. Это несоответствие между прогнозируемыми и наблюдаемыми межмолекулярными взаимодействиями указывает на необходимость учета дополнительных факторов при моделировании кристаллических структур.

Интересно проанализировать влияние соотношения доноров/акцепторов, а также вторичных нековалентных взаимодействий на образование многокомпонентных кристаллов. Причем в качестве первичных взаимодействий, определяющих образование сокристаллов, рассматриваются водородные связи, реализуемые в гетеросинтонах. Тогда как под вторичными взаимодействиями подразумеваются все остальные типы водородных связей, а также π - π взаимодействия, ван-дер-ваальсовы силы и диполь-дипольные взаимодействия.

4.1. Влияние соотношения доноров и акцепторов водородных связей коформеров на архитектуру кристаллического строения многокомпонентных кристаллов

В 2010-х годах группа индийских исследователей провела масштабное исследование синтонной модульности в многокомпонентных кристаллических системах [473-476]. В серии публикаций они детально проанализировали закономерности формирования водородных связей и супрамолекулярных мотивов в сокристаллах, образованных производными бензамида и различными дикарбоновыми кислотами. Дикарбоновые кислоты являются одними из наиболее популярных коформеров для получения фармацевтических солей и сокристаллов с целью улучшения параметров растворения [349, 359, 363, 477-480]. Авторы предположили, что можно ввести дикарбоновую кислоту между молекулами производных бензамида, связанных амидным гомосинтоном, для реализации однокомпонентной кристаллической упаковки дифенола. Действительно, данная стратегия дизайна позволила использовать модульность синтонов для получения серии сокристаллов пара производных бензамида с дикарбоновыми кислотами в стехиометрическом соотношении 2:1 (Рисунок 4.1).

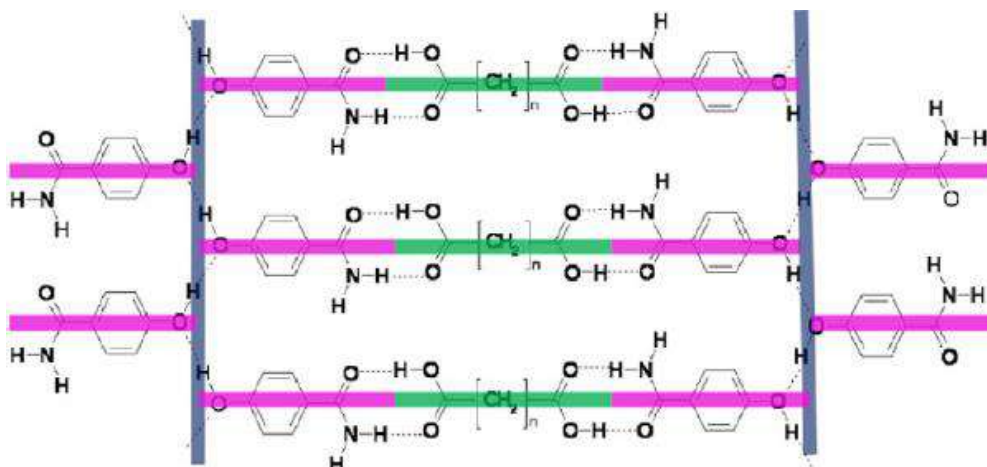


Рисунок 4.1 – Модульность синтонов, реализуемая в сокристаллах 4-гидроксibenзамида с дикарбоновыми кислотами [473].

Модульный принцип топологии сетей водородных связей — это концепция в кристаллохимии и супрамолекулярной химии, согласно которой сложные трёхмерные структуры (например, кристаллы или сокристаллы) формируются за счёт комбинации повторяющихся «строительных блоков» — синтонов. Эти синтоны представляют собой устойчивые фрагменты молекулярных взаимодействий, в первую очередь водородных связей, которые выступают ключевыми элементами в организации сетки. Модульность позволяет прогнозировать, как изменение одного элемента (например, дисбаланс доноров/акцепторов) повлияет на всю структуру. Управляя синтонной модульностью, можно целенаправленно создавать материалы с заданными свойствами (например, пористостью, механической стабильностью), что важно для фармацевтики, катализа, сенсоров.

Для того чтобы проверить, каким образом дополнительный донор водородной связи в молекуле бензамида повлияет на упаковку молекул в сокристалле с дикарбоновыми кислотами, в настоящей работе исследована группа сокристаллов дикарбоновых кислот с 4-аминобензамидом [481]. Химические структуры производных бензамида и коформеров показаны на рисунке 4.2.

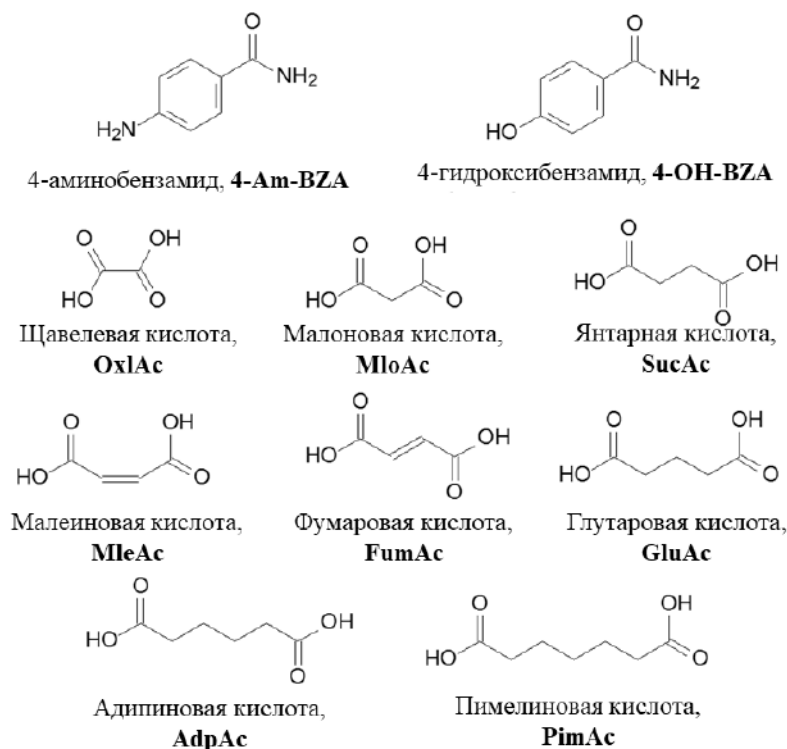


Рисунок 4.2 – Структуры соединений, использованных в данном исследовании.

4-Аминобензамид является слабым основанием (pK_a 3.4). Дикарбоновые кислоты представляют собой класс соединений, которые демонстрируют широкий диапазон значений pK_a [482]. В таблице 4.2 приведены значения pK_a и ΔpK_a для систем 4-Am-BZA с дикарбоновыми кислотами. Обнаружено, что разница между значением pK_a для 4-Am-

BZA и первой константой ионизации щавелевой, малоновой, янтарной, малеиновой, фумаровой и глутаровой кислот находится в пределах диапазона (-1, 4). Но, анализируя разницу между pK_a 4-Am-BZA и второй константой ионизации коформеров, обнаружено, что только система 4-Am-BZA и щавелевой кислоты остается в той же промежуточной зоне, в которой природу молекулярного комплекса трудно предсказать. Во всех остальных случаях значения ΔpK_a предполагают, что системы 4-Am-BZA с соответствующей кислотой приводят к образованию сокристаллов ($\Delta pK_a < -1$). Рентгенофазовый анализ поликристаллов использовался в качестве основного аналитического метода для идентификации новых твердых форм 4-Am-BZA с дикарбоновыми кислотами. В результате скрининга методом LAG получено семь новых твердых форм со всеми коформерами, кроме адипиновой кислоты.

Таблица 4.2 – ΔpK_a значения систем 4-Am-BZA с дикарбоновыми кислотами

Соединение	$pK_a(\text{base})$	$pK_a(\text{acid})$	ΔpK_a	PXRD	Природа многокомпонентного кристалла
4-Am-BZA	3.4				
OxIAc		1.23, 4.19	2.17, -0.79	+	соль/гидрат соли
MloAc		2.83, 5.69	0.57, -2.29	+	сокристалл
SucAc		4.19, 5.48	-0.79, -2.08	+	сокристалл
MleAc		1.93, 6.58	1.47, -3.18	+	сокристалл
FumAc		3.03, 4.54	0.37, -1.14	+	сокристалл
GluAc		4.34, 5.42	-0.94, -2.02	+	-
AdpAc		4.42, 5.41	-1.02, -2.01	-	-
PimAc		4.48, 5.42	-1.08, -2.02	+	сокристалл

Природа многокомпонентных кристаллов определена в результате рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Условия получения монокристаллов подобраны для шести новых многокомпонентных кристаллов. Любые попытки получить монокристалл сокристалла 4-Am-BZA с глутаровой кислотой путем кристаллизации привели к получению монокристаллов определенного индивидуального компонента. Следует отметить, что природа многокомпонентных кристаллов соответствует правилу ΔpK_a . Соль 4-аминобензамида образуется только со щавелевой кислотой, в остальных случаях образуются сокристаллы.

Результаты рентгеноструктурного анализа представлены в таблице П2 (приложение 2). Пластинчатые кристаллы 4-аминобензамида, выращенные из ацетона, имеют моноклинную сингонию (пространственная группа $P2_1$) с одной молекулой 4-Am-BZA в асимметричной единице. Амидная функциональная группа 4-Am-BZA участвует в образовании тримера с $R_3^2(8)$ кольцевым мотивом, в реализации которого

задействованы N1-H11(*син*-ориентированные)···O1 и N1-H12(*анти*-ориентированные)···O1 (2.02 Å и 2.52 Å, соответственно) водородные связи. С другой стороны, аминогруппа образует водородную связь N2-H21···N2 (2.25 Å), которая формирует бесконечную зигзагообразную цепь C(2) вдоль оси b (Рисунок 4.3). Образующиеся таким образом водородносвязанные плоскости связаны с соседними плоскостями через N2-H22(амино)···O1(амид) (2.16 Å) водородную связь. Следует отметить, что аминогруппа 4-аминобензамида участвует в образовании водородных связей в качестве, как донора, так и акцептора.

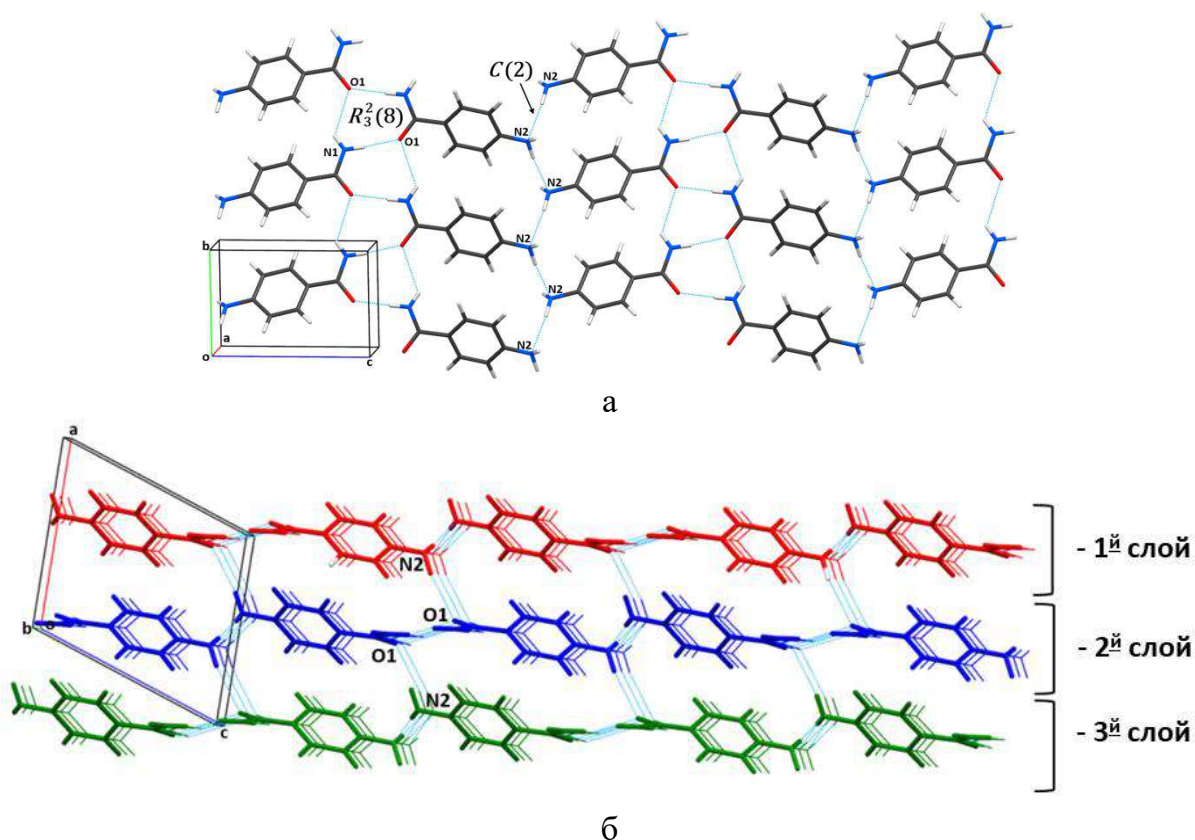


Рисунок 4.3 – (а) 2D и (б) 3D упаковка молекул 4-аминобензамида.

В целом, упаковка молекул 4-Am-BZA аналогична упаковке молекул 4-гидроксибензамида (рефкод VIDMAX02 [473]). Методом XPac [483, 484] проведена количественная оценка изоструктурности упаковки молекул 4-Am-BZA и 4-OH-BZA в кристаллических структурах. XPac анализ показал, что для данных производных бензамида наблюдается трехмерная изоструктурность упаковки молекул (Рисунок 4.4). Несмотря на изоструктурность упаковки молекул гидрокси- и аминопроизводных бензамида, образующиеся соли и сокристаллы 4-аминобензамида сильно отличаются по структуре сеток водородных связей от сокристаллов 4-гидроксибензамида. Для большинства полученных многокомпонентных кристаллов не реализуется принцип модульности синтонов.

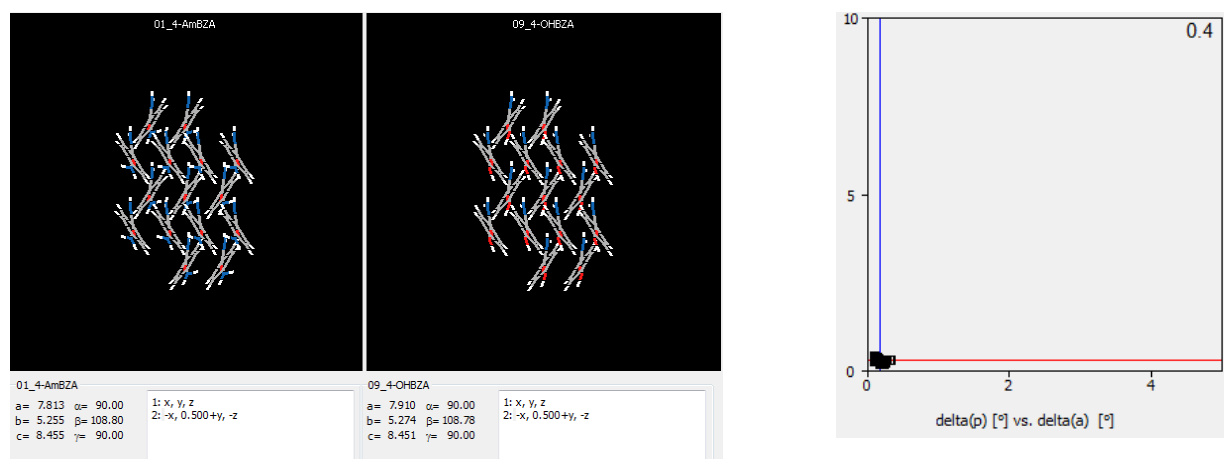
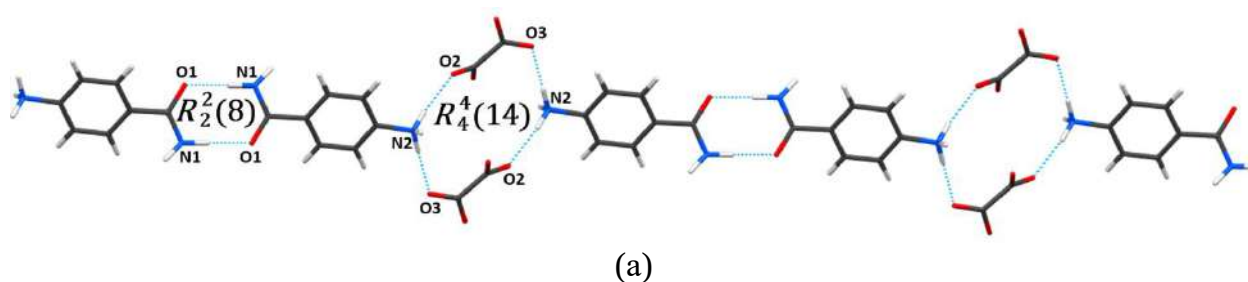


Рисунок 4.4 – 3D супрамолекулярные конструкторы 4-Ам-ВЗА и 4-ОН-ВЗА, определенные методом ХРас анализа и график зависимости межплоскостного углового отклонения (δp) от углового отклонения (δa) с индексом неподобия 0.4.

В процессе образования соли ([4-Ам-ВЗА+ОхlAc] (2:1)), протон карбоксильной группы переходит к аминогруппе 4-аминобензамида. Молекула щавелевой кислоты принимает скрученной конформацию (двугранный угол между плоскостями карбоксильных групп составляет 33.9°). Катионы 4-Ам-ВЗА⁺ образуют димер посредством амидного гомосинтона (N1-H11...O1) с топологией $R_2^2(8)$ (Рисунок 4.5 (а)). Соседние димеры связаны друг с другом через дианионы щавелевой кислоты, образуют тетрамеры посредством N2⁺-H21...O3⁻ и N2⁺-H23...O2⁻ водородных связей ($R_4^4(14)$). Тетрамеры формируют бесконечные 1D цепочки. Эти цепочки располагаются параллельно двух кристаллографическим плоскостям, угол пересечения которых около 90° . Перпендикулярно расположенные цепочки связаны друг с другом через N1-H12...O1 ($R_6^4(16)$) водородные связи между молекулами 4-Ам-ВЗА и через водородные связи N2⁺-H21...O3⁻ и N2⁺-H23...O2⁻ ($R_4^4(14)$) между тетрамерами соседних цепочек (Рисунок 4.5 (б)).



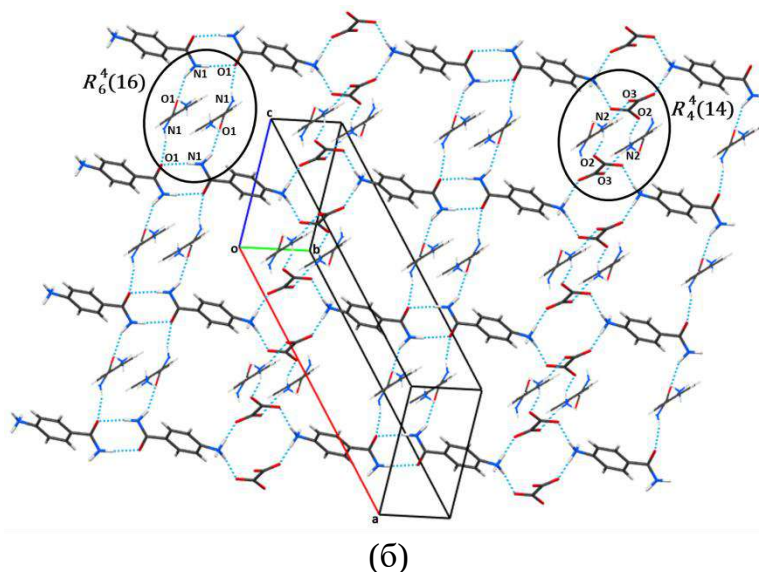
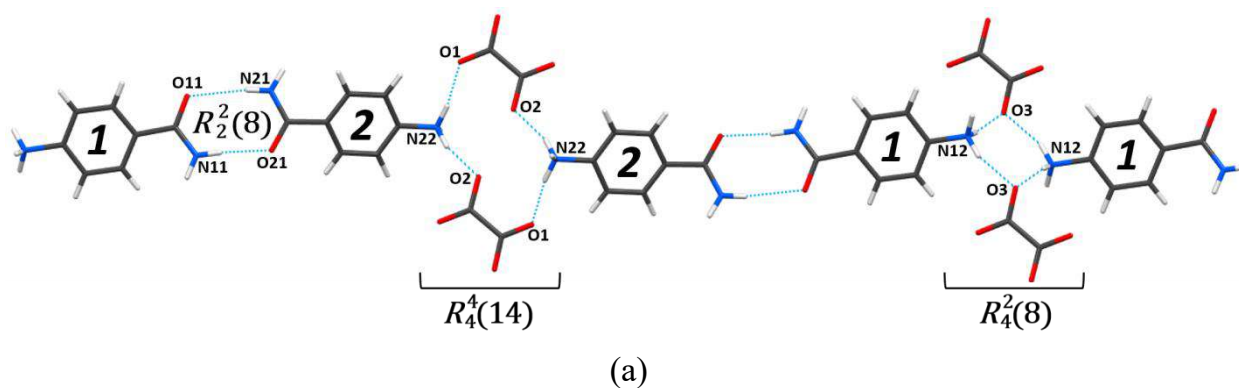
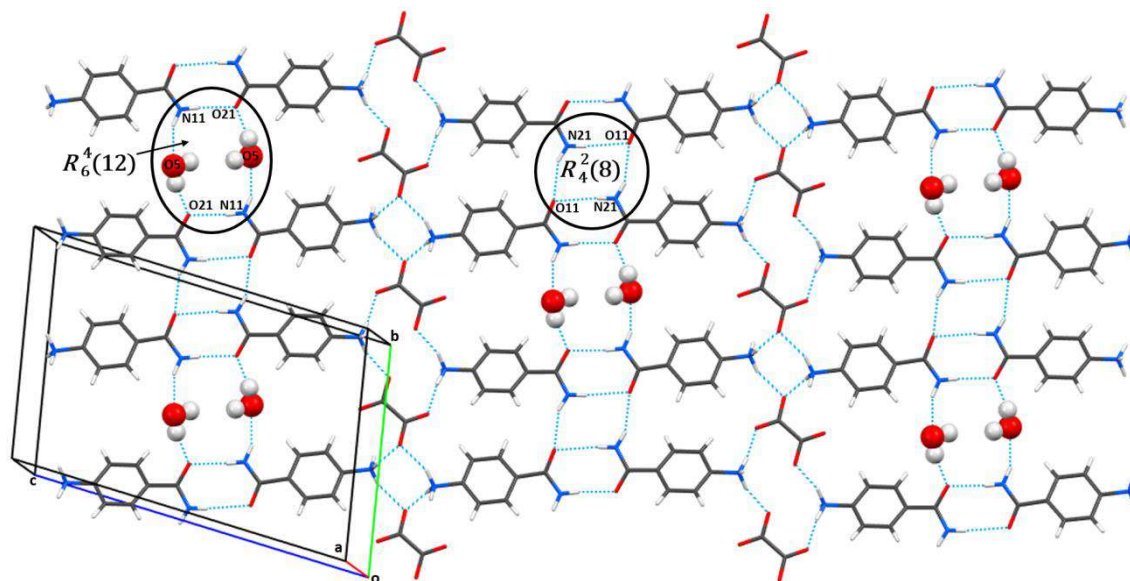


Рисунок 4.5 – Кристаллическая структура соли $[4\text{-Am-BZA}+\text{OxIAc}]$ (2:1) (2) (a) 1D цепь (b) 2D структура, показывающая пересечение 1D цепей.

Гидрат оксалата 4-аминобензамида ($[4\text{-Am-BZA}+\text{OxIAc}+\text{H}_2\text{O}]$ (2:1:1)) кристаллизуется в триклинной сингонии с пространственной группой $P-1$. Асимметрическая единица содержит 2 катиона 4-Am-BZA, один дианион OxIAc и одну молекулу воды. В отличие от негидратированной соли, молекула щавелевой кислоты принимает конформацию близкую к плоской (двугранный угол между плоскостями карбоксильных групп составляет 4.6°). В кристаллической структуре гидрата соли кристаллографически различные катионы 4-Am-BZA^+ участвуют в образовании амидного гомосинтона ($R_2^2(8)$) с участием водородных связей $\text{N11-H11a}\dots\text{O21}$ и $\text{N21-H21a}\dots\text{O11}$ (Рисунок 4.6). Соседние димеры 4-аминобензамида образуют тетрамеры различного типа ($R_4^4(14)$ и $R_4^2(8)$) за счет коротких водородных связей ($\text{N22}^+-\text{H22b}\dots\text{O1}^-$ ($1.78 \text{ \AA}$), $\text{N22}^+-\text{H22c}\dots\text{O2}^-$ ($1.80 \text{ \AA}$), $\text{N12}^+-\text{H12a}\dots\text{O3}^-$ ($1.93 \text{ \AA}$) и $\text{N12}^+-\text{H12c}\dots\text{O3}^-$ ($1.93 \text{ \AA}$)) с дианионами щавелевой кислоты. Чередование этих двух типов тетрамеров образуют бесконечную 1D цепь (Рисунок 4.6 (a)). Соседние цепочки связаны за счет водородных связей с молекулами воды ($R_6^4(12)$) и между амидными функциональными группами димеров 4-аминобензамида ($R_4^2(8)$) (Рисунок 4.6 (б)).

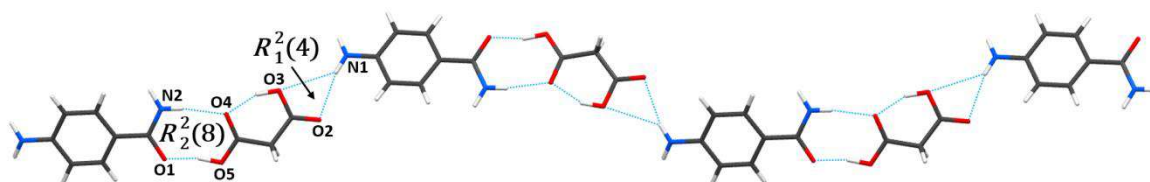




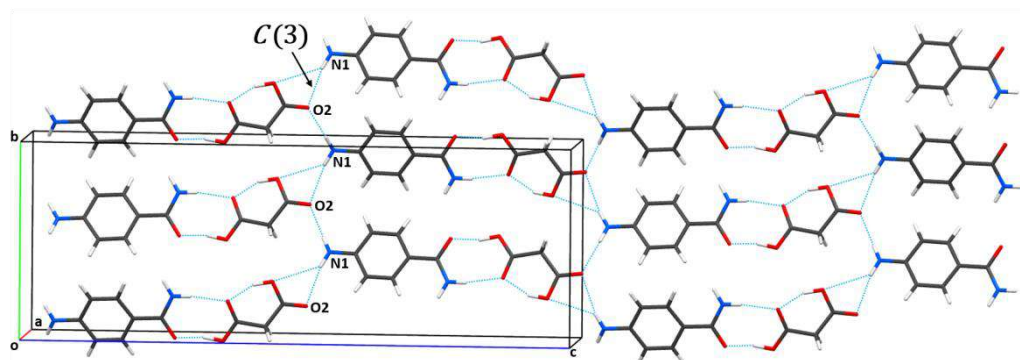
(б)

Рисунок 4.6 – Кристаллическая структура гидрата соли [4-Am-BZA+OxAc+H₂O] (2:1:1) (3) (а) 1D цепь и (б) 2D структура.

Сокристалл 4-аминобензамида с малоновой кислотой [4-Am-BZA+MloAc] (1:1) кристаллизуется в орторомбической сингонии, относясь к пространственной группе $Pbca$. В асимметричной ячейке содержится по одной молекуле каждого компонента. Важной особенностью данной структуры является наличие внутримолекулярной водородной связи в молекуле малоновой кислоты, что существенно влияет на характер межмолекулярных взаимодействий. В результате чего кислотно-амидный гетеросинтон ($R_2^2(8)$) образуется только с одной молекулой 4-аминобензамида, формируя дискретные гетеродимеры. Эти структурные единицы далее соединяются между собой посредством бифуркатных водородных связей ($R_1^2(4)$), образуя протяженные одномерные супрамолекулярные цепи, ориентированные вдоль кристаллографической оси c (Рисунок 4.7 (а)). Водородно-связанные цепочки контактируют друг с другом посредством зигзагообразного цепочечного мотива $C(3)$ водородной связи $N1-H11...O2$ (Рисунок 4.7 (б)). Такая организация межмолекулярных контактов приводит к образованию двумерных слоистых структур, распространяющихся в кристаллической решетке.



(а)



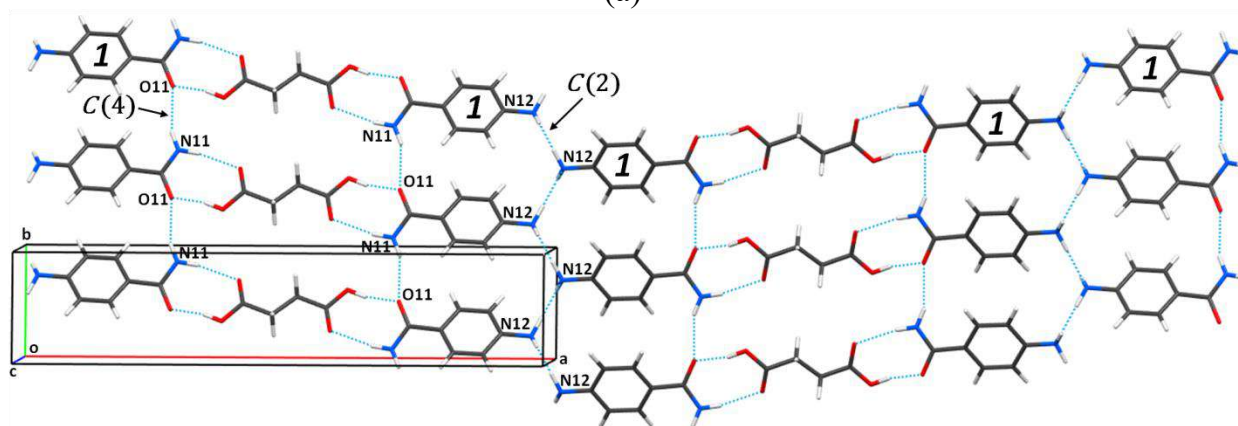
(б)

Рисунок 4.7 – Кристаллическая структура сокристалла [4-Am-BZA+MloAc] (1:1) (4)
(а) 1D цепь (б) 2D структура.

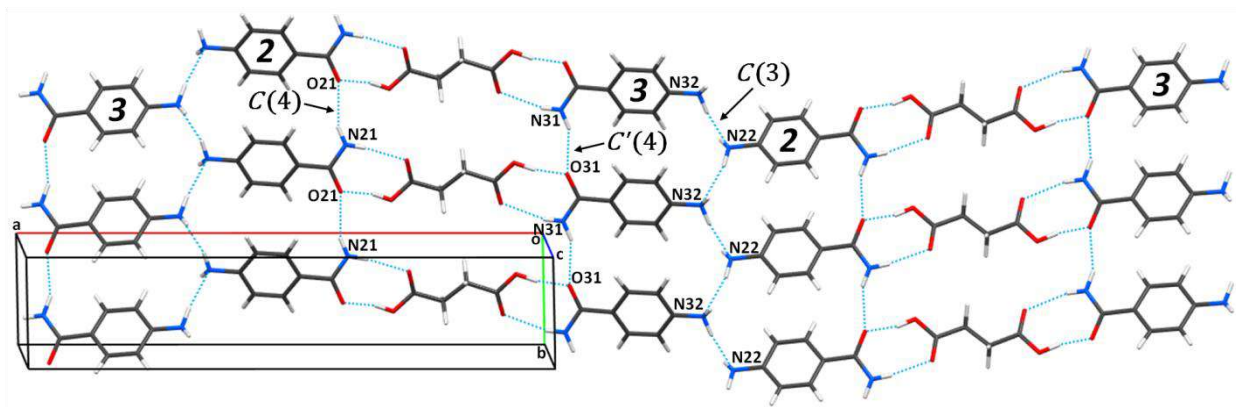
Принцип дизайна сокристалла [4-Am-BZA+SucAc] (2:1) заключается в образовании трехкомпонентных супрамолекулярных единиц «основание-кислота-основание» с центром инверсии в центре молекулы янтарной кислоты. Поскольку в асимметричной единице находятся три кристаллографически различные молекулы 4-аминобензамида, в кристаллической структуре сокристалла присутствуют два типа трехкомпонентных супрамолекулярных аддуктов, связанных кислотно-амидными гетеросинтонами (Рисунок 4.8 (а)). Первый тип тримера образуется из двух кристаллографически идентичных молекул 4-аминобензамида. Во второй конформации молекул 4-аминобензамида отличаются. Тримеры самособираются в двумерную неплоскую структуру за счет образования водородных связей (C(4), C'(4) и C(3)) (Рисунок 4.8 (б, в)).



(а)



(б)



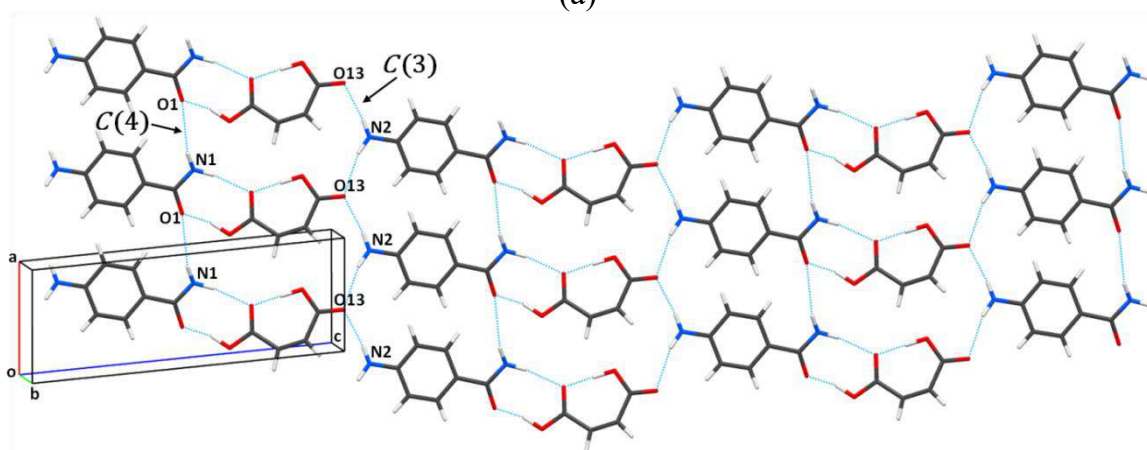
(b)

Рисунок 4.8 – Кристаллическая структура сокристалла [4-Am-BZA+SucAc] (2:1) (5) (a) типы трехкомпонентных супрамолекулярных единиц; 2D-структуры сокристалла 5, состоящие из кристаллографически (б) одинаковых и (в) разных молекул 4-Am-BZA.

Подобно малоновой кислоте, в молекуле малеиновой кислоты в сокристалле [4-Am-BZA+MleAc] (1:1) реализуется внутримолекулярная водородная связь ($S(7)$). Это структурное сходство приводит к формированию аналогичной молекулярной упаковки, наблюдаемой в сокристалле с малоновой кислотой. В сокристалле молекулы образуют цепочечную структуру, состоящую из димеров, стабилизированных кислотно-амидными гетеросинтонами ($R_2^2(8)$) (Рисунок 4.9 (a)). Эти двухкомпонентные структурные единицы соединяются между собой посредством водородной связи N2-H21...O13, возникающей между аминогруппой 4-Am-BZA и карбонильным атомом кислорода MleAc, что соответствует мотиву C(3).



(a)



(b)

Рисунок 4.9 – Кристаллическая структура сокристалла [4-Am-BZA+MleAc] (1:1) (6) (a) 1D цепь (б) 2D структура.

Соседние цепочки объединяются в трехмерную структуру благодаря образованию дополнительных водородных связей $N1-H2...O1$ между молекулами 4-Am-BZA, формирующих характерный $C(4)$ мотив (рисунок 4.9 (б)), что в совокупности обеспечивает устойчивость кристаллической упаковки.

Фумаровая кислота демонстрирует сходный с янтарной кислотой характер взаимодействия с 4-аминобензамидом, образуя устойчивые кислотно-амидные гетеросинтоны между двумя молекулами азотистого соединения ($R_2^2(8)$) (Рисунок 4.10 (а)). Упаковка этих двух сокристаллов практически идентична. В обоих сокристаллах реализуется обнаруженная Тотхади стратегия синтонной модульности. В сокристалле [4-Am-BZA+FumAc] (2:1) цепочки тримеров связаны через два типа гомосинтонов: между аминогруппами ($N12-H2...N12$, $C(2)$) и амидными группами ($N11-H12...O11$, $C(4)$) 4-аминобензамида (Рисунок 4.10 (б)).

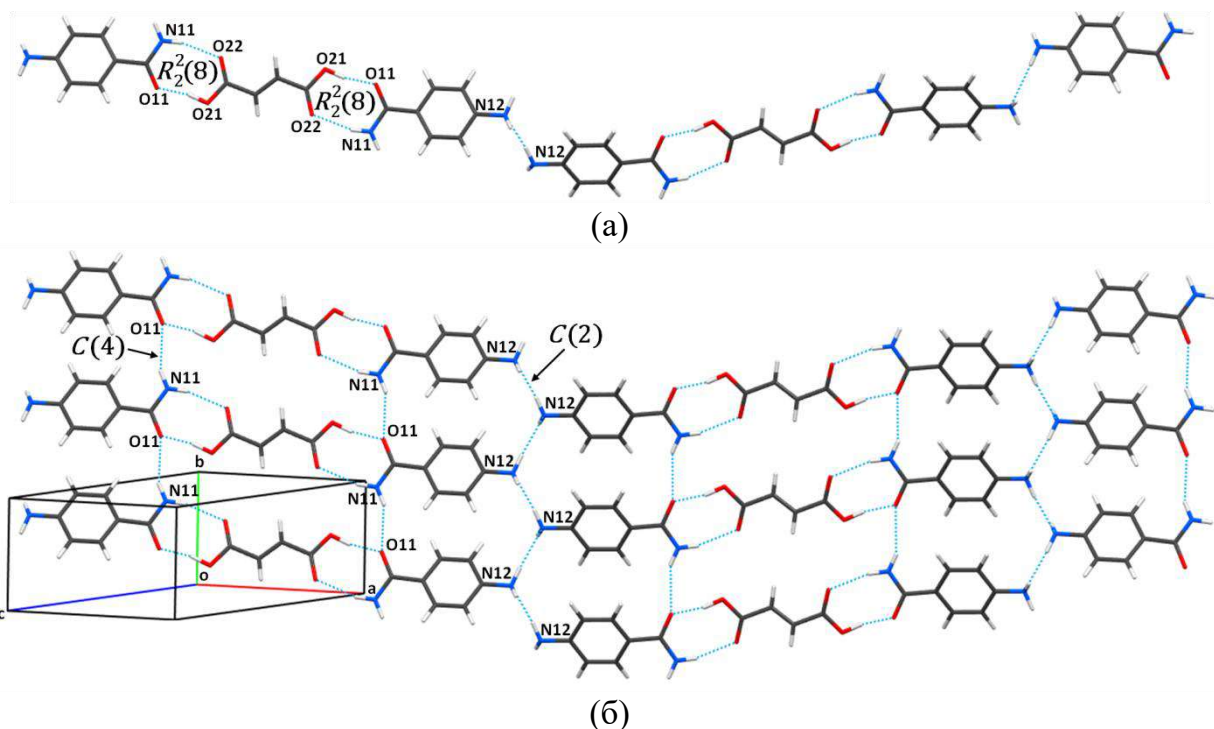


Рисунок 4.10 – Кристаллическая структура сокристалла [4-Am-BZA+FumAc] (2:1) (7) (а) 1D цепь (б) 2D структура.

В сокристалле [4-Am-BZA+PimAc] (1:1) наблюдается характерная одномерная зигзагообразная организация молекул, стабилизированная системой водородных связей. Основным структурным элементом служат повторяющиеся димерные блоки, сформированные кислотно-амидными гетеросинтонами ($R_2^2(8)$) (Рисунок 4.11 (а)). Особенностью данной структуры является соединение соседних димеров через бифуркатные водородные связи ($R_1^2(4)$), что обеспечивает непрерывность цепочки.

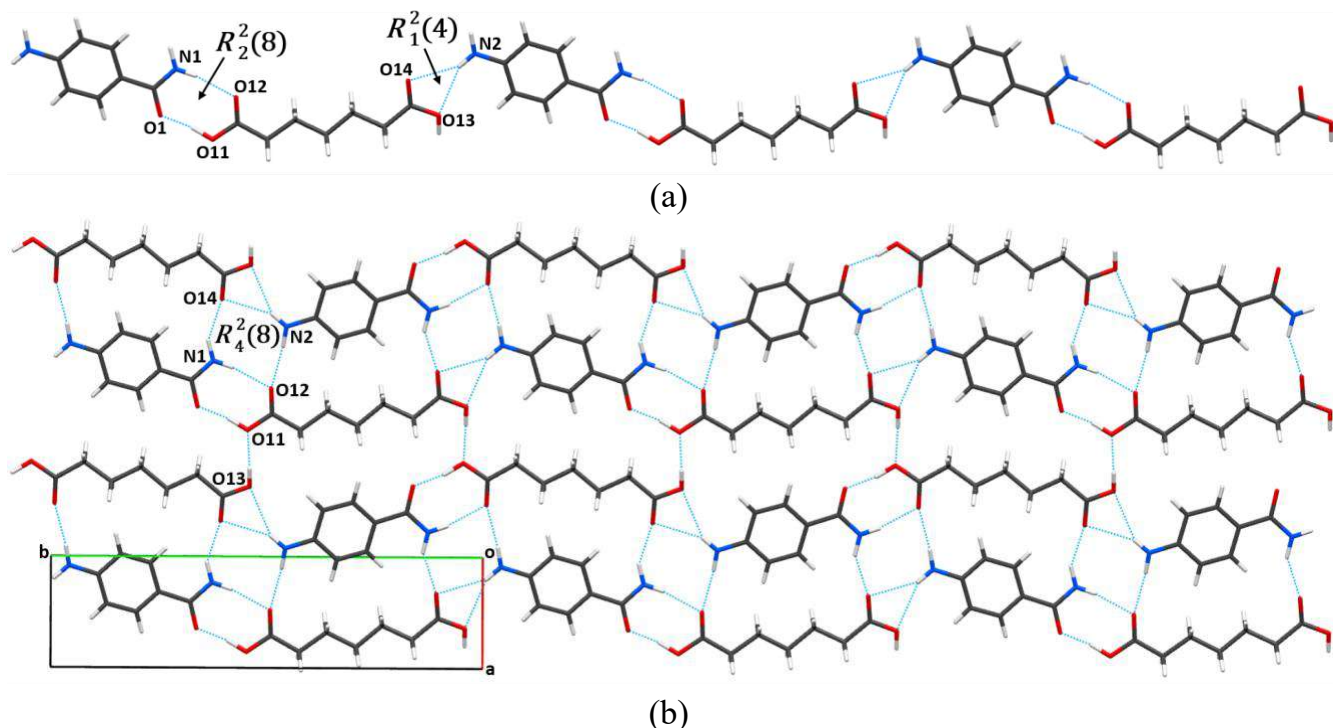


Рисунок 4.11 – Кристаллическая структура сокристалла [4-Am-BZA+PimAc] (1:1) (8)
(a) 1D цепь (б) 2D структура.

На более высоком уровне организации эти линейные ансамбли образуют упорядоченную трехмерную упаковку благодаря образованию альтернативных кольцевых супрамолекулярных мотивов между цепями ($R_4^2(8)$) (Рисунок 4.11 (б)).

В ходе эксперимента получен монокристалл сокристалла 4-гидроксibenзамида с малоновой кислотой ([4-OH-BZA+MloAc] (1:1)), который кристаллизуется в моноклинной сингонии, с пространственной группой $P2_1/n$. Стратегия синтонной модульности для данной системы не выполняется, поскольку, как и в случае с сокристаллом 4-аминобензамида, молекула малоновой кислоты стабилизирована сильной внутримолекулярной водородной связью ($S(6)$) (Рисунок 4.12 (а)). Между молекулами 4-гидроксibenзамида и малоновой кислоты реализуется кислотно-амидный гетеросинтон ($R_2^2(8)$). Эти гетеродимеры связаны друг с другом через $O2-H5 \cdots O13$ водородную связь и, таким образом, формируют бесконечные цепочки. Соседние цепочки димеров идут в двух почти перпендикулярных направлениях и взаимодействуют друг с другом только через молекулы 4-гидроксibenзамида ($N1-H2 \cdots O2$, Рисунок 4.12 (б)). Интересно, что способ упаковки молекул сокристалла в кристаллической решетке аналогичен таковому у сокристалла [4-OH-BZA+MleAc] (1:1), полученного Тотхади ранее [473].

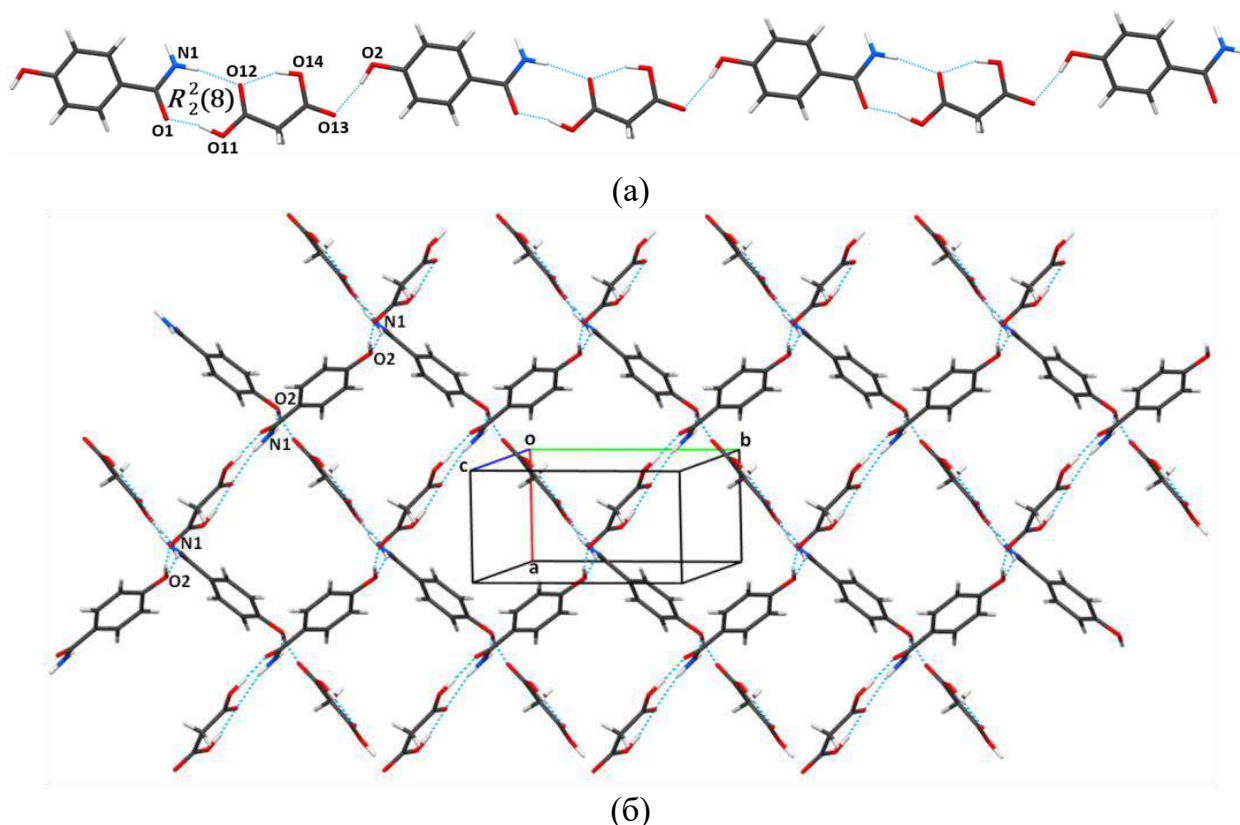
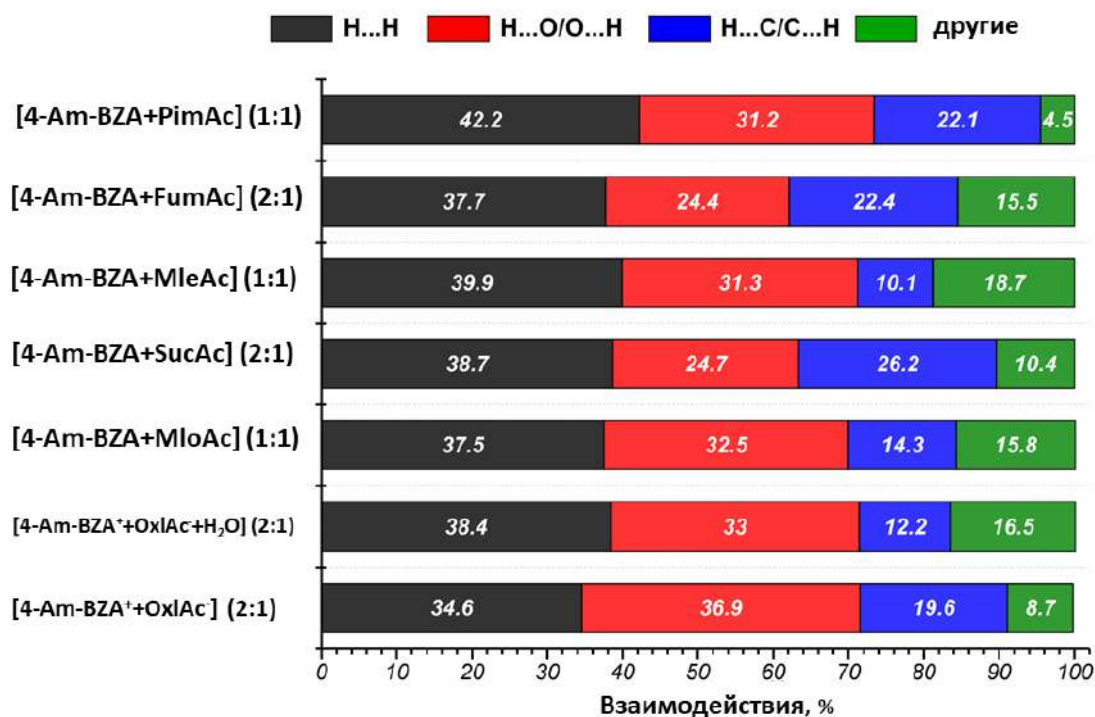


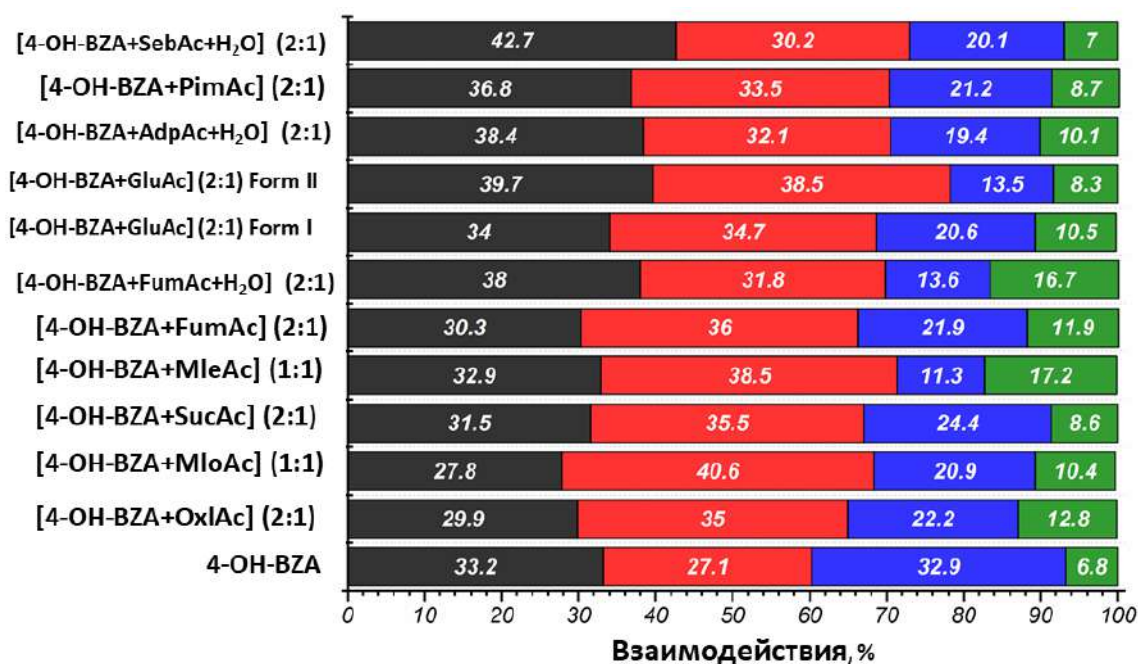
Рисунок 4.12 – Кристаллическая структура сокристалла [4-ОН-BZA+MloAc] (1:1) (9) (а) 1D цепь (б) 3D структура.

Анализ поверхности Хиршфельда является эффективным инструментом для детального исследования межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах [485-488]. Этот метод находит широкое применение в кристаллохимии, позволяя проводить количественную оценку различных типов контактов, стабилизирующих кристаллическую решетку. Особенно ценным данный подход оказывается при сравнительном анализе структурно родственных соединений, включая различные типы многокомпонентных кристаллов - соли, сокристаллы и сольваты, а также при изучении полиморфных модификаций [36, 489-491]. Метод обеспечивает наглядную визуализацию межмолекулярных взаимодействий и позволяет выявлять тонкие различия в упаковке молекул, что делает его незаменимым инструментом для современного кристаллохимического анализа. Любая кристаллическая структура имеет уникальные 3D-поверхность Хиршфельда и 2D-разверстки (fingerprint), что позволяет сделать вывод о природе и типе межмолекулярных взаимодействий в кристалле.

На рисунке 4.13 представлены диаграммы относительных вкладов межмолекулярных взаимодействий 4-Am-BZA или 4-ОН-BZA в многокомпонентных кристаллах.



(а)



(б)

Рисунок 4.13 – Относительные процентные вклады в площадь поверхности Хирифельда для различных межмолекулярных контактов в многокомпонентных кристаллах (а) 4-Am-BZA и (б) 4-OH-BZA.

Основной вклад во всех рассмотренных кристаллических структурах вносят три типа взаимодействий: H...H, H...O/O...H и H...C/C...H, поэтому стабилизация сокристаллов осуществляется преимущественно за счет водородных связей и ван-дер-

ваальсовых взаимодействий. Для всех многокомпонентных кристаллов 4-Am-BZA, за исключением соли [4-Am-BZA+OxIAc] и большинства сокристаллов с 4-ОН-BZA, основной вклад вносят Н...Н-взаимодействия. Следует сказать, что вклад Н...Н-взаимодействий возрастает с увеличением длины алкильной цепи дикарбоновых кислот. Помимо Н...Н взаимодействий, существенный вклад во всех рассмотренных структурах вносят Н...О/О...Н взаимодействия, представленные на 2D графиках в виде двух отдельных пиков (Рисунок 4.14). Обычно пики, характеризующие Н...О/О...Н на 2D-графиках ассиметричны, что указывает на разные типы донорно-акцепторных взаимодействий. Наибольшая асимметрия вкладов Н...О и О...Н наблюдается в солях [4-Am-BZA+OxIAc] и [4-Am-BZA+OxIAc+H₂O], поскольку 4-Am-BZA находится в протонированной форме и действует как донор водородной связи, а не как акцептор (Рисунок 4.14). Третий по величине вклад вносят вклады С...Н/Н...С, которые на двумерных диаграммах показаны крыльями.

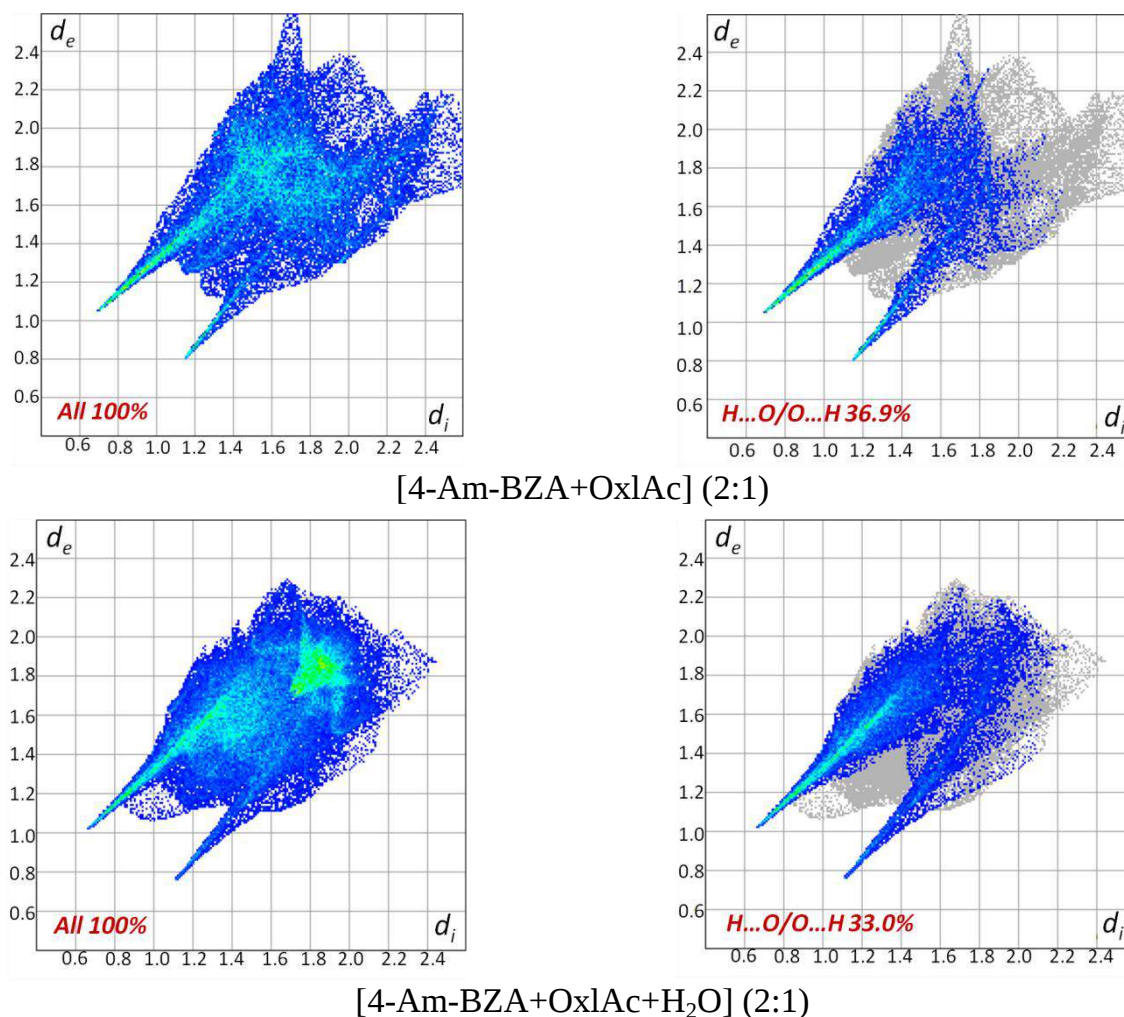


Рисунок 4.14 – Графики 2D-разверток для солей 4-Am-BZA со щавелевой кислотой

Сравнительный анализ межмолекулярных взаимодействий сокристаллов 4-Am-BZA и 4-ОН-BZA показывает, что для сокристаллов с аминокбензамидом вклад

Н...О/О...Н контактов значительно ниже по сравнению с его гидроксильным аналогом. Основная причина этого явления заключается в более высокой энергии водородной связи О-Н(гидроксил)...О по сравнению с N-Н(амино)...О контактом, которая может превосходить даже энергию двух таких водородных контактов [389]. Данное обстоятельство подчеркивает важность учета не только количества, но и химической природы функциональных групп при анализе влияния донорно-акцепторных свойств производных бензамида на кристаллическую упаковку.

Особое значение имеет баланс между донорами и акцепторами водородных связей в потенциальных коформерах. Этот фактор может, как благоприятствовать формированию сокристаллов, так и полностью препятствовать их образованию. Экспериментальные данные свидетельствуют, что вероятность сокристаллизации существенно снижается при уменьшении числа доступных центров (доноров и акцепторов) для образования водородных связей, что значительно осложняет подбор подходящих молекул-коформеров [472]. С целью подтверждения этой гипотезы в изучаемом ряду проанализированы все известные сокристаллы и соли пара-производных бензамида с дикарбоновыми кислотами. В Кембриджской структурной базе данных обнаружено 37 сокристаллов/солей пара- производных BZA [473-476, 492, 493]. Таким образом, общее количество проанализированных сокристаллов и солей, включая сокристаллы аминокбензамида, достигает 45 (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Количество известных сокристаллов / солей производных бензамида с дикарбоновыми кислотами в КБД (версия 5.39 (ноябрь 2017))^a

Соединение	n_{donor}	n_{acceptor}	Общее количество известных сокристаллов/солей с дикарбоновыми кислотами	Количество сокристаллов/солей с дикарбоновыми кислотами с тремя и более компонентами
4-Am-BZA ^b	4	3(2) ^c	7	1
4-OH-BZA ^b	3	3	14 ^d	7
4-Cl-BZA	2	2	3	-
4-Br-BZA	2	2	12 ^d	3
4-Me-BZA	2	2	2	-
4-I-BZA	2	2	1	1
4-NO ₂ -BZA	2	4	6	3
Σ			45	15

^a Были заданы следующие параметры поиска: R-фактор $\leq 0,1$; только монокристаллические структуры; только органические соединения

^b включая полученные в данной работе

^c в водородных связях участвуют только два акцептора

^d включая полиморфные формы сокристаллов

Соотношения количества двухкомпонентных сокристаллов/солей в стехиометрическом соотношении 1:1, 2:1, 4:1 и многокомпонентных сокристаллов (включая сольваты и гидраты) показаны на рисунке 4.15.

Следует сказать, что среди исследованных пара-производных бензамида, только у 4-аминобензамида количество доноров и акцепторов совпадает с количеством акцепторов и доноров дикарбоновых кислот (6 доноров и 6 акцепторов водородных связей в парах 4-аминобензамида с дикарбоновыми кислотами). Однако наблюдается любопытная особенность: именно в структурах солей 4-аминобензамида со щавелевой кислотой ($[4\text{-Am-BZA}+\text{Ox}]\text{Ac}$ и $[4\text{-Am-BZA}+\text{Ox}]\text{Ac}+\text{H}_2\text{O}$) кислотно-амидный гетеросинтон не наблюдается. Данный факт можно объяснить конкуренцией между различными донорными и акцепторными центрами, причем альтернативные варианты образования водородных связей оказываются энергетически более выгодными в этих конкретных кристаллических структурах.

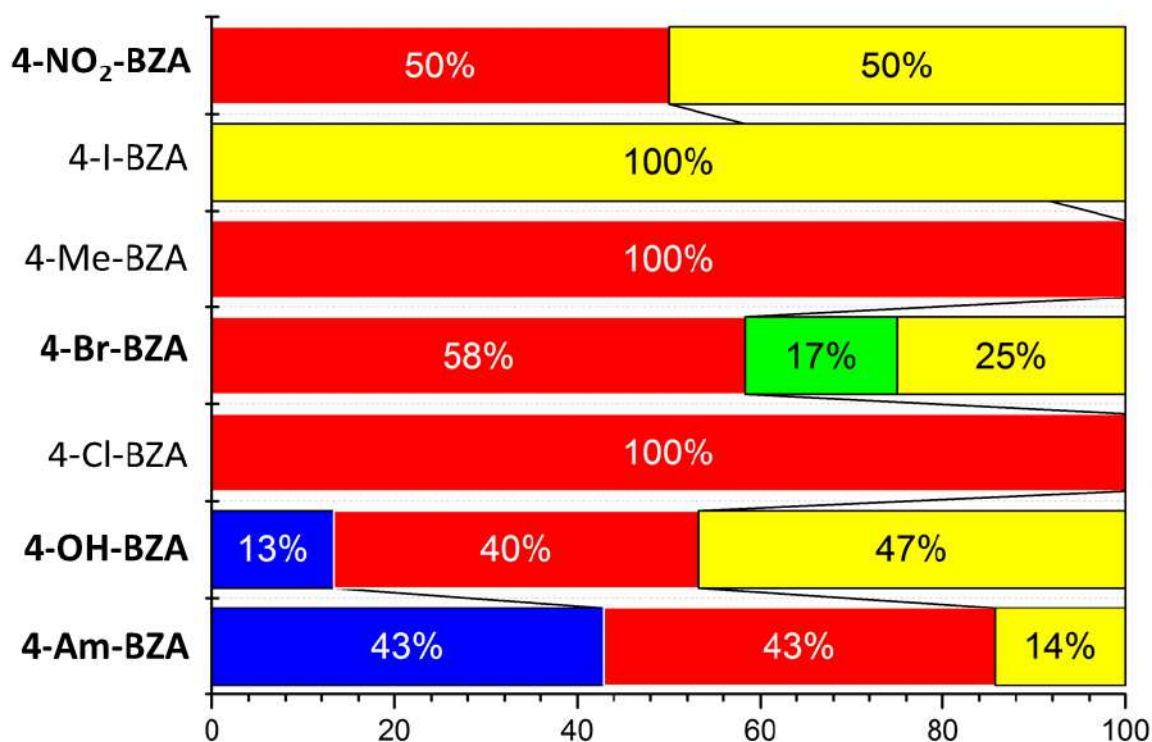


Рисунок 4.15 – Соотношение сокристаллов и солей изученных систем с дикарбоновыми кислотами с различными стехиометрическими соотношениями и числами коформеров (синий цвет - стехиометрия 1:1; красный цвет - стехиометрия 2:1; зеленый цвет - стехиометрия 4:1; желтый цвет - трехкомпонентные сокристаллы и гидраты и сольваты сокристаллов/солей).

Сокристаллы 4-аминобензамида в равной степени образуют системы со стехиометрическим составом 1:1 и 2:1. Сокристаллы 4-гидроксибензамида значительно реже имеют стехиометрию 1:1. Более того, существенно увеличивается вероятность

образования гидратированных форм сокристаллов 4-гидроксибензамида с дикарбоновыми кислотами. Молекула воды выступает в качестве дополнительного донора водородных связей. Молекулы галогенпроизводных бензамида имеют два донора и два акцептора водородных связей, что затрудняет формирование стабильной сетки водородных связей при стехиометрическом составе 1:1. Интересно отметить, что в литературе отсутствуют данные о существовании сокристаллов таких соединений с дикарбоновыми кислотами при соотношении компонентов 1:1. Наиболее типичной для пара-галогенпроизводных бензамида оказалась стехиометрия 2:1, хотя в отдельных случаях, как, например, для 4-бромбензамида с фумаровой и янтарной кислотами, было зафиксировано необычное соотношение 4:1 [474]. Дисбаланс между количеством доноров и акцепторов водородных связей в коформерах не только ограничивает возможности сокристаллизации, но и существенно увеличивает вероятность образования сольватированных форм многокомпонентных кристаллов. Это связано с тем, что молекулы растворителя могут компенсировать недостающие водородные связи, стабилизируя кристаллическую структуру.

Для систематического изучения влияния донорно-акцепторного баланса в несольватированных сокристаллах и солях паразамещенных производных бензамида с дикарбоновыми кислотами на предсказуемость молекулярной упаковки был применен метод ХРас-анализа. Метод ХРас позволяет идентифицировать похожие «супрамолекулярные конструкторы» [484] в кристаллических структурах родственных по структуре молекул (семейств) и количественно описывать их сходство.

Процедура ХРас-анализа для сравнения двух структур I и II, параметры которых были получены из CIF-файла, состоит из следующих шагов [483]:

1. Определяются соответствующие упорядоченные наборы точек, по одному набору для каждой независимой молекулы в структурах I и II. Это делается вручную или автоматически на основе типов атомов и связности, используя шаблонную молекулу.

2. Создается кластер для каждой независимой молекулы в I и II. Кластеры молекул определяются на основе межмолекулярных межатомных расстояний, меньших, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов плюс регулируемый параметр t . По умолчанию значение t составляет $1.5\text{\AA}$. Затем каждый кластер молекул представляется в виде упорядоченного набора точек, полученного путем применения соответствующей операции симметрии.

3. Пара молекул (двойная субъединица) в каждом кластере структуры I сравнивается с каждой двойной субъединицей в каждом кластере структуры II. Все пары

одинаковых двойных субъединиц сохраняются. Следующий шаг необходим только в том случае, если таких пар две или более.

4. Пары двойных субъединиц объединяются в пары тройных субъединиц. Затем устанавливается сходство внутри каждой из этих пар и, в соответствии с полученными результатами, постепенно собирается основа супрамолекулярной конструкции.

5. Если задействована хотя бы одна структура с $Z' < 1$, то может потребоваться объединение первичных элементов. Можно вычислить индекс не подобия X .

Выбранный набор точек для изучаемых соединений включает все тяжелые атомы 4-аминобензамида, не имеющие заместителей в молекулярной структуре (Рисунок 4.16). Для набора данных из 34 исследуемых кристаллических структур рассмотрена матрица из $[34 \times (34 - 1)/2] = 561$ уникальных пар кристаллов и для каждой пары исследован индекс не подобия упаковки X (packing dissimilarity index) и параметр растяжения D . Индекс неподобия – это дескриптор общей ориентационной разницы, которую демонстрируют две молекулярные упаковки, имеет строгий минимум, равный нулю, определяющий идеальное геометрическое сходство, увеличивающийся при возрастании различий между упаковками молекул. Параметр D - это мера общего изменения межмолекулярных расстояний [494].

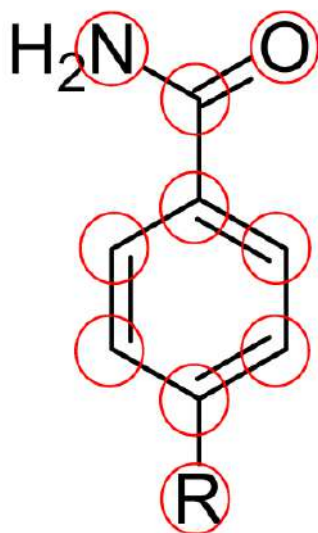


Рисунок 4.16 – Атомы, выбранные в качестве общего набора точек для XPас анализа. ($R = \text{OH-}; \text{NH}_2\text{-}; \text{Br-}; \text{Cl-}; \text{NO}_2\text{-}; \text{CH}_3\text{-}$)

Результаты XPас анализа представлены на схеме 4.2 и на рисунке П1. Смеха 4.2 демонстрирует, что для выбранного ряда сокристаллов, несмотря на наличие в структурах коформеров одних и тех же функциональных групп, особенности взаимного расположения молекул в кристаллических решетках этих многокомпонентных кристаллов существенным образом отличаются. Несмотря на разнообразие образующихся супрамолекулярных конструкторов, лишь в шести случаях наблюдается

трехмерная изоструктурность супрамолекулярных конструкторов (Схема 4.2). При этом один из изоструктурных супрамолекулярных конструкторов, упоминаемый выше в главе, наблюдается в кристаллах индивидуальных соединений 4-аминобензамида и 4-гидроксibenзамида (Рисунок 4.4, Схема 4.2 (1, уровень 3D)). Два изоструктурных супрамолекулярных конструктора обнаружено у многокомпонентных кристаллов amino- и гидроксibenзамидов (схема 4.1 (2 и 3 уровень 3D)) и три - у сокристаллов хлор- и бром-пара производных бензамида с дикарбоновыми кислотами (схема 4.1 (4, 5 и 6, уровень 3D)). Двухкомпонентные системы нитро- и метилпроизводных бензамида с дикарбоновыми кислотами демонстрируют ограниченную способность к образованию изоструктурных ансамблей. Максимальный уровень структурного сходства для данных систем не превышает одномерной (1D) организации.

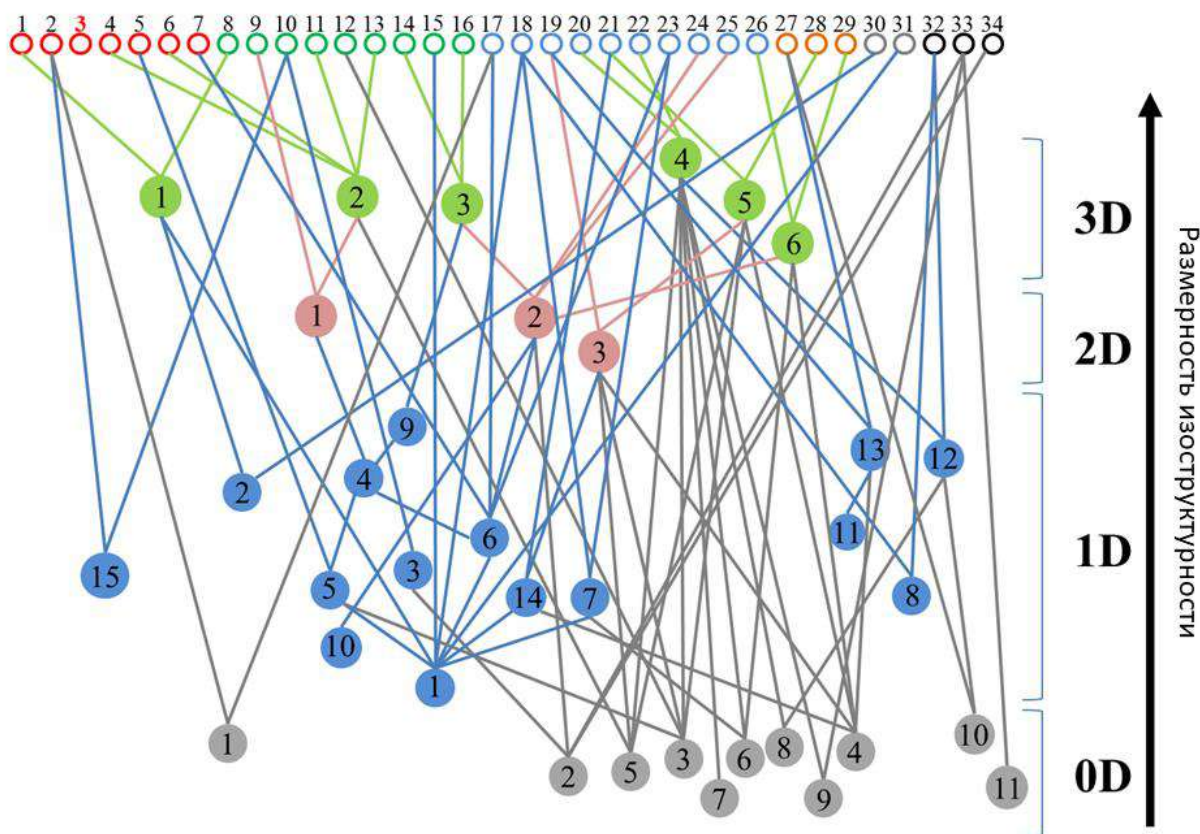


Схема 4.2 – Диаграмма, показывающая структурную связь между 34 паразамещенными производными бензамида с сокристаллами/солями дикарбоновых кислот с установленными кристаллическими структурами. Используемая нумерация соответствует рисунку П1. Некоторые наиболее часто встречающиеся супрамолекулярные конструкторы 0D и 1D уровней приведены на рисунке 4.17.

Анализ индексов неподобия для изоструктурных сокристаллов 4-аминобензамида и 4-гидроксibenзамида с янтарной и фумаровой кислотами демонстрирует следующую закономерность распределения (Рисунок П1):

[4-Am-BZA+SucAc]: $X_{4-6}=8.8$, $X_{4-11}=5.8$, $X_{4-13}=7.4$

[4-Am-BZA+FumAc]: $X_{6-4}=8.8$, $X_{6-11}=6.7$, $X_{6-13}=4.3$

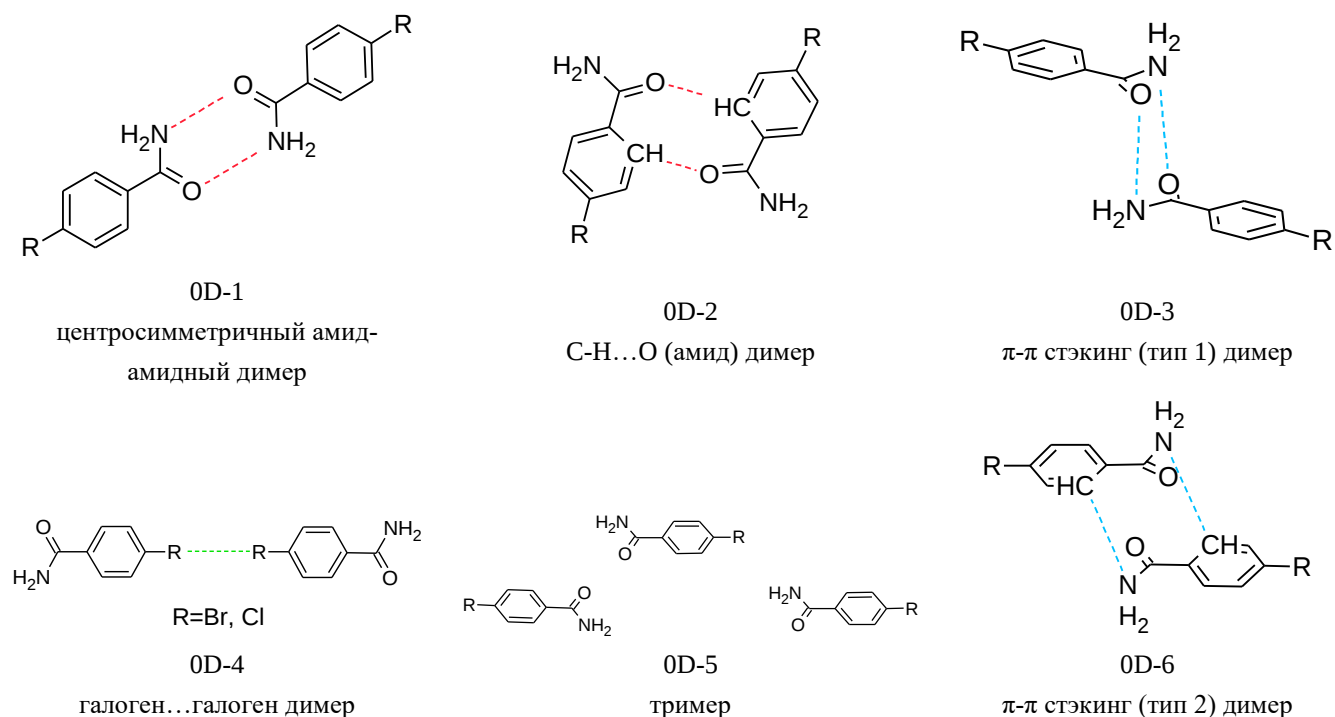
[4-OH-BZA+SucAc]: $X_{11-4}=5.8$, $X_{11-6}=6.7$, $X_{11-13}=3.7$

[4-OH-BZA+FumAc]: $X_{13-4}=7.4$, $X_{13-6}=4.3$, $X_{13-11}=3.7$

Видно, что у сокристаллов аминобензамида среднее значение параметра X больше, относительно сокристаллов гидроксидензамидов для одного и того же коформера. При этом индексы неподобия между сокристаллами хлор- и бром-производных бензамида значительно ниже, чем между сокристаллами как амино-, так и гидроксидензамидов ($X_{20-22}=2$, $X_{21-28}=2.9$, $X_{26-29}=1.1$). Высокая степень изоструктурности объясняется низкой вариативностью способов образования водородных связей с коформерами.

Анализ структурных взаимосвязей супрамолекулярных конструкторов различного уровня подтверждает выдвинутое предположение. Пары изоструктурных сокристаллов галогенпроизводных (4, 5 и 6) образуются преимущественно из конструкторов 0D-уровня, тогда как 3D супрамолекулярные конструкторы, образующиеся в сокристаллах амино- и гидроксидензамидов, сформированы из конструкторов 2D-, 1D- и 0D-конструкторов (Схема 4.1, Рисунок 4.17).

Большинство супрамолекулярных конструкторов 0D уровня, образованы за счет слабых нековалентных взаимодействий (C-H...O контакты, π - π стэкинг и другие). Тогда как супрамолекулярные конструкторы более высокого уровня образованы посредством водородных связей.



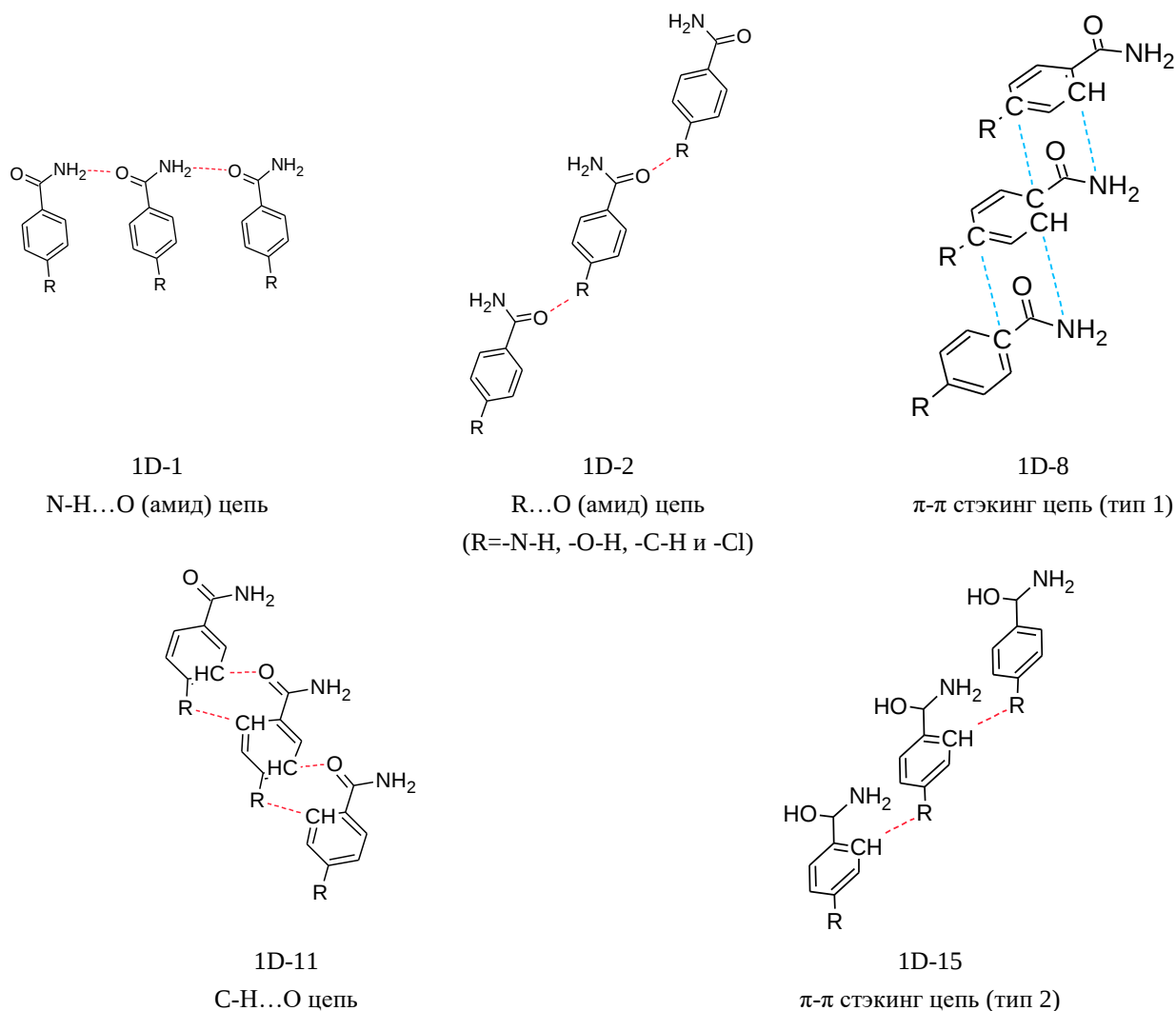


Рисунок 4.17 – Некоторые наиболее часто встречающиеся супрамолекулярные конструкторы 0D и 1D уровней.

В ряду изучаемых соединений наибольшее количество изоструктурных сокристаллов имеют многокомпонентные кристаллы с янтарной и фумаровой кислотами. Однако ожидаемая трехмерная изоструктурность между [4-Br-BZA+SucAc] (2:1) и [4-Br-BZA+FumAc] (2:1) не наблюдается.

Вероятно, это связано с различием межмолекулярных взаимодействий между водородосвязанными тримерами 4-Br-BZA-кислота-4-Br-BZA в сокристаллах [4-Br-BZA+SucAc] (2:1) и [4-Br-BZA+FumAc] (2:1) (Рисунок 4.18). Тримеры 4-Br-BZA-SucAc-4-Br-BZA образуют плоскости, которые связаны друг с другом посредством C-H...O контактов (Рисунок 4.18, 1а, 2а), тогда как тримеры сокристалла [4-Br-BZA+FumAc] (2:1) формируют зигзагообразные цепочки, которые впоследствии образуют 3D сетку за счет N-H...O водородных связей между функциональными группами парабромбензамида и фумаровой кислоты (Рисунок 4.18, 1б, 2б).

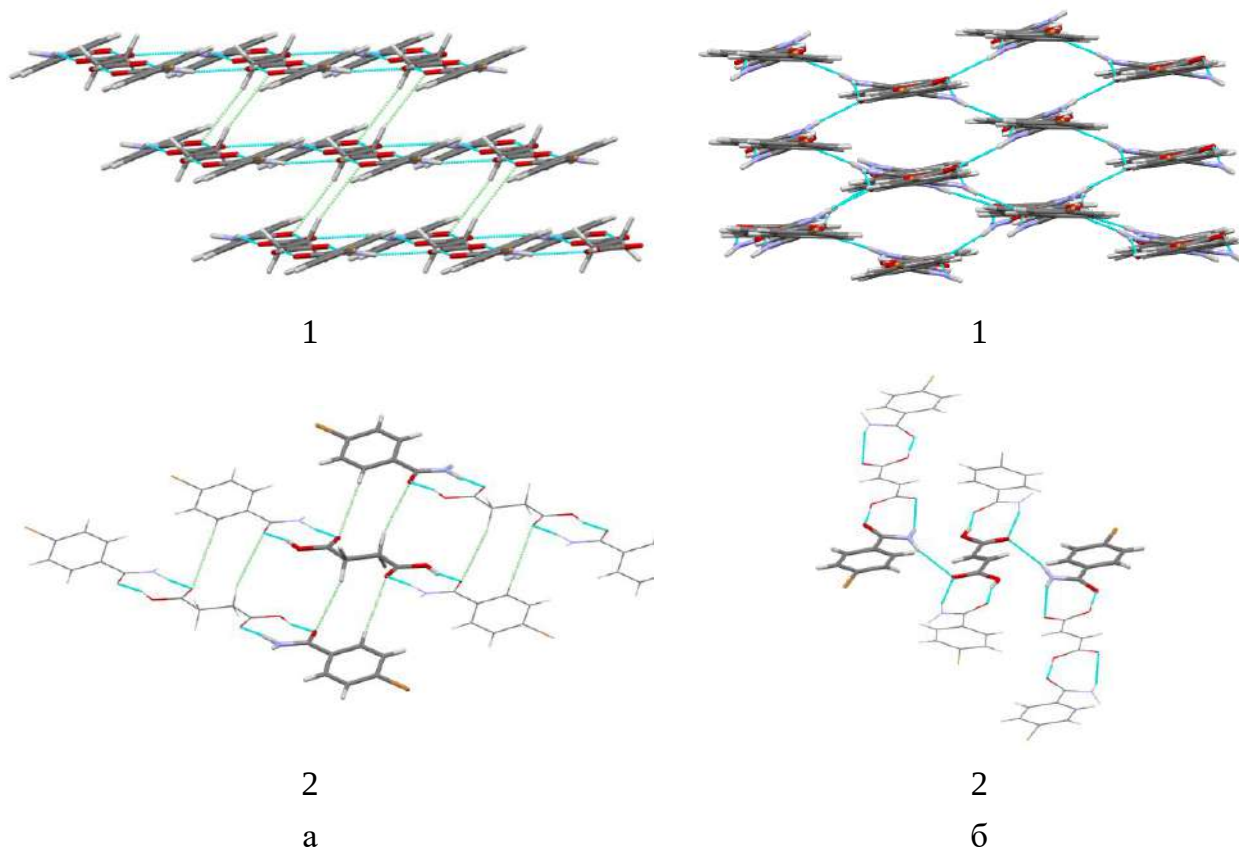


Рисунок 4.18 – Упаковка молекул в сокристаллах $[4\text{-Br-BZA}+\text{SucAc}]$ (2:1) (1a, 2a) и $[4\text{-Br-BZA}+\text{FumAc}]$ (2:1) (1б, 2б). Водородные связи (O-H...O, N-H...O) – синий цвет, контакты типа C-H...O (зеленый цвет).

В сокристаллах 4-Am-BZA и 4-OH-BZA это различие не имеет принципиального значения, так как основными силами, удерживающими молекулы коформеров в кристаллической решетке, являются водородные связи N-H...O и O-H...O, а в сокристаллах с галогенпроизводными бензамида, структурообразующими являются водородные связи C-H...O. Именно поэтому сокристалл $[4\text{-Br-BZA}+\text{FumAc}]$ (2:1) трехмерно изоструктурен сокристаллу $[4\text{-Cl-BZA}+\text{FumAc}]$ (2:1).

Следует отметить, что молекулы в сокристаллах с короткими алифатическими дикарбоновыми кислотами (со щавелевой (2, 9, 27, 30), малеиновой (5, 12) и малоновой (3, 10, 18) кислотами (схема 4.1)) упакованы в кристаллические решетки посредством наиболее редких 0D и 1D супрамолекулярных конструкций. При этом упаковка молекул сокристалла $[4\text{-Am-BZA}+\text{MloAc}]$ (2:1) (3) не наблюдается ни в одной из изученных систем. Примечательно, что в данной кристаллической структуре наблюдается уникальная особенность - одна из молекул в асимметрической ячейке образует максимальное число характерных только для нее водородных связей по сравнению с другими структурными единицами (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Число уникальных водородных связей в сокристаллах пара-замещенных бензамидов и дикарбоновых кислот

		Количество уникальных водородных связей в асимметричной единице для одной молекулы	Контакты C-H...A (A = O, N, галоген) для одной молекулы	Количество уникальных водородных связей в асимметричной единице для одной молекулы (без учета связей C-H...A)
1	4-Am-BZA	4/1=4	-	4
2	[4-Am-BZA+OxlAc] (2:1)	6/2=3	1/2=0.5	2.5
3	[4-Am-BZA+MloAc] (1:1)	9/2 = 4.5	3/2=1.5	3
4	[4-Am-BZA+SucAc] (2:1)	18/5 = 3.6	4/5=0.8	2.8
5	[4-Am-BZA+MleAc] (1:1)	6/2=3	1/2=0.5	2.5
6	[4-Am-BZA+FumAc] (2:1)	7/2=3.5	2/2=1	2.5
7	[4-Am-BZA+PimAc] (1:1)	6/2=3	0	3
Среднее значение		3.43	0.72	2.71
8	4-OH-BZA	3/1=3	-	3
9	[4-OH-BZA+OxlAc] (2:1)	7/2=3.5	2/2=1	2.5
10	[4-OH-BZA+MloAc] (1:1)	6/2=3	2/2=1	2
11	[4-OH-BZA+SucAc] (2:1)	6/2=3	2/2=1	2
12	[4-OH-BZA+MleAc] (1:1)	6/2=3	2/2=1	2
13	[4-OH-BZA+FumAc] (2:1)	6/2=3	2/2=1	2
14	[4-OH-BZA+GluAc] (2:1) form I	6/2=3	2/2=1	2
15	[4-OH-BZA+GluAc] (2:1) form II	11/3=3.67	3/3=1	2.67
16	[4-OH-BZA+PimAc] (2:1)	5/2=2.5	1/2=0.5	2
Среднее значение		3.08	0.93	2.15
17	4-Br-BZA	2/1=2	-	2
18	[4-Br-BZA+MloAc] (2:1)	10/3=3.33	3/3=1	2.3
19	[4-Br-BZA+SucAc] (2:1)	6/2=3	3/2=1.5	1.5
20	[4-Br-BZA+SucAc] (4:1)	17/5=3.4	7/5=1.4	2
21	[4-Br-BZA+FumAc] (2:1)	10/4=2.5	4/4=1	1.5
22	[4-Br-BZA+FumAc] (4:1)	15/5=3	5/5=1	2
23	[4-Br-BZA+AdpAc] (2:1)	6/2=3	3/2=1.5	1.5
24	[4-Br-BZA+PimAc] (2:1)	5/2=2.5	1/2=0.5	2
25	[4-Br-BZA+SubAc] (2:1)	5/2=2.5	2/2=0.5	1.5
26	[4-Br-BZA+SebAc] (2:1)	6/2=3	3/2=1.5	1.5
Среднее значение		2.91	1.1	1.75
27	[4-Cl-BZA+OxlAc] (2:1)	3/2=1.5	1/2=0.5	1
28	[4-Cl-BZA+FumAc] (2:1)	11/4=2.75	5/4=1.25	1.5
29	[4-Cl-BZA+SebAc] (2:1)	6/2=3	3/2=1.5	1.5
Среднее значение		2.42	1.08	1.33
30	[4-Me-BZA+OxlAc] (2:1)	7/2=3.5	4	1.5
31	[4-Me-BZA+SebAc] (2:1)	8/4=2	1	1.75
32	[4-NO ₂ -BZA+SucAc] (1:0.5)	7/2=3.5	4/2=2	1.5
33	[4-NO ₂ -BZA+GluAc] (2:1)	13/3=4.33	6/3=2	2.3
34	[4-NO ₂ -BZA+AdpAc] (1:0.5)	9/2=4.5	5/2=2.5	2
Среднее значение		4.11	2.15	1.94

В среднем на одну молекулу компонента в сокристаллах аминокбензамида приходится 3.43 водородных связи. Количество уникальных водородных связей на одну

молекулу компонента в асимметрической единице в сокристаллах с 4-гидробензамидом – 3.08 (таблица 4.4). В асимметрической единице сокристаллов с бромбензамидом и хлорбензамидом – 2.91 и 2.42 соответственно. Сокристаллы с нитробензамидом имеют больше уникальных водородных связей для одной молекулы в асимметричном звене – 4.11 – чем в остальных, но эти связи представляют собой преимущественно контакты типа C-H...O и C-H...N, которые энергетически наиболее слабые из рассматриваемых [495].

Проведенный анализ выявил обратную зависимость между количеством донорных групп в пара-замещенных производных бензамида и числом слабых C-H...A (A=O, N) взаимодействий, образуемых молекулой коформера в асимметричной ячейке (таблица 4.4). Установленная закономерность демонстрирует последовательный рост среднего числа таких контактов по мере уменьшения донорной способности основного компонента: от 0.72 для 4-аминобензамида (4-Am-BZA) с четырьмя донорами, через 0.93 (4-OH-BZA), 1.1 (4-Br-BZA) и 1.08 (4-Cl-BZA) для производных с двумя донорами, до максимального значения 2.15 для 4-нитробензамида (4-NO₂-BZA), обладающего наименьшим числом донорных групп. Полученные данные убедительно свидетельствуют о компенсационном механизме стабилизации кристаллической структуры, при котором уменьшение количества сильных водородных связей (N-H...O, O-H...O) компенсируется увеличением числа более слабых C-H...A взаимодействий.

Проведенное исследование показывает, что сокристаллы с большим количеством уникальных водородных связей с высокой вероятностью будут иметь идентичные супрамолекулярные конструкторы 1D-уровня, тогда как сокристаллы с большим количеством слабых контактов C-H...O/C-H...N будут иметь изоструктурную упаковку молекул, образованных сходными конструкциями уровня 0D. Если в молекуле коформера нарушен баланс доноров/акцепторов, синтоны перестают «стыковаться» предсказуемо. Это ломает модульность сетки, что может привести к нестабильности сокристалла или потере функциональных свойств.

4.2. Влияние вторичных взаимодействий на архитектуру кристаллического строения многокомпонентных кристаллов

Как было отмечено выше, концепция первичных и вторичных взаимодействий недавно введена для описания процесса образования сокристаллов [496]. Первичные взаимодействия — это сильные водородные связи, а вторичные взаимодействия представляют собой все остальные, более слабые межмолекулярные контакты. При этом основное внимание, как правило, уделяется исследованию гетеросинтонов и межмолекулярных взаимодействий, образующих бесконечные цепочки гомо- и

гетеродимеров в кристаллах [497, 498]. В то же время доказано, что высокая вероятность образования гетеросинтонов не всегда гарантирует получение сокристаллов [421]. Значительно меньше внимания уделяется систематическому изучению вторичных взаимодействий в сокристалле [139, 499]. Поэтому на примере нескольких сокристаллов с коформерами различной природы проведено изучение структурных особенностей кристаллических структур и анализа вторичных взаимодействий. Для решения поставленных задач были выполнены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности (DFT) с применением периодических граничных условий. В качестве вычислительной методологии использовался гибридный функционал B3LYP в сочетании с локализованным базисным набором 6-31G(d,p), обеспечивающим оптимальный баланс между точностью расчетов и вычислительными затратами [425, 500].

4.2.1. Особенности образования сокристаллов салицилатов с 4-гидроксибензамидом.

Расчет энергий водородных связей в газовой фазе для двойных систем 4-гидроксибензамида с салициловой, 4-аминосалициловой, ацетилсалициловой и салицилсалициловой кислотами показывает, что энергия кислотно-амидного гетеросинтона практически не зависит от структуры салицилата и составляет около $75 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, что значительно выше энергии кислотного и амидного гетеросинтонов в индивидуальных компонентах [389]. Однако в настоящей работе в результате экспериментального скрининга сокристаллов подтверждено образование только двух сокристаллов [SA+4-OH-BZA] (1:1) и [PASA+4-OH-BZA] (1:1) (Таблица ПЗ (приложение 2)). Полученные данные свидетельствуют о том, что энергетический выигрыш от образования гетеросинтона сам по себе не является достаточным критерием для предсказания возможности образования сокристалла. Важную роль играют дополнительные межмолекулярные взаимодействия между гетеродимерными комплексами, вносящие существенный вклад в стабилизацию кристаллической решетки. Статистический анализ КБД подтверждает выдвинутое предположение: только в 86% случаев сокристаллизации производных бензамида и бензойной кислоты образуется кислотно-амидный гетеросинтон. При этом помимо «основного» гетеросинтона наблюдается значительное разнообразие (десятки различных видов) дополнительных водородных связей, образуемых боковыми функциональными группами коформеров.

В сокристаллах [SA+4-OH-BZA] и [PASA+4-OH-BZA] образуются гетеродимеры, связанные кислотно-амидным синтоном ($R_2^2(8)$) (Рисунок 4.19). Расстояния $O1 \cdots O4$ и $N1 \cdots O2$ в гетеродимерах достаточно короткие, $\sim 2,6$ и $\sim 2,9 \text{ \AA}$ соответственно (таблица

4.4). Межмолекулярные связи $N-H\cdots O$ и $O-H\cdots O$, как правило, линейны в диапазоне от 164 до 176° .

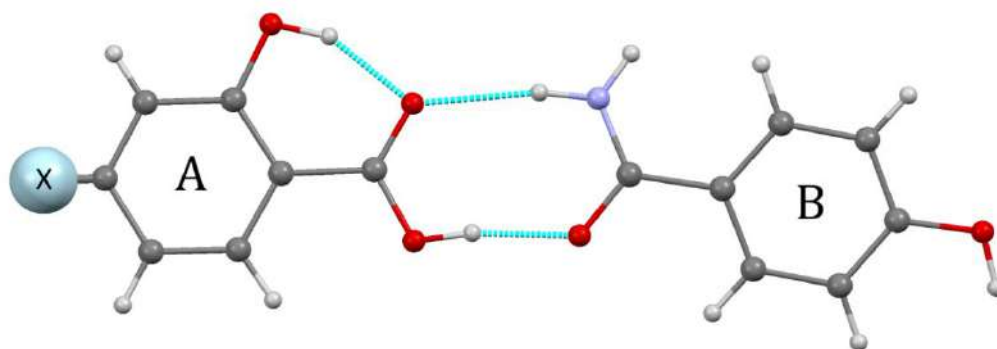


Рисунок 4.19 – Кисотно амидный гетеросинтон ($X = H, NH_2$).

Расчеты показывают, что в сокристалле $[SA+4-OH-BZA]$ суммарная энергия гетеросинтона равна $76.4 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Таблица 4.4). Однако практически половина энергии кристаллической решетки этого сокристалла приходится на более слабые нековалентные взаимодействия. Молекулы салициловой кислоты и 4-гидроксибензамида характеризуются полной вовлеченностью своих кислородсодержащих групп в формирование слабых $C-H\cdots O$ взаимодействий, что способствует стабилизации кристаллической решетки (Рисунок 4.20).

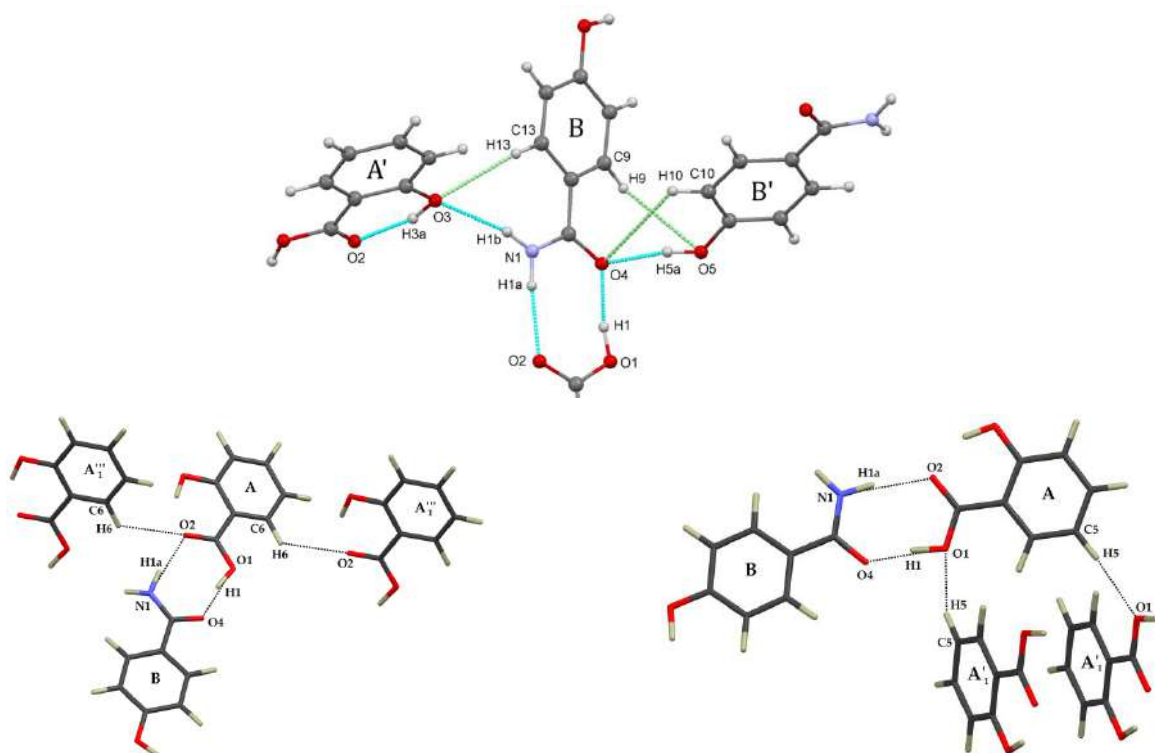


Рисунок 4.20 – Межмолекулярные H -связи и $C-H\cdots O$ контакты между атомами синтонов и группой $OZH3a$ гетеродимера и соседними молекулами в сокристалле $[SA+4-OH-BZA]$.

Их энергия варьируется от ~ 5 до $10 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Таблица 4.5). Множество групп С-Н участвуют в образовании нековалентных взаимодействий различного типа. Их энергия сравнительно невелика, около $4 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [389].

Таблица 4.5 – Метрические и энергетические параметры некоторых нековалентных взаимодействий в сокристаллах [SA+4-ОН-BZA] (1:1) и [PASA+4-ОН-BZA] (1:1) (нумерация на рисунке 4.20 и рисунке 4.21)

Связи	$D(X\cdots A), \text{ \AA}$ ($D(H\cdots A), \text{ \AA}$)	$E_{int}, \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$
[SA+4-ОН-BZA] (1:1)		
<i>Водородные связи</i>		
O1-H1 $\cdots$ O4	2.554 (1.548)	55.3
O3-H3a $\cdots$ O2	2.566 (1.662)	44.7
O5-H5a $\cdots$ O4	2.673 (1.692)	38.0
N1-H1a $\cdots$ O2	2.954 (1.951)	21.1
N1-H1b $\cdots$ O3	2.984 (1.978)	19.6
<i>Некоторые С-Н...О контакты</i>		
C13-H13 $\cdots$ O3	3.372 (2.436)	9.1
C9-H9 $\cdots$ O5	3.485 (2.581)	8.5
C10-H10 $\cdots$ O4	3.424 (2.688)	6.2
[PASA+4-ОН-BZA] (1:1)		
<i>Водородные связи</i>		
O1-H1 $\cdots$ O4	2.542 (1.519)	58.5
O3-H3a $\cdots$ O2	2.568 (1.664)	44.7
N1-H1a $\cdots$ O2	2.884 (1.878)	25.0
N1-H1b $\cdots$ O4	3.139 (2.153)	13.7
<i>Некоторые С-Н...О контакты</i>		
C5-H5 $\cdots$ O5	3.502 (2.550)	7.1
C3-H3 $\cdots$ O5	3.358 (2.548)	6.9
C13-H13 $\cdots$ O4	3.574 (2.566)	6.5
C10-H10 $\cdots$ O3	3.916 (2.898)	6.3

В сокристалле [PASA+4-ОН-BZA] (1:1) энергия кислотно-амидного синтона равна $\sim 83 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Таблица 4.5), что на $7 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ выше, чем в сокристалле [SA+4-ОН-BZA]. Такое различие обусловлено относительно коротким расстоянием O1-H1 $\cdots$ O4 в димере [PASA+4-ОН-BZA] по сравнению с таковым в [SA+4-ОН-BZA]. Все атомы кислорода молекул 4-аминосалициловой кислоты и 4-гидроксибензамида участвуют в образовании С-Н $\cdots$ О контактов (Рисунок 4.21). Их энергия ниже $8 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Таблица 4.5).

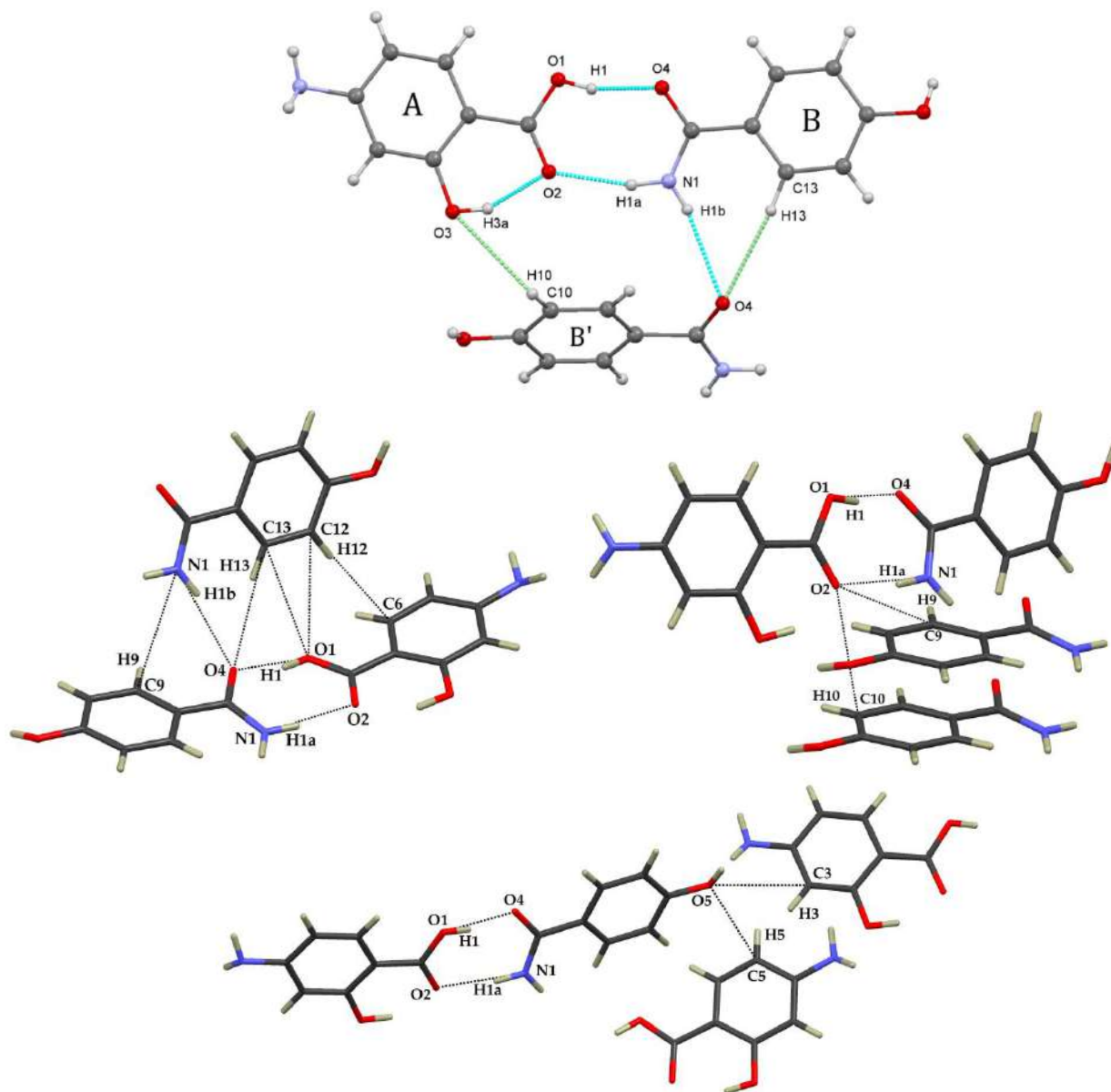


Рисунок 4.21 – Межмолекулярные Н-связи и С-Н...О контакты между атомами синтонов и группой ОЗНЗа гетеродимера и соседними молекулами в сокристалле [PASA+4-OH-BZA].

Проведенный анализ особенностей упаковки салицилатов с 4-гидроксибензамидами доказывает важность вторичных нековалентных взаимодействий для стабилизации молекул в сокристалле. Совокупная энергия вторичных взаимодействий соизмерима с энергией кислотно-амидного гетеросинтона в исследованных сокристаллах. В обоих сокристаллах атом ОЗ выполняет структурообразующую функцию. Он образует несколько нековалентных связей с соседними молекулами, общая энергия этих взаимодействий равна примерно 30 кДж·моль⁻¹. Введение объемных заместителей в орто- положение карбонильной группы салицилатов затрудняет образование рассматриваемых взаимодействий и препятствует

образованию сокристаллов 4-гидроксibenзамида с салицилсалициловой и ацетилсалициловой кислотами.

4.2.2. Ключевая роль C-H...X контактов для стабилизации сокристаллов нитрофурантоина

Монокристаллы обнаруженных в результате многоступенчатого скрининга (подробно описан в главе 3) сокристаллов нитрофурантоина с 3-аминопиридином и 2-(1H-имидазол-2-ил)пиридином (Рисунок 4.22) получены методом медленной кристаллизации. Кристаллографические данные приведены в таблице П4 (приложение 2).

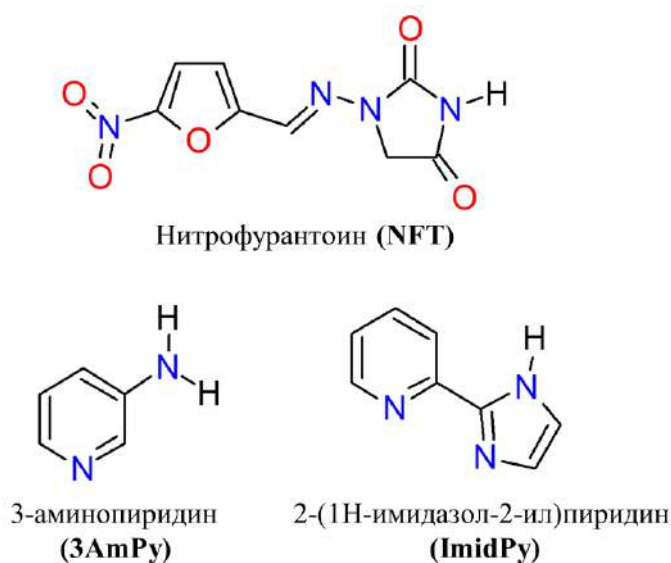


Рисунок 4.22 – Молекулярные структуры нитрофурантоина, 3-аминопиридина и 2-(1H-имидазол-2-ил)пиридина.

Экспериментальный скрининг (Глава 3) показывает, что сокристалл [NFT+3AmPy] (1:1) кристаллизуется в двух полиморфных модификациях. Обе формы содержат две молекулы NFT и две молекулы 3AmPy в асимметрических единицах. Молекулы связаны посредством N-H...O/N и C-H...O/N контактов. В обеих формах единственный сильный донор водородной связи в молекуле NFT (имидная N-H группа) и сильнейший акцептор водородной связи 3AmPy (атом азота пиридинового кольца) образуют частично ковалентную N-H...N (Рисунок 4.23). Данное взаимодействие демонстрирует максимальную энергию среди всех межмолекулярных контактов в обеих полиморфных формах, достигая значений 41-44 кДж·моль⁻¹. Энергия этой связи сопоставима с энергией контактов типа N-H...O, встречающиеся в сокристаллах NFT с ароматическими карбоксамидами [451]. Особенностью II полиморфной модификации является дополнительная стабилизация имид-пиридинового синтона посредством C-

$\text{H}\cdots\text{O}$ взаимодействия с энергией $6 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Рисунок 4.23 (б)). В форме I имидный и пиридиновый фрагменты взаимодействующих молекул не лежат в одной и той же плоскости, что затрудняет образование опорного контакта $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ (Рисунок 4.23 (а)).

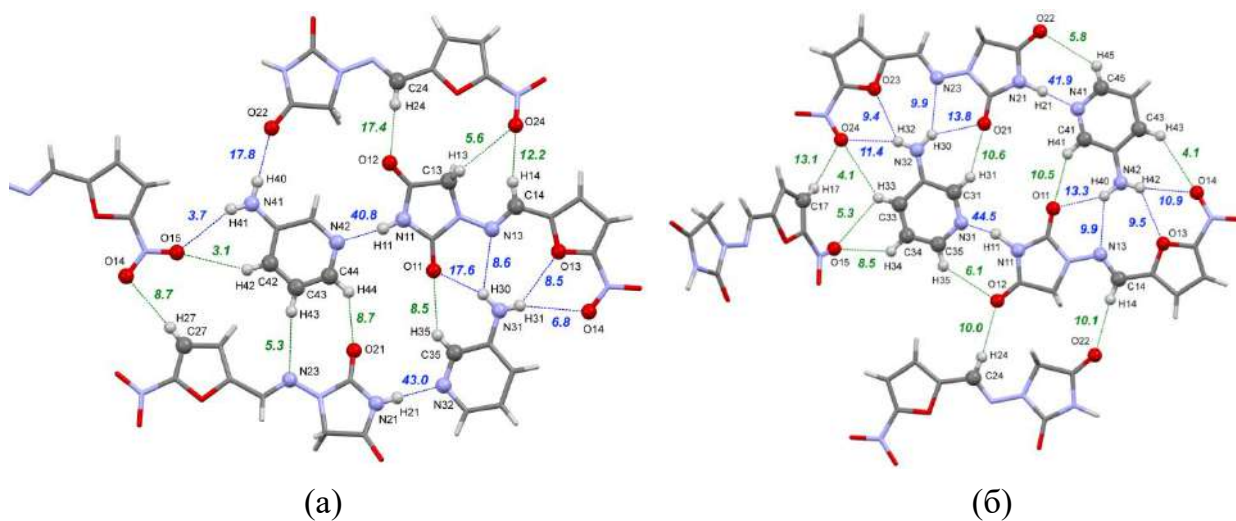


Рисунок 4.23 – Фрагмент сетки водородных связей в форме I (а) и форме II (б) сокристалла $[\text{NFT}+3\text{AmPy}]$ (1:1). Цифры соответствуют энергиям взаимодействия «классических» водородных связей (синие пунктирные линии) и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}/\text{N}$ водородных связей (зеленые пунктирные линии) в $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$.

В кристаллической структуре Формы II обе молекулы NFT демонстрируют идентичную конформацию. В отличие от этого, в Форме I наблюдается конформационный полиморфизм - две кристаллографически независимые молекулы NFT существуют в различных конформационных состояниях: одна принимает конформацию 1, а другая - конформацию 2. Ранее было определено, что конформация 2 является энергетически более предпочтительной, при этом энергия стабилизации равна $6 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [451, 452]. Поскольку конформация 1 присутствует в большинстве кристаллических структур многокомпонентных кристаллов NFT, можно заключить, что выигрыш в энергии упаковки за счет многоцентровой координации с нуклеофильным центром в конформации 1 составляет больше, чем «штраф» за конформацию.

Различие в конформациях молекул NFT в полиморфных формах сокристалла приводит к различиям в структуре сеток водородных связей. Многочисленные акцепторные центры молекулы NFT в формах I и II с конформацией 1 координируют аминогруппу 3AmPy, что приводит к образованию четырех слабых бифуркатных водородных связей с энергией от 9 до $14 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Рисунок 4.23 (б)). Этот синтон дополнительно поддерживается двумя $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ контактами, в результате чего в Форме II образуется шесть связей с суммарной энергией $58\text{--}59 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, а у формы I - пять связей с суммарной энергией равной $50 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Рисунок 4.23 (а)). Идентичный гетеросинтон наблюдается у моногидрата NFT, перексосоливат NFT [501], а также в

сокристаллах NFT с 3-аминобензойной кислотой [454], 4-гидроксибензамидом [455], мочевиной [446] и пиколинамидом [451]. Хотя полная энергия этого гетеросинтона превышает энергию первичного имид-пиридинового синтона примерно в 1.4 раза он не образован сильнейшими донорными и акцепторными центрами в кристалле (рассчитанными методом НВР) и, вероятно, может быть упущен из виду во время виртуального скрининга, основанного на гетеросинтонном подходе.

Аминогруппа второй молекулы 3-аминопиридина в [NFT+3AmPy] Форма I, которая не участвует в образовании гетеросинтона, образует слабую связь N41-H40...O22 с имидным кислородом и очень слабую водородную связь N41-H41...O15 с кислородом групп $-\text{NO}_2$ соседних молекул NFT, связывая молекулы в волнистые поверхности, связанные множеством C-H...O контактов. Параллельные поверхности стабилизируются за счет стэкинговых взаимодействий и C-H...O/N контактов (Рисунок 4.24 (a)).

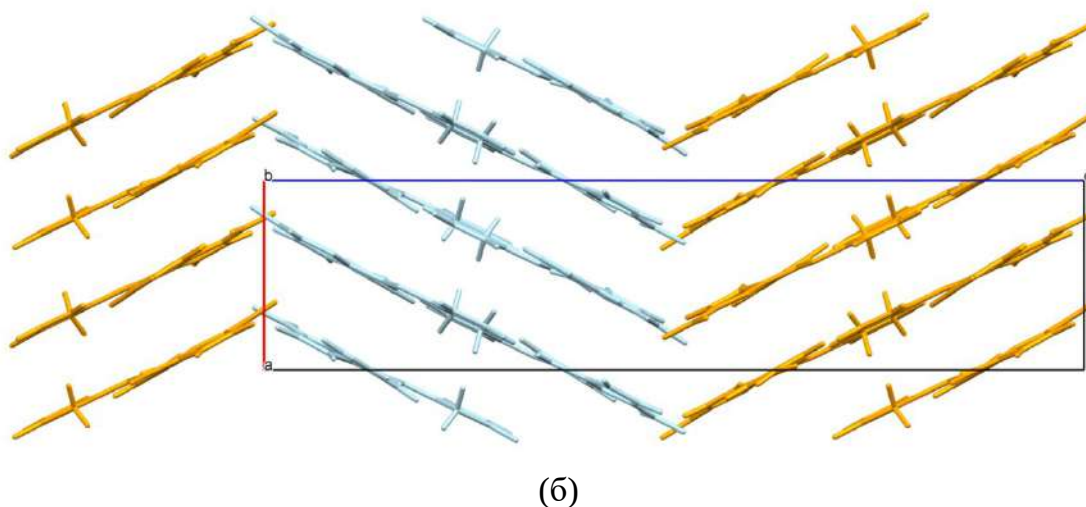
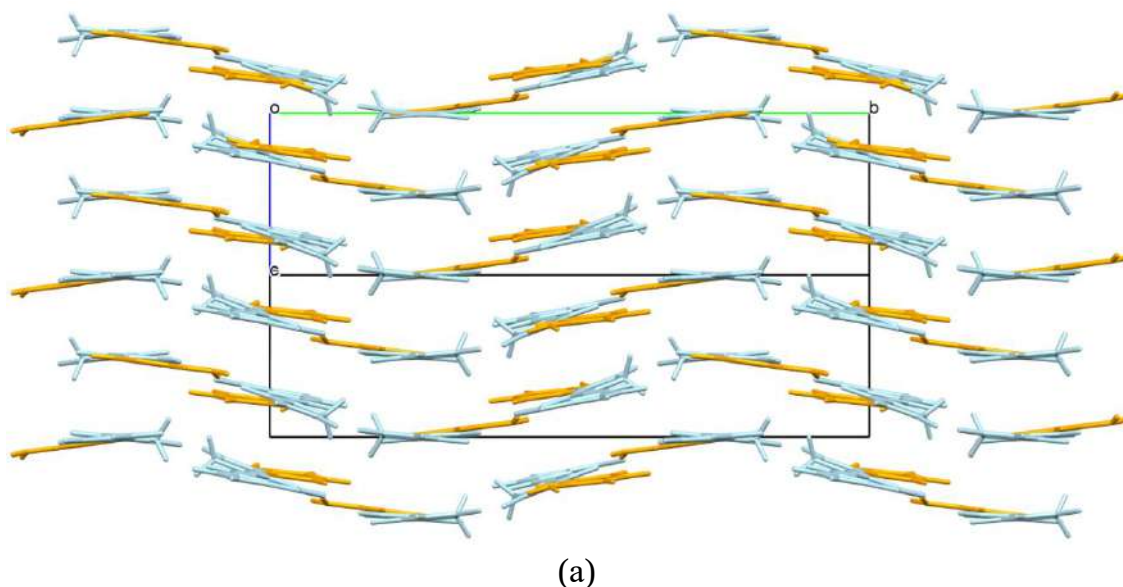


Рисунок 4.24 – Упаковка молекул в полиморфных формах сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1): (a) Форма I; (б) Форма II.

В отличие от формы I, [NFT+3AmPy] Форма II состоит из отдельных тетрамеров, образованных гетеросинтонами с сильными водородными связями, которые упакованы в параллельно смещенные стопки (Рисунок 4.24 (б)). Стопки в кристалле соединены только за счет водородных связей типа C-H $\cdots$ X и более слабых взаимодействий. Разница в архитектуре упаковки полиморфных форм сокристаллов отражается в относительных вкладах в энергию кристаллической решетки, оцененную с помощью QTAIMC (таблица 4.6.). Общая энергия водородных связей формы II на 17 кДж·моль⁻¹ выше, чем у формы I (87.2 против 70.1 кДж·моль⁻¹); однако это в основном уравнивается долей нековалентных связей типа C-H $\cdots$ O/N (77.6 против 53.7 кДж·моль⁻¹). Доли π -стэкинга и C-H $\cdots$ π взаимодействий также различаются, отражая особенности упаковки обеих форм, такие как γ -упаковка [502] смещенных параллельных стопок в Форме II и отклонения от плоскостности 2D-слоев в Форме I.

Таблица 4.6 – Вклад различных типов нековалентных взаимодействий в энергию решетки изученных сокристаллов NFT, оцененный методом QTAIMC^a

	[NFT+3AmPy] (1:1) Форма I	[NFT+3AmPy] (1:1) Форма II	[NFT+ImidPy] (2:1)
E_{latt} (QTAIMC)	206.8	213.3	370.0
ΣE (X-H $\cdots$ X) ^b	70.1 (33.9%)	87.2 (40.9%)	70.6 (19.1%)
ΣE (C-H $\cdots$ X)	77.6 (37.5%)	53.7 (25.2%)	170.6 (46.1%)
ΣE (C-H $\cdots$ π)	5.6 (2.7%)	7.9 (3.7%)	13.1 (3.5%)
ΣE ($\pi\cdots\pi$)	46.2 (22.3%)	58.1 (27.2%)	111.0 (30.0%)
Other	7.3 (3.5%)	6.3 (3.0%)	4.8 (1.3%)
NFT-CF ^c	139.4 (67.4%)	142.7 (66.9%)	148.6 (67.6%)
NFT-NFT	61.6 (29.8%)	68.4 (32.1%)	54.1 (24.6%)
CF-CF	5.7 (2.8%)	2.2 (1.0%)	17.2 (7.8%)
E_{latt} (DFT-D3)	257.8	253.7	431.1
E_{latt} (UNI)	251.2	251.0	—

^a Все значения приведены в кДж·моль⁻¹ на асимметричную ячейку и % от значения E_{latt} .

^b X = O, N

^c CF = коформер

Анализ сходства кристаллической упаковки, проведенный с использованием программного обеспечения Mercurius, показывает, что формы I и II [NFT+3AmPy] (1:1) имеют только общий центросимметричный мотив двух молекул NFT (2 молекулы из 15, RMS=0.136). Проведенный XРас-анализ для одно- и многокомпонентных кристаллов NFT из КБД показывает, что форма I имеет общий центросимметричный димер молекул NFT, удерживаемый за счет π -стэкинг взаимодействий, с семнадцатью кристаллическими структурами кристаллов с NFT, включая β -форму чистого NFT.

Наблюдаемая же у формы II пространственная группа $P2_12_12_1$ крайне редко встречается среди многокомпонентных кристаллов NFT. На сегодняшний день известно только об одном гидрате соли нитрофурантоина с L-аргинином такой же симметрии (код ORUXEF).

DFT-D3 расчеты показывают, что формы I и II близки по энергии кристаллической решетки (257.8 против 253.7 кДж·моль⁻¹) (таблица 4.6). При этом Форма I имеет на 1.7% большую плотность по сравнению с Формой II (1.525 против 1.500 г·см⁻³), которую часто рассматривают как индикатор более высокого значения энтропии согласно «правилу плотности», предложенному Бургером и Рамбергером [503]. Однако недавнее исследование [504] показывает, что это правило нарушается для 45% монокрипных систем, что существенно снижает ее надежность.

Комбинированный ДСК/ТГ анализ формы I демонстрирует эндотермический эффект при 151°C с потерей массы, равной 28.88% (Рисунок 4.25 (а)). Исследование [NFT+3AmPy] методом термомикроскопии позволило идентифицировать этот процесс как сублимацию сокристалла с выходом молекул более летучего 3AmPy из кристаллической решетки. Оставшийся после сублимации сокристалла нитрофурантоин рекристаллизуется при температуре 151°C и остается в виде кристаллического вещества до 270°C (температура плавления чистого NFT). Поскольку сокристалл термически нестабилен, нам не удалось определить порядок термической стабильности с помощью ДСК эксперимента.

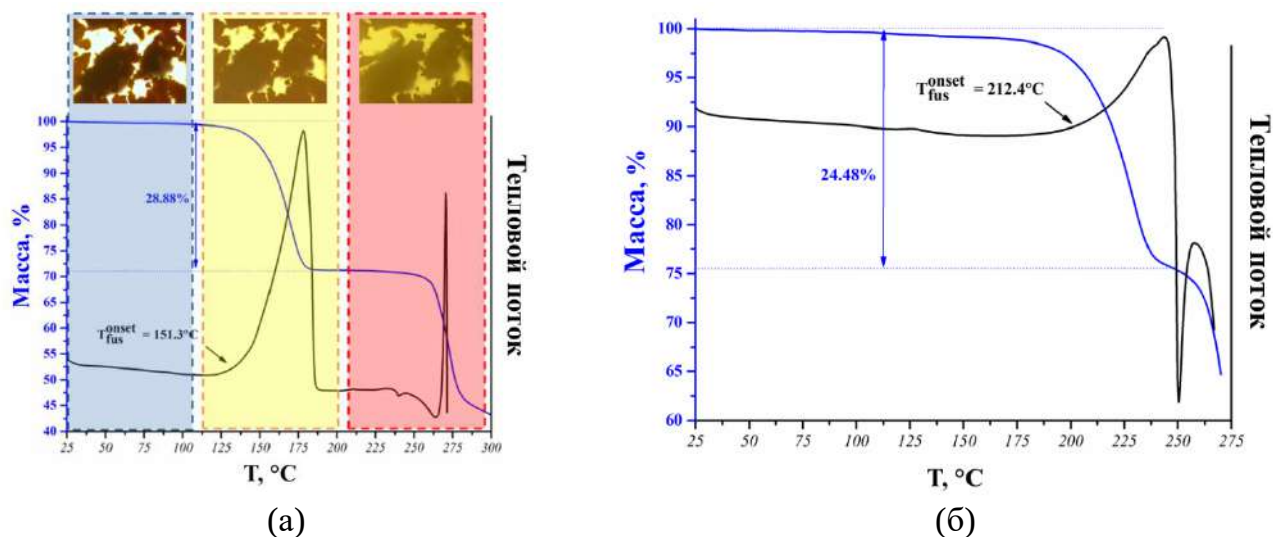


Рисунок 4.25 – Кривые ДСК и ТГ для (а) [NFT+3AmPy] (1:1) формы I и (б) [NFT+ImidPy] (2:1).

Энергии решетки полиморфных форм, оцененные на основе QTAИМС-анализа, также близки (206.8 кДж·моль⁻¹ для формы I и 213.3 кДж·моль⁻¹ для формы II), причем форма II энергетически предпочтительнее на 6 кДж·моль⁻¹. Однако метод QTAИМС не

учитывает разницу в энергиях конформации между полиморфными формами, которая также равна $6 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. С применением этой поправки результирующая разность энергий решетки между Формой I и Формой II равна нулю.

С точки зрения энергии упаковки полиморфные формы [NFT+3AmPy] (1:1) можно отличить по распределению нековалентных энергий упаковочных мотивов. Например, 50% полной энергии решетки Формы II, оцененной с помощью QTAИМС, содержится внутри тетрамера с водородными связями, тогда как в Форме I распределение энергии нековалентных взаимодействий более равномерное. Энергетические модели, основанные на силовом поле UNI [452, 505], подтверждают это утверждение. Для сравнения нековалентного энергетического распределения в обоих кристаллах были выбраны 20 сильнейших взаимодействий в формах I и II, энергии которых представлены на рисунках 4.26, 4.27.

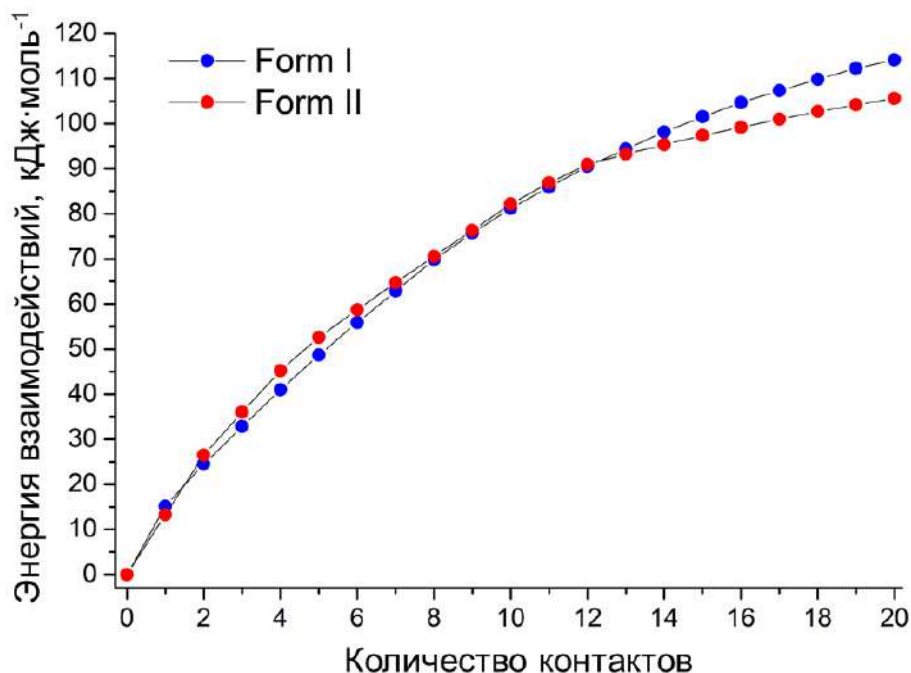


Рисунок 4.26 – Энергии парного взаимодействия молекулы NFT с 20 ближайшими молекулами в форме I (синие кружки) и форме II (красные кружки), оцененные с помощью силового поля UNI [457].

При этом энергия первых 12 взаимодействий, соответствующих тетрамеру с водородными связями и молекулам из соседних слоев, взаимодействующих посредством π - π -укладки, выше для формы II, дальнейшее увеличение числа контактов приводит к лучшей стабилизации формы I. Обнаружено, что полная энергия решетки формы I, оцененная этим методом ($251.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$), на $0.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ выше, чем у Формы II, что хорошо согласуется с результатами QTAИМС, скорректированными на энергию конформации (таблица 4.5). Также стоит отметить, что UNI (как и другие

параметризованные силовые поля) считает стэкинг-взаимодействия более сильными по сравнению с QTAИМС, поскольку общие энергии стэкинг-взаимодействий π - π , оцененные UNI, превышают 55% от энергии кристаллической решетки в обеих формах.

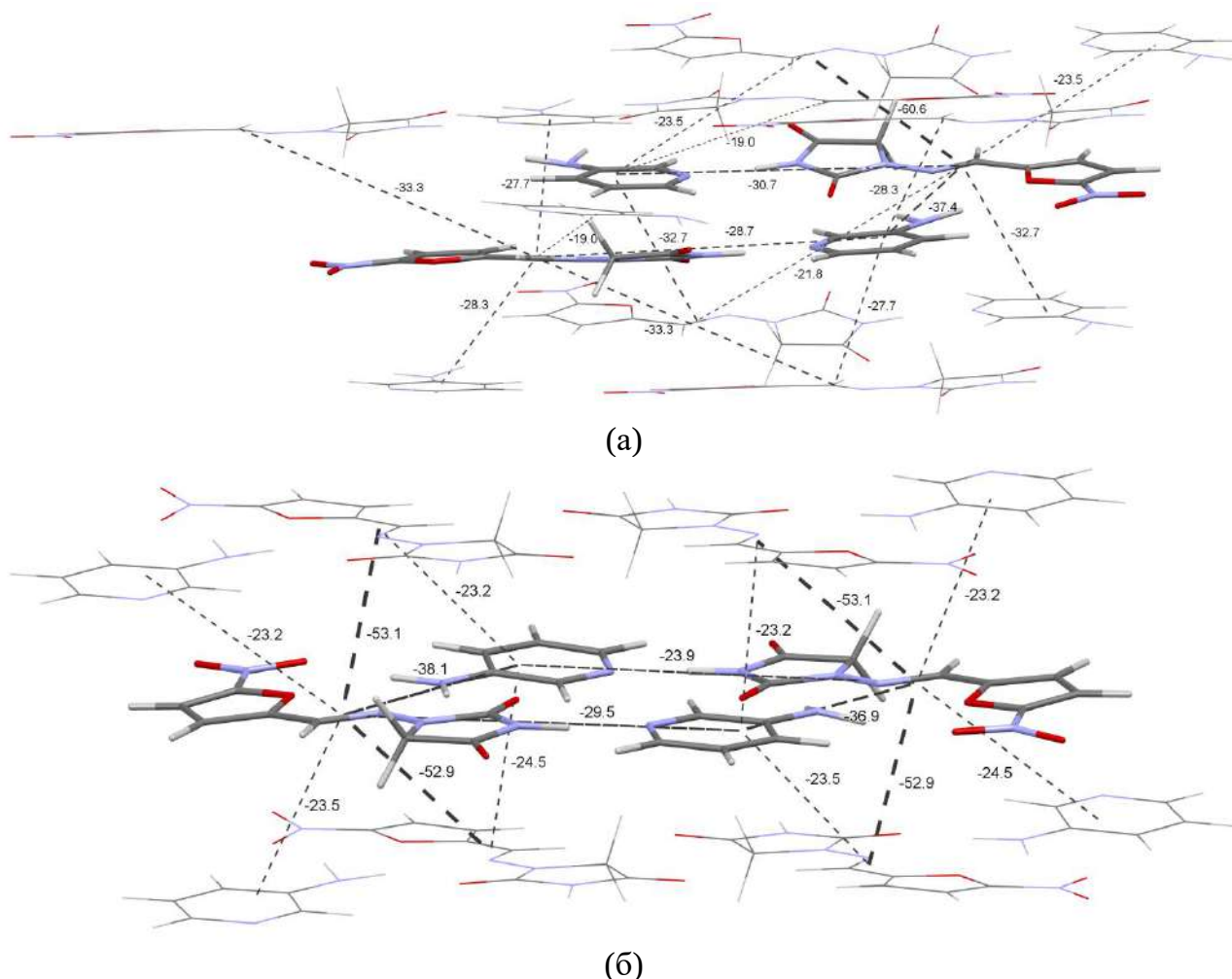


Рисунок 4.27 – Энергетические рамки, отображающие кластер молекул, образующих наиболее сильные взаимодействия с молекулой NFT, построенные для [NFT+3AmPy] (1:1) формы I (a) и формы II (б). Цифры соответствуют энергиям взаимодействия UNI в кДж·моль⁻¹.

Отсутствие сильных/умеренных водородных связей или других взаимодействий, объединяющих изолированные тетрамеры в кристалл Формы II, вероятно, является одной из причин более медленного роста кристаллов Формы II и доминирования Формы I в экспериментах по кристаллизации.

Для дальнейшего исследования разницы в нековалентных взаимодействиях в двух полиморфных формах [NFT+3AmPy] (1:1) был использован анализ поверхности Хиршфельда. Графики 2D-разверсток поверхностей Хиршфельда были построены для всех четырех молекул асимметричного блока как Формы I, так и Формы II с

использованием CrystalExplorer 17.5 и исследованы вклады в площадь поверхности от контактов с соседними молекулами (Рисунок 4.28).

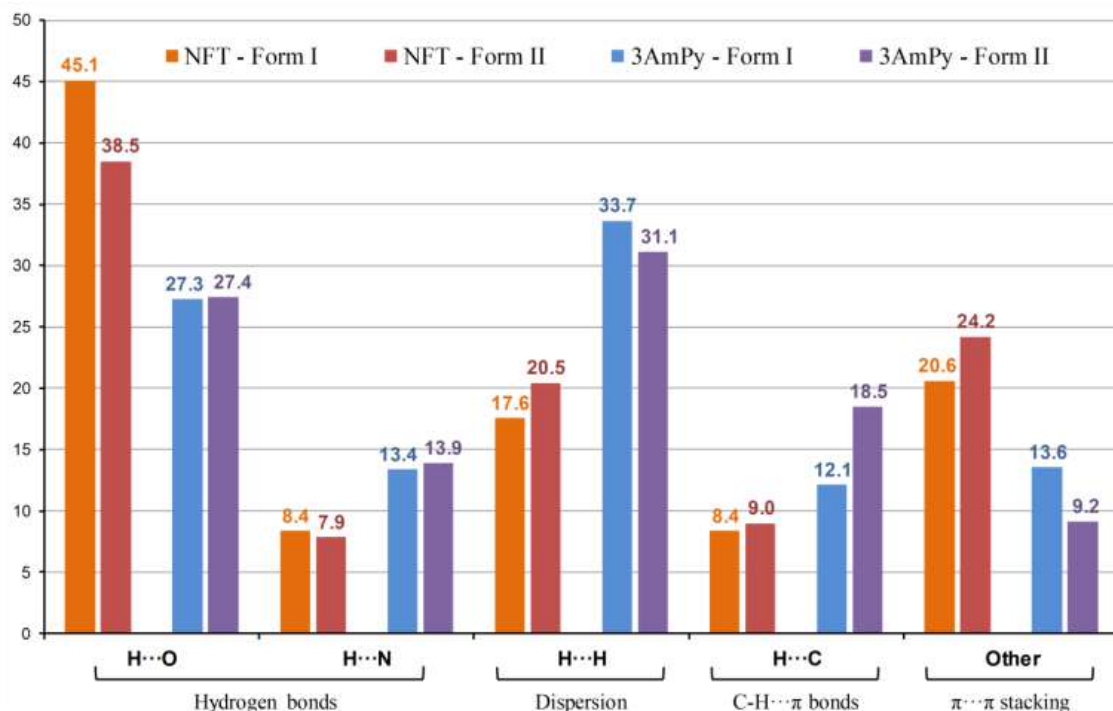


Рисунок 4.28 – Результаты анализа поверхности Хиршфельда для отдельных молекул в полиморфных формах [NFT+3AmPy] (1:1). Данные усреднены по двум молекулам одного типа в асимметричном блоке.

В форме II доля связей C-H...π на поверхности Хиршфельда молекулы-конформера в 1.5 раза выше, чем в форме I, что указывает на важную роль взаимодействий этого типа в γ-упаковке двумерных стопок в кристалле. В отличие от Формы I, в Форме II стэкинг-взаимодействия с участием 3AmPy проявляются слабее, что обусловлено параллельно-сдвинутой ориентацией π-систем соседних молекулярных слоев, в отличие от характерной ламеллярной упаковки в Форме I (Рисунок 4.24).

Полученные данные свидетельствуют, что конкуренция между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах-коформеров может приводить к формированию неочевидных упаковочных архитектур. Подобные структурные особенности сложно предсказать с помощью стандартных расчетных подходов, таких как НВР-анализ, который оценивает вероятность образования сокристаллов преимущественно на основе анализа отдельных межмолекулярных взаимодействий. Использование оптимизированного intNBR метода с оценкой вероятностей участия всех центров водородного связывания коформеров в межмолекулярных взаимодействиях позволяет более точно описать основные взаимодействия в кристалле для правильной оценки вероятности образования сокристалла (см. глава III, раздел 3.4).

Как и в сокристаллах [NFT+3AmPy] (1:1), наиболее сильное нековалентное взаимодействие в сокристалле [NFT+ImidPy] образуется между лучшим донором в молекуле NFT (имидная группа N-H) и лучшим акцептором (пиридиновое кольцо) (Рисунок 4.29). По стерическим причинам эта связь длиннее и ниже по энергии ($33.0 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$), чем идентичная имид-пиридиновая связь в сокристаллах [NFT+3AmPy] (1:1). Гетеросинтон стабилизируется двумя дополнительными, более слабыми водородными связями: между донорами N-H и C-H групп в молекуле ImidPy с имидным кислородом молекулы NFT. Параллельно вторая молекула NFT формирует двухцентровый гетеросинтон посредством водородных связей $\text{N11-H11}\cdots\text{N2}$ и $\text{C2-H2}\cdots\text{O12}$. Стоит отметить, что, хотя молекула коформера плоская, в области между имидазольной N-H-группой и атомом N пиридинового фрагмента в молекуле ImidPy методом QTAИМС не обнаружено критических точек, соответствующих внутримолекулярным водородным связям.

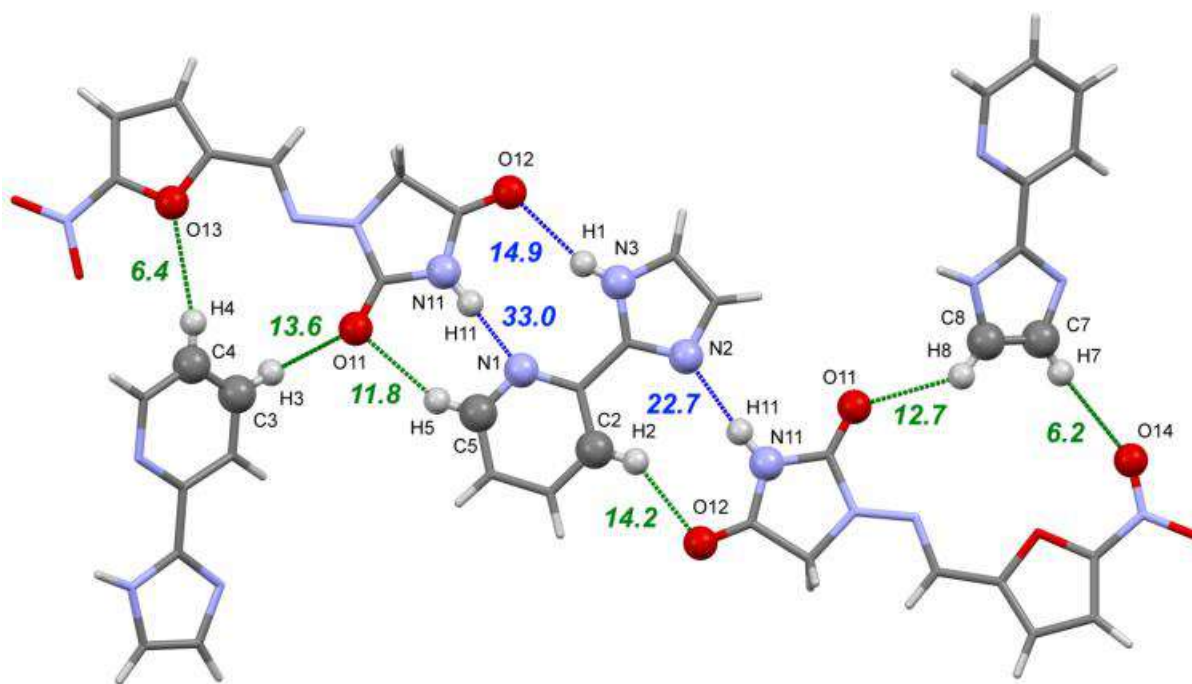


Рисунок 4.29 – Часть сети водородных связей в кристалле [NFT+ImidPy] (2:1). Цифры соответствуют энергиям взаимодействия «классических» водородных связей (синие пунктирные линии) и C-H...O/N водородных связей (зеленые пунктирные линии) в $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, рассчитанным по уравнению (2).

Пара водородных связей $\text{C17-H17}\cdots\text{O15}$ между молекулами NFT с энергией $25 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ объединяет тримеры в бесконечные параллельные цепочки. Цепи стабилизируются за счет стэкинг-взаимодействий, которым способствуют плоская форма молекул и небольшое расстояние между молекулами, объединяющее параллельные цепи в слои (Рисунок 4.30). Соседние слои разной ориентации упакованы

в кристалл под углом 27.6° за счет водородных связей $\text{C-H}\cdots\text{O/N}$ между свободными акцепторными местами в нитро- и имидазолидиновых группах NFT и группах C-H как молекул NFT, так и ImidPy (показано на рисунке 4.29).

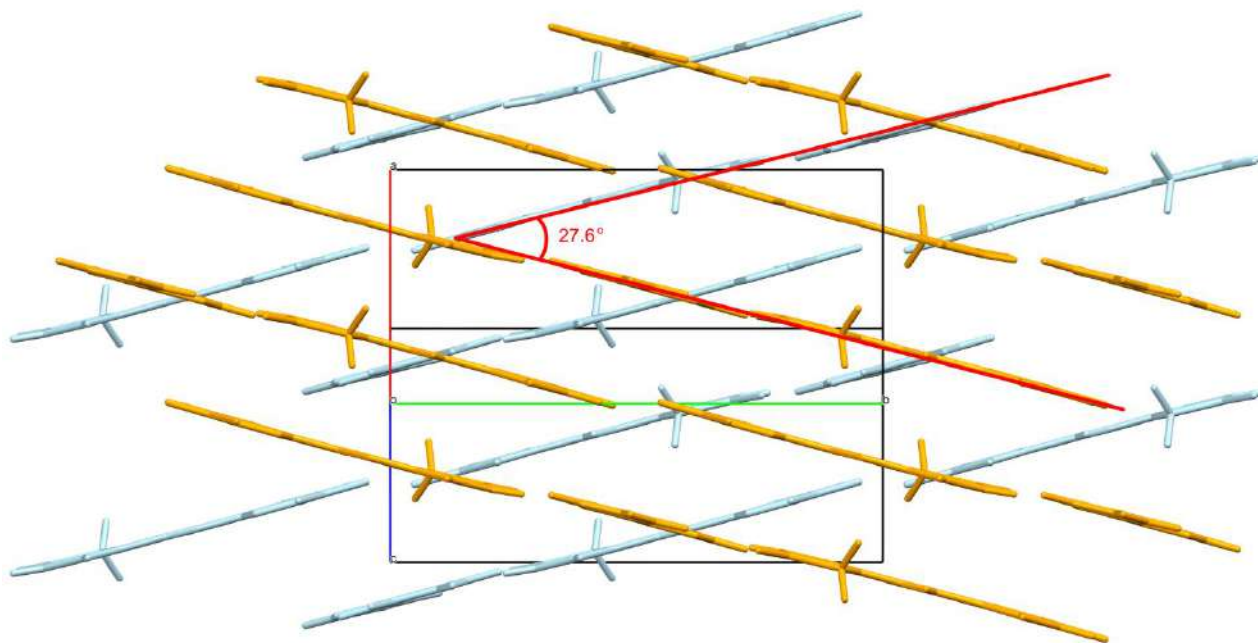


Рисунок 4.30 – Упаковка молекул в кристалле $[\text{NFT}+\text{ImidPy}]$ (2:1).

Сравнение кристаллических структур сокристалла $[\text{NFT}+\text{ImidPy}]$ (2:1) и других многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина, известных из КБД, показывает, что сокристалл NFT с 2,2'-бипиридил (код AZAXIK) 3D-изоструктурен $[\text{NFT}+\text{ImidPy}]$ (2:1). Оба сокристалла имеют общий рисунок водородных связей и очень похожую архитектуру упаковки. Тот факт, что ImidPy в кристалле может быть заменен молекулой без доноров водородных связей, указывает на слабое влияние имидазольного донорного центра N-H на упаковку кристаллов.

Энергетический анализ кристаллической структуры $[\text{NFT}+\text{ImidPy}]$ (2:1) показывает сбалансированный вклад различных типов межмолекулярных взаимодействий в стабилизацию решетки. Как видно из таблицы 4.5, водородные связи внутри цепочек, π - π стэкинг взаимодействия и межслойные $\text{C-H}\cdots\text{O/N}$ контакты вносят сопоставимый энергетический вклад. Доля стэкинг-взаимодействий составляет 30% ($111 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) от общей энергии кристаллической решетки, причем $68 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ приходится на NFT-NFT взаимодействия, а оставшиеся $43 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ на контакты между NFT и ImidPy. Учитывая тот факт, что QTAИМС испытывает трудности с нахождением критических точек (3;-1) для ненаправленных взаимодействий (в том числе для $\pi\cdots\pi$ -стэкинга), можно предположить, что стабилизирующая роль стэкинг-взаимодействий в кристалле сравнима с ролью водородных связей.

Проведенное расчетное исследование причин стабильности различных многокомпонентных кристаллических форм NFT подчеркивает, что при рассмотрении относительной энергии полиморфных форм или вероятности образования сокристаллов между компонентами не следует недооценивать роль слабых ненаправленных взаимодействий. В то время как большинство подходов виртуального скрининга используют способность водородных связей в качестве основного критерия образования сокристаллов, потенциальное включение водородных связей $C-H \cdots X$ и стэкинг-взаимодействий в любой форме повысит эффективность этих алгоритмов.

4.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 4

Исследование особенностей сокристаллизации производных бензамида и дикарбоновых кислот показывает ключевую роль соотношения доноров/акцепторов водородных связей у компонентов сокристаллов на упаковку молекул в кристаллических решетках. Дисбаланс доноров и акцепторов даже у структурно родственных коформеров приводит к снижению вероятности получения изоструктурных сокристаллов. Высокая степень изоструктурности объясняется низкой вариативностью способов образования водородных связей между коформерами. Баланс доноров и акцепторов водородных связей у коформеров многокомпонентных кристаллов снижает вероятность образования сольватированных форм. Недостаток доноров водородных связей компенсируется образованием слабых водородных связей типа $C-H \cdots A$ ($A=O, N$), что может приводить к высокой (2D и 3D) изоструктурности сокристаллов.

На примере сокристаллов 4-гидроксибензамида с салицилатами и многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина проведено обсуждение роли вторичных взаимодействий в процессе образования сокристаллов. Обнаружено, что суммарная энергия вторичных взаимодействий соизмерима с энергией структурообразующих гетеросинтонов в сокристаллах и может достигать 50% энергии кристаллической решетки. Вторичные взаимодействия, выполняют стабилизирующие функции при упаковке гетеродимеров в кристаллической решетке, поэтому образование сильных гетеросинтонов между компонентами сокристаллов не гарантирует образования новых сокристаллических форм. Показано, что помимо кислотно-амидного гетеросинтона в сокристаллах салицилатов структурообразующую роль играет атом кислорода гидроксильной группы в орто-положении. Он образует контакты с соседними гетеродимерами с общей энергией ~ 30 кДж·моль⁻¹. Поэтому объемные заместители в орто-положении салицилатов ингибируют образование сокристаллов 4-гидроксибензамида с салицилатом и аспирином.

ГЛАВА 5. ПРОЦЕССЫ СУБЛИМАЦИИ ОДНО- И ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Передовые методы изучения структурных свойств органических кристаллических материалов в основном акцентируются на рентгеновском анализе, а также нескольких видах спектроскопии, поскольку направлены на подробное изучение геометрии водородных связей [506]. Однако никакие выводы о тенденциях межмолекулярных связей не могут быть точными без количественной оценки энергий этих взаимодействий. Количественная оценка энергии межмолекулярных взаимодействий в многокомпонентных кристаллах долгое время исследуется только расчетными методами [229, 230, 421, 507-509], недавно к этой задаче стали привлекать методы машинного обучения.

Как правило, оценка энергии кристаллической решетки расчетными методами используется ещё на этапе скрининга [232, 510], чтобы подтвердить стабильность потенциального сокристалла. Существует несколько «эталонных» однокомпонентных молекулярных кристаллов, состоящих из небольших молекул без атомов фтора, упакованных за счет ван-дер-ваальсовых сил и/или водородных связей, энергия кристаллических решеток которых рассчитана с высокой точностью [508, 511-514]. На основе этих кристаллов разрабатываются, тестируются, а затем и применяются на более сложных соединениях новые и существующие расчетные модели. Проведенный анализ показывает, что большинство исследованных соединений (включая однокомпонентные кристаллы с объемными гибкими молекулами [515-518], фторорганические вещества [519] и многокомпонентные кристаллы с особыми типами водородных связей [389, 520-522]) существенно отличаются по своей структуре от "эталонных" образцов. В связи с этим, перед применением стандартных методов моделирования к таким "немодельным" кристаллам необходимо проводить тщательную проверку их адекватности.

Так, в результате многочисленных исследований продемонстрировано, что самый распространенный расчетный метод с использованием теории функционала плотности (DFT), который позволяет описать широкий диапазон свойств кристаллической фазы, и имеет относительно низкие вычислительные требования даже при работе с многокомпонентными кристаллами обладает рядом особенностей применения [523]. В рамках методов DFT применяются два принципиально различных подхода, использующих либо гауссовы орбитали (GTO), либо базис плоских волн (PW). Критическая важность выбора базисного набора для достоверности результатов хорошо документирована [524]. Помимо выбора базисного набора, для получения качественных результатов важен и выбор функционала, например функционал B3LYP

(трехпараметрический функционал Беке, Ли-Янга-Парра) лучше описывает системы с короткими (сильными) или ионными водородными связями, тогда как функционал PBE (Пердью-Берк-Эрнцерхоф) завышает энергию стабилизации в многокомпонентных кристаллах [425, 525]. Ненаправленные дисперсионные взаимодействия вызывают проблемы при DFT расчетах как в версии GTO, так и в версии PW, что приводит к необходимости использования дисперсионных поправок разной природы. Однако исследования, посвященные влиянию дисперсионных поправок и других параметров, таких как оптимизация параметров ячейки, тип функционала и базисный набор, на энергию кристаллической решетки молекулярных многокомпонентных кристаллов с короткими или ионными водородными связями, не проводились. В работе А. Гавеззотти проведен анализ 490 молекулярных кристаллов индивидуальных соединений, который показывает хорошее согласие между рассчитанным посредством CLP/PIXEL подхода параметром E_{latt} с экспериментальными значениями в пределах $10 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ [506]. Методы машинного обучения, применяющиеся для предсказания энтальпии сублимации органических соединений, выполняют эту задачу с ошибкой не менее $15 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ [526], что до сих пор значительно уступает экспериментальным подходам.

Для оптимизации расчетных методов оценки энергии кристаллической решетки, необходимо проводить сравнение рассчитанных данных с экспериментально полученными значениями энергии кристаллической решетки. Получаемые экспериментальным методом термодинамические параметры сублимации органических соединений могут использоваться в базах данных для обучения методов машинного обучения.

5.1. Процессы сублимации однокомпонентных молекулярных кристаллов

Поскольку энергия кристаллической решетки не является характеристикой, которую можно экспериментально определить, поэтому расчетные данные невозможно просто сравнить с их экспериментальными аналогами [527]. Среди экспериментально измеряемых характеристик именно энтальпия сублимации наиболее тесно коррелирует с энергией кристаллической решетки. Это делает её исключительно ценным ориентиром для верификации расчётных моделей, предсказывающих энергию кристаллической решетки. По своей физической природе энергия кристаллической решетки представляет собой совокупный вклад всех межмолекулярных взаимодействий в кристалле, составляя при этом основную компоненту энтальпии сублимации [528]. Помимо возможности использовать экспериментальные значения параметров сублимации в качестве реперных точек для оптимизации расчетных методов определения энергий кристаллических решеток, термодинамические процессы сублимации индивидуальных компонентов

могут служить для оценки термодинамических параметров образования сокристаллов [243, 416, 529-531].

Измерение термодинамических характеристик процессов сублимации для многих лекарственных соединений затруднено из-за их чрезвычайно низкой летучести и термической нестабильности. Органические соединения по разновидностям термической стабильности можно условно разделить на три группы: 1) термически стабильные соединения, 2) термически нестабильные соединения, разлагающиеся при температурах выше температуры плавления, 3) термически нестабильные соединения, разлагающиеся в процессе сублимации. В последние годы появляются немногочисленные работы, авторы которых пытаются восполнить недостающие пробелы, применяя различные экспериментальные методы [532, 533]. Как правило, методы изучения процесса сублимации подразумевают проведение эксперимента при температурах близких к температуре плавления исследуемых соединений [534], поэтому важной задачей является поиск методов, которые позволяют изучать этот процесс при сравнительно более низких температурах.

Для сравнительной оценки применимости метода переноса вещества инертным газом-носителем (метода транспирации) [535] и метода термогравиметрии (для изучения термически нестабильных соединений) в настоящей работы проведено исследование хинолонов (налидиксовая и оксолиновая кислоты [432]), нитрофуранов (нитрофурантоин и фуразолидон [536]) и некоторых карбоновых кислот (пиразиновой, дипиколиновой и хинолоновой кислоты [537]). Следует отметить, что среди выбранных объектов присутствуют представители всех трех групп термически нестабильных соединений. Метод транспирации имеет ряд преимуществ, например, он эффективно работает при измерении низких значений давления насыщенного пара и может использоваться в очень широком диапазоне температур [538]. Этот метод дает результаты, которые находятся в отличном согласии с другими методами определения давления насыщенных паров чистых веществ и энтальпий испарения/сублимации по температурной зависимости давления пара [535].

5.1.1. Исследование процесса сублимации хинолонов

Хинолоны и фторхинолоны представляют собой относительно новый класс синтетических антибиотиков с сильной бактерицидной активностью широкого спектра действия против многих клинически важных патогенов, вызывающих различные инфекции, включая инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечные инфекции, инфекции дыхательных путей, заболевания, передающиеся половым путем, и кожные инфекции [539, 540]. Первым обнаруженным клинически полезным хинолоном была

налидиксовая кислота (NLD), открытая Лешером и его коллегами в 1962 году [541] (рисунок 5.1). В 1968 году Каминский и Мелфезер открыли оксолиновую кислоту (OXL), которая недавно была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США [542] (рисунок 5.1). С тех пор были предприняты различные попытки по разработке и получению ряда более эффективных соединений этого класса.

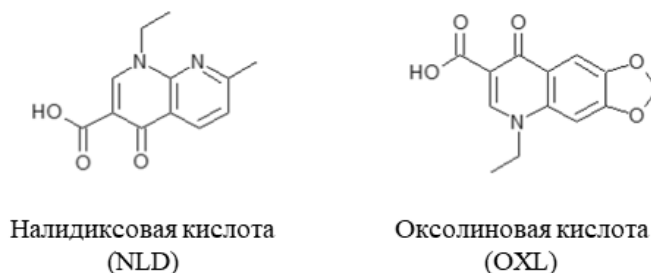


Рисунок 5.1 – Химические структуры налидиксовой и оксолиновой кислот.

Важнейшими структурными фрагментами лекарственных соединений этого типа являются атом фтора и пиперазинильное кольцо в положениях 6 и 7 хинолон-3-карбоновой кислоты, которые существенно расширяют диапазон их активности и улучшают фармакокинетический профиль. До сих пор экспериментальные исследования о процессе сублимации налидиксовой и оксолиновой кислот не проводились.

Результаты термического анализа налидиксовой и оксолиновой кислот представлены на рисунке 5.2.

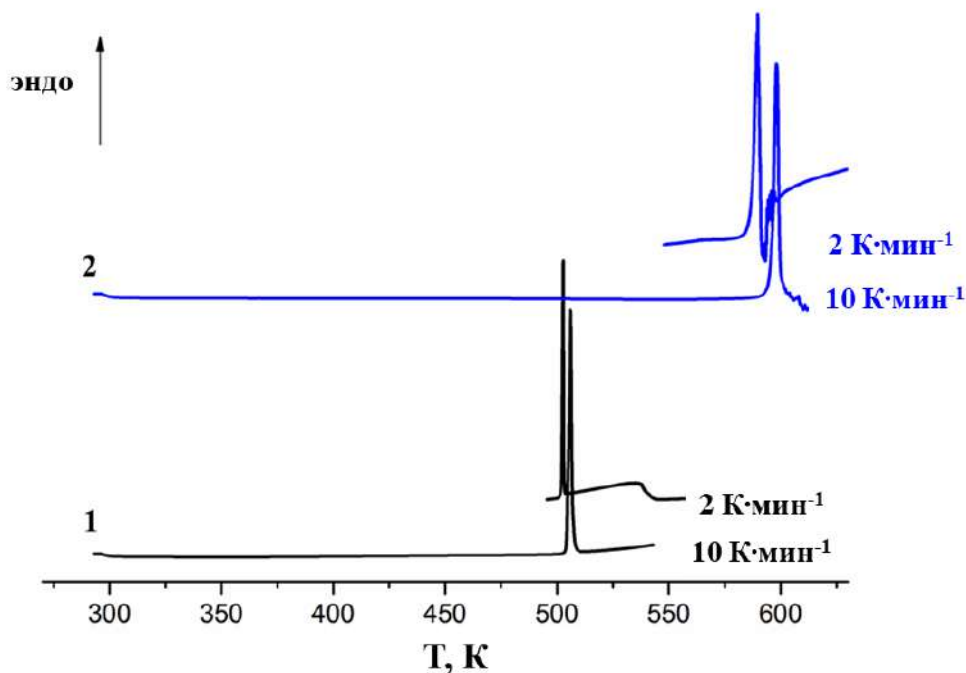


Рисунок 5.2 – ДСК кривые налидиксовой кислоты (черный) и оксолиновой кислоты (синий) при различной скорости нагрева: 2 и 10 К·мин⁻¹.

Наблюдается хорошее согласие с ранее опубликованными данными для температуры плавления налидиксовой кислоты (например, 501.8 К [543], 501.1 К [544]). Видно, что начало плавления оксолиновой кислоты варьируется в зависимости от скорости нагрева, что согласуется с литературными данными [545-547]. Следует отметить, что как было обнаружено ранее [546] разложение оксолиновой кислоты начинается при плавлении и точное определение пика температуры плавления и теплоты плавления невозможно. Однако в выбранных условиях эксперимента, определенная температура начала плавления оксолиновой кислоты, близка к данным, приведенным в работах [545] (593.3 К) и [547] (593.3 К). Температура плавления налидиксовой кислоты близка температурам плавления родственных ей фторхинолонов: энрофлоксацина (494.7 К), норфлоксацина (493.5 К) и левофлоксацина (506 К (α – форма)) [431]. Температура плавления оксолиновой кислоты значительно выше структурно родственных соединений (на 92 градуса выше, чем у налидиксовой кислоты).

Кривая плавления оксолиновой кислоты имеет один эндотермический пик, характеризующий плавление соединения, и небольшой экзотермический пик, соответствующий разложению соединения. Масс-спектрометрический анализ расплава оксолиновой кислоты показал, что в спектре отсутствует характерный для этой кислоты пик (рисунок 5.3 (а)). В отличие от оксолиновой кислоты, характерный пик налидиксовой кислоты наблюдается даже тогда, когда температура превышает точку плавления на 100°C, что указывает на то, что налидиксовая кислота термически стабильна (рисунок 5.3 (б)).

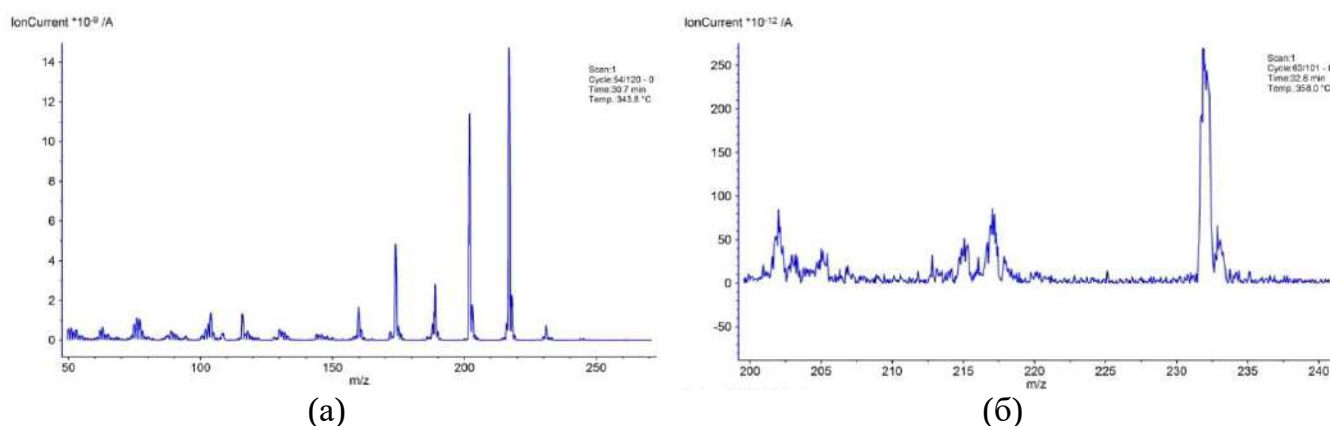


Рисунок 5.3 – Результаты масс-спектрометрического анализа состава паров (а) налидиксовой и (б) оксолиновой кислот.

Температурная зависимость давления насыщенного пара налидиксовой кислоты показана на рисунке 5.4. Эксперимент проведен в интервале температур от 389.65 до 416.95 К. В исследуемом температурном интервале давления насыщенного пара NLD

находится в пределах от 0.007 до 0.073 Па. Термодинамические параметры процесса сублимации налидиксовой кислоты сведены в таблице 5.1.

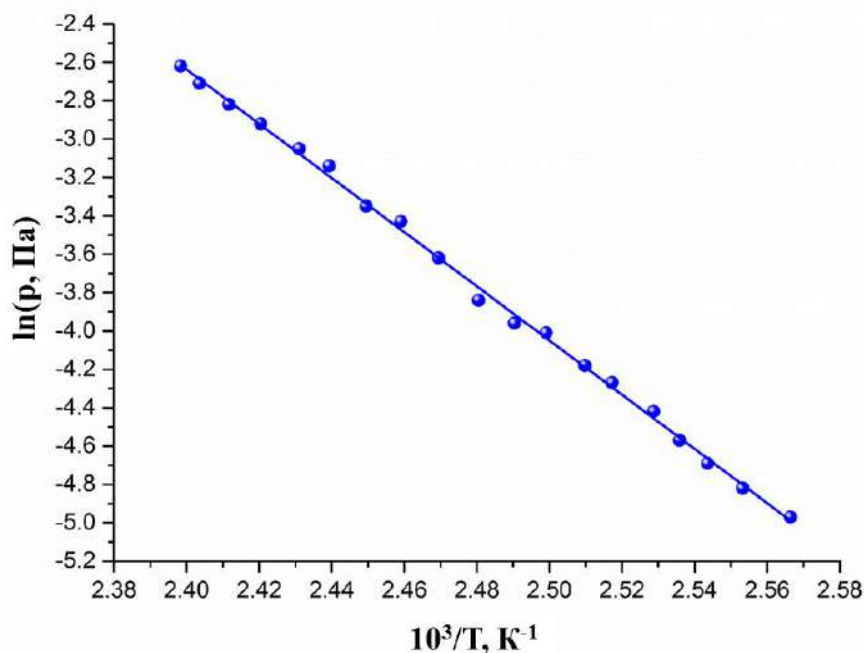


Рисунок 5.4 – Температурная зависимость давления паров налидиксовой кислоты.

Сравнение полученных параметров с литературными данными по фторхинолонам [431] показывает, что налидиксовая кислота имеет самое высокое давление паров в ряду, и, следовательно, термодинамические параметры сублимации значительно ниже.

Энтальпия сублимации налидиксовой кислоты на $10\text{--}40 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ниже, чем у исследованных ранее фторхинолонов [431]. Это можно объяснить отсутствием пиперазинового фрагмента в молекуле налидиксовой кислоты, тогда как в остальных фторхинолонах он является единственным свободным донором водородной связи. Основным вкладом в энергию кристаллической решетки налидиксовой кислоты является энергия слабых нековалентных взаимодействий. Для налидиксовой кислоты и всех изученных хинолонов вклад энтальпии сублимации в энергию Гиббса составляет $\sim 70\%$.

Таблица 5.1 – Экспериментальные значения давления паров NLD и термодинамических функций сублимации

T, K	p, Pa	T, K	p, Pa
389.65	$6.94 \cdot 10^{-3}$	404.95	$2.68 \cdot 10^{-2}$
391.65	$8.07 \cdot 10^{-3}$	406.65	$3.24 \cdot 10^{-2}$
393.15	$9.19 \cdot 10^{-3}$	408.25	$3.51 \cdot 10^{-2}$
394.35	$1.04 \cdot 10^{-2}$	409.95	$4.33 \cdot 10^{-2}$
395.45	$1.20 \cdot 10^{-2}$	411.35	$4.74 \cdot 10^{-2}$
397.25	$1.40 \cdot 10^{-2}$	413.15	$5.39 \cdot 10^{-2}$

398.45	$1.53 \cdot 10^{-2}$	414.65	$5.96 \cdot 10^{-2}$
400.15	$1.81 \cdot 10^{-2}$	416.05	$6.64 \cdot 10^{-2}$
401.55	$1.91 \cdot 10^{-2}$	416.95	$7.28 \cdot 10^{-2}$
403.15	$2.15 \cdot 10^{-2}$		
$\ln p = (31.3 \pm 0.3) - (14125 \pm 139)/T$ ($\sigma = 1.69 \cdot 10^{-2}$) ^a			
$p(298.15 \text{ K})$, Па		$1.04 \cdot 10^{-7}$	
$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15 \text{ K})$, кДж·моль ⁻¹		68.5	
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T)$, кДж·моль ⁻¹		117.4 ± 1.2	
${}^b C_p(298.15 \text{ K})$, Дж·К ⁻¹ ·моль ⁻¹		310.3	
$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15 \text{ K})$, кДж·моль ⁻¹		122.4 ± 1.2	
$T \cdot \Delta_{cr}^g S_m^0(298.15 \text{ K})$, кДж·моль ⁻¹		53.9	
$\Delta_{cr}^g S_m^0(298.15 \text{ K})$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹		180.8 ± 7.4	

^a Стандартное отклонение.

^b $C_p(298.15 \text{ K})$ рассчитано по аддитивной схеме Чикоса [548].

Эксперимент по сублимации оксолиновой кислоты методом переноса вещества инертным газом-носителем проведен в диапазоне температур от 424К до 459К. Обнаружено, что уже при температуре 424К, которая более чем на 150 градусов ниже температуры плавления объекта исследования, разложение оксолиновой кислоты происходит как в газовой, так и в твердой фазе. УФ-спектры растворов, сублимированного образца и кристаллического образца в рабочей зоне печи после эксперимента, кардинально отличаются от спектра раствора оксолиновой кислоты (Рисунок 5.5)

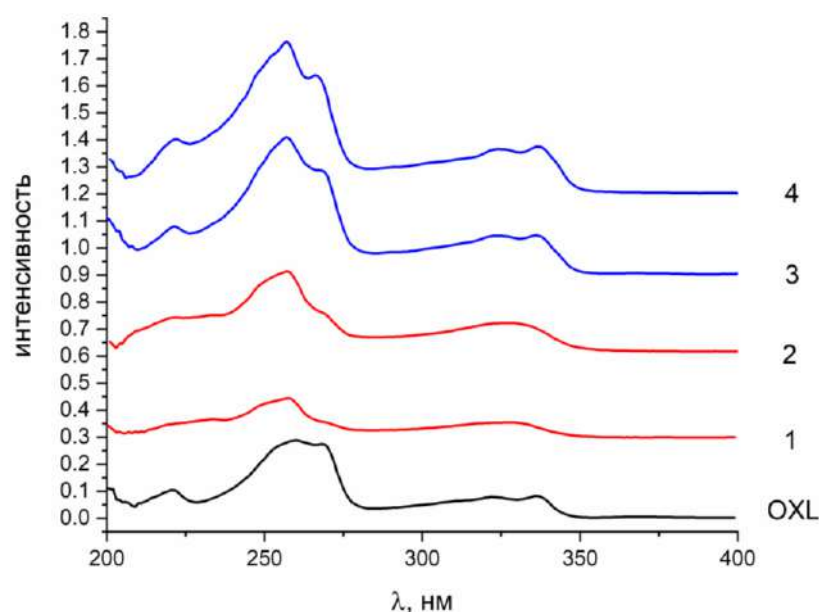


Рисунок 5.5 – УФ спектры оксолиновой кислоты (OXL), сублиматов оксолиновой кислоты (температура эксперимента 1) 428К, 2) 438 К), спектры растворов донной фазы рабочей зоны после эксперимента по сублимации при 3) 428К, 4) 438 К.

Термически нестабильные соединения, подобные оксолиновой кислоте, которые разлагаются в процессе сублимации, исследовать экспериментальным методом невозможно. Поэтому оценка параметров сублимации проводится с помощью различных теоретических методов, исходными данными для которых являются экспериментальные кристаллические структуры. Сравнительный анализ показал, что современные вычислительные подходы, включая *ab initio* метод DFT-D3 и аддитивные методики (QTAIMC, AA-CLP, PIXEL), не обеспечивают удовлетворительного соответствия с экспериментом при оценке энергий кристаллической решетки для ряда хинолонов – налидиксовой кислоты, норфлоксацина, ципрофлоксацина и энрофлоксацина. (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Значения энергии решетки ($\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) хинолоновых антибактериальных препаратов, оцененные различными методами, в сравнении с экспериментальными энтальпиями сублимации

Кристалл	Расчетные методы				Эксперимент $\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$
	DFT-D3	QTAIMC	AA-CLP	PIXEL	
Налидиксовая кислота	152.9	99.9	149.9 ¹	129.5 ¹	121.4±0.8
Оксолиновая кислота	175.8	103.3	154.6	142.9	-
Норфлоксацин	185.6	166.1	160.4	172.9	132.6±1.2 ²
Ципрофлоксацин	192.1	147.3	168.9	158.0	159.9±1.1 ²
Энрофлоксацин	189.7	144.9	152.9	151.4	138.9±0.6 ²

¹ Энергии кристаллической решетки приведены для оптимизированных кристаллических структур. Значения E_{latt} приведенные в таблице, показаны с положительным знаком для обеспечения единообразия с другими методами.

² Данные взяты из работы [431]

Поэтому был предложен новый эмпирический подход для оценки термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений. На основе анализа параметров плавления и сублимации более 1500 соединений обнаружено [549], что структурно-родственные соединения, выбранные на основе анализа коэффициентов подобия Танимото (T_c) в пределах данного кластера, могут быть описаны корреляционным уравнением вида:

$$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K) = A + B \cdot T_{fus} \quad (5.1)$$

Коэффициент подобия Танимото определяется с помощью программы MOLDIVS [550].

$$T_c = N(A\&B)/[N(A) + N(B) - N(A\&B)] \quad (5.2)$$

где $N(A)$ – количество фрагментов в молекуле A , $N(B)$ – количество фрагментов в молекуле B , $N(A\&B)$ – количество общих фрагментов в молекулах A и B .

Алгоритм определяет молекулярное сходство через сравнение атомоцентрированных фрагментов, где каждый фрагмент включает центральный атом и его ближайшее окружение в пределах заданного числа связей. Для каждого атома внутри фрагмента учитываются ключевые характеристики: тип атома и связи, заряд, валентность, а также циклическая структура. Эти параметры преобразуются в фиксированные дескрипторы, на основе которых генерируются уникальные хэш-значения. Сходство между молекулами рассчитывается по соотношению общих фрагментов к их общему количеству в каждой молекуле.

Программа автоматически анализирует базу данных, вычисляя степень сходства каждой молекулы с целевой структурой, и предоставляет ранжированный список результатов. Такой подход позволяет эффективно сравнивать молекулы, учитывая как локальные атомные окружения, так и их химические особенности, что делает метод особенно полезным для поиска структурных аналогов или прогнозирования свойств соединений.

В результате проведенного анализа 1500 соединений сформирован кластер из 40 структурно-родственных оксолиновой кислоте соединениям, для которых значение коэффициента подобия находится в диапазоне от 0.75 до 1. На рисунках 5.6 (а) представлена корреляционная зависимость энергии Гиббса сублимации от температуры плавления. Для оценки энтальпии сублимации оксолиновой кислоты использовано уравнение, связывающее энтальпию и энергию Гиббса сублимации молекулярных кристаллов в кластере («компенсационный эффект») (Рисунок 5.6 (б)). Данные корреляционные зависимости описываются уравнениями (5.3) и (5.4).

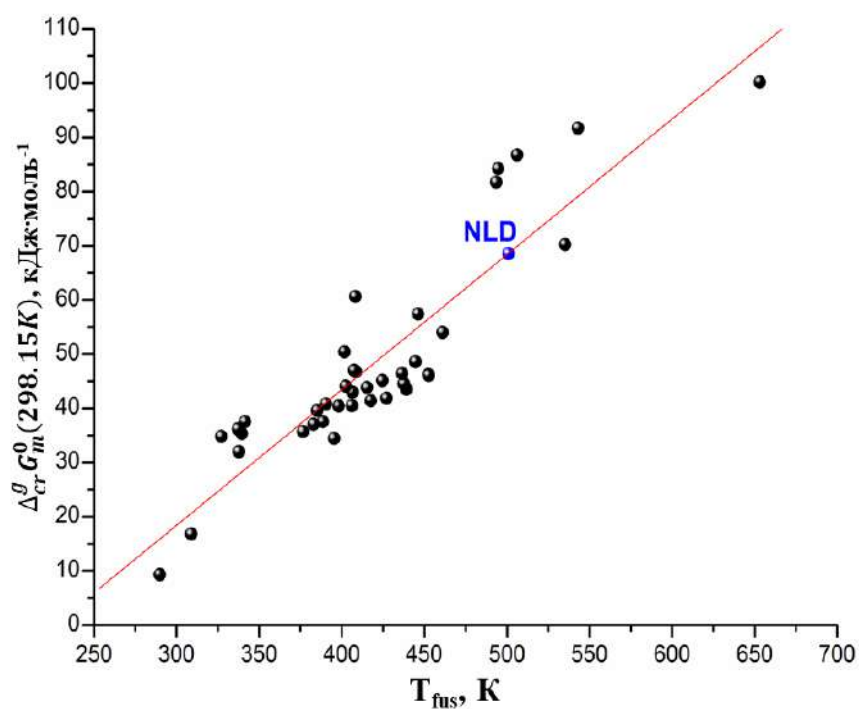
$$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1} = -(56.2 \pm 7.9) + (0.250 \pm 0.018) \cdot T_{fus}, K$$

$$\sigma = 7.98, R=0.9101, n=40$$
(5.3)

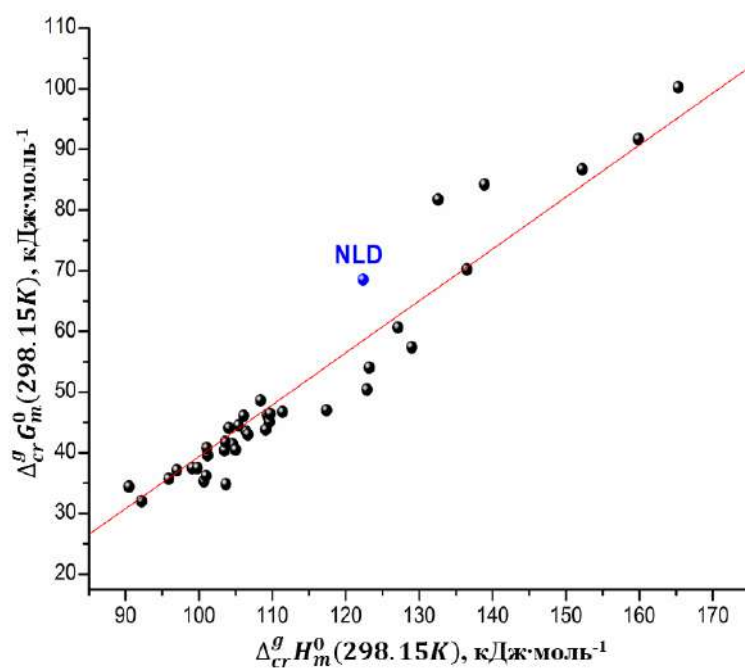
$$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K) = (58.1 \pm 2.6) + (1.084 \pm 0.049) \cdot \Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$$

$$\sigma = 5.84, R=0.9629, n=40$$
(5.4)

Таким образом, используя уравнения (5.3) и (5.4), а также зная температуру плавления оксолиновой кислоты, можно оценить основные термодинамические функции процесса сублимации: $\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)(OXL) = 92 \pm 8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ и $\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)(OXL) = 158 \pm 6 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.



(a)

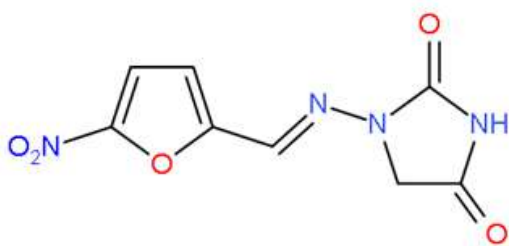


(б)

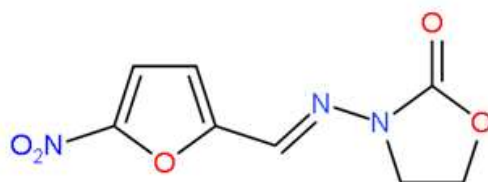
Рисунок 5.6 – Зависимости экспериментальных значений (а) энергии Гиббса сублимации ($\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$) от температуры плавления (T_{fus}) и (б) энтальпии сублимации ($\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$) от энергии Гиббса ($\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$) для кластера структурно-родственных оксолиновой кислоте соединений.

5.1.2. Исследование процесса сублимации нитрофуранов

Нитрофураны представляют собой важный класс антимикробных препаратов широкого спектра действия, эффективных против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Эти соединения нашли широкое применение в терапии инфекций мочевыводящих путей [551]. Среди наиболее известных представителей этого класса - нитрофурантоин и фуразолидон (Рисунок 5.7), которые были разработаны и внедрены в клиническую практику в прошлом столетии, но сохраняют свою актуальность и продолжают использоваться в современной медицине [552]. ВОЗ включила NFT в свой список основных лекарственных средств [553, 554]. В последние десятилетия появился ряд новых эффективных нитрофуранов с антибактериальной, антипротозойной и противотуберкулезной активностью (в том числе при множественной лекарственной устойчивости) [555]. В то же время, старые АФИ перепрофилируются в качестве перспективных противоопухолевых препаратов [556].



Нитрофурантоин (NFT)



Фуразолидон (FZL)

Рисунок 5.7 – Химические структуры нитрофурантоина и фуразолидона.

Анализ данных Кембриджской базы кристаллографических структур (CSD) показал, что на данный момент расшифрованы лишь кристаллические формы нитрофурантоина (α - и β -полиморфы). Изучение особенностей молекулярной упаковки в кристаллической решетке этих соединений открывает возможности для установления корреляций между структурными характеристиками и физико-химическими свойствами исследуемых веществ. В результате варьирования ряда условий (включая выбор органического растворителя и метода кристаллизации) были получены оранжевые монокристаллы фуразолидона в форме пластин при медленной кристаллизации при нормальных условиях из ацетона. Кристаллическая структура была расшифрована впервые. Кристаллографические данные приведены в таблице П5.

Нитрофурантоин и фуразолидон демонстрируют структурное сходство, которое проявляется в аналогичных принципах молекулярной упаковки (Рисунок 5.8). Оба соединения образуют цепочечные структуры, стабилизированные водородными связями, с практически идентичной геометрией упаковки (Рисунок 5.8 (а, б)).

Проведенный QTAИМС анализ выявил, что цепочечный мотив в обоих случаях стабилизируется тремя C-H...O взаимодействиями с суммарной энергией около 30 кДж·моль⁻¹, что свидетельствует о близких энергетических характеристиках нековалентных связей в этих системах (таблица 5.3) [536].

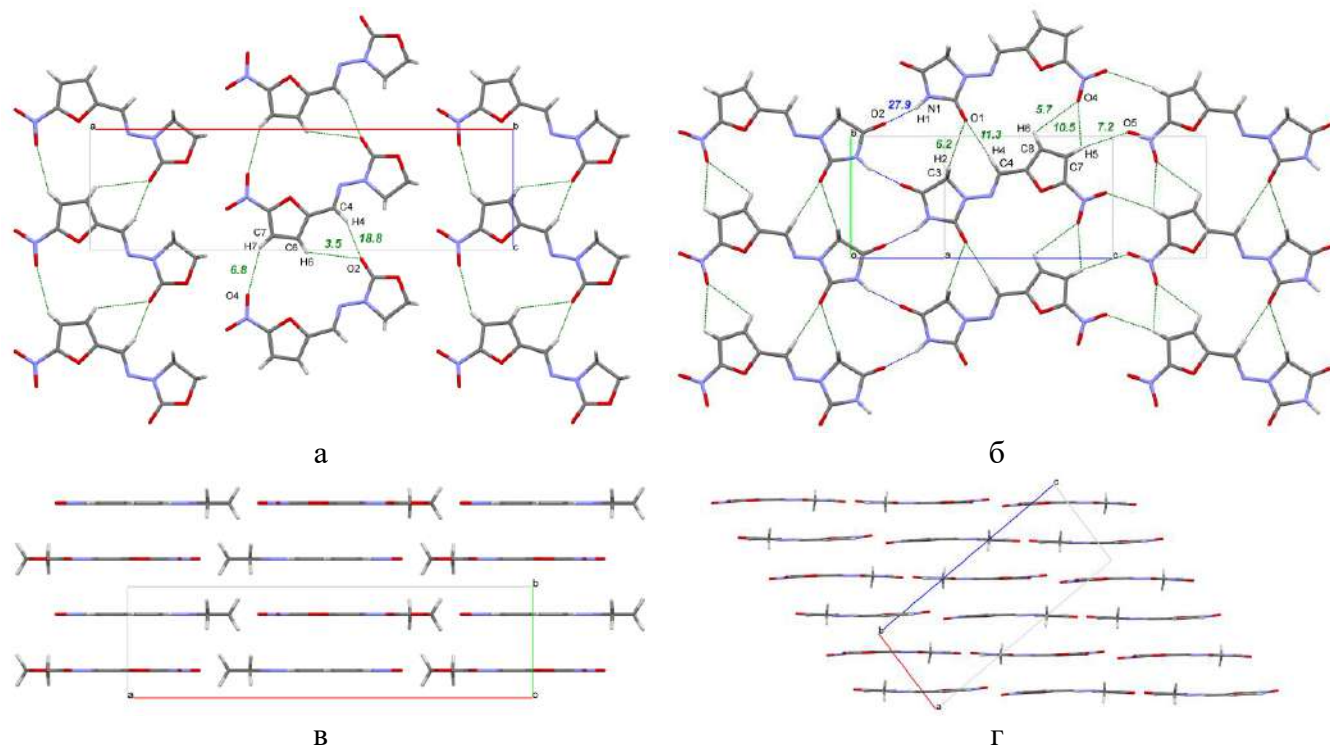


Рисунок 5.8 – (а) 2D слой молекул FZL, образованный связями C-H...O (зеленые точки) и слабыми взаимодействиями; (б) 2D слой молекул NFT, образованный связями N-H...O (синие точки) и C-H...O (зеленые точки); (в, г) упаковка двумерных слоев в кристалле FZL и NFT. Цифрами обозначены энергии H-связей.

Поиск в КБД по кристаллическим структурам, содержащим нитрофурантоин, показал, что идентичный цепочечный мотив реализуется также в метанольном сольвате NFT (ULECAQ), пиколиновом сольвате моногидрате NFT (NESKED) и в сокристалле NFT с 4-гидроксibenзойной кислотой (LIGYOR), что свидетельствует о его устойчивости. В отличие от кристалла FZL, в котором цепочечные мотивы внутри одного 2D слоя связаны между собой только слабыми взаимодействиями, в кристалле стабильного полиморфа NFT между цепочками реализуются водородные связи различной силы, изображённые на рисунке 5.8 (б). Связь N1-H1...O2 в кристалле NFT относится к водородным связям средней силы и обладает энергией 27.9 кДж·моль⁻¹. За счёт этой связи сила взаимодействий между соседними цепочками внутри слоя в кристалле NFT сильнее, чем внутри цепочки.

Таблица 5.3 – Вклад различных типов стабилизирующих нековалентных взаимодействий в энергию кристаллической решетки NFT и FZL в кДж·моль⁻¹ и % от значения $E_{latt}(0K)$ (в скобках)

	NFT	FZL
$E_{latt}(0K)$	139.6	121.9
Молекулы в цепи	33.8 (24.2%)	28.5 (23.4%)
Цепи в слое	40.7 (29.2%)	18.6 (15.3%)
Слои в кристалле	65.2 (46.7%)	74.8 (61.3%)
E (N-H···O)	27.9 (20.0%)	0 (0%)
ΣE (C-H···X)	52.9 (37.9%)	55.4 (45.4%)
ΣE (π ··· π)	58.8 (42.1%)	60.0 (49.2%)
ΣE (H···H)	0 (0%)	6.6 (5.4%)

Дополнительные межмолекулярные контакты в кристалле NFT образованы группой N-H и вторым фрагментом C=O, которые отсутствуют в молекуле FZL, что приводит к более чем двукратному увеличению энергии упаковки цепей в слое по сравнению с кристаллом FZL (40.7 против 18.6 кДж·моль⁻¹).

Плоскости молекул фуразолидона, образованные за счет слабых водородных связей, стабилизированы посредством π - π стэкингových взаимодействий. На рисунке 5.8 (в) видно, что для молекул фуразолидона характерна слоистая упаковка, тогда как водородно-связанные цепочки молекул нитрофурантоина упакованы по принципу «сползающего» стэкинга (Рисунок 5.8 (г)). Из анализа вкладов в энергию решётки (Таблица 5.3) можно заключить, что π - π стэкингowe взаимодействия между слоями вносят значительный вклад в упаковку молекул в обоих кристаллах, сопоставимый с энергией водородного связывания. Поскольку молекулы FZL в кристалле принимают абсолютно плоскую конформацию и расположены на плоскостях симметрии кристалла, энергия упаковки слоёв в кристалле на 10 кДж·моль⁻¹ выше, чем в кристалле NFT (74.8 кДж·моль⁻¹ для FZL против 65.2 кДж·моль⁻¹ для NFT).

Термофизический анализ NFT и FZL методом дифференциальной сканирующей калориметрии, совмещенной с термогравиметрическим анализом и масс-спектрометрией, показывает, что эти соединения являются стабильными вплоть до начала плавления (Рисунок 5.9). В обоих случаях на ДСК кривых присутствуют перекрывающиеся эндо- и экзотермические эффекты в диапазоне 530-575 К для NFT и 520-550 К для FZL, которые связаны с плавлением соответствующего АФИ (эндо-эффект) с последующим его разложением (экзо-эффект). В связи с этим, рассчитать значения энтальпии плавления NFT и FZL невозможно. Для NFT единственная эндотерма с $T_{fus}^{onset}=541.2 \pm 0.2$ К ($T_{fus}^{peak}=543.0 \pm 0.2$ К) соответствует плавлению АФИ.

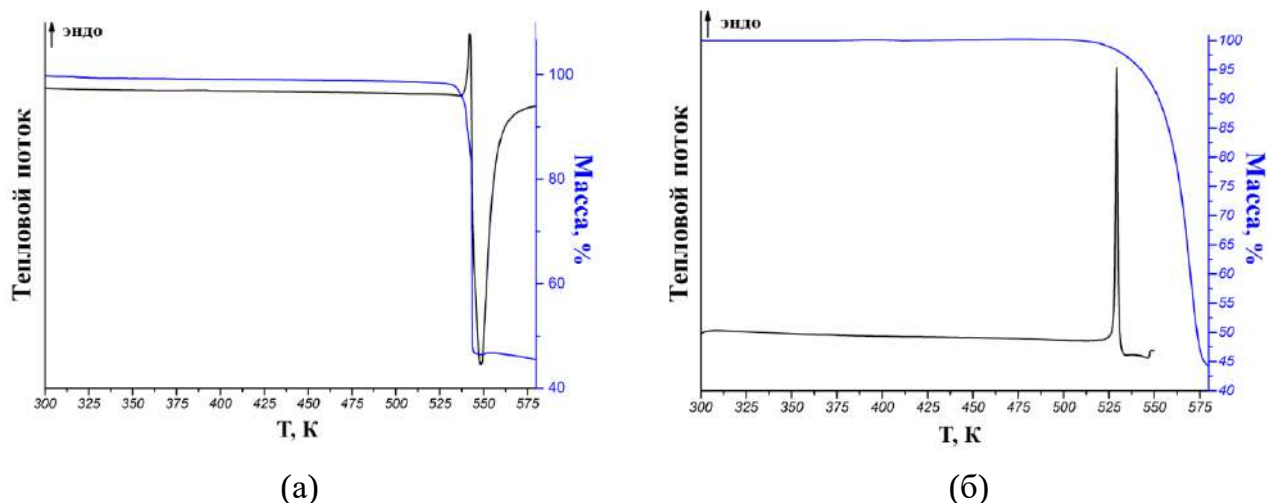


Рисунок 5.9 – ДСК/ТГ кривые для (а) NFT и (б) FZL.

Как отмечено выше, известны два полиморфа NFT (α - и β -), кривые ДСК которых идентичны, и на которых не наблюдается каких-либо тепловых эффектов, свидетельствующих о превращении одной полиморфной формы в другую. Более того, температуры плавления полиморфов NFT очень близки (548 К для α -формы и 543 К для β -формы) [557]. Поэтому, для более точной идентификации полиморфной модификации NFT рекомендуется снимать дифрактограмму. Для FZL температура плавления вещества составляет $T_{fus}^{onset} = 527.9 \pm 0.2$ К ($T_{fus}^{peak} = 529.4 \pm 0.2$ К). Согласно ТГ кривым, для обоих соединений процесс плавления и последующего разложения сопровождается одностадийной убылью массы: $\sim 52\%$ для NFT и $\sim 55\%$ для FZL. Кроме того, при более детальном анализе полученных термограмм начало убыли массы исходных веществ начинается при температуре на 2-5 К ниже температуры начала плавления АФИ, что может указывать на сублимацию компонентов.

Результаты масс-спектрометрического исследования свидетельствуют, что нитрофурантоин и фуразолидон не обнаруживаются в паровой фазе во всем изученном температурном диапазоне (Рисунок 5.10). Анализ динамики изменения относительной интенсивности масс-спектральных пиков позволил установить, что продукты термического разложения обоих соединений появляются лишь при температурах, превышающих их точки плавления. Для каждого вещества было идентифицировано по два основных продукта деструкции, интенсивность сигналов которых заметно возрастала с повышением температуры.

Наблюдаемое сходство путей фрагментации NFT и FZL, обусловленное их структурным родством, проявляется в разрыве одинарной N-N связи между гетероциклическими фрагментами. Это приводит к образованию: 1) 1-(5-нитро-2-фурил)метанимина ($m/z = 139$) и гидантоина ($m/z = 100$) (для нитрофурантоина) и 2) 1-

(5-нитро-2-фурил)метанимина ($m/z = 139$) и оксазолидинона ($m/z = 86.9$) (для фуразолидона).

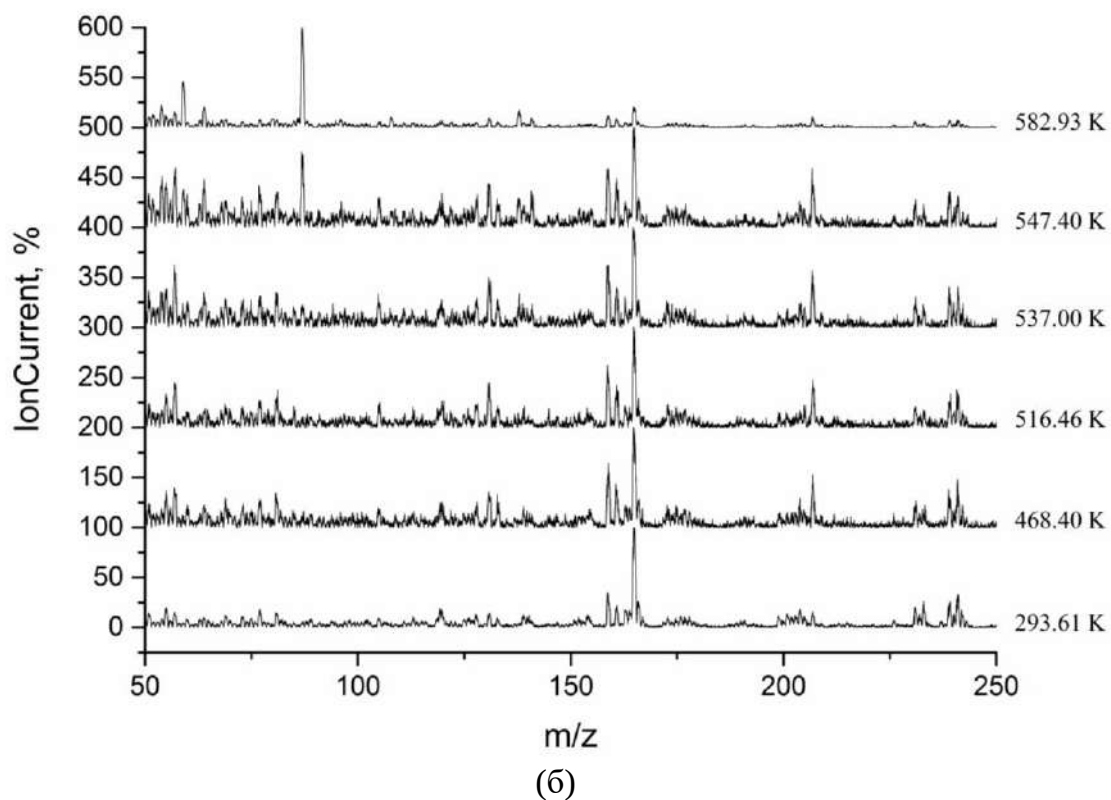
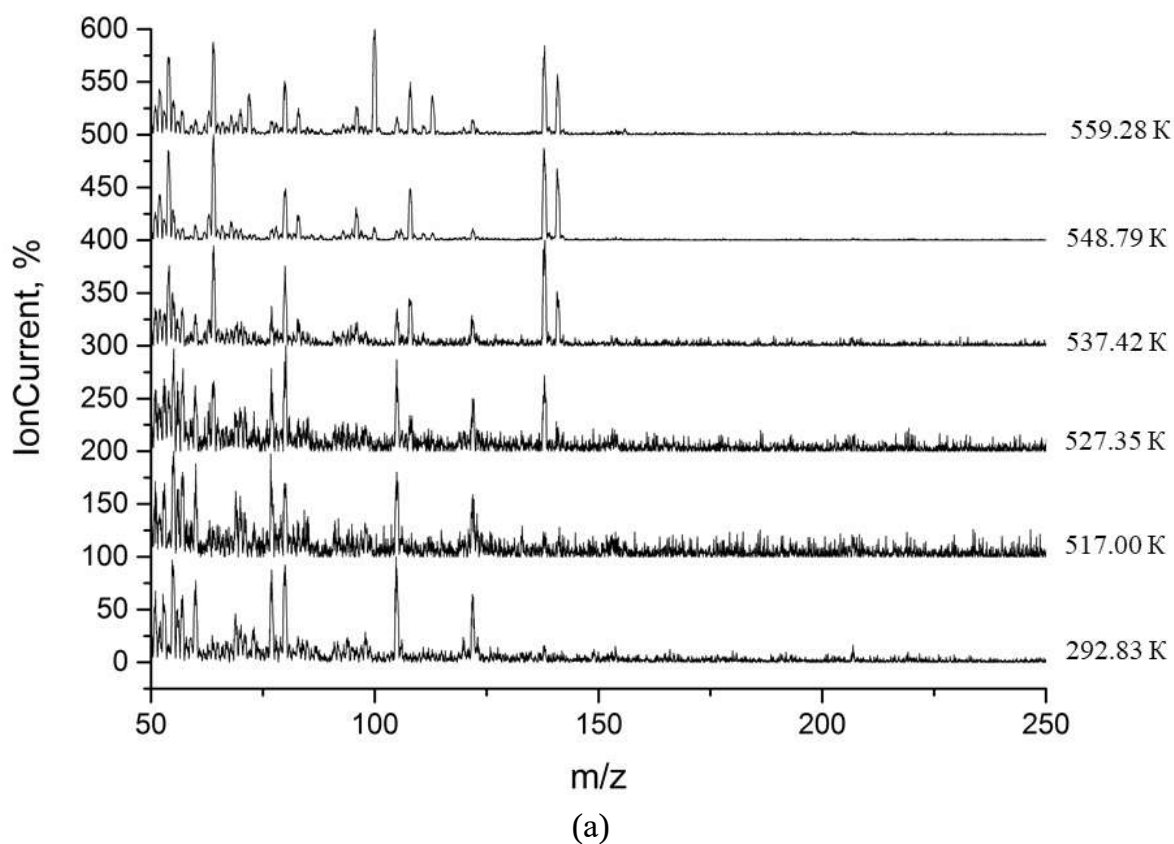


Рисунок 5.10 – Масс-спектры (а) NFT и (б) FZL.

Важно отметить, что при температурах ниже точки плавления исследуемых соединений продукты их разложения в газовой фазе отсутствуют. Данное обстоятельство подтверждает возможность применения метода транспирации для изучения процесса сублимации, поскольку эксперименты проводятся в температурном режиме, существенно более низком по сравнению с температурами плавления веществ.

Температурные зависимости давлений насыщенного пара NFT и FZL представлены на рисунке 5.11.

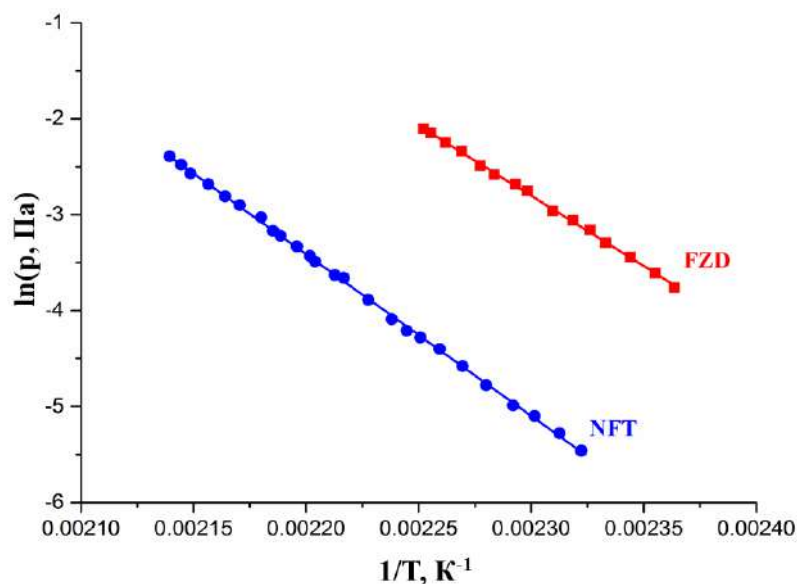


Рисунок 5.11 – Графики зависимости давления пара от взаимной температуры для изученных соединений.

Исследование нитрофурантоина и фуразолидона проведено в достаточно широком температурном диапазоне 423.1-467.4 К. Рассчитанные стандартные термодинамические функции процесса сублимации приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Термодинамические параметры сублимации исследуемых соединений

	Нитрофурантоин	Фуразолидон
$p(298.15\text{K}), \text{Па}$	$1.19 \cdot 10^{-10}$	$1.12 \cdot 10^{-8}$
$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15\text{K}), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	85.2	74.1
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	139.9 ± 0.7	122.0 ± 1.1
$C_p(298.15\text{K}), \text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	287.8	286.4
$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15\text{K}), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	146.5 ± 0.7	127.9 ± 1.1
$\Delta_{cr}^g S_m^0(298.15\text{K}), \text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	205.5 ± 2.8	180.6 ± 4.6
$T \cdot \Delta_{cr}^g S_m^0(298.15\text{K}), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	61.3	53.9
$^a \beta, \%$	36.3	37.5

$^a \beta = V^{\text{free}} / V^{\text{vdw}}$

Несмотря на то, что масс-спектрометрическое исследование подтверждает, что нитрофурантоин и фуразолидон являются химически стабильными при температурах

ниже температуры плавления, проведена дополнительная проверка отсутствия процесса разложения на всем температурном интервале с использованием анализа УФ-спектров исходных и сублимированных соединений. Во всех случаях УФ-спектры сублимированных образцов нитрофурантоина и фуразолидона совпадают со спектрами оригинальных соединений. Химическая стабильность NFT и FZL в твердом состоянии подтверждена рентгенофазовым анализом образцов после проведения сублимационного эксперимента.

Энергия Гиббса сублимации NFT превышает таковую для FZL более чем на 10 кДж·моль⁻¹. Разница в энтальпии сублимации между NFT и FZL близка по значению к энергии одной водородной связи (~20 кДж·моль⁻¹). При этом равенство вкладов энтальпийного и энтропийного членов для изучаемых соединений свидетельствует о том, что усиление энергии кристаллической решетки компенсируется ростом энтропии. Экспериментально определенные термодинамические параметры сублимации хорошо согласуются с расчетными, что доказывает возможность использования метода транспирации для исследования сублимации термически нестабильных соединений, разлагающихся при достижении температуры плавления.

Достоверность термодинамических параметров сублимации нитрофуранов подтверждается установленной ранее корреляцией (см. предыдущий раздел) между стандартными значениями энергии Гиббса сублимации и температурами плавления структурно близких соединений, отобранных по индексу Танимото. На рисунке 5.12 (а) показана зависимость экспериментальных значений энергии Гиббса сублимации от температур плавления для соединений, родственных NFT и FZL. Наблюдаемая корреляция между этими параметрами может быть выражена следующим уравнением:

$$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1} = -(70 \pm 22) + (0.272 \pm 0.046) \cdot T_{fus}, K \quad (5.5)$$

$$R = 0.9342; \sigma = 6.60 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}; n = 7$$

Линейная зависимость наблюдается между энтальпиями и энергиями Гиббса сублимации («компенсационный эффект») (Рисунок 5.12 (б)). Эта зависимость может быть описана следующим уравнением:

$$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K) = (30 \pm 12) + (1.38 \pm 0.19) \cdot \Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K) \quad (5.6)$$

$$R = 0.9545; \sigma = 7.97 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}; n = 7$$

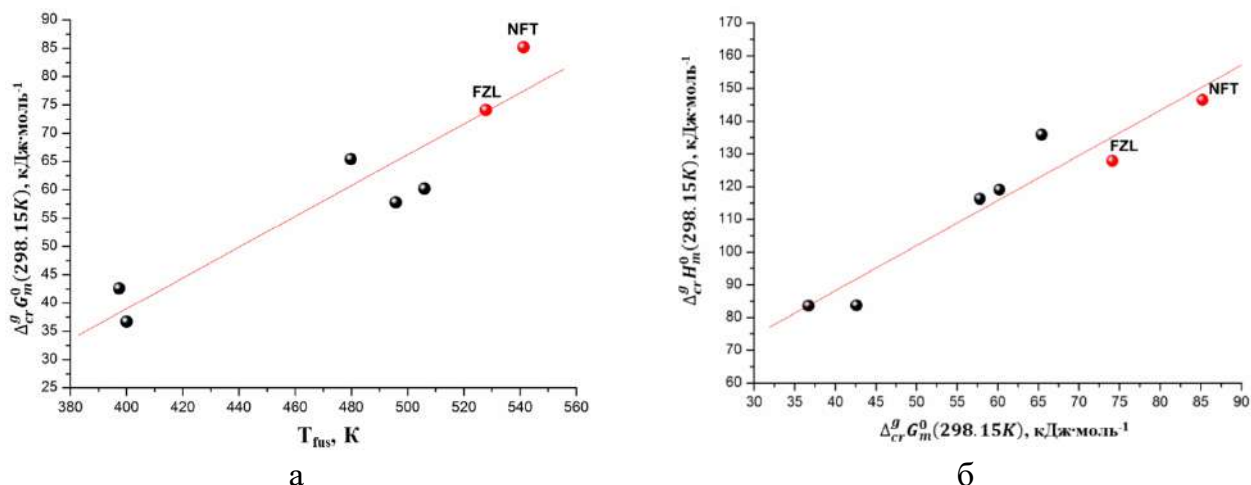


Рисунок 5.12 – Корреляция между температурой плавления и энергией Гиббса сублимации (а); между энергией Гиббса и энтальпией сублимации (б) для ряда соединений. Красными кружками отмечены соединения, исследованные экспериментально.

Разработанный алгоритм кластеризации термодинамических данных дает возможность комплексной оценки ключевых параметров сублимации – энергии Гиббса, энтальпии и энтропии – на основе корреляционных зависимостей, используя в качестве исходных данных всего один экспериментальный параметр – температуру плавления вещества. Предлагаемая методика представляет собой экономичный и практичный инструмент для прогнозирования термодинамических характеристик сублимации группы структурно-родственных соединений. Особое преимущество подхода заключается в том, что он опирается на температуру плавления – параметр, который легко и быстро определяется стандартными методами дифференциальной сканирующей калориметрии. Поскольку ДСК анализ относится к рутинным и доступным экспериментальным методикам, представленный алгоритм существенно сокращает временные и материальные затраты на исследование термодинамических свойств целых кластеров соединений.

5.1.3. Исследование процесса сублимации некоторых карбоновых кислот

В качестве объектов исследования были выбраны: пиразиновая кислота (pyrazine-2-carboxylic acid, POA), дипиколиновая кислота (pyridine-2,6-dicarboxylic acid, DPA) и хинолиновая кислота (pyridine-2,3-dicarboxylic acid, QNA). Пиразиновая кислота – широко известное антимикобактериальное средство, является активным метаболитом пиразинамида – противотуберкулезного препарата первого ряда [558]. Изомеры пиридиндикарбоновой кислоты, в том числе дипиколиновая и хинолиновая кислоты, используются в качестве промежуточного продукта для производства

фармацевтических препаратов [559]. Несмотря на то, что все эти три соединения являются термически нестабильными, для пиразиновой и дипиколиновой кислот были экспериментально определены энтальпии сублимации с помощью микрокалориметрического метода капли под вакуумом [560-562].

ДСК и термогравиметрический эксперимент показывает, что для каждого из исследуемых кислот в процессе нагрева наблюдается убыль массы в результате их термического разложения, что согласуется с литературными данными (Рисунок 5.13).

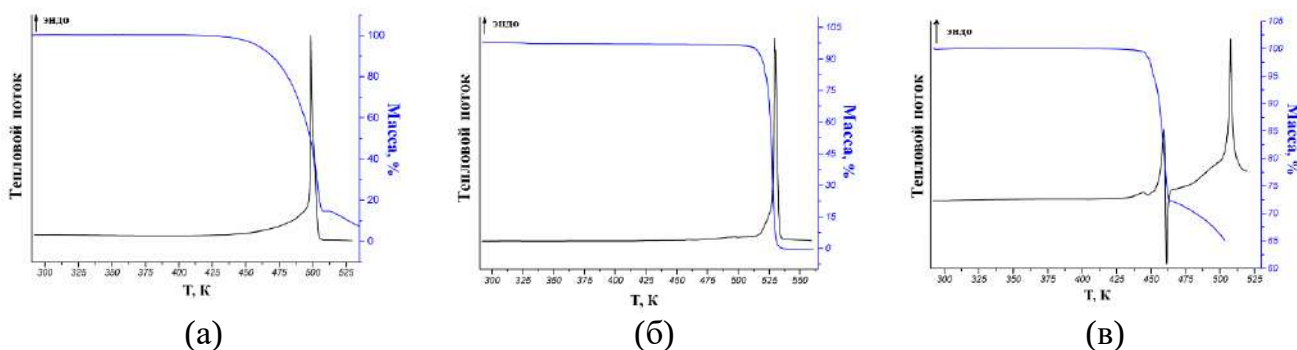


Рисунок 5.13 – ДСК/ТГ кривые (а) POA, (б) DPA и (в) QNA.

Для идентификации стабильных промежуточных продуктов, образующихся в процессе термодеструкции объектов исследования, проведен масс-спектрометрический анализ состава пара над POA, DPA и QNA (Рисунок 5.14). Тщательный анализ эффектов термической дегградации веществ в процессе нагрева был получен в результате мониторинга изменений относительной интенсивности (RI) пиков на масс-спектрах в зависимости от температуры [537].

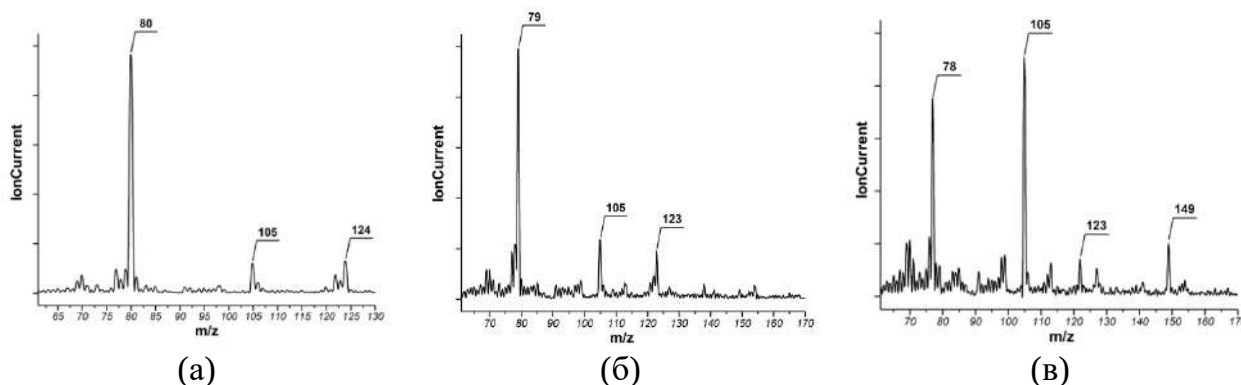


Рисунок 5.14 – Масс-спектры (а) POA при температуре 473 K, (б) DPA при температуре 505 K и (в) QNA при температуре 450 K.

Полученные значения температур плавления объектов исследования, сопоставленные с литературными данными, а также основные продукты, образующиеся в результате их термодеструкции, приведены в Таблице 5.5. Согласно полученным ДСК/ТГ кривым для POA (Рисунок 5.13а) видно, что кислота в процессе нагрева претерпевает полную потерю массы в две стадии. Первая стадия происходит в

интервале температур 423-503 К, которая сопровождается потерей 86% массы исходного образца. В этом же температурном интервале на ДСК кривой присутствует острый эндотермический пик, который соответствует плавлению РОА с $T_{fus}^{onset} = 498.3$ К. Полученное значение температуры плавления пиразиновой кислоты хорошо согласуется с литературными данными (Таблица 5.5). На второй стадии, начиная с 510 К, происходит потеря остальных 14% массы без каких-либо артефактов на ДСК кривой. Масс-спектрометрический анализ показывает, что на всем диапазоне температур доминирующим пиком является пик, характеризующий фрагмент с массовым числом $m/z=80$ (Рисунок 5.14 (а)) – пиразин, образующийся в результате необратимой реакции декарбоксилирования РОА. Сравнительно высокой интенсивностью также обладают пики с m/z 105 и 123 при температуре 473 К. Тем не менее с ростом температуры их интенсивность и интенсивность для всех остальных обнаруженных фрагментов значительно уменьшается [537].

Таблица 5.5 – Обобщение экспериментальных данных о температурах плавления исследуемых кислот и продукты их разложения в процессе нагрева

Соединение	T_{fus}, K		Литературные данные	Продукты разложения
	В этой работе T_{fus}^{onset}, K	T_{fus}^{peak}, K		
РОА	498.3	498.9	502.2 [563] 496.2 [564] 498.2 [565] 498.2 [566]	пиразин
DPA	528.1	529.1	524.9 [567]	Пиколиновая кислота→пиридин
QNA	456.6	459.7	-	Никотиновая кислота→пиридин

В процессе плавления дипиколиновой кислоты наблюдается одна эндотерма в диапазоне температур 513-533К, с температурой начала плавления 456.6К и сопровождается полной потерей массы исходного образца в одну стадию (Рисунок 5.13 (б)). Масс-спектрометрический анализ показывает наличие трех основных полос на спектре с массовыми числами 79, 105 и 123 (Рисунок 5.14 (б)). Наличие фрагментов с m/z 123 и 79 указывают на то, что процесс декарбоксилирования DPA происходит с образованием пиколиновой кислоты и пиридина. Фрагмент с $m/z = 105$ соответствует образованию 2-формилпиридина в результате фрагментации образованной пиколиновой кислоты, а не DPA [568, 569].

На кривой плавления хинолиновой кислоты видно три эндотермы и одну экзотерму в интервале температур от 425 до 525 К (рисунок 5.13 (в)), что согласуется с литературными данными [570]. В данном случае полученные термоаналитические кривые позволяют однозначно определить процесс термического разложения QNA без применения дополнительных методов. Плавление хинолиновой кислоты ($T_{fus}^{onset} = 456.6$ К) сопровождается разложением. Кривая ДСК показывает, что вторая эндотерма сменяется экзоэффектом, а кривая ТГ свидетельствует о потере массы почти на 30 % по сравнению с исходным образцом. В результате необратимой реакции декарбоксилирования образуется термодинамически более стабильная пиридин-3-карбоновая кислота (никотиновая кислота), на что также указывает третья эндотерма на кривой ДСК, температура плавления которой согласуется с литературными данными [571]. Масс-спектры QNA в интервале температур 450-475 К содержат обилие фрагментов (Рисунок 5.14 (в)). Среди всех пиков максимальную интенсивность имеют пики со значениями m/z 78, 105, 123 и 149. Установлено, что фрагменты с m/z , равными 123 и 78, соответствуют образованию никотиновой кислоты и пиридина в результате реакции декарбоксилирования исходного QNA. Фрагмент с m/z , равным 105, как и в случае DPA, соответствует образованию 3-формилпиридина в результате фрагментации никотиновой кислоты. Наличие пика на масс-спектре QNA при m/z , равном 149, вероятно соответствует хинолиновому ангидриду, который образуется в результате удаления H_2O , как и в случае с фталевой кислотой [572].

Несмотря на то, что все изученные нами соединения термически неустойчивы и, по данным масс-спектрометрических исследований, образуют продукты разложения при температурах ниже температуры плавления, для изучения процессов сублимации мы использовали метод транспирации для измерения давления насыщенных паров и расчета термодинамических параметров. Термодинамические параметры сублимации POA, DPA и QNA приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Термодинамические параметры сублимации исследуемых соединений

	Пиразиновая кислота	Дипиколиновая кислота	Хинолиновая кислота
$p(298.15)$, Па	$1.46 \cdot 10^{-3}$	$9.56 \cdot 10^{-8}$	$2.15 \cdot 10^{-5}$
$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	44.7	68.6	55.1
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T)$, кДж·моль ⁻¹	101.5 ± 0.7	131.0 ± 1.0	127.3 ± 1.6
$C_p(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	141.9	189.6	145.5
$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	102.3 ± 0.7	134.3 ± 1.0	128.7 ± 1.6
$\Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	193.2 ± 4.4	220.4 ± 3.5	246.8 ± 6.1
$T \cdot \Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	57.6	65.7	73.6

Стабильность и отсутствие каких-либо фазовых, полиморфных переходов и разложения в исследуемом диапазоне температур для этих соединений анализировали, сравнивая УФ-спектры сублимированного вещества и исходного образца.

Экспериментальные исследования давления насыщенного пара пиразиновой кислоты (РОА) проводились в температурном диапазоне 323.15-343.15 К [537]. Анализ УФ-спектров показал полное совпадение характеристик сублимированного вещества и исходного образца, что подтверждает термическую стабильность РОА в изученном интервале температур. Полученные значения энтальпии сублимации демонстрируют хорошее соответствие с литературными данными (Таблица 5.7).

Для дипиколиновой кислоты измерения давления насыщенного пара выполнены при более высоких температурах - в диапазоне 400.35-423.25 К. Как и в случае РОА, ДРА остается неизменным во всем исследуемом диапазоне температур. Энтальпия сублимации дипиколиновой кислоты составляет 134.3 ± 1.0 кДж·моль⁻¹, что на 2.8 кДж·моль⁻¹ ниже значения, полученного ранее [562]. Тем не менее, оба значения также согласуются друг с другом, поскольку значение энтальпии сублимации, полученное калориметрическим методом, дано со значительной экспериментальной погрешностью ± 5.7 кДж·моль⁻¹.

Таблица 5.7 – Составление экспериментальных данных по энтальпии сублимации изученных соединений

Соединение	Метод ^a	Температурный диапазон	$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	Ссылка
РОА	К	298	103.6±2.9	[561]
	МП	323.15-343.15	102.3±0.7	
ДРА	К	298	137.1±5.7	[562]
	МП	400.35-423.15	134.3±1.0	
QNA	МП	355.15-367.15	128.7±1.6	

^aметод: К = калориметрия, МП = метод переноса

Данных об экспериментальном измерении параметров сублимации хинолиновой кислоты в литературе не найдено. Только в работе [562] авторы использовали теоретический метод для оценки энтальпии сублимации хинолиновой кислоты и определили значение равным 142 ± 10 кДж·моль⁻¹. Эксперимент по измерению давления насыщенных паров хинолиновой кислоты проведен в интервале температур 355.15-367.15 К. Обнаружено, что в отличие от двух других исследованных кислот, которые остаются стабильными во всем интервале температур, QNA претерпевает разложение в газовой фазе. При температуре 355.15 К УФ-спектр сублимированного образца отличается от УФ-спектра чистой QNA и полностью повторяет УФ-спектр никотиновой

кислоты, продукта термического разложения хинолиновой кислоты (рисунок 5.15). В то же время УФ-спектр вещества в твердом виде в рабочей зоне установки при температуре 355.15 К полностью совпадает с УФ-спектром исходной QNA (рисунок 5.15). Это означает, что при температуре 355.15 К хинолиновая кислота разлагается в процессе сублимации, но не в твердом виде. При дальнейшем повышении температуры QNA термически стабильна в твердом состоянии в диапазоне температур 355.15-367.15 К, декарбоксилирование QNA протекает только в газовой фазе.

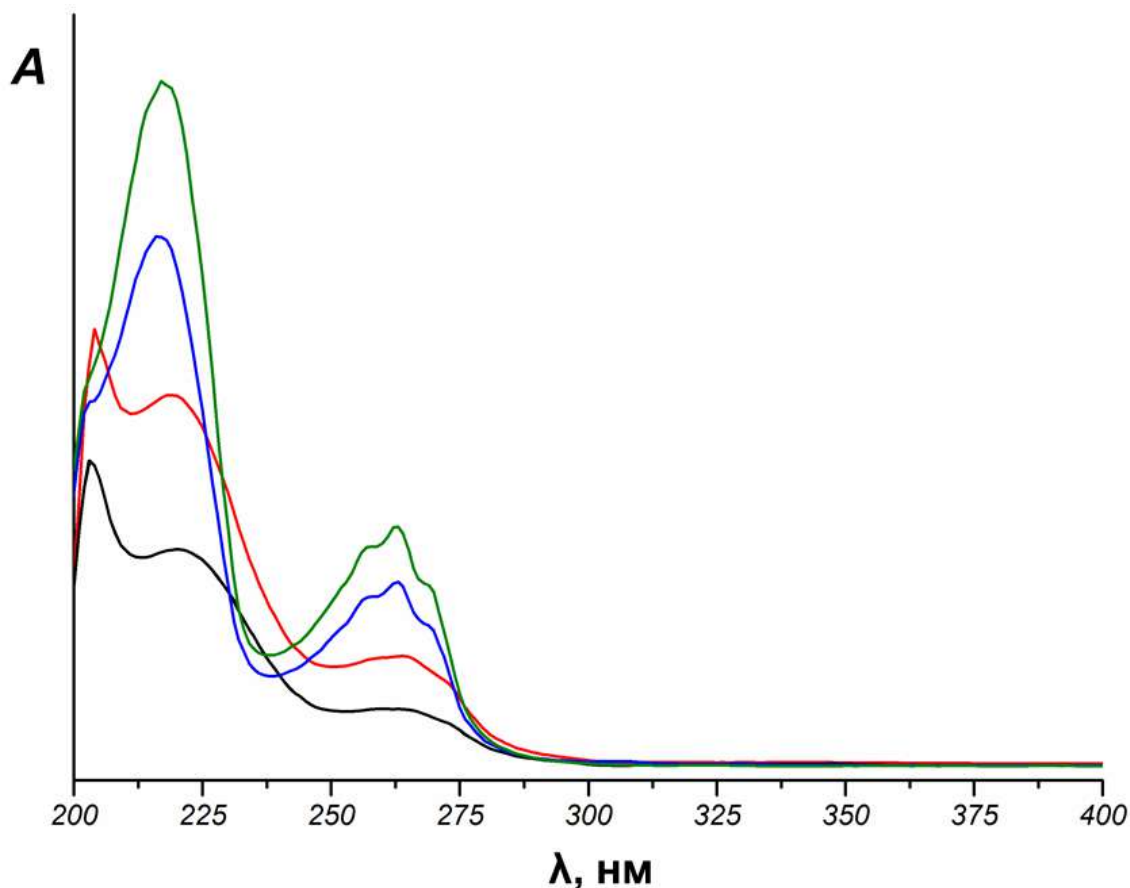


Рисунок 5.15 – УФ спектр поглощения QNA до эксперимента по сублимации (черный), УФ спектр поглощения твердой фазы на шариках Pyrex при 355.15-367.15 К (красный), УФ спектр поглощения твердой фазы на шариках Pyrex при температуре выше 367.15 К (синий) и УФ спектры поглощения никотиновой кислоты (зеленый).

Поскольку при декарбоксилировании хинолиновой кислоты образуется более летучая никотиновая кислота ($\Delta_{cr}^g G_m^0(\text{никотиновая кислота}) < \Delta_{cr}^g G_m^0(QNA)$), при этом происходит полный переход хинолиновой кислоты в никотиновую кислоту, при расчете предполагается, что обнаруженное количество никотиновой кислоты может быть приравнено к количеству сублимированной QNA. Полученная температурная зависимость, построенная с учетом выдвинутого предположения, представлена на рисунке 5.16.

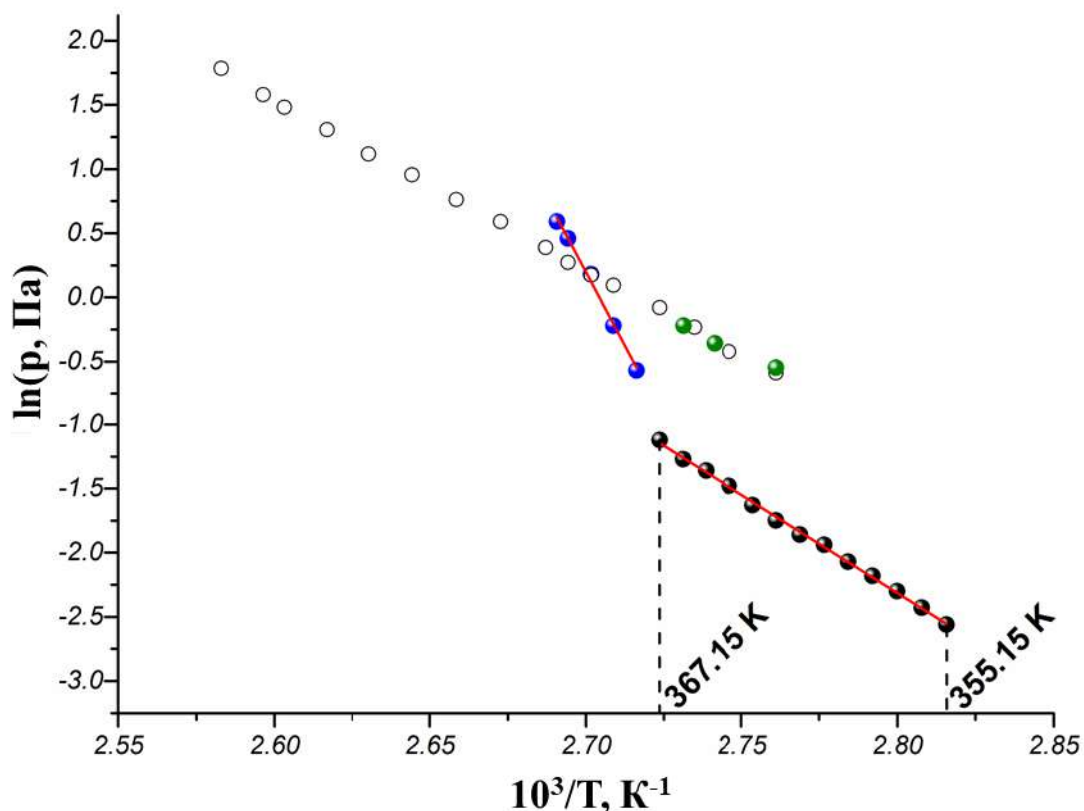


Рисунок 5.16 – Температурная зависимость давления насыщенного пара хинолиновой кислоты (●), продуктов её разложения (●) и никотиновой кислоты (○) [571]. Зеленые круги (●) соответствуют никотиновой кислоте (см. текст).

Интересно, что при достижении температуры 367.15 К в температурной зависимости $\ln(p)-1/T$ наблюдается излом (Рисунок 5.16). Анализ твердой фазы в рабочей зоне показывает, что при температуре 367.15 К QNA подвергается термическому разложению. УФ-спектр образца, взятого из рабочей зоны установки, идентичен УФ-спектру никотиновой кислоты (Рисунок 5.15). При понижении температуры эксперимента ниже 367.15 К температурная зависимость $\ln(p)-1/T$ совпадает с зависимостью, полученной для никотиновой кислоты [571]. Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, что метод транспирации позволяет не только определить параметры сублимации термически нестабильных соединений, но и определить температурные диапазоны стабильности этих соединений. По экспериментальным данным давления насыщенного пара в температурном диапазоне 355.15-367.15 К рассчитаны все термодинамические параметры процесса сублимации хинолиновой кислоты. Следует отметить, что значения энтальпии сублимации хинолиновой кислоты (128.7 ± 1.6 кДж·моль⁻¹) и никотиновой кислоты (111.7 ± 1.2 кДж·моль⁻¹) [571] значительно отличаются друг от друга. Экспериментально определенные параметры сублимации хинолиновой кислоты удовлетворительно согласуются с рассчитанными ранее характеристиками этого процесса [562]. Несмотря

на это, для подтверждения правдоподобности полученных значений термически нестабильного при сублимации соединения, проведена оценка параметров сублимации предложенным ранее корреляционным методом.

Для формирования кластера структурно родственных соединений мы отобрали вещества с индексом подобия Танимото (T_c) в диапазоне $0.85 < T_c < 1$. В кластер вошло 41 соединение [432]. Зависимость энергий Гиббса сублимации от температур плавления для соединений кластера представлена на рисунке 5.17 и может быть описана уравнением:

$$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1} = -(40.2 \pm 4.8) + (0.208 \pm 0.011) \cdot T_{fus}, K \quad (5.7)$$

$R = 0.9499; \sigma = 5.27 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}; n = 41$

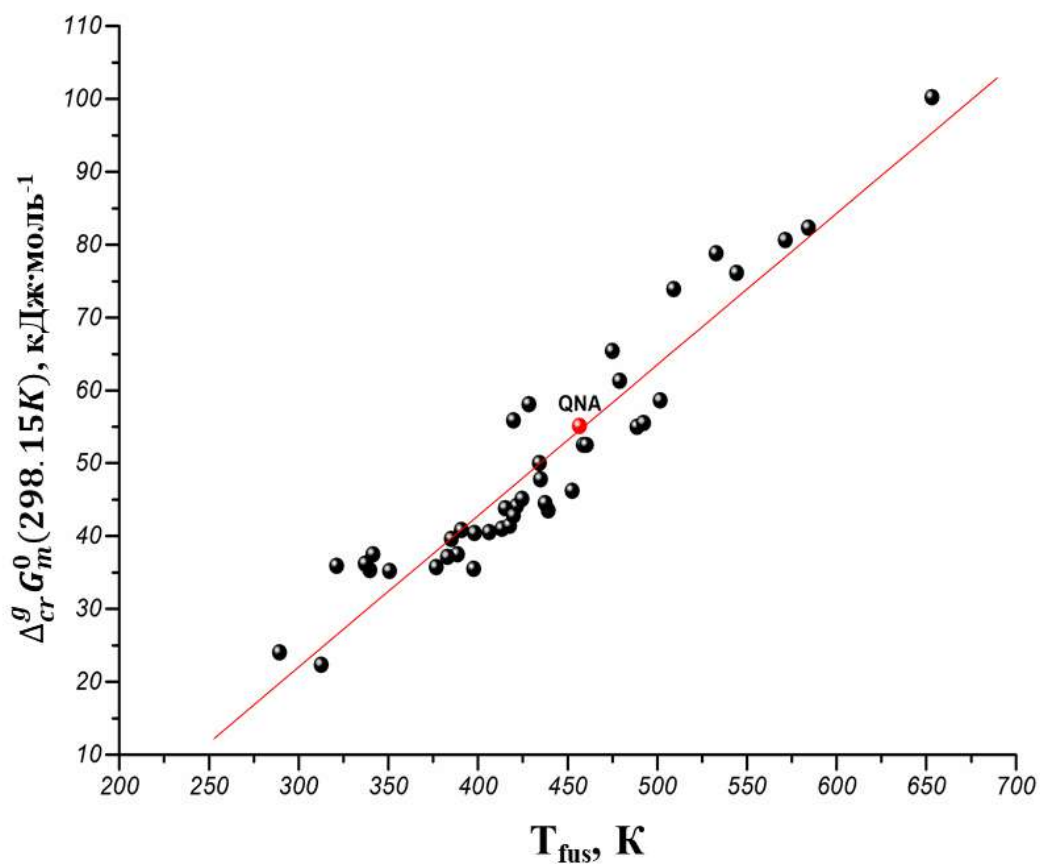


Рисунок 5.17 – Корреляция между значениями энергии Гиббса сублимации ($\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$) и температурой плавления (T_{fus}) соединений, структурно-родственных к хинолиновой кислоте.

Расчетное значение энергии Гиббса сублимации, определенное по уравнению (5.7), демонстрирует хорошее соответствие с экспериментальными данными, находясь в пределах погрешности измерений: расчетное значение составляет $54.8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, тогда как экспериментальное равно $55.1 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Аналогично ранее изученным соединениям, для структурных аналогов хинолиновой кислоты также наблюдается

характерная корреляционная зависимость, известная как "компенсационный эффект" (Рисунок 5.18). Этот эффект может быть описан следующим корреляционным уравнением:

$$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K) = (56.8 \pm 1.9) + (1.150 \pm 0.037) \cdot \Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K) \quad (5.8)$$

$R = 0.9805; \sigma = 3.89 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}; n = 41$

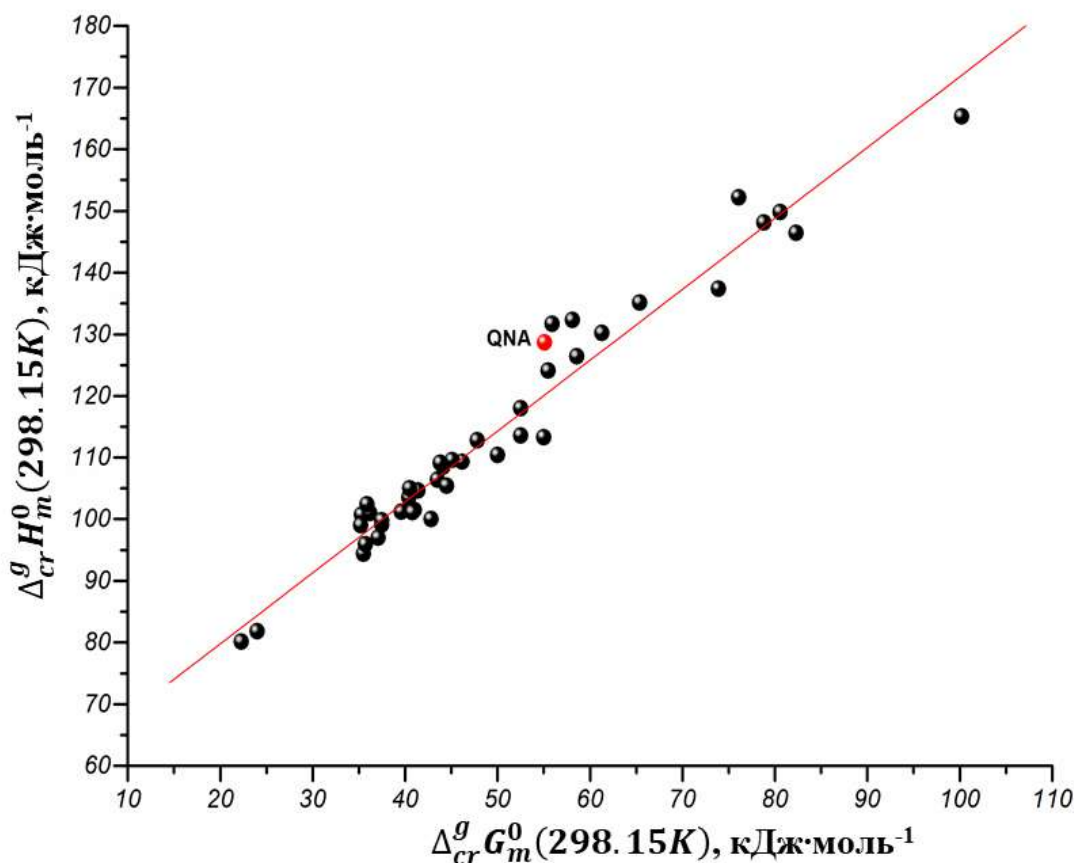


Рисунок 5.18 – Зависимость между энтальпиями сублимации ($\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$) и энергиями Гиббса ($\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$) соединений, структурно близких к хинолиновой кислоте.

Используя значение энергии Гиббса, полученное из уравнения 5.7, можно определить энтальпию сублимации: $\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)_{calc} = 119.8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, которая несколько ниже экспериментально определенного значения: $\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)_{exp} = 128.7 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Таким образом, предложенный алгоритм еще раз демонстрирует свою эффективность при оценке термодинамических характеристик сублимации молекулярных кристаллов, используя только значения температур плавления.

Как известно, в литературе значительно чаще (более чем в 1.6 раз) публикуются данные по энтальпии сублимации, чем энергии Гиббса сублимации [573]. Конечно, в некоторых методах, таких как ТГ и масс-спектрометрия, давление насыщенных паров обычно не приводится из-за сложности калибровки или отсутствия коэффициентов

перехода между полученным сигналом и давлением насыщенного пара. Это обстоятельство значительно усложняет анализ всего процесса сублимации и существенно сужает область применения полученных термодинамических характеристик. Например, энергии Гиббса сублимации молекулярных кристаллов в последнее время стали очень важны в быстро развивающихся вычислительных подходах, используемых для предсказания растворимости лекарственных соединений [574-577]. Таким образом, если использовать предложенный алгоритм с учетом «компенсационного эффекта» для структурно-родственных соединений, то можно оценить недостающие значения энергий Гиббса сублимации с хорошей степенью точности. Более того, кластеризация баз данных повышает точность предсказания в 3 раза [573] по сравнению с некластеризованным пространством.

Продemonстрировано, что метод переноса вещества инертным газом-носителем подходит для исследования процесса сублимации термически нестабильных соединений, которые разлагаются в процессе сублимации. Возможность экспериментального определения термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений поможет уточнить существующие предсказательные модели параметров образования сокристаллов, которые основываются на экспериментальных результатах процессов сублимации соединений, входящих в состав многокомпонентных кристаллов.

5.2. Процессы сублимации двухкомпонентных молекулярных кристаллов

Измерения термодинамических параметров сублимации однокомпонентных кристаллов проводятся более 100 лет [548, 578], в то время как работы по исследованию процессов сублимации сокристаллов встречаются крайне редко. Как правило, для оценки энтальпии сублимации сокристалла используется метод термогравиметрии [316, 579]. Термогравиметрический анализ часто используется для изучения таких процессов, как разложение, десольватация/дегидратация, сублимация, испарение. По сравнению с методами, где давление пара измерено непосредственно в насыщенной газовой фазе, термогравиметрический метод обеспечивает быструю и надежную оценку давления насыщенного пара для соединений устойчивых до температуры их плавления [580, 581]. Это очень чувствительный метод и позволяет вести хороший контроль температуры над газом и поверхностью образца, обеспечивая точное измерение скорости потери массы [582]. Однако выбранный экспериментальный метод не даёт информации о составе пара и, следовательно, определения парциальных давлений различных молекулярных форм пара над сублимированной фазой, что в случае разрушения сокристаллов в газовой фазе, будет показывать недостоверные результаты. Поскольку давления насыщенных паров и

температуры сублимации коформеров сокристалла часто очень сильно отличаются друг от друга, то процесс сублимации сокристалла отличается от сублимации коформеров в чистом виде. Для более глубокого понимания явлений, происходящих в процессе сублимации двухкомпонентных молекулярных кристаллов, исследована сублимация сокристаллов карбамазепина и [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1).

5.2.1. Исследование процесса сублимации сокристаллов карбамазепина

Апробация метода переноса вещества инертным газом-носителем процесса сублимации многокомпонентных кристаллов проведена на сокристаллах, которые были исследованы ранее. Как было отмечено выше, данных об исследованиях процесса сублимации сокристаллов до сих пор чрезвычайно мало. При этом работы в основном посвящены изучению применимости метода сублимации для получения сокристаллов [81, 313-315, 320], а не для определения термодинамических параметров процесса сублимации. Только в двух работах проведены соответствующие расчеты и определены термодинамические характеристики. Интересно, что в обеих работах изучался процесс сублимации сокристаллов с карбамазепином: [карбамазепин+сахарин] (1:1) [316] и [карбамазепин+янтарная кислота] [579]. При этом приведенные результаты расчета демонстрируют существенное отличие не только в значениях энтальпии сублимации сокристаллов ($\Delta H_{sub}([карбамазепин + сахарин]) = 54.01 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [316], $\Delta H_{sub}([карбамазепин + янтарная кислота]) = 282.7 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [579]), но и в значениях энтальпии сублимации карбамазепина (74.36 [316] и 203.3 [579] $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$). Следует отметить, что эксперимент по измерению параметров сублимации сокристаллов карбамазепина проводился в различных условиях и различными методами. Так, процесс сублимации сокристалла [карбамазепин+янтарная кислота] (1:1) исследовался методом термогравиметрии в температурном диапазоне 200-230 °С, тогда как термодинамика процесса сублимации сокристалла [карбамазепин+сахарин] (1:1) определена эффузионным методом Кнудсена при температурах от 25 до 55 °С. Интересно, что ни в одной из обсуждаемых работ не упоминается, что карбамазепин является термически нестабильным соединением, который при температуре выше 170-180 градусов Цельсия разлагается до иминостильбена (Imin) [583-585]. Игнорирование этой особенности карбамазепина может привести к ошибочной интерпретации получаемых результатов, что требует дальнейших исследований.

Анализ литературы показывает, что в температурных диапазонах, не превышающих 165 °С, методом сублимации можно получить все известные полиморфные формы карбамазепина [586, 587]. В свою очередь, в работах, исследующих процесс деградации карбамазепина, указано, что чем медленнее

происходит нагрев образца, тем при более низкой температуре может начаться процесс разложения [584, 585]. Так как метод сублимации подразумевает достаточно продолжительный период поддержания высокой температуры, необходимо удостовериться, какой температурный режим для эксперимента наиболее предпочтителен.

Для этого, в настоящей работе [588] проведен эксперимент по сублимации карбамазепина в трубке Шленка при различных температурах (от 100 до 150 градусов Цельсия) на протяжении 8 часов. Методом рентгенофазового анализа проверены образцы, оставшиеся на дне трубки Шленка, на стенках и охлаждающем пальце (детальное описание методов приведено в приложении). Поликристаллические образцы на дне нагретого стакана и кристаллизовавшиеся на охлаждающем пальце монокристаллы проверены методом рентгенофазового анализа (Рисунок 5.19). Видно, что с повышением температуры происходит переход из более стабильной при нормальных условиях полиморфной формы карбамазепина (Form III) в менее стабильную полиморфную форму (Form I).

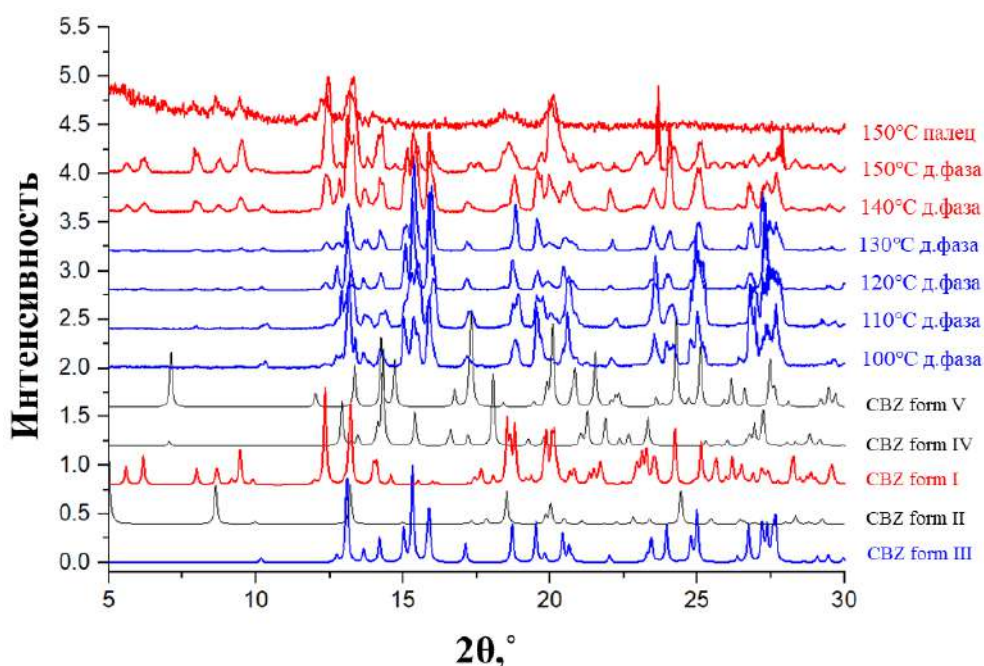


Рисунок 5.19 – Дифрактограммы карбамазепина на дне трубки Шленка (д.фаза) и сублимированного образца на охлаждающем пальце (палец) в процессе эксперимента по вакуумной сублимации.

Проведенный эксперимент показывает, что карбамазепин относится к соединениям, которые разлагаются при температурах, близких к температурам плавления, но в процессе сублимации при низких температурах, могут оставаться стабильными. Поэтому процесс сублимации карбамазепина исследован методом переноса вещества инертным газом-носителем в температурном диапазоне от 80 до 130

°С, в котором термодинамически стабильной модификацией является полиморфная форма III [390]. Анализ сублимированного вещества подтвердил, что карбамазепин во всем температурном диапазоне не подвергается термодеструкции до иминостильбена.

Экспериментально-определенная в настоящей работе энтальпия сублимации карбамазепина равна $114.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, что находится между значениями, полученными в работах обсуждаемых выше [316, 579], и кардинальным образом от них отличается (таблице 5.8).

Таблица 5.8 – Температурная зависимость давления насыщенных паров и термодинамические характеристики сублимации карбамазепина

T, °C	p, Па	T, °C	p, Па
80.0	$6.10 \cdot 10^{-3}$	108.0	$8.89 \cdot 10^{-2}$
81.0	$6.87 \cdot 10^{-3}$	110.0	$1.09 \cdot 10^{-1}$
82.0	$7.45 \cdot 10^{-3}$	115.0	$1.76 \cdot 10^{-1}$
83.0	$8.31 \cdot 10^{-3}$	118.0	$2.35 \cdot 10^{-1}$
85.0	$1.02 \cdot 10^{-2}$	120.0	$2.87 \cdot 10^{-1}$
90.0	$1.83 \cdot 10^{-2}$	123.0	$3.79 \cdot 10^{-1}$
95.0	$2.93 \cdot 10^{-2}$	125.0	$4.40 \cdot 10^{-1}$
100.0	$4.24 \cdot 10^{-2}$	127.0	$5.33 \cdot 10^{-1}$
105.0	$6.72 \cdot 10^{-2}$	130.0	$6.84 \cdot 10^{-1}$
$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹		58.5	
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T)$, кДж·моль ⁻¹		110.9 ± 0.8	
$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹		114.2 ± 0.8	
$C_p(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹		277.3	
$T \cdot \Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹		55.7	
$\Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹		187 ± 3	
$\ln(p, \text{Па}) = (32.7 \pm 0.3) - (13343 \pm 97)/T$; $\sigma = 3.97 \cdot 10^{-2}$; $r = 0.9991$; $F = 19078$; $n=18$			

Вероятно, в этом температурном диапазоне происходит не только процесс сублимации, но и разложение карбамазепина до иминостильбена. Этот же процесс, происходит и при сублимации сокристаллов карбамазепина. Эксперимент по сублимации для [карбамазепин+сахарин] ([CBZ+Sacch] (1:1)) в трубке Шленка подтверждает что уже при температуре 120°С, процесс сублимации сопровождается частичной термодеструкцией карбамазепина (Рисунок 5.20). На дифрактограммах сублимированного поликристалла заметны пики, характерные иминостильбену.

С целью изучения влияния сокристаллизации на термическую стабильность карбамазепина в настоящей работе проведен эксперимент по косублимации и ресублимации сокристалла [карбамазепин+4-гидроксibenзамид] ([CBZ+4-OH-BZA] (1:1)).

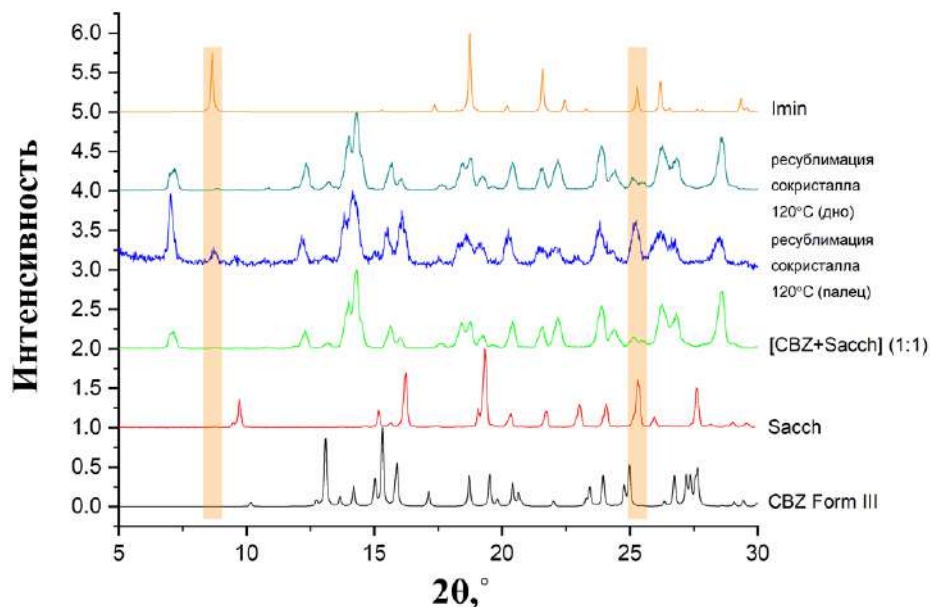


Рисунок 5.20 – Дифрактограммы продуктов ресублимации сокристалла [CBZ+Sacch] (1:1) в сравнение с дифрактограммами коформеров (CBZ Form III, Sacch) и иминостильбеном (Imin).

Выбор данной системы обусловлен близкими значениями параметров сублимации карбамазепина ($\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K) = 114.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$; $\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K) = 58.5 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [390]) и 4-гидроксibenзамида ($\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K) = 114.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$; $\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K) = 58.5 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [589]). С целью определения температурного режима эксперимента по сублимации проведен термический анализ сокристалла (Рисунок 5.21).

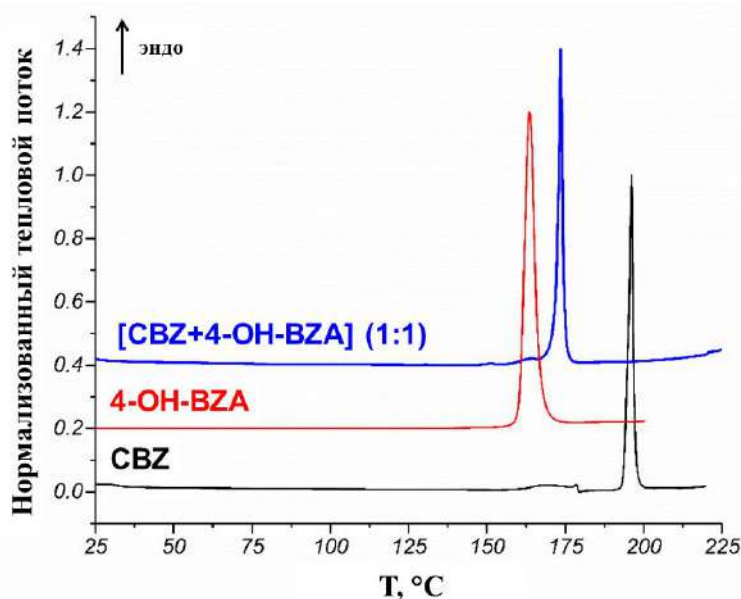


Рисунок 5.21 – ДСК кривые плавления карбамазепина (CBZ), 4-гидроксibenзамида (4-OH-BZA), и сокристалла [CBZ+4-OH-BZA] (1:1).

Как и для большинства сокристаллов, его температура плавления оказалась ниже, чем у более тугоплавкого компонента, но выше, чем у менее устойчивого к нагреванию 4-гидроксibenзамида. Это определило выбор температурного режима экспериментов: все опыты по косублимации и ресублимации проводились при температурах ниже точки плавления данного соединения. Результаты метода косублимации представлены в таблице 5.9. Эксперименты по косублимации и ресублимации проведены в трубке Шленка.

Таблица 5.9 – Результаты косублимации карбамазепина и 4-гидроксibenзамида

Образец	T, °C	t, час	Дно	Палец	Стенка
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	90	8	CBZ+ 4-ОН-BZA +Сокристалл	-	-
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	100	8	CBZ+4-ОН-BZA +Сокристалл	-	-
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	110	8	CBZ+4-ОН-BZA +Сокристалл	-	-
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	110	24	CBZ+4-ОН-BZA +Сокристалл	Imin	Imin
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	120	8	CBZ+4-ОН-BZA +Сокристалл	Imin	
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	130	16	ISB+4-ОН-BZA +Сокристалл	Imin	
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	140	8	ISB+4-ОН-BZA +Сокристалл	Imin	
(CBZ+4-ОН-BZA) (1:1)	150	3	Imin+Сокристалл	Imin	

Обнаружено, что в процессе косублимации образование иминостильбена (желтых кристаллов) как на охлаждающем пальце, так на стенках и даже частично на дне стакана начинается уже при температуре 110°C (рисунок 5.22).

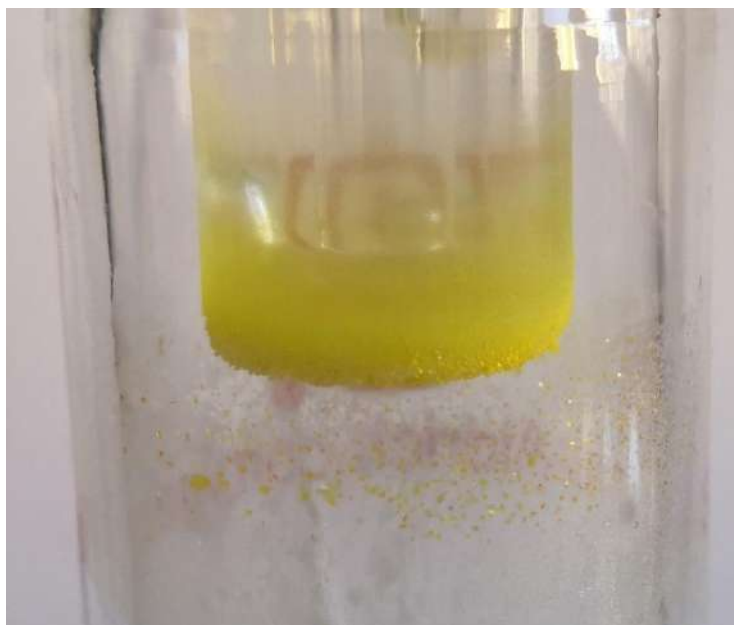


Рисунок 5.22 – Фотография охлаждающего пальца в трубке Шленка после эксперимента по косублимации (CBZ+4-ОН-BZA) (1:1) при температуре 110°C в

течение 24 часов.

В отличие от косублимации, в процессе ресублимации сокристалл [CBZ+4-ОН-BZA] (1:1) остается стабильным вплоть до температуры 150°C, однако достаточного для рентгенофазового анализа образца на охлаждающем пальце даже за 8 часов эксперимента не кристаллизуется. Кристаллизовавшийся на охлаждающем пальце в достаточном количестве при температуре 150°C за 24 часа образец проанализирован. Подтверждено наличие в кристаллизовавшемся материале сокристалла [CBZ+4-ОН-BZA] (1:1) с примесью иминостильбена (Рисунок 5.23).

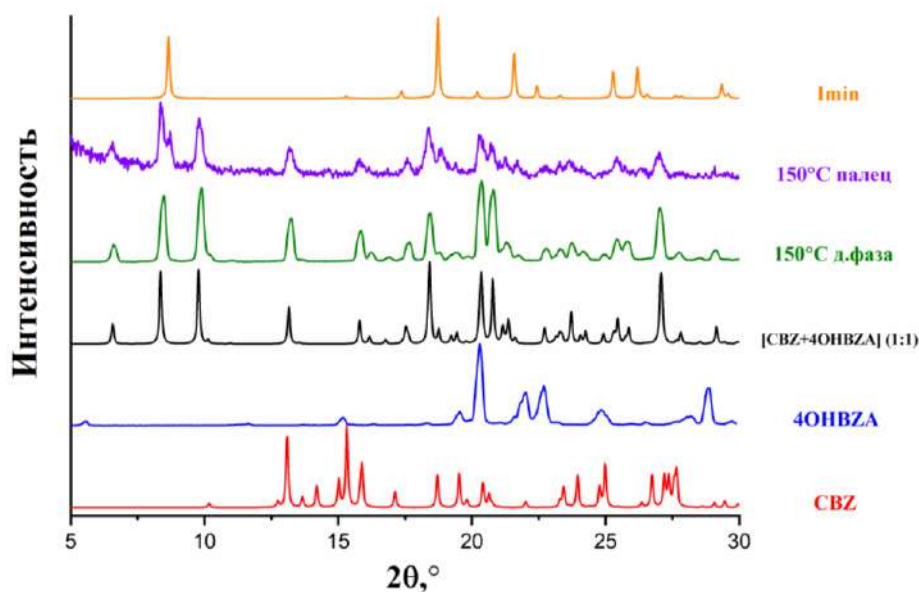


Рисунок 5.23 – (а) Результат рентгенофазового анализа продуктов ресублимации сокристалла [CBZ+4-ОН-BZA] (1:1) и (б) фотография охлаждающего пальца трубки Шленка после эксперимента при температуре 150°C (время выдержки 24 часа).

На фотографии (Рисунок 5.23 (б)) заметно, что цвет образца, кристаллизовавшийся на охлаждающем пальце, значительно светлее, чем иминостильбена (Рисунок 5.22). Дифрактограмма от порошка, отобранного с охлаждающего пальца, указывает на присутствие иминостильбена. Следует отметить, что интенсивность пиков, характерных иминостильбену, значительно ниже, чем интенсивность пиков сокристалла [CBZ+4-ОН-BZA] (1:1), что указывает на преобладание в сублимированном образце сокристаллического материала.

Для интерпретации описанного выше поведения сокристалла и физической смеси карбамазепина и 4-гидроксибензамида был использован термический анализ. Плавление физической смеси компонентов сокристалла сопровождается эвтектическим плавлением при температуре 120.5°C (Рисунок 5.24). При этом начало эвтектического плавления

(110°C) совпадает с началом деградации карбамазепина до иминостильбена. Эвтектическая точка при температуре 120.5°C является первой эвтектической температурой (T_{E1}), при которой происходит образование сокристалла. Для определения второй (T_{E2}) и третьей (T_{E3}) эвтектических точек была построена фазовая диаграмма плавления для системы (CBZ+4-ОН-BZA).

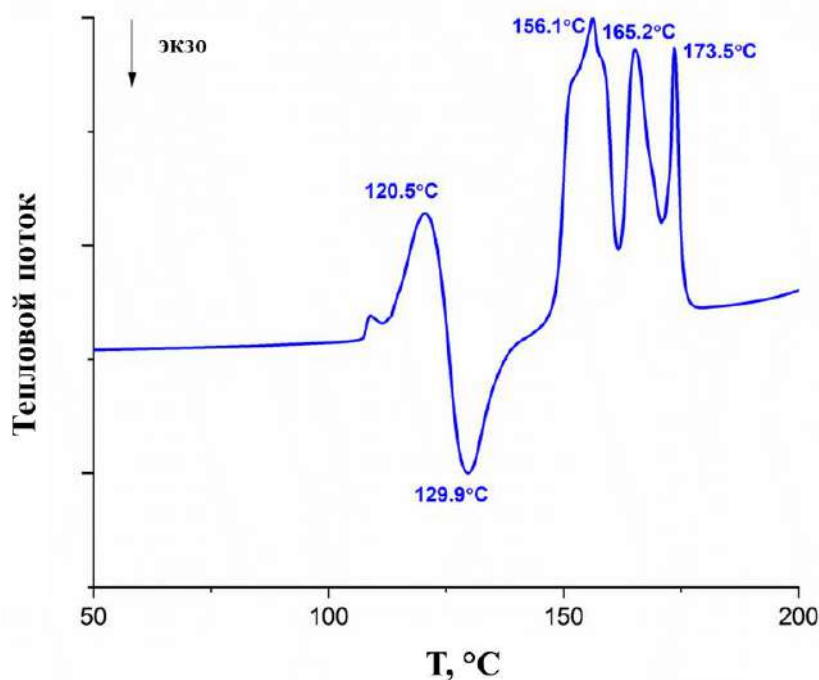


Рисунок 5.24 – Экспериментальные ДСК кривые плавления физической смеси карбамазепина и 4-гидроксибензамида.

Для построения фазовой диаграммы были подготовлены смеси CBZ с 4-ОН-BZA в стехиометрических составах: 10:1, 8:1, 4:1, 3:1, 2:1, 3:2, 1:1, 2:3, 1:2, 1:3, 1:4, 1:8 и 1:10. Каждая из этих смесей предварительно подвергнута механохимической обработке в присутствии растворителя (ацетонитрила). По значениям температур начала первого наблюдаемого на ДСК кривой пика и скорректированного максимума второго пика (в случае, если он присутствовал) построены линии солидуса и ликвидуса [590, 591]. На основе полученных результатов построена фазовая диаграмма плавления сокристалла карбамазепина с 4-гидроксибензамидом (Рисунок 5.25).

Обе линии солидуса для данной системы проводились с использованием линейной интерполяции для всех температур эвтектических точек, а линии ликвидуса были построены с применением уравнения Шрёдера. Линии солидуса при температурах $T_{E2} = 150 \pm 2^\circ\text{C}$ и $T_{E3} = 157 \pm 2^\circ\text{C}$ характеризуют температуры эвтектического плавления сокристалла с 4-гидроксибензамидом и сокристалла с карбамазепином, соответственно. Именно при второй эвтектической температуре начинается образование иминостильбена из сокристалла в процессе ресублимации.

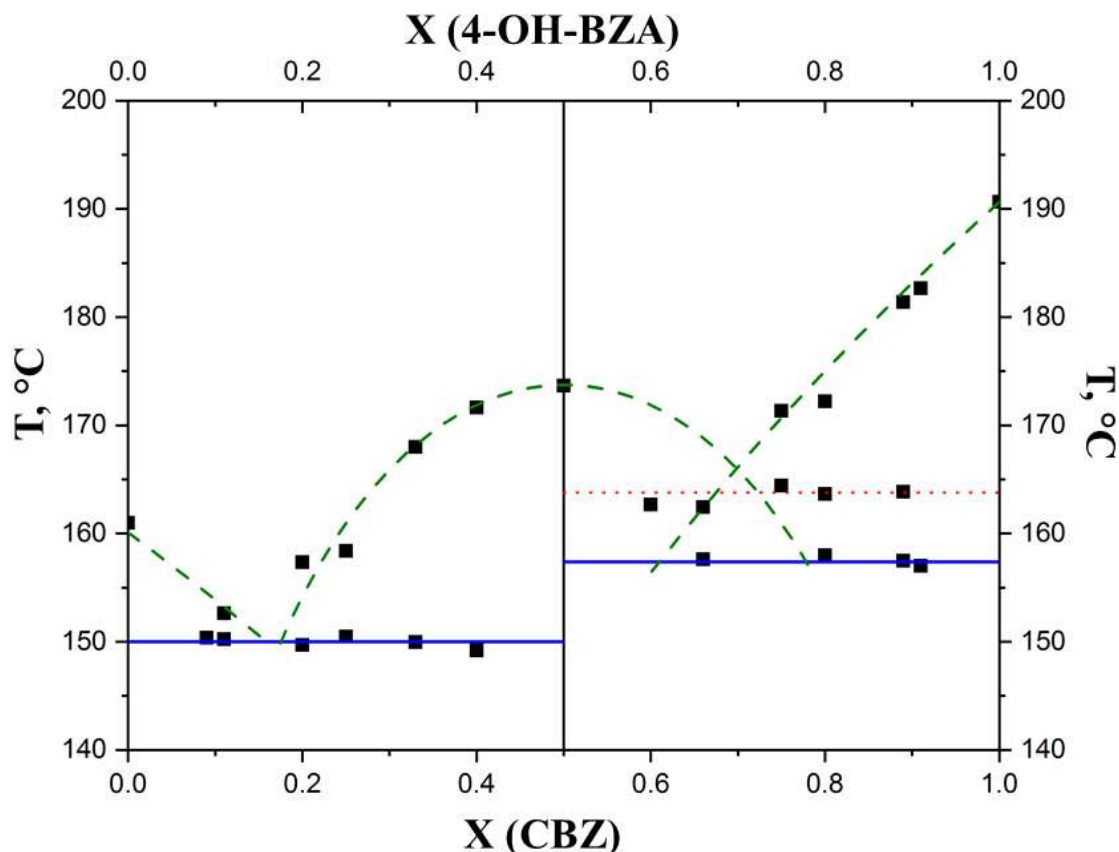


Рисунок 5.25 – Фазовая диаграмма плавления для системы (CBZ+4-ОН-BZA). Синие линии – линии солидуса. Зеленые пунктирные линии – линии солидуса, рассчитанные по уравнениям Шрёдера. Красная пунктирная линия – температура, при которой происходит деградация карбамазепина до иминостильбена (см. текст).

Уравнение Шрёдера для линий ликвидуса, которые соответствуют окончательному переходу твёрдой фазы исходного компонента в жидкую фазу, описывается уравнением (5.9).

$$\ln(X_A) = \frac{\Delta H_{fus}^A}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}^A} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad (5.9)$$

Для линий ликвидуса, которые соответствуют окончательному плавлению сокристалла, применяется уравнение Шрёдера (5.10):

$$\ln 4X(1 - X) = \frac{2\Delta H_{fus}^A}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}^{cc}} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad (5.10)$$

где X_A – мольная доля компонента А в смеси, ΔH_{fus}^A , T_{fus}^A энтальпия и температура плавления чистого компонента, соответственно, и T_{fus}^{cc} температура плавления сокристалла, T_{fus} – температура плавления смеси заданного состава.

Следует отметить, что уравнение Шрёдера достаточно точно описывает линии ликвидуса исследуемой системы. Однако при избытке карбамазепина, точка эвтектики

экспериментальная и расчетная не совпадают. Интересно, что при плавлении системы с избытком карбамазепина, на всем интервале концентраций присутствует дополнительный пик при температуре 163.5°C (красная пунктирная линия на фазовой диаграмме). Более того, именно эта температура ближе к температуре пересечения линий ликвидуса рассчитанных по уравнению Шрёдера. Как было упомянуто ранее, при высоких температурах (от 165 градусов Цельсия и выше) происходит деградация карбамазепина до иминостильбена. Вероятно, в процессе эвтектического плавления смеси, избыток карбамазепина переходит в форму иминостильбена, который плавится при температуре 165 градусов Цельсия.

Проведенный эксперимент показывает, насколько важным является предварительное проведение термического анализа не только сокристалла, но физической смеси и определение, на основе этого анализа, термического режима процессов ко- и ресублимации. Показано, что сокристаллизация приводит к снижению интенсивности процесса сублимации при температурах ниже температуры плавления сокристалла. Поэтому метод сокристаллизации может применяться с целью повышения сроков хранения термически нестабильных лекарственных веществ.

5.2.2. Сублимация сокристалла [2-гидроксibenзамид+4-ацетамидобензойная кислота] (1:1)

Как правило, параметры процесса сублимации компонентов сокристалла значительно отличаются друг от друга, поэтому для следующего эксперимента в настоящей работе выбран сокристалл из термически стабильных компонентов, термодинамические параметры сублимации которых получены нами ранее [589, 592]. Предварительное исследование процесса сублимации сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсAm-BA] (1:1) проведено на синхронном термоанализаторе Netzsch STA 409 CD со скиммерным сопряжением QMS 403/5 (Netzsch-Gerätebau GmbH, Германия), который позволяет проводить измерение с использованием методов ТГ, ДСК и одновременно анализировать газовую фазу с использованием квадрупольного масс-спектрометра. Высокая чувствительность микровесов, используемых в термогравиметрическом анализе, обеспечивает точную оценку давления пара даже при атмосферном давлении, а масс-спектрометрические измерения позволяют отслеживать как устойчивость изучаемого соединения, так и наличие его продуктов разложения.

Изменение скорости сканирования (нагрева) образца при проведении исследований, как индивидуальных веществ, так и сокристаллов методом дифференциальной сканирующей калориметрии может влиять на значения, как температуры, так и энтальпии плавления. Поэтому исследования индивидуальных

веществ (салициламид, 2-ОН-BZA) и сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) проведены при различных скоростях сканирования. Кроме этого, проанализированы масс-спектры паровой фазы для каждого из веществ. Из полученных масс-спектров индивидуальных веществ следует, что все изученные индивидуальные вещества устойчивы вплоть до полного их испарения. Масс-спектр сокристалла (Рисунок 5.26) показывает, что как в процессе сублимации, так и плавления, первым в спектре появляется салициламид (2-ОН-BZA, $M=137.14$ г/моль), который характеризуется более низкой температурой плавления.

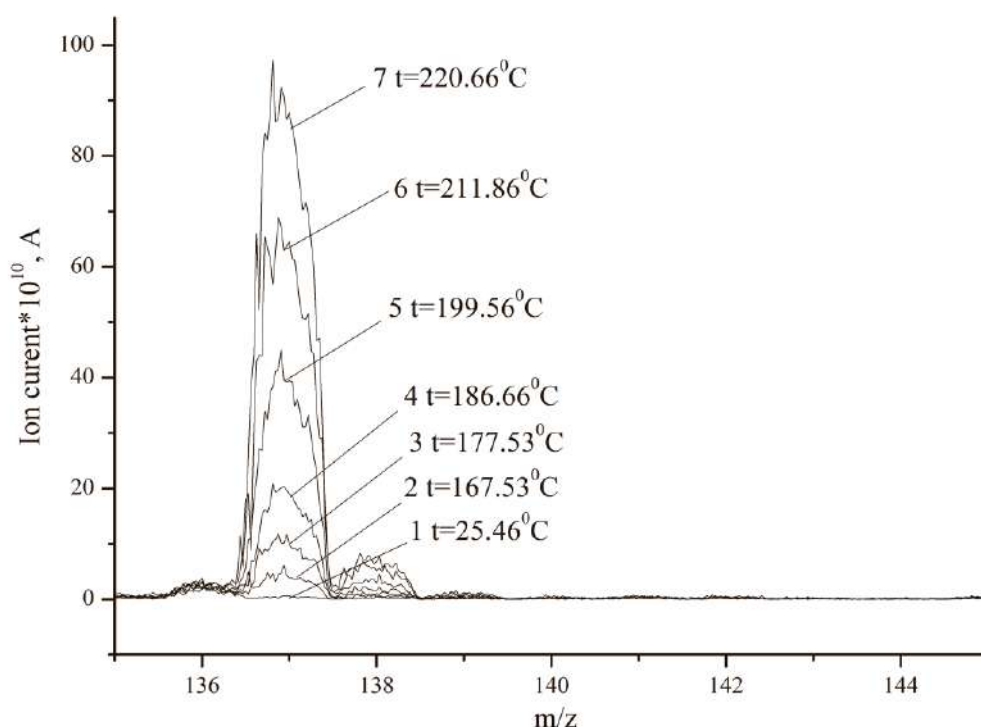


Рисунок 5.26 – Результаты масс-спектрометрического анализа состава паров сокристаллов.

В таблице 5.10 представлены результаты процесса плавления для модельных индивидуальных соединений и сокристалла при различных скоростях нагрева. Видно, что при более низкой скорости сканирования получают заниженные значения энтальпий плавления (для SA), тогда как при более высокой скорости нагрева наблюдается согласие с литературными данными параметров плавления. Поэтому для того, чтобы исключить нежелательную сублимацию образцов исследования до процесса плавления необходимо использовать более высокую скорость нагрева. Энтальпию плавления сокристалла же следует определять при высокой скорости сканирования, при которой рост температуры обгоняет процесс сублимации или сублимация вещества незначительна.

Таблица 5.10 – Температура и теплота плавления изученных веществ при различных скоростях сканирования (β)

Вещество	β , °C/мин	T_{fus} , K (onset)	$\Delta_{cr}^l H_m(T)$, кДж·моль ⁻¹	Литературные данные	
				T_{fus} , K	$\Delta_{cr}^l H_m(T)$, кДж·моль ⁻¹
SA	1	431.6 ± 0.3	11.6 ± 2.0	431.1 [22]	27.1 [22]
	2	431.9 ± 0.2	14 ± 4	432.5 [593]	23.05 [593]
	5	431.2 ± 0.2	23.0 ± 1.0	431.8 ± 0.2; [594]	24.45 [594]
	10	429.7 ± 1.0	24.5 ± 0.5	431.8 [595]	24.6 [595]
2-ОН-BZA	1	412.9 ± 0.4	28.6 ± 0.4	414.2 [596]	27.1 [596]
	2	413.1 ± 0.2	27.1 ± 0.4	413.9 ± 0.2 [597]	29.0 ± 0.3 [598]
	5	412.2 ± 0.2	28.6 ± 0.5	411.9 ± 0.5 [598]	
	10	411.4 ± 0.8	27.7 ± 0.9	414 [599]	
[2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА]	1	451.0 ± 0.4	-	455.5 ± 0.2 [597]	
	2	452.7 ± 0.5	-		
	5	451.4 ± 0.2	42.3 ± 1.0		
	10	450.5 ± 0.2	44.5 ± 0.2		

Проведенный эксперимент показывает, что для определения процесса сублимации термогравиметрическим методом, помимо масс-спектрометрического анализа паровой фазы, необходимо определить такую скорость нагрева, при которой исследуемое вещество сублимирует до точки плавления. Температурный интервал процесса сублимации ограничивается снизу чувствительностью термогравиметрического метода, а верхний предел должен быть не выше температуры начала плавления образца (определяется из ДСК данных).

Несмотря на то, что масс-спектрометрический анализ продуктов сублимации сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) подтверждает наличие только одного из компонентов в паровой фазе, следует отметить, что при исследовании веществ при атмосферном давлении масс-спектры иногда детектируют наличие изучаемого вещества в паровой фазе при температурах более высоких, чем убыль массы из ТГ данных. Поэтому однозначно утверждать отсутствие 4-АсАм-ВА в паровой фазе в момент убыли массы – нельзя. Следовательно, определить термодинамические параметры сублимации сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) термогравиметрическим методом не представляется возможным. Поэтому сублимационный процесс сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) исследован методом переноса вещества инертным газом-носителем в температурном диапазоне 64-85°C [597].

Спектрофотометрический анализ сублимата, полученного в ходе эксперимента, подтверждает, что в процессе сублимации сокристалла сублимируется только салициламид. Поскольку значения энергии Гиббса процесса сублимации компонентов сокристалла отличаются почти на 30 кДж·моль⁻¹ [589, 592], очевидно, что при одних и тех же условиях эксперимента (например, при 70°C) значения давления насыщенного

пара салициламида в чистом виде на 3 порядка выше, чем у 4-ацетамидобензойной кислоты [597]. Следовательно, в тех же условиях эксперимента в процессе сублимации сокристалла, когда салициламид в газовой фазе находится в равновесии с твердой фазой, 4-ацетамидобензойная кислота находится в пересыщенном состоянии. ДСК анализ сокристалла показывает, что он стабилен до температуры плавления равной 181.8°C (таблица 3.1). Температура эвтектического плавления физической смеси компонентов 137.6°C, что значительно превышает температурный диапазон эксперимента по сублимации, что также указывает на стабильность сокристалла в зоне нагрева. Поэтому единственным возможным вариантом является распад сокристалла в потоке газа, однако это происходит настолько быстро, что на масс-спектре наблюдаются только ионы салициламида. Количество уносимого вещества настолько мало, что обратно осаждающаяся 4-ацетамидобензойная кислота практически не меняет состав твердой фазы и не нарушает термодинамического равновесия. Учитывая стехиометрический состав сокристалла (1:1), один моль сублимированного салициламида эквивалентен сублимации одного моля сокристалла. Поскольку при сублимации салициламида из сокристалла разрываются все межмолекулярные нековалентные связи, включая кислотно-амидный гетеросинтон, энтальпия сублимации сокристалла соответствует энергии его кристаллической решётки. Процесс сублимации похож на процесс сублимации термически нестабильного соединения, который разлагается в процессе сублимации, как исследованная ранее хинолиновая кислота (раздел 5.1.3).

Методом переноса вещества инертным газом носителем были экспериментально определены термодинамические параметры процесса сублимации сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Температурные зависимости давления паров сокристаллов и термодинамические параметры процесса сублимации сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) [597]

T, °C	p, Па	T, °C	p, Па
63.9	$5.14 \cdot 10^{-2}$	75.0	$2.63 \cdot 10^{-1}$
66.0	$7.57 \cdot 10^{-2}$	78.0	$3.69 \cdot 10^{-1}$
67.2	$8.62 \cdot 10^{-2}$	80.0	$4.34 \cdot 10^{-1}$
68.7	$1.14 \cdot 10^{-1}$	82.0	$6.56 \cdot 10^{-1}$
70.0	$1.33 \cdot 10^{-1}$	83.0	$8.08 \cdot 10^{-1}$
71.0	$1.47 \cdot 10^{-1}$	83.5	$8.72 \cdot 10^{-1}$
72.0	$1.96 \cdot 10^{-1}$	85.0	1.01
74.0	$2.33 \cdot 10^{-1}$		
$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$		51.9	
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$		140 ± 3	

$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	143 ± 4
$C_p(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	428.2
$T \cdot \Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, кДж·моль ⁻¹	90.9
$\Delta_{cr}^g S_m^0(298.15K)$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	305 ± 10

$$\ln(p(\text{Па})) = (46.93 \pm 1.09) - (16802 \pm 383)/T, R = 0.99534; \sigma = 9.12 \cdot 10^{-2}; n = 20$$

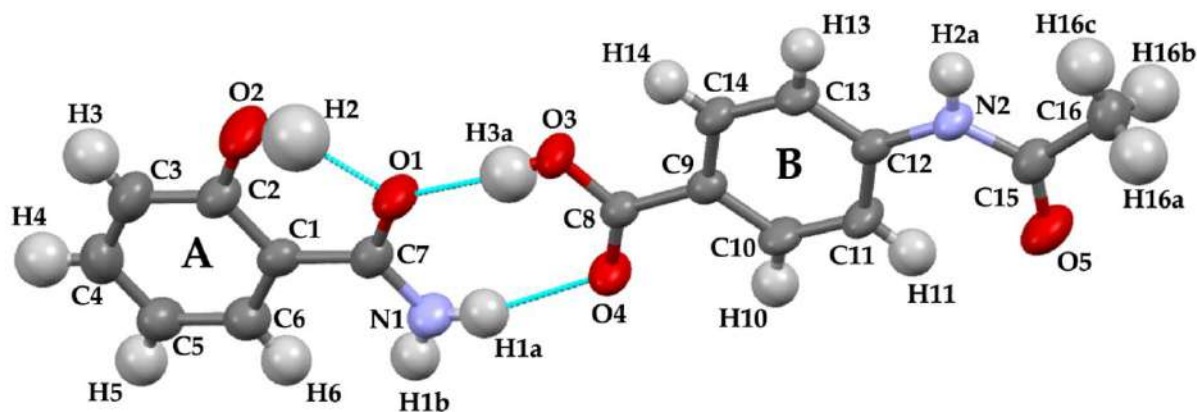
Поскольку ранее расчетные методы, используемые для оценки энергии кристаллических решеток сокристаллов не сравнивались с экспериментальными данными, поэтому мы провели данное тестирование для исследуемого сокристалла. Методом медленной кристаллизации из этанольного раствора выращен монокристалл сокристалла [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1), расшифрована кристаллическая структура (таблица П6 (приложение 2)) [597].

Таблица 5.12 – Метрические и энергетические параметры некоторых нековалентных взаимодействий в сокристаллах [2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1) (нумерация на рисунке 5.27)

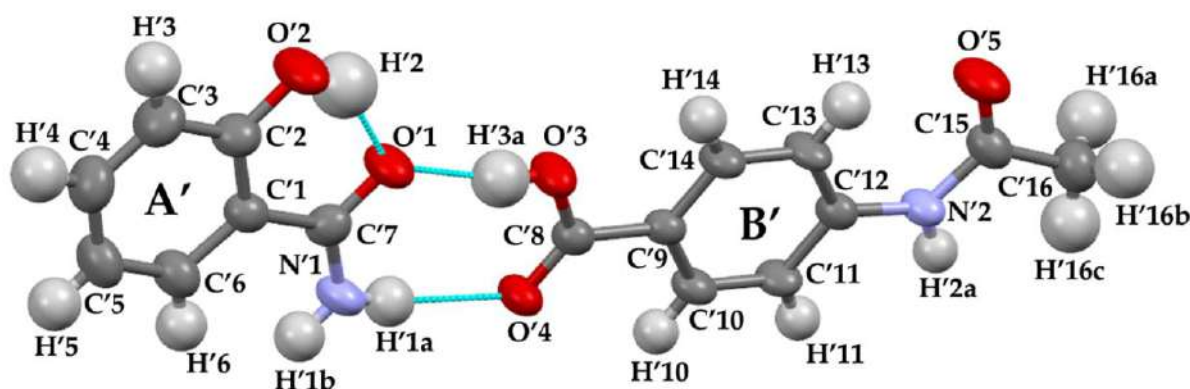
Контакт	D(X...A), Å (D(H...A), Å)	E_{int} , кДж·моль ⁻¹
<i>Водородные связи</i>		
N1H1a...O4	2.930 (1.915)	21.9
O1...H3a-O3	2.629 (1.604)	46.2
N1-H1b...O'5	2.845 (1.830)	26.7
O2...H'2a-N'2	3.048 (2.035)	17.1
<i>C-H...O контакты</i>		
C6-H6...O'5	3.314 (2.254)	11.7
O2... H'16c-C'16	3.480 (2.561)	6.9
C11-H11...O'4	3.379 (2.649)	5.8
C10-H10...O'4	3.384 (2.672)	5.3
C13-H13...O'3	3.276 (2.477)	7.9
C14-H14...O'1	3.740 (3.037)	2.6
<i>Прочие нековалентные контакты</i>		
C16-H16a...C14	3.621 (2.686)	5.7
C8...C'6	3.419	3.3
H10...H'11	2.496	2.8
H5...C'16	3.001	2.8
O4...C13	3.664	2.3
H4...H16c	2.669	1.8

Два типа гетеродимеров, обозначаемых как А-В и А'-В', где А - салициламид, а В - 4-ацетамидобензойная кислота, образующие асимметричную единицу сокристалла, приведены на рисунках 5.27 (а) и 5.27 (б). Согласно им, в этих гетеродимерах молекулы салициламида имеют одинаковое конформационное состояние, в то время как молекулы ацетамидобензойной кислоты существуют в двух различных конформационных

состояниях. Группы N_2H_2 и O_3H_3 находятся в цис-конформации в гетеродимере $\text{A}\dots\text{B}$, а в гетеродимере $\text{A}'\dots\text{B}'$ эти группы находятся в транс-конформации, см. рисунки 5.27 (а) и 5.27 (б). Соответствующие длины связей и углы наклона молекул B и B' близки друг к другу.



а



б

Рисунок 5.27 – Два типа гетеродимеров в сокрystalле: а) $\text{A}\dots\text{B}$ гетеродимер, б) $\text{A}'\dots\text{B}'$ гетеродимер.

При расчете периодических электронных волновых функций по методу B3LYP/6-31G** в программе CRYSTAL98 использованы оптимизированные геометрические параметры сокрystalла. Анализ периодической электронной плотности, полученной из кристаллической волновой функции, в рамках квантовой теории атомов в молекулах и кристаллах (QTAIMC) выполнен с помощью программы TOPOND [600]. Рассчитанные расстояния между атомами N и O, участвующими в образовании межмолекулярных H-связей, находятся в разумном согласии с экспериментальными данными (таблица 5.12). Энергии взаимодействий типа $\text{N-H}\dots\text{O}$ варьируются от 17 до 27 кДж·моль⁻¹. Наиболее прочную связь $\text{N-H}\dots\text{O}$ образуют группа N1H1b салициламида и группа C'15=O'5 молекулы ацетамидобензойной кислоты (Рисунок 5.28).

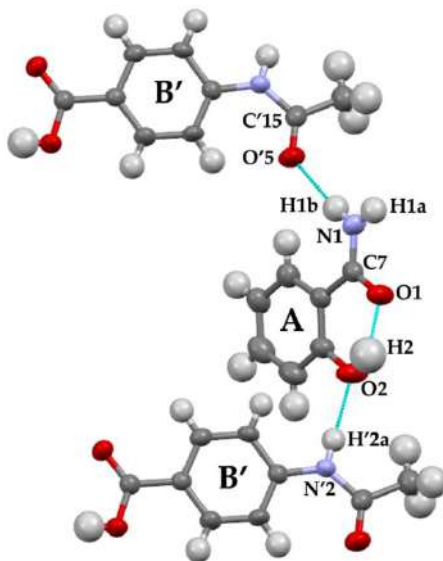


Рисунок 5.28 – N-H...O межмолекулярная водородная связь в сокристалле.

В исследуемом сокристалле максимальной энергией (46 кДж·моль⁻¹) характеризуется водородная связь O-H...O, формирующая кислотно-амидный гетеросинтон. При этом значительная часть энергии кристаллической решетки обусловлена многочисленными взаимодействиями между атомами гетеродимера А-В и соседними молекулами.

Расчет энергии кристаллической решетки (E_{latt}) сокристалла можно разделить на два этапа: (1) расчет энергии кислотно-амидного гетеросинтона (2) оценка энергий межмолекулярных взаимодействий гетеродимера с окружающими молекулами. Общий вид уравнения для расчета E_{latt} можно записать следующим образом:

$$E_{latt} = (A \dots B) + [\Sigma(A \dots B') + \Sigma(B \dots A') + \left(\frac{1}{2}\right)\Sigma(A \dots A') + \left(\frac{1}{2}\right)\Sigma(B \dots B')] \quad (5.11)$$

Молекулы А' и В' участвуют в образовании водородных связей с гетеродимером А-В. Уравнение (4.3) подходит для двухкомпонентных сокристаллов с соотношением компонентов А и В (1:1). Первый член уравнения в правой части (А...В) соответствует энергии взаимодействия гетеросинтонов. Второй член [...] описывает энергию взаимодействия гетеродимера А-В с окружающими его молекулами.

Полученное значение энергии кислотно-амидного гетеросинтона (68 кДж·моль⁻¹) демонстрирует хорошее соответствие с литературными данными для сокристалла [бензамид+салициловая кислота] (1:1), где эта величина составляет 64 кДж·моль⁻¹ [421]. Рассчитанное по уравнению 5.11 значение энергии кристаллической решетки сокристалла составляет 156 кДж·моль⁻¹. Абсолютное значение энергии кристаллической решетки на $2RT$ ниже, чем энтальпия сублимации при данной температуре T [507]. Однако значение $2RT$ при комнатной температуре меньше чем ошибка, которую дает

самый «лучший» расчетный подход для определения энтальпии сублимации кристалла [508, 511]. Поэтому $2RT$ значение не включено в уравнение 5.11. Полученное значение энергии кристаллической решетки ($156 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) согласуется с экспериментальным ($143.4 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$), что подтверждает реалистичность предлагаемого варианта механизма сублимации сокристалла и расчетов термодинамических характеристик процесса сублимации.

5.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 5

В главе 5 определены области применения метода переноса вещества инертным газом-носителем для определения термодинамических параметров процесса сублимации одно- и многокомпонентных кристаллов. Данный метод позволяет экспериментально определить параметры сублимации для термически нестабильных соединений, разлагающихся при температурах близких температурам их плавления, с точностью, превышающей расчетные методы. Экспериментально определены термодинамические параметры процесса сублимации для пяти термически нестабильных соединений: нитрофурантоина, фуразолидона, хинолиновой, пиразиноивой и дипиколиновой кислот. На примере хинолиновой кислоты продемонстрировано, что использование метода транспирации позволяет определять температурный диапазон стабильности сублимирующихся соединений, как в твердой, так и в газовой фазе. Предложен новый эмпирический подход для оценки параметров сублимации, термических нестабильных соединений, разлагающихся при температурах значительно ниже температур плавления. Метод опробован на всех исследованных соединениях и показывает высокую точность предсказания.

Благодаря использованию комбинации термических методов впервые успешно проведено исследование процесса сублимации сокристаллов методом переноса вещества инертным газом-носителем и определены термодинамические параметры сублимации. Полученные значения могут быть использованы как реперные величины для уточнения и настройки расчетных методов для повышения точности предсказания энергий кристаллических решеток новых сокристаллов.

Исследование процессов косублимации и ресублимации двойных систем с карбамазепином методом вакуумной сублимации позволяет утверждать, что сокристаллизация способствует повышению термической стабильности компонентов и может применяться как способ продления сроков хранения лекарственных веществ.

ГЛАВА 6. ТЕРМОДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

Как продемонстрировано в предыдущих главах, дизайн сокристаллов фокусирующийся на оптимизации специфических межмолекулярных взаимодействий между молекулами компонентов не всегда может привести к достоверному результату, поскольку при таком подходе сложно учитывать компромисс между всеми внутри- и/или межмолекулярными взаимодействиями [229, 472]. Такой компромисс можно количественно оценить по термодинамическим параметрам процесса образования сокристаллов. К сожалению, экспериментальные исследования, посвященные определению энергии Гиббса, энтальпии и энтропии образования фармацевтических сокристаллов, по сравнению со структурными исследованиями немногочисленны [419, 451, 601, 602]. В первую очередь, это объясняется тем, что основной метод определения термодинамических функций образования сокристаллов — метод фазовых диаграмм растворимости — требует значительных временных затрат и усилий [603, 604]. Поэтому исследователи часто ограничиваются построением фазовых диаграмм для одной или двух температур и определением только некоторых параметров: произведения растворимости (K_{sp}), константы комплексообразования (K_{11}) и энергии Гиббса образования сокристалла [605-608]. Нами недавно предложен и опробован новый удобный и точный подход определения термодинамических параметров образования сокристаллов/солей — метод растворимости сокристалла/соли [377, 419, 604, 609]. Помимо экспериментальных методов в литературе имеются новые теоретические подходы предсказания параметров образования многокомпонентных кристаллов. Недавно был разработан подход для оценки термодинамических параметров образования сокристаллов по известным характеристикам процесса сублимации индивидуальных компонентов [243], что позволяет с хорошей точностью предсказывать вероятность получения и термодинамическую стабильность новых сокристаллов. Однако методические трудности экспериментального определения термодинамических параметров сублимации для индивидуальных соединений серьезно ограничивают возможности предложенного метода. Поэтому актуальной задачей является разработка/поиск новых методов/подходов предсказания термодинамических параметров образования сокристаллов для сокращения, как времени поиска, так и стоимости получения новых двухкомпонентных молекулярных кристаллов. Использование таких методов экспериментального определения термодинамических

параметров образования позволит оптимизировать/оттестировать модели для предсказания этих характеристик и минимизирует экспериментальную нагрузку на исследователей в будущем.

6.1. Взаимосвязь упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов с термодинамическими параметрами сокристаллизации

Исследование влияния упаковки молекул в сокристаллах на термодинамические параметры их образования в настоящей работе проведено на примере сокристаллов карбамазепина с производными бензамида и бензойной кислоты [531, 610]. Согласно Кэмбриджской базе данных, карбамазепин входит в число наиболее изученных соединений, образующих многокомпонентные кристаллы. На сегодняшний день известно свыше 70 его сокристаллов, солей и сольватов. В данном исследовании были отобраны сокристаллы карбамазепина со структурно-близкими коформерами, кристаллические структуры которых были ранее установлены (Рисунок 6.1).

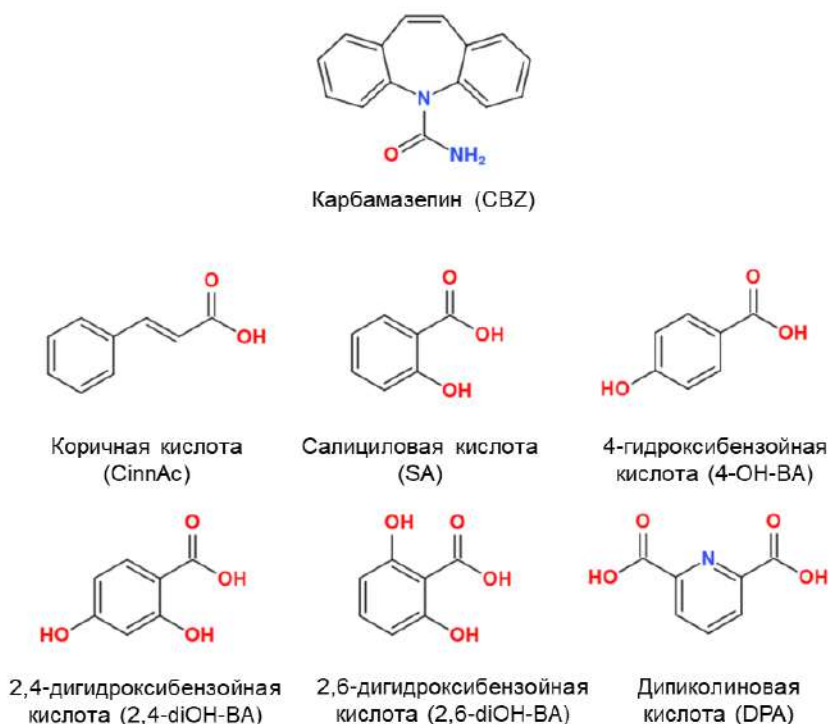


Рисунок 6.1 – Молекулярные структуры карбамазепина и коформеров, изученных в данной работе.

6.1.1. Анализ основных упаковочных мотивов в сокристаллах карбамазепина

Анализ кристаллических структур был проведен с использованием метода иерархической кластеризации [484, 611], выполненной с помощью скрипта Python, размещенном в официальном репозитории КБД GitHub (<https://github.com/ccdc->

[opensource](#)), и в CSD Python API. Дендрограмма, иллюстрирующая структурное сходство упаковки молекул карбамазепина в исследованных сокристаллах, представлена на рисунке 6.2. Она разделена на две основные ветви (или кластера), представляющие два разных способа упаковки молекул карбамазепина («трансляционная упаковка» и «инверсионная упаковка» [484]).

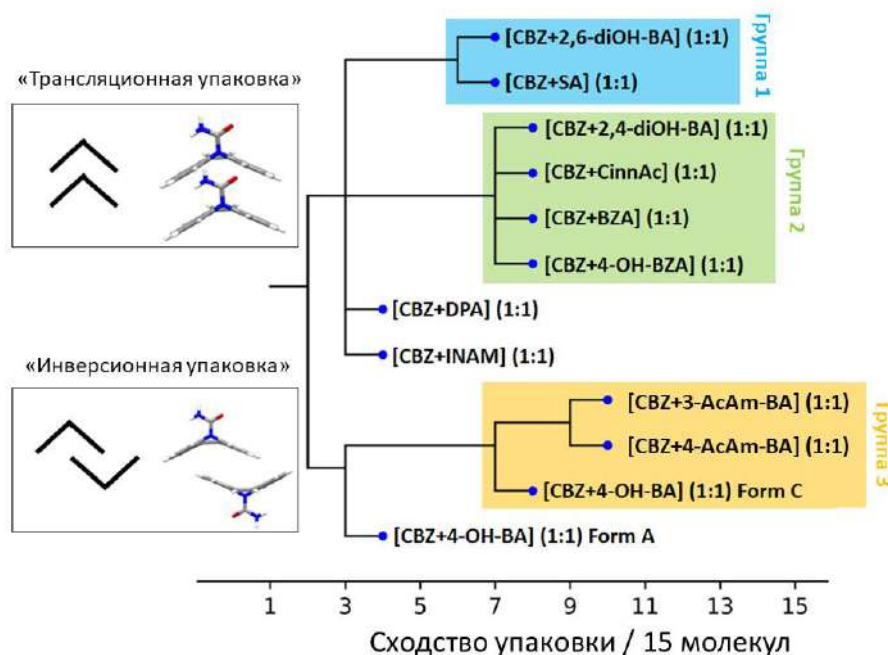
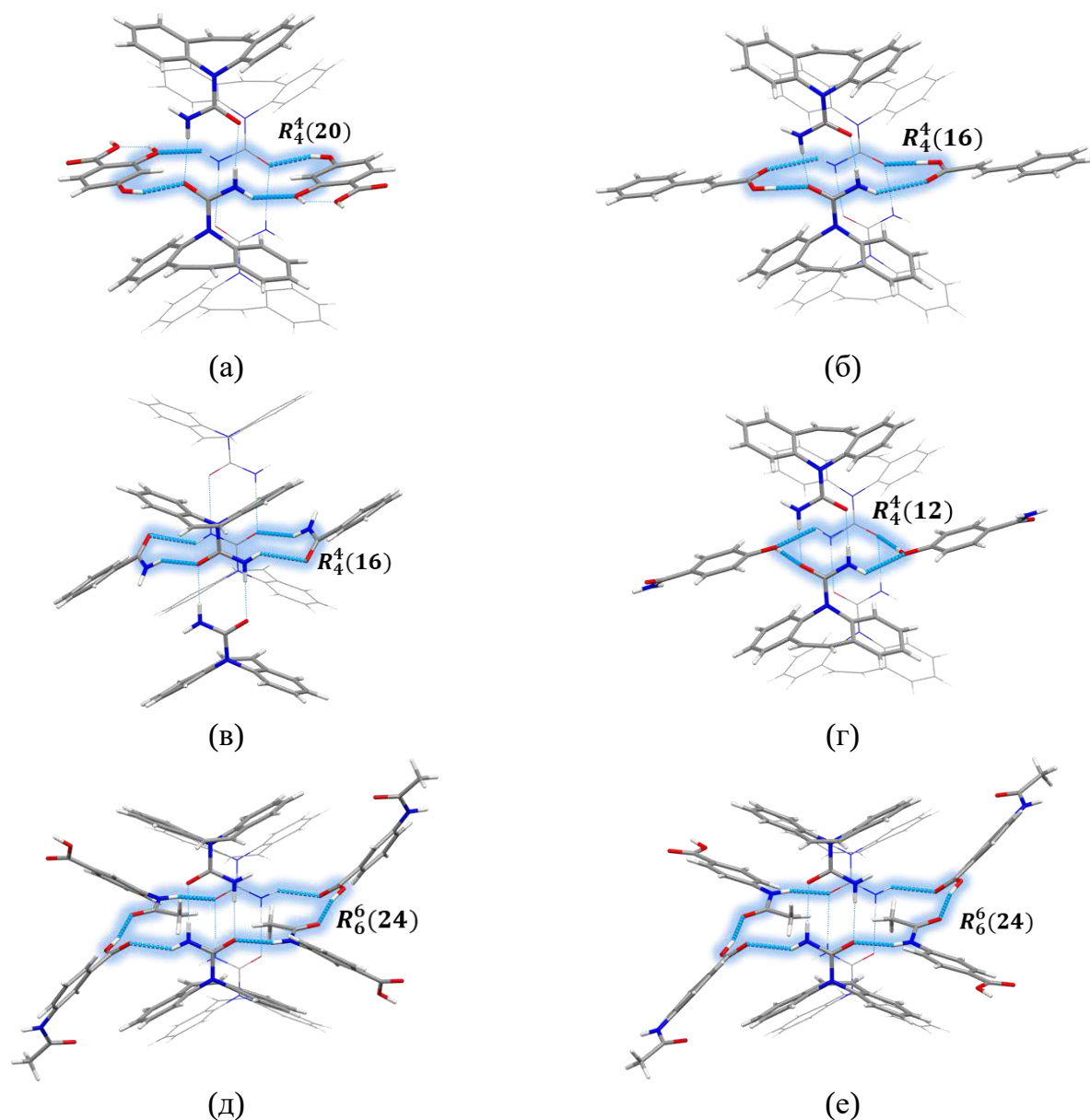
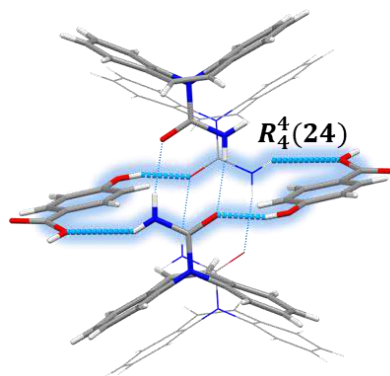


Рисунок 6.2 – Дендрограмма сходства упаковки, построенная для изученного набора сокристаллов CBZ.

Как показано на рисунке 6.2., в кластер, который характеризуется трансляционным типом упаковки, входит восемь из двенадцати исследуемых сокристаллов. Согласно степени подобия, эти структуры можно также разбить на две группы. В группе 1 (синий цвет) находятся сокристаллы карбамазепина с салициловой и 2,6-дигидроксibenзойной кислотами, кристаллические структуры которых формируются из изолированных кислотно-амидных гетеродимеров (подобие упаковки наблюдается у 6 молекул карбамазепина из 15). Во второй группе (зеленый цвет) упаковка молекул карбамазепина в сокристаллах [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1), [CBZ+CinnAc] (1:1), [CBZ+BZA] (1:1) и [CBZ+ 4-OH-BZA] (1:1) имеет более высокую степень подобия (7 из 15 молекул CBZ) благодаря образованию гомодимеров карбамазепина. В 3 группе ([CBZ+3-AcAm-BA] (1:1), [CBZ+4-AcAm-BA] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA]) три гомодимера карбамазепина упакованы по принципу инверсии. Сокристаллы [CBZ+DPA] (1:1), [CBZ+INAM] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA] (1:1) form A демонстрируют лишь незначительную степень сходства упаковки (3 из 15 молекул) с описанными выше структурно-подобными группами.

Проведенный анализ структурного подобия сеток водородных связей в исследуемых сокристаллах показывает, что существует два основных структурных мотива связывания карбамазепина с молекулами коформеров. Первый тип представляет собой димер, образованный гетеросинтоном, состоящим из кислотного и амидного фрагментов. Этот тип взаимодействия встречается только в двух сокристаллах: [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1) и [CBZ+SA] (1:1). Молекулы карбамазепина в остальных сокристаллах, за исключением [CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA] (1:1) формы А, связаны друг с другом посредством карбоксамидного гомосинтона. Прочность гомосинтона, связывающего молекулы CBZ в этих сокристаллах, приводит к образованию более сложных тетрамерных или гексамерных кольцевых мотивов между соседними гомодимерами CBZ с участием двух или четырех молекул-коформеров (Рисунок 6.3).



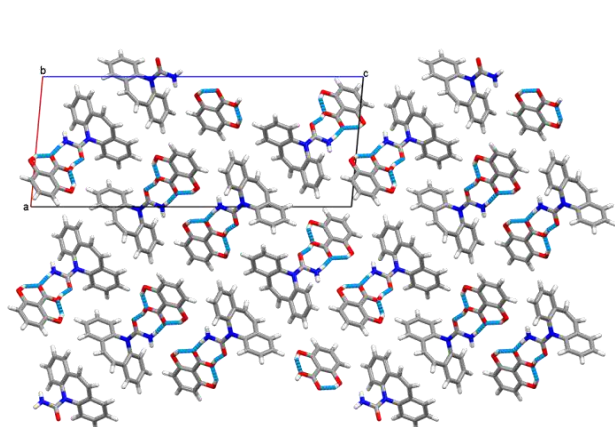


(ж)

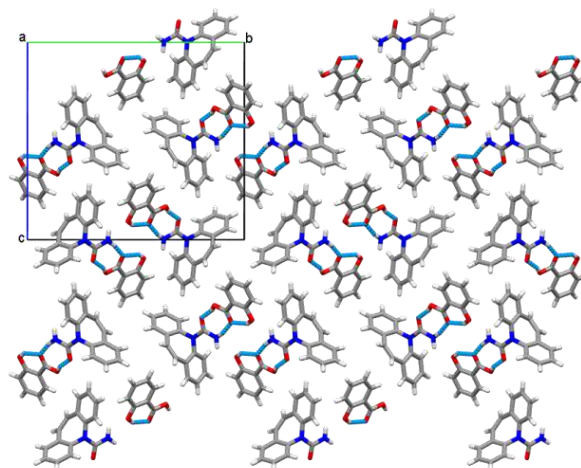
Рисунок 6.3 – Водородные связи тетрамерных или гексамерных кольцевых мотивов между молекулами CBZ (из соседних гомодимеров CBZ) и коформерами в: (а) [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); (б) [CBZ+CinnAc] (1:1); (в) [CBZ+BZA] (1:1); (г) [CBZ+4-OH-BZA] (1:1); (д) [CBZ+3-AcAm-BA] (1:1); (е) [CBZ+4-AcAm-BA] (1:1); (ж) [CBZ+4-OH-BA] (1:1) form C.

Кристаллическая структура сокристалла [CBZ+INAM] (1:1) состоит из изолированных цепочек чередующихся гомодимеров CBZ и INAM. Сокристаллы [CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA] (1:1) form A демонстрируют необычный мотив водородных связей, при котором одна молекула CBZ взаимодействует с тремя молекулами-коформерами.

Существует два типа взаимодействия выявленных структурных мотивов. В пяти из двенадцати сокристаллов, в том числе [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1), [CBZ+SA] (1:1), [CBZ+CinnAc] (1:1), [CBZ+BZA] (1:1) и [CBZ+INAM] (1:1), кристаллические структуры формируются путем укладки изолированных структурных мотивов (димеров, колец или цепей) посредством слабых нековалентных ($\pi \cdots \pi$ и $C-H \cdots N$) взаимодействий (Рисунок 6.4).



(a)



(б)

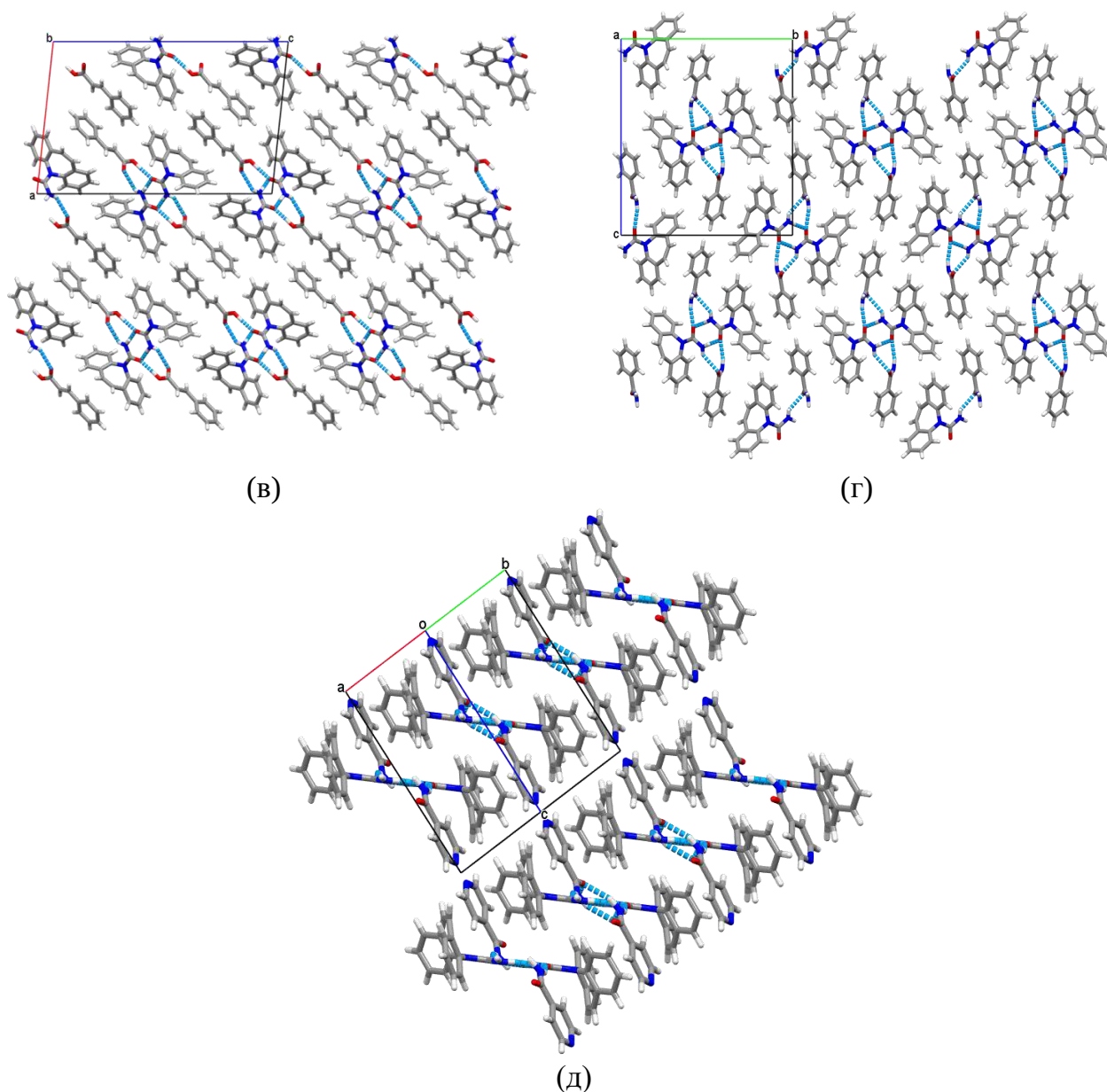


Рисунок 6.4 – Фрагменты кристаллических структур, построенных путем стэкинга мотивов (димеров, колец или цепей) посредством нековалентных взаимодействий для: (а) [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); (б) [CBZ+SA] (1:1); (в) [CBZ+CinnAc] (1:1); (г) [CBZ+BZA] (1:1) и (д) [CBZ+INAM] (1:1).

В сокристаллах [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1), [CBZ+4-OH-BZA] (1:1), [CBZ+3-AcAm-BA] (1:1), [CBZ+4-AcAm-BA] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA] (1:1) form C, тетрамерные или гексамерные кольца удерживаются вместе за счет водородных связей между молекулами-коформерами в бесконечные цепи (Рисунок 6.5). Для этой группы сокристаллов характерно наличие двух и более функциональных групп с донорами водородных связей, которые участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей.

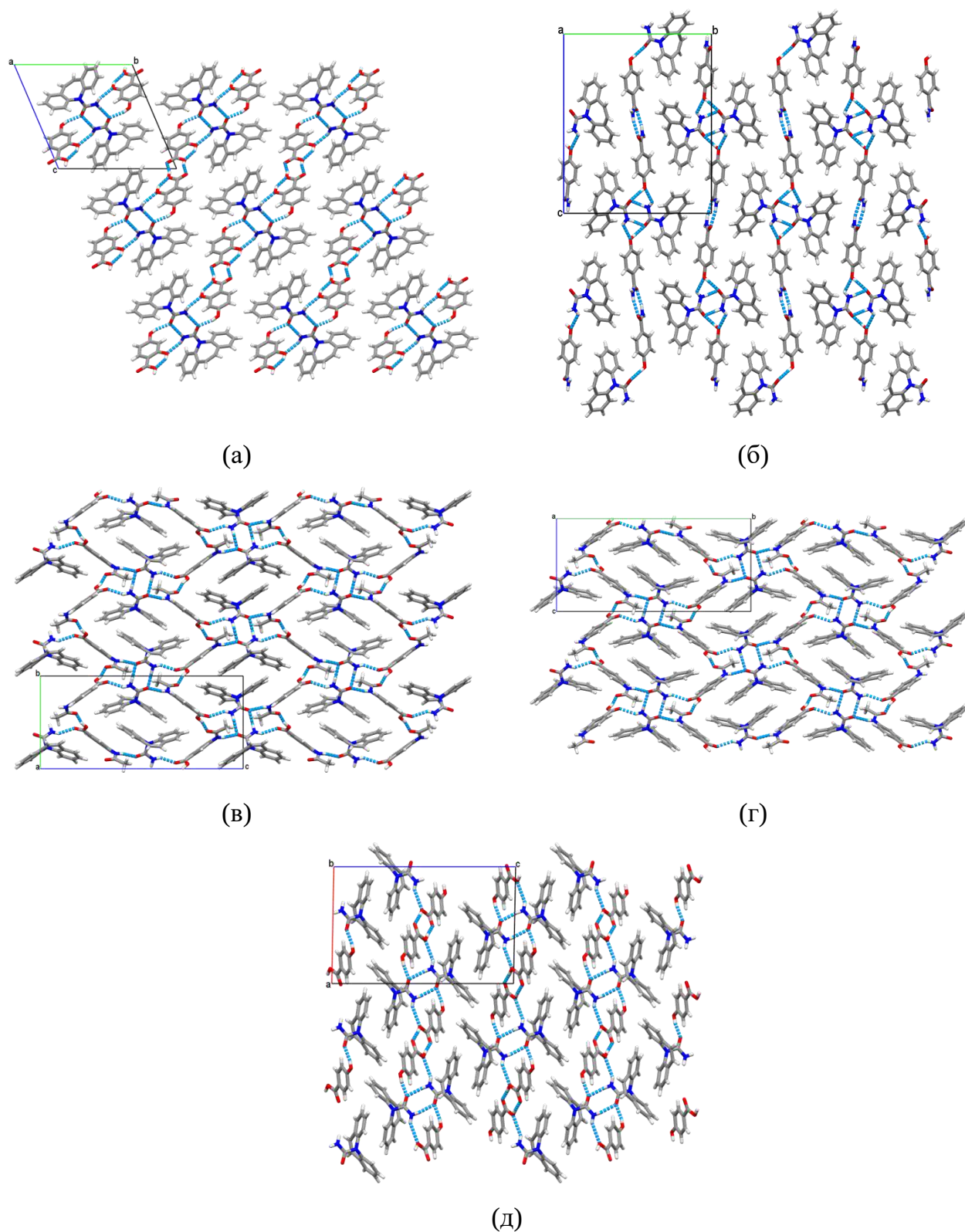


Рисунок 6.5 – Фрагменты кристаллических структур, построенных путем стэкинга водородных связей тетрамерных или гексамерных кольцевых мотивов в бесконечные цепи для: (а) [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); (б) [CBZ+4-OH-BZA] (1:1); (в) [CBZ+3-AcAm-BA] (1:1); (г) [CBZ+4-AcAm-BA] (1:1) и (д) [CBZ+4-OH-BA] (1:1) form C.

6.1.2. Определение термодинамических параметров сокристаллизации карбамазепина методом растворимости сокристаллов

Главным критерием стабильности сокристалла относительно исходных веществ в данных условиях служит стандартная энергия Гиббса сокристаллизации (ΔG_{cf}^0). Особенности определения термодинамических параметров сокристаллизации подробно обсуждаются в диссертации Сурова [612]. Термодинамическая стабильность сокристаллов карбамазепина по сравнению с исходными компонентами, в частности, оценивается по экспериментально полученному значению стандартного изменения энергии Гиббса сокристаллизации по уравнению [613]:

$$\Delta G_{cf}^0 = -RT \ln \left(\frac{S_{p,CBZ} \cdot S_{p,CF}}{K_{sp}} \right) = -RT \ln K_{cf} \quad (6.1)$$

где $S_{p,CBZ}$ и $S_{p,CF}$ – значения растворимости исходного CBZ и коформера, соответственно, при заданной температуре, K_{sp} – произведение растворимости сокристалла, T – температура, K_{cf} – константа равновесия при температуре эксперимента.

Используя выражение Вант-Гоффа, можно оценить энтальпию процесса сокристаллизации (ΔH_{cf}^0), оценивая значения K_{cf} при различных температурах (полагая, что ΔH_{cf}^0 постоянна в выбранном диапазоне температур) [377, 419, 604, 609]:

$$\frac{d \ln K_{cf}}{d(1/T)} = - \frac{\Delta H_{cf}^0}{R} \quad (6.2)$$

Наконец, энтропию сокристаллизации (ΔS_{cf}^0) можно оценить с помощью следующего уравнения:

$$\Delta G_{cf}^0 = \Delta H_{cf}^0 - T \cdot \Delta S_{cf}^0 \quad (6.3)$$

Ключевым моментом является выбор растворителя, в котором сокристалл конгруэнтно растворим. Экспериментально подтверждено, что ацетонитрил является наиболее подходящим растворителем для исследования термодинамики образования сокристаллов карбамазепина [531, 614]. Предварительные эксперименты по проверке стабильности исследуемых в работе сокристаллов карбамазепина в ацетонитриле, которые заключаются в суспендировании фазово-чистых сокристаллов карбамазепина в ацетонитриле на протяжении 24 часов с последующим рентгенофазовым анализом донных фаз, показывают, что большинство сокристаллов являются стабильными в этой среде. Исключением является сокристалл карбамазепина с 4-гидроксibenзойной кислотой, который, как известно, способен образовывать различные твердые формы во время сокристаллизации, включая полиморфы сокристаллов и сокристалл гидрат [611]. Несмотря на то, что наиболее стабильной формой сокристалла [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) является форма А, в процессе суспендирования происходит частичный переход

исходной фазы в гидратированную форму сокристалла [CBZ+4-OH-BA] (1:X) form B (рисунок 6.6). Таким образом, для данного сокристалла невозможно использовать растворные экспериментальные методы для определения термодинамических параметров его образования.

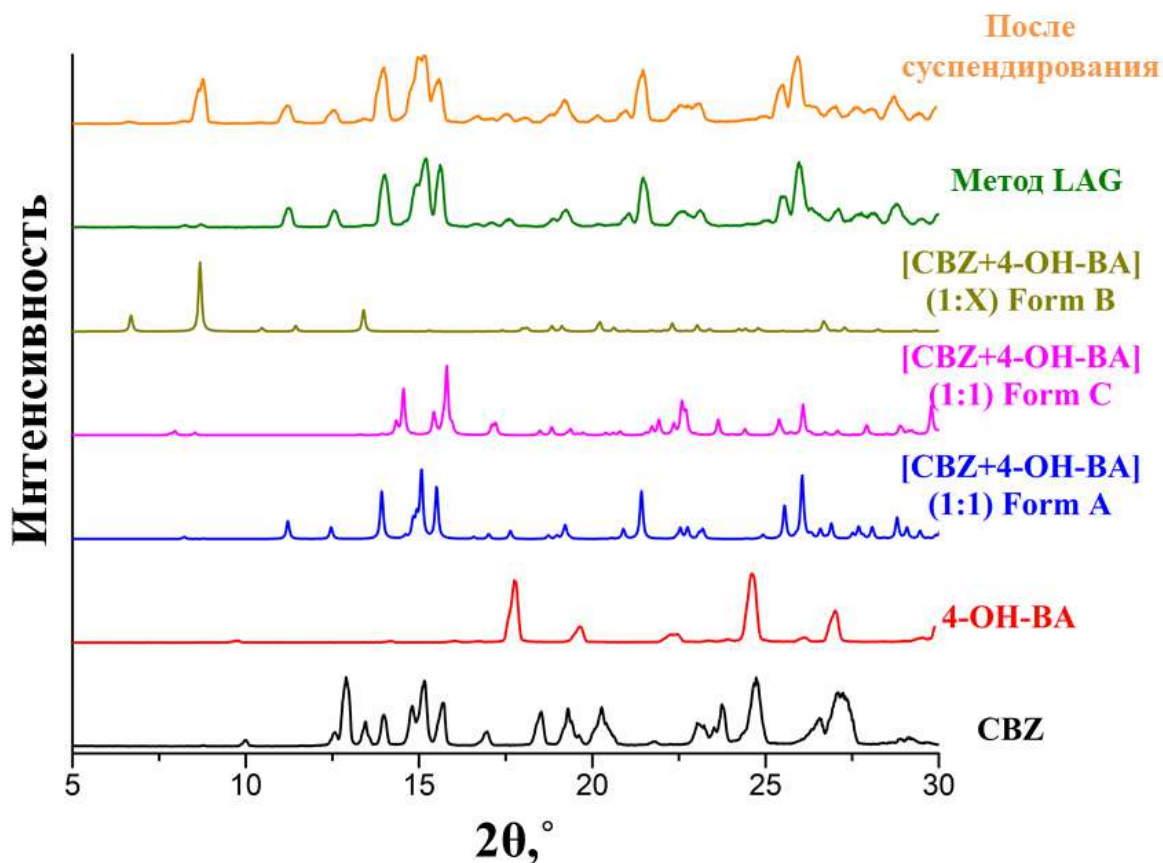


Рисунок 6.6 – Экспериментальные дифрактограммы твердой формы, приготовленной методом LAG и суспендированием в ацетонитриле, в сравнении с дифрактограммами известных форм сокристаллов карбамазепина и 4-гидроксibenзойной кислоты.

Кроме этого, несмотря на кажущуюся термодинамическую стабильность сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) в ацетонитриле, подтвержденную рентгенофазовым анализом донной фазы в ходе предварительного эксперимента, обнаружено, что дипиколиновая кислота частично разлагается до пиколиновой кислоты в процессе растворения в ацетонитриле. Следы дипиколиновой и пиколиновой кислот обнаружены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в образце, полученном суспендированием сокристалла или исходного коформера (DPA) в ацетонитриле в течение 24 часов (Рисунок 6.7).

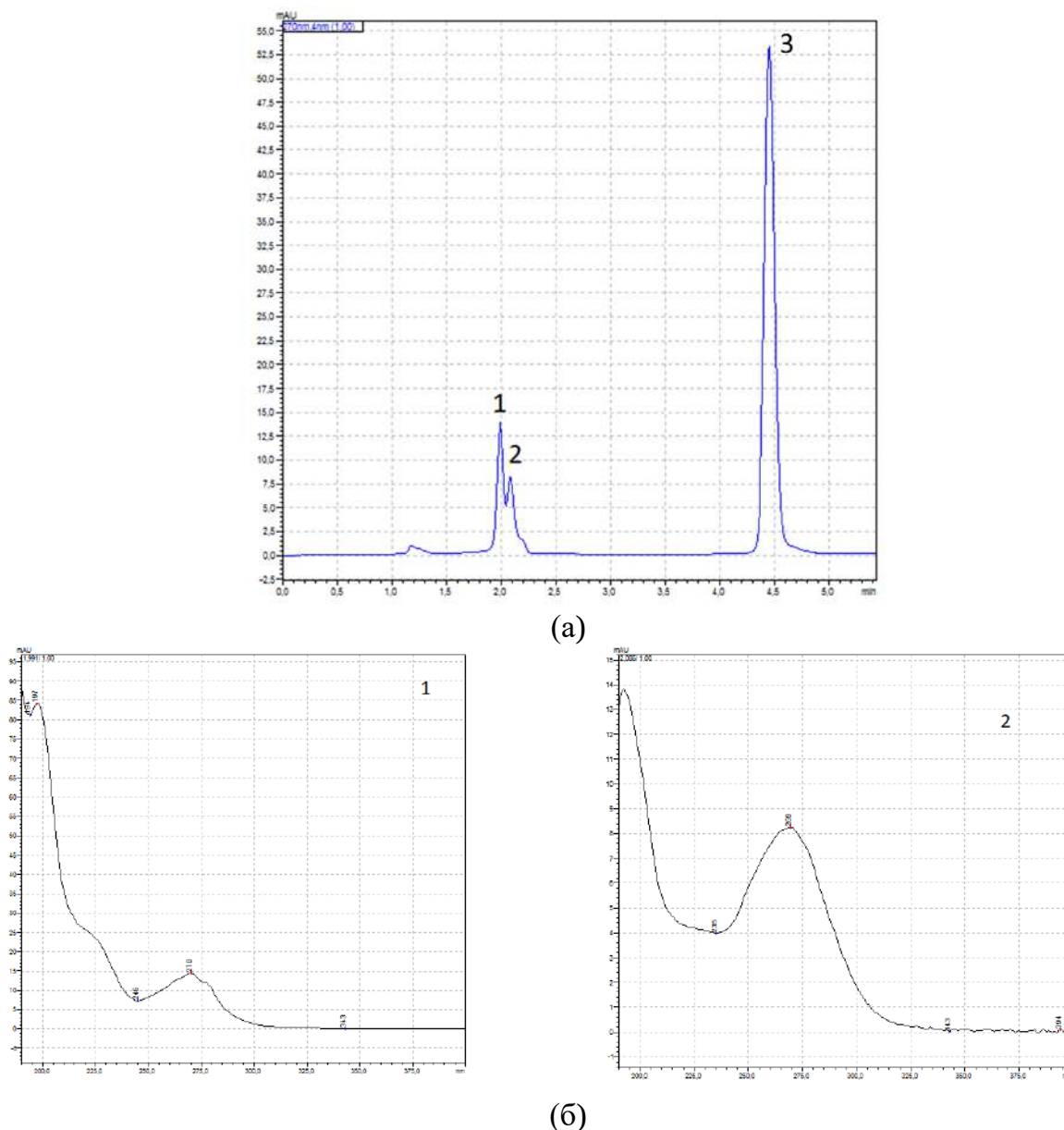


Рисунок 6.7 – (а) Пример хроматограммы образца, полученного при суспендировании сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) в ацетонитриле в течение 24 ч, где 1 - дипиколиновая кислота, 2 - пиколиновая кислота, 3 - карбамазепин; (б) УФ-спектры для дипиколиновой кислоты (1) и пиколиновой кислоты (2).

Как известно, пиколиновая кислота является одним из основных продуктов разложения дипиколиновой кислоты [537]. УФ-спектры обеих кислот представлены на рисунке 6.7 (б). Хотя длины волн поглощения двух кислот различаются всего на 1 нм (270 нм для дипиколиновой кислоты и 269 нм для пиколиновой кислоты), УФ-профили этих двух веществ существенно различаются. Поэтому определение термодинамических параметров образования сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) с использованием растворных методов невозможно.

Для остальных 9 сокристаллов карбамазепина рассчитанные значения K_{sp} и стандартные термодинамические функции образования сокристаллов карбамазепина в ацетонитриле при температуре 298 К представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Значения произведений растворимости и стандартных термодинамических функций сокристаллизации сокристаллов CBZ в ацетонитриле при 298 К

Сокристаллы	K_{sp} , M ²	$\Delta G_{cf}^{0,298}$, кДж·моль ⁻¹	$\Delta H_{cf}^{0,298}$, кДж·моль ⁻¹	$T \cdot \Delta S_{cf}^{0,298}$, кДж·моль ⁻¹
[CBZ+4-OH-BZA] (1:1)	$1.42 \cdot 10^{-3}$	-6.7±0.5	-12.4±0.9	-5.7±0.5
[CBZ+BZA] (1:1)	$1.22 \cdot 10^{-2}$	-4.8±0.3	25.7±1.9	30.5±2.9
[CBZ+INAM] (1:1)	$0.90 \cdot 10^{-2}$	-2.1±0.1	19.9±1.9	22.0±2.5
[CBZ+3-AcAmBA] (1:1) ^a	$6.61 \cdot 10^{-3}$	-2.91±0.05	-6.7±0.5	-3.8±0.5
[CBZ+4-AcAmBA] (1:1) ^a	$1.07 \cdot 10^{-4}$	-7.09±0.08	-9.5±0.6	-2.4±0.5
[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1)	$3.91 \cdot 10^{-3}$	-7.2±0.4	-11.1±0.8	-3.9±1.2
[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1)	$6.82 \cdot 10^{-4}$	-13.3±0.6	15.9±1.1	29.2±2.1
[CBZ+SA] (1:1)	$1.30 \cdot 10^{-2}$	-4.8±0.2	18.3±0.7	23.1±1.4
[CBZ+CinnAc] (1:1)	$1.58 \cdot 10^{-2}$	-3.2±0.3	5.3±0.6	8.5±1.0

^a [614]

Согласно полученным результатам, образование сокристаллов карбамазепина из отдельных компонентов является спонтанным процессом, так как значения $\Delta G_{cf}^{0,298}$ - отрицательны для всех систем. Наименьшее значение $\Delta G_{cf}^{0,298}$ наблюдается у сокристалла [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1), что указывает на его наибольшую термодинамическую стабильность среди всех исследованных сокристаллов CBZ.

Предсказание растворимости сокристалла, опирающееся лишь на основные физико-химические параметры его компонентов, остается актуальной и сложной задачей. В литературе описаны попытки такого моделирования, включая корреляционные подходы, связывающие растворимость исходных веществ и их дескрипторы (Абрахама или HVBOT) с растворимостью итогового сокристалла [345, 615, 616]. В качестве дескриптора для предсказания K_{sp} сокристаллов карбамазепина выбрана растворимость индивидуальных коформеров $S_{p,CF}$ (Рисунок 6.8, в приложении приведены литературные данные, использованные для корреляций, таблица П5).

Полученное корреляционное уравнение имеет следующий вид:

$$\log(K_{sp}) = (-1.76 \pm 0.14) + (1.46 \pm 0.15) \times \log(S_{p,CF})$$

$$R = 0.8951; SD = 0.55; n = 27$$
(6.4)

Предложенное уравнение открывает путь к прогнозированию произведения растворимости (K_{sp}) сокристаллов CBZ на основе единственного параметра - растворимости коформера при 298 К.

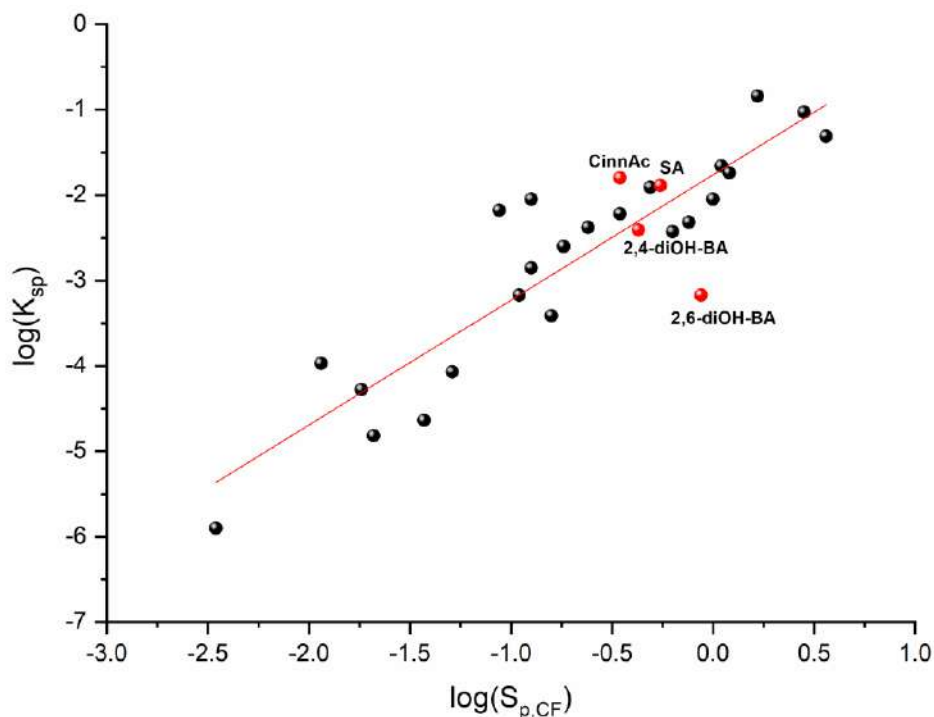


Рисунок 6.8 – Корреляция между значениями $\log(K_{sp})$ сокристаллов CBZ и $\log(S_{p,CF})$. Экспериментальные данные, использованные для построения корреляционной зависимости $(K_{sp}, S_{p,CF})$, получены при температуре 298 К. Красные точки соответствуют сокристаллам CBZ, изученным в настоящей работе.

Метод особенно востребован в ситуациях, где прямое экспериментальное измерение K_{sp} затруднено, например, из-за фазовых превращений сокристалла (как в системе [CBZ+4-ОН-BA] (1:1)). Рассчитанный параметр K_{sp} служит основой для последующего определения энергии Гиббса образования по уравнению (6.1), при этом критически важно использовать данные по растворимости исходных веществ в том же растворителе и при стандартных условиях (298 К). Таким образом, используя ранее полученные значения растворимости 4-гидроксibenзойной кислоты и карбамазепина при 298К в метаноле: и $(31.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$ М [617], $(24.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$ М [614], для сокристалла [CBZ+4-ОН-BA] (1:1) рассчитаны $K_{sp} = (9.35 \pm 0.5) \cdot 10^{-2}$ М² и $\Delta G_{cf}^{0,298} = -4.2 \pm 0.7$ кДж·моль⁻¹.

6.1.3. Взаимосвязь особенностей упаковки молекул с термодинамическими параметрами сокристаллизации.

Для анализа экспериментальных значений термодинамических функций сокристаллизации исследуемых систем с CBZ был использован диаграммный подход, который подробно описан ранее [243]. На рисунке 6.9 показано распределение девяти из одиннадцати сокристаллов CBZ на основе термодинамических параметров сокристаллизации в координатах энтропийного и энтальпийного термов.

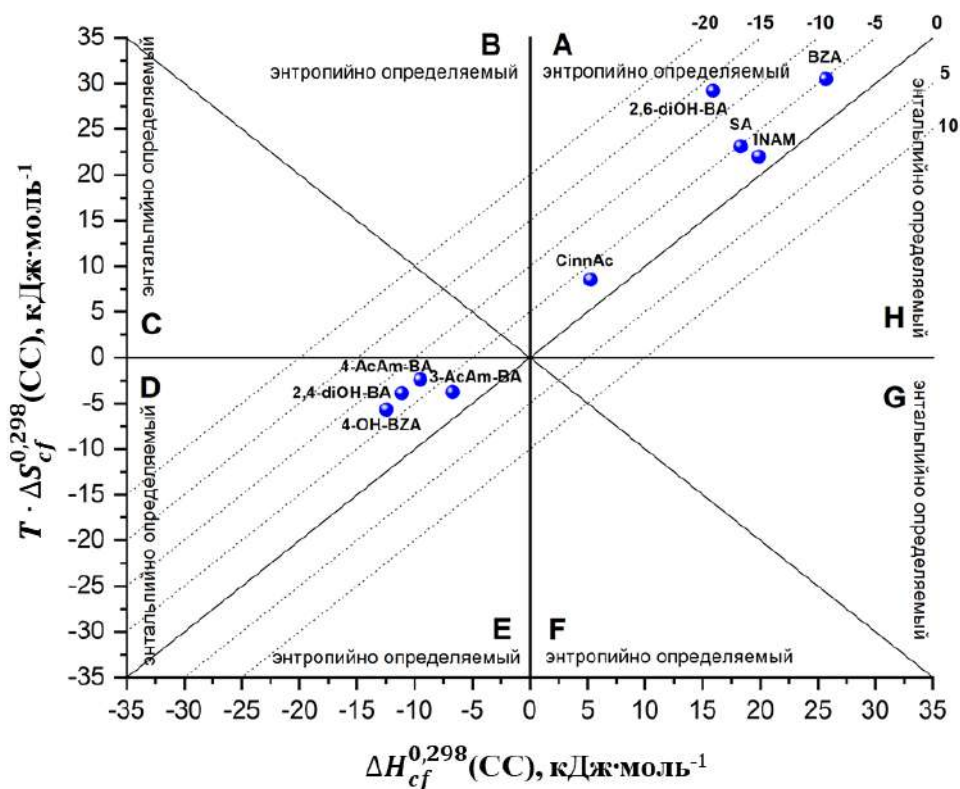


Рисунок 6.9 – Термодинамические функции процессов сокристаллизации в координатах энтропийного и энтальпийного термов. Изоэнергетические кривые параметра $\Delta G_{cf}^{0,298}(CC)$ обозначены пунктирными линиями.

Большинство систем (пять из девяти) характеризуются положительными значениями энтальпийного и энтропийного вкладов относятся к группе многокомпонентных кристаллов, процесс образования которых энтропийно-определяемый (сектор А). Их кристаллические структуры демонстрируют схожий мотив организации - стопки изолированных димерных ([CBZ+2,6-diOH-BA], [CBZ+SA]), тетрамерных ([CBZ+CinnAc], [CBZ+BZA]) или цепочечных ([CBZ+INAM]) фрагментов, стабилизированных сеткой водородных связей, что наглядно представлено на рисунке 6.4. Отсутствие прочных водородных связей между соседними структурными мотивами приводит к росту разупорядоченности кристаллической структуры и, как следствие, увеличению энтропии в процессе сокристаллизации.

Вторая группа (сектор D) содержит сокристаллы [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1), [CBZ+4-OH-BZA] (1:1), [CBZ+3-AcAmBA] (1:1) [CBZ+4-AcAmBA] (1:1), которые имеют отрицательные значения энтальпийных и энтропийных вкладов в энергию Гиббса сокристаллизации. Увеличение энтальпийного вклада связан с образованием более прочных водородных связей между соседними структурными мотивами, стабилизирующих кристаллические структуры (Рисунок 6.5).

Как отмечалось выше, энтальпию сокристаллизации можно рассчитать по разности энтальпий сублимации сокристалла и его отдельных компонентов [243]. В расчетных методах оценки энтальпии сублимации обычно используют термин «энергия кристаллической решетки», которую принимают равной энтальпии сублимации при абсолютном нуле [432]. Следовательно, существует закономерная зависимость между энтальпией сокристаллизации и энергией их кристаллической решетки. Как было установлено ранее, полуэмпирический метод PIXEL [618] демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с ресурсоемкими DFT расчетами при определении энергии кристаллической решетки, обеспечивая при этом сопоставимую точность результатов [619]. Поэтому подход PIXEL использован для расчета энергий кристаллических решеток исследуемых сокристаллов. Результаты расчетов приведены в таблице П6 и на рисунке 6.10.

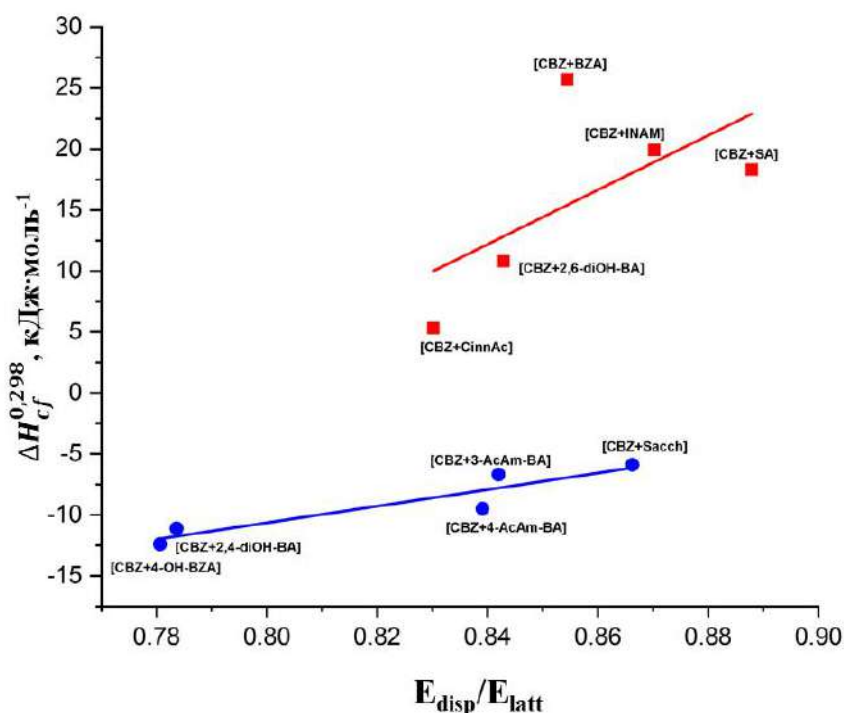


Рисунок 6.10 – Влияние вклада дисперсионных взаимодействий в общую энергию кристаллической решетки на энтальпию сокристаллизации исследуемых сокристаллов CBZ. Сокристаллы с энтропийно-определяемым процессом сокристаллизации окрашены в красный цвет; сокристаллы с энтальпийно-определяемым процессом сокристаллизации окрашены в синий цвет.

Расчеты показывают, что основной вклад в энергию кристаллической решетки сокристаллов вносит энергия дисперсионных взаимодействий. Интересно, что именно вклад энергии дисперсионных взаимодействий в общую энергию кристаллической решетки коррелирует с энтальпией сокристаллизации сокристаллов карбамазепина. Как видно из рисунка 6.10, наблюдается корреляция между ростом энтальпийного члена при образовании сокристаллов CBZ и увеличением вклада дисперсионных сил в общую

энергию кристаллической решетки. Примечательно, что при этом сохраняется четкое разделение исследованных систем на две характерные группы.

6.1.4. Качественная оценка стабильности сокристаллов по реакциям конкурентного перемола

Для качественной оценки сравнительной стабильности сокристаллов полезным инструментом является метод конкурентного перемола [620-622]. Различают два типа эксперимента по конкурентному перемолу: (1) перемол с добавлением растворителя стехиометрической трехкомпонентной физической смеси (конкурентная реакция) и (2) перемол с добавлением растворителя сокристалла со стехиометрическим количеством конкурентного коформера (реакция замещения). Подразумевается, что в результате перемола трехкомпонентной смеси с добавлением растворителя, в котором сокристаллы этих компонентов стабильны, должен образоваться наиболее термодинамически стабильный сокристалл с наибольшим значением энергии Гиббса образования (в абсолютном значении). Следует отметить, что перемол проводился в смесях, где в качестве коформеров были родственные по природе соединения (кислоты только с кислотами, амиды только с амидами). Результаты реакций сведены в таблицах 6.2, 6.3.

Таблица 6.2 – Результаты конкурентных реакций перемола для эквимольных физических смесей исходных компонентов

Физическая смесь	Результат эксперимента по перемолу
(CBZ+4-OH-BZA+BZA)	[CBZ+4-OH-BZA] (1:1); BZA
(CBZ+4-OH-BZA+INAM)	[CBZ+4-OH-BZA] (1:1); INAM
(CBZ+INAM+BZA)	[CBZ+INAM] (1:1); [CBZ+BZA] (1:1); INAM; BZA

Перемол CBZ и 4-OH-BZA вместе с обоими конкурирующими коформерами (BZA или INAM) приводит к образованию сокристалла [CBZ + 4-OH-BZA] (1:1) со следами непрореагировавшего BZA или INAM. Метод конкурентной реакции подтверждает, что сокристалл [CBZ+4-OH-BZA] (1:1) является наиболее термодинамически выгодным среди проанализированных сокристаллов с производными бензамида. Интерпретация результатов конкурентного перемола смеси с изоникотинамидом и бензамидом проблематична, поскольку сокристалл [CBZ+BZA] (1:1) практически изоструктурен полиморфной форме II сокристалла [CBZ+INAM] (1:1) (рисунок 6.11).

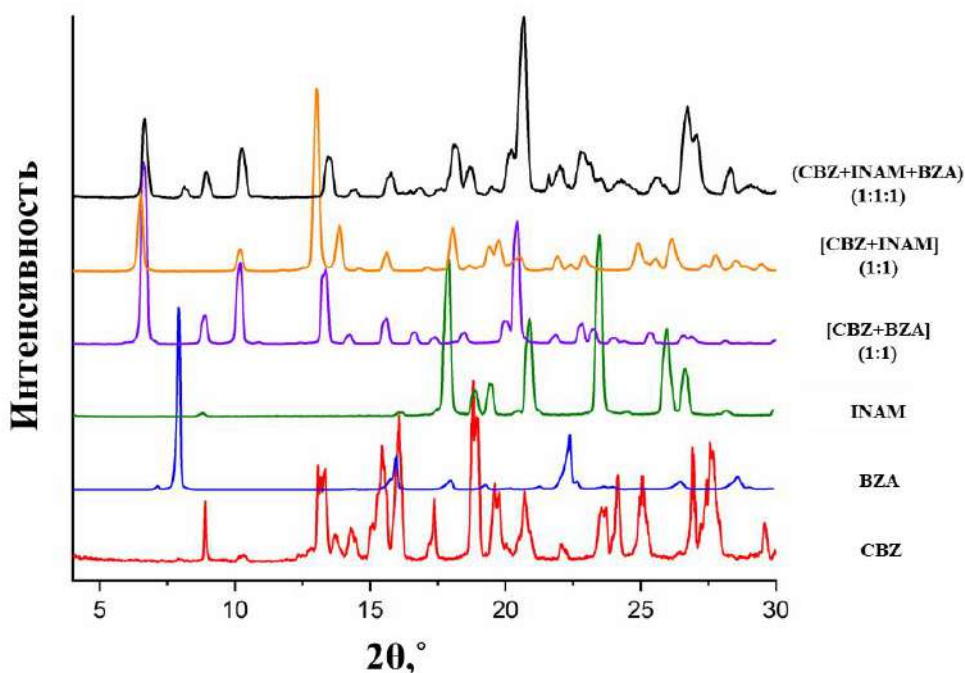


Рисунок 6.11 – Сравнение экспериментальных дифрактограмм: CBZ (красный), BZA (синий), INAM (зеленый), [CBZ+BZA] (1:1) (фиолетовый), [CBZ+INAM] (1:1) (оранжевый) и (CBZ+INAM+BZA) (1:1:1) (черный).

В связи с этим для идентификации образца, образовавшегося в результате конкурентного перемолу с добавлением ацетонитрила трехкомпонентной смеси, необходимо учитывать пики, характерные для непрореагировавших ингредиентов. На дифрактограмме образца наблюдаются характерные пики как бензамида (8°), так и изоникотинамида (18° , $23,5^\circ$), что свидетельствует о совместном образовании обоих сокристаллов - [CBZ+BZA] (1:1) и формы II [CBZ+INAM] - в ходе конкурентной реакции с CBZ. Проведенные исследования конкурентного образования сокристаллов карбамазепина с бензамидными производными позволили установить следующий ряд термодинамической стабильности: [CBZ+4-OH-BZA] > [CBZ+BZA] $\approx$ [CBZ+INAM]. Полученные данные полностью согласуются с результатами, определенными методом растворимости сокристаллов (таблица 6.1).

Эксперименты по конкурентному перемолу многокомпонентных систем с карбамазепина с бензойными кислотами подтвердили, что [CBZ+CinnAc] (1:1) является наименее термодинамически стабильным сокристаллом. Оба типа экспериментов по конкурентному измельчению с CinnAc привели к образованию смесей, содержащих [CBZ+SA] (1:1) или [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1) или [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1) и непрореагировавшая коричная кислота (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Результаты конкурентных реакций перемолу для эквимольных физических смесей исходных компонентов

Физическая смесь	Результат эксперимента по перемолу
(CBZ+CinnAc+4-OH-BA)	[CBZ+4-OH-BA] (1:1); CinnAc
(CBZ+CinnAc+DPA)	[CBZ+DPA] (1:1); CinnAc
(CBZ+CinnAc+SA)	[CBZ+SA] (1:1); [CBZ+CinnAc] (1:1); SA; CinnAc
(CBZ+CinnAc+2,4-diOH-BA)	[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); CinnAc
(CBZ+CinnAc+2,6-diOH-BA)	[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); CinnAc
(CBZ+4-OH-BA+DPA)	[CBZ+4-OH-BA] (1:1); [CBZ+DPA] (1:1); 4-OH-BA; DPA
(CBZ+4-OH-BA+SA)	[CBZ+SA] (1:1); 4-OH-BA
(CBZ+4-OH-BA+2,4-diOH-BA)	[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); 4-OH-BA
(CBZ+4-OH-BA+2,6-diOH-BA)	[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); 4-OH-BA
(CBZ+DPA+SA)	[CBZ+SA] (1:1); [CBZ+DPA] (1:1); SA; DPA
(CBZ+DPA+2,4-diOH-BA)	[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); DPA
(CBZ+DPA+2,6-diOH-BA)	[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); DPA
(CBZ+SA+2,4-diOH-BA)	[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1); [CBZ+SA] (1:1); 2,4-diOH-BA; SA
(CBZ+SA+2,6-diOH-BA)	[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); SA
(CBZ+2,4-diOH-BA+2,6-diOH-BA)	[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1); 2,4-diOH-BA

Термодинамически наиболее стабильный сокристалл – [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1), который образуется из всех проанализированных тройных физических смесей с карбамазепином и производными бензойной кислоты. Термодинамическая стабильность сокристаллов CBZ распределяется в следующем порядке: [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1) > [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1) > [CBZ+SA] (1:1) > [CBZ+CinnAc] (1:1). Этот порядок согласуется со значениями для сокристаллов CBZ, которые были определены методом растворимости сокристаллов (таблица 6.1).

Хорошее согласие между результатами растворного и твердотельного методов позволяет качественно оценить термодинамическую стабильность [CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+4-OH-BA] (1:1) по отношению к другим сокристаллам CBZ с помощью метода конкурентного перемола. Оба типа экспериментов конкурентного перемола, включающих перемол трехкомпонентных физических смесей CBZ, DPA и одной из производных бензойной кислоты (2,4-diOH-BA или 2,6-diOH-BA или SA), а также измельчение сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) с производными бензойной кислоты, приводит к образованию смесей, содержащих [CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1) или [CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1) или [CBZ+SA] (1:1) и непрореагировавший DPA (таблица 6.3). Следы сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) обнаружены только во время перемола физической смеси CBZ, DPA и SA. Это позволяет предположить, что сокристаллы [CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+SA] (1:1) обладают сопоставимой термодинамической стабильностью. Однако

замещение DPA на SA в процессе перемола сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) с SA четко подтверждает, что сокристалл [CBZ+DPA] (1:1) менее стабилен, чем сокристалл [CBZ+SA] (1:1). Конкурентный перемол физической смеси CBZ, DPA и CinnAc или сокристалла [CBZ+CinnAc] (1:1) с DPA приводят к образованию преимущественно [CBZ+DPA] (1:1) с небольшим количеством [CBZ+CinnAc] (1:1). Аналогичные результаты конкурентного перемола получены для сокристалла [CBZ+4-ОНВА] (1:1). Образование сокристалла [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) выявлено только в ходе перемола многокомпонентных смесей с CinnAc. Поэтому можно сделать вывод, что оба сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) обладают соизмеримой термодинамической стабильностью и значения $\Delta G_{cf}^{0,298}$ для этих сокристаллов находятся в диапазоне от -4.8 ± 0.2 кДж·моль⁻¹ ([CBZ+SA] (1:1)) до -3.2 ± 0.3 кДж·моль⁻¹ ([CBZ+CinnAc] (1:1)). Следует отметить, что рассчитанное по корреляционному уравнению (6.4) значение $\Delta G_{cf}^{0,298}$ сокристалла [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) (-4.2 ± 0.7 кДж·моль⁻¹) находится в пределе обозначенного диапазона значений.

Рисунок 6.12. показывает распределение одиннадцати сокристаллов карбамазепина согласно значениям $\Delta G_{cf}^{0,298}$, определенным методами растворимости сокристалла и/или конкурентного перемола.

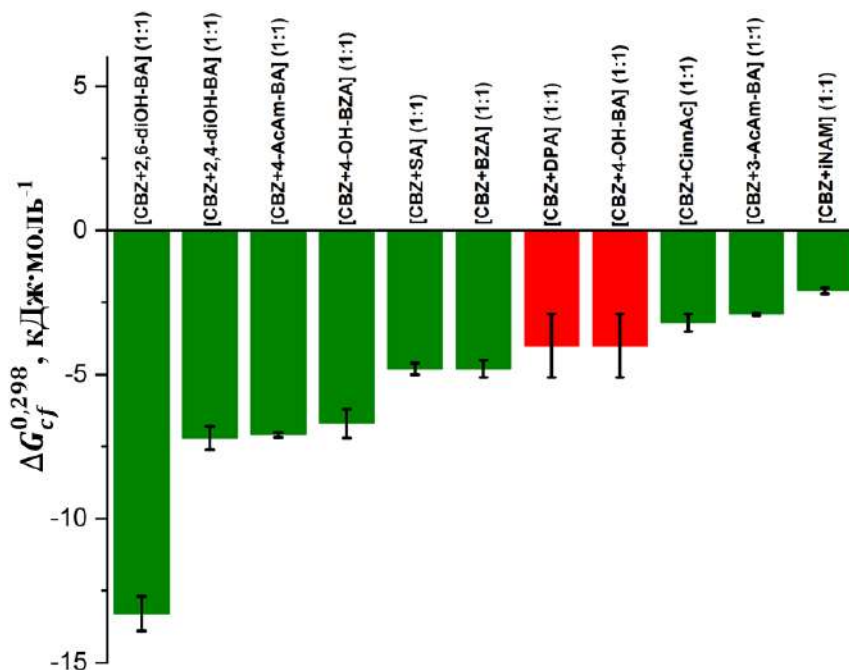


Рисунок 6.12 – Распределение сокристаллов CBZ по значениям параметра $\Delta G_{cf}^{0,298}$. Зеленые столбцы соответствуют сокристаллам CBZ, для которых значения $\Delta G_{cf}^{0,298}$ определены растворным методом. Красные столбцы соответствуют двум сокристаллам CBZ, диапазон значений $\Delta G_{cf}^{0,298}$, для которых оценивался серией экспериментов по конкурентному перемолу.

Для определения более стабильного из двух сокристаллов ([CBZ+DPA] (1:1) и [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1)) проведены дополнительные эксперименты конкурентного перемола. Эксперимент по перемолу физической смеси CBZ, DPA и 4-ОН-ВА или перемол смеси сокристалла [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) с дипиколиновой кислотой приводит к образованию обоих [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1) и [CBZ+DPA] (1:1) сокристаллов. Однако обнаружено, что DPA не замещается на 4-ОН-ВА во время перемола сокристалла [CBZ+DPA] (1:1) с 4-ОН-ВА. Это указывает на то, что сокристалл [CBZ+DPA] (1:1) является более термодинамически стабильным, чем сокристалл [CBZ+4-ОН-ВА] (1:1).

6.2. Применение метода виртуального скрининга для предсказания термодинамических параметров сокристаллизации

Проведенные в настоящей работе исследования, обсужденные в предыдущих главах, подтверждают, что образование новых межмолекулярных водородных связей является движущей силой процесса сокристаллизации, а также определяет термодинамическую стабильность образующихся сокристаллов. Как отмечалось выше, количественной оценкой стабильности сокристаллов является энергия Гиббса сокристаллизации. Энтальпийный вклад в энергию Гиббса сокристаллизации (энтальпия сокристаллизации) может быть рассчитан как разность энергии кристаллической решетки сокристалла и суммы энергий кристаллических решеток компонентов, взятых в стехиометрической пропорции [243]. Поэтому можно предположить, что результаты метода виртуального скрининга, основанного на предсказании сеток водородных связей, могут коррелировать со значениями энтальпии сокристаллизации.

С целью проверки данной гипотезы выбран интегральный метод НВР скрининга многокомпонентных кристаллов, подробно описанный в главе 3. Необходимость учета вероятностей образования водородных связей для всех имеющихся в системе доноров по уравнению (3.1) продемонстрировало значительное повышение эффективности этого метода скрининга (глава 3.4).

Проверка применимости интегрального метода НВР скрининга как инструмента предсказания термодинамических параметров сокристаллизации проведена для сокристаллов, для которых были ранее экспериментально определены термодинамические параметры сокристаллизации [623]. Результаты вероятностей образования водородных связей для всех объектов исследования представлены в таблице 6.4. Массив данных экспериментальных параметров образования сокристаллов стал активно пополняться только в последние несколько лет (благодаря работам нашей лаборатории) поэтому он ограничен тридцатью пятью сокристаллами. В исследуемых

сокристаллах присутствуют 40 различных функциональных групп доноров/акцепторов водородных связей. Функциональные группы для оценки склонности к образованию Н-связи, были взяты из библиотеки функциональных групп, входящей в программное обеспечение Mercury ver. 2022.3.0 (рисунок П2). Учитывая разнообразие структур компонентов исследуемых сокристаллов, для простоты интерпретации результатов принято решение ограничиться сокристаллами, характеризующимися стехиометрическим составом 1:1. Расчет вероятностей образования водородных связей исследуемых сокристаллов проведен в программе Mercury ver. 2022.3.0. с Кембриджской структурной базой данных (версия сентября 2022).

Влияние количества доноров водородных связей в функциональных группах коформеров играет ключевую роль в предсказательной способности НВР метода. Для наглядности проведен расчет $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}^{1d}$ – интегральный многокомпонентный показатель склонности к образованию водородных связей, учитывающий только один водород в каждой функциональной группе доноре водородных связей, и $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$ – интегральный многокомпонентный показатель склонности к образованию водородных связей, учитывающий все водороды в функциональных группах донорах водородных связей. Можно заметить, что учет только одного донора водородной связи функциональной группы по сравнению с двумя донорами, приводит к снижению предсказательной способности метода. Скрининг с учетом всех доноров водородных связей позволяет предсказать образование 31 сокристалла, а учет только одного донора водородной связи в функциональных группах - только 20. Таким образом эффективность метода скрининга возрастает с 57 до 88%.

Таблица 6.4 – Расчетные значения многокомпонентных показателей (ΔHBP , $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}^{1d}$, $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$) и термодинамические параметры сокристаллизации

N	Название	ΔHBP	$\Delta_{\text{int}}\text{HBP}^{1d}$	$\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$	ΔG_{cf} , кДж·моль ⁻¹	ΔH_{cf} , кДж·моль ⁻¹	$T \cdot \Delta S_{cf}$, кДж·моль ⁻¹	
1	[CBZ+4-OH-BZA]	0.06	0.05	0.16	-6.7	-12.4	-5.7	[531]
2	[CBZ+INAM]	-0.07	0.01	0.59	-2.1	19.9	22.0	[531]
3	[CBZ+BZA]	0.09	-0.02	-0.02	-4.8	25.7	30.5	[531]
4	[CBZ+2,4-diOH-BA]	-0.04	0.43	0.70	-7.2	-11.1	-3.9	[610]
5	[CBZ+2,6-diOH-BA]	-0.06	0.01	0.23	-13.3	15.9	29.2	[610]
6	[CBZ+SA]	-0.04	0	0.23	-4.8	18.3	23.1	[610]
7	[CBZ+CinAc]	0	-0.01	0.02	-3.2	5.3	8.5	[610]
8	[CBZ+3-AcAm-BA]	0.03	-0.03	0.39	-2.91	-6.7	-3.8	[614]
9	[CBZ+4-AcAm-BA]	0.02	-0.04	0.39	-7.09	-9.5	-2.4	[614]
10	[CBZ+Saccharin]	0.04	-0.01	0.11	-4.6	-5.9	-1.3	[340]
11	[CBZ+4-OH-BA]	-0.05	0.22	0.47	-4	-	-	[610]
12	[CBZ+DPA]	-0.01	0.02	0.44	-4	-	-	[610]
13	[Sulfamethazine+SA]	-0.20	-0.23	-0.63	-7.1	23.1	29.7	[602]
14	[Regorafenib+5-Fluorouracil]	0.17	0.18	0.18	-0.33	-	-	[624]
15	[Sorafenib+5-Fluorouracil]	0.16	0.16	0.16	-4.78	4.76	0.02	[624]

16	[TDZ+Vanillic Acid]	-0.13	-0.01	-0.01	-5.3	-	-	[233]
17	[TDZ+Gallic Acid]	-0.12	0.25	0.25	-1.1	-	-	[233]
18	[PABA+6MeUr]	0.23	0.08	0.77	-0.9	-27.7	-26.8	[604]
19	[ACZ+PABA]	0	-0.02	-0.02	-2.3	-	-	[416]
20	[ACZ+4-OH-BA]	-0.12	0.11	-0.27	-2.9	-	-	[416]
21	[Tph+Dic]	0.06	0.01	0.01	-	-4.8	-	[379]
22	[Tph+Dif]	0.07	0.21	0.21	-	-11.2	-	[379]
23	[Tph+SA]	0.07	0.60	0.60	-4.9	-	-	[625]
24	[FBP+BZA]	-0.20	-0.01	0.04	-4.1	-	-	[345]
25	[FBP+PicAm]	-0.23	-0.01	0.03	-4.4	-	-	[345]
26	[FBP+2-OH-BZA]	-0.21	-0.20	-0.53	-3.7	-	-	[345]
27	[BIC+BZA]	0.02	-0.02	0.68	-3.4	-19.6	-16.2	[377]
28	[BIC+2-OH-BZA]	0.01	-0.03	0.31	-2.2	-11.4	-9.2	[377]
29	[NFT+PicAm]	-0.04	0.08	-0.05	-4.9	-4.4	0.6	[451]
30	[NFT+2-Am-BZA]	0	0	0.99	-4.5	-3.3	1.3	[451]
31	[NFT+2-OH-BZA]	0	0	0.99	-0.6	-0.3	0.3	[451]
32	[NFT+INAM]	-0.09	0.04	-0.17	-4.7	1.3	6.0	[451]
33	[Celecoxib+NAM]	0.05	0.05	0.72	-0.35	6.5	6.9	[626]
34	[Itraconazole+4-OH-BZA]	0.19	0.52	0.65	-11.4	-38.5	-27.1	[627]
35	[Itraconazole+PABA]	0.29	0.70	1.07	-3.5	-9.7	-6.2	[627]

Для наглядности было проведено сравнение корреляций термодинамических параметров ΔG_{cf} , ΔH_{cf} и $T \cdot \Delta S_{cf}$ от показателя $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$ (Рисунок 6.13, 6.14) и от параметра $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}^{1d}$ (Рисунок П3). Не трудно видеть, что графики зависимостей термодинамических параметров сокристаллизации от $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}^{1d}$ представляют собой не интерпретируемые массивы точек (Рисунок П3). Что подтверждает рациональность принятого решения учитывать все атомы водорода в функциональных группах донорах водородных связей при расчете интегрального показателя $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$.

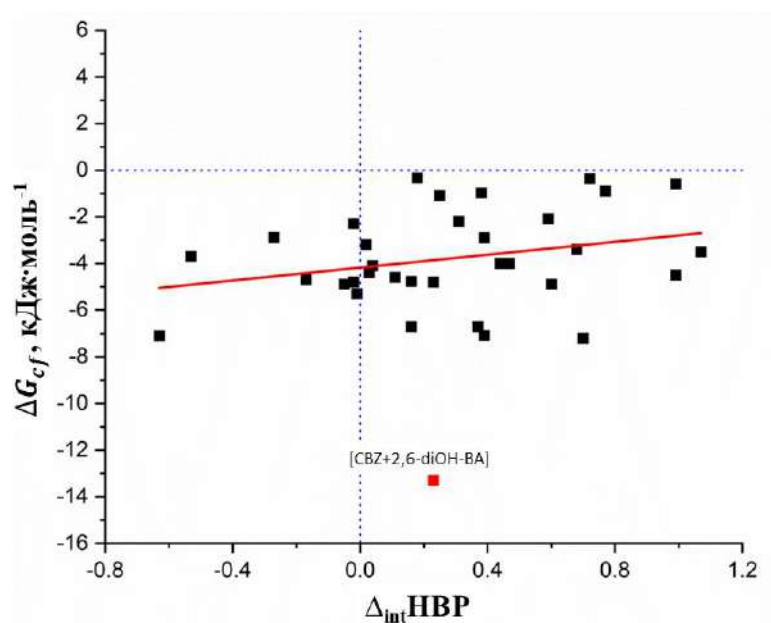


Рисунок 6.13 – Зависимость ΔG_{cf} от $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$.

Анализ полученных в настоящей работе данных выявил, что хотя значения изменений энергии Гиббса сокристаллизации лежат в относительно узком диапазоне (3-

4 кДж·моль⁻¹) при варьировании параметра $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$, обнаруженная корреляционная зависимость позволяет заключить, что наибольшей стабильностью обладают сокристаллы, формирующиеся за счет наименее вероятных водородных связей (Рисунок 6.13). Выпадение от корреляции сокристалла [CBZ+2,6-di-OH-BA] (1:1) можно объяснить уникальной особенностью коформера, который характеризуется наличием двух внутримолекулярных водородных связей, усложняющих анализ вероятностей образования водородных связей методом НВР.

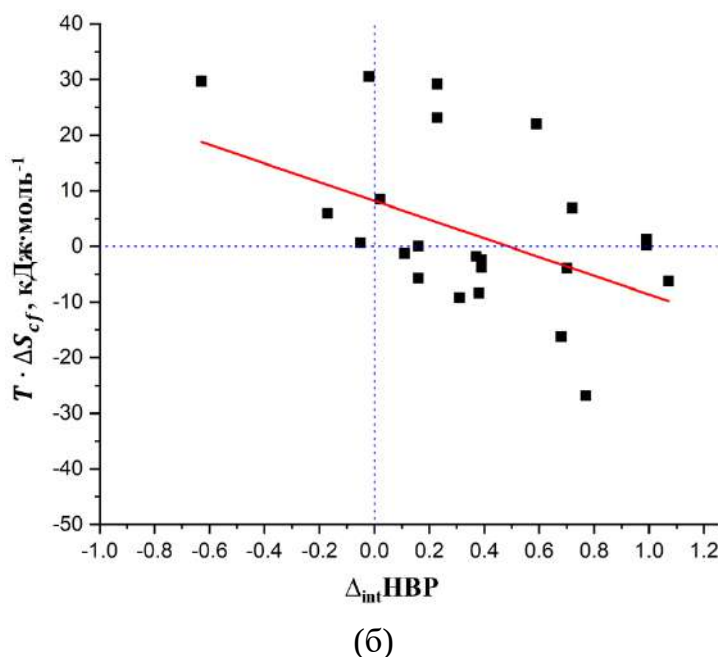
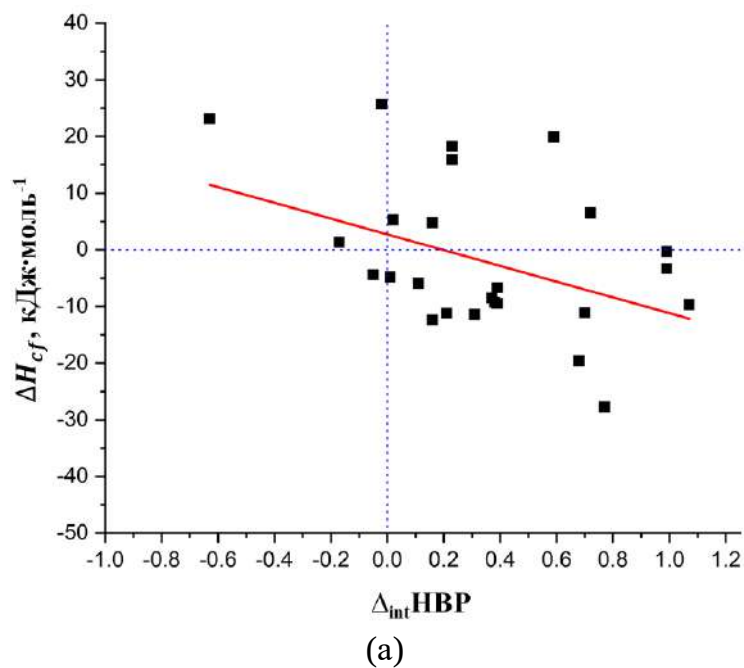


Рисунок 6.14 – Зависимости параметров ΔH_{cf} (а) или $T \cdot \Delta S_{cf}$ (б) от $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$.

Энтальпийный и энтропийный вклады в энергию Гиббса сокристаллизации демонстрируют значительно более широкий разброс значений (~50 кДж·моль⁻¹). Важно отметить, что в исследуемом диапазоне $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$ наблюдается смена знака этих

термодинамических параметров, что наглядно представлено на Рисунке 6.14 (а, б). Отрицательные и близкие к нулю значения $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$ характерны для сокристаллов, процесс сокристаллизации которых происходит с увеличением разупорядоченности системы и снижением общей энергии межмолекулярных взаимодействий.

В сокристаллах [CBZ+BZA], [Sulfamethazine+SA] и [NFT+INAM], у которых $\Delta_{\text{int}}\text{HBP} < 0$, а $\Delta H_{cf} > 0$ и $T \cdot \Delta S_{cf} > 0$, как минимум один из компонентов обладает единственным центром водородного связывания, что значительно снижает вариативность упаковки молекул в кристаллической решетке. Поскольку гетеросинтоны энергетически более выгодны, чем гомосинтоны [209, 425], вероятно для таких сокристаллов (с отрицательными значениями $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$) ключевое значение имеет образование гетеродимера, при этом вторичные межмолекулярные взаимодействия вносят малый вклад в стабилизацию системы. Это подтверждается полученной зависимостью ΔH_{cf} от $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$. Образование сокристаллов, у которых расчетное значение склонности к образованию гетеросинтонов меньше либо близко к нулю, как правило, происходит с уменьшением общей энергии кристаллической решетки ($\Delta H_{cf} > 0$).

Положительное значение $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$ указывает на высокую вероятность образования сокристаллов, демонстрируя значительный энергетический выигрыш за счет оптимизации межмолекулярных взаимодействий ($\Delta H_{cf} < 0$) при одновременном повышении упорядоченности системы ($T \cdot \Delta S_{cf} < 0$). Ключевым стабилизирующим фактором выступают вторичные водородные связи, существенно повышающие энергию кристаллической решетки. При этом сравнительно низкие значения энергии Гиббса сокристаллизации (ΔG_{cf}) обусловлены компенсационным эффектом между энергетической выгодой от переупаковки молекул и энтропийными потерями, а также изначально высокой эффективностью молекулярной упаковки индивидуальных компонентов. Такая интерпретация полностью согласуется с экспериментальными данными по термодинамическим параметрам и структурными особенностями исследуемых систем.

Таким образом, в результате проведенных исследований подтверждена применимость интегрального НВР метода скрининга для предсказания термодинамических параметров сокристаллизации. Дальнейшие экспериментальные исследования термодинамических параметров сокристаллизации позволят улучшить точность предсказания предложенного метода. Однако уже сейчас видно, что предварительный НВР анализ позволяет предсказывать термодинамические характеристики сокристаллизации новых сокристаллов, даже не имея информации об

упаковки молекул в кристаллической решетке. Обнаруженные корреляции позволяют уже на этапе скрининга сокристаллов выбирать наиболее благоприятные для исследования коформеры с ожидаемыми физико-химическими характеристиками.

6.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ГЛАВЕ 6

Настоящее исследование наглядно демонстрирует, каким именно образом упаковка молекул в кристаллических решетках сокристаллов влияет на параметры сокристаллообразования. В выбранном ряду объектов исследования определены два основных принципа упаковки молекул: (1) изолированные водородно-связанные димеры, тримеры и цепочки, и (2) связанные друг с другом за счет сильных межмолекулярных водородных связей. Обнаружено, что процесс образования сокристаллов первой группы является энтропийно-определяемым, то есть приводит к росту разупорядоченности системы. Процесс образования второй группы сокристаллов является энтальпийно-определяемым за счет образования прочных водородных связей между основными структурными мотивами.

Систематический анализ экспериментальных и литературных данных по термодинамике образования сокристаллов позволил обнаружить тенденцию изменения значений термодинамических параметров образования от изменений интегрального многокомпонентного показателя вероятности образования водородных связей. Показано, что в сокристаллах, основной вклад в энергию кристаллической решетки, которых вносит энергия первичных гетеросинтонов, обеспечивают прочное и специфичное связывание молекул в кристаллической решетке с ростом общей разупорядоченности системы, тогда как рост доли вторичных взаимодействий способствует оптимальной упаковке и долгосрочной стабильности сокристалла. Обнаруженная тенденция изменений позволяет уже на этапе предварительного скрининга сокристаллов предсказывать, какой именно вклад в энергию Гиббса образования является преобладающим и проводить отбор потенциальных коформеров согласно поставленным исследователю задачам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей сложности в результате проведенных исследований синтезирован 81 новый многокомпонентный кристалл. На основе проведенных исследований разработан универсальный подход к прогнозированию физико-химических характеристик новых многокомпонентных кристаллов на ранних этапах скрининга, основанный на анализе вероятных межмолекулярных взаимодействий. На примере более 80 двойных систем проведена сравнительная оценка применимости экспериментальных методов скрининга (методы перемола, дифференциальной сканирующей калориметрии, термомикроскопии, сублимации) многокомпонентных кристаллов. Разработана методика, основанная на использовании термодинамических параметров сублимации индивидуальных соединений, для эффективного отбора коформеров для получения двухкомпонентных кристаллов сублимационным методом. Исследованы процессы сублимации карбамазепина, нитрофурантоина, фуразолидона, налидиксовой, оксолиновой, пипразиноивой, хинолиновой и дипикколиновой кислот, определены термодинамические параметры их сублимации. Представленные в работе выводы способствуют более глубокому пониманию процессов формирования сокристаллов и открывают возможности для повышения эффективности их методов получения, а также предсказании свойств образующихся многокомпонентных кристаллов. Сделанные в рамках исследования выводы обладают как научной, так и прикладной значимостью и найдут применение в фармацевтической и физической химии, а также кристаллохимии.

Основные результаты и выводы

1. Получены и всесторонне изучены новые многокомпонентные кристаллы фармацевтического назначения, где в качестве активных фармацевтических ингредиентов использовались, в частности, ацетазоламид, карбамазепин, нитрофурантоин, миконазол, клотримазол. Полученные многокомпонентные кристаллы демонстрируют улучшенную растворимость, скорость растворения, химическую стабильность.
2. В ходе исследования фазовых превращений двойных систем, образующих стабильные сокристаллические формы, обнаружено, что при разнице в температурах плавления компонентов меньше 50°C значительно снижается эффективность метода ДСК скрининга сокристаллов. Это связано с наложением тепловых эффектов процессов эвтектического плавления и плавления образующегося сокристалла и индивидуальных кристаллических компонентов.

3. Успешно проведена апробация комплекса различных (термических и растворных) методов скрининга многокомпонентных кристаллов, значительно повышающая эффективность поиска новых сокристаллов и солей.
4. Впервые для многокомпонентных кристаллов разработаны условия их получения методами косублимации и ресублимации. Доказано, что в составе сокристалла процесс термодеструкции карбамазепина при ресублимации существенно подавляется по сравнению с косублимацией физической смеси. Впервые для определения термодинамических параметров процесса сублимации сокристалла использован метод переноса вещества инертным газом-носителем.
5. Разработан алгоритм расчета многокомпонентного показателя вероятности образования водородных связей, учитывающий конкуренцию между донорами и акцепторами, что позволяет значительно увеличить эффективность скрининга перспективных двойных систем.
6. Исследовано влияние конкуренции между донорными и акцепторными центрами водородных связей в молекулах коформеров на формирование топологически вариативных сеток водородных связей в структурно-родственных многокомпонентных кристаллах. Сокристаллы, стабилизированные за счет сильных водородных связей (N-H...O/O-H...O), в большинстве случаев имеют идентичные супрамолекулярные конструкторы 1D-уровня. В то же время сокристаллы, образованные слабыми водородными связями (C-H...O/C-H...N), как правило, имеют изоструктурную упаковку молекул со сходными супрамолекулярными конструкторами 0D-уровня.
7. Подтверждена применимость метода транспирации для экспериментального исследования термодинамических параметров сублимации термически нестабильных соединений.
8. На основе базы данных термодинамических характеристик сублимации молекулярных кристаллов разработана корреляционная модель, использующая температуру плавления в качестве дескриптора, для прогнозирования параметров сублимации индивидуальных соединений с учетом их структурного родства. Показано, что представленная модель позволяет оценивать сублимационные характеристики для термически нестабильных соединений.
9. Методами анализа температурных зависимостей растворения сокристаллов и конкурентного перемолва определены термодинамические параметры сокристаллизации карбамазепина. Исследовано влияние упаковки молекул в кристаллической решетке сокристаллов карбамазепина на термодинамические параметры сокристаллизации. Определена ключевая роль слабых водородных связей (вторичных взаимодействий) в изменении энтропийного и энтальпийного вкладов в энергию Гиббса сокристаллизации.

10. Установлена корреляция между интегральной вероятностью образования гетеросинтонов и термодинамическими характеристиками процесса сокристаллизации. Показано, что преобладание гетеросинтонов, образованных сильными водородными связями, увеличивает разупорядоченность системы, тогда как вторичные взаимодействия обеспечивают оптимальную упаковку молекул в кристаллической решетке.

Рекомендации по использованию результатов диссертации.

Предложенный комбинированный подход, включающий экспериментальные и теоретические методы скрининга, позволяет эффективно отсеивать неперспективные системы и ускорять поиск новых форм фармацевтических и функциональных материалов. Обнаруженные тенденции формирования межмолекулярных водородных связей различной силы в сокристаллах найдут свое применение в решении фундаментальных задач в области инженерии молекулярных кристаллов. Представленные в работе зависимости позволят с хорошей точностью предсказывать некоторые важные физико-химические и термодинамические характеристики одно- и многокомпонентных кристаллов на основе данных о молекулярной структуре, температуре плавления и растворимости. Предложенный способ определения термодинамических параметров сублимации сокристаллов может найти применение в качестве метода получения «эталонных» значений для разработки теоретических моделей прогнозирования физико-химических свойств многокомпонентных кристаллов и уточнения расчетных методов оценки энергий кристаллических решеток. Выявленная корреляция между интегральной вероятностью образования водородных связей и термодинамическими параметрами сокристаллизации даёт возможность прогнозировать этот процесс на этапе скрининга и целенаправленно подбирать коформеры.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшее развитие темы диссертации возможно по следующим перспективным направлениям:

- Разработка и оптимизация новых методов скрининга и получения многокомпонентных кристаллов функциональных материалов посредством комбинирования и модификации подходов к скринингу фармацевтических сокристаллов.
- Разработка методов и принципов получения сокристаллов более высокого порядка (трех, четырех, пятикомпонентных).
- Расширение базы данных термодинамических характеристик процесса сублимации за счет изучения термически нестабильных соединений и новых сокристаллов

- Расширение базы данных термодинамических параметров процессов сокристаллизации для улучшения предсказательной способности предложенной прогностической модели, связывающей вероятности образования водородных связей с энтальпийным и энтропийным вкладами процесса сокристаллизации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

(A+B)	- физическая смесь компонентов A и B
[A+B]	- сокристалл/соль из компонентов A и B
FDA	- управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)
HBP	- склонность к образованию водородных связей (hydrogen-bond propensity)
MC	- молекулярная комплементарность (molecular complementarity)
MEP	- молекулярный электростатический потенциал
int-HBP	- интегральный суммарный интегральный многокомпонентный показатель склонности к образованию водородных связей, учитывающий все водороды в функциональных группах донорах водородных связей
LAG	- перемол с добавлением растворителя (liquid-assisted grinding)
АФИ	- активный фармацевтический ингредиент
АХИ	- агрохимический ингредиент
БКС	- биофармацевтическая классификационная система
ДСК	- дифференциальная сканирующая калориметрия
КБД	- Кембриджская структурная база данных
НСПВС	- нестероидные противовоспалительные соединения
$\Delta_{cr}^g G_m^0(T)$	- энергия Гиббса сублимации при заданной (конечной) температуре
$\Delta_{cr}^g H_m^0(T)$	- энтальпия сублимации при заданной (конечной) температуре
$\Delta_{cr}^g S_m^0(T)$	- энтропия сублимации при заданной (конечной) температуре
$\Delta_{cr}^l H_m^0(T)$	- энтальпия плавления при температуре эксперимента
ΔG_{cf}^0	- энергия Гиббса сокристаллизации (образования сокристалла)
ΔH_{cf}^0	- энтальпия сокристаллизации (образования сокристалла)
ΔS_{cf}^0	- энтропия сокристаллизации (образования сокристалла)

Растворители

ACN	-ацетонитрил
АО	-ацетон
CHCl_3	-хлороформ
DMF	-диметилформамид
EtOAc	-этилацетат
EtOH	-этанол

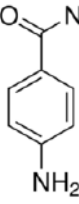
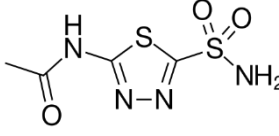
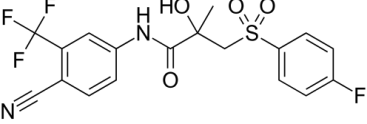
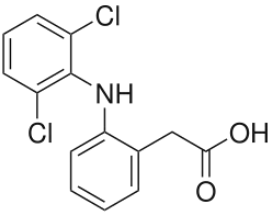
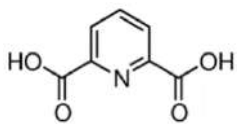
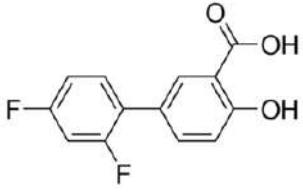
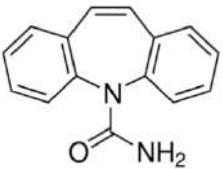
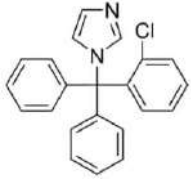
MeOH	-метанол
H ₂ O	-вода
THF	-тетрагидрофуран

Коформеры

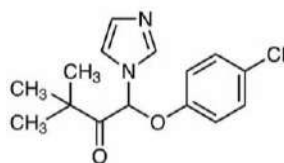
OxIAc	-щавелевая кислота
MloAc	-малоновая кислота
SucAc	-янтарная кислота
MleAc	-малеиновая кислота
FumAc	-фумаровая кислота
GluAc	-глутаровая кислота
AdpAc	-адипиновая кислота
PimAc	-пимелиновая кислота
TartAc	-винная кислота

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И МЕТОДИКИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

Объекты исследования

Название	Молекулярная структура	Чистота	Производитель/ источник
4-аминобензамид (4-Am-BZA)		≥98%	Acros organics
Ацетазоламид (ACZ)		≥99%	Sigma-Aldrich
Бикалутамид (BIC)		≥99%	Xiamen Fine Chemical
Диклофенак (DIC)		≥99%	Acros Organics
Дипиколиновая кислота (DPA)		≥99%	Acros Organics
Дифлунисал (DFA)		≥99%	Sigma-Aldrich
Карбамазепин (CBZ)		≥98%	Acros Organics
Клотримазол (CLT)		≥99%	Jintan Zhongxing Pharmaceutical and Chemical Co., Ltd.

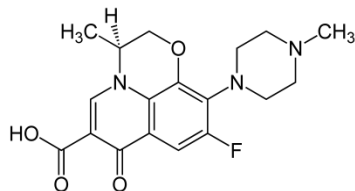
Климбазол (CLB)



≥98%

TCI chemical

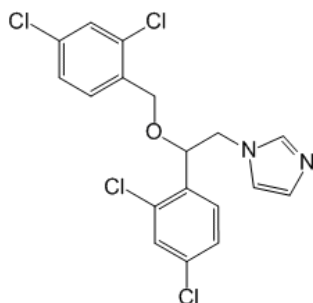
Левифлоксацин (LFX)



≥98%

Sigma-Aldrich

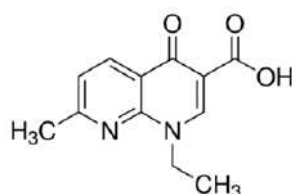
Миконазол (MCL)



97%

abcr GmbH

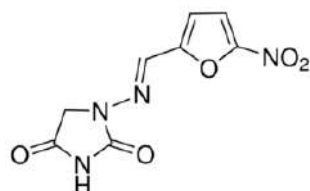
Налидиксовая кислота (NLD)



≥98%

Acros Organics

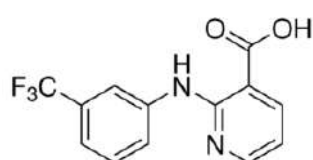
Нитрофурантоин (NFT)



≥98%

Sigma-Aldrich

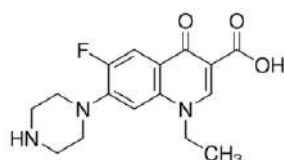
Нифлумовая кислота (NFA)



≥99%

Sigma-Aldrich

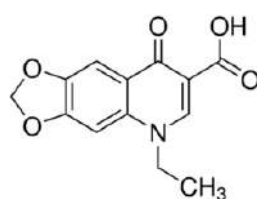
Норфлоксацин (NFX)



≥98%

Sigma-Aldrich

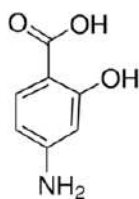
Оксолиновая кислота (OXL)



≥98%

Acros Organics

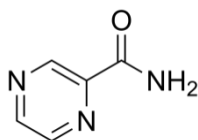
4-аминосалициловая
кислота (PASA)



≥98%

Sigma-Aldrich

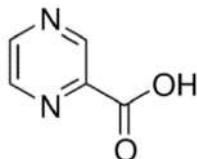
Пиразинамид (PYR)



≥99%

Sigma-Aldrich

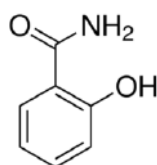
Пиразиновая кислота
(POA)



≥99%

Acros Organics

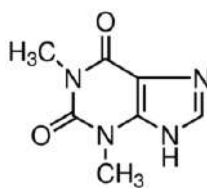
Салициламид (2-ОН-
BZA)



≥99%

Acros Organics

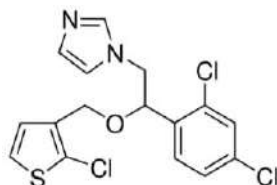
Теofilлин (TPH)



≥99%

Sigma-Aldrich

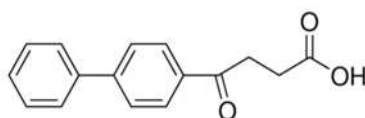
Тиоконазол (TCL)



≥97%

Sigma-Aldrich

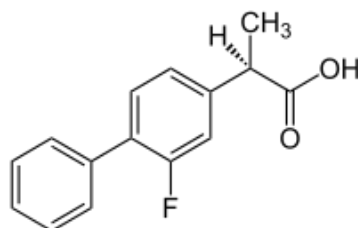
Фенбуфен (FBF)



≥98%

Sigma-Aldrich

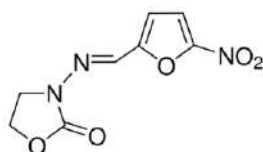
Флурбипрофен (FBP)



≥98%

Acros Organics

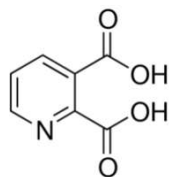
Фуразолидон (FZL)



≥98%

Sigma-Aldrich

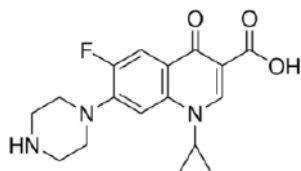
Хинолиновая кислота
(QNA)



$\geq 99\%$

Acros Organics

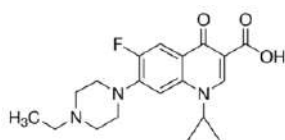
Ципрофлоксацин (CIP)



$\geq 98\%$

Sigma-Aldrich

Энрофлоксацин (EFX)



$\geq 98\%$

Sigma-Aldrich

Все используемые в работе коформеры и растворители были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Экспериментальные методы исследования и оборудование

Экспериментальные методы скрининга и получения многокомпонентных кристаллов были разработаны и опробованы в нашей группе на протяжении десяти лет в ряде публикаций [345, 349, 379, 388, 416, 426, 432, 490, 536, 597, 604]. Условия эксперимента варьировались с учетом выбранных коформеров и подбирались индивидуально. Подробное описание методов синтеза, скрининга и исследования новых многокомпонентных кристаллов приведено ниже.

Механохимический метод синтеза многокомпонентных кристаллов

Механохимический синтез многокомпонентных кристаллов проводился в планетарной микромельнице Fritsch Pulverisette 7. Физическая смесь различного стехиометрического состава общей массы от 50 до 100 мг помещается в агатовые ячейки объемом 12 мл с десятью агатовыми шариками диаметром 3-5 мм, добавляется растворитель в количестве примерно 1 мкл на 1 мг смеси. Процесс перемола проводится на протяжении 30-60 минут и на скорости 500 об/мин. Результат эксперимента по скринингу и чистота полученных образцов контролируется методами дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгеновской дифракции.

Кристаллизация из раствора и получение монокристаллических образцов

Для проведения рентгеноструктурного анализа монокристаллы чаще всего выращивали методом медленного испарения растворителя. В каждом конкретном случае подбирали оптимальные условия кристаллизации, включая выбор индивидуального растворителя или их смеси, чтобы получить качественные хорошо ограненные монокристаллы. Этот подход применяли как для однокомпонентных, так и для многокомпонентных кристаллических систем.

Суспензионный метод

К известной навеске двухкомпонентной системы добавлялось небольшое количество растворителя, необходимое для смачивания и частичного растворения смеси. После чего полученная гетерогенная система обрабатывалась ультразвуком в ванне в течение 10-20 минут с целью интенсификации зародышеобразования. Далее суспензию помещали на магнитную мешалку и перемешивали в течение 24-48 часов, отфильтровывали и высушивали до полного испарения остатков растворителя при нормальных условиях. Полноту фазового превращения исходных соединений в

многокомпонентный кристалл контролировали путем периодического отбора и анализа проб методами физико-химического анализа.

Вакуумная косублимация

Косублимацию проводили путем одновременной сублимации исходных веществ в пробирке Шленка, при этом физическая смесь исходных веществ помещалась вместе на дно пробирки. Сублимационную трубку вакуумировали, а дно трубки, содержащей исследуемые образцы, нагревали на масляной бане. Трубка Шленка снабжалась охлаждающим пальцем, на котором происходила кристаллизация сублимата. После проведения эксперимента сублимат и донная фаза анализировались с помощью ДСК и РФА.

Вакуумная ресублимация

Ресублимацию проводили путем сублимации предварительно приготовленного многокомпонентного кристалла в пробирке Шленка. Сублимационную трубку вакуумировали, а дно трубки, на которой находился исследуемый образец, нагревали на масляной бане. Трубка Шленка снабжалась охлаждающим пальцем, на котором происходила кристаллизация сублимата. После проведения эксперимента сублимат и донная фаза анализировались с помощью ДСК и РФА.

Рентгеноструктурный анализ (РСА)

Рентгеноструктурные эксперименты для всех исследуемых одно- и многокомпонентных кристаллов проведены на дифрактометрах Nonius CAD-4, SMART APEX II, SMART APEX III и D8 VENTURE PHOTON III (Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН). Во всех случаях использовалось $\text{MoK}\alpha$ излучение (графитовый монохроматор, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). с использованием режима ω -сканирования. Применены поправки на поглощение, основанные на измерениях эквивалентных отражений. Структуры были решены прямыми методами и уточнены методом наименьших квадратов по F^2 с анизотропными тепловыми параметрами для всех атомов, не являющихся водородом [628]. В большинстве случаев, атомы водорода в структурах были найдены объективно из разностных рядов Фурье и уточнялись изотропно. В тех случаях, когда качество дифракционных данных было недостаточным, атомы водорода уточнялись в изотропном приближении с использованием модели «наездника». Основные кристаллографические данные, условия рентгенодифракционных экспериментов и параметры уточнения для исследованных соединений приведены в Приложении П2.

Рентгенофазовый анализ (РФА)

Поликристаллические образцы проанализированы методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре «D8 Advance» и «D2 Phaser» с использованием геометрии Брегга-Брентано (CuK α излучение ($\lambda=1.54184$ Å)). Режим накопления дифрактограмм: рабочий потенциал 30-40 кВ, сила тока 10-40 мА, интервал по углу 2Θ составлял 5-40°, время накопления дифрактограмм и шаг выбирались индивидуально, в зависимости от особенностей исследуемого образца.

Методы термического анализа

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Температура и энтальпия фазовых переходов исследуемых соединений определены на дифференциальном сканирующем калориметре теплового потока (DSC 204 F1 “Phoenix”, Netzsch, Германия и DSC 4000, Perkin Elmer, США). Эксперимент проведен в атмосфере сухого инертного газа (аргон, азот) при скорости потока 20 мл·мин⁻¹ с использованием стандартных алюминиевых тиглей. Скорость нагрева для большинства экспериментов установлена на 10°С·мин⁻¹. Калибровка калориметра проводилась по температурам фазовых переходов ряда рекомендованных эталонов (ртуть, дифенил, индий, цинк, олово, висмут). Масса образца варьировалась от 1 до 10 мг, погрешность при взвешивании не превышала $\pm 10^{-5}$ г.

Термогравиметрический анализ (ТГ)

Термогравиметрический анализ выполнен на термомикровесах TG 209 F1 Iris фирмы Netzsch (Германия) в платиновых тиглях в атмосфере сухого аргона, скорость потока 30 мл·мин⁻¹, в температурном диапазоне от 25 до 300°С при скорости нагрева 10°С·мин⁻¹. Измеренные значения массы скорректированы с помощью эксперимента с пустым тиглем.

Масс-спектрометрический эксперимент

Исследование проводилось на синхронном термоанализаторе Netzsch STA 409 CD со скиммерным сопряжением QMS 403/5 (Netzsch-Gerätebau GmbH, Германия), позволяющий проводить измерение с использованием методов ТГ, DSC и одновременно анализировать газовую фазу с использованием квадрупольного масс-спектрометра. Высокая чувствительность микровесов, используемых в термогравиметрическом анализе (ТГА), обеспечивает точную оценку давления пара даже при измерении при атмосферном давлении, а масс-спектрометрические измерения позволяют отслеживать как устойчивость изучаемого соединения, так и наличие его продуктов разложения. Измерения были выполнены в динамической атмосфере аргона (99.999%) со скоростью

расхода 30 мл/мин. Давление аргона составляло 0.35-0.4 бар. Количество образца было в пределах 2.4-13.0 мг. Образец помещался в платиновый тигель объемом 85 мл с крышкой с дырочкой (площадь отверстия 0.0314 мм²). Получение и анализ данных были сделаны, используя Netzsch программное обеспечение Proteus для теплового анализа (Netzsch-Gerätebau GmbH, Германия).

Эксперименты проводились в диапазоне температур от 298 до 700 К (± 0.01 К) при динамических условиях с разными скоростями сканирования от 1 до 10 К/мин. Калибровка прибора проводилась по семи стандартам: бифенилу, бензойной кислоте, RbNO₃, KNO₃, Ag₂SO₄, KCrO₄ и BaCO₃, из калибровочного набора Netzsch для DTA/DSC (Order № 6.223.5-91.2; Serial № 5452 Netzsch-Gerätebau GmbH, Германия).

Термомикроскопия

Эксперимент проводился на поляризационном микроскопе Altami POLAR 312, оснащенного нагревательным столиком Microstate N-350, 1/2CMOS камерой Altami USB 3150R6 и программным пакетом Altami Studio. Мелкокристаллический образец помещался между двумя предметными стеклами на нагревательную пластину, установленную под объективом микроскопа, и нагревался с различной скоростью до перехода в жидкое состояние. Изменения морфологии кристаллов и фазовые переходы в образце фиксировались визуально и с помощью USB-камеры через планхроматический объектив. Морфология полученных после плавления и последующей кристаллизации из расплава кристаллов сравнивались с морфологией исходных соединений.

Исследование растворимости одно- и многокомпонентных кристаллов

Растворимость индивидуальных соединений и их многокомпонентных кристаллов определяли методом изотермического насыщения, суть которого сводится к определению концентрации исследуемого вещества в растворе, находящегося в равновесии с твердой фазой при данной температуре. В процессе эксперимента избыточное количество вещества помещалось в пробирку объемом от 1 до 10 мл, которая затем заполнялась требуемым растворителем. Полученную суспензию помещали в воздушный термостат с требуемой температурой (точность поддержания температуры $\pm 0.1^\circ\text{C}$) и при непрерывном встряхивании оставляли на 24 часа. По истечении данного времени раствор фильтровали через шприцевой фильтр 0.2 мкм и определяли концентрацию соединений в растворе с помощью УФ-спектрофотометра (Cary 50, Varian Inc.) или высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu Prominence LC-20AD). Значение растворимости рассчитывалось как среднее значение

трех независимых экспериментов. Фазовый состав твердой фазы, находившейся в равновесии с раствором, контролировали методами ДСК или РФА.

Получение профиля растворения одно- и многокомпонентных кристаллов

В стандартном эксперименте, избыток исследуемого вещества добавлялся к 40 мл растворителя, предварительно термостатированного при температуре эксперимента. Полученная суспензия встряхивалась в воздушном термостате при температуре эксперимента. Отбор проб проводился через установленные промежутки времени. После каждого отбора убыль растворителя компенсировалась соответствующим растворителем до постоянного объема (40 мл). Аликвота объемом 0.5-1 мл фильтровалась через стерильные шприцевые фильтры с мембраной из политетрафторэтилена (PTFE) и диаметром пор 0.22 мкм и анализировалось с помощью УФ-спектрофотометра (Cary 50, Varian Inc.) или высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu Prominence LC-20AD). Всё оборудование и посуда, контактирующие раствором в ходе эксперимента, заранее помещалось в термостатируемый бокс. Все кривые растворения построены на основании средних значений концентраций от трех независимых экспериментов.

Получение *in vivo* фармакокинетических характеристик двухкомпонентных молекулярных кристаллов в плазме крови кролика

Исследование *in vivo* проводилось с предварительного разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 267 от 19.06.2003). Протокол эксперимента соответствовал Руководству по этике исследований на животных и Правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 51000.3-96 и 51000.4-96). Кроликов-альбиносов с массой тела 2 ± 0.3 кг перед началом экспериментов голодали в течение 24 ч. Все животные имели свободный доступ к воде в течение всего экспериментального периода. Образцы порошка индивидуального соединения (миконазола) и его многокомпонентных кристаллов вводили кроликам в разовой дозе. Образцы крови (около 0,5 мл) были взяты из краевой ушной вены через 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24 и 32 ч. после перорального введения. В качестве антикоагулянта использовали нормальный гепарин. Кровь центрифугировали при 1600 об/мин в течение 15 мин и сохраняли при -70°C до анализа. Концентрацию миконазола в плазме определяли методом ВЭЖХ. Фармакокинетические параметры определяли с помощью программы PKSolver [629] на основе некомпартментной модели.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Определение концентрации вещества в исследуемом растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводилось на приборе Shimadzu Prominence LC-20AD, оборудованным светодиодным детектором (PDA) SPD-M20A, хроматографическими колонками Luna C-18 (150 × 4.6 мм, 5.0 мкм, 100 Å) и Kinetex C-18 (150 × 4.6 мм, 2.6 мкм, 100 Å). Элюирование целевого соединения производилось с использованием индивидуально подобранной подвижной фазы и скорости потока в изократическом режиме. Детектирование соединений проводилось при характеристическом значении длины волны максимума поглощения исследуемого соединения. Калибровочная зависимость площади под хроматографическим пиком соединения от его содержания в растворе была получена с использованием не менее 10 стандартных растворов различных концентраций.

Метод переноса вещества инертным газом-носителем

Подробности методики приведены в литературе [630]. Поток инертного газа (N₂) через трубку переносит насыщенный пар исследуемого образца при постоянной температуре и скорости потока. Пары образца полностью конденсируются в некоторой точке ниже по потоку. Давление паров образца при этой температуре рассчитывалось исходя из количества сублимированного образца и объема используемого инертного газа. Массу сублимированного вещества определяли спектрофотометрическим методом с помощью спектрофотометра Cary-50 (Varian, США). Стабильность потока газа обеспечивалась с помощью контроллера массового расхода MKS 2179A. Калибровка оборудования проводилась по бензойной кислоте. Калибровка оборудования по скорости потока газа-носителя показала, что оптимальный диапазон скорости потока газа составляет от 1.2 до 1.8 дм·ч⁻¹. При таком расходе давление насыщенных паров не зависит от скорости потока и, таким образом, достигается термодинамическое равновесие. Значения давления насыщенного пара были измерены пять раз при каждой температуре со стандартным отклонением не более 5%. Поскольку давление насыщенного пара исследуемых соединений было низким, можно предположить, что изменение теплоемкости пара с температурой настолько мало, что им можно пренебречь.

Экспериментально определенные данные по давлению пара можно описать следующим образом:

$$\ln(p, \text{Па}) = A + \frac{B}{T} \quad (\text{П1})$$

Значение энтальпии сублимации рассчитывается по уравнению Клаузиуса-Клейперона:

$$\Delta_{cr}^g H_m^0(T) = -R \cdot \left(\frac{\partial(\ln p)}{\partial(1/T)} \right) \quad (\text{П2})$$

Энтропия сублимации при заданной температуре T рассчитывается по следующему соотношению:

$$\Delta_{cr}^g G_m^0(T) = -RT \ln(p/p_0)$$

$$\Delta_{cr}^g S_m^0(T) = \frac{(\Delta_{cr}^g H_m^0(T) - \Delta_{cr}^g G_m^0(T))}{T} \quad (\text{П3})$$

где $\Delta_{cr}^g G_m^0(T) = -RT \ln(p/p_0)$; $p_0 = 1 \times 10^5$ Па.

По экспериментальным причинам данные по сублимации получены при повышенных температурах. Однако, по сравнению с эффузионными методами, температуры значительно ниже, что облегчает экстраполяцию к комнатным условиям. Для дальнейшего улучшения экстраполяции к комнатным условиям мы оценили теплоемкости кристаллов по аддитивной схеме, предложенной Чикосом и др [548]. Теплоемкость вводилась как поправка для пересчета энтальпии сублимации при 298 К ($\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15)$), согласно уравнению [548]:

$$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15\text{K}) = \Delta_{cr}^g H_m^0(T) - \Delta_{cr}^g C_p(298.15 - T) \quad (4)$$

Вычислительные методы

Оценка энергии кристаллической решетки с использованием подходов CLP/PIXEL

Энергии межмолекулярного взаимодействия рассчитывались с использованием подхода PIXEL, разработанного Гавеззотти [618, 631]. Этот метод обеспечивает количественное определение энергий кристаллической решетки и парных межмолекулярных взаимодействий с разбивкой этих энергий на кулоновские, поляризационные, дисперсионные взаимодействия и сил отталкивания. Распределение электронной плотности изолированных молекул для сокристаллов рассчитано в приближении MP2/6-31G(d,p) в программном пакете Gaussian09.

Оценка энергии кристаллической решетки с использованием методом теории функционала плотности с периодическими граничными условиями

Подробности DFT-расчетов с периодическими граничными условиями (твердотельные DFT-расчеты) приведены в ряде наших работ [432, 597]. Расчёты проводились с использованием гибридного функционала B3LYP и локализованного базисного набора 6-31G(d,p), результаты которого хорошо согласуются с

экспериментом. Координаты атомов в элементарной ячейке были оптимизированы с сохранением параметров ячейки и сингонии кристалла. В качестве стартовой геометрии использовались положения атомов, полученные из рентгеноструктурного анализа. Длины ковалентных связей с участием атомов водорода перед оптимизацией были нормализованы к данным нейтронной дифракции по стандартной процедуре. Оптимизированные структуры соответствовали минимумам на поверхности потенциальной энергии, что было подтверждено отсутствием мнимых частот при анализе нормальных колебаний.

Анализ поверхностей Хиршфельда

Анализ поверхностей Хиршфельда молекул [488] в сокристаллах проводился в программе CrystalExplorer v.17.5 [485, 632]. В данном исследовании все поверхности Хиршфельда были получены с использованием стандартного (высокого) разрешения поверхности. Трехмерные d_{norm} -поверхности были отображены с помощью красно-бело-синей цветовой схемы, где красным цветом выделены более короткие контакты, белым - контакты соизмеримые с ван-дер-ваальсовыми (vdW) взаимодействиями, а синим - более длинные контакты. Расстояния от поверхности Хиршфельда до ближайшего ядра вне и внутри поверхности (d_e и d_i , соответственно) были нанесены на двумерную карту отпечатков и оценены вклады от контактов между различными парами атомов.

Анализ структурного подобия

Сходство кристаллической упаковки, существующее между наблюдаемыми кристаллическими структурами, было количественно проанализировано с помощью программ CrystalCMP [633] и XPac 2.0.2 [494]. Обе программы работали с настройками по умолчанию.

Интегральный метод оценки склонности к образованию водородных связей (intHBP)

На примере пяти двойных систем продемонстрированы основные правила расчета интегрального метода оценки склонности к образованию водородных связей [457]:

- 1) Нитрофурантоин+3-аминопиридин (NFT+3AmPy) – пример истинно положительного результата для системы с двумя водородами в одной функциональной группе доноре водородной связи в коформере;
- 2) Нитрофурантоин+изоникотинамид (NFT+INAM) – пример ложно отрицательного результата для системы с двумя водородами в одной функциональной группе доноре водородной связи в коформере;

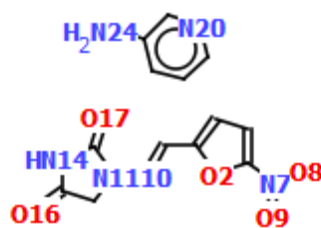
3) Нитрофурантоин+2-(1Н-имидазол-2-ил)пиридин (NFT+ImidPy) – пример истинно положительного результата для системы, у которой склонность к образованию внутримолекулярной водородной связи выше, чем склонность к образованию межмолекулярной водородной связи для одного и того же донора водородной связи;

4) Нитрофурантоин+пиколинамид (NFT+PicAm) – пример истинно положительного результата для системы с двумя водородами в одной функциональной группе доноре водородной связи в коформере, и у которой склонность к образованию внутримолекулярной водородной связи ниже, чем склонность к образованию межмолекулярной водородной связи для одного и того же донора водородной связи;

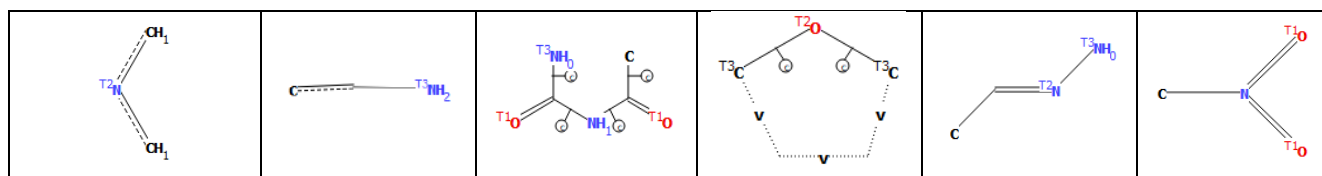
5) Нитрофурантоин+пиразинамид (NFT+PyzAm) – пример истинно отрицательного результата для системы с двумя водородами в одной функциональной группе доноре водородной связи в коформере и склонностью к внутримолекулярной водородной связи ниже, чем склонность к межмолекулярной водородной связи для одного и того же донора водородной связи.

NFT+3AmPy

Структура молекул была нарисована вручную в ACDS/ChemSketch (freeware). Все доноры и акцепторы водородных связей молекул NFT и 3AmPy отмечены и пронумерованы на химической диаграмме автоматически в программе Mercury 2021.3.0. Структуры NFT и 3AmPy с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей представлены ниже:



Функциональные группы, определенные для расчета плотности Н-связей, были взяты из библиотеки функциональных групп, поставляемой с программным обеспечением. Проанализированные фрагменты приведены ниже:



Ниже приведены результаты расчета склонности к образованию Н-связей для сокристалла [NFT+3AmPy] (1:1). Донорные и акцепторные группы показаны на предыдущих рисунках.

	Донор	Акцептор	Склонность к образованию Н-связи	Тип связи
1	N24	N20	0.88	B:B
2	N24	O16	0.70	B:A
3	N14	N20	0.70	A:B
4	N24	O17	0.62	B:A
5	N24	O8	0.57	B:A
6	N24	O9	0.57	B:A
7	N24	N10	0.44	B:A
8	N14	O16	0.42	A:A
9	N14	O17	0.33	A:A
10	N14	O8	0.29	A:A
11	N14	O9	0.29	A:A
12	N14	N10	0.20	A:A
13	N24	N24	0.14	B:B
14	N24	O2	0.07	B:A
15	N14	N24	0.06	A:B
16	N14	O2	0.02	A:A

$\Delta_{int}HBP$ рассчитывается по следующему уравнению:

$$\Delta_{int}HBP = \sum_{i=1}^n \Delta HBP_i(A) + \sum_{j=1}^m \Delta HBP_j(B),$$

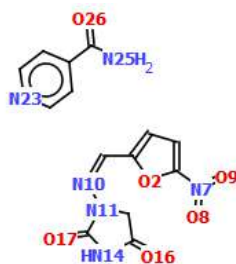
Донор N14 целевой молекулы (A) содержит только один атом водорода, поэтому $n=1$. В то время как донор N24 коформера (B) содержит две молекулы водорода, поэтому $m=2$. Определяем максимальные значения вероятностей образования гетеро- и гомосинтонов для донора N14. Для взаимодействия A:B оно составляет 0.70, а для взаимодействия A:A 0.42. В свою очередь, для молекулы N24 максимальные значения для двух водородных связей типа B:A составляют 0.70 и 0.62, а для типа B:B 0.88 и 0.14.

Тогда уравнение будет иметь следующий вид:

$$\Delta_{int}HBP=(0.70-0.42)+((0.70-0.88)+(0.62-0.14))=0.28+0.30=\mathbf{0.58}$$

NFT+INAM

Структура молекул была нарисована вручную в ACDS/ChemSketch (freeware). Все доноры и акцепторы водородных связей молекул NFT и INAM отмечены и пронумерованы на химической диаграмме автоматически в программе Mercury 2021.3.0. Структуры NFT и INAM с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей представлены ниже:



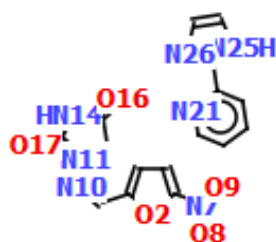
Ниже приведены результаты расчета склонности к образованию Н-связей для сокристалла [NFT+INAM] (1:1). Донорные и акцепторные группы показаны ранее:

	Донор	Акцептор	Склонность к образованию Н-связи	Тип связи
1	N25	N23	0.73	B:B
2	N25	O26	0.67	B:B
3	N14	N23	0.60	A:B
4	N25	O16	0.58	B:A
5	N14	O26	0.51	A:B
6	N25	O17	0.48	B:A
7	N14	O16	0.41	A:A
8	N25	O8	0.40	B:A
9	N25	O9	0.40	B:A
10	N25	N10	0.32	B:A
11	N14	O17	0.32	A:A
12	N14	O8	0.25	A:A
13	N14	O9	0.25	A:A
14	N14	N10	0.21	A:A
15	N25	O2	0.04	B:A
16	N14	O2	0.02	A:A

$$\Delta_{\text{intHBP}} = (0.60 - 0.41) + ((0.58 - 0.73) + (0.48 - 0.67)) = 0.19 - 0.34 = -0.15$$

NFT+ImidPy

Структура молекул была нарисована вручную в ACDS/ChemSketch (freeware). Все доноры и акцепторы водородных связей молекул NFT и ImidPy отмечены и пронумерованы на химической диаграмме автоматически в программе Mercury 2021.3.0. Структуры NFT и ImidPy с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей представлены ниже:



Ниже приведены результаты расчета склонности к образованию Н-связей для сокристалла [NFT+ImidPy] (1:1). Донорные и акцепторные группы показаны ранее:

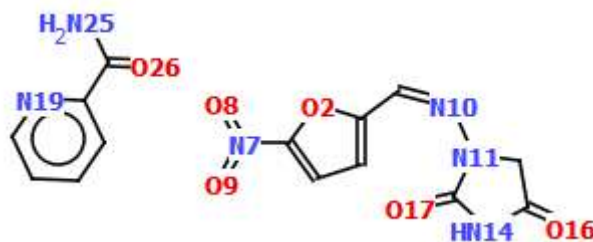
	Донор	Акцептор	Склонность к образованию Н-связи	Тип связи
1	N25	N26	0.62	B:B
2	N25	N21	0.56	B:B
3	N25	O16	0.55	B:A
4	N14	N26	0.51	A:B
5	N25	O17	0.45	B:A
6	N14	N21	0.44	A:B
7	N14	O16	0.43	A:A
8	N14	O17	0.34	A:A
9	N25	O8	0.34	B:A
10	N25	O9	0.34	B:A
11	N25	N10	0.30	B:A
12	N14	O8	0.24	A:A
13	N14	O9	0.24	A:A
14	N14	N10	0.21	A:A
15	N25	O2	0.05	B:A
16	N14	O2	0.03	A:A
Предсказанные склонности к образованию внутримолекулярных водородных связей				
17	N25	N21	0.72	B:B (intra)

Поскольку предсказанная склонность к внутримолекулярной водородной связи выше, чем к межмолекулярной водородной связи для коформера (B), то мы исключаем этот донор из расчета Δ_{intHBP} .

Тогда уравнение будет иметь следующий вид: $\Delta_{\text{intHBP}}=(0.51-0.43)+0=0.08$

Если не учитывать влияние внутримолекулярной водородной связи, то значение Δ_{intHBP} будет равно: $\Delta_{\text{intHBP}}=(0.51-0.43)+((0.55-0.62)+(0.45-0.56))=0.08-0.34=-0.1$
NFT+PicAm

Структура молекул была нарисована вручную в ACDS/ChemSketch (freeware). Все доноры и акцепторы водородных связей молекул NFT и PicAm отмечены и пронумерованы на химической диаграмме автоматически в программе Mercury 2021.3.0. Структуры NFT и PicAm с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей представлены ниже:



Ниже приведены результаты расчета склонности к образованию Н-связей для сокристалла [NFT+PicAm] (1:1). Донорные и акцепторные группы показаны ранее:

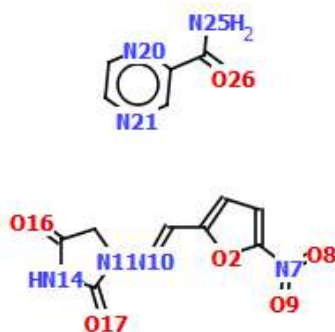
	Донор	Акцептор	Склонность к образованию Н-связи	Тип связи
1	N25	O26	0.70	B:B
2	N25	O16	0.66	B:A
3	N25	N19	0.61	B:B
4	N25	O17	0.56	B:A
5	N14	O26	0.49	A:B
6	N14	O16	0.44	A:A
7	N25	O8	0.44	B:A
8	N25	O9	0.44	B:A
9	N14	N19	0.41	A:B
10	N25	N10	0.39	B:A
11	N14	O17	0.35	A:A
12	N14	O8	0.24	A:A
13	N14	O9	0.24	A:A
14	N14	N10	0.21	A:A
15	N25	O2	0.06	B:A
16	N14	O2	0.03	A:A
Предсказанные склонности к образованию внутримолекулярных водородных связей				
17	N25	N19	0.62	B:B (intra)

Поскольку предсказанная склонность к внутримолекулярной водородной связи ниже, чем самая высокая межмолекулярная водородная связь для коформера (В), но она выше, чем вторая по склонности межмолекулярная водородная связь, мы исключаем вторую межмолекулярную водородную связь для донора N25 из расчета значения Δ_{intHBP} .

Тогда уравнение будет иметь следующий вид: $\Delta_{\text{intHBP}} = (0.49 - 0.44) + ((0.70 - 0.66) + 0) = 0.05 - 0.04 = \mathbf{0.01}$

Если не учитывать влияние внутримолекулярной водородной связи, то значение Δ_{intHBP} будет равно: $\Delta_{\text{intHBP}} = (0.49 - 0.44) + ((0.66 - 0.70) + (0.56 - 0.61)) = 0.05 - 0.09 = \mathbf{-0.04}$
NFT+PyrAm

Структура молекул была нарисована вручную в ACDS/ChemSketch (freeware). Все доноры и акцепторы водородных связей молекул NFT и PirAm отмечены и пронумерованы на химической диаграмме автоматически в программе Mercury 2021.3.0. Структуры NFT и РугАм с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей представлены ниже:



Структуры NFT и РугАм с пронумерованными атомами акцепторами и донорами водородных связей

Ниже приведены результаты расчета склонности к образованию Н-связей для сокристалла [NFT+РугАм] (1:1). Донорные и акцепторные группы показаны ранее:

	Донор	Акцептор	Склонность к образованию Н-связи	Тип связи
1	N25	O26	0.69	B:B
2	N25	N21	0.67	B:B
3	N25	O16	0.59	B:A
4	N14	O26	0.53	A:B
5	N25	N20	0.53	B:B
6	N14	N21	0.52	A:B
7	N25	O17	0.49	B:A
8	N14	O16	0.42	A:A
9	N25	O8	0.38	B:A
10	N25	O9	0.38	B:A
11	N14	N20	0.38	A:B
12	N25	N10	0.35	B:A
13	N14	O17	0.33	A:A
14	N14	O8	0.23	A:A
15	N14	O9	0.23	A:A
16	N14	N10	0.22	A:A
17	N25	O2	0.05	B:A
18	N14	O2	0.03	A:A
Предсказанные склонности к образованию внутримолекулярных водородных связей				
19	N25	N20	0.62	B:B (intra)

Поскольку предсказанная склонность к внутримолекулярной водородной связи ниже, чем обе самые высокие межмолекулярные водородные связи для донора коформера (В), то мы не стали исключать межмолекулярные водородные связи из расчета $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$.

$$\Delta_{\text{int}}\text{HBP} = (0.53 - 0.42) + ((0.59 - 0.69) + (0.49 - 0.67)) = 0.11 - 0.28 = \mathbf{-0.28}$$

Таблица П1. Результаты виртуального и экспериментального скрининга многокомпонентных кристаллов NFT

Коформер	N _D /N _A	Refcode	MC		Δ(HBP)	HBP	Результат эксперимента	Ref
			Результаты			Тип лучшего синтона		
			конформация 1	конформация 2				
никотинамид	2/3	NICOAM06	PASS	PASS	-0.09	B:B	сокристалл (1:1)	[1]
изоникотинамид	2/3	EHOWIH01	PASS	PASS	-0.13	B:B	сокристалл (1:1)	[2]
пиколинамид	2/3	PICAMD04	PASS	PASS	-0.04	B:B	сокристалл (1:1)	[2]
2,6-диацетамидопиридин	2/3	-	PASS	PASS	0.08	A:B	сокристалл (1:1)	[3]
пиридин	0/1	PYRDNA01	FAIL	FAIL	0.39	A:B	сольват (1:1)	[4]
2-пиколин	0/1	ZZZHKQ01	FAIL	FAIL	0.07	A:B	сольват (1:1)	[4]
3-пиколин	0/1	ZZZKAO01	FAIL	FAIL	0.33	A:B	сольват (1:1)	[4]
4-пиколин	0/1	-	FAIL	FAIL	0.35	A:B	сольват (1:1)	[4]
2-пиридон	1/2	PYRIDO11	PASS	FAIL	0.12	A:B	сольват сокристалла (1:1:1)	[4]
4-диметиламинопиридин	0/2	BUKJOG10	FAIL	FAIL	0.35	A:B	соль (1:1)	[4]
4,4'-бипиридин	0/2	HIQWEJ03	FAIL	FAIL	0.35	A:B	сокристалл гидрат (1:(0.5):1)	[5]
1,2-би(4-пиридил)этан	0/2	ZEXKIW	FAIL	FAIL	0.34	A:B	сокристалл гидрат (2:(0.5) ₂ :2)	[5]
2-гидрокси-4-метилпиридин	1/1	-	PASS	FAIL	0.08	A:B	сокристалл (1:1)	[6]
2,6-диаминопиридин	4/3	FOYLEK	PASS	FAIL	0.12	B:A	соль (1:1)	[6]
2,2'-бипиридил	0/2	BIPYRL03	FAIL	FAIL	-0.03	A:A	сокристалл (1:1)	[6]
изониазид	3/4	INICAC02	PASS	PASS	0.05	B:B	сокристалл гидрат (1:1:1)	[6]
бетахистин	1/2	-	FAIL	FAIL	0.03	A:B	соль (1:1)	[6]
2-аминопиримидин	2/3	AMPYRM11	PASS	PASS	-0.04	B:B	сокристалл (1:1)	[6]
4-аминопиридин	2/2	AMPYRE01	PASS	FAIL	-0.17	B:B	гидрат соли (1:1:1), (1:1:4)	[6]
3-аминопиридин	2/2	AMIPYR	PASS	PASS	-0.18	B:B	сокристалл (1:1)	
2-(1H-имидазол-2-ил)пиридин	1/2	EHUKIC	PASS	PASS	-0.07	B:B	сокристалл (2:1)	
3-гидроксипиридин	1/2	BIRYIK11	PASS	PASS	0.12	A:B	-	
никотиновая кислота	1/3	NICOAC02	PASS	PASS	0.07	A:B	-	
изоникотиновая кислота	1/3	ISNICA01	PASS	PASS	0.04	A:B	-	
пиразиновая кислота	1/4	YADGET	PASS	PASS	0.05	A:B	-	
хинолиновая кислота	2/5	QUICNA10	FAIL	FAIL	0.03	A:B	-	
эмоксипин	1/2	BECYEP	FAIL	FAIL	-0.02	A:A	-	
дипиколиновая кислота	2/5	AFEBUI	PASS	PASS	0.02	A:B	-	
пиридоксин	3/4	BITZAF	PASS	FAIL	0.01	B:A	-	
этионамид	2/3	ETCYPY01	FAIL	FAIL	-0.06	B:B	-	
2-аминоникотиновая кислота	3/4	ROGXIU	PASS	FAIL	0.09 (-0.15 ^a)	B:A (B:B ^a)	-	
пиразинамид	2/4	PYRZIN15	PASS	PASS	-0.10	B:B	-	
2- пиридинкарботиоамид	2/3	TAMDPY01	FAIL	FAIL	-0.11	B:B	-	
4- пиридинкарботиоамид	2/3	CABPYR11	FAIL	FAIL	-0.08	B:B	-	

^a 'A' – молекула мишень, 'B' – коформер

^a расчет для цвиттер-ионной формы 2-аминоникотиновой кислоты

Таблица П2. Краткое описание коформеров, нумерация атомов, данные о склонности к образованию водородных связей, сравнение предсказанных и наблюдаемых результатов

Соль или Сокристалл согласно правилу ΔpK_a	Нумерация атомов	Атомы с наивысшими значениями склонности образования Н-связей			Тип связи	Предсказанный результат	Полученный результат
		донор	акцептор	Склонность (π)			
сокристалл		N14	O24	0.90	A:B	сокристалл	ACN сольват сокристалла
		N21	O24	0.88	B:B		
		N14	N27	0.49	A:C		
		N14	O16	0.46	A:A		
		N21	N27	0.45	B:C		
		N21	O16	0.42	B:A		
соль		N21	O17	0.79	B:A	соль	Соль
		N21	O16	0.71	B:A		
		N21	N14	0.65	B:A		
		N21	O8	0.36	B:A		
		N21	O9	0.36	B:A		
		N21	N10	0.23	B:A		
сокристалл		O30	N21	0.79	C:B	Гидраты компонентов	Сокристалл гидрат
		O30	N29	0.79	C:B		
		O39	O16	0.65	C:A		
		N14	N21	0.63	A:B		
		N14	N29	0.63	A:B		
		O30	O30	0.58	C:C		
сокристалл		O32	N21	0.74	C:B	Гидраты компонентов	Сокристалл гидрат
		O32	N31	0.74	C:B		
		O32	O16	0.67	C:A		
		O32	O32	0.59	C:C		
		O32	O17	0.58	C:A		
		N14	N21	0.55	A:B		
сокристалл		N24	O17	0.97	B:A	Соль	Соль
		N25	O17	0.97	B:A		
		N24	O16	0.97	B:A		
		N25	O16	0.97	B:A		
		N21	O17	0.91	B:A		
		N21	O16	0.91	B:A		
сокристалл		O28	N21	0.76	C:B	Гидраты компонентов	Сокристалл гидрат
		N27	N21	0.71	B:B		
		O28	O26	0.68	C:B		
		O28	O16	0.68	C:A		
		N27	O26	0.63	B:B		
		O28	O28	0.63	C:C		
соль		N26	O16	0.93	B:A	Соль	Соль
		N26	O17	0.92	B:A		
		N26	N20	0.75	B:B		
		N26	N10	0.68	B:A		
		N26	O8	0.65	B:A		
		N26	N20	0.92	B:B		
соль		(внутри-)				Соль или гидрат NFT	Соль гидрат
		N24	O16	0.85	B:A		
		N24	O17	0.83	B:A		
		O25	O16	0.83	C:A		
		O25	O17	0.80	C:A		
		N20	O16	0.70	B:A		
		N20	O17	0.66	B:A		

^a шесть водородных связей с наибольшими значениями склонности приведены

Таблица ПЗ. Результаты скрининга многокомпонентных кристаллов NFT методом $\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$

Коформер	HBP			Результаты эксперимента
	$\Delta_{\text{int}}\text{HBP}$	Наивысшее значение склонности	Внутри-/склонность ²	
никотинамид	-0.17	0.67	-	+
изоникотинамид	-0.15	0.73	-	+
пиколинамид	0.01	0.70	+0.62	+
2,6-диацетамидопиридин	-0.17	0.62	-	+
пиридин	0.39	0.79	-	+
2-пиколин	0.07	0.49	-	+
3-пиколин	0.33	0.74	-	+
4-пиколин	0.35	0.76	-	+
2-пиридон	0.00	0.64	-	+
4-диметиламинопиридин	0.35	0.75	-	+
4,4'-бипиридин	0.35	0.76	-	+
1,2-би(4-пиридил)этан	0.34	0.75	-	+
2-гидрокси-4-метилпиридин	-0.01	0.58	-	+
2,6-диаминопиридин	1.40	0.77	-	+
2,2'-бипиридил	-0.03	0.43	-	+
изониазид	-0.20	0.65	+0.57	+
бетахистин	0.03	0.47	+0.88	+
2-аминопиримидин	-0.08	0.76	-	+
4-аминопиридин	0.57	0.89	-	+
3-аминопиридин	0.58	0.88	-	+
2-(1H-имидазол-2-ил)пиридин	0.08	0.62	+0.72	+
3-гидроксипиридин	-0.01	0.76	-	-
никотиновая кислота	-0.01	0.74	-	-
изоникотиновая кислота	0.00	0.70	-	-
пиразиновая кислота	-0.01	0.71	+0.53	-
хинолиновая кислота	0.00	0.50	+0.83	-
эмоксипин	0.00	0.46	-	-
дипиколиновая кислота	-0.01	0.49	+0.53	-
пиридоксин	-0.03	0.45	+0.81	-
этионамид	-0.05	0.68	-	-
2-аминоникотиновая кислота ¹	0.09	0.79	+0.94	-
	-0.37	0.97	+0.88	
пиразинамид	-0.28	0.69	+0.62	-
2-пиридинкарботиоамид	-0.14	0.68	+0.62	-
4-пиридинкарботиоамид	-0.12	0.85	-	-

¹ вторая строка содержит значения, рассчитанные для цвиттерионной формы 2-аминоникотиновой кислоты² склонность к образованию внутримолекулярных водородных связей

Рисунок П1. Карта ХРас, содержащая индексы неподобия X (правый верхний сектор матрицы) и параметры растяжения D (левый нижний сектор) для 561 уникальной пары кристаллических структур сокристаллов пара-замещенных бензамидов и солей дикарбоновых кислот. Расчеты проводились для кластера с $n = 15$ координирующими молекулами на основе $p = 10$ не-Н атомных позиций в молекуле (рисунок 4.16). Зеленые, красные, синие и серые квадраты в матрице соответствуют 3D, 2D, 1D и 0D-идентичным супрамолекулярным конструктам, соответственно

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
		Dissimilarity index (x)																																	
1	4-AmBZA								0.4							12.4		5.9	6.7					4							10.4				
2	[4-AmBZA+Oxl] (2:1)										6.7							8.2																	
3	[4-AmBZA+Mlo] (1:1)																											11							
4	[4-AmBZA+Suc] (2:1)						8.8	13.5		6.7		5.8		7.4	7.9	6.8	6.9				13.4		12.6		9.7	6.8	6			5.7	15.7	4.1			
5	[4-AmBZA+Mle] (1:1)						12.6					14	13.5		13.4					4.3			14.3	6.1								13.2			
6	[4-AmBZA+Fum] (2:1)				0.16	0.40		15.7		8.9		6.7		4.3	9.9	9.1	8.7				13.3		12.7		12.3	10.9	8			7.6	13.2	5.5			11.2
7	[4-AmBZA+Pim] (1:1)				0.02	0.15				12.9		12.9		14.8	9.2	9.7	9.4								9	9	11.4			11.1		12.5			
8	4-OHBZA	0.02														12.5		5.7	6.5					3.9						10.4					
9	[4-OHBZA+Oxl] (2:1)				0.14	0.21	0.05					2.4		5.8	6.8	5	4			12.1	13.9		13.1	12.1	9.9	6.7	4.3		4		6.5				
10	[4-OHBZA+Mlo] (1:1)		0.39															9.7															10.5	13.6	
11	[4-OHBZA+Suc] (2:1)				0.12	0.15	0.05		0.01					3.7	5.7	4.6	3.6			12.9	12.1		11.2		9.1	6.1	3.1		12.8	2.7		5			
12	[4-OHBZA+Mle] (1:1)				1.28									13.5							6.7	14.6	7					14.4	15						
13	[4-OHBZA+Fum] (2:1)				0.17	0.47	0.11	0.07		0.07	0.97			8.7	6.8	6.6					11.1		10.2	13	11.5	10	6.6		13	6.2	14	5.6			
14	[4-OHBZA+Glu] (2:1) form I				0.35	0.43	0.09		0.36	0.36		0.40		4.9	5.3	10									3.7	3.4	4.7			4.6		3.9			
15	[4-OHBZA+Glu] (2:1) form II	0.09			0.13	0.42	0.14	0.00	0.10	0.15		0.14		0.11	0.37		3				12.2		11.2	12	8.7	5.4	5			4.6		3.3			
16	[4-OHBZA+Pim] (2:1)				0.33	0.29	0.37	0.09		0.25		0.25		0.34	0.49	0.29		6.2		12.9	11		10.5	10	6.9	5.6	5.9		5.8		4.1			13.3	
17	4-BrBZA	0.33	0.17						0.35		0.04					0.19		0.46		1.4		11.4		11.9	6.3	7.9	10.9	8.9		8.9				11.3	11.3
18	[4-BrBZA+Mlo] (2:1)	0.31							0.33									0.02			7.5			8.7	4.4							4.9			
19	[4-BrBZA+Suc] (2:1)									0.56		0.57				1.27					9.8	4.6	9.9	9.4					12.3	4.8				12.3	
20	[4-BrBZA+Suc] (4:1)				0.22	0.21				0.00		0.07	0.93	0.15		0.23	0.88	0.07	0.17	0.61		10.7	2	9.5			3.2		11.1	2.7	9.6		8.2	8.5	
21	[4-BrBZA+Fum] (2:1)											0.42							0.14	0.40			10.4	6.9				9.4	2.9						
22	[4-BrBZA+Fum] (4:1)				0.17	0.55	0.28			0.20		0.13	0.73	0.22		0.42	0.75	0.17	0.18	0.61	0.06	0.40		9.5			3.3	12.6	10.8	3.1	10.8		9.2	8.3	
23	[4-BrBZA+Adp] (2:1)	0.22			0.29				0.23	0.08				0.20		0.13	0.46	0.19	0.12	0.24	0.70	0.49	0.83				10.9		3.5	10.9					
24	[4-BrBZA+Pim] (2:1)				0.42	0.47	0.15		0.50	0.49		0.41	0.12	0.51	0.54	0.18										4.5	7.4			7.7		6.2		12.1	
25	[4-BrBZA+Sub] (2:1)				0.14	0.19	0.14		0.12	0.11		0.14	0.26	0.12	0.45	0.39									0.34		3.4			3.7	10.3	5.4			
26	[4-BrBZA+Seb] (2:1)				0.19	0.21	0.1		0.10	0.09		0.18	0.41	0.13	0.33	0.62				0.11		0.02	0.88	0.65	0.14				1.1	10.1	4.5				
27	[4-CIBZA+Ox] (2:1)			0.48								0.60							0.69		0.24	1.07						8					11.7	6.6	9.9
28	[4-CIBZA+Fum] (2:1)											0.38	0.38	0.49					0.31	0.28	0.16	0.28	0.37					0.07							
29	[4-CIBZA+Seb] (2:1)				0.20	0.22	0.08		0.10	0.10		0.18	0.43	0.14	0.34	0.65				0.05		0.08	0.91	0.70	0.15	0.06				8.3	4.1				
30	[4-MtBZA+Ox] (2:1)	0.12			1.43	1.38		0.12						1.30							1.09		1.09			0.01	0.12		0.03						
31	[4-MtBZA+Seb] (2:1)				0.02	0.55	0.15	0.0		0.05		0.05		0.07	0.09	0.00	0.09								0.15	0.14	0.10		0.08						
32	[4-NO ₂ BZA+Suc] (2:1)																0.19	0.22			0.16		0.20					0.84							
33	[4-NO ₂ BZA+Glu] (2:1)					0.06					0.25						0.44			0.49	0.28		0.24					0.62							
34	[4-NO ₂ BZA+Adp] (2:1)										0.90							0.63								0.46		0.33							
Stretch parameter (D,Å)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34

Таблица П4. Структурно родственные соединения $0.75 < T_c < 1$ для OXL, выбранные из литературы

Наименование	CAS номер	$\Delta_{cr}^g G_m^0(298.15K),$ кДж·моль ⁻¹	$\Delta_{cr}^g H_m^0(298.15K),$ кДж·моль ⁻¹	T_{fus}, K	
1 Benzoic acid	65-85-0	34.4	90.5	400.5	[535]
2 2-Ethylbenzoic acid	612-19-1	35.3	100.7	344.7	[634]
3 4-Ethylbenzoic acid	619-64-7	39.6	101.2	390.2	[635]
4 Trimesic acid	554-95-0	100.2	165.3	658.2	[636]
5 2,6-Dimethylbenzoic acid	632-46-2	37.5	99.1	393.7	[637]
6 2,3-Dimethylbenzoic acid	603-79-2	41.4	104.6	422.7	[637]
7 3,5-Di-tert-butylbenzoic acid	16225-26-6	48.6	108.4	449.7	[638]
8 2-Methylbenzoic acid	118-90-1	35.7	95.9	381.7	[639, 640]
9 3-Methylbenzoic acid	99-04-7	37.1	97.0	388.1	[639, 640]
10 2,4-Dimethylbenzoic acid	611-01-8	40.4	103.5	403.2	[637]
11 2,5-Dimethylbenzoic acid	610-72-0	40.5	105.0	411.2	[637]
12 3,4-Dimethylbenzoic acid	619-04-5	43.5	106.4	444.2	[637]
13 2,4,6-Trimethylbenzoic acid	480-63-7	41.8	103.6	432.2	[641]
14 2,3,4-Trimethylbenzoic acid	1076-47-7	46.2	109.3	457.5	[641]
15 2,3,5-Trimethylbenzoic acid	2437-66-3	43.0	106.7	411.7	[641]
16 2,4,5-Trimethylbenzoic acid	528-90-5	45.1	109.6	429.7	[641]
17 2-Isopropylbenzoic acid	2438-04-2	36.2	101.0	342.2	[642]
18 4-Isopropylbenzoic acid	536-66-3	40.8	101.1	395.7	[642]
19 2-Tert-butylbenzoic acid	1077-58-3	37.5	99.8	346.6	[643]
20 4-Tert-butylbenzoic acid	98-73-7	44.5	105.4	442.6	[644]
21 2,3,4,6-Tetramethylbenzoic acid	2408-38-0	46.4	109.7	441.7	[645]
22 2,3,5,6-Tetramethylbenzoic acid	2604-45-7	46.1	106.1	457.7	[645]
23 3,5-Diethylbenzoic acid	3854-90-8	44.1	104.1	407.5	[638]
24 Ethanoic acid	64-19-7	9.3	54.5	294.8	[646]
25 Glycine	56-40-6	70.2	136.5	540.2	[647]
26 Malonic acid	141-82-2	46.7	111.4	413.7	[648]
27 Succinic acid	110-15-6	54.0	123.2	466.1	[649]
28 Methylmalonic acid	516-05-2	47.0	117.4	412.6	[650]
29 N-acetylglycine	543-24-8	60.6	127.1	413.3	[647]
30 2,2-Dimethylpropanoic acid	75-98-9	16.8	62.1	314.1	[651]
31 1,3-Benzodioxol-5-ol	533-31-3	32.0	92.2	342.7	[652]
32 1,3-Benzodioxole-5-methanol	495-76-1	34.8	103.7	332.1	[652]
33 1,3-Benzodioxole-5-acetic acid	2861-28-1	50.4	122.9	406.7	[652]
34 4-Propylbenzoic acid	26311-45-5	43.8	109.1	420.4	[635]
35 2,2-Diphenylpropanoic acid	5558-66-7	57.4	129.0	451.2	[653]
36 Ciprofloxacin	85721-33-1	91.7	159.9	548.1	[431]
37 Enrofloxacin	93106-60-6	84.2	138.9	499.8	[431]
38 Norfloxacin	70458-96-7	81.7	132.6	498.6	[431]
39 Levofloxacin	100986-85-4	86.7	152.2	511.2	[431]
40 Nalidixic acid	389-08-2	68.5	122.4	500.9	

Таблица П5. Экспериментальные значения параметров растворения ($K_{sp}((\text{моль}\cdot\text{л}^{-1})^2)$, $S^0(\text{CBZ})$ ($\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$), $S^0(\text{CF})$ ($\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$)) и энергии Гиббса сокристаллообразования ΔG_{cf}^0 ($\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$) для сокристаллов типа [CBZ + CF] (1:1)

N	Коформер	Растворитель	$\log(K_{sp})$	$\log(S^0(\text{CBZ}))$	$\log(S^0(\text{CF}))$	ΔG_{cf}^0	
1	Cinnamic Acid	Вода	-5.9	-3.2	-2.46	-1.42	[654]
2	Emodin	Этанол	-4.28	-0.97	-1.74	-8.91	[655]
3	Emodin	2-пропанол	-4.82	-1.36	-1.68	-10.21	[655]
4	Emodin	Этилацетат	-4.64	-1.32	-1.43	-10.77	[655]
5	Emodin	Ацетон	-4.07	-1.27	-1.29	-8.58	[655]
6	Nicotinamide	Этилацетат	-3.17	-1.31	-0.96	-5.17	[22]
7	Saccharin	2-пропанол	-3.41	-1.3	-0.8	-7.5	[22]
8	Saccharin	Этилацетат	-2.6	-1.31	-0.74	-3.13	[22]
9	Saccharin	Этанол	-2.38	-0.85	-0.62	-5.15	[22]
10	Saccharin	Метанол	-2.22	-0.4	-0.46	-4.6	[340]
11	Nicotinamide	2-пропанол	-2.43	-1.3	-0.2	-5.31	[22]
12	Paenol	2-пропанол	-2.32	-1.36	-0.12	-4.83	[655]
13	Glutaric acid	Этилацетат	-2.05	-1.31	0	-4.23	[22]
14	Nicotinamide	Этанол	-1.66	-0.85	0.04	-4.82	[22]
15	Paenol	Этанол	-1.74	-0.97	0.08	-4.84	[655]
16	Paenol	Метанол	-0.84	-0.49	0.22	-3.19	[655]
17	Glutaric acid	Этанол	-1.03	-0.85	0.45	-3.54	[22]
18	Glutaric acid	2-пропанол	-1.31	-1.3	0.56	-3.23	[22]

Таблица П6. Результаты расчетов PIXEL (кДж·моль⁻¹): энергии решетки (E_{latt}), кулоновские (E_{coul}), поляризационные (E_{pol}), дисперсионные (E_{disp}) взаимодействия и силы отталкивания (E_{rep})

Сокристаллы	КБД реф. код	E_{coul}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{latt}
[CBZ+BZA] (1:1)	WEKDID01	-134.6	-53.2	-223.2	149.8	-261.2
[CBZ+4-OH-BZA] (1:1)	SOGSEP	-162.6	-58.0	-222.8	158.0	-285.4
[CBZ+INAM] (1:1)	LOFKIB	-148.8	-54.6	-233.4	168.6	-268.2
[CBZ+SA] (1:1)	MOXWAY	-137.4	-55.8	-210.8	166.6	-237.4
[CBZ+2,4-diOH-BA] (1:1)	JANZUX	-156.8	-68.6	-215.2	166.2	-274.6
[CBZ+2,6-diOH-BA] (1:1)	JANZOR	-156.8	-70.6	-220.0	186.4	-261.0
[CBZ+CinnAc] (1:1)	YIHCAH	-153.4	-73.2	-219.0	181.8	-263.8
[CBZ+3-AcAmBA] (1:1)	[614]	-195.0	-80.2	-259.0	226.8	-307.6
[CBZ+4-AcAmBA] (1:1)	[614]	-183.8	-77.2	-250.4	213.2	-298.4

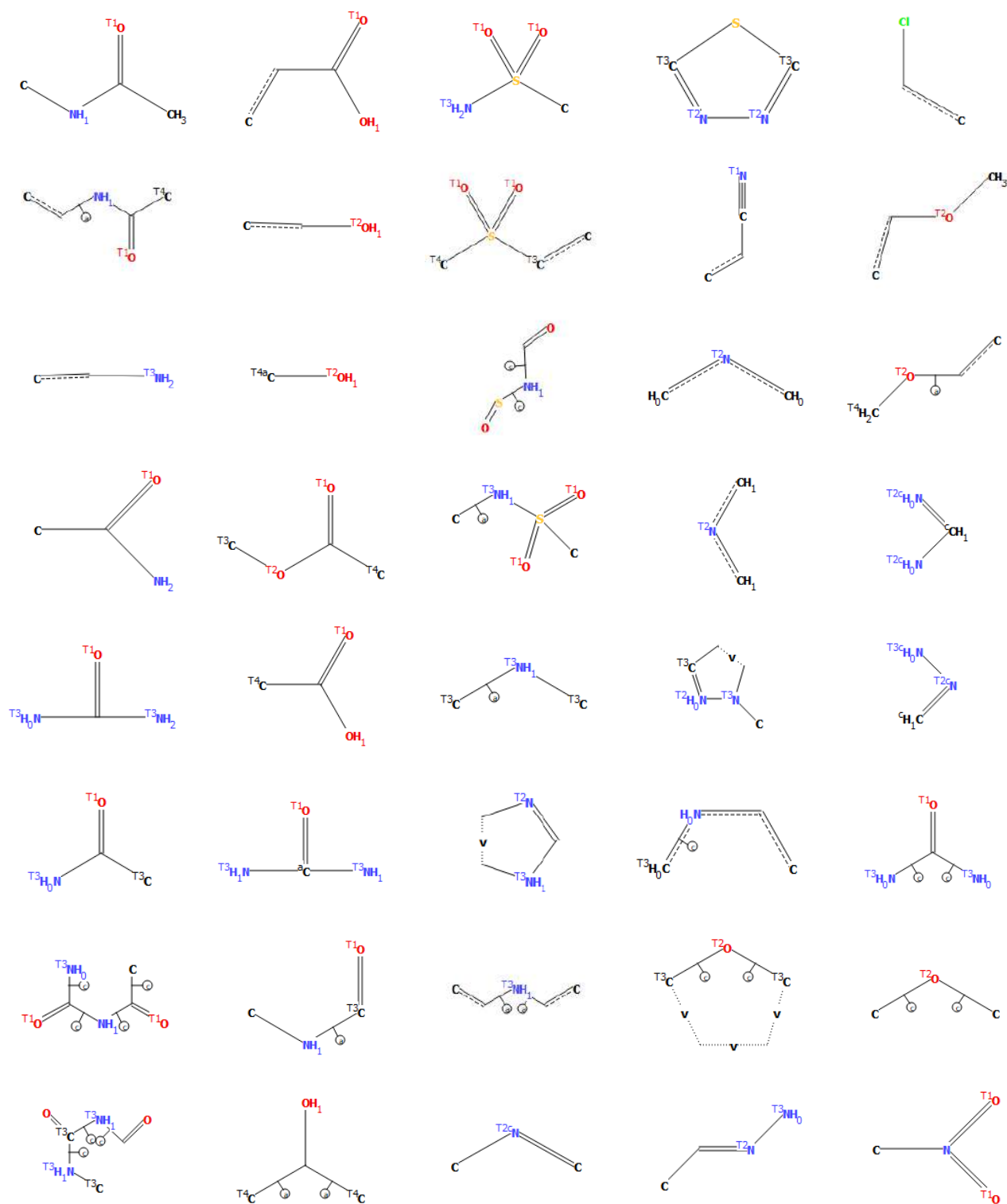
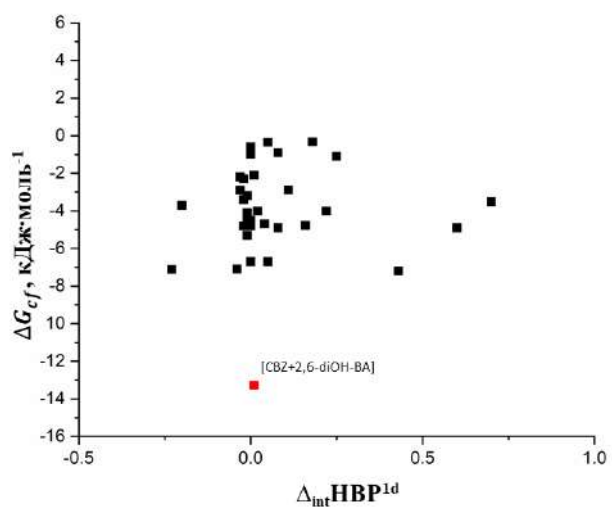
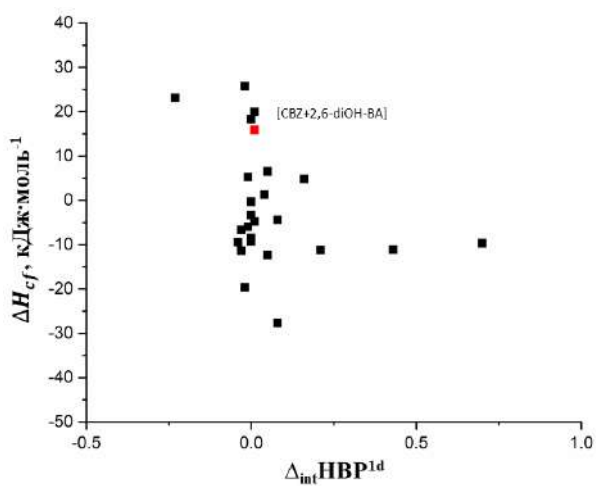


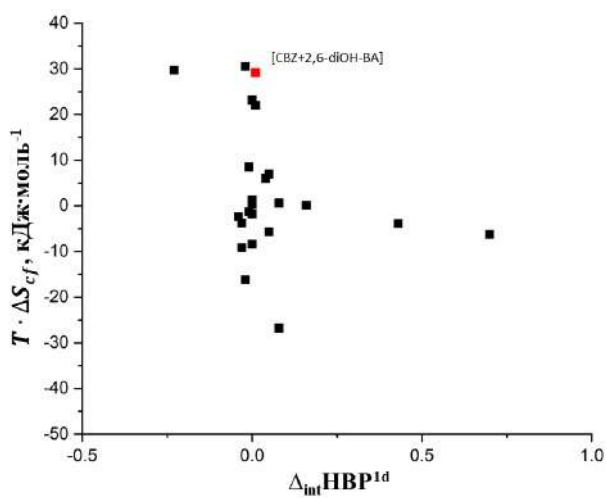
Рисунок П2. Набор функциональных групп в исследуемых сокристаллах.



(a)



(б)



(в)

Рисунок ПЗ. Корреляции между ΔG_{cf} (а), ΔH_{cf} (б) или $T \cdot \Delta S_{cf}$ (в) и параметром $\Delta_{int}HBP^{1d}$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОСНОВНЫЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ДЛЯ ИЗУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Таблица П1. Параметры кристаллической решетки многокомпонентных кристаллов хинолонов с тирамином

	[NFX+TYA+MeOH] (1:1:1)	[EFX+TYA+H ₂ O] (1:1:1)	[LFX+TYA] (1:1) Form I
Брутто формула	C ₁₆ H ₁₇ FN ₃ O ₃ ·C ₈ H ₁₂ NO·CH ₄ O	C ₁₉ H ₂₁ FN ₃ O ₃ ·C ₈ H ₁₂ NO·H ₂ O	C ₁₈ H ₂₈ FN ₃ O ₄ ·C ₈ H ₁₂ NO
<i>M_r</i>	488.55	514.59	507.62
Сингония	триклинная	триклинная	триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Температура, К	296	298	298
<i>a</i> , Å	8.3159(11)	9.3821(4)	10.5239 (2)
<i>b</i> , Å	12.6978(17)	10.9262(5)	11.7151 (2)
<i>c</i> , Å	13.8293(17)	13.5535(6)	12.0893(2)
<i>α</i> , °	105.309(4)	80.9238(17)	112.2334 (6)
<i>β</i> , °	107.316(4)	79.5855(17)	110.0538 (7)
<i>γ</i> , °	101.130(4)	73.4672(18)	99.0756 (7)
<i>V</i> , Å ³	1300.25	1301.64	1223.12
<i>Z</i>	2	2	-
<i>D_{calc}</i> , г·см ⁻³	1.248	1.313	-
Измерено отражений	5013	6157	-
Независимых отражений	3182	4384	-
<i>R_{int}</i>	0.0392	0.0431	-

Таблица П2. Параметры кристаллической решетки 4-аминобензамида и его многокомпонентных кристаллов с дикарбоновыми кислотами, а также сокристалла 4-гидроксibenзамида с малоновой кислотой

	1	2	3	4	5
	4-Am-BZA	4-Am-BZA ⁺ :OxI ⁻	4-Am-BZA ⁺ :OxI ⁻ :H ₂ O	4-Am-BZA:Mlo	4-Am-BZA:Suc
Брутто формула	C ₇ H ₈ N ₂ O	2(C ₇ H ₉ N ₂ O)·C ₂ O ₄	2(C ₇ H ₉ N ₂ O)·C ₂ O ₄ ·H ₂ O	C ₇ H ₈ N ₂ O·C ₃ H ₄ O ₄	2(C ₇ H ₈ N ₂ O)·C ₄ H ₆ O ₄
M _r	136.15	362.34	380.36	240.22	390.40
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Орторомбическая	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁	C2/c	P-1	Pbca	P2 ₁ /c
Температура, К	120(2)	123(2)	150(2)	150(2)	120(2)
a, Å	7.8133(5)	29.799(11)	3.7159(12)	7.1013(4)	26.0487(19)
b, Å	5.2554(4)	5.732(2)	12.030(4)	10.3160(5)	5.1440(4)
c, Å	8.4547(6)	10.015(4)	18.705(6)	28.7193(15)	21.8997(16)
α, °	90.00	90.00	75.522(5)	90.00	90.00
β, °	108.798(2)	106.165(5)	87.603(5)	90.00	111.694(2)
γ, °	90.00	90.00	89.565(5)	90.00	90.00
V, Å ³	328.65(4)	1643.0(10)	808.9(4)	2103.89(19)	2726.6(4)
Z	2	4	2	8	6
D _{calc} , г·см ⁻³	1.376	1.465	1.562	1.517	1.427
Измерено отражений	2700	5309	3912	20546	16603
Независимых отражений	958	1412	2735	2539	5362
R _{int}	0.0199	0.0359	0.0270	0.0304	0.0469

Продолжение таблицы П2

	6	7	8	9
	4-Am-BZA:Mle	4-Am-BZA:Fum	4-Am-BZA:Pim	4-OH-BZA:Mlo
Брутто формула	$C_7H_8N_2O \cdot C_4H_4O_4$	$2(C_7H_8N_2O) \cdot C_4H_4O_4$	$C_7H_8N_2O \cdot C_7H_{12}O_4$	$C_7H_7NO_2 \cdot C_3H_4O_4$
M_r	252.23	388.38	296.32	241.20
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P-1$	$P2_1/n$	$P2_1$	$P2_1/n$
Температура, К	150(2)	150(2)	150(2)	150(2)
$a, \text{\AA}$	5.7127(7)	8.7001(6)	5.1674(5)	5.3417(3)
$b, \text{\AA}$	6.7687(8)	5.3133(3)	19.3418(19)	9.8721(5)
$c, \text{\AA}$	14.8950(18)	19.0805(12)	7.4638(7)	20.1592(10)
$\alpha, ^\circ$	89.2159(18)	90.00	90.00	90.00
$\beta, ^\circ$	85.9346(17)	92.8958(9)	106.797(1)	97.4124(7)
$\gamma, ^\circ$	73.3493(17)	90.00	90.00	90.00
$V, \text{\AA}^3$	550.40(11)	880.89(10)	714.16(12)	1054.19(10)
Z	2	2	2	4
$D_{\text{calc}}, \text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1.522	1.464	1.378	1.520
Измерено	5251	10107	6301	12429
отражений				
Независимых	2398	2573	1456	3082
отражений				
R_{int}	0.0150	0.0162	0.0250	0.0154

Таблица ПЗ. Параметры кристаллической решетки сокристаллов салициловой и парааминосалициловой кислот с 4-гидроксibenзамидом

	[SA+4-OH-BZA] (1:1)	[PASA+4-OH-BZA] (1:1)
Брутто формула	$C_7H_6O_3 \cdot C_7H_7NO_2$	$C_7H_7NO_3 \cdot C_7H_7NO_2$
M_r		290.27
Сингония	Моноклинная	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_1/c$	$Pca21$
Температура, К	423(10)	120(2)
a , Å	13.8869(5)	32.1000(15)
b , Å	8.0187(18)	4.1188(2)
c , Å	12.8184(4)	9.6966(4)
α , °	90.00	90.00
β , °	115.187(4)	90.00
γ , °	90.00	90.00
V , Å ³	1291.69	1282.02
Z	4	4
D_{calc} , г·см ⁻³	1.415	1.504
Измерено отражений	3163	5183
Независимых отражений	3108	1968
R_{int}	0.0295	0.0254

Таблица П4. Параметры кристаллической решетки многокомпонентных кристаллов нитрофурантоина

	[NFT+3AmPy] (1:1) Form I	[NFT+3AmPy] (1:1) Form II	[NFT+ImidPy] (2:1)
Брутто формула	$C_8H_6N_4O_5 \cdot C_5H_6N_2$	$C_8H_6N_4O_5 \cdot C_5H_6N_2$	$2(C_8H_6N_4O_5) \cdot C_8H_7N_3$
M_r	332.29	332.29	621.50
Сингония	Моноклинная	Орторомбическая	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	$P2_12_12_1$	$P2_1/c$
Температура, К	150	150	100
a , Å	7.2192(4)	6.9736(5)	6.5662(4)
b , Å	24.3322(13)	13.9724(10)	13.7101(8)
c , Å	16.4729 (8)	30.187(2)	14.3019(7)
α , °	90	90	90
β , °	91.087(2)	90	101.218(2)
γ , °	90	90	90
V , Å ³	2893.1(3)	2941.8(4)	1262.90(12)
Z	8	8	2
D_{calc} , г·см ⁻³	1.526	1.501	1.634
Измерено отражений	9928	5552	4788
Независимых отражений	6312	5775	3039
R_{int}	0.056	0.055	0.1217

Таблица П5. Параметры кристаллической решетки фуразолидона

Брутто формула	$C_8H_7N_3O_5$
Молекулярная масса	225.17
Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	<i>Pnma</i>
Температура, К	298(2)
a , Å	22.7977(13)
b , Å	6.2422(3)
c , Å	6.5085(5)
α, β, γ , °	90
V , Å ³	926.21(10)
Z	4
D_{calc} , г·см ⁻³	1.615
Измеренных отражений	3737
Независимых отражений	988
R_{int}	0.0371

Таблица П6. Параметры кристаллической решетки сокристалла салициламида с 4-ацетамидобензойной кислотой

	[2-ОН-BZA+4-АсАм-ВА] (1:1)
Брутто формула	$C_{16}H_{16}N_2O_5$
M_r	316.31
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	Pc
Температура, К	296(2)
a , Å	10.838(5)
b , Å	11.225(5)
c , Å	13.268(6)
α , °	90
β , °	107.879(7)
γ , °	90
V , Å ³	1536.3(12)
Z	4
D_{calc} , г·см ⁻³	1.368
Измеренных отражений	14141
Независимых отражений	3349
R_{int}	0.0875

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dai X.-L. Solubility and Permeability Improvement of Allopurinol by Cocrystallization / X.-L. Dai, J. Yao, C. Wu, J.-H. Deng, Y.-H. Mo, T.-B. Lu, J.-M. Chen // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – Т. 20, № 8. – С. 5160-5168.
2. Ting J. M. High-Throughput Excipient Discovery Enables Oral Delivery of Poorly Soluble Pharmaceuticals / J. M. Ting, S. Tale, A. A. Purchel, S. D. Jones, L. Widanapathirana, Z. P. Tolstyka, L. Guo, S. J. Guillaudeu, F. S. Bates, T. M. Reineke // *ACS Central Science*. – 2016. – Т. 2, № 10. – С. 748-755.
3. Sou T. Automated assays for thermodynamic (equilibrium) solubility determination / T. Sou, C. A. S. Bergström // *Drug Discovery Today: Technologies*. – 2018. – Т. 27. – С. 11-19.
4. van Hoogevest P. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective / P. van Hoogevest, X. Liu, A. Fahr // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2011. – Т. 8, № 11. – С. 1481-1500.
5. Cerreia Vioglio P. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges / P. Cerreia Vioglio, M. R. Chierotti, R. Gobetto // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – Т. 117. – С. 86-110.
6. Schneider G. Automating drug discovery / G. Schneider // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 97-113.
7. Baines D. A. Problems facing the pharmaceutical industry and approaches to ensure long term viability / D. A. Baines // *Master of Science in Organisational Dynamics Dissertation*. Philadelphia: University of Pennsylvania. – 2010.
8. Karagianni A. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs / A. Karagianni, M. Malamataris, K. Kachrimanis // *Pharmaceutics*. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 18.
9. Ngilirabanga J. B. Dual-drug co-crystal synthesis for synergistic in vitro effect of three key first-line antiretroviral drugs / J. B. Ngilirabanga, P. P. Rosa, M. Aucamp, Y. Kippie, H. Samsodien // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – Т. 60. – С. 101958.
10. Panzade P. S. Pharmaceutical cocrystal: a game changing approach for the administration of old drugs in new crystalline form / P. S. Panzade, G. R. Shendarkar // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2020. – Т. 46, № 10. – С. 1559-1568.
11. Sakhiya D. C. A review on advancement of cocrystallization approach and a brief on screening, formulation and characterization of the same / D. C. Sakhiya, C. H. Borkhataria // *Heliyon*. – 2024. – Т. 10, № 7.

12. Thakuria R. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs / R. Thakuria, A. Delori, W. Jones, M. P. Lipert, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2013. – T. 453, № 1. – C. 101-125.
13. Jones W. Introductory Lecture: Mechanochemistry, a versatile synthesis strategy for new materials / W. Jones, M. D. Eddleston // *Faraday Discussions*. – 2014. – T. 170, № 0. – C. 9-34.
14. Sathisaran I. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium / I. Sathisaran, S. V. Dalvi // *Pharmaceutics*. – 2018. – T. 10, № 3. – C. 108.
15. Hickey M. B. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product / M. B. Hickey, M. L. Peterson, L. A. Scoppettuolo, S. L. Morrisette, A. Vetter, H. Guzmán, J. F. Remenar, Z. Zhang, M. D. Tawa, S. Haley, M. J. Zaworotko, Ö. Almarsson // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2007. – T. 67, № 1. – C. 112-119.
16. Patel J. R. Preparation, structural analysis, and properties of tenoxicam cocrystals / J. R. Patel, R. A. Carlton, T. E. Needham, C. O. Chichester, F. G. Vogt // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – T. 436, № 1. – C. 685-706.
17. Jiang L. Preparation and Solid-State Characterization of Dapsone Drug–Drug Co-Crystals / L. Jiang, Y. Huang, Q. Zhang, H. He, Y. Xu, X. Mei // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 9. – C. 4562-4573.
18. Gadade D. D. Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development / D. D. Gadade, S. S. Pekamwar // *Adv Pharm Bull*. – 2016. – T. 6, № 4. – C. 479-494.
19. Thipparaboina R. Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids / R. Thipparaboina, D. Kumar, R. B. Chavan, N. R. Shastri // *Drug Discovery Today*. – 2016. – T. 21, № 3. – C. 481-490.
20. Guo M. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications / M. Guo, X. Sun, J. Chen, T. Cai // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2021. – T. 11, № 8. – C. 2537-2564.
21. Karimi-Jafari M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications / M. Karimi-Jafari, L. Padrela, G. M. Walker, D. M. Croker // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 10. – C. 6370-6387.
22. Good D. J. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals / D. J. Good, N. Rodríguez-Hornedo // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – T. 9, № 5. – C. 2252-2264.

23. Blagden N. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates / N. Blagden, M. de Matas, P. T. Gavan, P. York // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – T. 59, № 7. – C. 617-630.
24. Cheney M. L. Coformer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics / M. L. Cheney, D. R. Weyna, N. Shan, M. Hanna, L. Wojtas, M. J. Zaworotko // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – T. 100, № 6. – C. 2172-2181.
25. Bolla G. Solubility Advantage of Tenoxicam Phenolic Cocrystals Compared to Salts / G. Bolla, P. Sanphui, A. Nangia // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 5. – C. 1988-2003.
26. Wei Y. Mechanistic Study on Complexation-Induced Spring and Hover Dissolution Behavior of Ibuprofen-Nicotinamide Cocrystal / Y. Wei, L. Zhang, N. Wang, P. Shen, H. Dou, K. Ma, Y. Gao, J. Zhang, S. Qian // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 12. – C. 7343-7355.
27. Kuminek G. Posaconazole Cocrystal with Superior Solubility and Dissolution Behavior / G. Kuminek, K. L. Cavanagh, M. F. M. da Piedade, N. Rodríguez-Hornedo // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 11. – C. 6592-6602.
28. Rai S. K. Salts and Cocrystal of Etodolac: Advantage of Solubility, Dissolution, and Permeability / S. K. Rai, S. Allu, A. K. Nangia // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 7. – C. 4512-4522.
29. Nugrahani I. Challenges and Progress in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Co-Crystal Development / I. Nugrahani, R. D. Parwati // *Molecules*. – 2021. – T. 26, № 14. – C. 4185.
30. Martin F. Ketoconazole-p-aminobenzoic Acid Cocrystal: Revival of an Old Drug by Crystal Engineering / F. Martin, M. Pop, I. Kacso, I. G. Grosu, M. Miclăuș, D. Vodnar, I. Lung, G. A. Filip, E. D. Olteanu, R. Moldovan, A. Nagy, X. Filip, I. Bâldea // *Molecular Pharmaceutics*. – 2020. – T. 17, № 3. – C. 919-932.
31. Huang Y. Baicalein–Nicotinamide Cocrystal with Enhanced Solubility, Dissolution, and Oral Bioavailability / Y. Huang, B. Zhang, Y. Gao, J. Zhang, L. Shi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – T. 103, № 8. – C. 2330-2337.
32. Aitipamula S. Novel solid forms of oxaprozin: cocrystals and an extended release drug–drug salt of salbutamol / S. Aitipamula, A. B. H. Wong, P. S. Chow, R. B. H. Tan // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 41. – C. 34110-34119.
33. Wong S. N. Cocrystal engineering of pharmaceutical solids: therapeutic potential and challenges / S. N. Wong, Y. C. S. Chen, B. Xuan, C. C. Sun, S. F. Chow // *CrystEngComm*. – 2021. – T. 23, № 40. – C. 7005-7038.

34. Maheshwari C. Tailoring aqueous solubility of a highly soluble compound via cocrystallization: effect of coformer ionization, pH_{max} and solute–solvent interactions / C. Maheshwari, V. André, S. Reddy, L. Roy, T. Duarte, N. Rodríguez-Hornedo // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 14. – C. 4801-4811.
35. Xuan B. Extended Release of Highly Water Soluble Isoniazid Attained through Cocrystallization with Curcumin / B. Xuan, S. N. Wong, Y. Zhang, J. Weng, H. H. Y. Tong, C. Wang, C. C. Sun, S. F. Chow // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 3. – C. 1951-1960.
36. Xiao Y. Cocrystals of Propylthiouracil and Nutraceuticals toward Sustained-Release: Design, Structure Analysis, and Solid-State Characterization / Y. Xiao, L. Zhou, H. Hao, Y. Bao, Q. Yin, C. Xie // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 2. – C. 1202-1217.
37. Guo C. Pharmaceutical Cocrystals of Nicorandil with Enhanced Chemical Stability and Sustained Release / C. Guo, Q. Zhang, B. Zhu, Z. Zhang, J. Bao, Q. Ding, G. Ren, X. Mei // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 10. – C. 6995-7005.
38. Nechipadappu S. K. Cocrystal of nutraceutical sinapic acid with Active Pharmaceutical Ingredients ethenzamide and 2-chloro-4-Nitrobenzoic acid: Equilibrium solubility and stability study / S. K. Nechipadappu, D. R. Trivedi // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – T. 1171. – C. 898-905.
39. Chow S. F. Kinetic Entrapment of a Hidden Curcumin Cocrystal with Phloroglucinol / S. F. Chow, L. Shi, W. W. Ng, K. H. Y. Leung, K. Nagapudi, C. C. Sun, A. H. L. Chow // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 10. – C. 5079-5089.
40. Chow S. F. Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide / S. F. Chow, M. Chen, L. Shi, A. H. L. Chow, C. C. Sun // *Pharmaceutical Research*. – 2012. – T. 29, № 7. – C. 1854-1865.
41. Basavoju S. Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization / S. Basavoju, D. Boström, S. P. Velaga // *Pharmaceutical Research*. – 2008. – T. 25, № 3. – C. 530-541.
42. Trask A. V. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization / A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2006. – T. 320, № 1. – C. 114-123.
43. Wang Z.-Z. Enhancing the Hygroscopic Stability of S-Oxiracetam via Pharmaceutical Cocrystals / Z.-Z. Wang, J.-M. Chen, T.-B. Lu // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 9. – C. 4562-4566.
44. Wong S. N. Cocrystallization of Curcumin with Benzenediols and Benzenetriols via Rapid Solvent Removal / S. N. Wong, S. Hu, W. W. Ng, X. Xu, K. L. Lai, W. Y. T. Lee, A. H. L.

- Chow, C. C. Sun, S. F. Chow // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 9. – C. 5534-5546.
45. Li D. Piroxicam–clonixin drug–drug cocrystal solvates with enhanced hydration stability / D. Li, J. Li, Z. Deng, H. Zhang // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 28. – C. 4145-4149.
46. Évora A. O. L. Pyrazinamide-Diflunisal: A New Dual-Drug Co-Crystal / A. O. L. Évora, R. A. E. Castro, T. M. R. Maria, M. T. S. Rosado, M. Ramos Silva, A. Matos Beja, J. Canotilho, M. E. S. Eusébio // *Crystal Growth & Design*. – 2011. – T. 11, № 11. – C. 4780-4788.
47. Wang L. Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal with Nicotinamide or Isonicotinamide / L. Wang, B. Tan, H. Zhang, Z. Deng // *Organic Process Research & Development*. – 2013. – T. 17, № 11. – C. 1413-1418.
48. Sharma G. Aceclofenac Cocrystal Nanoliposomes for Rheumatoid Arthritis With Better Dermatokinetic Attributes: a Preclinical Study / G. Sharma, M. K. Saini, K. Thakur, N. Kapil, N. K. Garg, K. Raza, V. G. Goni, A. Pareek, O. P. Katare // *Nanomedicine*. – 2017. – T. 12, № 6. – C. 615-638.
49. Nugrahani I. Cocrystal construction between the ethyl ester with parent drug of diclofenac: structural, stability, and anti-inflammatory study / I. Nugrahani, D. Utami, Y. P. Nugraha, H. Uekusa, R. Hasianna, A. A. Darusman // *Heliyon*. – 2019. – T. 5, № 12.
50. D. P. Kale, V. Puri, A. Kumar, N. Kumar, A. K. Bansal. The Role of Cocrystallization-Mediated Altered Crystallographic Properties on the Tabletability of Rivaroxaban and Malonic Acid // *Pharmaceutics*. – 2020.
51. Karki S. Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: New Compressible Forms of Paracetamol / S. Karki, T. Friščić, L. Fábíán, P. R. Laity, G. M. Day, W. Jones // *Advanced Materials*. – 2009. – T. 21, № 38-39. – C. 3905-3909.
52. Zhou Z. Resveratrol cocrystals with enhanced solubility and tabletability / Z. Zhou, W. Li, W.-J. Sun, T. Lu, H. H. Y. Tong, C. C. Sun, Y. Zheng // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – T. 509, № 1. – C. 391-399.
53. Liu L. Lack of dependence of mechanical properties of baicalein cocrystals on those of the constituent components / L. Liu, C. Wang, J. Dun, A. H. L. Chow, C. C. Sun // *CrystEngComm*. – 2018. – T. 20, № 37. – C. 5486-5489.
54. Arkhipov S. G. A large anisotropic plasticity of L-leucinium hydrogen maleate preserved at cryogenic temperatures / S. G. Arkhipov, E. A. Losev, T. T. Nguyen, D. A. Rychkov, E. V. Boldyreva // *Structural Science*. – 2019. – T. 75, № 2. – C. 143-151.
55. Nguyen T. T. Simple crystallographic model for anomalous plasticity of L-Leucinium hydrogen maleate crystals / T. T. Nguyen, S. G. Arkhipov, D. A. Rychkov // *Materials Today: Proceedings*. – 2020. – T. 25. – C. 412-415.

56. Zhu S. Multistimulus-Responsive Cocrystals of Azobenzene Derivatives with Excellent Elastic Deformation Ability / S. Zhu, Y. Wei, K. Chen, W. Wu, H. Zhao, R. Wei, B. Tian, X. Huang, T. Wang, N. Wang, L. Zhou, H. Hao // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 10. – C. 4065-4076.
57. Ding X. Multicomponent flexible organic crystals / X. Ding, C. Wei, L. Wang, J. Yang, W. Huang, Y. Chang, C. Ou, J. Lin, W. Huang // *SmartMat*. – 2024. – T. 5, № 4. – C. e1213.
58. Ghosh S. Elastic and Bendable Caffeine Cocrystals: Implications for the Design of Flexible Organic Materials / S. Ghosh, C. M. Reddy // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51, № 41. – C. 10319-10323.
59. Chen C.-T. Molecular mechanics of elastic and bendable caffeine co-crystals / C.-T. Chen, S. Ghosh, C. Malla Reddy, M. J. Buehler // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – T. 16, № 26. – C. 13165-13171.
60. Shinozaki T. A Novel Drug-Drug Cocrystal of Levofloxacin and Metacetamol: Reduced Hygroscopicity and Improved Photostability of Levofloxacin / T. Shinozaki, M. Ono, K. Higashi, K. Moribe // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – T. 108, № 7. – C. 2383-2390.
61. Geng N. Approach of Cocrystallization to Improve the Solubility and Photostability of Tranilast / N. Geng, J.-M. Chen, Z.-J. Li, L. Jiang, T.-B. Lu // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 8. – C. 3546-3553.
62. Zhu B. Improving Dissolution and Photostability of Vitamin K3 via Cocrystallization with Naphthoic Acids and Sulfamerazine / B. Zhu, J.-R. Wang, Q. Zhang, X. Mei // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 1. – C. 483-492.
63. Putra O. D. Simultaneous Improvement of Epalrestat Photostability and Solubility via Cocrystallization: A Case Study / O. D. Putra, D. Umeda, Y. P. Nugraha, K. Nango, E. Yonemochi, H. Uekusa // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 1. – C. 373-379.
64. Ahmad I. Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products / I. Ahmad, S. Ahmed, Z. Anwar, M. A. Sheraz, M. Sikorski // *International Journal of Photoenergy*. – 2016. – T. 2016, № 1. – C. 8135608.
65. R. Yutani, R. Haku, R. Teraoka, C. Tode, T. Koide, S. Kitagawa, T. Sakane, T. Fukami. Comparative Evaluation of the Photostability of Carbamazepine Polymorphs and Cocrystals // *Crystals*. – 2019.
66. Emami S. Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals / S. Emami, M. Siahi-Shadbad, K. Adibkia, M. Barzegar-Jalali // *Bioimpacts*. – 2018. – T. 8, № 4. – C. 305-320.

67. Duggirala N. K. Pharmaceutical Cocrystals: Formulation Approaches to Develop Robust Drug Products / N. K. Duggirala, S. M. LaCasse, M. J. Zaworotko, J. F. Krzyzaniak, K. K. Arora // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 2. – C. 617-626.
68. Kavanagh O. N. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application / O. N. Kavanagh, D. M. Croker, G. M. Walker, M. J. Zaworotko // *Drug Discovery Today*. – 2019. – T. 24, № 3. – C. 796-804.
69. Almansa C. Co-crystal of Tramadol Hydrochloride–Celecoxib (ctc): A Novel API–API Co-crystal for the Treatment of Pain / C. Almansa, R. Mercè, N. Tesson, J. Farran, J. Tomàs, C. R. Plata-Salamán // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 4. – C. 1884-1892.
70. Port A. Differential Solution Behavior of the New API–API Co-Crystal of Tramadol–Celecoxib (CTC) versus Its Constituents and Their Combination / A. Port, C. Almansa, R. Enrech, M. Bordas, C. R. Plata-Salamán // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 6. – C. 3172-3182.
71. Bolla G. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs / G. Bolla, B. Sarma, A. K. Nangia // *Chemical Reviews*. – 2022. – T. 122, № 13. – C. 11514-11603.
72. Патент US8163790B2. United States, IPC A61K31/4164, A61K31/55, C07D233/92, C07D233/18. Metronidazole cocrystals and imipramine cocrystals: № 12/096,998: filed 08.12.2006: publ. 15.10.2009 / S. L. Childs. – 37 с.
73. Патент US8124603B2. United States, IPC C07D279/02, C07D417/12, A61K31/5415. In vivo studies of crystalline forms of meloxicam: № 12/321,525: filed 22.01.2009: publ. 28.02.2012 / M. Hanna, N. Shan, M. L. Cheney, D. R. Weyna. – 85 с.
74. Патент US8399712B2. United States, IPC C07C43/215, C07D473/00. Pterostilbene cocrystals: № 12/847,482: filed 04.08.2011: publ. 19.03.2013 / N. C. Schultheiss, S. J. Bethune. – 37 с.
75. Патент US2021/0395232A1. United States, IPC C07D403/12, C07C47/58, C07C55/10. Co-crystal forms of selinexor: № 17/446,664: filed 01.09.2021: publ. 23.12.2021 / C. Hamilton. – 23 с.
76. Патент US9603939B2. United States, IPC A61K47/18. Platform drug delivery system utilizing crystal engineering and theanine dissolution: № 15/097,681: filed 15.09.2016: publ. 28.03.2017 / H. G. Brittain, P. V. Felice. – 49 с.
77. Korpi A. Self-Assembly of Electrostatic Cocrystals from Supercharged Fusion Peptides and Protein Cages / A. Korpi, C. Ma, K. Liu, Nonappa, A. Herrmann, O. Ikkala, M. A. Kostianen // *ACS Macro Letters*. – 2018. – T. 7, № 3. – C. 318-323.
78. Honer K. Reactive Mechanosynthesis of Urea Ionic Cocrystal Fertilizer Materials from Abundant Low Solubility Magnesium- and Calcium-Containing Minerals / K. Honer, C. Pico,

- J. Baltrusaitis // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2018. – T. 6, № 4. – C. 4680-4687.
79. Wu J.-J. Tunable Emission Color and Morphology of Organic Microcrystals by a “Cocrystal” Approach / J.-J. Wu, Z.-Z. Li, M.-P. Zhuo, Y. Wu, X.-D. Wang, L.-S. Liao, L. Jiang // *Advanced Optical Materials*. – 2018. – T. 6, № 9. – C. 1701300.
80. Wiscons R. A. Room-Temperature Ferroelectricity in an Organic Cocrystal / R. A. Wiscons, N. R. Goud, J. T. Damron, A. J. Matzger // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – T. 57, № 29. – C. 9044-9047.
81. Monogarov K. A. Pyrazine 1,4-Dioxide is a Prolific Cocrystal Former and Energetic Material Itself / K. A. Monogarov, I. N. Melnikov, I. A. Vatsadze, I. L. Dalinger, I. V. Ananyev, N. V. Muravyev // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 2. – C. 741-746.
82. Xiao Y. Pursuing Green and Efficient Agriculture from Molecular Assembly: A Review of Solid-State Forms on Agrochemicals / Y. Xiao, C. Wu, P. Cui, L. Zhou, Q. Yin // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2023. – T. 71, № 28. – C. 10500-10524.
83. Burt P. E. The influence of volatility and water solubility of systemic insecticides on their movement through soil and absorption by plant roots / P. E. Burt, R. Bardner, P. Etheridge // *Annals of Applied Biology*. – 1965. – T. 56, № 3. – C. 411-418.
84. Chaudhry F. N. Factors affecting water pollution: a review / F. N. Chaudhry, M. Malik // *J. Ecosyst. Ecography*. – 2017. – T. 7, № 1. – C. 225-231.
85. da Silva A. K. Driving a sustainable application of s-triazine ametryn and atrazine herbicides through multicomponent crystals with improved solubility / A. K. da Silva, L. F. Diniz, J. C. Tenorio, C. E. D. Nazário, C. Ribeiro, P. S. Carvalho Jr // *CrystEngComm*. – 2021. – T. 23, № 24. – C. 4252-4263.
86. Wu D. New Salts and Cocrystals of Pymetrozine with Improvements on Solubility and Humidity Stability: Experimental and Theoretical Study / D. Wu, J. Li, Y. Xiao, X. Ji, C. Li, B. Zhang, B. Hou, L. Zhou, C. Xie, J. Gong, W. Chen // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 4. – C. 2371-2388.
87. Ferraris J. Electron transfer in a new highly conducting donor-acceptor complex / J. Ferraris, D. O. Cowan, V. Walatka, J. H. Perlstein // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – T. 95, № 3. – C. 948-949.
88. Jiang M. Organic Cocrystals: Recent Advances and Perspectives for Electronic and Magnetic Applications / M. Jiang, C. Zhen, S. Li, X. Zhang, W. Hu // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – T. 9.
89. Li S. Two-Component Aggregation-Induced Emission Materials: Tunable One/Two-Photon Luminescence and Stimuli-Responsive Switches by Co-Crystal Formation / S. Li, D. Yan // *Advanced Optical Materials*. – 2018. – T. 6, № 19. – C. 1800445.

90. Sun L. Molecular cocrystals: design, charge-transfer and optoelectronic functionality / L. Sun, W. Zhu, F. Yang, B. Li, X. Ren, X. Zhang, W. Hu // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2018. – T. 20, № 9. – C. 6009-6023.
91. Huang Y. Organic Cocrystals: Beyond Electrical Conductivities and Field-Effect Transistors (FETs) / Y. Huang, Z. Wang, Z. Chen, Q. Zhang // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – T. 58, № 29. – C. 9696-9711.
92. Zhou B. Tunable room temperature phosphorescence and energy transfer in ratiometric cocrystals / B. Zhou, Q. Zhao, L. Tang, D. Yan // *Chemical Communications*. – 2020. – T. 56, № 56. – C. 7698-7701.
93. Goetz K. P. Polymorphism in the 1:1 Charge-Transfer Complex DBTTF–TCNQ and Its Effects on Optical and Electronic Properties / K. P. Goetz, J. y. Tsutsumi, S. Pookpanratana, J. Chen, N. S. Corbin, R. K. Behera, V. Coropceanu, C. A. Richter, C. A. Hacker, T. Hasegawa, O. D. Jurchescu // *Advanced Electronic Materials*. – 2016. – T. 2, № 10. – C. 1600203.
94. Liu C.-H. Strong Enhancement of π -Electron Donor/Acceptor Ability by Complementary DD/AA Hydrogen Bonding / C.-H. Liu, M. R. Niazi, D. F. Perepichka // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – T. 58, № 48. – C. 17312-17321.
95. Hasegawa T. Ambipolar field-effect carrier injections in organic Mott insulators / T. Hasegawa, K. Mattenberger, J. Takeya, B. Batlogg // *Physical Review B*. – 2004. – T. 69, № 24. – C. 245115.
96. Park S. K. Tailor-Made Highly Luminescent and Ambipolar Transporting Organic Mixed Stacked Charge-Transfer Crystals: An Isometric Donor–Acceptor Approach / S. K. Park, S. Varghese, J. H. Kim, S.-J. Yoon, O. K. Kwon, B.-K. An, J. Gierschner, S. Y. Park // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – T. 135, № 12. – C. 4757-4764.
97. Wang Y. Organic Cocrystals: New Strategy for Molecular Collaborative Innovation / Y. Wang, W. Zhu, H. Dong, X. Zhang, R. Li, W. Hu // *Molecular-Scale Electronics : Current Status and Perspectives* / Guo X. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – – C. 229-262.
98. Hubig S. M. Photoinduced Electron Transfer in Charge-Transfer Crystals by Diffuse-Reflectance (Picosecond) Time-Resolved Spectroscopy / S. M. Hubig, J. K. Kochi // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1995. – T. 99, № 49. – C. 17578-17585.
99. Bolla G. Organic cocrystals: the development of ferroelectric properties / G. Bolla, H. Dong, Y. Zhen, Z. Wang, W. Hu // *Science China Materials*. – 2016. – T. 59, № 7. – C. 523-530.
100. Kagawa F. Ferroelectricity in a one-dimensional organic quantum magnet / F. Kagawa, S. Horiuchi, M. Tokunaga, J. Fujioka, Y. Tokura // *Nature Physics*. – 2010. – T. 6, № 3. – C. 169-172.

101. Wang Z. Organic Donor-Acceptor Cocrystals for Multiferroic Applications / Z. Wang, Q. Zhang // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 9, № 9. – C. 1252-1261.
102. Pagoria P. F. A review of energetic materials synthesis / P. F. Pagoria, G. S. Lee, A. R. Mitchell, R. D. Schmidt // *Thermochimica Acta*. – 2002. – T. 384, № 1. – C. 187-204.
103. Sabatini J. J. Recent Advances in the Synthesis of High Explosive Materials / J. J. Sabatini, K. D. Oyler // *Crystals*. – 2016. – T. 6, № 1. – C. 5.
104. Bennion J. C. Development and Evolution of Energetic Cocrystals / J. C. Bennion, A. J. Matzger // *Accounts of Chemical Research*. – 2021. – T. 54, № 7. – C. 1699-1710.
105. Ravi P. Review on Melt Cast Explosives / P. Ravi, D. M. Badgajar, G. M. Gore, S. P. Tewari, A. K. Sikder // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. – 2011. – T. 36, № 5. – C. 393-403.
106. Landenberger K. B. Cocrystal Engineering of a Prototype Energetic Material: Supramolecular Chemistry of 2,4,6-Trinitrotoluene / K. B. Landenberger, A. J. Matzger // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 12. – C. 5341-5347.
107. Landenberger K. B. Cocrystals of 1,3,5,7-Tetranitro-1,3,5,7-tetrazacyclooctane (HMX) / K. B. Landenberger, A. J. Matzger // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 7. – C. 3603-3609.
108. Dippold A. A. Nitrogen-Rich Bis-1,2,4-triazoles—A Comparative Study of Structural and Energetic Properties / A. A. Dippold, T. M. Klapötke // *Chemistry – A European Journal*. – 2012. – T. 18, № 52. – C. 16742-16753.
109. Bennion J. C. Design and Synthesis of a Series of Nitrogen-Rich Energetic Cocrystals of 5,5'-Dinitro-2H,2H'-3,3'-bi-1,2,4-triazole (DNBT) / J. C. Bennion, A. McBain, S. F. Son, A. J. Matzger // *Crystal Growth & Design*. – 2015. – T. 15, № 5. – C. 2545-2549.
110. Li X. High-energy coordination polymers (CPs) exhibiting good catalytic effect on the thermal decomposition of ammonium dinitramide / X. Li, J. Han, S. Zhang, L. Zhai, B. Wang, Q. Yang, Q. Wei, G. Xie, S. Chen, S. Gao // *Journal of Solid State Chemistry*. – 2017. – T. 253. – C. 375-381.
111. Zhang J.-C. Fine-Tuning the Energetic Properties of Complexes through Ligand Modification / J.-C. Zhang, H. Su, S. Guo, Y.-L. Dong, S.-W. Zhang, T. Zou, S.-H. Li, S.-P. Pang // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 4. – C. 2217-2224.
112. Lu F. Noncovalent Modification of 4,4'-Azo-1,2,4-triazole Backbone via Cocrystallization with Polynitroazoles / F. Lu, Y. Dong, T. Fei, J. Liu, H. Su, S. Li, S. Pang // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 12. – C. 7206-7216.
113. Zelenov V. P. Time for quartet: the stable 3 : 1 cocrystal formulation of FTDO and BTF – a high-energy-density material / V. P. Zelenov, N. M. Baraboshkin, D. V. Khakimov, N. V.

- Muravyev, D. B. Meerov, I. A. Troyan, T. S. Pivina, A. V. Dzyabchenko, I. V. Fedyanin // *CrystEngComm*. – 2020. – T. 22, № 29. – C. 4823-4832.
114. Gao J. The Stoichiometry of TCNQ-Based Organic Charge-Transfer Cocrystals / J. Gao, H. Zhai, P. Hu, H. Jiang // *Crystals*. – 2020. – T. 10, № 11. – C. 993.
115. Shen D. Charge-transfer complexes and their applications in optoelectronic devices / D. Shen, W.-C. Chen, M.-F. Lo, C.-S. Lee // *Materials Today Energy*. – 2021. – T. 20. – C. 100644.
116. Guo J. Recent progress on organic exciplex materials with different donor–acceptor contacting modes for luminescent applications / J. Guo, Y. Zhen, H. Dong, W. Hu // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2021. – T. 9, № 47. – C. 16843-16858.
117. Zhou Q. Two-photon excited fluorescence from ground-state charge-transfer cocrystals of acridine and 1,2,4,5-tetracyano-benzene / Q. Zhou, H. Du, Z. Chen, Y. Yu, J. Ren, S. Han, J. Fan, Z. Pang // *Dyes and Pigments*. – 2022. – T. 198. – C. 109965.
118. Yan D. Reversibly Thermochromic, Fluorescent Ultrathin Films with a Supramolecular Architecture / D. Yan, J. Lu, J. Ma, M. Wei, D. G. Evans, X. Duan // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 3. – C. 720-723.
119. Zhang Y. Solvent Effect and Two-Photon Optical Properties of Triphenylamine-Based Donor–Acceptor Fluorophores / Y. Zhang, M. Jiang, G.-C. Han, K. Zhao, B. Z. Tang, K. S. Wong // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2015. – T. 119, № 49. – C. 27630-27638.
120. Goswami A. Interplay of Halogen Bonding and Hydrogen Bonding in the Cocrystals and Salts of Dihalogens and Trihalides with N,N'-Bis(3-pyridylacrylamido) Derivatives: Phosphorescent Organic Salts / A. Goswami, M. Garai, K. Biradha // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 4. – C. 2175-2188.
121. Lu B. Luminescent Polymorphic Co-crystals: A Promising Way to the Diversity of Molecular Assembly, Fluorescence Polarization, and Optical Waveguide / B. Lu, X. Fang, D. Yan // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2020. – T. 12, № 28. – C. 31940-31951.
122. Singh M. Recent Advances of Cocrystals with Room Temperature Phosphorescence / M. Singh, K. Liu, S. Qu, H. Ma, H. Shi, Z. An, W. Huang // *Advanced Optical Materials*. – 2021. – T. 9, № 10. – C. 2002197.
123. Li F. Crystal growth, HOMO-LUMO engineering and charge-transfer emission of TCNB-based donor-acceptor cocrystals / F. Li, Y. Chen, J. Xu, H. Cang, S. Chen // *Journal of Luminescence*. – 2024. – T. 266. – C. 120292.
124. Gümüşgöz Çelik G. Enhancing Supramolecular Assembly in BODIPY Derivatives: Harnessing Halogen Bonding for Cocrystal Design / G. Gümüşgöz Çelik, B. Dedeoglu, A. G. Gürek, Y. Zorlu, M. M. Ayhan // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – T. 23, № 10. – C. 7285-7294.

125. Gao L. Hydrophilic Cocrystals with Water Switched Luminescence / L. Gao, G. V. Baryshnikov, A. Ali, A. Kuklin, C. Qian, X. Zhang, F. Chen, T. Yi, H. Wu // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2024. – T. 63, № 8. – C. e202318497.
126. Liu Y. Reversible Luminescent Switching in an Organic Cocrystal: Multi-Stimuli-Induced Crystal-to-Crystal Phase Transformation / Y. Liu, A. Li, S. Xu, W. Xu, Y. Liu, W. Tian, B. Xu // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – T. 59, № 35. – C. 15098-15103.
127. Seddon K. R. Pseudopolymorph: A Polemic / K. R. Seddon // *Crystal Growth & Design*. – 2004. – T. 4, № 6. – C. 1087-1087.
128. Zhang C. Redefining the Term of “Cocrystal” and Broadening Its Intention / C. Zhang, Y. Xiong, F. Jiao, M. Wang, H. Li // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 3. – C. 1471-1478.
129. Aitipamula S. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What’s in a Name? / S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. Kumar Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna, M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 5. – C. 2147-2152.
130. Duggirala N. K. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines / N. K. Duggirala, M. L. Perry, Ö. Almarsson, M. J. Zaworotko // *Chemical Communications*. – 2016. – T. 52, № 4. – C. 640-655.
131. Wöhler F. Untersuchungen über das Chinon / F. Wöhler // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1844. – T. 51, № 2. – C. 145-163.
132. Ling A. R. XCVI.—Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone / A. R. Ling, J. L. Baker // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1893. – T. 63, № 0. – C. 1314-1327.
133. Fischer E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme / E. Fischer // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1894. – T. 27, № 3. – C. 2985-2993.
134. Wang Y. A review on application of molecular simulation technology in food molecules interaction / Y. Wang, T. Liu, J. Xie, M. Cheng, L. Sun, S. Zhang, J. Xin, N. Zhang // *Curr Res Food Sci*. – 2022. – T. 5. – C. 1873-1881.
135. Pepinsky R. Crystal engineering-new concept in crystallography / R. Pepinsky // *Phys. Rev*. – 1955. – T. 100, № 3. – C. 971-971.

136. Schmidt J. Free Radical Formation in a Gamma-irradiated Pyrimidine-purine Co-crystal Complex / J. Schmidt, W. Snipes // *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*. – 1968. – T. 13, № 2. – C. 101-109.
137. Etter M. C. A new role for hydrogen-bond acceptors in influencing packing patterns of carboxylic acids and amides / M. C. Etter // *Journal of the American Chemical Society*. – 1982. – T. 104, № 4. – C. 1095-1096.
138. Etter M. C. Hydrogen-bond directed cocrystallization as a tool for designing acentric organic solids / M. C. Etter, G. M. Frankenbach // *Chemistry of Materials*. – 1989. – T. 1, № 1. – C. 10-12.
139. Etter M. C. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals / M. C. Etter, J. C. MacDonald, J. Bernstein // *Structural Science*. – 1990. – T. 46, № 2. – C. 256-262.
140. Etter M. C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry / M. C. Etter // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1991. – T. 95, № 12. – C. 4601-4610.
141. Etter M. C. Hydrogen bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of acyclic imides / M. C. Etter, S. M. Reutzel // *Journal of the American Chemical Society*. – 1991. – T. 113, № 7. – C. 2586-2598.
142. Braga D. Crystal Engineering and Organometallic Architecture / D. Braga, F. Grepioni, G. R. Desiraju // *Chemical Reviews*. – 1998. – T. 98, № 4. – C. 1375-1406.
143. Moulton B. From Molecules to Crystal Engineering: Supramolecular Isomerism and Polymorphism in Network Solids / B. Moulton, M. J. Zaworotko // *Chemical Reviews*. – 2001. – T. 101, № 6. – C. 1629-1658.
144. Lehn J.-M. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture) / J.-M. Lehn // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1988. – T. 27, № 1. – C. 89-112.
145. Desiraju G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis / G. R. Desiraju // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – T. 34, № 21. – C. 2311-2327.
146. Etter M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds / M. C. Etter // *Accounts of Chemical Research*. – 1990. – T. 23, № 4. – C. 120-126.
147. Wong S. N. Discovery of new cocrystals beyond serendipity: lessons learned from successes and failures / S. N. Wong, M. Fu, S. Li, W. T. C. Kwok, S. Chow, K.-H. Low, S. F. Chow // *CrystEngComm*. – 2024. – T. 26, № 11. – C. 1505-1526.
148. Molajafari F. Computational screening for prediction of co-crystals: method comparison and experimental validation / F. Molajafari, T. Li, M. Abbasichaleshtori, M. Hajian Z. D, A. F. Cozzolino, D. R. Fandrick, J. D. Howe // *CrystEngComm*. – 2024. – T. 26, № 11. – C. 1620-1636.

149. Xu Y. Structure Determination and 3D ED/MicroED-Guided Synthesis of a New (S)-Ibuprofen-l-phenylalanine Co-Crystal / Y. Xu, Z. Zheng, Q. Lin, J. Huang, J. Ding, W. Zhou // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 12. – C. 4924-4929.
150. Baus Topić N. Perhalogenated Anilines as Bifunctional Donors of Hydrogen and Halogen Bonds in Cocrystals with Ditopic Nitrogen-Containing Acceptors / N. Baus Topić, S. G. Dash, E. Topić, M. Arhangel'skis, D. Cinčić // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 12. – C. 5078-5088.
151. Kopczyńska K. A Case of Unusual Cocrystal Polymorphs of Caffeine and Phenylboronic Acid: Cambridge Structural Database Tools in Action / K. Kopczyńska, C. J. Kingsbury, E. Pidcock, A. A. Moldovan, I. D. Madura // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 12. – C. 5159-5170.
152. de Vries T. E. Optimizing Link Prediction for the CSD Cocrystal Network: A Demonstration Using Praziquantel / T. E. de Vries, E. van Eert, L. Weevers, P. Tinnemans, E. Vlieg, H. Meekes, R. de Gelder // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – T. 24, № 12. – C. 5200-5210.
153. Braga D. From unexpected reactions to a new family of ionic co-crystals: the case of barbituric acid with alkali bromides and caesium iodide / D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, S. Prosperi, R. Gobetto, M. R. Chierotti // *Chemical Communications*. – 2010. – T. 46, № 41. – C. 7715-7717.
154. Herbstein F. H. 5-Oxatricyclo [5.1. 0.01, 3] octan-4-one, containing an enantiomorph and a racemate and not two polymorphs, is another example of a composite crystal / F. H. Herbstein // *Structural Science*. – 2003. – T. 59, № 2. – C. 303-304.
155. Dunitz J. D. Crystal and co-crystal: a second opinion / J. D. Dunitz // *CrystEngComm*. – 2003. – T. 5, № 91. – C. 506-506.
156. Aakeröy C. B. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility / C. B. Aakeröy, D. J. Salmon // *CrystEngComm*. – 2005. – T. 7, № 72. – C. 439-448.
157. Childs S. L. The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State / S. L. Childs, G. P. Stahly, A. Park // *Molecular Pharmaceutics*. – 2007. – T. 4, № 3. – C. 323-338.
158. Stahly G. P. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals / G. P. Stahly // *Crystal Growth & Design*. – 2007. – T. 7, № 6. – C. 1007-1026.
159. Vishweshwar P. Pharmaceutical Co-Crystals / P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, M. J. Zaworotko // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2006. – T. 95, № 3. – C. 499-516.

160. Bond A. D. What is a co-crystal? / A. D. Bond // *CrystEngComm*. – 2007. – T. 9, № 9. – C. 833-834.
161. Zaworotko M. J. Molecules to Crystals, Crystals to Molecules ... and Back Again? / M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2007. – T. 7, № 1. – C. 4-9.
162. Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals: Guidance for industry // Book Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals: Guidance for industry / Editor U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, US, 2013.
163. A. E. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011) / E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt // *Pure and Applied Chemistry*. – 2011. – T. 83, № 8. – C. 1637-1641.
164. Huang C.-M. Molecular packing modes. Part XI. Crystal structures of the 2:1 complexes of benzamide with succinic acid and furamide with oxalic acid / C.-M. Huang, L. Leiserowitz, G. M. J. Schmidt // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1973.10.1039/P29730000503 № 5. – C. 503-508.
165. Seto C. T. Self-assembly based on the cyanuric acid-melamine lattice / C. T. Seto, G. M. Whitesides // *Journal of the American Chemical Society*. – 1990. – T. 112, № 17. – C. 6409-6411.
166. Biradha K. Solid-state supramolecular assembly via C–H ... O hydrogen bonds: crystal structures of the complexes of 1,3,5-trinitrobenzene with dibenzylideneacetone and 2,5-dibenzylidenecyclopentanone / K. Biradha, C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, L. Shimoni, H. L. Carrell, D. E. Zacharias, G. R. Desiraju // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1993.10.1039/C39930001473 № 19. – C. 1473-1475.
167. Mir N. A. Strategy and Methodology in the Synthesis of Multicomponent Molecular Solids: The Quest for Higher Cocrystals / N. A. Mir, R. Dubey, G. R. Desiraju // *Accounts of Chemical Research*. – 2019. – T. 52, № 8. – C. 2210-2220.
168. Almarsson Ö. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? / Ö. Almarsson, M. J. Zaworotko // *Chemical Communications*. – 2004.10.1039/B402150A № 17. – C. 1889-1896.
169. Gunawardana C. A. Co-crystal synthesis: fact, fancy, and great expectations / C. A. Gunawardana, C. B. Aakeröy // *Chemical Communications*. – 2018. – T. 54, № 100. – C. 14047-14060.
170. Suresh K. Novel Synthons in Sulfamethizole Cocrystals: Structure–Property Relations and Solubility / K. Suresh, V. S. Minkov, K. K. Namila, E. Derevyannikova, E. Losev, A. Nangia, E. V. Boldyreva // *Crystal Growth & Design*. – 2015. – T. 15, № 7. – C. 3498-3510.

171. Aakeröy C. B. Making reversible synthesis stick: competition and cooperation between intermolecular interactions / C. B. Aakeröy, J. Desper, E. Elisabeth, B. A. Helfrich, B. Levin, J. F. Urbina // *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*. – 2005. – T. 220, № 4. – C. 325-332.
172. Bis J. A. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Hydroxyl...Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That Contain a Cyano Acceptor / J. A. Bis, P. Vishweshwar, D. Weyna, M. J. Zaworotko // *Molecular Pharmaceutics*. – 2007. – T. 4, № 3. – C. 401-416.
173. Shattock T. R. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid...Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That also Contain a Hydroxyl Moiety / T. R. Shattock, K. K. Arora, P. Vishweshwar, M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2008. – T. 8, № 12. – C. 4533-4545.
174. Kavuru P. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Hydrogen Bonds Between Carboxylates and Weakly Acidic Hydroxyl Moieties in Cocrystals of Zwitterions / P. Kavuru, D. Aboarayas, K. K. Arora, H. D. Clarke, A. Kennedy, L. Marshall, T. T. Ong, J. Perman, T. Pujari, Ł. Wojtas, M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 8. – C. 3568-3584.
175. Aakeröy C. B. Competing hydrogen-bond donors: phenols vs. cyanooximes / C. B. Aakeröy, K. N. Epa, S. Forbes, J. Desper // *CrystEngComm*. – 2013. – T. 15, № 30. – C. 5946-5949.
176. Aakeröy C. B. "Total Synthesis" Supramolecular Style: Design and Hydrogen-Bond-Directed Assembly of Ternary Supermolecules / C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – T. 40, № 17. – C. 3240-3242.
177. Bhogala B. R. Ternary and quaternary co-crystals of 1,3-cis,5-cis-cyclohexanetricarboxylic acid and 4,4'-bipyridines / B. R. Bhogala, A. Nangia // *New Journal of Chemistry*. – 2008. – T. 32, № 5. – C. 800-807.
178. Mir N. A. Four-and five-component molecular solids: crystal engineering strategies based on structural inequivalence / N. A. Mir, R. Dubey, G. R. Desiraju // *IUCrJ*. – 2016. – T. 3, № 2. – C. 96-101.
179. Kuleshova L. N. Graphical enumeration of hydrogen-bonded structures / L. N. Kuleshova, P. M. Zorky // *Structural Science*. – 1980. – T. 36, № 9. – C. 2113-2115.
180. Tumanov N. A. Are meloxicam dimers really the structure-forming units in the 'meloxicam-carboxylic acid' co-crystals family? Relation between crystal structures and dissolution behaviour / N. A. Tumanov, S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, E. V. Boldyreva // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 1. – C. 305-313.
181. Evtushenko D. N. A cocrystal of l-ascorbic acid with picolinic acid: the role of O—H...O, N—H...O and C—H...O hydrogen bonds and l-ascorbic acid conformation in structure

stabilization / D. N. Evtushenko, S. G. Arkhipov, A. V. Fateev, T. I. Izaak, L. A. Egorova, N. A. Skorik, O. V. Vodyankina, E. V. Boldyreva // *Structural Science*. – 2020. – T. 76, № 6. – C. 967-978.

182. Vishweshwar P. Molecular Complexes of Homologous Alkanedicarboxylic Acids with Isonicotinamide: X-ray Crystal Structures, Hydrogen Bond Synthons, and Melting Point Alternation / P. Vishweshwar, A. Nangia, V. M. Lynch // *Crystal Growth & Design*. – 2003. – T. 3, № 5. – C. 783-790.

183. Baures P. W. Intramolecular Hydrogen Bonding and Intermolecular Dimerization in the Crystal Structures of Imidazole-4,5-dicarboxylic Acid Derivatives / P. W. Baures, J. R. Rush, A. V. Wiznycia, J. Desper, B. A. Helfrich, A. M. Beatty // *Crystal Growth & Design*. – 2002. – T. 2, № 6. – C. 653-664.

184. Remenar J. F. Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids / J. F. Remenar, S. L. Morissette, M. L. Peterson, B. Moulton, J. M. MacPhee, H. R. Guzmán, Ö. Almarsson // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – T. 125, № 28. – C. 8456-8457.

185. Bučar D.-K. Co-Crystals of Caffeine and Hydroxy-2-naphthoic Acids: Unusual Formation of the Carboxylic Acid Dimer in the Presence of a Heterosynthon / D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, T. B. Borchardt, L. R. MacGillivray, G. G. Z. Zhang // *Molecular Pharmaceutics*. – 2007. – T. 4, № 3. – C. 339-346.

186. Desiraju G. R. Crystal Engineering: A Holistic View / G. R. Desiraju // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – T. 46, № 44. – C. 8342-8356.

187. Bučar D.-K. Synthon Hierarchies in Crystal Forms Composed of Theophylline and Hydroxybenzoic Acids: Cocrystal Screening via Solution-Mediated Phase Transformation / D.-K. Bučar, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang, L. R. MacGillivray // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 10. – C. 5318-5328.

188. Allen F. H. Applications of the Cambridge Structural Database in organic chemistry and crystal chemistry / F. H. Allen, W. S. Motherwell // *Structural Science*. – 2002. – T. 58, № 3. – C. 407-422.

189. McMahon J. A. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. 3. Primary amide supramolecular heterosynthons and their role in the design of pharmaceutical co-crystals / J. A. McMahon, J. A. Bis, P. Vishweshwar, T. R. Shattock, O. L. McLaughlin, M. J. Zaworotko // *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*. – 2005. – T. 220, № 4. – C. 340-350.

190. Gołdyn M. Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as coformers / M. Gołdyn, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 48. – C. 7373-7388.

191. Braga D. Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism / D. Braga, F. Grepioni // *Chemical Communications*. – 2005.10.1039/B504668H № 29. – C. 3635-3645.
192. Aakeröy C. B. Ten years of co-crystal synthesis; the good, the bad, and the ugly / C. B. Aakeröy, J. Desper, M. Fasulo, I. Hussain, B. Levin, N. Schultheiss // *CrystEngComm*. – 2008. – T. 10, № 12. – C. 1816-1821.
193. Aakeröy C. B. Recent advances in crystal engineering / C. B. Aakeröy, N. R. Champness, C. Janiak // *CrystEngComm*. – 2010. – T. 12, № 1. – C. 22-43.
194. Bishop R. Organic crystal engineering beyond the Pauling hydrogen bond / R. Bishop // *CrystEngComm*. – 2015. – T. 17, № 39. – C. 7448-7460.
195. Zhang G. G. Z. Efficient Co-crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation / G. G. Z. Zhang, R. F. Henry, T. B. Borchardt, X. Lou // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2007. – T. 96, № 5. – C. 990-995.
196. Friščić T. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding / T. Friščić, W. Jones // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – T. 9, № 3. – C. 1621-1637.
197. Fücke K. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam / K. Fücke, S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, E. V. Boldyreva, U. J. Griesser // *New Journal of Chemistry*. – 2012. – T. 36, № 10. – C. 1969-1977.
198. Myz S. A. Preparation and studies of the co-crystals of meloxicam with carboxylic acids / S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva // *Russian Chemical Bulletin*. – 2012. – T. 61, № 9. – C. 1798-1809.
199. Ogienko A. G. Cryosynthesis of Co-Crystals of Poorly Water-Soluble Pharmaceutical Compounds and Their Solid Dispersions with Polymers. The “Meloxicam–Succinic Acid” System as a Case Study / A. G. Ogienko, S. A. Myz, A. A. Ogienko, A. A. Nefedov, A. S. Stoporev, M. S. Mel’gunov, A. S. Yunoshev, T. P. Shakhtshneider, V. V. Boldyrev, E. V. Boldyreva // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 12. – C. 7401-7409.
200. Zhang J. Organic Donor–Acceptor Complexes as Novel Organic Semiconductors / J. Zhang, W. Xu, P. Sheng, G. Zhao, D. Zhu // *Accounts of Chemical Research*. – 2017. – T. 50, № 7. – C. 1654-1662.
201. Friščić T. Making Crystals by Reactions in Crystals. Supramolecular Approaches to Crystal-to-Crystal Transformations within Molecular Co-Crystals / T. Friščić, L. R. MacGillivray // *Making Crystals by Design*, 2006. – C. 176-192.
202. Peterson M. L. Multi-Component Pharmaceutical Crystalline Phases: Engineering for Performance / M. L. Peterson, E. A. Collier, M. B. Hickey, H. Guzman, Ö. Almarsson //

- Organic Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering / Tiekink E. R. T. и др. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – Гл. 3 – С. 67-99.
203. Bučar D.-K. Disappearing Polymorphs Revisited / D.-K. Bučar, R. W. Lancaster, J. Bernstein // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Т. 54, № 24. – С. 6972-6993.
204. Corpinot M. K. On the predictability of supramolecular interactions in molecular cocrystals – the view from the bench / M. K. Corpinot, S. A. Stratford, M. Arhangelskis, J. Anka-Lufford, I. Halasz, N. Judaš, W. Jones, D.-K. Bučar // *CrystEngComm*. – 2016. – Т. 18, № 29. – С. 5434-5439.
205. Day G. M. Current approaches to predicting molecular organic crystal structures / G. M. Day // *Crystallography Reviews*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 3-52.
206. Bučar D.-K. The curious case of (caffeine)·(benzoic acid): how heteronuclear seeding allowed the formation of an elusive cocrystal / D.-K. Bučar, G. M. Day, I. Halasz, G. G. Z. Zhang, J. R. G. Sander, D. G. Reid, L. R. MacGillivray, M. J. Duer, W. Jones // *Chemical Science*. – 2013. – Т. 4, № 12. – С. 4417-4425.
207. Price S. L. Predicting crystal structures of organic compounds / S. L. Price // *Chemical Society Reviews*. – 2014. – Т. 43, № 7. – С. 2098-2111.
208. Price S. L. Can computed crystal energy landscapes help understand pharmaceutical solids? / S. L. Price, D. E. Braun, S. M. Reutzel-Edens // *Chemical Communications*. – 2016. – Т. 52, № 44. – С. 7065-7077.
209. Taylor C. R. Evaluating the Energetic Driving Force for Cocrystal Formation / C. R. Taylor, G. M. Day // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 892-904.
210. Sokolov A. N. From computational discovery to experimental characterization of a high hole mobility organic crystal / A. N. Sokolov, S. Atahan-Evrenk, R. Mondal, H. B. Akkerman, R. S. Sánchez-Carrera, S. Granados-Focil, J. Schrier, S. C. B. Mannsfeld, A. P. Zoombelt, Z. Bao, A. Aspuru-Guzik // *Nature Communications*. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 437.
211. Campbell J. E. Predicted energy–structure–function maps for the evaluation of small molecule organic semiconductors / J. E. Campbell, J. Yang, G. M. Day // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2017. – Т. 5, № 30. – С. 7574-7584.
212. Pulido A. Functional materials discovery using energy–structure–function maps / A. Pulido, L. Chen, T. Kaczorowski, D. Holden, M. A. Little, S. Y. Chong, B. J. Slater, D. P. McMahon, B. Bonillo, C. J. Stackhouse, A. Stephenson, C. M. Kane, R. Clowes, T. Hasell, A. I. Cooper, G. M. Day // *Nature*. – 2017. – Т. 543, № 7647. – С. 657-664.
213. Bruno I. J. IsoStar: A library of information about nonbonded interactions / I. J. Bruno, J. C. Cole, J. P. M. Lommerse, R. S. Rowland, R. Taylor, M. L. Verdonk // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 1997. – Т. 11, № 6. – С. 525-537.

214. Bruno I. J. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures / I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor // *Structural Science*. – 2002. – T. 58, № 3. – C. 389-397.
215. Bruno I. J. Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information / I. J. Bruno, J. C. Cole, M. Kessler, J. Luo, W. D. S. Motherwell, L. H. Purkis, B. R. Smith, R. Taylor, R. I. Cooper, S. E. Harris, A. G. Orpen // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2004. – T. 44, № 6. – C. 2133-2144.
216. Allen F. H. Research applications of the Cambridge Structural Database (CSD) / F. H. Allen, R. Taylor // *Chemical Society Reviews*. – 2004. – T. 33, № 8. – C. 463-475.
217. Bond A. D. The Role of the Cambridge Structural Database in Crystal Engineering / A. D. Bond // *Organic Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering* / Tiekink E. R. T. и др. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – Гл. 1 – C. 1-41.
218. Deng Y. Recent Advances in Co-Former Screening and Formation Prediction of Multicomponent Solid Forms of Low Molecular Weight Drugs / Y. Deng, S. Liu, Y. Jiang, I. C. B. Martins, T. Rades // *Pharmaceutics*. – 2023. – T. 15, № 9. – C. 2174.
219. Roshni J. A Comprehensive Review on Theoretical Screening Methods for Pharmaceutical Cocrystals / J. Roshni, T. Karthick // *Journal of Molecular Structure*. – 2025. – T. 1321. – C. 139868.
220. Lemmerer A. Co-crystals and molecular salts of carboxylic acid/pyridine complexes: can calculated pKa's predict proton transfer? A case study of nine complexes / A. Lemmerer, S. Govindraju, M. Johnston, X. Motloun, K. L. Savig // *CrystEngComm*. – 2015. – T. 17, № 19. – C. 3591-3595.
221. Grecu T. Cocrystals of spironolactone and griseofulvin based on an in silico screening method / T. Grecu, R. Prohens, J. F. McCabe, E. J. Carrington, J. S. Wright, L. Brammer, C. A. Hunter // *CrystEngComm*. – 2017. – T. 19, № 26. – C. 3592-3599.
222. Mehta B. K. Rational Coformer Selection and the Development of New Crystalline Multicomponent Forms of Resveratrol with Enhanced Water Solubility / B. K. Mehta, S. S. Singh, S. Chaturvedi, M. Wahajuddin, T. S. Thakur // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 3. – C. 1581-1592.
223. Sarkar N. Structural Study of Hydrogen-Bond Driven Cocrystallization of Pyridyl-Bithiophene Based Compounds / N. Sarkar, S. Parkin, A. J. Huckaba // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 8. – C. 4337-4345.
224. Surov A. O. Novel cocrystals of the potent 1,2,4-thiadiazole-based neuroprotector with carboxylic acids: virtual screening, crystal structures and solubility performance / A. O. Surov, A. P. Voronin, N. A. Vasilev, A. B. Ilyukhin, G. L. Perlovich // *New Journal of Chemistry*. – 2021. – T. 45, № 6. – C. 3034-3047.

225. Yang D. Theoretical Calculation and Structural Analysis of the Cocrystals of Three Flavonols with Praziquantel / D. Yang, J. Cao, T. Heng, C. Xing, S. Yang, L. Zhang, Y. Lu, G. Du // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 4. – C. 2292-2300.
226. Delori A. Quantifying Homo- and Heteromolecular Hydrogen Bonds as a Guide for Adduct Formation / A. Delori, P. T. A. Galek, E. Pidcock, W. Jones // *Chemistry – A European Journal*. – 2012. – T. 18, № 22. – C. 6835-6846.
227. Delori A. Knowledge-based hydrogen bond prediction and the synthesis of salts and cocrystals of the anti-malarial drug pyrimethamine with various drug and GRAS molecules / A. Delori, P. T. A. Galek, E. Pidcock, M. Patni, W. Jones // *CrystEngComm*. – 2013. – T. 15, № 15. – C. 2916-2928.
228. Wang L. Novel pharmaceutical cocrystal of lenalidomide with nicotinamide: Structural design, evaluation, and thermal phase transition study / L. Wang, Y. Yan, X. Zhang, X. Zhou // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2022. – T. 613. – C. 121394.
229. Issa N. Can the Formation of Pharmaceutical Cocrystals Be Computationally Predicted? I. Comparison of Lattice Energies / N. Issa, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, S. L. Price // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – T. 9, № 1. – C. 442-453.
230. Karamertzanis P. G. Can the Formation of Pharmaceutical Cocrystals Be Computationally Predicted? 2. Crystal Structure Prediction / P. G. Karamertzanis, A. V. Kazantsev, N. Issa, G. W. A. Welch, C. S. Adjiman, C. C. Pantelides, S. L. Price // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2009. – T. 5, № 5. – C. 1432-1448.
231. Habgood M. Carbamazepine Co-crystallization with Pyridine Carboxamides: Rationalization by Complementary Phase Diagrams and Crystal Energy Landscapes / M. Habgood, M. A. Deij, J. Mazurek, S. L. Price, J. H. ter Horst // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 2. – C. 903-912.
232. Kuleshova L. N. Lattice energy calculation – A quick tool for screening of cocrystals and estimation of relative solubility. Case of flavonoids / L. N. Kuleshova, D. W. M. Hofmann, R. Boese // *Chemical Physics Letters*. – 2013. – T. 564. – C. 26-32.
233. Surov A. O. Cocrystal formation, crystal structure, solubility and permeability studies for novel 1,2,4-thiadiazole derivative as a potent neuroprotector / A. O. Surov, T. V. Volkova, A. V. Churakov, A. N. Proshin, I. V. Terekhova, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – T. 109. – C. 31-39.
234. Shimpi M. T. Physical binding energies using the electron localization function in 4-hydroxyphenylboronic acid co-crystals with aza donors / M. T. Shimpi, M. Sajjad, S. Öberg, J. A. Larsson // *Journal of Physics: Condensed Matter*. – 2023. – T. 35, № 50. – C. 505901.
235. Karki S. New solid forms of artemisinin obtained through cocrystallisation / S. Karki, T. Frišćić, L. Fábán, W. Jones // *CrystEngComm*. – 2010. – T. 12, № 12. – C. 4038-4041.

236. Cadden J. Cocrystals of Leflunomide: Design, Structural, and Physicochemical Evaluation / J. Cadden, W. T. Klooster, S. J. Coles, S. Aitipamula // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 7. – C. 3923-3933.
237. Alsubaie M. Cocrystal Forms of the BCS Class IV Drug Sulfamethoxazole / M. Alsubaie, M. Aljohani, A. Erxleben, P. McArdle // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 7. – C. 3902-3912.
238. Mohammad M. A. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation / M. A. Mohammad, A. Alhalaweh, S. P. Velaga // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – T. 407, № 1. – C. 63-71.
239. Thimmasetty J. Oral Bioavailability Enhancement of Paliperidone by the use of Cocrystalization and Precipitation Inhibition / J. Thimmasetty, T. Ghosh, N. S. Nayak, A. Raheem // *Journal of Pharmaceutical Innovation*. – 2021. – T. 16, № 1. – C. 160-169.
240. Abramov Y. A. Rational Coformer or Solvent Selection for Pharmaceutical Cocrystallization or Desolvation / Y. A. Abramov, C. Loschen, A. Klamt // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – T. 101, № 10. – C. 3687-3697.
241. Przybyłek M. Applicability of Phenolic Acids as Effective Enhancers of Cocrystal Solubility of Methylxanthines / M. Przybyłek, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska, P. Cysewski // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 4. – C. 2186-2193.
242. Roca-Paixão L. Affinity prediction computations and mechanosynthesis of carbamazepine based cocrystals / L. Roca-Paixão, N. T. Correia, F. Affouard // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 45. – C. 6991-7001.
243. Perlovich G. L. Thermodynamic characteristics of cocrystal formation and melting points for rational design of pharmaceutical two-component systems / G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2015. – T. 17, № 37. – C. 7019-7028.
244. Gröls J. R. Mechanochemical co-crystallization: Insights and predictions / J. R. Gröls, B. Castro-Dominguez // *Computers & Chemical Engineering*. – 2021. – T. 153. – C. 107416.
245. Hao Y. Investigating Spatial Charge Descriptors for Prediction of Cocrystal Formation Using Machine Learning Algorithms / Y. Hao, Y. C. Hung, Y. Shimoyama // *Crystal Growth & Design*. – 2022. – T. 22, № 11. – C. 6608-6615.
246. Wang M. Similar but Not the Same: Difference in the Ability to Form Cocrystals between Nimesulide and the Pyridine Analogues / M. Wang, Y. Ma, P. Shi, S. Du, S. Wu, J. Gong // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 1. – C. 287-296.
247. Cappuccino C. How Many Cocrystals Are We Missing? Assessing Two Crystal Engineering Approaches to Pharmaceutical Cocrystal Screening / C. Cappuccino, D. Cusack, J. Flanagan, C. Harrison, C. Holohan, M. Lestari, G. Walsh, M. Lusi // *Crystal Growth & Design*. – 2022. – T. 22, № 2. – C. 1390-1397.

248. Thakur T. S. Crystal Structure Prediction of a Co-Crystal Using a Supramolecular Synthon Approach: 2-Methylbenzoic Acid-2-Amino-4-methylpyrimidine / T. S. Thakur, G. R. Desiraju // *Crystal Growth & Design*. – 2008. – T. 8, № 11. – C. 4031-4044.
249. Moragues-Bartolome A. M. Synthon preferences in cocrystals of cis-carboxamides:carboxylic acids / A. M. Moragues-Bartolome, W. Jones, A. J. Cruz-Cabeza // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 7. – C. 2552-2559.
250. Malamataris M. Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods / M. Malamataris, S. A. Ross, D. Douroumis, S. P. Velaga // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – T. 117. – C. 162-177.
251. Brittain H. G. Polymorphism in pharmaceutical solids / H. G. Brittain // *Drugs and the pharmaceutical sciences*. – 1999. – T. 95. – C. 183-226.
252. Lee A. Y. Crystal Polymorphism in Chemical Process Development / A. Y. Lee, D. Erdemir, A. S. Myerson // *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. – 2011. – T. 2, № Volume 2, 2011. – C. 259-280.
253. Allesø M. Solvent Diversity in Polymorph Screening / M. Allesø, F. van den Berg, C. Cornett, F. S. Jørgensen, B. Halling-Sørensen, H. L. de Diego, L. Hovgaard, J. Aaltonen, J. Rantanen // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – T. 97, № 6. – C. 2145-2159.
254. Basavoju S. Pharmaceutical Cocrystal and Salts of Norfloxacin / S. Basavoju, D. Boström, S. P. Velaga // *Crystal Growth & Design*. – 2006. – T. 6, № 12. – C. 2699-2708.
255. Duggirala N. K. Physical Stability Enhancement and Pharmacokinetics of a Lithium Ionic Cocrystal with Glucose / N. K. Duggirala, A. J. Smith, Ł. Wojtas, R. D. Shytle, M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 11. – C. 6135-6142.
256. Padrela L. Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals – A comprehensive review / L. Padrela, M. A. Rodrigues, A. Duarte, A. M. A. Dias, M. E. M. Braga, H. C. de Sousa // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – T. 131. – C. 22-78.
257. MacEachern L. Supercritical Carbon Dioxide for Pharmaceutical Co-Crystal Production / L. MacEachern, A. Kermanshahi-pour, M. Mirmehrabi // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 9. – C. 6226-6244.
258. Vaksler Y. A. Spectroscopic characterization of single co-crystal of mefenamic acid and nicotinamide using supercritical CO₂ / Y. A. Vaksler, D. Benedis, A. A. Dyshin, R. D. Oparin, N. T. Correia, F. Capet, S. V. Shishkina, M. G. Kiselev, A. Idrissi // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – T. 334. – C. 116117.
259. G. Liu, J. Li, S. Deng. Applications of Supercritical Anti-Solvent Process in Preparation of Solid Multicomponent Systems // *Pharmaceutics*. – 2021.

260. Takata N. Cocrystal Screening of Stanolone and Mestanolone Using Slurry Crystallization / N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada // *Crystal Growth & Design*. – 2008. – T. 8, № 8. – C. 3032-3037.
261. Bučar D.-K. Cocrystals of Caffeine and Hydroxybenzoic Acids Composed of Multiple Supramolecular Heterosynthons: Screening via Solution-Mediated Phase Transformation and Structural Characterization / D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray, G. G. Z. Zhang // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – T. 9, № 4. – C. 1932-1943.
262. Zhou Z. Identification of New Cocrystal Systems with Stoichiometric Diversity of Salicylic Acid Using Thermal Methods / Z. Zhou, H. M. Chan, H. H. Y. Sung, H. H. Y. Tong, Y. Zheng // *Pharmaceutical Research*. – 2016. – T. 33, № 4. – C. 1030-1039.
263. Kumar A. Hot stage microscopy and its applications in pharmaceutical characterization / A. Kumar, P. Singh, A. Nanda // *Applied Microscopy*. – 2020. – T. 50, № 1. – C. 12.
264. Hilfiker R. Approaches to Solid-Form Screening / R. Hilfiker, F. Blatter, M. Szelagiewicz, M. von Raumer // *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development* / Hilfiker R., von Raumer M. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2018. – Гл. 8 – C. 241-259.
265. Lee E. H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection / E. H. Lee // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – T. 9, № 4. – C. 163-175.
266. Sheikh A. Y. Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine-nicotinamide I / A. Y. Sheikh, S. A. Rahim, R. B. Hammond, K. J. Roberts // *CrystEngComm*. – 2009. – T. 11, № 3. – C. 501-509.
267. Lu E. A rapid thermal method for cocrystal screening / E. Lu, N. Rodríguez-Hornedo, R. Suryanarayanan // *CrystEngComm*. – 2008. – T. 10, № 6. – C. 665-668.
268. Ulrich J. Is Melt Crystallization a Green Technology? / J. Ulrich // *Crystal Growth & Design*. – 2004. – T. 4, № 5. – C. 879-880.
269. Michalchuk A. A. L. Tribochemistry, mechanical alloying, mechanochemistry: what is in a name? / A. A. L. Michalchuk, E. V. Boldyreva, A. M. Belenguer, F. Emmerling, V. V. Boldyrev // *Frontiers in chemistry*. – 2021. – T. 9. – C. 685789.
270. Halasz I. Real-Time In Situ Powder X-ray Diffraction Monitoring of Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystals / I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil, T. Frišić // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – T. 52, № 44. – C. 11538-11541.
271. Surov A. O. Three Polymorphic Forms of Ciprofloxacin Maleate: Formation Pathways, Crystal Structures, Calculations, and Thermodynamic Stability Aspects / A. O. Surov, A. V.

- Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 11. – C. 6556-6567.
272. Fischer F. Impact Is Important—Systematic Investigation of the Influence of Milling Balls in Mechanochemical Reactions / F. Fischer, N. Fendel, S. Greiser, K. Rademann, F. Emmerling // *Organic Process Research & Development*. – 2017. – T. 21, № 4. – C. 655-659.
273. Trzeciak K. Mechanochemical Transformations of Pharmaceutical Cocrystals: Polymorphs and Coformer Exchange / K. Trzeciak, M. K. Dudek, M. J. Potrzebowski // *Chemistry – A European Journal*. – 2024. – T. 30, № 71. – C. e202402683.
274. Etter M. C. The use of cocrystallization as a method of studying hydrogen bond preferences of 2-aminopyrimidine / M. C. Etter, D. A. Adsmond // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1990.10.1039/C39900000589 № 8. – C. 589-591.
275. Etter M. C. Self-organization of adenine and thymine in the solid state / M. C. Etter, S. M. Reutzel, C. G. Choo // *Journal of the American Chemical Society*. – 1993. – T. 115, № 10. – C. 4411-4412.
276. Caira M. R. Selective formation of hydrogen bonded cocrystals between a sulfonamide and aromatic carboxylic acids in the solid state / M. R. Caira, L. R. Nassimbeni, A. F. Wildervanck // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1995.10.1039/P29950002213 № 12. – C. 2213-2216.
277. Hoogsteen K. The crystal and molecular structure of a hydrogen-bonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine / K. Hoogsteen // *Acta Crystallographica*. – 1963. – T. 16, № 9. – C. 907-916.
278. Shan N. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics / N. Shan, F. Toda, W. Jones // *Chemical Communications*. – 2002.10.1039/B207369M № 20. – C. 2372-2373.
279. Trask A. V. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation / A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones // *Chemical Communications*. – 2004.10.1039/B400978A № 7. – C. 890-891.
280. Lien Nguyen K. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation / K. Lien Nguyen, T. Frišćić, G. M. Day, L. F. Gladden, W. Jones // *Nature Materials*. – 2007. – T. 6, № 3. – C. 206-209.
281. Myz S. A. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding / S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, K. Fucke, A. P. Fedotov, E. V. Boldyreva, V. V. Boldyrev, N. I. Kuleshova // *Mendeleev Communications*. – 2009. – T. 19, № 5. – C. 272-274.
282. Childs S. L. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids / S. L. Childs, K. I. Hardcastle // *Crystal Growth & Design*. – 2007. – T. 7, № 7. – C. 1291-1304.

283. Childs S. L. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine / S. L. Childs, N. Rodríguez-Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland, R. Shipplett, B. C. Stahly // *CrystEngComm*. – 2008. – T. 10, № 7. – C. 856-864.
284. Karki S. Control and interconversion of cocrystal stoichiometry in grinding: stepwise mechanism for the formation of a hydrogen-bonded cocrystal / S. Karki, T. Friščić, W. Jones // *CrystEngComm*. – 2009. – T. 11, № 3. – C. 470-481.
285. Sanphui P. Cocrystals of Hydrochlorothiazide: Solubility and Diffusion/Permeability Enhancements through Drug–Coformer Interactions / P. Sanphui, V. K. Devi, D. Clara, N. Malviya, S. Ganguly, G. R. Desiraju // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – T. 12, № 5. – C. 1615-1622.
286. Nechipadappu S. K. Pharmaceutical Co-Crystal of Flufenamic Acid: Synthesis and Characterization of Two Novel Drug-Drug Co-Crystal / S. K. Nechipadappu, V. Tekuri, D. R. Trivedi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – T. 106, № 5. – C. 1384-1390.
287. Aljohani M. A Comprehensive Cocrystal Screening Study of Chlorothiazide / M. Aljohani, A. R. Pallipurath, P. McArdle, A. Erxleben // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 10. – C. 5223-5232.
288. H. Q. A sustainable and smart fungicide release platform through cocrystal nanocapsules for improved utilization rate and environmental safety / H. Qu, S. Wu, J. Gong // *Chemical Engineering Journal*. – 2023. – T. 473. – C. 145284.
289. Xiao Y. Enhancing adsorption capacity and herbicidal efficacy of 2,4-D through supramolecular self-assembly: Insights from cocrystal engineering to solution chemistry / Y. Xiao, C. Wu, P. Cui, X. Luo, L. Zhou, Q. Yin // *Chemical Engineering Journal*. – 2023. – T. 469. – C. 143757.
290. Liu Y. High-density HNIW/TNT cocrystal synthesized using a green chemical method / Y. Liu, C. An, J. Luo, J. Wang // *Structural Science*. – 2018. – T. 74, № 4. – C. 385-393.
291. Huang Y. Green Grinding-Coassembly Engineering toward Intrinsically Luminescent Tetracene in Cocrystals / Y. Huang, Q. Gong, J. Ge, P. Tang, F. Yu, L. Xiao, Z. Wang, H. Sun, J. Yu, D.-S. Li, Q. Xiong, Q. Zhang // *ACS Nano*. – 2020. – T. 14, № 11. – C. 15962-15972.
292. Liu Y. Piezochromic Luminescence of Donor–Acceptor Cocrystals: Distinct Responses to Anisotropic Grinding and Isotropic Compression / Y. Liu, Q. Zeng, B. Zou, Y. Liu, B. Xu, W. Tian // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – T. 57, № 48. – C. 15670-15674.
293. Michalchuk A. A. L. Ball-free mechanochemistry: in situ real-time monitoring of pharmaceutical co-crystal formation by resonant acoustic mixing / A. A. L. Michalchuk, K. S. Hope, S. R. Kennedy, M. V. Blanco, E. V. Boldyreva, C. R. Pulham // *Chemical Communications*. – 2018. – T. 54, № 32. – C. 4033-4036.

294. Fischer F. Polymorphism of Mechanochemically Synthesized Cocrystals: A Case Study / F. Fischer, A. Heidrich, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 3. – C. 1701-1707.
295. Friščić T. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome / T. Friščić, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, W. Jones // *CrystEngComm*. – 2009. – T. 11, № 3. – C. 418-426.
296. Arenas-García J. I. Modification of the Supramolecular Hydrogen-Bonding Patterns of Acetazolamide in the Presence of Different Cocrystal Formers: 3:1, 2:1, 1:1, and 1:2 Cocrystals from Screening with the Structural Isomers of Hydroxybenzoic Acids, Aminobenzoic Acids, Hydroxybenzamides, Aminobenzamides, Nicotinic Acids, Nicotinamides, and 2,3-Dihydroxybenzoic Acids / J. I. Arenas-García, D. Herrera-Ruiz, K. Mondragón-Vásquez, H. Morales-Rojas, H. Höpfl // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 2. – C. 811-824.
297. Hasa D. Mechanochemical Synthesis of Multicomponent Crystals: One Liquid for One Polymorph? A Myth to Dispel / D. Hasa, E. Miniussi, W. Jones // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 8. – C. 4582-4588.
298. Bysouth S. R. Cocrystallization via planetary milling: Enhancing throughput of solid-state screening methods / S. R. Bysouth, J. A. Bis, D. Igo // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – T. 411, № 1. – C. 169-171.
299. Michalchuk A. A. L. The effect of ball mass on the mechanochemical transformation of a single-component organic system: anhydrous caffeine / A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, E. V. Boldyreva // *Journal of Materials Science*. – 2018. – T. 53, № 19. – C. 13380-13389.
300. Jayasankar A. Cocrystal Formation during Cogrounding and Storage is Mediated by Amorphous Phase / A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, N. Rodríguez-Hornedo // *Pharmaceutical Research*. – 2006. – T. 23, № 10. – C. 2381-2392.
301. Michalchuk A. A. L. Ball size or ball mass – what matters in organic mechanochemical synthesis? / A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, E. V. Boldyreva // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 2174-2179.
302. Kulla H. Tuning the Apparent Stability of Polymorphic Cocrystals through Mechanochemistry / H. Kulla, C. Becker, A. A. L. Michalchuk, K. Linberg, B. Paulus, F. Emmerling // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 12. – C. 7271-7279.
303. Germann L. S. Profound effect of the milling assembly on polymorphism in mechanochemical cocrystallization / L. S. Germann, M. Arhangelskis, R. Stein, M. Etter, R. E. Dinnebier, T. Friščić // – 2020.10.26434/chemrxiv.11829414.

304. Zheltikova D. To touch or not to touch? Fingerprint-assisted grinding of carbamazepine form III / D. Zheltikova, E. Losev, E. Boldyreva // *CrystEngComm*. – 2023. – T. 25, № 34. – C. 4879-4888.
305. Gajda M. Tuning the cocrystal yield in matrix-assisted cocrystallisation via hot melt extrusion: A case of theophylline-nicotinamide cocrystal / M. Gajda, K. P. Nartowski, J. Pluta, B. Karolewicz // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – T. 569. – C. 118579.
306. Zhou H. Improving chemical stability of resveratrol in hot melt extrusion based on formation of eutectic with nicotinamide / H. Zhou, Y. Wang, S. Li, M. Lu // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – T. 607. – C. 121042.
307. Panzade P. S. Hot Melt Extrusion: an Emerging Green Technique for the Synthesis of High-Quality Pharmaceutical Cocrystals / P. S. Panzade, G. R. Shendarkar, D. A. Kulkarni // *Journal of Pharmaceutical Innovation*. – 2022. – T. 17, № 2. – C. 283-293.
308. Liu H. Feasibility of thermal methods on screening, characterization and physicochemical evaluation of pharmaceutical cocrystals / H. Liu, H. H. Y. Tong, Z. Zhou // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2022. – T. 147, № 23. – C. 12947-12963.
309. Holanda B. B. C. Thermal studies, degradation kinetic, equilibrium solubility, DFT, MIR, and XRPD analyses of a new cocrystal of gemfibrozil and isonicotinamide / B. B. C. Holanda, R. T. Alarcon, C. Gaglieri, A. R. de Souza, R. A. E. Castro, P. C. P. Rosa, D. J. A. Tangerino, G. Bannach // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2019. – T. 136, № 5. – C. 2049-2062.
310. Fujita M. Thermal and evolved gas analyses on Michael addition oligomers of acrylic acid / M. Fujita, Y.-i. Izato, A. Miyake // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2022. – T. 147, № 2. – C. 1825-1833.
311. McArdle P. Sublimation – a green route to new solid-state forms / P. McArdle, A. Erxleben // *CrystEngComm*. – 2021. – T. 23, № 35. – C. 5965-5975.
312. O'Malley C. Salts, Binary and Ternary Cocrystals of Pyrimethamine: Mechanosynthesis, Solution Crystallization, and Crystallization from the Gas Phase / C. O'Malley, C. Bouchet, G. Manyara, N. Walsh, P. McArdle, A. Erxleben // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 1. – C. 314-324.
313. Ye X. 1D versus 2D cocrystals growth via microspacing in-air sublimation / X. Ye, Y. Liu, Q. Guo, Q. Han, C. Ge, S. Cui, L. Zhang, X. Tao // *Nature Communications*. – 2019. – T. 10, № 1. – C. 761.
314. Carstens T. Cocrystals: Solution, Mechanochemistry, and Sublimation / T. Carstens, D. A. Haynes, V. J. Smith // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 2. – C. 1139-1149.

315. O'Malley C. Unprecedented morphology control of gas phase cocrystal growth using multi zone heating and tailor made additives / C. O'Malley, A. Erxleben, S. Kellehan, P. McArdle // *Chemical Communications*. – 2020. – T. 56, № 42. – C. 5657-5660.
316. Alsirawan M. H. D. B. Mechanistic Understanding of Competitive Destabilization of Carbamazepine Cocrystals under Solvent Free Conditions / M. H. D. B. Alsirawan, X. Lai, R. Prohens, V. R. Vangala, P. Shelley, T. J. Bannan, D. O. Topping, A. Paradkar // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 9. – C. 6024-6029.
317. Alsirawan M. H. D. B. Solid-State Competitive Destabilization of Caffeine Malonic Acid Cocrystal: Mechanistic and Kinetic Investigations / M. H. D. B. Alsirawan, X. Lai, R. Prohens, V. R. Vangala, S. K. Pagire, P. Shelley, T. J. Bannan, D. O. Topping, A. Paradkar // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 12. – C. 7598-7605.
318. Volkwyn A. L. Crystallization of Organic Salts and Co-crystals by Sublimation: The Effect of Experimental Conditions / A. L. Volkwyn, D. A. Haynes // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – T. 23, № 11. – C. 8212-8220.
319. Szell P. M. J. Cosublimation: A Rapid Route Toward Otherwise Inaccessible Halogen-Bonded Architectures / P. M. J. Szell, S. A. Gabriel, E. Caron-Poulin, O. Jeannin, M. Fourmigué, D. L. Bryce // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 10. – C. 6227-6238.
320. Lombard J. Assessment of Co-sublimation for the Formation of Multicomponent Crystals / J. Lombard, D. A. Haynes, T. le Roex // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 12. – C. 7840-7849.
321. Li H. Efficient Screening of Pharmaceutical Cocrystals by Microspacing In-Air Sublimation / H. Li, L. Wang, X. Ye, C. Yao, S. Song, Y. Qu, J. Jiang, H. Wang, P. Han, Y. Liu, X. Tao // *Journal of the American Chemical Society*. – 2024. – T. 146, № 17. – C. 11592-11598.
322. Lombard J. Crystallisation of organic salts by sublimation: salt formation from the gas phase / J. Lombard, V. J. Smith, T. le Roex, D. A. Haynes // *CrystEngComm*. – 2020. – T. 22, № 45. – C. 7826-7831.
323. Rajesh Goud N. Modulating the solubility of sulfacetamide by means of cocrystals / N. Rajesh Goud, R. A. Khan, A. Nangia // *CrystEngComm*. – 2014. – T. 16, № 26. – C. 5859-5869.
324. Zhou F. Structure determination and in vitro/vivo study on carbamazepine-naringenin (1:1) cocrystal / F. Zhou, J. Zhou, H. Zhang, H. H. Y. Tong, J. Nie, L. Li, Y. Zhang, J. Du, A. Ma, X. Yang, Z. Zhou // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2019. – T. 54. – C. 101244.
325. Segalina A. Cocrystals of Nitrofurantoin: How Coformers Can Modify Its Solubility and Permeability Across Intestinal Cell Monolayers / A. Segalina, B. Pavan, V. Ferretti, F. Spizzo,

- G. Botti, A. Bianchi, M. Pastore, A. Dalpiaz // *Crystal Growth & Design*. – 2022. – T. 22, № 5. – C. 3090-3106.
326. Meng L. Pirfenidone–flavonoid cocrystals with reduced solubility and dissolution rate / L. Meng, D. Li, Y. Zhu, J. Wang, Z. Deng, H. Zhang // *CrystEngComm*. – 2023. – T. 25, № 36. – C. 5133-5140.
327. Hang G.-Y. Designing and property prediction of a novel three-component CL-20/HMX/TNAD energetic cocrystal explosive by MD method / G.-Y. Hang, T. Wang, C. Lu, J.-T. Wang, W.-L. Yu, H.-M. Shen // *Journal of Molecular Modeling*. – 2023. – T. 29, № 3. – C. 78.
328. Yu Z. Prediction of ADN/ANF cocrystal and its theoretical properties / Z. Yu, H. Xu, Z. Zhuang, W. Peng, L. Zhou, P. Zhang, H. Chen, J. He, X. Zhang // *Journal of Molecular Modeling*. – 2024. – T. 31, № 1. – C. 15.
329. Cadden J. Cocrystal Formulations: Evaluation of the Impact of Excipients on Dissolution by Molecular Simulation and Experimental Approaches / J. Cadden, K. M. Gupta, P. Kanaujia, S. J. Coles, S. Aitipamula // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 2. – C. 1006-1018.
330. Perlovich G. L. Design of two-component molecular crystals with defined melting points / G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2023. – T. 25, № 8. – C. 1202-1206.
331. Loschen C. Solubility prediction, solvate and cocrystal screening as tools for rational crystal engineering / C. Loschen, A. Klamt // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2015. – T. 67, № 6. – C. 803-811.
332. Rama Krishna G. Prediction of Solid State Properties of Cocrystals Using Artificial Neural Network Modeling / G. Rama Krishna, M. Ukrainczyk, J. Zeglinski, Å. C. Rasmuson // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 1. – C. 133-144.
333. Gamidi R. K. Analysis and Artificial Neural Network Prediction of Melting Properties and Ideal Mole fraction Solubility of Cocrystals / R. K. Gamidi, Å. C. Rasmuson // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 9. – C. 5745-5759.
334. Yue H. Neural Network Prediction Model of Cocrystal Melting Temperature Based on Molecular Descriptors and Graphs / H. Yue, J. Wang, M. Lu // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – T. 23, № 4. – C. 2540-2549.
335. Llinàs A. Solubility Challenge: Can You Predict Solubilities of 32 Molecules Using a Database of 100 Reliable Measurements? / A. Llinàs, R. C. Glen, J. M. Goodman // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2008. – T. 48, № 7. – C. 1289-1303.
336. Hopfinger A. J. Findings of the Challenge To Predict Aqueous Solubility / A. J. Hopfinger, E. X. Esposito, A. Llinàs, R. C. Glen, J. M. Goodman // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2009. – T. 49, № 1. – C. 1-5.

337. Alhalaweh A. pH-Dependent Solubility of Indomethacin–Saccharin and Carbamazepine–Saccharin Cocrystals in Aqueous Media / A. Alhalaweh, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo, S. P. Velaga // *Molecular Pharmaceutics*. – 2012. – Т. 9, № 9. – С. 2605-2612.
338. Zhang S.-W. Formation Enthalpies and Polymorphs of Nicotinamide–R-Mandelic Acid Co-Crystals / S.-W. Zhang, I. A. Guzei, M. M. de Villiers, L. Yu, J. F. Krzyzaniak // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – Т. 12, № 8. – С. 4090-4097.
339. Zhang S.-W. Cocrystals of Nicotinamide and (R)-Mandelic Acid in Many Ratios with Anomalous Formation Properties / S.-W. Zhang, M. T. Harasimowicz, M. M. de Villiers, L. Yu // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – Т. 135, № 50. – С. 18981-18989.
340. Oliveira M. A. Relative Enthalpy of Formation for Co-Crystals of Small Organic Molecules / M. A. Oliveira, M. L. Peterson, R. J. Davey // *Crystal Growth & Design*. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 449-457.
341. Zhang S. Thermodynamics and Crystallization of the Theophylline–Glutaric Acid Cocrystal / S. Zhang, Å. C. Rasmuson // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 1153-1161.
342. Zhao L. From discovery to scale-up: α -lipoic acid:nicotinamide co-crystals in a continuous oscillatory baffled crystalliser / L. Zhao, V. Raval, N. E. B. Briggs, R. M. Bhardwaj, T. McGlone, I. D. H. Oswald, A. J. Florence // *CrystEngComm*. – 2014. – Т. 16, № 26. – С. 5769-5780.
343. Lin Y. Preparation, Characterization, and Evaluation of Dipfluzine–Benzoic Acid Co-crystals with Improved Physicochemical Properties / Y. Lin, H. Yang, C. Yang, J. Wang // *Pharmaceutical Research*. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 566-578.
344. Acebedo-Martínez F. J. Enhanced NSAIDs Solubility in Drug-Drug Formulations with Ciprofloxacin / F. J. Acebedo-Martínez, A. Domínguez-Martín, C. Alarcón-Payer, A. Sevillano-Páez, C. Verdugo-Escamilla, J. M. González-Pérez, F. Martínez-Checa, D. Choquesillo-Lazarte // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Т. 24, № 4.
345. Surov A. O. New Pharmaceutical Cocrystal Forms of Flurbiprofen: Structural, Physicochemical, and Thermodynamic Characterization / A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, D. E. Boycov, O. V. Magdysyuk, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – Т. 19, № 10. – С. 5751-5761.
346. Патент 2497804. Российская Федерация, МПК C07C229/60, C07C235/60. Сокристаллическая форма 2-гидроксибензамида с 4-аминобензойной кислотой: № 2012118010/04; заявл. 02.05.2012, опубл. 10.11.2013 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. П. Воронин. – 11 с.
347. Патент 2539350. Российская Федерация, МПК C07C235/60, C07C65/10, A61K31/166, A61K31/60, A61P29/00. Сокристаллическая форма 2-гидроксибензамида с

- салициловой кислотой: № 2013157471/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 20.01.2015 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. П. Воронин. – 11 с.
348. Патент 2536484. Российская федерация, МПК C07D213/55, C07D213/56, C07D473/04, A61K31/44, A61P29/00. Сокристаллическая форма нифлумовой кислоты с изоникотинамидом или кофеином: № 2013157473/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 27.12.2014 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. П. Воронин. – 14 с.
349. Manin A. N. Crystal Structures, Thermal Analysis, and Dissolution Behavior of New Solid Forms of the Antiviral Drug Arbidol with Dicarboxylic Acids / A. N. Manin, A. O. Surov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystals*. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 650-669.
350. Perlovich G. L. Pharmaceutical multi-component crystals: improving the efficacy of anti-tuberculous agents / G. L. Perlovich, A. O. Surov, A. N. Manin // *Multi-Component Crystals* / Edward T., Julio Z. – Berlin, Boston: De Gruyter, 2017. – Гл. 2 – С. 32-59.
351. Surov A. O. Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids / A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. A. Simagina, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Т. 77. – С. 112-121.
352. Reddy J. S. Fluoroquinolone salts with carboxylic acids / J. S. Reddy, S. V. Ganesh, R. Nagalapalli, R. Dandela, K. A. Solomon, K. A. Kumar, N. R. Goud, A. Nangia // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – Т. 100, № 8. – С. 3160-3176.
353. Патент 2706351. Российская Федерация, МПК C07D401/04, A61K31/496. Гидрат соли ципрофлоксацина с 4-аминобензойной кислотой: № 2019114849: заявл. 21.12.2019: опубл. 18.11.2019 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, А. О. Суров, А. П. Воронин, Н. А. Васильев. – 13 с.
354. Bongomin F. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision / F. Bongomin, S. Gago, R. O. Oladele, D. W. Denning // *Journal of Fungi*. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 57.
355. Brown G. D. Hidden Killers: Human Fungal Infections / G. D. Brown, D. W. Denning, N. A. R. Gow, S. M. Levitz, M. G. Netea, T. C. White // *Science Translational Medicine*. – 2012. – Т. 4, № 165. – С. 165rv13-165rv13.
356. Roemer T. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches / T. Roemer, D. J. Krysan // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2014. – Т. 4, № 5.
357. Shafiei M. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action / M. Shafiei, L. Peyton, M. Hashemzadeh, A. Foroumadi // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Т. 104. – С. 104240.

358. Yang W. Drug delivery strategies for improved azole antifungal action / W. Yang, N. P. Wiederhold, R. O. Williams Iii // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2008. – T. 5, № 11. – C. 1199-1216.
359. Drozd K. V. Pharmaceutical Multicomponent Crystals of Antifungal Drugs with Improved Dissolution Performance / K. V. Drozd, A. N. Manin, D. E. Boycov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 12. – C. 7285-7297.
360. Tsutsumi S. Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties / S. Tsutsumi, M. Iida, N. Tada, T. Kojima, Y. Ikeda, T. Moriwaki, K. Higashi, K. Moribe, K. Yamamoto // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – T. 421, № 2. – C. 230-236.
361. Al-Badr A. A. Miconazole Nitrate: Comprehensive Profile / A. A. Al-Badr // *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* / Brittain H. G. Academic Press, 2005. – – C. 3-65.
362. Yan Z. The efficacy and safety of miconazole nitrate mucoadhesive tablets versus itraconazole capsules in the treatment of oral candidiasis: An open-label, randomized, multicenter trial / Z. Yan, X. Liu, Y. Liu, Y. Han, M. Lin, W. Wang, X. Guan, S. Zhu, H. Zhang, Q. Wang // *PLoS One*. – 2016. – T. 11, № 12. – C. e0167880.
363. Drozd K. V. A combined experimental and theoretical study of miconazole salts and cocrystals: crystal structures, DFT computations, formation thermodynamics and solubility improvement / K. V. Drozd, A. N. Manin, A. P. Voronin, D. E. Boycov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2021. – T. 23, № 21. – C. 12456-12470.
364. Drozd K. V. Simultaneous Improvement of Dissolution Behavior and Oral Bioavailability of Antifungal Miconazole via Cocrystal and Salt Formation / K. V. Drozd, A. N. Manin, D. E. Boycov, G. L. Perlovich // *Pharmaceutics*. – 2022. – T. 14, № 5. – C. 1107.
365. Loscalzo J. Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology / J. Loscalzo, I. Kohane, A. L. Barabasi // *Molecular Systems Biology*. – 2007. – T. 3, № 1. – C. 124.
366. van Hasselt J. G. C. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations / J. G. C. van Hasselt, R. Iyengar // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – T. 59, № Volume 59, 2019. – C. 21-40.
367. Kim D.-W. Pharmaceutical application and development of fixed-dose combination: dosage form review / D.-W. Kim, K. Y. Weon // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2021. – T. 51, № 5. – C. 555-570.
368. Chan E. W. L. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus / E. W. L. Chan, Z. Y. Yee, I. Raja, J. K. Y. Yap // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2017. – Т. 10. – С. 70-74.
369. Miranda H. F. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain / H. F. Miranda, M. M. Puig, J. C. Prieto, G. Pinardi // Pain. – 2006. – Т. 121, № 1. – С. 22-28.
370. Ma Y. Synergistic Antinociceptive Effects of Indomethacin–Pregabalin and Meloxicam–Pregabalin in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain / Y. Ma, W. Liu, L. Liang, J. Ye, C. Huang, T. Zhuang, G. Zhang // Biomedicines. – 2022. – Т. 10, № 6. – С. 1413.
371. Irie T. Synergistic antitumor effects of celecoxib with 5-fluorouracil depend on IFN- γ / T. Irie, M. Tsujii, S. Tsuji, T. Yoshio, S. Ishii, S. Shinzaki, S. Egawa, Y. Kakiuchi, T. Nishida, M. Yasumaru, H. Iijima, H. Murata, T. Takehara, S. Kawano, N. Hayashi // International Journal of Cancer. – 2007. – Т. 121, № 4. – С. 878-883.
372. Endo H. Ibuprofen enhances the anticancer activity of cisplatin in lung cancer cells by inhibiting the heat shock protein 70 / H. Endo, M. Yano, Y. Okumura, H. Kido // Cell Death & Disease. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. e1027-e1027.
373. de Rocha L. F. Synergistic effect of ibuprofen with itraconazole and fluconazole against Cryptococcus neoformans / L. F. d. Rocha, B. Pippi, A. M. Fuentefria, A. Mezzari // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Т. 56. – С. e18599.
374. S. C.-d.-O. Ibuprofen Potentiates the *In Vivo* Antifungal Activity of Fluconazole against Candida albicans Murine Infection / S. Costa-de-Oliveira, I. M. Miranda, A. Silva-Dias, A. P. Silva, A. G. Rodrigues, C. Pina-Vaz // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2015. – Т. 59, № 7. – С. 4289-4292.
375. Wang X. Drug-drug cocrystals: Opportunities and challenges / X. Wang, S. Du, R. Zhang, X. Jia, T. Yang, X. Zhang // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 307-317.
376. Патент 2510392. Российская Федерация, МПК C07C317/32, A61K31/167, A61P35/00. Сокристаллическая форма бикалутамида: № 2012155914/04: заявл. 21.12.2012; опубл. 27.03.2014 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. М. Рыжаков. – 11 с.
377. Surov A. O. Cocrystals of the antiandrogenic drug bicalutamide: screening, crystal structures, formation thermodynamics and lattice energies / A. O. Surov, K. A. Solanko, A. D. Bond, A. Bauer-Brandl, G. L. Perlovich // CrystEngComm. – 2016. – Т. 18, № 25. – С. 4818-4829.
378. Song J.-X. Lenalidomide–Gallic Acid Cocrystals with Constant High Solubility / J.-X. Song, J.-M. Chen, T.-B. Lu // Crystal Growth & Design. – 2015. – Т. 15, № 10. – С. 4869-4875.

379. Surov A. O. Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal and Diclofenac with Theophylline / A. O. Surov, A. P. Voronin, A. N. Manin, N. G. Manin, L. G. Kuzmina, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecular Pharmaceutics*. – 2014. – Т. 11, № 10. – С. 3707-3715.
380. Патент 2542100. Российская Федерация, МПК C07D473/02, C07C65/05, C07C65/34, C07C229/42. Сокристаллическая форма теофиллина с дифлунисалом или диклофенаком: № 2013157469/04: заявл. 24.12.2013, опубл. 20.02.2015 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. О. Суров, А. П. Воронин. – 15 с.
381. Патент 2617849. Российская Федерация, МПК C07C65/105, C07D213/86, A61K31/192, A61K31/4409, A61P29/00, A61P31/04, A61P 31/06. Сокристаллическая форма дифлунисала: № 2016121621: заявл. 31.05.2016, опубл. 28.04.2017 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, К. В. Дрозд. – 13 с.
382. Патент 251572. Российская Федерация, МПК C07C59/84, C07D241/24, A61K31/192, A61K31/4965, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/06. Сокристаллическая форма фенбуфена: № 2012155912/04: заявл. 21.12.2012, опубл. 27.06.2014 / Г. Л. Перлович, А. Н. Манин, Н. Г. Манин, А. П. Воронин. – 11 с.
383. Drozd K. V. Two Novel Drug–Drug Cocrystals of Antifungal Clotrimazole with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs / K. V. Drozd, D. E. Boycov, A. N. Manin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2023. – Т. 23, № 9. – С. 6597-6608.
384. Indulkar A. S. pH-Dependent Liquid–Liquid Phase Separation of Highly Supersaturated Solutions of Weakly Basic Drugs / A. S. Indulkar, K. J. Box, R. Taylor, R. Ruiz, L. S. Taylor // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – Т. 12, № 7. – С. 2365-2377.
385. Blokhina S. Experimental solubility of clotrimazole and some thermodynamic aspects of dissolution in different solvents / S. Blokhina, A. Sharapova, M. Ol'khovich, G. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2019. – Т. 682. – С. 178431.
386. Kuminek G. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5 / G. Kuminek, F. Cao, A. Bahia de Oliveira da Rocha, S. Gonçalves Cardoso, N. Rodríguez-Hornedo // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Т. 101. – С. 143-166.
387. Jivani S. G. Mechanism of decarboxylation of p-aminosalicylic acid / S. G. Jivani, V. J. Stella // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1985. – Т. 74, № 12. – С. 1274-1282.
388. Drozd K. V. Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening, crystal structures, thermochemical and solubility studies / K. V. Drozd, A. N. Manin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Т. 99. – С. 228-239.
389. Manin A. N. Influence of Secondary Interactions on the Structure, Sublimation Thermodynamics, and Solubility of Salicylate:4-Hydroxybenzamide Cocrystals. Combined Experimental and Theoretical Study / A. N. Manin, A. P. Voronin, A. V. Shishkina, M. V.

- Vener, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *The Journal of Physical Chemistry B.* – 2015. – T. 119, № 33. – C. 10466-10477.
390. Drozd K. V. Novel drug–drug cocrystals of carbamazepine with para-aminosalicylic acid: screening, crystal structures and comparative study of carbamazepine cocrystal formation thermodynamics / K. V. Drozd, A. N. Manin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm.* – 2017. – T. 19, № 30. – C. 4273-4286.
391. Keramatnia F. Thermodynamic Solubility Profile of Carbamazepine–Cinnamic Acid Cocrystal at Different pH / F. Keramatnia, A. Shayanfar, A. Jouyban // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – T. 104, № 8. – C. 2559-2565.
392. Karki S. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding / S. Karki, T. Frišćić, W. Jones, W. D. S. Motherwell // *Molecular Pharmaceutics.* – 2007. – T. 4, № 3. – C. 347-354.
393. Berry D. J. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients / D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg, R. W. Harrington, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R. Storey, W. Jones, T. Frišćić, N. Blagden // *Crystal Growth & Design.* – 2008. – T. 8, № 5. – C. 1697-1712.
394. Padrela L. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology / L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, H. A. Matos, E. G. de Azevedo // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2009. – T. 38, № 1. – C. 9-17.
395. Przybyłek M. Application of Multivariate Adaptive Regression Splines (MARSplines) Methodology for Screening of Dicarboxylic Acid Cocrystal Using 1D and 2D Molecular Descriptors / M. Przybyłek, T. Jeliński, J. Słabuszewska, D. Ziółkowska, K. Mroczyńska, P. Cysewski // *Crystal Growth & Design.* – 2019. – T. 19, № 7. – C. 3876-3887.
396. Wang D. Machine-Learning-Guided Cocrystal Prediction Based on Large Data Base / D. Wang, Z. Yang, B. Zhu, X. Mei, X. Luo // *Crystal Growth & Design.* – 2020. – T. 20, № 10. – C. 6610-6621.
397. Heng T. Progress in Research on Artificial Intelligence Applied to Polymorphism and Cocrystal Prediction / T. Heng, D. Yang, R. Wang, L. Zhang, Y. Lu, G. Du // *ACS Omega.* – 2021. – T. 6, № 24. – C. 15543-15550.
398. Fornari F. Chemometric-assisted cocrystallization: supervised pattern recognition for predicting the formation of new functional cocrystals / F. Fornari, F. Montisci, F. Bianchi, M. Cocchi, C. Carraro, F. Cavaliere, P. Cozzini, F. Peccati, P. P. Mazzeo, N. Riboni, M. Careri, A. Bacchi // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems.* – 2022. – T. 226. – C. 104580.
399. Jiang Y. Coupling complementary strategy to flexible graph neural network for quick discovery of coformer in diverse co-crystal materials / Y. Jiang, Z. Yang, J. Guo, H. Li, Y. Liu, Y. Guo, M. Li, X. Pu // *Nature Communications.* – 2021. – T. 12, № 1. – C. 5950.

400. Manin A. N. Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic acid derivatives: A comparative study of thermal and solution-based methods / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, N. G. Manin, A. Bauer-Brandl, G. L. Perlovich // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – T. 65. – C. 56-64.
401. Chakravarty S. Drug-Protein Interactions: Refined Structures of Three Sulfonamide Drug Complexes of Human Carbonic Anhydrase I Enzyme / S. Chakravarty, K. K. Kannan // *Journal of Molecular Biology*. – 1994. – T. 243, № 2. – C. 298-309.
402. Nair S. K. Unexpected Binding Mode of the Sulfonamide Fluorophore 5-Dimethylamino-1-naphthalene Sulfonamide to Human Carbonic Anhydrase II: Implications for the Development of a Zinc Biosensor* / S. K. Nair, D. Elbaum, D. W. Christianson // *Journal of Biological Chemistry*. – 1996. – T. 271, № 2. – C. 1003-1007.
403. Thurtell M. J. Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Recognition, Treatment, and Ongoing Management / M. J. Thurtell, M. Wall // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2013. – T. 15, № 1. – C. 1-12.
404. Lindenberg M. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J. B. Dressman // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2004. – T. 58, № 2. – C. 265-278.
405. Kasim N. A. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification / N. A. Kasim, M. Whitehouse, C. Ramachandran, M. Bermejo, H. Lennernäs, A. S. Hussain, H. E. Junginger, S. A. Stavchansky, K. K. Midha, V. P. Shah, G. L. Amidon // *Molecular Pharmaceutics*. – 2004. – T. 1, № 1. – C. 85-96.
406. Verma P. Development, in vitro and in vivo characterization of Eudragit RL 100 nanoparticles for improved ocular bioavailability of acetazolamide / P. Verma, R. N. Gupta, A. K. Jha, R. Pandey // *Drug Delivery*. – 2013. – T. 20, № 7. – C. 269-276.
407. Haznedar S. Preparation and in vitro evaluation of Eudragit microspheres containing acetazolamide / S. Haznedar, B. Dortunç // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2004. – T. 269, № 1. – C. 131-140.
408. El-Gazayerly O. N. Preparation and evaluation of acetazolamide liposomes as an ocular delivery system / O. N. El-Gazayerly, A. H. Hikal // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1997. – T. 158, № 2. – C. 121-127.
409. Granero G. E. Synthesis, characterization and in vitro release studies of a new acetazolamide-HP- β -CD-TEA inclusion complex / G. E. Granero, M. M. Maitre, C. Garnero, M. R. Longhi // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 43, № 3. – C. 464-470.
410. Di Martino P. The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour / P. Di Martino, M. Scoppa, E. Joiris, G. F. Palmieri, C.

- Andres, Y. Pourcelot, S. Martelli // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – T. 213, № 1. – C. 209-221.
411. Arenas-García J. I. Co-Crystals of Active Pharmaceutical Ingredients - Acetazolamide / J. I. Arenas-García, D. Herrera-Ruiz, K. Mondragón-Vásquez, H. Morales-Rojas, H. Höpfl // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 8. – C. 3732-3742.
412. Arenas-García J. I. Interrelation of the dissolution behavior and solid-state features of acetazolamide cocrystals / J. I. Arenas-García, D. Herrera-Ruiz, H. Morales-Rojas, H. Höpfl // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – T. 96. – C. 299-308.
413. Fischer F. Evaluation of the formation pathways of cocrystal polymorphs in liquid-assisted syntheses / F. Fischer, G. Scholz, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling // *CrystEngComm*. – 2014. – T. 16, № 35. – C. 8272-8278.
414. Kulla H. The effect of the ball to reactant ratio on mechanochemical reaction times studied by in situ PXRD / H. Kulla, F. Fischer, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling // *CrystEngComm*. – 2017. – T. 19, № 28. – C. 3902-3907.
415. Yuan Y. How Many Parameters Can Affect the Solid Form of Cocrystallization Products in Mechanochemical Reactions? A Case Study / Y. Yuan, L. Wang, D. Li, Z. Deng, H. Zhang // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 12. – C. 7244-7247.
416. Manin A. N. Identification of a previously unreported co-crystal form of acetazolamide: a combination of multiple experimental and virtual screening methods / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. O. Surov, A. V. Churakov, T. V. Volkova, G. L. Perlovich // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2020. – T. 22, № 36. – C. 20867-20879.
417. Yamashita H. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis / H. Yamashita, Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura, K. Terada // *Pharmaceutical Research*. – 2013. – T. 30, № 1. – C. 70-80.
418. Kumari N. Development of direct compression Acetazolamide tablet with improved bioavailability in healthy human volunteers enabled by cocrystallization with p-Aminobenzoic acid / N. Kumari, P. Roy, S. Roy, C. Wang, S. Das, N. Pandey, S. K. Mondal, A. Bose, C. C. Sun, A. Ghosh // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2024. – T. 652. – C. 123793.
419. Surov A. O. New Solid Forms of the Antiviral Drug Arbidol: Crystal Structures, Thermodynamic Stability, and Solubility / A. O. Surov, A. N. Manin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – T. 12, № 11. – C. 4154-4165.
420. ter Horst J. H. Co-Crystal Polymorphs from a Solvent-Mediated Transformation / J. H. t. Horst, P. W. Cains // *Crystal Growth & Design*. – 2008. – T. 8, № 7. – C. 2537-2542.
421. Seaton C. C. Making Benzamide Cocrystals with Benzoic Acids: The Influence of Chemical Structure / C. C. Seaton, A. Parkin // *Crystal Growth & Design*. – 2011. – T. 11, № 5. – C. 1502-1511.

422. Lin H.-L. An Investigation of Indomethacin–Nicotinamide Cocrystal Formation Induced by Thermal Stress in the Solid or Liquid State / H.-L. Lin, G.-C. Zhang, Y.-T. Huang, S.-Y. Lin // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – T. 103, № 8. – C. 2386-2395.
423. Manin A. N. Design of 4-aminobenzoic acid two-component molecular crystals: prediction and experiments / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 2119-2129.
424. Sathisaran I. Cocrystallization of carbamazepine with amides: Cocrystal and eutectic phases with improved dissolution / I. Sathisaran, S. V. Dalvi // *Journal of Molecular Structure*. – 2019. – T. 1193. – C. 398-415.
425. Vener M. V. Evaluation of the Lattice Energy of the Two-Component Molecular Crystals Using Solid-State Density Functional Theory / M. V. Vener, E. O. Levina, O. A. Koloskov, A. A. Rykounov, A. P. Voronin, V. G. Tsirelson // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 10. – C. 4997-5003.
426. Boycov D. E. Thermal method usage features for multicomponent crystal screening / D. E. Boycov, A. N. Manin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2022. – T. 24, № 12. – C. 2280-2290.
427. Andersson M. I. Development of the quinolones / M. I. Andersson, A. P. MacGowan // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – T. 51, № suppl_1. – C. 1-11.
428. De Souza M. V. N. New Fluoroquinolones: A Class of Potent Antibiotics / M. V. N. De Souza // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2005. – T. 5, № 11. – C. 1009-1017.
429. Attili A. R. Clinical evaluation of the use of enrofloxacin against *Staphylococcus aureus* clinical mastitis in sheep / A. R. Attili, S. Preziuso, V. Ngu Ngwa, A. Cantalamessa, M. Moriconi, V. Cuteri // *Small Ruminant Research*. – 2016. – T. 136. – C. 72-77.
430. Cruz-Cabeza A. J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule / A. J. Cruz-Cabeza // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 20. – C. 6362-6365.
431. Blokhina S. Sublimation thermodynamics of four fluoroquinolone antimicrobial compounds / S. Blokhina, A. Sharapova, M. Ol'khovich, G. Perlovich // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2017. – T. 105. – C. 37-43.
432. Manin A. N. Thermodynamic properties of Nalidixic and Oxolinic acids: Experimental and computational study / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2019. – T. 682. – C. 178411.
433. Mittapalli S. Cocrystals, Salts, and Supramolecular Gels of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Niflumic Acid / S. Mittapalli, M. K. C. Mannava, R. Sahoo, A. Nangia // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 1. – C. 219-230.
434. Perlovich G. L. Two-Component Molecular Crystals: What Is the Difference between Drug–Drug, Drug–GRAS, and CF–CF Databases? Evaluation of Melting Points and Ideal

- Solubility of Unknown Co-crystals / G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 9. – C. 5058-5071.
435. Bhattacharya B. Multidrug salt forms of norfloxacin with non-steroidal anti-inflammatory drugs: solubility and membrane permeability studies / B. Bhattacharya, A. Mondal, S. R. Soni, S. Das, S. Bhunia, K. Bal Raju, A. Ghosh, C. Malla Reddy // *CrystEngComm*. – 2018. – T. 20, № 41. – C. 6420-6429.
436. Surov A. O. Diversity of crystal structures and physicochemical properties of ciprofloxacin and norfloxacin salts with fumaric acid / A. O. Surov, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, P. Roussel, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2018. – T. 20, № 6. – C. 755-767.
437. Jiao L.-T. Salt solvates of quinolones and oxycams: Theoretical computation, structural characterization and dissolution studies / L.-t. Jiao, D.-z. Yang, L. Zhang, S.-y. Yang, G.-h. Du, Y. Lu // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – T. 1223. – C. 128865.
438. Grunenberg A. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances / A. Grunenberg, J. O. Henck, H. W. Siesler // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – T. 129, № 1. – C. 147-158.
439. Nangia A. Supramolecular Synthons and Pattern Recognition / A. Nangia, G. R. Desiraju // *Design of Organic Solids* / Weber E. и др. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998. – – C. 57-95.
440. Fleischman S. G. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine / S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. Bailey Walsh, N. Rodríguez-Hornedo, M. J. Zaworotko // *Crystal Growth & Design*. – 2003. – T. 3, № 6. – C. 909-919.
441. Corpinot M. K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals / M. K. Corpinot, D.-K. Bučar // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 2. – C. 1426-1453.
442. Bolla G. Supramolecular synthon hierarchy in sulfonamide cocrystals with syn-amides and N-oxides / G. Bolla, A. Nangia // *IUCrJ*. – 2019. – T. 6, № 4. – C. 751-760.
443. Galek P. T. A. Knowledge-based H-bond prediction to aid experimental polymorph screening / P. T. A. Galek, F. H. Allen, L. Fábíán, N. Feeder // *CrystEngComm*. – 2009. – T. 11, № 12. – C. 2634-2639.
444. Musumeci D. Virtual cocrystal screening / D. Musumeci, C. A. Hunter, R. Prohens, S. Scuderi, J. F. McCabe // *Chemical Science*. – 2011. – T. 2, № 5. – C. 883-890.
445. Fábíán L. Cambridge Structural Database Analysis of Molecular Complementarity in Cocrystals / L. Fábíán // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – T. 9, № 3. – C. 1436-1443.

446. Cherukuvada S. Nitrofurantoin–p-aminobenzoic acid cocrystal: Hydration stability and dissolution rate studies / S. Cherukuvada, N. J. Babu, A. Nangia // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – T. 100, № 8. – C. 3233-3244.
447. Maity D. K. Drug–Drug Binary Solids of Nitrofurantoin and Trimethoprim: Crystal Engineering and Pharmaceutical Properties / D. K. Maity, R. K. Paul, G. R. Desiraju // *Molecular Pharmaceutics*. – 2020. – T. 17, № 12. – C. 4435-4442.
448. Rosenberg H. A. The influence of food on nitrofurantoin bioavailability / H. A. Rosenberg, T. R. Bates // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 1976. – T. 20, № 2. – C. 227-232.
449. Wijma R. A. Optimizing dosing of nitrofurantoin from a PK/PD point of view: What do we need to know? / R. A. Wijma, F. Fransen, A. E. Muller, J. W. Mouton // *Drug Resistance Updates*. – 2019. – T. 43. – C. 1-9.
450. Vangala V. R. Characterization, physicochemical and photo-stability of a co-crystal involving an antibiotic drug, nitrofurantoin, and 4-hydroxybenzoic acid / V. R. Vangala, P. S. Chow, R. B. H. Tan // *CrystEngComm*. – 2011. – T. 13, № 3. – C. 759-762.
451. Surov A. O. Extending the Range of Nitrofurantoin Solid Forms: Effect of Molecular and Crystal Structure on Formation Thermodynamics and Physicochemical Properties / A. O. Surov, A. P. Voronin, K. V. Drozd, T. V. Volkova, N. Vasilev, D. Batov, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2022. – T. 22, № 4. – C. 2569-2586.
452. Tutughamiarso M. Five pseudopolymorphs and a cocrystal of nitrofurantoin / M. Tutughamiarso, M. Bolte, G. Wagner, E. Egert // *Crystal Structure Communications*. – 2011. – T. 67, № 1. – C. o18-o25.
453. Alhalaweh A. Pharmaceutical cocrystals of nitrofurantoin: screening, characterization and crystal structure analysis / A. Alhalaweh, S. George, S. Basavoju, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, S. P. Velaga // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 15. – C. 5078-5088.
454. Vangala V. R. Co-Crystals and Co-Crystal Hydrates of the Antibiotic Nitrofurantoin: Structural Studies and Physicochemical Properties / V. R. Vangala, P. S. Chow, R. B. H. Tan // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 12. – C. 5925-5938.
455. Vangala V. R. The solvates and salt of antibiotic agent, nitrofurantoin: structural, thermochemical and desolvation studies / V. R. Vangala, P. S. Chow, R. B. H. Tan // *CrystEngComm*. – 2013. – T. 15, № 5. – C. 878-889.
456. Boycov D. E. New Solid Forms of Nitrofurantoin and 4-Aminopyridine Salt: Influence of Salt Hydration Level on Crystal Packing and Physicochemical Properties / D. E. Boycov, K. V. Drozd, A. N. Manin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecules*. – 2022. – T. 27, № 24. – C. 8990.

457. Manin A. N. A Combination of Virtual and Experimental Screening Tools for the Prediction of Nitrofurantoin Multicomponent Crystals with Pyridine Derivatives / A. N. Manin, A. P. Voronin, D. E. Boycov, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystals*. – 2023. – T. 13, № 7. – C. 1022.
458. Wood P. A. Knowledge-based approaches to co-crystal design / P. A. Wood, N. Feeder, M. Furlow, P. T. A. Galek, C. R. Groom, E. Pidcock // *CrystEngComm*. – 2014. – T. 16, № 26. – C. 5839-5848.
459. Macrae C. F. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction / C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler // *Applied Crystallography*. – 2020. – T. 53, № 1. – C. 226-235.
460. Sarkar N. Systematic investigation of hydrogen-bond propensities for informing co-crystal design and assembly / N. Sarkar, A. S. Sinha, C. B. Aakeröy // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 40. – C. 6048-6055.
461. Barua H. An ab initio molecular dynamics method for cocrystal prediction: validation of the approach / H. Barua, A. Gunnam, B. Yadav, A. Nangia, N. R. Shastri // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 47. – C. 7233-7248.
462. Taylor R. A Million Crystal Structures: The Whole Is Greater than the Sum of Its Parts / R. Taylor, P. A. Wood // *Chemical Reviews*. – 2019. – T. 119, № 16. – C. 9427-9477.
463. Sandhu B. Evaluating Competing Intermolecular Interactions through Molecular Electrostatic Potentials and Hydrogen-Bond Propensities / B. Sandhu, A. McLean, A. S. Sinha, J. Desper, A. A. Sarjeant, S. Vyas, S. M. Reutzel-Edens, C. B. Aakeröy // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 1. – C. 466-478.
464. Surov A. O. Two Faces of Water in the Formation and Stabilization of Multicomponent Crystals of Zwitterionic Drug-Like Compounds / A. O. Surov, N. A. Vasilev, A. V. Churakov, O. D. Parashchuk, S. V. Artobolevskii, O. A. Alatortsev, D. E. Makhrov, M. V. Vener // *Symmetry*. – 2021. – T. 13, № 3. – C. 425.
465. Cruz-Cabeza A. J. The role of solvation in proton transfer reactions: implications for predicting salt/co-crystal formation using the ΔpK_a rule / A. J. Cruz-Cabeza, M. Lusi, H. P. Wheatcroft, A. D. Bond // *Faraday Discussions*. – 2022. – T. 235, № 0. – C. 446-466.
466. Sarkar N. Evaluating the Predictive Abilities of Protocols Based on Hydrogen-Bond Propensity, Molecular Complementarity, and Hydrogen-Bond Energy for Cocrystal Screening / N. Sarkar, N. C. Gonnella, M. Krawiec, D. Xin, C. B. Aakeröy // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 11. – C. 7320-7327.
467. Feldblum E. S. Strength of a bifurcated H bond / E. S. Feldblum, I. T. Arkin // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – T. 111, № 11. – C. 4085-4090.

468. Aakeröy C. B. Cocrystal or Salt: Does It Really Matter? / C. B. Aakeröy, M. E. Fasulo, J. Desper // *Molecular Pharmaceutics*. – 2007. – T. 4, № 3. – C. 317-322.
469. Cinčić D. Isostructural Materials Achieved by Using Structurally Equivalent Donors and Acceptors in Halogen-Bonded Cocrystals / D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones // *Chemistry – A European Journal*. – 2008. – T. 14, № 2. – C. 747-753.
470. Desiraju G. R. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal / G. R. Desiraju // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – T. 135, № 27. – C. 9952-9967.
471. Adalder T. K. Homo- or Heterosynthon? A Crystallographic Study on a Series of New Cocrystals Derived from Pyrazinecarboxamide and Various Carboxylic Acids Equipped with Additional Hydrogen Bonding Sites / T. K. Adalder, R. Sankolli, P. Dastidar // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 5. – C. 2533-2542.
472. Mapp L. K. Design of Cocrystals for Molecules with Limited Hydrogen Bonding Functionalities: Propyphenazone as a Model System / L. K. Mapp, S. J. Coles, S. Aitipamula // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 1. – C. 163-174.
473. Tothadi S. Synthon Modularity in 4-Hydroxybenzamide–Dicarboxylic Acid Cocrystals / S. Tothadi, G. R. Desiraju // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 12. – C. 6188-6198.
474. Tothadi S. Synthon Modularity in Cocrystals of 4-Bromobenzamide with n-Alkanedicarboxylic Acids: Type I and Type II Halogen···Halogen Interactions / S. Tothadi, S. Joseph, G. R. Desiraju // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 7. – C. 3242-3254.
475. Tothadi S. Designing ternary cocrystals with hydrogen bonds and halogen bonds / S. Tothadi, G. R. Desiraju // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49, № 71. – C. 7791-7793.
476. Tothadi S. Obtaining Synthon Modularity in Ternary Cocrystals with Hydrogen Bonds and Halogen Bonds / S. Tothadi, P. Sanphui, G. R. Desiraju // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 10. – C. 5293-5302.
477. Kastelic J. Fluconazole Cocrystals with Dicarboxylic Acids / J. Kastelic, Ž. Hodnik, P. Šket, J. Plavec, N. Lah, I. Leban, M. Pajk, O. Planinšek, D. Kikelj // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 11. – C. 4943-4953.
478. Sanphui P. Salt and Cocrystals of Sildenafil with Dicarboxylic Acids: Solubility and Pharmacokinetic Advantage of the Glutarate Salt / P. Sanphui, S. Tothadi, S. Ganguly, G. R. Desiraju // *Molecular Pharmaceutics*. – 2013. – T. 10, № 12. – C. 4687-4697.
479. Manin A. N. Pharmaceutical salts of emoxypine with dicarboxylic acids / A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Structure Communications*. – 2018. – T. 74, № 7. – C. 797-806.
480. Jia J.-L. Cocrystals of regorafenib with dicarboxylic acids: synthesis, characterization and property evaluation / J.-L. Jia, X.-L. Dai, H.-J. Che, M.-T. Li, X.-M. Zhuang, T.-B. Lu, J.-M. Chen // *CrystEngComm*. – 2021. – T. 23, № 3. – C. 653-662.

481. Manin A. N. Hydrogen Bond Donor/Acceptor Ratios of the Coformers: Do They Really Matter for the Prediction of Molecular Packing in Cocrystals? The Case of Benzamide Derivatives with Dicarboxylic Acids / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 9. – C. 5254-5269.
482. da Silva C. C. P. The Continuum in 5-Fluorocytosine. Toward Salt Formation / C. C. P. da Silva, R. de Oliveira, J. C. Tenorio, S. B. Honorato, A. P. Ayala, J. Ellena // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 10. – C. 4315-4322.
483. Gelbrich T. A versatile procedure for the identification, description and quantification of structural similarity in molecular crystals / T. Gelbrich, M. B. Hursthouse // *CrystEngComm*. – 2005. – T. 7, № 53. – C. 324-336.
484. Gelbrich T. Systematic investigation of the relationships between 25 crystal structures containing the carbamazepine molecule or a close analogue: a case study of the XPac method / T. Gelbrich, M. B. Hursthouse // *CrystEngComm*. – 2006. – T. 8, № 6. – C. 448-460.
485. Spackman M. A. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals / M. A. Spackman, J. J. McKinnon // *CrystEngComm*. – 2002. – T. 4, № 66. – C. 378-392.
486. McKinnon J. J. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals / J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell // *Structural Science*. – 2004. – T. 60, № 6. – C. 627-668.
487. McKinnon J. J. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces / J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman // *Chemical Communications*. – 2007.10.1039/B704980C № 37. – C. 3814-3816.
488. Spackman M. A. Hirshfeld surface analysis / M. A. Spackman, D. Jayatilaka // *CrystEngComm*. – 2009. – T. 11, № 1. – C. 19-32.
489. Sowa M. A 1: 2 cocrystal of genistein with isonicotinamide: crystal structure and Hirshfeld surface analysis / M. Sowa, K. Ślepokura, E. Matczak-Jon // *Crystal Structure Communications*. – 2013. – T. 69, № 11. – C. 1267-1272.
490. Surov A. O. Weak Interactions Cause Packing Polymorphism in Pharmaceutical Two-Component Crystals. The Case Study of the Salicylamide Cocrystal / A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich, M. V. Vener // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 3. – C. 1425-1437.
491. Abidi S. S. A. Cocrystals of indole-3-acetic acid and indole-3-butyric acid: Synthesis, structural characterization and Hirshfeld surface analysis / S. S. A. Abidi, Y. Azim, A. K. Gupta, C. P. Pradeep // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – T. 1166. – C. 202-213.
492. Aakeröy C. B. Do Polymorphic Compounds Make Good Cocrystallizing Agents? A Structural Case Study that Demonstrates the Importance of Synthons Flexibility / C. B.

- Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich, M. Nieuwenhuyzen // *Crystal Growth & Design*. – 2003. – T. 3, № 2. – C. 159-165.
493. Edwards M. R. Cocrystal formation of 4-methyl and 4-chlorobenzamide with carboxylic acids: Chloro/methyl interchange and crystal structure / M. R. Edwards, W. Jones, W. D. S. Motherwell // *CrystEngComm*. – 2006. – T. 8, № 7. – C. 545-551.
494. Gelbrich T. XPac dissimilarity parameters as quantitative descriptors of isostructurality: the case of fourteen 4,5'-substituted benzenesulfonamido-2-pyridines obtained by substituent interchange involving CF₃/I/Br/Cl/F/Me/H / T. Gelbrich, T. L. Threlfall, M. B. Hursthouse // *CrystEngComm*. – 2012. – T. 14, № 17. – C. 5454-5464.
495. Steiner T. The Hydrogen Bond in the Solid State / T. Steiner // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2002. – T. 41, № 1. – C. 48-76.
496. Mukherjee A. Combinatorial Exploration of the Structural Landscape of Acid–Pyridine Cocrystals / A. Mukherjee, G. R. Desiraju // *Crystal Growth & Design*. – 2014. – T. 14, № 3. – C. 1375-1385.
497. Goswami P. K. Multiple Crystal Forms of p-Aminosalicylic Acid: Salts, Salt Co-Crystal Hydrate, Co-Crystals, and Co-Crystal Polymorphs / P. K. Goswami, R. Thaimattam, A. Ramanan // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 1. – C. 360-366.
498. Cherukuvada S. 4-Aminosalicylic Acid Adducts / S. Cherukuvada, G. Bolla, K. Sikligar, A. Nangia // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 4. – C. 1551-1557.
499. Bernstein J. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals / J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimon, N.-L. Chang // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – T. 34, № 15. – C. 1555-1573.
500. Shishkina A. V. Noncovalent Interactions in Crystalline Picolinic Acid N-Oxide: Insights from Experimental and Theoretical Charge Density Analysis / A. V. Shishkina, V. V. Zhurov, A. I. Stash, M. V. Vener, A. A. Pinkerton, V. G. Tsirelson // *Crystal Growth & Design*. – 2013. – T. 13, № 2. – C. 816-828.
501. Vener M. V. Comparison of Proton Acceptor and Proton Donor Properties of H₂O and H₂O₂ in Organic Crystals of Drug-like Compounds: Peroxosolvates vs. Crystallohydrates / M. V. Vener, A. V. Churakov, A. P. Voronin, O. D. Parashchuk, S. V. Artobolevskii, O. A. Alatorsev, D. E. Makhrov, A. G. Medvedev, A. Filarowski // *Molecules*. – 2022. – T. 27, № 3. – C. 717.
502. Desiraju G. R. Crystal structures of polynuclear aromatic hydrocarbons. Classification, rationalization and prediction from molecular structure / G. R. Desiraju, A. Gavezzotti // *Structural Science*. – 1989. – T. 45, № 5. – C. 473-482.

503. Burger A. Über die Polymorphie von Arzneistoffen und anderen Molekülkristallen. II: Applicability of thermodynamic rules / A. Burger, R. Ramberger // *Microchimica Acta*. – 1979. – T. 72. – C. 273-316.
504. Perlovich G. L. Polymorphism of monotropic forms: relationships between thermochemical and structural characteristics / G. L. Perlovich, A. O. Surov // *Structural Science*. – 2020. – T. 76, № 1. – C. 65-75.
505. Gavezzotti A. Are Crystal Structures Predictable? / A. Gavezzotti // *Accounts of Chemical Research*. – 1994. – T. 27, № 10. – C. 309-314.
506. Chickos J. S. Sublimation Enthalpies of Organic Compounds: A Very Large Database with a Match to Crystal Structure Determinations and a Comparison with Lattice Energies / J. S. Chickos, A. Gavezzotti // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 11. – C. 6566-6576.
507. Ouvrard C. Can we predict lattice energy from molecular structure? / C. Ouvrard, J. B. Mitchell // *Structural Science*. – 2003. – T. 59, № 5. – C. 676-685.
508. Brandenburg J. G. Geometrical Correction for the Inter- and Intramolecular Basis Set Superposition Error in Periodic Density Functional Theory Calculations / J. G. Brandenburg, M. Alessio, B. Civalleri, M. F. Peintinger, T. Bredow, S. Grimme // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2013. – T. 117, № 38. – C. 9282-9292.
509. Du J. J. Using Electron Density to Predict Synthon Formation in a 4-Hydroxybenzoic Acid: 4,4'-Bipyridine Cocrystal / J. J. Du, S. A. Stanton, P. A. Williams, J. A. Ong, P. W. Groundwater, J. Overgaard, J. A. Platts, D. E. Hibbs // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 3. – C. 1786-1798.
510. Chan H. C. S. Can picolinamide be a promising cocrystal former? / H. C. S. Chan, G. R. Woollam, T. Wagner, M. U. Schmidt, R. A. Lewis // *CrystEngComm*. – 2014. – T. 16, № 21. – C. 4365-4368.
511. Otero-de-la-Roza A. A benchmark for non-covalent interactions in solids / A. Otero-de-la-Roza, E. R. Johnson // *The Journal of Chemical Physics*. – 2012. – T. 137, № 5.
512. Reilly A. M. Understanding the role of vibrations, exact exchange, and many-body van der Waals interactions in the cohesive properties of molecular crystals / A. M. Reilly, A. Tkatchenko // *The Journal of Chemical Physics*. – 2013. – T. 139, № 2.
513. Červinka C. CCSD(T)/CBS fragment-based calculations of lattice energy of molecular crystals / C. Červinka, M. Fulem, K. Růžicka // *The Journal of Chemical Physics*. – 2016. – T. 144, № 6.
514. Cutini M. Assessment of Different Quantum Mechanical Methods for the Prediction of Structure and Cohesive Energy of Molecular Crystals / M. Cutini, B. Civalleri, M. Corno, R. Orlando, J. G. Brandenburg, L. Maschio, P. Ugliengo // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2016. – T. 12, № 7. – C. 3340-3352.

515. Wang K. Exceptionally Elastic Single-Component Pharmaceutical Crystals / K. Wang, M. K. Mishra, C. C. Sun // *Chemistry of Materials*. – 2019. – T. 31, № 5. – C. 1794-1799.
516. Greenwell C. Overcoming the difficulties of predicting conformational polymorph energetics in molecular crystals via correlated wavefunction methods / C. Greenwell, J. L. McKinley, P. Zhang, Q. Zeng, G. Sun, B. Li, S. Wen, G. J. O. Beran // *Chemical Science*. – 2020. – T. 11, № 8. – C. 2200-2214.
517. Geng W.-J. Structure–Performance Relationship in Thermally Stable Energetic Materials: Tunable Physical Properties of Benzopyridotetraazapentalene by Incorporating Amino Groups, Hydrogen Bonding, and π – π Interactions / W.-J. Geng, Q. Ma, Y. Chen, W. Yang, Y.-F. Jia, J.-S. Li, Z.-Q. Zhang, G.-J. Fan, S.-M. Wang // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 3. – C. 2106-2114.
518. Srirambhatla V. K. Reversible, Two-Step Single-Crystal to Single-Crystal Phase Transitions between Desloratadine Forms I, II, and III / V. K. Srirambhatla, R. Guo, D. M. Dawson, S. L. Price, A. J. Florence // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – T. 20, № 3. – C. 1800-1810.
519. Komissarova E. A. Unraveling the unusual effect of fluorination on crystal packing in an organic semiconductor / E. A. Komissarova, D. I. Dominskiy, V. E. Zhulanov, G. G. Abashev, A. Siddiqui, S. P. Singh, A. Y. Sosorev, D. Y. Paraschuk // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2020. – T. 22, № 3. – C. 1665-1673.
520. Zhu L. Prediction of Remarkable Ambipolar Charge-Transport Characteristics in Organic Mixed-Stack Charge-Transfer Crystals / L. Zhu, Y. Yi, Y. Li, E.-G. Kim, V. Coropceanu, J.-L. Brédas // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – T. 134, № 4. – C. 2340-2347.
521. Vishweshwar P. Variable Temperature Neutron Diffraction Analysis of a Very Short O–H $\cdots$ O Hydrogen Bond in 2,3,5,6-Pyrazinetetracarboxylic Acid Dihydrate: Synthon-Assisted Short Oacid–H $\cdots$ Owater Hydrogen Bonds in a Multicenter Array / P. Vishweshwar, N. Jagadeesh Babu, A. Nangia, S. A. Mason, H. Puschmann, R. Mondal, J. A. K. Howard // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2004. – T. 108, № 43. – C. 9406-9416.
522. Surov A. O. Specific features of supramolecular organisation and hydrogen bonding in proline cocrystals: a case study of fenamates and diclofenac / A. O. Surov, A. P. Voronin, M. V. Vener, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2018. – T. 20, № 43. – C. 6970-6981.
523. Voronin A. P. Combined X-ray Crystallographic, IR/Raman Spectroscopic, and Periodic DFT Investigations of New Multicomponent Crystalline Forms of Anthelmintic Drugs: A Case Study of Carbendazim Maleate / A. P. Voronin, A. O. Surov, A. V. Churakov, O. D. Parashchuk, A. A. Rykounov, M. V. Vener // *Molecules*. – 2020. – T. 25, № 10. – C. 2386.

524. Tosoni S. A comparison between plane wave and Gaussian-type orbital basis sets for hydrogen bonded systems: Formic acid as a test case / S. Tosoni, C. Tuma, J. Sauer, B. Civalleri, P. Ugliero // *The Journal of Chemical Physics*. – 2007. – T. 127, № 15.
525. Tuma C. Predicting the binding energies of H-bonded complexes: A comparative DFT study / C. Tuma, A. Daniel Boese, N. C. Handy // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 1999. – T. 1, № 17. – C. 3939-3947.
526. Liu Y. Accelerated predictions of the sublimation enthalpy of organic materials with machine learning / Y. Liu, H. Tran, C. Huang, B. G. del Rio, V. R. Joseph, M. Losego, R. Ramprasad // *Materials Genome Engineering Advances* – T. n/a, № n/a. – C. e84.
527. Červinka C. State-of-the-Art Calculations of Sublimation Enthalpies for Selected Molecular Crystals and Their Computational Uncertainty / C. Červinka, M. Fulem // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2017. – T. 13, № 6. – C. 2840-2850.
528. Dunitz J. D. How molecules stick together in organic crystals: weak intermolecular interactions / J. D. Dunitz, A. Gavezzotti // *Chemical Society Reviews*. – 2009. – T. 38, № 9. – C. 2622-2633.
529. Perlovich G. L. Two-component molecular crystals: evaluation of the formation thermodynamics based on melting points and sublimation data / G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2017. – T. 19, № 21. – C. 2870-2883.
530. Perlovich G. L. Two-component molecular crystals: relationship between the entropy term and the molecular volume of co-crystal formation / G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2018. – T. 20, № 26. – C. 3634-3637.
531. Manin A. N. Formation Thermodynamics of Carbamazepine with Benzamide, Para-Hydroxybenzamide and Isonicotinamide Cocrystals: Experimental and Theoretical Study / A. N. Manin, D. E. Boycov, O. R. Simonova, T. V. Volkova, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Pharmaceutics*. – 2022. – T. 14, № 9. – C. 1881.
532. Ahrenberg M. Determination of volatility of ionic liquids at the nanoscale by means of ultra-fast scanning calorimetry / M. Ahrenberg, M. Brinckmann, J. W. P. Schmelzer, M. Beck, C. Schmidt, O. Keßler, U. Kragl, S. P. Verevkin, C. Schick // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – T. 16, № 7. – C. 2971-2980.
533. Abdelaziz A. Fast scanning calorimetry: Sublimation thermodynamics of low volatile and thermally unstable compounds / A. Abdelaziz, D. H. Zaitsau, A. Buzyurov, A. A. Minakov, S. P. Verevkin, C. Schick // *Thermochimica Acta*. – 2019. – T. 676. – C. 249-262.
534. Varfolomeev M. A. Modified solution calorimetry approach for determination of vaporization and sublimation enthalpies of branched-chain aliphatic and alkyl aromatic compounds at T=298.15K / M. A. Varfolomeev, V. B. Novikov, R. N. Nagrimanov, B. N. Solomonov // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2015. – T. 91. – C. 204-210.

535. Zielenkiewicz X. The Vapour Pressure and the Enthalpy of Sublimation: Determination by inert gas flow method / X. Zielenkiewicz, G. L. Perlovich, M. Wszelaka-Rylik // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1999. – T. 57, № 1. – C. 225-234.
536. Manin A. N. A Combined Experimental and Theoretical Study of Nitrofurantoin Antibiotics: Crystal Structures, DFT Computations, Sublimation and Solution Thermodynamics / A. N. Manin, K. V. Drozd, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Molecules*. – 2021. – T. 26, № 11. – C. 3444.
537. Drozd K. V. Sublimation thermodynamics of pyrazinoic, dipicolinic and quinolinic acids: Experiment and theoretical prediction / K. V. Drozd, A. N. Manin, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2021. – T. 155. – C. 106369.
538. Verevkin S. P. 2 Phase changes in purecomponent systems: Liquids and gases / S. P. Verevkin // *Experimental Thermodynamics* / Weir R. D., De Loos T. W. Elsevier, 2005. – C. 5-30.
539. Blondeau J. M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review / J. M. Blondeau // *Clin Ther*. – 1999. – T. 21, № 1. – C. 3-40; discussion 1-2.
540. Guneyssel O. Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in urinary tract infections / O. Guneyssel, O. Onur, M. Erdede, A. Denizbasi // *J Emerg Med*. – 2009. – T. 36, № 4. – C. 338-41.
541. Sharma P. C. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects / P. C. Sharma, A. Jain, S. Jain // *Acta Pol Pharm*. – 2009. – T. 66, № 6. – C. 587-604.
542. Pandey S. N. Antimicrobial agents-sulphonamides and quinolones / S. N. Pandey // *A Text Book of Medicinal Chemistry (Synthetic and Biochemical Approach)*. – 2003. – C. 547-585.
543. Bustamante P. Enthalpy–entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane–water / P. Bustamante, S. Romero, A. Peña, B. Escalera, A. Reillo // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1998. – T. 87, № 12. – C. 1590-1596.
544. Gangavaram S. Polymorphs and Cocrystals of Nalidixic Acid / S. Gangavaram, S. Raghavender, P. Sanphui, S. Pal, S. G. Manjunatha, S. Nambiar, A. Nangia // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – T. 12, № 10. – C. 4963-4971.
545. Jouyban-Gharamaleki A. Multiple Solubility Maxima of Oxolinic Acid in Mixed Solvents and a New Extension of Hilderand Solubility Approach / A. Jouyban-Gharamaleki, S. Romero, P. Bustamante, B. J. Clark // *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. – 2000. – T. 48, № 2. – C. 175-178.

546. Jouyban A. A Cosolvency Model to Predict Solubility of Drugs at Several Temperatures from a Limited Number of Solubility Measurements / A. Jouyban, S. Romero, H.-K. Chan, B. J. Clark, P. Bustamante // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2002. – T. 50, № 5. – C. 594-599.
547. Romero S. Influence of solvent composition on the solid phase at equilibrium with saturated solutions of quinolones in different solvent mixtures / S. Romero, P. Bustamante, B. Escalera, P. Mura, M. Cirri // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2004. – T. 35, № 4. – C. 715-726.
548. Chickos J. S. Enthalpies of Sublimation of Organic and Organometallic Compounds. 1910–2001 / J. S. Chickos, W. E. Acree, Jr. // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. – 2002. – T. 31, № 2. – C. 537-698.
549. Perlovich G. L. Sublimation of Molecular Crystals: Prediction of Sublimation Functions on the Basis of HYBOT Physicochemical Descriptors and Structural Clusterization / G. L. Perlovich, O. A. Raevsky // *Crystal Growth & Design*. – 2010. – T. 10, № 6. – C. 2707-2712.
550. Gerasimenko V. A. Moldivs — A New Program for Molecular Similarity and Diversity Calculations / V. A. Gerasimenko, S. V. Trepalin, O. A. Raevsky // *Molecular Modeling and Prediction of Bioactivity* / Gundertofte K., Jørgensen F. S. – Boston, MA: Springer US, 2000. – – C. 423-424.
551. Hutchings M. I. Antibiotics: past, present and future / M. I. Hutchings, A. W. Truman, B. Wilkinson // *Current Opinion in Microbiology*. – 2019. – T. 51. – C. 72-80.
552. Huttner A. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials / A. Huttner, E. M. Verhaegh, S. Harbarth, A. E. Muller, U. Theuretzbacher, J. W. Mouton // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2015. – T. 70, № 9. – C. 2456-2464.
553. Guay D. R. An Update on the Role of Nitrofurans in the Management of Urinary Tract Infections / D. R. Guay // *Drugs*. – 2001. – T. 61, № 3. – C. 353-364.
554. Munoz-Davila M. J. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections / M. J. Munoz-Davila // *Antibiotics*. – 2014. – T. 3, № 1. – C. 39-48.
555. Hurdle J. G. A microbiological assessment of novel nitrofuranylamides as anti-tuberculosis agents / J. G. Hurdle, R. B. Lee, N. R. Budha, E. I. Carson, J. Qi, M. S. Scherman, S. H. Cho, M. R. McNeil, A. J. Lenaerts, S. G. Franzblau, B. Meibohm, R. E. Lee // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2008. – T. 62, № 5. – C. 1037-1045.
556. Sarvi S. ALDH1 Bio-activates Nifuroxazide to Eradicate ALDH^{High} Melanoma-Initiating Cells / S. Sarvi, R. Crispin, Y. Lu, L. Zeng, T. D. Hurley, D. R. Houston, A. von Kriegsheim, C.-H. Chen, D. Mochly-Rosen, M. Ranzani, M. E. Mathers, X. Xu, W.

- Xu, D. J. Adams, N. O. Carragher, M. Fujita, L. Schuchter, A. Unciti-Broceta, V. G. Brunton, E. E. Patton // *Cell Chemical Biology*. – 2018. – T. 25, № 12. – C. 1456-1469.e6.
557. Caira M. R. Polymorphism and Pseudopolymorphism of the Antibacterial Nitrofurantoin / M. R. Caira, E. W. Pienaar, A. P. Lötter // *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 1996. – T. 279, № 1. – C. 241-264.
558. Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid / Y. Zhang, M. M. Wade, A. Scorpio, H. Zhang, Z. Sun // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – T. 52, № 5. – C. 790-795.
559. Karabacak M. Spectral investigation and theoretical study of zwitterionic and neutral forms of quinolinic acid / M. Karabacak, L. Sinha, O. Prasad, S. Bilgili, A. K. Sachan, A. M. Asiri, A. Atac // *Journal of Molecular Structure*. – 2015. – T. 1095. – C. 100-111.
560. Santos L. M. N. B. F. Measurement of enthalpies of sublimation by drop method in a Calvet type calorimeter: design and test of a new system / L. M. N. B. F. Santos, B. Schröder, O. O. P. Fernandes, M. A. V. Ribeiro da Silva // *Thermochimica Acta*. – 2004. – T. 415, № 1. – C. 15-20.
561. Ribeiro da Silva M. D. M. C. Experimental thermochemical study of three monosubstituted pyrazines / M. D. M. C. Ribeiro da Silva, M. S. Miranda, C. M. V. Vaz, M. A. R. Matos, W. E. Acree // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2005. – T. 37, № 1. – C. 49-53.
562. Matos M. A. R. Thermochemical and Theoretical Studies of Dimethylpyridine-2,6-dicarboxylate and Pyridine-2,3-, Pyridine-2,5-, and Pyridine-2,6-dicarboxylic Acids / M. A. R. Matos, V. M. F. Morais, M. D. M. C. Ribeiro da Silva, M. C. F. Marques, E. A. Sousa, J. P. Castiñeiras, C. P. Santos, W. E. Acree // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2005. – T. 50, № 4. – C. 1184-1191.
563. Premkumar T. Preparation, spectral and thermal studies of pyrazinecarboxylic acids and their hydrazinium salts / T. Premkumar, S. Govindarajan, W.-P. Pan // *Journal of Chemical Sciences*. – 2003. – T. 115, № 2. – C. 103-111.
564. Durham P. G. Spray Dried Aerosol Particles of Pyrazinoic Acid Salts for Tuberculosis Therapy / P. G. Durham, Y. Zhang, N. German, N. Mortensen, J. Dhillon, D. A. Mitchison, P. B. Fourie, A. J. Hickey // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – T. 12, № 8. – C. 2574-2581.
565. Durham P. G. A dry powder combination of pyrazinoic acid and its n-propyl ester for aerosol administration to animals / P. G. Durham, E. F. Young, M. S. Braunstein, J. T. Welch, A. J. Hickey // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – T. 514, № 2. – C. 384-391.
566. de Almeida A. C. Mechanochemical synthesis, characterization and thermal study of new cocrystals of ciprofloxacin with pyrazinoic acid and p-aminobenzoic acid / A. C. de Almeida,

- P. O. Ferreira, C. Torquetti, B. Ekawa, A. C. S. Carvalho, E. C. dos Santos, F. J. Caires // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2020. – T. 140, № 5. – C. 2293-2303.
567. Hiendrawan S. Simultaneous cocrystallization and micronization of paracetamol-dipicolinic acid cocrystal by supercritical antisolvent (SAS) / S. Hiendrawan, B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, R. R. Tjandrawinata // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – C. 89-98.
568. Goodacre R. Detection of the Dipicolinic Acid Biomarker in Bacillus Spores Using Curie-Point Pyrolysis Mass Spectrometry and Fourier Transform Infrared Spectroscopy / R. Goodacre, B. Shann, R. J. Gilbert, É. M. Timmins, A. C. McGovern, B. K. Alsberg, D. B. Kell, N. A. Logan // *Analytical Chemistry*. – 2000. – T. 72, № 1. – C. 119-127.
569. de Oliveira S. M. Mass spectra of picolinic, nicotinic and isonicotinic acids and of their respective N-oxides / S. M. de Oliveira, W. F. de Giovani, J. R. Romero, J. Miller // *Organic Mass Spectrometry*. – 1991. – T. 26, № 10. – C. 855-856.
570. Briehl H. Application of DTA/DSC and TG for studying chemical reactions of monomeric organic compounds / H. Briehl, J. Butenuth // *Thermochimica Acta*. – 1990. – T. 167, № 2. – C. 249-292.
571. Volkova T. V. Vapor pressure and sublimation thermodynamics of aminobenzoic acid, nicotinic acid, and related amido-derivatives / T. V. Volkova, S. V. Blokhina, A. M. Ryzhakov, A. V. Sharapova, M. V. Ol'khovich, G. L. Perlovich // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2016. – T. 123, № 1. – C. 841-849.
572. Berthet A. Gas-chromatography mass-spectrometry determination of phthalic acid in human urine as a biomarker of folpet exposure / A. Berthet, M. Berode, M. Bouchard // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2011. – T. 400, № 2. – C. 493-502.
573. Perlovich G. L. Prediction of Sublimation Functions of Molecular Crystals Based on Melting Points: Cocrystal Formation Thermodynamics Application / G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 8. – C. 4110-4117.
574. Palmer D. S. Fast and General Method To Predict the Physicochemical Properties of Druglike Molecules Using the Integral Equation Theory of Molecular Liquids / D. S. Palmer, M. Mišin, M. V. Fedorov, A. Llinas // *Molecular Pharmaceutics*. – 2015. – T. 12, № 9. – C. 3420-3432.
575. Ratkova E. L. Solvation Thermodynamics of Organic Molecules by the Molecular Integral Equation Theory: Approaching Chemical Accuracy / E. L. Ratkova, D. S. Palmer, M. V. Fedorov // *Chemical Reviews*. – 2015. – T. 115, № 13. – C. 6312-6356.
576. Misin M. Communication: Accurate hydration free energies at a wide range of temperatures from 3D-RISM / M. Misin, M. V. Fedorov, D. S. Palmer // *The Journal of Chemical Physics*. – 2015. – T. 142, № 9.

577. Docherty R. Low solubility in drug development: de-convoluting the relative importance of solvation and crystal packing / R. Docherty, K. Pencheva, Y. A. Abramov // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2015. – T. 67, № 6. – C. 847-856.
578. Acree W. J. Phase Transition Enthalpy Measurements of Organic Compounds. An Update of Sublimation, Vaporization, and Fusion Enthalpies from 2016 to 2021 / W. Acree, Jr., J. S. Chickos // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. – 2022. – T. 51, № 4.
579. Sanvordenker S. Gas-Assisted Cocrystal Desublimation / S. Sanvordenker, S. Borsadia, S. Morris, N. Rodríguez-Hornedo, M. Shtein // *Crystal Growth & Design*. – 2022. – T. 22, № 3. – C. 1528-1532.
580. Gückel W. Methods for determining the vapour pressure of active ingredients used in crop protection. Part IV. An improved thermogravimetric determination based on evaporation rate / W. Gückel, R. Kästel, T. Kröhl, A. Parg // *Pesticide Science*. – 1995. – T. 45, № 1. – C. 27-31.
581. Tesconi M. A novel thermogravimetric method for estimating the saturated vapor pressure of low-volatility compounds / M. Tesconi, S. H. Yalkowsky // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1998. – T. 87, № 12. – C. 1512-1520.
582. Elder J. P. Sublimation measurements of pharmaceutical compounds by isothermal thermogravimetry / J. P. Elder // *Journal of thermal analysis*. – 1997. – T. 49, № 2. – C. 897-905.
583. Griesser U. J. Vapor Pressure and Heat of Sublimation of Crystal Polymorphs / U. J. Griesser, M. Szelagiewicz, U. C. Hofmeier, C. Pitt, S. Cianferani // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1999. – T. 57, № 1. – C. 45-60.
584. Dołęga A. New Insight Into Thermodynamical Stability of Carbamazepine / A. Dołęga, P. M. Zieliński, N. Osiecka-Drewniak // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – T. 108, № 8. – C. 2654-2660.
585. Dołęga A. Study on the thermal performance of carbamazepine at different temperatures, pressures and atmosphere conditions / A. Dołęga, E. Juszyńska-Gałązka, N. Osiecka-Drewniak, P. Natkański, P. Kuśtrowski, A. Krupa, P. M. Zieliński // *Thermochimica Acta*. – 2021. – T. 703. – C. 178990.
586. Kamali N. Unexpected Effects of Catalytic Amounts of Additives on Crystallization from the Gas Phase: Depression of the Sublimation Temperature and Polymorph Control / N. Kamali, A. Erxleben, P. McArdle // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 5. – C. 2492-2495.
587. Kamali N. Use of Sublimation Catalysis and Polycrystalline Powder Templates for Polymorph Control of Gas Phase Crystallization / N. Kamali, C. O'Malley, M. F. Mahon, A. Erxleben, P. McArdle // *Crystal Growth & Design*. – 2018. – T. 18, № 6. – C. 3510-3516.

588. Manin A. N. Study of cocrystallization effect on the carbamazepine thermal stability / A. N. Manin, K. V. Drozd, D. E. Boycov, G. L. Perlovich // XXIII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2022), г. Казань, Россия. – 2022. – С. 103.
589. Manin A. N. Thermodynamic and structural aspects of hydroxybenzamide molecular crystals study / A. N. Manin, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2013. – Т. 551. – С. 57-61.
590. Höhne G. W. H. The temperature calibration of scanning calorimeters / G. W. H. Höhne, H. K. Cammenga, W. Eysel, E. Gmelin, W. Hemminger // *Thermochimica Acta*. – 1990. – Т. 160, № 1. – С. 1-12.
591. Gallis H. E. Mixtures of d- and l-carvone: I. Differential scanning calorimetry and solid-liquid phase diagram / H. E. Gallis, F. Bougrioua, H. A. J. Oonk, P. J. van Ekeren, J. C. van Miltenburg // *Thermochimica Acta*. – 1996. – Т. 274. – С. 231-242.
592. Manin A. N. Acetamidobenzoic acid isomers: Studying sublimation and fusion processes and their relation with crystal structures / A. N. Manin, A. P. Voronin, G. L. Perlovich // *Thermochimica Acta*. – 2014. – Т. 583. – С. 72-77.
593. Peña M. A. Thermodynamics of cosolvent action: Phenacetin, salicylic acid and probenecid / M. A. Peña, B. Escalera, A. Reíllo, A. B. Sánchez, P. Bustamante // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2009. – Т. 98, № 3. – С. 1129-1135.
594. Pinto S. S. Energetics of Hydroxybenzoic Acids and of the Corresponding Carboxyphenoxyl Radicals. Intramolecular Hydrogen Bonding in 2-Hydroxybenzoic Acid / S. S. Pinto, H. P. Diogo, R. C. Guedes, B. J. Costa Cabral, M. E. Minas da Piedade, J. A. Martinho Simões // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2005. – Т. 109, № 42. – С. 9700-9708.
595. Domalski E. S. Heat Capacities and Entropies of Organic Compounds in the Condensed Phase. Volume III / E. S. Domalski, E. D. Hearing // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. – 1996. – Т. 25, № 1. – С. 1-1.
596. Bernardes C. E. S. Energetics of the O–H Bond and of Intramolecular Hydrogen Bonding in $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}\equiv\text{CH}, \text{CH}_2\text{F}, \text{NH}_2, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{OCN}, \text{CN}, \text{F}, \text{Cl}, \text{SH}, \text{and SCH}_3$) Compounds / C. E. S. Bernardes, M. E. Minas da Piedade // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2008. – Т. 112, № 40. – С. 10029-10039.
597. Manin A. N. Salicylamide Cocrystals: Screening, Crystal Structure, Sublimation Thermodynamics, Dissolution, and Solid-State DFT Calculations / A. N. Manin, A. P. Voronin, N. G. Manin, M. V. Vener, A. V. Shishkina, A. S. Lermontov, G. L. Perlovich // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2014. – Т. 118, № 24. – С. 6803-6814.

598. Nordström F. L. Solubility and Melting Properties of Salicylamide / F. L. Nordström, Å. C. Rasmuson // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2006. – T. 51, № 5. – C. 1775-1777.
599. Grady L. T. Drug purity profiles / L. T. Grady, S. E. Hays, R. H. King, H. R. Klein, W. J. Mader, D. K. Wyatt, R. O. Zimmerer, Jr. // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 1973. – T. 62, № 3. – C. 456-64.
600. Tsirelson V. G. Interpretation of Experimental Electron Densities by Combination of the QTAMC and DFT / V. G. Tsirelson // *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*, 2007. – C. 257-283.
601. Évora A. O. L. Energetics of Glycine Cocrystal or Salt Formation with Two Regioisomers: Fumaric Acid and Maleic Acid / A. O. L. Évora, C. E. S. Bernardes, M. F. M. Piedade, A. C. L. Conceição, M. E. Minas da Piedade // *Crystal Growth & Design*. – 2019. – T. 19, № 9. – C. 5054-5064.
602. Ahuja D. Investigation of solid–liquid phase diagrams of the sulfamethazine–salicylic acid co-crystal / D. Ahuja, M. Svård, Å. C. Rasmuson // *CrystEngComm*. – 2019. – T. 21, № 18. – C. 2863-2874.
603. Nehm S. J. Phase Solubility Diagrams of Cocrystals Are Explained by Solubility Product and Solution Complexation / S. J. Nehm, B. Rodríguez-Spong, N. Rodríguez-Hornedo // *Crystal Growth & Design*. – 2006. – T. 6, № 2. – C. 592-600.
604. Drozd K. V. Comparative analysis of experimental methods for determining thermodynamic parameters of formation of multi-component molecular crystals: Benefits and limitations / K. V. Drozd, A. N. Manin, G. L. Perlovich // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – T. 295. – C. 111644.
605. Ma K. Thermodynamic and Kinetic Investigation on the Crucial Factors Affecting Adefovir Dipivoxil-Saccharin Cocrystallization / K. Ma, Y. Zhang, H. Kan, L. Cheng, L. Luo, Q. Su, J. Gao, Y. Gao, J. Zhang // *Pharmaceutical Research*. – 2014. – T. 31, № 7. – C. 1766-1778.
606. Sun X. Solid–Liquid Phase Equilibrium and Ternary Phase Diagrams of Ibuprofen–Nicotinamide Cocrystals in Ethanol and Ethanol/Water Mixtures at (298.15 and 313.15) K / X. Sun, Q. Yin, S. Ding, Z. Shen, Y. Bao, J. Gong, B. Hou, H. Hao, Y. Wang, J. Wang, C. Xie // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2015. – T. 60, № 4. – C. 1166-1172.
607. Sun X. (Solid+liquid) phase diagram for (indomethacin+nicotinamide)-methanol or methanol/ethyl acetate mixture and solubility behavior of 1:1 (indomethacin+nicotinamide) co-crystal at T=(298.15 and 313.15)K / X. Sun, Q. Yin, S. Ding, Z. Shen, Y. Bao, J. Gong, B. Hou, H. Hao, Y. Wang, J. Wang, C. Xie // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2015. – T. 85. – C. 171-177.

608. Tong Y. Solid–liquid phase equilibrium and ternary phase diagrams of ethenzamide-saccharin cocrystals in different solvents / Y. Tong, Z. Wang, L. Dang, H. Wei // *Fluid Phase Equilibria*. – 2016. – Т. 419. – С. 24-30.
609. Surov A. O. Saccharin salts of biologically active hydrazone derivatives / A. O. Surov, A. P. Voronin, A. A. Simagina, A. V. Churakov, S. Y. Skachilova, G. L. Perlovich // *New Journal of Chemistry*. – 2015. – Т. 39, № 11. – С. 8614-8622.
610. Manin A. N. How Molecular Packing Affects the Thermodynamic Parameters of Cocrystal Formation: The Case of Carbamazepine Cocrystals / A. N. Manin, D. E. Boycov, O. R. Simonova, K. V. Drozd, T. V. Volkova, G. L. Perlovich // *Crystal Growth & Design*. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 252-261.
611. Childs S. L. Analysis of 50 Crystal Structures Containing Carbamazepine Using the Materials Module of Mercury CSD / S. L. Childs, P. A. Wood, N. Rodríguez-Hornedo, L. S. Reddy, K. I. Hardcastle // *Crystal Growth & Design*. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 1869-1888.
612. А. О. Суров. Дизайн одно- и многокомпонентных кристаллических форм лекарственных соединений: структурные аспекты и физико-химические свойства / Суров А. О.; ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, 2022. – 423 с.
613. Schartman R. R. On the thermodynamics of cocrystal formation / R. R. Schartman // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – Т. 365, № 1. – С. 77-80.
614. Surov A. O. Virtual Screening, Structural Analysis, and Formation Thermodynamics of Carbamazepine Cocrystals / A. O. Surov, A. G. Ramazanova, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, G. L. Perlovich // *Pharmaceutics*. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 836.
615. Avdeef A. Cocrystal Solubility Product Prediction Using an in combo Model and Simulations to Improve Design of Experiments / A. Avdeef // *Pharmaceutical Research*. – 2018. – Т. 35, № 2. – С. 40.
616. Perlovich G. L. Prediction of solubility of two-component molecular crystals / G. L. Perlovich // *CrystEngComm*. – 2022. – Т. 24, № 12. – С. 2217-2220.
617. Gracin S. Solubility of Phenylacetic Acid, p-Hydroxyphenylacetic Acid, p-Aminophenylacetic Acid, p-Hydroxybenzoic Acid, and Ibuprofen in Pure Solvents / S. Gracin, Å. C. Rasmuson // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2002. – Т. 47, № 6. – С. 1379-1383.
618. Gavezzotti A. Non-conventional bonding between organic molecules. The ‘halogen bond’ in crystalline systems / A. Gavezzotti // *Molecular Physics*. – 2008. – Т. 106, № 12-13. – С. 1473-1485.
619. Surov A. O. Polymorphic forms of antiandrogenic drug nilutamide: structural and thermodynamic aspects / A. O. Surov, A. P. Voronin, K. V. Drozd, M. S. Gruzdev, G. L.

- Perlovich, J. Prashanth, S. Balasubramanian // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2021. – T. 23, № 16. – C. 9695-9708.
620. Fischer F. Survival of the Fittest: Competitive Co-crystal Reactions in the Ball Mill / F. Fischer, M. Joester, K. Rademann, F. Emmerling // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – T. 21, № 42. – C. 14969-14974.
621. Alsirawan M. H. D. B. Coformer Replacement as an Indicator for Thermodynamic Instability of Cocrystals: Competitive Transformation of Caffeine:Dicarboxylic Acid / M. H. D. B. Alsirawan, V. R. Vangala, J. Kendrick, F. J. J. Leusen, A. Paradkar // *Crystal Growth & Design*. – 2016. – T. 16, № 6. – C. 3072-3075.
622. Mukaida M. Stability order of caffeine co-crystals determined by co-crystal former exchange reaction and its application for the validation of in silico models / M. Mukaida, K. Sugano, K. Terada // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2015. – T. 63, № 1. – C. 18-24.
623. Manin A. N. Application of hydrogen bond propensity calculations to predict thermodynamic parameters of cocrystal formation / A. N. Manin, G. L. Perlovich // XXIV International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2024), г. Иваново, Россия. – 2024. – C. 152.
624. Liu C. An Elusive Drug–Drug Cocrystal Prepared Using a Heteroseeding Strategy / C. Liu, C. Wang, S. Wan, L. Liu, C. C. Sun, F. Qian // *Crystal Growth & Design*. – 2021. – T. 21, № 10. – C. 5659-5668.
625. Zhang S. Thermodynamics and crystallization of a theophylline–salicylic acid cocrystal / S. Zhang, H. Chen, Å. C. Rasmuson // *CrystEngComm*. – 2015. – T. 17, № 22. – C. 4125-4135.
626. Zhang S.-W. Celecoxib–Nicotinamide Cocrystal Revisited: Can Entropy Control Cocrystal Formation? / S.-W. Zhang, A. P. J. Brunskill, E. Schwartz, S. Sun // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – T. 17, № 5. – C. 2836-2843.
627. Vasilev N. A. Novel cocrystals of itraconazole: Insights from phase diagrams, formation thermodynamics and solubility / N. A. Vasilev, A. O. Surov, A. P. Voronin, K. V. Drozd, G. L. Perlovich // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – T. 599. – C. 120441.
628. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Foundations of crystallography*. – 2008. – T. 64, № 1. – C. 112-122.
629. Zhang Y. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel / Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, S. Xie // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2010. – T. 99, № 3. – C. 306-314.
630. Zielenkiewicz X. The Vapour Pressure and the Enthalpy of Sublimation: Determination by inert gas flow method / X. Zielenkiewicz, G. Perlovich, M. Wszelaka-Rylik // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 1999. – T. 57, № 1. – C. 225-234.

631. Maschio L. Intermolecular Interaction Energies in Molecular Crystals: Comparison and Agreement of Localized Møller–Plesset 2, Dispersion-Corrected Density Functional, and Classical Empirical Two-Body Calculations / L. Maschio, B. Civalleri, P. Ugliengo, A. Gavezzotti // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2011. – T. 115, № 41. – C. 11179-11186.
632. Spackman P. R. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals / P. R. Spackman, M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, D. Jayatilaka, M. A. Spackman // *Applied Crystallography*. – 2021. – T. 54, № 3. – C. 1006-1011.
633. Rohlíček J. CrystalCMP: an easy-to-use tool for fast comparison of molecular packing / J. Rohlíček, E. Skořepová, M. Babor, J. Čejka // *Applied Crystallography*. – 2016. – T. 49, № 6. – C. 2172-2183.
634. Colomina M. Thermochemical properties of alkylbenzoic acids VI. Enthalpies of combustion and formation of the o-, m-, and p-ethylbenzoic acids / M. Colomina, P. Jimenez, R. Perez-Ossorio, C. Turrion // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1976. – T. 8, № 5. – C. 439-444.
635. Monte M. J. S. Thermodynamic study of the sublimation of eight 4-n-alkylbenzoic acids / M. J. S. Monte, A. R. R. P. Almeida, M. A. V. Ribeiro da Silva // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2004. – T. 36, № 5. – C. 385-392.
636. Kraus M. Tenzeparn ekterych benzenkarbonovy chkyselinaj ejichderivatu / M. Kraus, L. Beranek, K. Kochloefl // *Chem. Prumsyl*. – 1962. – T. 12. – C. 649-652.
637. Colomina M. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives XI. Vapour pressures and enthalpies of sublimation and formation of the six dimethylbenzoic acids / M. Colomina, P. Jimenez, M. V. Roux, C. Turrion // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1984. – T. 16, № 12. – C. 1121-1127.
638. Roux M. V. Entalpias de combustion y formacion de los acidos 3:5-dietilbenzoico y 3:5-di-t-butilbenzoico / M. V. Roux, C. Turrion, M. Colomina, R. Perez-Ossario // *Anales de Química*. – 1974. № 70. – C. 201-207.
639. Colomina M. Propiedades termoquimicas de derivados del acido benzoico. XIII. Presiones de vapor y entalpias de sublimacion y formacion de los acidos toluicos / M. Colomina, P. Jimenez, M. Roux, C. Turrion // *An. Quim.* – 1986. – T. 82. – C. 126-130.
640. Monte M. J. S. Thermodynamic Study on the Sublimation of Five Aminomethoxybenzoic Acids / M. J. S. Monte, A. R. R. P. Almeida, M. A. R. Matos // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2010. – T. 55, № 1. – C. 419-423.
641. Colomina M. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives XV. Vapour pressures and enthalpies of sublimation and formation of the six trimethylbenzoic acids / M.

Colomina, P. Jiménez, M. V. Roux, C. Turrión // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1987. – T. 19, № 11. – C. 1139-1144.

642. Colomina M. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives XIV. Enthalpies of combustion, vapour pressures, enthalpies of sublimation, and enthalpies of formation of o-, m-, and p-isopropylbenzoic acids / M. Colomina, P. Jimenez, R. Perez-Ossorio, M. V. Roux, C. Turrión // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1987. – T. 19, № 2. – C. 155-162.

643. Colomina M. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives VIII. Enthalpies of combustion and formation of o-, m-, and p- t-butylbenzoic acids / M. Colomina, P. Jiménez, R. Pérez-Ossorio, C. Turrión // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1979. – T. 11, № 12. – C. 1179-1184.

644. Emel'yanenko V. N. Enthalpies of Formation and Strain of Chlorobenzoic Acids from Thermochemical Measurements and from ab Initio Calculations / V. N. Emel'yanenko, A. Strutynska, S. P. Verevkin // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2005. – T. 109, № 19. – C. 4375-4380.

645. Colomina M. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives XVI. Vapour pressures and enthalpies of sublimation and formation of the three tetramethylbenzoic acids and of pentamethylbenzoic acid / M. Colomina, P. Jiménez, R. Pérez-Ossorio, M. V. Roux, C. Turrión // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1988. – T. 20, № 5. – C. 575-580.

646. Stephenson R. M. Properties of Organic Compounds / R. M. Stephenson, S. Malanowski // *Handbook of the Thermodynamics of Organic Compounds* / Stephenson R. M., Malanowski S. – Dordrecht: Springer Netherlands, 1987. – – C. 1-471.

647. de Kruif C. G. Enthalpies of sublimation and vapour pressures of 14 amino acids and peptides / C. G. de Kruif, J. Voogd, J. C. A. Offringa // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1979. – T. 11, № 7. – C. 651-656.

648. Ribeiro da Silva M. A. V. Vapour pressures and the enthalpies and entropies of sublimation of five dicarboxylic acids / M. A. V. Ribeiro da Silva, M. J. S. Monte, J. R. Ribeiro // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 1999. – T. 31, № 8. – C. 1093-1107.

649. Ribeiro da Silva M. A. V. Thermodynamic study on the sublimation of succinic acid and of methyl- and dimethyl-substituted succinic and glutaric acids / M. A. V. Ribeiro da Silva, M. J. S. Monte, J. R. Ribeiro // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2001. – T. 33, № 1. – C. 23-31.

650. Ribeiro da Silva M. A. V. Standard Enthalpies, Entropies, and Gibbs Functions of Sublimation of Four Alkyl-Substituted Malonic Acids / M. A. V. Ribeiro da Silva, M. J. S. Monte, J. R. Ribeiro // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2000. – T. 45, № 5. – C. 756-759.

651. Verevkin S. P. Measurement and Prediction of the Monocarboxylic Acids Thermochemical Properties / S. P. Verevkin // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2000. – T. 45, № 5. – C. 953-960.
652. Matos M. A. R. Thermodynamic study of sesamol, piperonyl alcohol, piperonylic acid and homopiperonylic acid: a combined experimental and theoretical investigation / M. A. R. Matos, M. J. S. Monte, C. C. S. Sousa, A. R. R. P. Almeida, V. M. F. Morais // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2004. – T. 2, № 6. – C. 908-914.
653. Monte M. J. S. Thermodynamic study on the sublimation of diphenyl and triphenyl substituted acetic and propanoic acids / M. J. S. Monte, C. A. D. Sousa // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2011. – T. 106, № 3. – C. 913-920.
654. Shayanfar A. Solubility and dissolution rate of a carbamazepine–cinnamic acid cocrystal / A. Shayanfar, K. Asadpour-Zeynali, A. Jouyban // *Journal of Molecular Liquids*. – 2013. – T. 187. – C. 171-176.
655. Huang D. Phase solubility investigation and theoretical calculations on drug-drug cocrystals of carbamazepine with Emodin, Paeonol / D. Huang, H. C. S. Chan, Y. Wu, L. Li, L. Zhang, Y. Lv, X. Yang, Z. Zhou // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – T. 329. – C. 115604.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Перловичу Герману Леонидовичу за неоценимую помощь на всех этапах работы, всестороннюю поддержку, критические замечания и вдохновляющее руководство, без которых завершение данного диссертационного исследования не представлялось возможным. Благодарю всех своих коллег научно-исследовательского отдела № 5 ИХР РАН (особенно к.х.н. Дрозд К.В., к.х.н. Воронина А.П., к.х.н. Волкову Т.В., стажера-исследователя Бойцова Д.Е., к.х.н. Рамазанову А.Г., к.х.н. Симонову О.Р., к.х.н. Шмуклер Л.Э.) за плодотворное сотрудничество в проведении экспериментов, вдохновляющую научную атмосферу, ценные обсуждения, критические замечания, которые значительно улучшили качество данного исследования. Отдельную благодарность выражаю заведующему Лабораторией кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН д.х.н. Чуракову Андрею Викторовичу за проведение рентгеноструктурного анализа монокристаллов и помощь в интерпретации полученных результатов. За искреннюю поддержку и дружеские советы выражаю искреннюю признательность д.ф.-м.н. Ходову И.А., д.ф.-м.н. Будкову Ю.А. и д.ф.-м.н. Королеву Д.В.

Автор выражает благодарность организациям, оказавшим финансовую поддержку во время проведения исследований: Российскому научному фонду, Российскому фонду фундаментальных исследований, Фонду грантов Президента Российской Федерации для молодых ученых, Министерству науки и высшего образования Российской Федерации. Благодарность Центру коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований» и операторам этого центра.

Благодарю своего отца, к.х.н. Манина Н.Г. чьи высокие стандарты научной работы, критическое мышление и преданность знанию навсегда останутся для меня ориентиром.