

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

Bioloģiski aktīvo savienojumu ķīmijas tehnoloģijas katedra

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Materials Science and Applied Chemistry

Institute of Technology of Organic Chemistry

Department of Chemical Technology of Biologically Active Compounds

Dmitrijs STEPANOV

Doktora studiju programmas «Ķīmija» doktorants

Student of the Doctoral programme «Chemistry»

**PHARMACEUTICAL COCRYSTALS AND SALTS: *IN SILICO*
PREDICTION, CRYSTAL ENGINEERING APPLICATION AND
PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES**

Summary of Doctoral Thesis

**FARMACEITISKIE KOKRISTĀLI UN SĀļI: *IN SILICO*
PROGNOZĒŠANA, KRISTĀLINŽENIERIJAS IZMANTOŠANA UN
FIZIKĀLĶĪMISKĀS ĪPAŠĪBAS**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskie vadītāji (Supervisors)

docents *Dr. phys.* A. MIŠŅOVŠ

profesore *Dr. chem.* M. JURE

RTU Izdevniecība

Rīga 2015

Stepanovs D. Pharmaceutical Cocrystals and Salts: *In Silico* Prediction, Crystal Engineering Application and Physicochemical Properties. Summary of Doctoral Thesis. / Farmaceitiskie kokristāli un sāļi: *in silico* prognozēšana, kristālinženierijas izmantošana un fizikālķīmiskās īpašības. Promocijas darba kopsavilkums. — R.: RTU Izdevniecība, 2015. — 58 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU «P-01» 2015. gada 26. augusta lēmumu, protokols Nr. 21.

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI
RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2015. gada 15. oktobrī plkst. 14 Rīgas Tehniskās universitātes Promocijas padomes «P-01» atklātajā sēdē Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesors *Dr. habil. chem.* Valdis Kampars
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Profesors *Dr. chem.* Andris Actiņš
Latvijas Universitāte, Latvija

Profesore *Dr. habil., PhD Zofia Lipkowska*
Polijas Zinātņu akadēmijas Organiskās sintēzes institūts, Polija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Dmitrijs Stepanovs
(paraksts)

Datums

Promocijas darbs ir uzrakstīts angļu valodā, tajā ir ievads, trīs nodaļas, secinājumi, literatūras saraksts, 3 pielikumi, 52 zīmējumi un ilustrācijas, kopā 97 lappuses. Literatūras sarakstā ir 192 nosaukumi.

TABLE OF CONTENTS

SATURS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	6
INTRODUCTION	6
AIM, TASKS AND THESIS STATEMENTS TO BE DEFENDED.....	6
THE SCIENTIFIC NOVELTY AND MAIN RESULTS.....	7
THE PRACTICAL SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH	8
LIST OF ORIGINAL PUBLICATIONS.....	8
PRESENTATIONS AT INTERNATIONAL CONFERENCES	9
MAIN RESULTS OF THE THESIS	10
COCRYSTALS OF PENTOXIFYLLINE: <i>IN SILICO</i> AND EXPERIMENTAL SCREENING	10
<i>IN SILICO</i> SCREENING AND CALCULATIONS OF COCRYSTAL STABILITY	11
THE RESULTS OF SINGLE CRYSTAL X-RAY ANALYSIS:	
PENTOXIFYLLINE ASPIRIN COCRYSTAL.....	13
PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF PENTOXIFYLLINE COCRYSTALS AND THEIR	
CORRELATIONS	14
DILTIAZEM, SILDENAFIL AND PROPRANOLOL MOLECULAR SALTS: CRYSTAL ENGINEERING	
AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES.....	16
THE RESULTS OF SINGLE CRYSTAL X-RAY ANALYSIS	19
PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF MOLECULAR SALTS	25
CONCLUSIONS.....	27
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS	30
ĪEVADS.....	30
DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS TĒZES.....	30
ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE UN GALVENIE REZULTĀTI.....	31
DARBA PRAKTISKĀ NOZĪME	32
DARBA APROBĀCIJAS PUBLIKĀCIJAS	32
PREZENTĀCIJAS STARPTAUTISKĀS KONFERENCĒS.....	33
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI	34
PENTOKSIFILĪNA KOKRISTĀLI: <i>IN SILICO</i> UN EKSPERIMENTĀLAIS SKRĪNINGS	34
<i>IN SILICO</i> SKRĪNINGS UN KOKRISTĀLU STABILITĀTES APRĒĶINĀŠANA	35
PENTOKSIFILĪNA UN ASPIRĪNA KOKRISTĀLA MONOKRISTĀLU RENTGENSTRUKTŪRANALĪZES	
REZULTĀTI	37

PENTOKSIFILĪNA KOKRISTĀLU FIZIKĀLĶĪMISKĀS ĪPAŠĪBAS UN TO KORELĀCIJAS	38
DILTIAZEMA, SILDENAFĪLA UN PROPANOLOLA MOLEKULĀRIE SĀĻI: KRISTĀLINŽENIERIJA UN FIZIKĀLĶĪMISKĀS ĪPAŠĪBAS.....	40
MOLEKULĀRO SĀĻU MONOKRISTĀLU RENTGENSTRUKTŪRANALĪZES REZULTĀTI	43
MOLEKULĀRO SĀĻU FIZIKĀLĶĪMISKĀS ĪPAŠĪBAS	49
SECINĀJUMI	52
REFERENCES	54
LITERATŪRAS SARAKSTS	54

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Active pharmaceutical ingredients, API, may exist in different solid forms such as amorphous phases, polymorphs, cocrystals, salts and hydrates/solvates without changing their intrinsic chemical structures.¹⁻³ Each solid form exhibits different physicochemical⁴ and pharmacokinetic⁵ properties. Molecular salts and cocrystals in the past decade have been a focus of attention as valuable forms of active pharmaceutical ingredients with the potential to improve physicochemical and pharmacokinetic properties.

A clear understanding of the intermolecular interactions between the molecules in the solid state, in terms of their geometry and energy, is crucial for the design of new pharmaceutical solid forms. Together with experimental methods,⁶⁻¹³ various theoretical approaches¹⁴⁻¹⁷ have been suggested to minimise the costs of experimental efforts and introduce a «virtual filter» for the selection of an appropriate coformer.

Correlations between physicochemical parameters of cocrystal or molecular salt former (host molecule) and coformer (counter ion), such as melting point, solubility, are not straightforward due to the multi-component nature of the cocrystals and molecular salts. However, the results obtained in the present research and by other authors suggest that normally correlations may be formed and hold well for a given API within a series of similar (or, better, homological) rows of cofomers.⁸ This allows applying cocrystallization approach and crystal engineering principles not only to obtain crystalline forms of active pharmaceutical ingredients with improved physicochemical properties, but also forms with desirable properties using knowledge-based selection of appropriate cofomers or counter ions.

Aim, Tasks and Thesis Statements to Be Defended

The aim of the research is to develop new multi-component pharmaceutical solids, cocrystals and molecular salts with desirable physicochemical properties by applying theoretical and experimental crystal engineering approaches.

To achieve the aim, the following tasks are proposed:

1. To perform experimental cocrystallization screening of pentoxifylline with a set of selected coformers capable of forming hydrogen bonded heteromolecular dimers with the graph $R_2^2(7)$.
2. To accomplish experimental cocrystal screening with *in silico* screening by means of free crystal lattice energy calculation, to estimate the relative stability of hypothetical pentoxifylline cocrystals using *FlexCryst* program suite.
3. To study and characterise physicochemical properties and their correlations in pentoxifylline cocrystals with different analytical methods.
4. To apply crystal engineering principles to generate novel diltiazem, sildenafil and propranolol molecular salts with altered physicochemical properties.
5. Using single crystal X-ray diffraction technique, to study crystal and molecular structures of multi-component crystals, to identify driving forces of cocrystallization by analysis of intermolecular interactions.

Thesis statements to be defended:

1. The crystal engineering principles allow synthesizing multi-component crystal solids — cocrystals and molecular salts — with desired physicochemical properties.
2. The theoretical calculations of free crystal lattice energy allow accurately predicting cocrystal formation probability and reducing the cost of experimental efforts.
3. The correlation of cocrystal or molecular salt and coformer physicochemical properties allows obtaining cocrystals and molecular salt with desired physicochemical properties (melting point and solubility) by choosing the appropriate coformer.

The Scientific Novelty and Main Results

1. The obtained new multi-component crystal forms of pentoxifylline, diltiazem and propranolol have altered solubility and may present a potential alternative to extended-release drug formulations.
2. In parallel with experimental cocrystallization methods, the theoretical *in silico* screening has been used to predict potential crystal structures.

3. The free energy of experimental and hypothetical crystal structures has been calculated using *FlexCryst* program to estimate their relative stability. The results of experimental screening match very well with theoretical calculations of cocrystal stability.
4. It has been demonstrated that a crystal engineering approach is a useful tool for preparation of new multi-component crystals of pentoxifylline, diltiazem, sildenafil and propranolol with desired physicochemical properties.

The Practical Significance of the Research

1. In total, 18 new crystalline forms of pentoxifylline, diltiazem, sildenafil and propranolol have been obtained.
2. *In silico* screening offers reliable approach for cocrystal prediction and allows reducing the costs of experimental efforts.
3. Experience obtained in *in silico* prediction of cocrystal formation has suggested a general condition, $\Delta G \geq -3$ kJ/mol (ΔG — difference between the sum of free lattice energy of coformers and free lattice energy of cocrystal), for acceptance of predicted structures as feasible.
4. Correlation between the melting points of pentoxifylline cocrystals and cocrystal coformers found in the present research can be used for new cocrystal design with a specified melting point.

List of Original Publications

1. D. Stepanovs, A. Mishnev. Monoclinic polymorph of 3,7-dimethyl-1-(5-oxohex-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione. *Acta Cryst.*, **2011**, E67, 2851.
2. D. Stepanovs, A. Mishnev. Molecular and crystal structure of sildenafil base. *Z. Naturforsch.*, **2012**, 67b, 491–494.
3. D. Stepanovs, A. Mishnev. Multicomponent pharmaceutical cocrystals: furosemide and pentoxifylline. *Acta Cryst.*, **2012**, C68, 488–491.
4. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Preparation and crystal structure of sildenafil salicylate. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25, 49–50.

5. D. Stepanovs, M. Jure, L. N. Kuleshova, D. W. M. Hofmann, and A. Mishnev. Cocrystals of pentoxifylline: *in silico* and experimental screening. *Cryst. Growth. Des.*, **2015**, 15(8), 3652–3660.
6. D. Stepanovs, M. Jure, M. Gosteva, J. Popelis, G. Kiselovs, and A. Mishnev. Crystal structures and physicochemical properties of diltiazem acetylsalicylate, nicotinate, L-malate and base. *CrystEngComm.*, **2015** (submitted).
7. D. Stepanovs, M. Jure, A. Yanichev, S. Belyakov and A. Mishnev. Molecular salts of propranolol with dicarboxylic acids: Diversity of stoichiometry, supramolecular structures and physicochemical properties. *CrystEngComm.*, **2015** (submitted).

Presentations at International Conferences

1. D. Stepanovs, A. Mishnev. Multicomponent pharmaceutical cocrystals: furosemide and pentoxifylline. In: *International Symposium «Small Molecules in Interactions (SMI) »*, Germany, Bochum, 26–27 March 2012. Bochum: Ruhr-Universität Bochum, 2012, p. 18.
2. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Coformer selection in pharmaceutical cocrystal engineering: a case study of a pentoxifylline aspirin cocrystal. In: *COINS: Conference of Natural and Life Sciences*, Lithuania, Vilnius, 3–8 March 2014. Vilnius: Vilnius University, 2014, pp. 44–45.
3. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Multicomponent drug crystals of sildenafil: salicylate and salicylate cocrystal with salicylic acid sesquihydrate — preparation and crystal structure. In: *Abstracts of the 55th International Scientific Conference of Riga Technical University*, Latvia, Riga, 14–17 October 2014. Riga: RTU Press, 2014, p.16.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Cocrystals of Pentoxifylline: *In Silico* and Experimental Screening

Cocrystallization is a flourishing research field with direct application in the pharmaceutical industry.¹⁸ Pharmaceutical cocrystallization represents a promising approach to generate novel crystal forms. In the past decade, cocrystals have been a focus of attention as valuable active pharmaceutical ingredients (APIs) with the potential to improve physicochemical⁴ and pharmacokinetic⁵ properties. The most challenging property of newly discovered forms is the change in solubility of cocrystals in comparison with the pure components. Cocrystals can provide higher or lower solubility compared to the API. For poorly soluble compounds synthesis of cocrystals may be an effective approach for improving their solubility.^{19,20} Together with experimental methods,^{6–13} various theoretical calculations^{14–17} have been suggested to minimise the costs of experimental efforts and introduce a «virtual filter» for the selection of an appropriate coformer already in a very early stage of research. The theoretical approaches are mainly based on the comparison of thermodynamic characteristics (free energy, enthalpy, electrochemical potentials etc.) of pure compounds vs cocrystals. The supramolecular synthons were also considered as a driving force for cocrystallization; they play an important role while planning the cocrystallization strategy.^{21–23}

The present research presents the results of experimental search for nonselective phosphodiesterase inhibitor²⁴ pentoxifylline (**pen**) cocrystals accomplished with theoretical calculations of free energy to get benefits from both approaches. The set of coformers under investigation includes carboxylic acids and L-ascorbic acid in order to form supramolecular $R_2^2(7)$ hydrogen-bonded (H-bonded) heteromolecular dimer between imidazole and carboxylic group during cocrystallization (**Figure 1**).

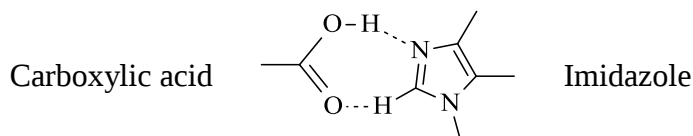


Figure 1. Representative H-bonded heteromolecular dimer with the graph $R_2^2(7)$.

Six new cocrystals have been obtained during the research, namely, (**pen**) with aspirin (**asa**), salicylic acid (**sa**), benzoic acid (**sa**), furosemide (**fur**), as well as (**fur**) cocrystal

hydrate and acetone cocrystal solvate. The (**fur**) cocrystal acetone solvate has been excluded from further investigations due to unacceptable ingredient acetone. The PXRD patterns for initial materials and (**pen**)(**asa**) cocrystal obtained by different synthetic methods are shown in **Figure 2**. As it follows from the superposition of starting powder diagrams the neat cogrinding does not result in a new solid after 40 minutes of grinding. Whereas the products from liquid assisted cogrinding and slow solvent evaporation give the same new PXRD patterns, indicating the appearance of a new solid.

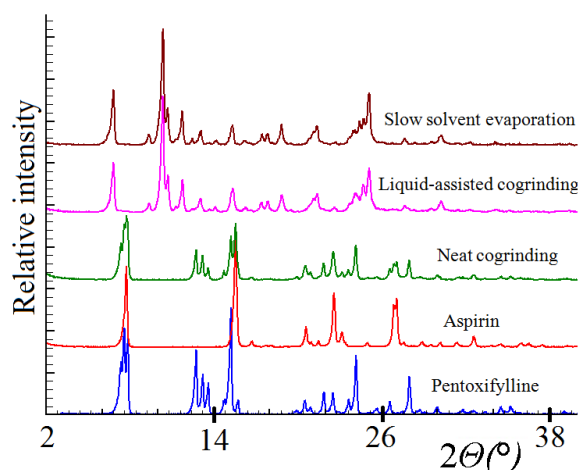


Figure 2. Comparison of PXRD patterns of the starting materials and products obtained by different synthetic methods.

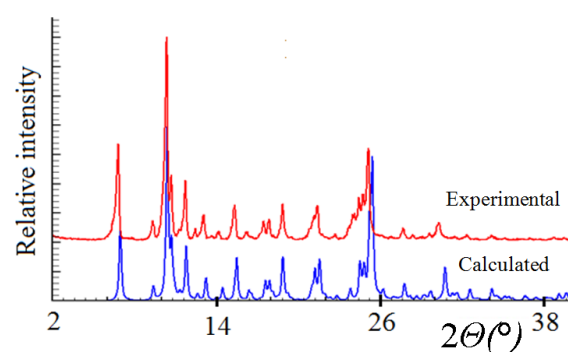


Figure 3. Experimental (red) and calculated²⁵ (blue) PXRD patterns of (**pen**)(**asa**).

The calculated X-ray diffraction pattern of (**pen**)(**asa**) solid and experimental pattern of liquid assisted cogrinding and slow solvent evaporation products are equivalent (**Figure 3**). In the same way the (**pen**)(**sa**) and (**pen**)(**ba**) cocrystals were obtained using neat and liquid assisted cogrinding and slow solvent evaporation experiments and confirmed with PXRD. The (**pen**)(**fur**), (**pen**)(**fur**) hydrate, (**pen**)(**fur**) acetone solvate cocrystals were obtained in liquid assisted cogrinding and slow solvent evaporation experiments and PXRD confirmed cocrystal formation.

***In Silico* Screening and Calculations of Cocrystal Stability**

To clear up the results of experimental screening, our investigations have been accomplished with the theoretical estimation of cocrystal stability. Following the approach suggested in ref.²⁶, the feasibility of cocrystal formation is linked with the parameter ΔG — difference between the sum of free lattice energies of pure components ($G_{API} + G_{CF}$) and free

lattice energy of cocrystal G_{CC} . As the output of *FlexCryst* program crystal lattice energy G is expressed in kJ/mol per molecule, the sum of free lattice energies of the components has to be divided by the number of molecules in the asymmetric unit of the elementary cell of the cocrystal. ΔG for two-component cocrystals of **(pen)** with 1:1 stoichiometry can be calculated:

$$\Delta G = 1/2 (G_{(pen)} + G_{CF}) - G_{CC}.$$

The results of the stability calculations are listed in **Table 1**. According to ref.²⁶ the formation of a cocrystal is recognized as preferable if $\Delta G \geq 0$ kJ/mol. It has also been noted that a more general criterion for cocrystal formation would be $\Delta G \geq -3$ kJ/mol, which takes into account the accuracy of the method evaluated as ± 3 kJ/mol. This criterion will be helpful for further examination of cocrystals, which still can be recognized as possible.

Table 1. The Results of *In Silico* Screening for Cocrystals of Pentoxifylline

Refcode ²⁷ (coformer)	$G_{\text{exp, min}}$, kJ/mol	Cocrystallization result		$G_{\text{exp, min}}$ (* G_{pred}), kJ/mol	G_{sum} kJ/mol	ΔG , kJ/mol	
ACSALA (asa)	−93.17	(pen)(asa)	✓	−134.24	−132.02	2.22	✓
SALIAC(sa)	−78.71	(pen)(sa)	✓	−124.65	−124.79	−0.14	✓
BENZAC(ba)	−77.96	(pen)(ba)	✓	−122.47 −125.62*	−124.42	−1.95 1.20	✓ ✓
FURSEM(fur)	−193.95	(pen)(fur) ²⁸	✓	−190.18	−182.41	7.71	✓
AMBNAC(aba)	−120.75	(pen)(aba)	✗	−135.19*	−145.85	−10.66	✗
AMSALA(as)	−128.53	(pen)(as)	✗	−140.11*	−149.67	−9.56	✗
CINMAC(ca)	−90.96	(pen)(ca)	✗	−125.46*	−130.92	−5.46	✗
NICOAC(na)	−79.25	(pen)(na)	✗	−117.47*	−125.06	−7.59	✗
DLMAND(hpa)	−87.17	(pen)(hpa)	✗	−122.31*	−129.06	−6.75	✗
SIKLIH(dic)	−146.71	(pen)(dic)	✗	−148.99*	−158.79	−9.80	✗
LASCAC(laa)	−82.24	(pen)(laa)	✗	−118.11*	−126.51	−8.40	✗

Abbreviations used in **Table 1**: the preferred cases are marked with ✓, possible — ✓, cases of unsuccessful cocrystallization — ✗, **asa** — aspirin, **sa** — salicylic acid, **ba** — benzoic acid, **fur** — furosemide, **aba** — *p*-aminobenzoic acid, **as** — *p*-aminosalicylic acid, **ca** — cinnamic acid, **na** — nicotinic acid, **hpa** — 4-hydroxyphenylacetic acid, **dic** — diclofenac, **laa** — L-ascorbic acid. The predicted G values of hypothetical cocrystals are marked with the asterisk; lattice energy of triclinic polymorph of **(pen)**, $G_{\text{exp, min}} = -170.87$ kJ/mol.

In total, the results of experimental and *in silico* screening of cocrystals match very well. Cocrystals of **(pen)**(**asa**) and **(pen)**(**fur**) have been detected as preferable according to

criterion $\Delta G \geq 0$ kJ/mol, **(pen)(sa)** and **(pen)(ba)** as possible, according to criterion $\Delta G \geq -3$ kJ/mol. Other cocrystallization experiments that failed were considered unfavourable. It ensures both the completeness of experimental attempts and correctness of theoretical calculations of lattice energy. For **(pen)(ba)**, which has four independent molecules in the asymmetric unit (2:2 stoichiometry), the energy of hypothetical cocrystal with 1:1 stoichiometry has also been estimated. These data marked with asterisk are listed in **Table 1**. As one can see, more “equilibrated” 1:1 structure would get somewhat (~ 3.2 kJ/mol) lower lattice energy and with positive ΔG can be considered as preferable.

The Results of Single Crystal X-ray Analysis: Pentoxifylline Aspirin Cocrystal

Cocrystals of **(pen)(asa)** are triclinic, space group $P\bar{1}$ with one pair of **(pen)** and **(asa)** molecules in the asymmetric unit (**Figure 4**). It contains supramolecular heterosynthon with graph-set $R_2^2(7)$ (**Figure 5**).

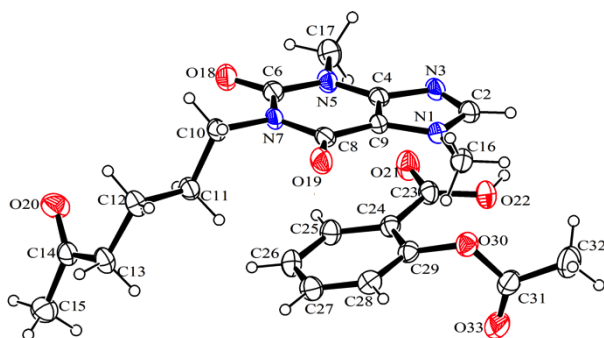


Figure 4. ORTEP-3²⁹ drawings of the asymmetric unit of the **(pen)(asa)** cocrystal showing the atom-numbering scheme.

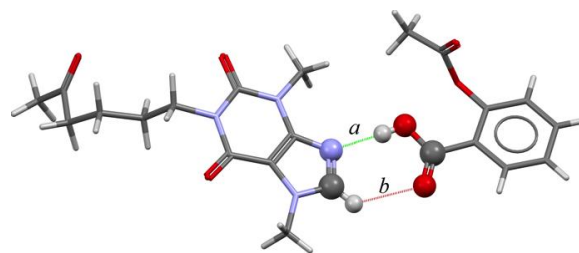


Figure 5. The structure of **(pen)(asa)** cocrystals showing supramolecular synthon with graph-set $R_2^2(7)$ (Mercury CSD 31.1²⁵).

The atoms forming the synthon lie in one plane with a maximum deviation of 0.052 Å from the least-square plane. To decide whether **(pen)(asa)** is a cocrystal or a salt, three factors have been taken into consideration:⁴ 1) ΔpK_a [$\Delta pK_a = pK_{a(\text{base})} - pK_{a(\text{acid})}$]; 2) C–O and C=O bond length of **(asa)**; 3) C2–N3–C4 angle in **(pen)**. The ΔpK_a value -3.21 for **(pen)(asa)** implies cocrystal formation.³⁰ C–O and C=O bond length of **(asa)** are 1.216(3) and 1.314(4) Å, respectively, indicating that **(asa)** exists as a neutral molecule. Finally, the C2–N3–C4 angle in **(pen)** is 103.7(2)°, smaller in comparison with that of the protonated methyl xanthines.^{31,32} Moreover, according to the difference synthesis of electron density, a hydrogen

atom was located on a carboxylic group and refined in isotropic approximation. So, all three considerations unambiguously confirm that **(pen)(asa)** solid is a cocrystal. π - π stacking interactions have been found in the cocrystals: one interaction takes place between purine systems of **(pen)** with centroid-centroid distance 3.49 Å. The second π - π stacking interaction is between purine systems of **(pen)** and benzene rings of **(asa)** with centroid-centroid distance 3.72 Å. The dihedral angle between least-square planes of purine system of **(pen)** and benzene ring of **(asa)** is 15.3°.

From the crystal structure data obtained in the present research it can be seen that 5-oxohexyl group in **(pen)** is flexible and adopts different positions in known crystal structures.

Physicochemical Properties of Pentoxifylline Cocrystals and Their Correlations

It is a well-established fact that cocrystals have altered physicochemical properties in comparison with those of APIs and coformers. According to statistics obtained on the basis of available examples 51 % of cocrystals have melting points between those of API and coformer and 39 % have lower than those of API and coformer.⁸ **Table 2** summarises some physicochemical properties of **(pen)** cocrystals, API and coformers measured in the present research. As follows from **Table 2**, the melting points of **(pen)(asa)**, **(pen)(sa)** and **(pen)(ba)** cocrystals are lower than those of API and coformers. For **(pen)(fur)** cocrystal the melting point lies between melting points of API and coformer.

In our case **(pen)** is very well soluble in water. According to measured values (**Table 2**) **(pen)** cocrystals exhibit much lower solubility than API. The pentoxifylline, when administrated orally, is rapidly absorbed and eliminated from the body within 1–2 hours.³³ Therefore, it is commercially available in the form of sustained-release tablets. Modified chitosan and alginate-based scaffolds aimed to improve pentoxifylline release properties are described.³⁴ In the present research the solubility has been varied by employing a cocrystal-engineering approach. On the other hand, solubility of coformers is much improved, including furosemide, which is a diuretic drug with low solubility. The influence of hydrate formation on thermal behaviour and aqueous solubility of **(pen)(fur)** cocrystal, as can be seen in **Table 2**, is insignificant.

Examination of solid phase after solubility experiments shows that in case of **(pen)(asa)** the precipitate contains a mixture of **(asa)** and cocrystal. In the rest of the cases solid phase precipitate contains only initial cocrystals.

Table 2. Physicochemical Properties of (pen) and (pen) Cocrystals

Cocrystal	ΔpK_a	Melting point, °C			Water solubility, mg/ml			
		(pen)	CF	CC	(pen)	CF	CC	(pen) ^a
(pen)(asa)	−3.21	106	142	84	77	4.60	46,4 ±1.3	28.2 ±0.8
(pen)(sa)	−2.51		158	98		2.24	8.6 ±1.4	5.7 ±1.0
(pen)(ba)	−3.80		121	91		3.40	10.2 ±0.6	7.1 ±0.4
(pen)(fur)	−3.97		206	161		0.0724	0.64 ±0.030	0.29 ±0.014 ^b
(pen)(fur) H ₂ O	−3.97		206	160		0.0724	0.61 ±0.017	0.27 ±0.007 ^c

CC = cocrystal, CF = coformer;

^aConcentration of (pen) in (pen)(asa) solution;

^bConcentration of (fur) in (pen)(fur) solution is 0.35 ± 0.016 ;

^cConcentration of (fur) in (pen)(fur) solution is 0.32 ± 0.009 .

The search for correlation between melting points (MP) of coformers and cocrystals, a topic actively discussed over the past years, can provide simple rules for rational coformer choice in design of cocrystals with desirable thermal properties.^{8,35,36} For AMG 517 (vanilloid receptor 1 antagonist) substance, a 78 % correlation between melting points of cocrystal and coformer has been found.³⁵ Strong correlation of 81 % between melting points has been observed for 2-acetaminopyridine cocrystals.³⁶

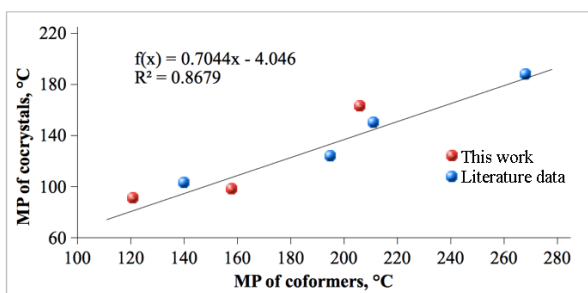


Figure 6. Melting onset (pen) cocrystals versus coformer.

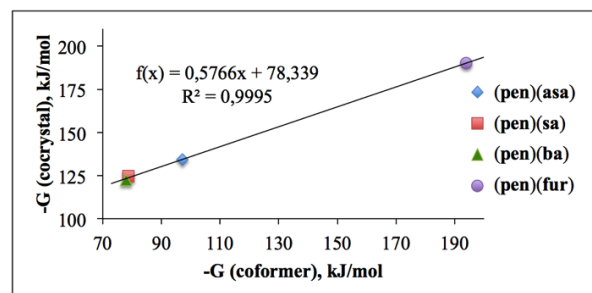


Figure 7. Correlation between free lattice energies of coformers and (pen) cocrystals.

However, for cocrystals of diclofenac with substituted pyrazoles, pyridines and pyrimidines no direct correlation between melting points of individual components and cocrystals has been found.³⁷ These examples show that to some extent a design of cocrystals with desirable thermal properties can be possible only within a definite series of coformers.

In the present research a very good correlation (86 %) has been achieved already for 4 (pen) cocrystals (data marked in red in **Figure 6**). The correlation coefficient kept the value even after including the already mentioned³⁸ data on cocrystals of pentoxifylline with the other aromatic carboxylic acids (marked in blue). The correlation within sets of cocrystals and

coformers for a given API becomes even more pronounced if we consider the free lattice energies of cocrystals of pentoxifylline: R^2 rises to 0.9995 (**Figure 7**). At the same time, it is important to note that the correlation is kept just within the set of structurally similar coformers for a given API.

Diltiazem, Sildenafil and Propranolol Molecular Salts: Crystal Engineering and Physicochemical Properties

The present research also describes the design, preparation and physicochemical properties of pharmaceutical molecular salts of diltiazem, sildenafil, and propranolol with selected carboxylic acids.

The diltiazem (**dil**) is benzothiazepine calcium antagonist and has been marketed for the treatment of cardiovascular disorders.³⁹ The (**dil**) base is very slightly soluble⁴⁰; therefore, it is used in the form of diltiazem hydrochloride, which is freely soluble in water. The (**dil**) is commercially available in the form of immediate-release tablets and extended-release capsules. Extended-release formulations allow compensating a short elimination half-life of diltiazem (3.2 ± 1.3 h)⁴¹ and high solubility of diltiazem hydrochloride which is 565 mg/ml.⁴² There are some reported attempts to develop sustained-release tablets of (**dil**) hydrochloride by the use of polyethylene oxide/polyethylene glycol polymeric matrices⁴³ or modified guar gum matrix.⁴⁴ All mentioned facts imply that crystal forms of diltiazem with lower solubility would be preferable for inclusion into formulation. In the present research, the crystal engineering approach^{45–47} has been applied to prepare crystalline diltiazem molecular salts with lower aqueous solubility.

Sildenafil (**sil**) improves penile erections in men with erectile dysfunction by selectively inhibiting cGMP-specific phosphodiesterase type 5.^{48,49} Sildenafil in citrate form, marketed as *Viagra*®, is the first effective oral drug for the treatment of sexual dysfunctions introduced by *Pfizer* and approved by US Food and Drug Administration.^{50,51} Two-component drug solid in the form of a cocrystal of (**sil**) with aspirin (**asa**) has been recently published.⁵¹ Formation of (**sil**)⁺(**asa**)[–](**sa**) cocrystal salt has also been suggested on the basis of powder diffraction study and other physicochemical methods.⁵¹ Since (**sil**) is contraindicated for men suffering from cardiovascular diseases, the rationality of the (**sil**)(**asa**) combination is based on the fact that the (**asa**), having an anti-platelet activity, is commonly prescribed as a long-term preventative agent for combating heart attack and stroke.⁵² So far as (**sa**) is an active metabolite of (**asa**) the arguments for rationality of (**sil**)(**asa**) and (**sil**)⁺(**asa**)[–]

(sa) compositions, given in the article,⁵¹ can be readily transferred to (sil)⁺(sa)⁻ solid presented in the present research.

Propranolol (**pro**) is the oldest non-toxic,⁵³ non-cardioselective β -adrenergic antagonist or simply β -blocker.^{54,55} The (**pro**) is used in the treatment or prevention of many disorders including acute myocardial infarction, arrhythmias, angina pectoris, hypertension, hypertensive emergencies, hyperthyroidism, migraine, pheochromocytoma, menopause, and anxiety.^{56–58} The API has been marketed as hydrochloride salt and available as injections, tablets and capsules. The highest strength of orally administrated form is 160 mg; it is available as extended-release capsules. The (**pro**) is very slightly soluble, so it is used as hydrochloride form, which is freely soluble in water. The aqueous solubility of (**pro**) hydrochloride is 197.8 mg/ml. This means that formulations with lower solubility in comparison with hydrochloride form are desirable. In the present research, the crystal engineering by means of preparation of (**pro**) molecular salts has been employed to obtain crystal forms with lower aqueous solubility. Previously, the polysaccharide chitosan has been used to develop sustained-release preparations of (**pro**)⁵⁹.

The (**dil**) base has been obtained from diltiazem hydrochloride and used in synthesis of molecular salts: diltiazem acetylsalicylate hydrate (1:1:1), or (dil)⁺(asa)⁻, diltiazem nicotinate, or (dil)⁺(nia)⁻, and diltiazem L-malate, or (dil)⁺(mal)⁻; **Figure 8 a)** shows the general formula.

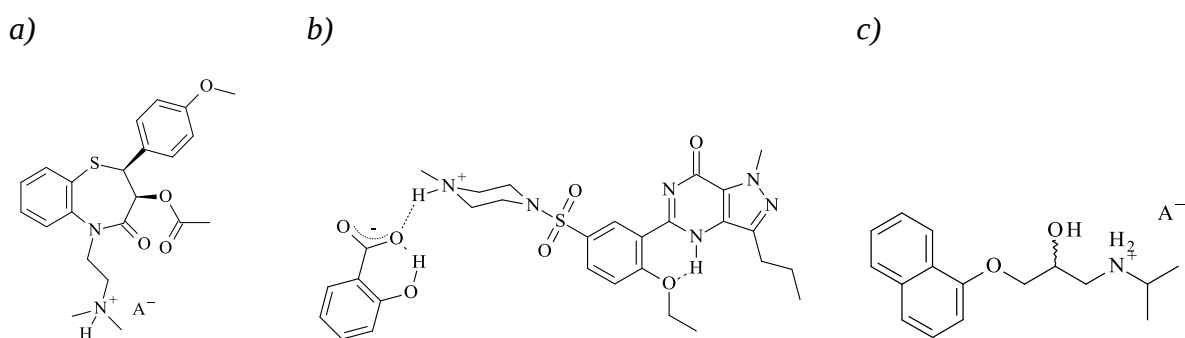


Figure 8. Chemical formulas: (a) (**dil**) molecular salts, (b) (sil)⁺(sa)⁻, and (c) (**pro**) molecular salts; A⁻ represents the organic anion.

The method reported herein has allowed preparing and characterising (**dil**) base as crystalline substance; this has been confirmed by both powder and single crystal X-ray diffraction. The (**sil**) base has been prepared from sildenafil citrate hydrate, and used in (sil)⁺(sa)⁻ molecular salt synthesis (**Figure 8 b**). Propranolol base has been obtained from propranolol hydrochloride. Six (**pro**) dicarboxylic acid molecular salts have been obtained in

stoichiometric ratios 1:1 and 2:1 using (**pro**) base and corresponding acid. General formula is shown in **Figure 8 c**.

The formation of the (**dil**) and (**pro**) salts in solvent has been confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR). NMR ^1H spectra show the changes in chemical shifts in respect of those in pure base spectrum.

The PXRD patterns of the new (**dil**) molecular salts are depicted in **Figure 9** in comparison with the PXRD patterns of the initial compounds. The powder patterns of the products show no reflections from initial compounds, indicating complete reactions.

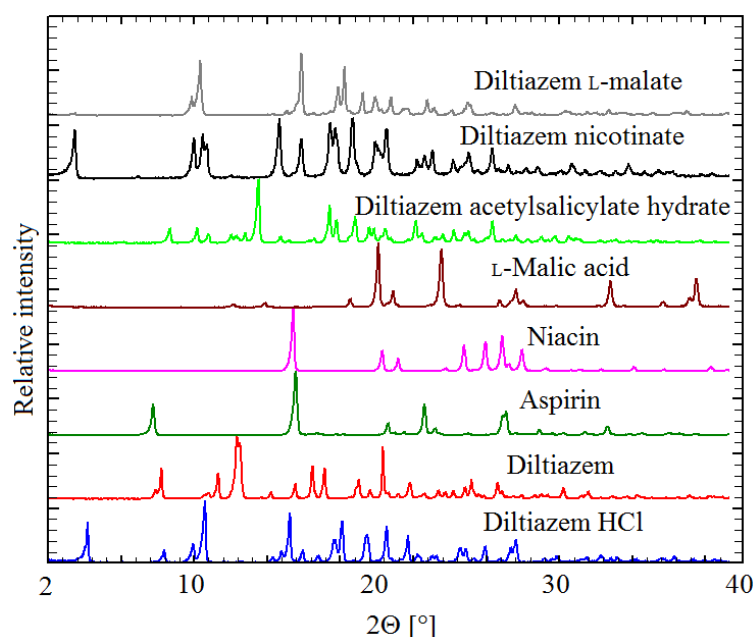


Figure 9. The experimental PXRD patterns for initial compounds and products obtained after recrystallization.

The PXRD patterns of the new (**pro**) molecular salts are depicted in **Figures 10–12** in comparison with the PXRD patterns of the initial compounds, namely oxalic acid (**oxa**), fumaric acid (**fum**), and maleic acid (**mal**). The powder patterns of the products show no reflections from initial compounds, indicating complete reactions.

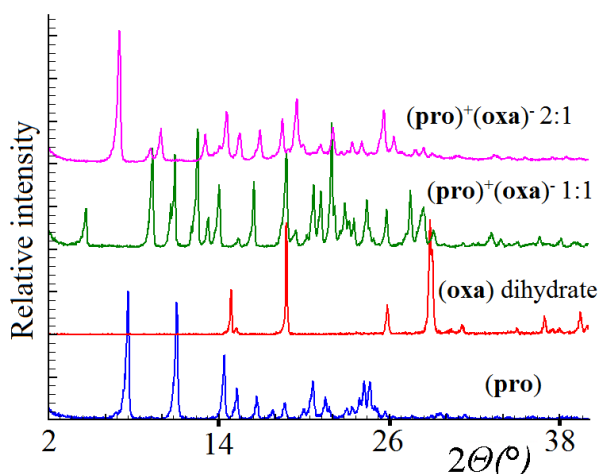


Figure 10. PXRD patterns of starting powders in comparison with PXRD of $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1 and $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 2:1.

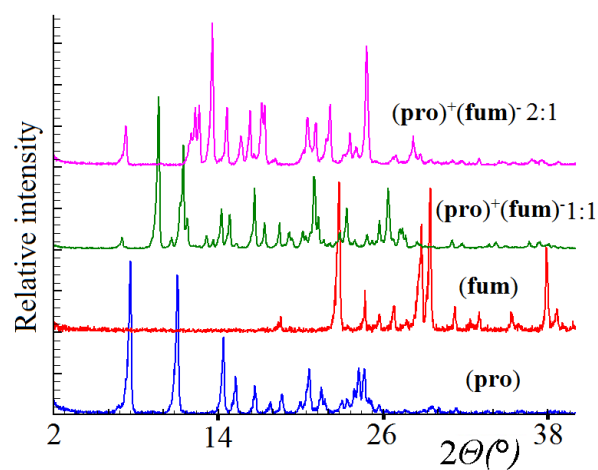


Figure 11. PXRD patterns of starting powders in comparison with PXRD of $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 1:1 and $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 2:1.

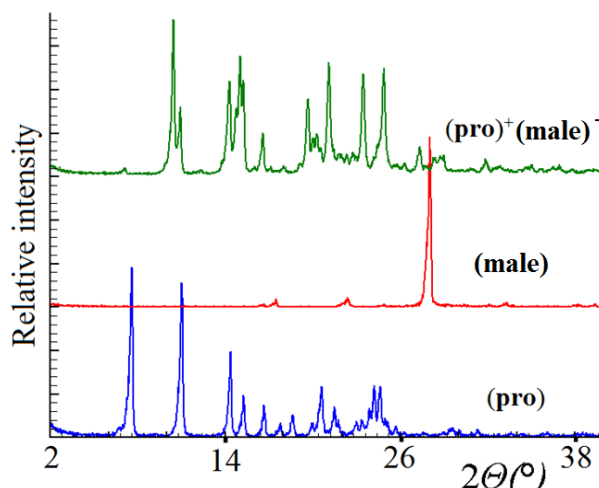


Figure 12. PXRD patterns of starting powders in comparison with PXRD of $(\text{pro})^+(\text{male})^-$.

The Results of Single Crystal X-ray Analysis

Diltiazem molecular salts

In all crystal structures, the seven-membered ring adopts a twisted boat conformation. Most flexible fragment in the diltiazem cation is *N,N*-(dimethyl)ethylamino group. The C4–N1–C19–C20 torsion angle characterising the group's orientation with respect to a heterocycle assumes different values: $-101.4(4)$ for (dil) , $-68.7(5)$ for $(\text{dil})^+(\text{asa})^-$, $107.4(3)$ for $(\text{dil})^+(\text{nia})^-$ and $107.9(6)$ for $(\text{dil})^+(\text{mal})^-$. Crystal packing of (dil) structure is stabilised exclusively by van der Waals interactions. Asymmetric units of crystal structures are presented in **Figure 13**.

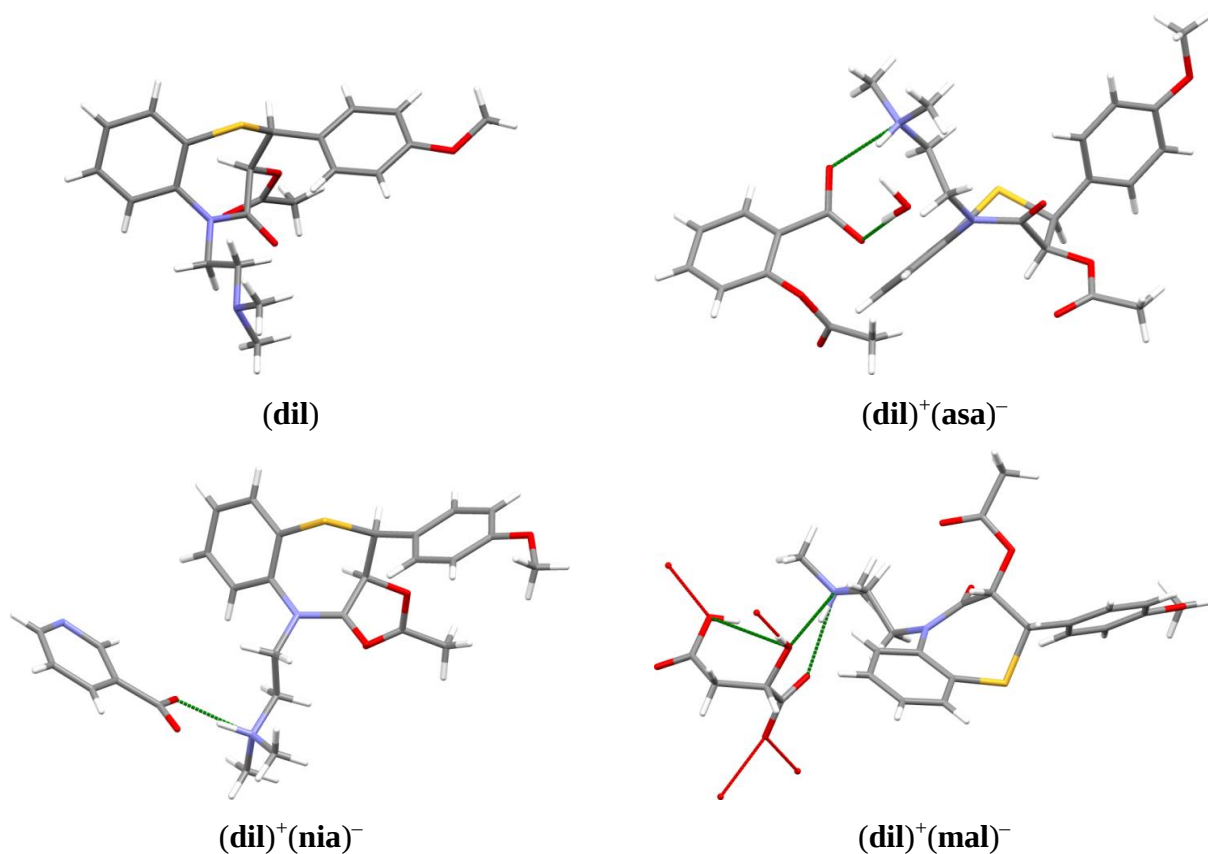


Figure 13. The structures of **(dil)** and **(dil)** salts (Mercury CSD 31.1²⁵).

In **(dil)⁺(asa)⁻** organic ions are linked both directly by N–H...O hydrogen bond. Water molecule is connected to anion with the help of one O–H...O type hydrogen bond. In **(dil)⁺(nia)⁻** structure by means of a strong hydrogen bond organic ions are assembled in heterodimers. In **(dil)⁺(mal)⁻** structure four hydrogen bonds form two dimensional networks perpendicular to the unit cell *c* axis.

Sildenafil base and salicylate

Melnikov *et al.*, in the study of the physicochemical properties of sildenafil citrate and base, presented the powder X-ray diffraction pattern of the sildenafil base and calculated the crystal lattice parameters of **(sil)** base.⁶⁰ However, the three-dimensional crystal structure of the **(sil)** base was not determined. In the present research, the crystal structure determination of **(sil)** base **(sil)⁺(sa)⁻** has been performed.

The **(sil)** base crystallizes in the monoclinic system, space group $P2_1/c$ ($Z = 4$) (see **Figure 14** (left)), while **(sil)⁺(sa)⁻** crystallizes in the triclinic system, space group $P\bar{1}$ ($Z = 2$) with sildenafil cation and salicylate anion in the asymmetric unit (see **Figure 14** (right)).

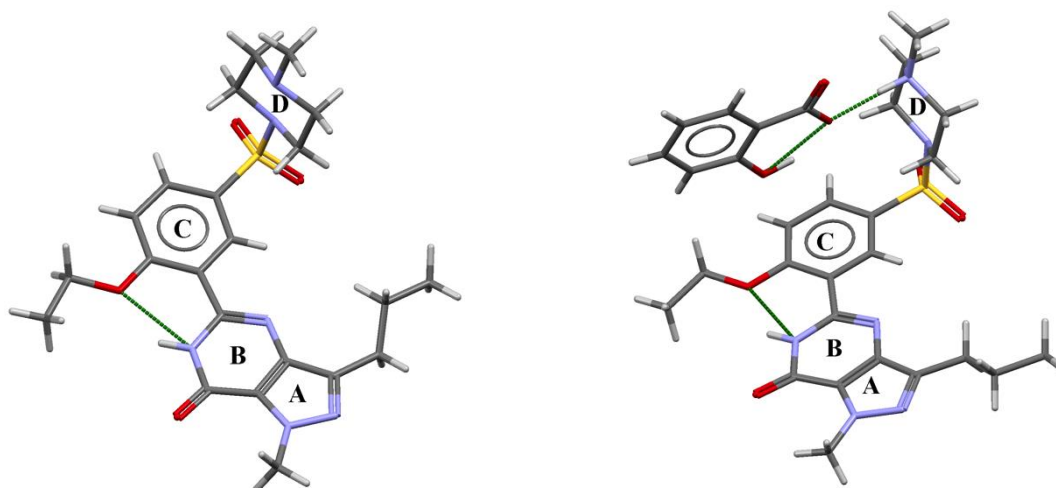


Figure 14. The structures of (**sil**) (left) and (**sil**)⁺(**sa**)⁻ (right) showing hydrogen bonds as green dashed lines (Mercury CSD 31.1²⁵).

Methylated *N* atom of piperazine fragment is the most basic one ($pK_a = 8.7$)¹ and most suitable to form hydrogen bond. Experimentally proved proton transfer from (**sa**) ($pK_a = 2.8$)⁶¹ to the *N*-methylated piperazine of **sil** (producing N–H...O type intermolecular hydrogen bond, $d_{H...A} = 2.626(3)$ Å) confirmed salt formation. There are also N–H...O and O–H...O intramolecular bonds found in (**sil**) and (**sa**) moieties, respectively. There are some short intermolecular C–H...O contacts in the crystal structure of (**sil**) base, which can be characterised as weak hydrogen bonds with electrostatic or mostly electrostatic nature.

For convenience of comparing the conformations of (**sil**) moieties in different crystal structures, the author of the research denotes the pyrazole, pyrimidine, phenyl, and piperazine rings in the (**sil**) molecule by capital letters A, B, C, and D, respectively, and introduces a torsion angle τ ((N2–C1–C18–C19), **Figure 14** and **Figure 15**) to characterize the orientation of a propyl group.

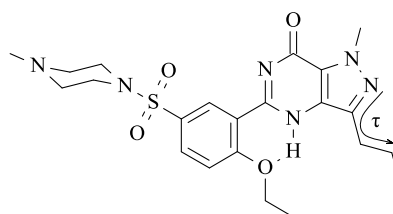


Figure 15. Chemical formula of (**sil**) shows torsion angle τ , discussed in the present research.

Geometrical parameters listed in **Table 3** show that the (**sil**) molecule (or cation) is built from a rigid central core fragment consisting of a π -conjugated system of pyrazolopyrimidone and phenyl rings. In twenty one out of the total twenty-four crystal

structures, listed in **Table 3**, a dihedral angle (A+B)/C assumes the values less than 10°. The largest deviation from planarity has been observed in (**sil**)⁺ saccharinate (methanol clathrate) (1:1:1) with (A+B)/C angle of 36.7°. The values of the dihedral angle C/D hit in a narrow interval from 71.0° to 89.9°. This means that a bulky methylpiperazine-sulfonyl fragment has limited rotation freedom with respect to the central core fragment. In all the structures studied, the etoxy group lies in the plane of phenyl ring. The only flexible part of the molecule is the propyl group, which can adopt three different positions. For 10 crystal structures, the propyl group lies close to the (A+B+C) plane with τ angles within $\pm 10^\circ$. In 12 cases, the propyl group is turned out of the (A+B+C) plane and situated on the same side as the methylpiperazine fragment and in 2 cases — on the side opposite to the methylpiperazine moiety.

Table 3. Selected Dihedral and Torsion Angle of (**sil**) Moiety in New and Reported Crystal Structures

Structure	(A+B)/C, °	C/D, °	τ , °
(sil) base	5.6	89.8	−135.4(4)
(sil) adipic acid cocrystal (1:1) ³	8.8	71.4	−75.2(3)
(sil) pimelic acid cocrystal (1:0.5) ³	9.5	72.2	−81.4(2)
(sil) suberic acid cocrystal (1:0.5) ³	4.8	75.2	−0.6(3)
(sil) sebacic acid cocrystal (1:0.5) ³	7.6	74.4	−77.7(5)
(sil) (asa) cocrystal (1:1) ⁵¹	4.4	76.9	−5(1)
(sil) ⁺ (sa) [−] (1:1)	2.7	81.1	−15.1(3)
(sil) ⁺ citrate hydrate (1:1:1) ⁶²	11.6	81.3	78.6(8)
(sil) ⁺ saccharinate (1:1) ²⁰	2.4	78.4	−20.1(5)
(sil) ⁺ saccharinate (dihydrate clathrate) (1:1:2) ⁶³	3.0	85.8	−6.9(4)
(sil) ⁺ saccharinate (ethanol clathrate) (1:1:0.5) ⁶³	3.0	85.9	8.7(3)
(sil) ⁺ saccharinate (methanol clathrate) (1:1:1) ⁶³	36.7	75.6	−77.7(6)
(sil) ⁺ saccharinate (dimethylsulfoxide clathrate) (1:1:0.5) ⁶³	2.7	86.3	8.6(9)
(sil) ⁺ saccharinate (nitromethane clathrate) (1:1:1) ⁶³	2.8	87.6	−10.3(4)
(sil) ⁺ saccharinate (pyrrolidone clathrate) (1:1:0.5) ⁶³	2.6	85.4	−10.3(6)
(sil) ⁺ saccharinate (formamide clathrate) (1:1:1) ⁶³	3.1	85.6	−8.5(3)
(sil) ⁺ saccharinate (1,4-dioxane clathrate) (1:1:0.5) ⁶³	2.3	86.8	−11.1(3)
(sil) ⁺ saccharinate (ethylene glycol clathrate) (1:1:0.5) ⁶³	3.1	84.5	−6.1(3)
(sil) ⁺ saccharinate (dimethylformamide clathrate) (1:1:1) ⁶³	2.4	86.3	8.6(2)
(sil) ⁺ saccharinate (acetonitrile clathrate) (1:1:1) ⁶³	2.9	86.3	9.6(2)
(sil) ⁺ oxalate (1:0.5) ³	6.6	67.9	96.9(2)
(sil) ⁺ fumarate hydrate (1:1:3) ³	27.4	89.9	−124.1(2)
(sil) ⁺ succinate (1:1) ³	3.4	74.27	−3.0(6)
(sil) ⁺ glutarate (1:0.5) ³	7.0	71.0	−92.8(9)

Geometrical analysis of twenty-four crystal forms of (**sil**) has revealed conservatism of (**sil**) molecule (or cation) to conformation changes except for propyl group. The “rigidity” of the molecule is aimed by intramolecular hydrogen bond found in all crystal structures.

Sometimes insufficient quality of the multi-component crystals and, therefore, accuracy of the X-ray experiment prevent from the assignment of the structure to a salt or cocrystal. In contrast to the paper,⁵¹ where a decision on whether the (**sil**)(**asa**) solid is a salt or a cocrystal has been drawn from ATR-IR and ¹⁵N CP-MAS NMR spectroscopy, in the present research the proton transfer has been proved by difference electron density calculations and refinement of the hydrogen positions.

The crystal structure determination of (**sil**) base allows for the inspection of the correctness of the powder diffraction indexing of (**sil**) as published by Melnikov⁶⁰ *et al.* The theoretical diffraction pattern calculated from atomic coordinates of (**sil**) is consistent with the experimental powder diffraction pattern published in ref.⁶⁰ Unfortunately, the lattice parameters of (**sil**) as calculated in ref.⁶⁰ ($a = 8.66$, $b = 34.27$, $c = 8.93$ Å, $\beta = 96.63^\circ$, $V = 2632.5$ Å³) are far from the correct values giving a wrong calculated crystal density of 1.18 g/cm³ instead of the correct value of 1.30 g/cm³.

Propranolol molecular salts

Oxalic acid (**oxa**) is the simplest diprotic organic acid; the salt is formed when (**oxa**) and (**pro**) in stoichiometry 1:1 (acid salt) or 2:1. **Figure 16** illustrates the crystal structure of (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 and (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 2:1.

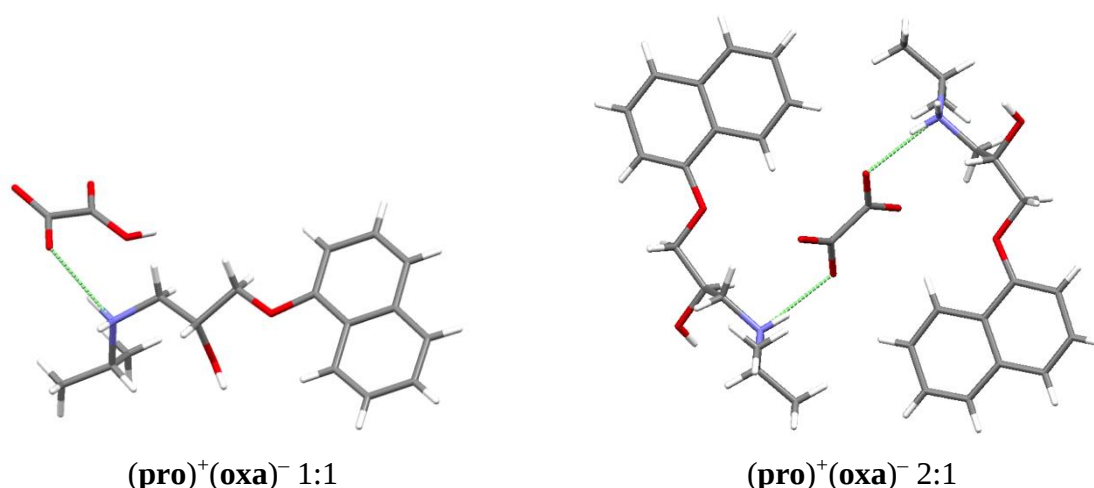


Figure 16. The structures of (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 and (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 2:1 (Mercury CSD 31.1²⁵).

The crystal structure of (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 is stabilised by intermolecular hydrogen bonds. In the structure, there are three acidic hydrogens and one hydrogen of the hydroxyl

group; all these hydrogens take part in formation of strong hydrogen bonds. The hydroxyl group forms hydrogen bond with oxygen of hydrogenoxalate anion. The carboxyl group forms very strong O–H···O hydrogen bonds with oxygen atom of another anion. By means of this bond the anions generate chains along monoclinic axis with graph set **C**(5) in accordance with the classification of hydrogen-bond motifs in crystals.⁶⁴ The amino group of **(pro)** gives N–H···O type hydrogen bond with hydroxalate oxygen. The second hydrogen of the protonated amino group forms bifurcated hydrogen bond of N–H···O type.

It should be noted that the crystal structure of **(pro)⁺(oxa)⁻** 1:1 is chiral (space group is *P*2₁), albeit this salt is obtained from **(pro)** racemate and achiral oxalic acid. This means that the substance of **(pro)⁺(oxa)⁻** 1:1 is a racemic mixture of left and right enantiomorphous crystals. It gives an opportunity for obtaining the enantiopure compounds manually.

Unlike of **(pro)⁺(oxa)⁻** 1:1 the salt of **(pro)⁺(oxa)⁻** 2:1 crystallizes in achiral space group *P*2₁/*c*. **Figure 16** shows crystal structure of **(pro)⁺(oxa)⁻** 2:1. In this structure, the doubly charged oxalate anions are in special positions (centers of inversion), but the **(pro)** cations lie in general positions. The conformation of the cation differs from that in **(pro)⁺(oxa)⁻** 1:1. The intramolecular C–H···O hydrogen bond of **(pro)⁺(oxa)⁻** 1:1 is not strong enough for conservation of the cation conformation.

In the crystal structure of **(pro)⁺(oxa)⁻** 2:1 hydrogens of O–H and N–H groups of **(pro)⁺** form strong intermolecular hydrogen bonds with the oxalate anions.

Figure 17 gives crystal structure of **(pro)⁺(fum)⁻** 2:1. It leads to structure disorder; the values of the occupation *g*-factor for disordered oxygen atoms of hydroxyl groups are equal to 0.5 (see **Figure 17**). The doubly charged fumarate anions lie in special positions (centers of inversion). The hydroxyl groups of the cations generate hydrogen bonds with the fumarate oxygen; N–H group forms hydrogen bond with another anion.

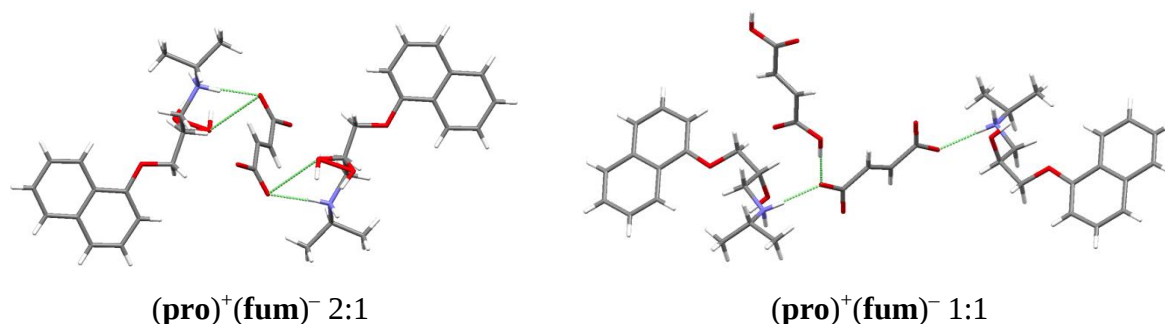


Figure 17. The structures of **(pro)⁺(fum)⁻** 2:1 and **(pro)⁺(fum)⁻** 1:1 (Mercury CSD 31.1²⁵).

In the crystal structure by means of these hydrogen bonds, the chains are generated along crystallographic direction [1 0 0]. Unlike **(pro)⁺(oxa)⁻** structures in **(pro)⁺(fum)⁻** 2:1,

there is a weak π - π stacking interaction between pairs of inversion-related naphthyl rings; the distance between the naphthyl planes is 3.541(3) Å.

Acid salt of $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 1:1 represents propranolol fumarate and fumaric acid cocrystal in the concrete. In the crystal structure, both fumaric acid molecule and fumarate anion are in the special positions (see **Figure 17**). Propranolol anions lie in the general positions. The hydroxyl group of $(\text{pro})^+$ forms strong hydrogen bond with oxygen of anion; N-H group gives hydrogen bond with O atom of another cation, but another N-H group forms hydrogen bond with oxygen O atom of another anion. This oxygen atom takes part in very strong O-H $\cdots$ O type bond with carboxyl group of fumaric acid molecule (see **Table 17**). The above-mentioned hydrogen bonds form the two-dimensional nets parallel to the crystallographic plane (1 0 0) in the crystal structure.

Unlike oxalic and fumaric acids, the maleic acid⁶⁵ practically is monoprotic acid (**Figure 18**). It gives salt with propranolol in stoichiometry 1:1. **Figure 18** shows a fragment in the crystal structure of $(\text{pro})^+(\text{male})^-$ 1:1. The (pro) cation and maleate anion are in general positions in the crystal structure. The O-H and two N-H groups form strong hydrogen bonds with three maleate anions.

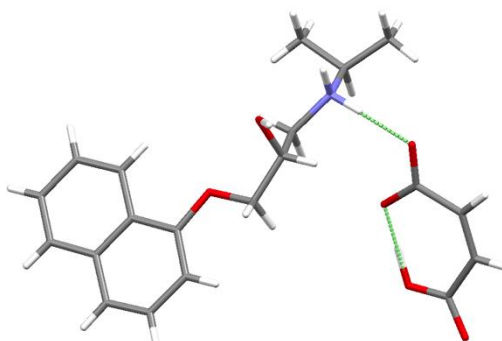


Figure 18. The structures of $(\text{pro})^+(\text{male})^-$ (Mercury CSD 31.1²⁵).

Physicochemical Properties of Molecular Salts

Diltiazem molecular salts

It is a well-established fact that salts have altered physicochemical properties in comparison with API and salt former. **Table 4** summarises some physicochemical properties of diltiazem and its salts. As follows from the table, melting point of $(\text{dil})^+(\text{asa})^-$ is lower than those of API and salt former. This may be attributed with the presence of water molecule in crystal structure, which is not connected by strong hydrogen bonds with the rest of the structure; therefore, solvated structures have lower melting points in comparison with the

unsolvated ones. Melting point of **(dil)⁺(nia)⁻** lies between melting points of API and salt former, but melting point of **(dil)⁺(mal)⁻** is higher than those of API and salt former. This habit may be explained by formation of extensive two-dimensional networks perpendicular to the unit cell *c* axis.

Table 4. Physicochemical Properties of **(dil)** and **(dil)** Salts

Salt	ΔpK_a	Melting point, °C			Water solubility, mg/ml			
		(dil)	acid	salt	(dil)	acid	salt	(dil)*
(dil) -HCl	—	105– 107	—	212–214	0.478 ± 0.019	—	565 ⁴²	519
(dil)⁺(asa)⁻	5.46		134–136	86–89		4.6	18.95 ± 0.26	12.82 ± 0.17
(dil)⁺(nia)⁻	6.74		236–237	109–112		18	35.38 ± 1.11	27.28 ± 0.86
(dil)⁺(mal)⁻	5.33		128.5– 129.5	152–155		558	73.29 ± 1.39	55.38 ± 1.05

*Concentration of **(dil)** in salt solution

As it has already been mentioned, the **(dil)** as hydrochloride salt is freely soluble but **(dil)** base is insoluble in water. According to the measured values (**Table 4**), molecular salts obtained within the present research exhibit much higher water solubility than pure API and lower than of **(dil)**-HCl.

Propranolol molecular salts

Among all binary systems, **(pro)⁺(fum)⁻** 1:1 showed the lowest solubility of 5.2 mg/ml (see **Table 5**). As expected, **(pro)⁺(male)⁻** exhibit the highest solubility because of the highest solubility of the maleic acid.

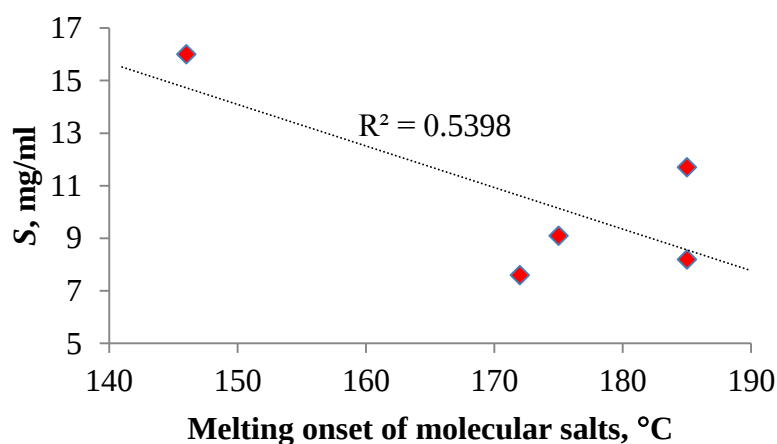


Figure 19. Solubility as a function of molecular salt melting point.

Generally, the **(pro)** molecular salts with dicarboxylic acids exhibited a 40–85 fold increase in the aqueous solubility of **(pro)** compared to **(pro)** base and a 25–54 fold decrease

compared to highly soluble **(pro)** hydrochloride (see **Table 5**). A relatively low correlation has been found between solubility and the melting points of salts. In addition, a better correlation is achieved if we consider melting onset as the function of solubility S (not $\log S$)⁸ (see **Figure 19**).

The solubility of binary system may be affected by the factors such as interactions in the crystal structure, melting point, solubility of counter ion and particle size and morphology. This should be noted: the concentration of counterion in testing solutions is 2 times lower for salts with stoichiometry 2:1.

Table 5. Physicochemical Properties of **(pro)** and **(pro)** Salts

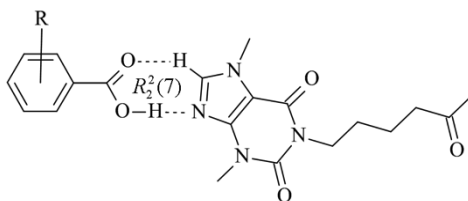
Salt	Melting point, °C			Water solubility, mg/ml			
	(pro)	acid	salt	(pro)	acid	salt	(pro) [*]
(pro) -HCl	92–93	–	163–164	0.13 ± 0.06	–	319.8 ± 6.2	280.4 ± 5.4
(pro) ⁺ (oxa) [–] 1:1		190	175–182		98	9.1 ± 0.01	6.8 ± 0.01
(pro) ⁺ (oxa) [–] 2:1		190	185–191		98	11.7 ± 0.2	10.0 ± 0.1
(pro) ⁺ (fum) [–] 1:1		282	172–175		7	7.6 ± 0.2	5.2 ± 0.1
(pro) ⁺ (fum) [–] 2:1		282	185–189		7	8.2 ± 0.2	6.7 ± 0.1
(pro) ⁺ (male) [–]		144	146–149		441	16.0 ± 0.4	11.0 ± 0.3

* Concentration of **(pro)** in salt solution

Here it has been demonstrated that the selection and crystal engineering of molecular salts of target molecule lead to altered physicochemical properties, especially aqueous solubility. Further studies should include the determination of dissolution rates. However, the results obtained so far show promising properties of **(pro)** salts for the preparation of extended-release formulations.

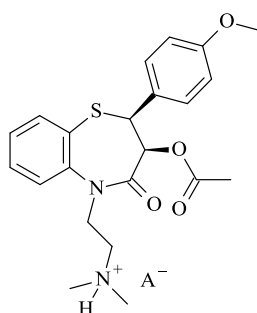
CONCLUSIONS

1. Experimental and *in silico* screening of pentoxifylline with series of pharmaceutically acceptable carboxylic acids, having aromatic fragment, has resulted in discovery of six novel cocrystals with the general formula and characteristic H-bonded heteromolecular dimer with the graph $R_2^2(7)$:



Crystal structures of new cocrystals have been approved by single crystal X-ray diffraction technique.

2. The results of experimental screening mach very well with theoretical calculations of cocrystal stability. Crystal structure prediction using *FlexCryst* software has explained why other hypothetic cocrystals have not been observed experimentally.
3. Experience obtained in *in silico* prediction of cocrystal formation has suggested a general condition, $\Delta G \geq -3$ kJ/mol (ΔG — difference between the sum of free lattice energy of coformers and free lattice energy of cocrystal), for acceptance of predicted structures as feasible.
4. Strong correlation between the melting points of pentoxifylline and coformers have been detected. However, it has been suggested that correlations hold well only for a given active pharmaceutical ingredient within a series of similar rows of coformers.
5. Crystal engineering principles have been applied to molecular salt generation of cardiovascular drugs diltiazem, sildenafil and propranolol. New salts have altered melting points and aqueous solubility as compared to pure substances.
6. Pharmaceutical molecular salts of diltiazem with aspirin, niacin and L-malic acid have been synthesized and their general formula is:

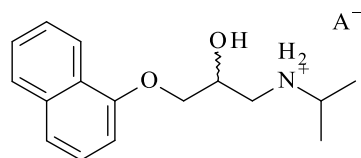


Novel molecular salts exhibit 27–116 fold increase in the aqueous solubility of diltiazem compared to diltiazem base and 9–40 fold decrease if compared to highly soluble diltiazem hydrochloride. This promising result makes a good basis for further development of extended-release formulations of diltiazem.

7. Two-component drug solid comprising active pharmaceutical ingredients — sildenafil and salicylic acid — has been prepared and described. In contrast to sildenafil-aspirin

complex (*CrystEngComm* **2014**, 16, 32), which has been characterised as a cocrystal, sildenafil-salicylic acid complex exists in a form of the molecular salt.

8. Pharmaceutical molecular salts of propranolol with a general formula as shown below have been synthesized by treating with pharmaceutically acceptable dicarboxylic acids:



9. Novel propranolol molecular salts exhibit 40–85 fold increase in the aqueous solubility of propranolol compared to propranolol base and 25–54 fold decrease compared to soluble propranolol hydrochloride. It has been demonstrated that the selection of appropriate multi-component solid state of target molecule leads to desirable physicochemical properties, especially, aqueous solubility. Crystal structures of new salts of diltiazem, sildenafil and propranolol have been confirmed by a single crystal X-ray structure analysis.

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS

Ievads

Aktīvās farmaceitiskās vielas (AFV), nemainot raksturīgu ķīmisko struktūru, eksistē dažādās cietvielu formās: amorfās fāzes, polimorfi, kokristāli, sāļi, hidrāti/solvāti.¹⁻³ Katrai cietvielu formai raksturīgas dažādas fizikālķīmiskās⁴ un farmakokinētiskās⁵ īpašības. Pēdējā desmitgadē īpašu ievērību zinātnieku vidū guvuši molekulārie sāļi un kokristāli, jo ar to palīdzību iespējams uzlabot AFV fizikālķīmiskās un farmakokinētiskās īpašības.

Starpmolekulārās mijiedarbības izpratne kristāliskās cietvielās, balstoties uz molekulu ģeometriju un enerģiju, ir svarīga iemaņa jaunu farmaceitisko cietvielu izstrādē. Līdztekus eksperimentālām metodēm,⁶⁻¹³ kas pazīstamas jau ilgāku laiku, izstrādātas vairākas teorētiskās aprēķinu metodes,¹⁴⁻¹⁷ lai samazinātu eksperimentālās izmaksas un izstrādātu t. s. «virtuālo filtru» atbilstoša koformēra meklējumos.

Korelācija starp kokristālu/molekulāro sāļu un to koformēru/sāļu veidotāju fizikālķīmiskām īpašībām (piemēram, kušanas punkts, šķīdība) nav viennozīmīga kokristālu un molekulāro sāļu daudzkomponentās dabas dēļ. Taču rezultāti, kas iegūti šajā darbā un citu autoru darbos liecina, ka korelācijas ir novērojamas, ja izmanto līdzīgas vai homologiskas koformēru rindas.⁸ Šis secinājums, balstoties uz zināšanām par atbilstošā koformēra vai sāls veidotāja izvēli, ļauj izmantot kokristalizāciju un kristālinženieriju, lai iegūtu AFV kristāliskās formas ar vēlamām vai uzlabotām fizikālķīmiskām īpašībām.

Darba mērķis, uzdevumi un aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

Darba mērķis ir sintezēt jaunas daudzkomponentu farmaceitiskās cietvielas, kokristālus un molekulāros sāļus ar vēlamām fizikālķīmiskām īpašībām, izmantojot teorētiskās un eksperimentālās kristālinženierijas pieejas.

Darba mērķa īstenošanai izvirzītie uzdevumi

1. Veikt eksperimentālo pentoksifilīna kokristalizācijas skrīningu ar koformēriem, kas spētu veidot $R_2^2(7)$ heteromolekulāros ūdeņraža saišu dimērus.

2. Papildināt eksperimentālo kokristalizācijas skrīningu ar *in silico* aprēķiniem: izmantojot *FlexCryst* programmatūru, aprēķināt kristāliskā režģa brīvo enerģiju, lai novērtētu hipotētisko kokristālu relatīvo stabilitāti.
3. Noteikt un raksturot iegūto pentoksifilīna kokristālu fizikālķīmiskās īpašības un to korelācijas, izmantojot dažādas analītiskās metodes.
4. Izmantojot kristālinženierijas principus, izstrādāt jaunus diltiazema, sildenafilā un propranolola molekulāros sāļus ar vēlamām fizikālķīmiskām īpašībām.
5. Lai izprastu kokristalizācijas virzītājspēkus, izmantojot rentgenstruktūranalīzes metodi, noteikt jauno daudzkomponentu kristālisko cietvielu kristālisko un molekulāro struktūru un analizēt starpmolekulāro mijiedarbību.

Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

1. Kristālinženierijas principu izmantošana ļauj mērķtiecīgi sintezēt aktīvo farmaceitisko vielu daudzkomponentu kristāliskas cietvielas — kokristālus un molekulāros sāļus — ar vēlamajām fizikālajām īpašībām.
2. Eksperimentālā skrīninga izmaksas iespējams samazināt, veicot teorētiskos kristāliskā režģa brīvās enerģijas aprēķinus, kas ļauj precīzi prognozēt kokristālu veidošanās varbūtību.
3. Kokristālu vai molekulāro sāļu un koformēru fizikālķīmisko īpašību korelācija dod iespēju iegūt kokristālus un molekulāros sāļus ar vēlamajām fizikālajām īpašībām (kušanas temperatūru un šķīdību), izveloties atbilstošu koformēru.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

1. Jaunām daudzkomponentu pentoksifilīna, diltiazema un propranolola kristāliskām formām salīdzinājumā ar vienkomentu cietvielām ir izmainīta šķīdība. Tas rada potenciālu alternatīvu ilgstošās iedarbības zāļu formu iegūšanai.
2. Paralēli eksperimentālām kokristalizācijas metodēm veikts teorētiskais *in silico* skrīnings, lai prognozētu potenciālās kristāliskās struktūras.
3. Lai novērtētu eksperimentālo un hipotētisko kristālisko struktūru relatīvo stabilitāti, izmantojot *FlexCryst*, aprēķināta brīvā kristāliskā režģa enerģija. Eksperimentālā skrīninga rezultāti sakrīt ar kokristālu stabilitātes teorētiskiem aprēķiniem.

4. Kristālinženierija nodemonstrēta kā vērtīgs rīks jaunu pentoksifilīna, diltiazema, sildenafilā un propranolola daudzkomponentu kristālisko vielu ar vēlamām fizikālķīmiskām īpašībām izstrādē.

Darba praktiskā nozīme

1. Iegūtas 18 jaunas pentoksifilīna, diltiazema, sildenafilā un propranolola kristāliskās formas.
2. Pierādīts, ka *in silico* skrīnings ir uzticams rīks kokristālu prognozēšanā un ļauj samazināt eksperimentālā skrīninga izmaksas.
3. Pieredze, kas iegūta *in silico* kokristālu prognozēšanā, ļāva noteikt vispārīgu nosacījumu: prognozētā struktūra ir iespējama, ja $\Delta G \geq -3$ kJ/mol (ΔG — starpība starp koformēru brīvo kristāliskā režģa enerģiju summu un brīvo kristāliskā režģa enerģiju kokristālam).
4. Korelācija starp pentoksifilīna kokristālu un koformēru kušanas temperatūru, kas noteikta šajā darbā, var tikt izmantota, lai sintezētu kokristālus ar nepieciešamo kušanas temperatūru.

Darba aprobācijas publikācijas

1. D. Stepanovs, A. Mishnev. Monoclinic polymorph of 3,7-dimethyl-1-(5-oxohex-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione. *Acta Cryst.*, **2011**, E67, 2851.
2. D. Stepanovs, A. Mishnev. Molecular and crystal structure of sildenafil base. *Z. Naturforsch.*, **2012**, 67b, 491–494.
3. D. Stepanovs, A. Mishnev. Multicomponent pharmaceutical cocrystals: furosemide and pentoxifylline. *Acta Cryst.*, **2012**, C68, 488–491.
4. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Preparation and crystal structure of sildenafil salicylate. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25, 49–50.
5. D. Stepanovs, M. Jure, L. N. Kuleshova, D. W. M. Hofmann, and A. Mishnev. Cocrystals of pentoxifylline: *in silico* and experimental screening. *Cryst. Growth. Des.*, **2015**, 15(8), 3652–3660.
6. D. Stepanovs, M. Jure, M. Gosteva, J. Popelis, G. Kiselovs, and A. Mishnev. Crystal structures and physicochemical properties of diltiazem acetylsalicylate, nicotinate, L-malate and base. *CrystEngComm.*, **2015** (submitted).

7. D. Stepanovs, M. Jure, A. Yanichev, S. Belyakov and A. Mishnev Molecular salts of propranolol with dicarboxylic acids: Diversity of stoichiometry, supramolecular structures and physicochemical properties. *CrystEngComm.*, **2015** (submitted).

Prezentācijas starptautiskās konferencēs

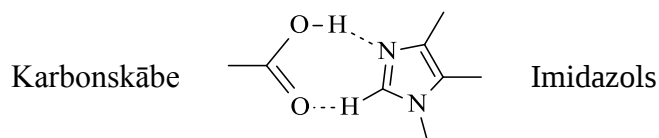
1. D. Stepanovs, A. Mishnev. Multicomponent pharmaceutical cocrystals: furosemide and pentoxifylline. In: *International Symposium «Small Molecules in Interactions (SMI)»*, Germany, Bochum, 26–27 March, 2012. Bochum: Ruhr-Universität Bochum, 2012, p. 18.
2. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Coformer selection in pharmaceutical cocrystal engineering: a case study of a pentoxifylline aspirin cocrystal. In: *COINS: Conference of Natural and Life Sciences*, Lithuania, Vilnius, 3–8 March, 2014. Vilnius: Vilnius University, 2014, pp. 44–45.
3. D. Stepanovs, M. Jure, A. Mishnev. Multicomponent drug crystals of sildenafil: salicylate and salicylate cocrystal with salicylic acid sesquihydrate — preparation and crystal structure. In: *Abstracts of the Riga Technical University 55th International Scientific Conference*, Latvia, Riga, 14–17 October, 2014. Riga: RTU Press, 2014, p. 16.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Pentoksifilīna kokristāli: *in silico* un eksperimentālais skrīnings

Kokristalizācija ir zinātnes joma, kas pēdējos gados strauji attīstās, pateicoties tās izmantošanai farmācijas industrijā.¹⁸ Farmaceitiskā kokristalizācija ir perspektīva nozare, kas dod iespēju iegūt jaunas aktīvo farmaceitisko vielu (AFV) kristāliskas formas. Pēdējā desmitgadē kokristāli ir uzmanības centrā, jo tie ļauj iegūt AFV formas ar uzlabotām fizikālķīmiskajām⁴ un farmakokinētiskajām⁵ īpašībām. Lielākais izaicinājums ir iegūt kokristālus ar labāku šķīdību salīdzinājumā ar pašu AFV. Pamatā kokristālu šķīdība salīdzinājumā ar pašu AFV var būt labāka, sliktāka, un retos gadījumos tā nemainās. Tāpēc slikti šķīstošo AFV gadījumos un tad, kad sāļu ieguve nav iespējama, kokristālu sintēze var izrādīties efektīva metode šķīdības uzlabošanai.^{19,20} Paralēli eksperimentālajām metodēm,^{6–13} lai mazinātu eksperimentālā darba izmaksas, attīstās arī teorētiskie aprēķini.^{14–17} Aprēķinu metodes, kas ļautu prognozēt iespējamus koformērus, pagaidām ir pašā attīstības sākumposmā. Teorētiskie aprēķini galvenokārt balstās uz kokristālu (KK) un koformēru (KF) termodinamiskajiem lielumiem (brīvā enerģija, entalpija, elektroķīmiskie potenciāli u. c.). Jāņem vērā arī dažādu supramolekulāro sintonu veidošanās iespēja kristālā, jo tie ir kokristalizācijas dzinējspēki, tāpēc tiem ir ļoti svarīga loma kokristalizācijas stratēģijā.^{21–23}

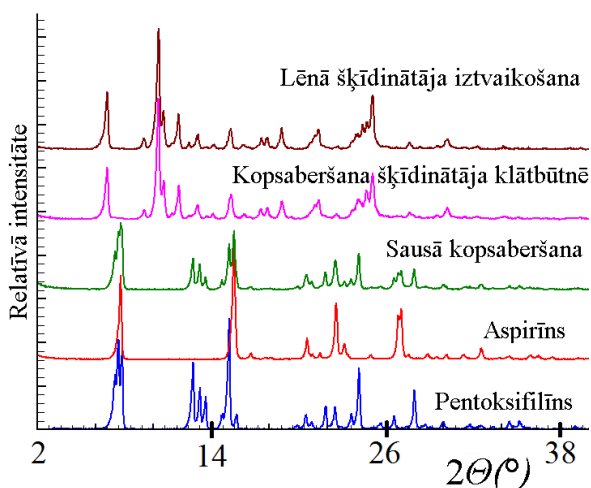
Šajā darbā aprakstīta pentoksifilīna, neselektīvā fosfodiesterāzes inhibitora,²⁴ kokristalizācijas skrīnings, kas ir papildināts ar brīvās kristāliskā režģa enerģijas aprēķiniem. Koformēri, karbonskābes un L-askorbīnskābe, ir izvēlēti, lai kristalizācijas laikā starp imidazolu un karboksilgrupu varētu veidoties $R_2^2(7)$ heteromolekulārie ūdeņraža saišu (H-saišu) dimēri (**1. att.**).



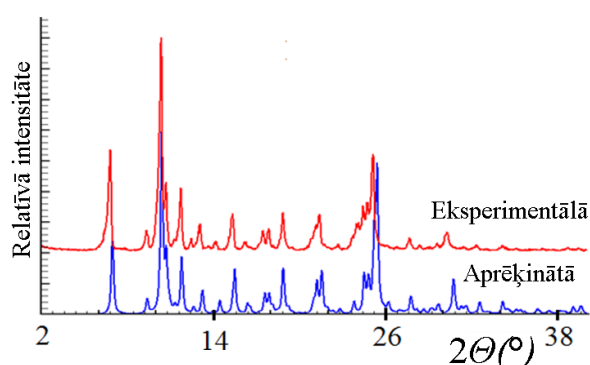
1. att. Heteromolekulārie H-saišu dimēri, ko apraksta cikliska $R_2^2(7)$ grafu kopa

Darba gaitā iegūti seši jauni pentoksifilīna kokristāli ar aspirīnu, salicilskābi, benzoskābi, kā arī ar furosemīdu, tā kristālhidrātu un acetona solvātu. Kokristāla acetona solvāta veidošanās ir pierādīta ar pulvera un monokristāla rentgenstruktūranalīzi, taču tālāk

tas nav pētīts, jo satur zāļu formai nepieņemamo sastāvdaļu acetonu. Pulvera rentgenogrammas (PXRD) izejvielām un pentoksifilīna-aspirīna kokristālam, kas iegūts, izmantojot dažādas sintētiskās metodes, ir parādītas **2. att.** Redzams, ka sausā kopsaberšanas metode uzrāda izejvielu superpozīciju, tas liecina par to, ka 40 minūšu laikā jaunā fāze neveidojas. Savukārt kopsaberšana šķīdinātāja klātbūtnē un lēnā šķīdinātāja iztvaikošana uzrāda jaunas un savstarpēji vienādas PXRD, kas liecina par jaunās fāzes veidošanos.



2. att. Izejvielu un ar dažādām sintēzes metodēm iegūto produktu PXRD



3. att. Aspirīna un pentoksifilīna kokristāla eksperimentālā (sarkana) un aprēķinātā²⁵ (zila) PXRD

Pentoksifilīna-aspirīna kokristāla aprēķinātā PXRD ir ekvivalenta ar PXRD savienojumam, kas iegūts, izmantojot kopsaberšanu šķīdinātāja klātbūtnē un lēnu šķīdinātāja iztvaikošanu (**3. att.**). Tas norāda, ka kokristāls ir iegūts arī kvantitatīvi. Aprēķinātā PXRD ir iegūta, izmantojot atomu koordinātes kristāliskajā šūnā. Pentoksifilīna-salicilskābes un pentoksifilīna-benzoskābes kokristāli ir iegūti sausās kopsaberšanas, kopsaberšanas šķīdinātāja klātbūtnē un lēnās šķīdinātāja iztvaikošanas rezultātā, ko apstiprina attiecīgās PXRD. Pentoksifilīna-furosemīda kokristāls, kā arī tā kristālhidrāta un acetona solvāta kokristāli iegūti, izmantojot kopsaberšanu šķīdinātāja klātbūtnē un lēno šķīdinātāja iztvaikošanu, kas arī apstiprināts ar attiecīgām PXRD.

***In silico* skrīnings un kokristālu stabilitātes aprēķināšana**

Lai pārbaudītu eksperimentālā skrīninga rezultātus, pētījumi papildināti ar kokristālu stabilitātes aprēķiniem. Izmantojot pieeju, kas piedāvāta publicētajā rakstā²⁶, kokristālu veidošanās iespējamību esam saistījuši ar ΔG , kas ir izejvielu brīvo kristāliskā režģa enerģiju

summas ($G_{AFV} + G_{KF}$) un kokristāla brīvā kristāliskā režģa enerģijas G_{KK} starpība. *FlexCryst* programmas izvaddati ir kristāliskā režģa enerģija G , kas izteikta kJ/mol uz molekulu, tāpēc izejvielu kristāliskā režģa enerģija jādala ar molekulu skaitu kokristāla kristāliskā režģa asimetriskajā vienībā. ΔG divkomponentu pentoksifilīna (**pen**) kokristālam ar stehiometriju 1:1 aprēķina šādi:

$$\Delta G = 1/2 (G_{(\text{pen})} + G_{KF}) - G_{KK}.$$

Stabilitātes aprēķinu rezultāti ir apkopoti **1. tabulā**. Saskaņā ar literatūras datiem²⁶ kokristāla veidošanās ir enerģētiski izdevīga, ja $\Delta G \geq 0$ kJ/mol. Aprēķinu laikā noskaidrojām, ka, ņemot vērā metodes precizitāti, kas novērtēta kā ± 3 kJ/mol, jāizmanto vispārīgāks kokristālu veidošanās kritērijs $\Delta G \geq -3$ kJ/mol. Šis kritērijs izrādījā noderīgs arī turpmākajos kokristālu stabilitātes aprēķinos.

1. tabula. Pentoksifilīna kokristālu *in silico* aprēķinu rezultāti

Atsauces kods ²⁷ (koformērs)	$G_{\text{eksp, min}}$, kJ/mol	Kokkristalizācijas rezultāts		$G_{\text{eksp, min}}$ (* G_{progn}), kJ/mol	G_{summa} , kJ/mol	ΔG , kJ/mol	
ACSALA (asa)	-93,17	(pen)(asa)	✓	-134,24	-132,02	2,22	✓
SALIAC (sa)	-78,71	(pen)(sa)	✓	-124,65	-124,79	-0,14	✓
BENZAC (ba)	-77,96	(pen)(ba)	✓	-122,47 -125,62*	-124,42	-1,95 1,20	✓ ✓
FURSEM (fur)	-193,95	(pen)(fur)	✓	-190,18	-182,41	7,71	✓
AMBNAC (aba)	-120,75	(pen)(aba)	✗	-135,19*	-145,85	-10,66	✗
AMSALA (as)	-128,53	(pen)(as)	✗	-140,11*	149,67	-9,56	✗
CINMAC (ca)	-90,96	(pen)(ca)	✗	-125,46*	-130,92	-5,46	✗
NICOAC (na)	-79,25	(pen)(na)	✗	-117,47*	-125,06	-7,59	✗
DLMAND (hpa)	-87,17	(pen)(hpa)	✗	-122,31*	-129,06	-6,75	✗
SIKLIH (dic)	-146,71	(pen)(dic)	✗	-148,99*	-158,79	-9,80	✗
LASCAC (laa)	-82,24	(pen)(laa)	✗	-118,11*	-126,51	-8,40	✗

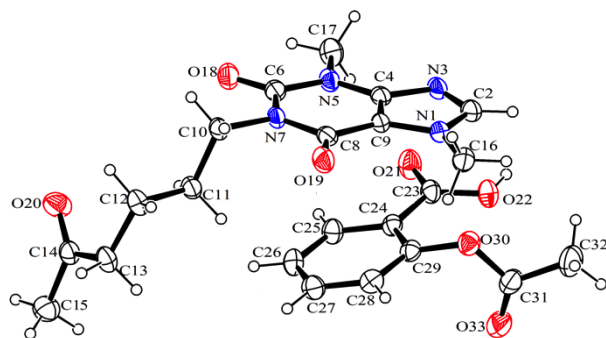
1. tabulā ar ✓ apzīmēti gadījumi, kad kokristālu veidošanās ir izdevīga, ✓ — iespējama, ✗ — kokkristalizācija nav izdevīga; saīsinājumi: **asa** — aspirīns, **sa** — salicilskābe, **ba** — benzoscābe, **fur** — furosemīds, **aba** — *p*-aminobenzoscābe, **as** — *p*-aminosalicilskābe, **ca** — kanēļskābe, **na** — nikotīnskābe, **hpa** — *p*-hidroksifeniletiķskābe, **dic** — diklofenaks, **laa** — L-askorbīnskābe. Prognozētās G vērtības hipotētiskiem kokristāliem ir atzīmētas ar zvaigznīti. Kristāliskā režģa enerģija pentoksifilīna triklīnai formai $G_{\text{eksp, min}} = -170.87$ kJ/mol.

Kopumā eksperimentālā un *in silico* skrīninga rezultāti sakrīt ļoti labi. Atbilstoši kritērijam $\Delta G \geq 0$ kJ/mol (**pen**)(**asa**) un (**pen**)(**fur**) kokristālu veidošanās ir izdevīga, bet

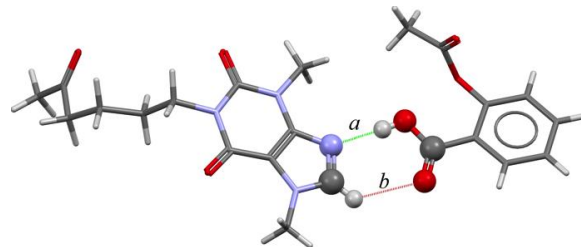
$\Delta G \geq -3$ kJ/mol kritērijam, **(pen)(sa)** un **(pen)(ba)** kokristālu — iespējama. Pārējie kokristalizācijas eksperimenti, kas neizdevās, arī saskaņā ar aprēķiniem ir novērtēti kā enerģētiski neizdevīgi. Tas norāda uz eksperimentālā skrīninga un teorētisko brīvo kristāliskā režģa enerģiju aprēķinu precizitāti. Kokristālam **(pen)(ba)**, kura asimetriskajā vienībā ir četras molekulas (stehiometrija 2:2), esam aprēķinājuši kristāliskā režģa enerģiju arī tādām kokristālam, kura stehiometrija būtu 1:1. Aprēķinu rezultāti ir pieejami **1. tabulā** un atzīmēti ar zvaigznīti. Var redzēt, ka 1:1 struktūrai ($\sim 3,2$ kJ/mol) ir zemāka brīvā kristāliskā režģa enerģija un tai ir pozitīvs ΔG , tas liecina par to, ka 1:1 stehiometrijas struktūra būtu izdevīgāka.

Pentoksifilīna un aspirīna kokristāla monokristālu rentgenstruktūranalīzes rezultāti

(pen)(asa) kokristāliem ir triklīnā singonija, telpiskā grupa $P\bar{1}$ ar vienu **(pen)** un vienu **(asa)** molekulu asimetriskajā vienībā (**4. att.**). Tas satur heteromolekulāros H-saišu dimērus $R_2^2(7)$ (**5. att.**).



4. att. ORTEP-3²⁹ **(pen)(asa)** kokristāla attēlojums, kas parāda atomu numerācijas shēmu



5. att. Mercury CSD 31.1²⁵ **(pen)(asa)** kokristāla struktūra, kas parāda heteromolekulāro H-saišu dimēru $R_2^2(7)$

Atomi, kas veido heterosintonu, atrodas vienā plaknē ar maksimālo novirzi 0,052 Å no mazāko kvadrātu plaknes. Lai pārliecinātos, ka **(pen)(asa)** ir kokristāls nevis molekulārais sāls, tika ņemti vērā trīs faktori:⁴ 1) ΔpK_a [$\Delta pK_a = pK_{a(bāze)} - pK_{a(skābe)}$]; 2) C–O un C=O saišu garumi **(asa)** molekulā; 3) C2–N3–C4 leņķis **(pen)** molekulā. ΔpK_a vērtība ir vienāda ar $-3,21$, kas liecina par kokristāla veidošanos.³⁰ **(asa)** C–O un C=O saišu garumi attiecīgi ir vienādi ar 1,216(3) un 1,314(4) Å, kas norāda ka **(asa)** pastāv neitrālas molekulas veidā, visbeidzot, C2–N3–C4 leņķis **(pen)** molekulā ir vienāds ar 103,7(2)°, kas ir mazāks nekā

protonētās metilksantīnu molekulās.^{31,32} Saskaņā ar diferenciālo elektronu blīvuma sintēzi, ūdeņraža atoms papildus lokalizēts uz karboksilgrupas un precizēts izotropiskā tuvinājumā. Tādā veidā visi apsvērumi nepārprotami apstiprina kokristāla **(pen)(asa)** veidošanos. Kokristālā ir atrasta π – π mijiedarbība: viena ir starp **(pen)** purīna sistēmām ar centroīds–centroīds attālumu 3,49 Å, savukārt otra π – π mijiedarbība ir novērota starp **(pen)** purīna sistēmu un **(asa)** benzola gredzenu ar centroīds–centroīds attālumu 3,72 Å. Diedrālais leņķis starp mazāko kvadrātu plaknēm, ko veido **(pen)** purīna sistēma un **(asa)** benzola gredzens, ir vienāds ar 15,3°.

Rentgenstruktūranalīzes dati liecina, ka 5-oksoheksilgrupa ir vienīgā konformacionāli elastīgā **(pen)** molekulas daļa un tai ir atšķirīga konformācija zināmās **(pen)** kristāliskās struktūrās.

Pentoksifilīna kokristālu fizikālķīmiskās īpašības un to korelācijas

Ir zināms, ka kokristāliem atšķirībā no AFV un koformēriem ir atšķirīgas fizikālķīmiskās īpašības. Saskaņā ar statistiku, kas iegūta, balstoties uz zināmiem piemēriem, 51 % kokristālu kušanas temperatūra ($T_{kuš}$) ir starp AFV kušanas temperatūru un koformēra $T_{kuš}$, bet 39 % gadījumu kokristāla $T_{kuš}$ ir zemāks par AFV un koformēra $T_{kuš}$.⁸ **2. tabulā** ir apkopotas dažas **(pen)**, **(pen)** kokristālu un koformēru fizikālķīmiskās īpašības. No **2. tabulas** datiem izriet, ka **(pen)(asa)**, **(pen)(sa)** un **(pen)(ba)** kokristālu kušanas temperatūra ir zemāka nekā AFV un koformēriem. **(pen)(fur)** kokristāla $T_{kuš}$ ir starp AFV un koformēra kušanas temperatūrām.

Mūsu gadījumā **(pen)** ir AFV ar ļoti labu šķīdību ūdenī. Saskaņā ar **2. tabulā** redzamajiem rezultātiem **(pen)** kokristāliem piemīt zemāka šķīdība nekā pašai AFV. Iekšķīgi lietots pentoksifilīns ātri absorbējas un tiek izvadīts no organisma 1–2 stundu laikā.³³ Tāpēc komerciāli pentoksifilīns ir pieejams ilgstošas darbības preparātu veidā. Literatūrā³⁴ ir minēti piemēri, kad izmanto uz hitozāna un algināta bāzes veidotos skafoldus, lai palēninātu pentoksifilīna izdalīšanās ātrumu. Šajā darbā esam mainījuši šķīdību, izmantojot kristālinženierijas pieeju. Jāatzīmē arī, ka **(pen)(fur)** kokristālā ir manāmi uzlabota furosemīda šķīdība. Furosemīds ir diurētiķis ar zemu šķīdību ūdenī, kas šajā darbā izmantots kā koformērs. **(pen)(fur)** kristālhidrāta veidošanās ietekme uz kokristāla šķīdību, kā var redzēt **2. tabulā**, ir nenozīmīga.

Neizšķīdušās fāzes analīze pēc šķīdības eksperimentiem parāda, ka **(pen)(asa)** kokristāla gadījumā nogulsnes veido **(asa)** un kokristāla maisījums. Pārējos gadījumos nogulsnes satur tikai eksperimentā izmantoto kokristālu.

2. tabula. (pen) un (pen) kokristālu fizikālķīmiskās īpašības

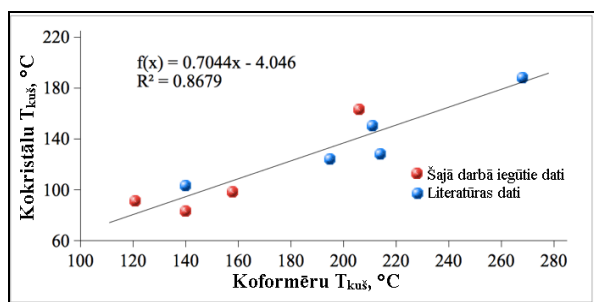
Kokristāls	ΔpK_a	Kušanas temperatūra, °C			Ūdens šķīdība, mg/ml			
		(pen)	KF	KK	(pen)	KF	KK	(pen) ^a
(pen)(asa)	-3,21	106	142	84	77	4,60	46,4 ± 1,3	28,2 ± 0,8
(pen)(sa)	-2,51		158	98		2,24	8,6 ± 1,4	5,7 ± 1,0
(pen)(ba)	-3,80		121	91		3,40	10,2 ± 0,6	7,1 ± 0,4
(pen)(fur)	-3,97		206	161		0,0724	0,64 ± 0,030	0,29 ± 0,014 ^b
(pen)(fur) H ₂ O	-3,97		206	160		0,0724	0,61 ± 0,017	0,27 ± 0,007 ^c

^a **(pen)** koncentrācija kokristāla šķīdumā

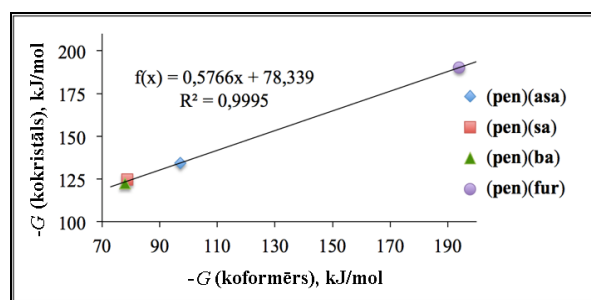
^b **(fur)** koncentrācija **(pen)(fur)** šķīdumā ir 0,35 ± 0,016

^c **(fur)** koncentrācija **(pen)(fur)** šķīdumā ir 0,32 ± 0,009

Kokristālu un kušanas temperatūru korelāciju meklējumi ir tēma, par kuru aktīvi diskutē pēdējos gados, un kas var sniegt vienkāršas likumsakarības racionālai koformēra izvēlei kokristālu dizainā, lai iegūtu kristāliskas formas ar vēlamām termiskām īpašībām.^{8, 35, 36} AFV AMG 517 (vaniloīda receptora 1 antagonists) gadījumā autori ir atraduši 78 % korelāciju starp kokristālu un koformēru kušanas temperatūru.³⁵ Laba 81 % korelācija ir atrasta arī starp kušanas temperatūru 2-acetaminopiridīna kokristālu un to koformēru gadījumā.³⁶



6. att. (pen) kokristālu kušanas punktu atkarība no koformēra kušanas punkta



7. att. Koformēru brīvās režģa enerģijas korelācija ar (pen) kokristālu brīvo kristāliska režģa enerģiju

Jāpiebilst, ka diklofenaka kokristāliem ar aizvietotiem pirazoliem, piridīniem un pirimidīniem tieša korelācija starp izejvielām un kokristāliem netika atrasta.³⁷ Šie piemēri

norāda, ka zināmā mērā kokristālu dizains ar vēlamām termiskām īpašībām ir iespējams tikai noteiktas koformēru rindas ietvaros.

Šajā darbā laba korelācija starp kušanas temperatūru ir sasniegta jau starp četriem (**pen**) kokristāliem (**6. att.** sarkanie punkti). Augsts korelācijas koeficients saglabājas arī tad, kad grafikā pievieno $T_{kuš}$ vērtības, kas noteiktas pentoksifilīna un citu aromātisku karbonskābju kokristāliem³⁸ (**6. att.** zilie punkti).

Kokristālu un koformēru korelācija dotai AFV paliek aizvien izteiktāka, ja ņemam vērā brīvo kristāliskā režģa enerģiju: R^2 palielinās līdz 0,9995 (**7. att.**). Tomēr ir svarīgi atzīmēt, ka šī AFV kokristālu korelācija veidojas tad, ja izmanto strukturāli līdzīgus koformērus.

Diltiazema, sildenafilā un propranolola molekulārie sāļi: kristālinženierija un fizikālķīmiskās īpašības

Promocijas darbā ir aprakstīta diltiazema (**dil**), sildenafilā (**sil**) un propranolola (**pro**) farmaceitisko molekulāro sāļu ar izmeklētām karbonskābēm dizains, izstrāde un fizikālķīmiskās īpašības.

Diltiazems ir benzotiazepīna kalcija kanālu blokators, ko lieto sirds un asinsvadu slimību ārstēšanā.³⁹ Diltiazema bāze ir slikti šķīstošs savienojums, tāpēc to lieto hidrogēnhlorīda formā, kas ūdenī šķīst ļoti labi. (**dil**) komerciāli pieejams gan kā tūlītējās iedarbības tabletes, gan kā ilgstošas iedarbības kapsulas. Ilgstošas iedarbības zāļu formas ļauj kompensēt īso izdalīšanās pusperiodu ($3,2 \pm 1,3h$)⁴¹ un augsto (**dil**) hidrogēnhlorīda šķīdību ūdenī, kas ir 565 mg/ml.⁴²

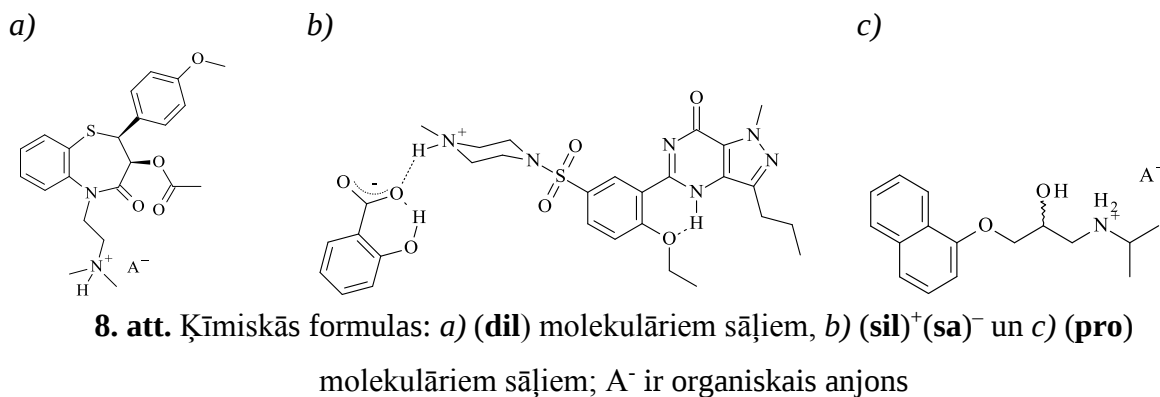
Literatūrā ir ziņots par mēģinājumiem izstrādāt (**dil**) hidrogēnhlorīda ilgstošas iedarbības tabletes, izmantojot polietilēna oksīda/polietilēna glikola polimērmatrixas⁴³ vai modificētās guāra sveķu matrixas.⁴⁴ Minētie apstākļi liecina, ka jaunas (**dil**) kristāliskās formas ar zemāku šķīdību būtu vēlamas ilgstošas iedarbības zāļu formu iegūšanai. Šajā darbā jaunu zemākas šķīdības diltiazema molekulāro sāļu izstrādē izmantota kristālinženierijas pieeja.^{45–47}

Sildenafilis uzlabo dzimumlocekļa erekciju vīriešiem ar erektilo disfunkciju, selektīvi inhibējot cGMP-specifisko 5. tipa fosfodiesterāzi.^{48,49} Sildenafilis citrāta sāls formā, kas zināms ar preču zīmes nosaukumu *Viagra*[®], ir pirmās šim nolūkam paredzētās efektīvas iekšķīgās lietošanas zāles, ko ieviesa *Pfizer* un apstiprināja ASV Pārtikas un zāļu administrācija.^{50,51} Nesen publicēta⁵¹ divkomponentu zāļu cietviela kokristāla formā, kas satur

(**sil**) un aspirīnu (**asa**). Pamatojoties uz pulvera difrakcijas pētījumiem un citām fizikālķīmiskām metodēm,⁵¹ autori pieļauj, ka veidojas arī (**sil**)⁺(**asa**)⁻(**sa**) (sildenafilā acetilsalicilāta salicilskābes kokristāls). Ņemot vērā, ka (**sil**) ir kontrindicēts vīriešiem, kas cieš no sirds un asinsvadu slimībām, (**sil**)(**asa**) kombinācijas pamatojums balstās uz to, ka (**asa**), kam piemīt prettrombocītu aktivitāte, bieži tiek lietots ilgstoši kā sirdslēkmju un insulta profilakses līdzeklis.⁵² (**sa**) ir (**asa**) aktīvais metabolīts, tāpēc pamatojums,⁵¹ kas attiecas uz (**sil**)(**asa**) un (**sil**)⁺(**asa**)⁻(**sa**) savienojumiem, var tikt izmantots arī šajā darbā (**sil**)⁺(**sa**)⁻ molekulārā sāls gadījumā.

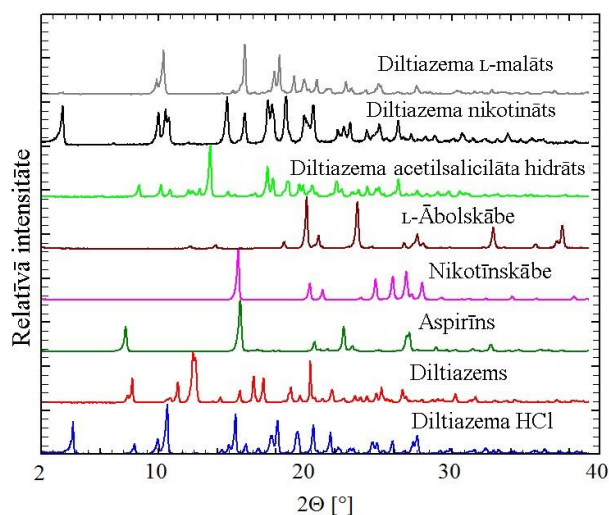
Propranolols ir senākais netoksiskais⁵³ kardionelektīvais β-adrenerģiskais antagonists vai vienkārši β-blokators.^{54,55} (**pro**) lieto daudzu slimību profilaksē, ieskaitot akūto miokarda infarktu, aritmiju, stenokardiju, hipertoniju, migrēnu u.c.⁵⁶⁻⁵⁸ Tirgū AFV ir pieejama hidrogēnhlorīda racemāta formā injekciju, tablešu un kapsulu veidā. Augstākās devas lielums ir 160 mg, un šīs zāles ir pieejamas kā ilgstošas iedarbības kapsulas. Hidrogēnhlorīda formu lieto, jo pašam (**pro**) ir ļoti slikta šķīdība, bet (**pro**) hidrogēnhlorīda šķīdība ir 197,8 mg/ml. No minētā izriet, ka ilgstošas iedarbības nodrošināšanai nepieciešamas gatavās zāļu formas ar zemāku šķīdību. Promocijas darbā kristālīnženierijas pieeja izmantota, lai iegūtu (**pro**) molekulāros sāļus ar vēlamu šķīdību. Literatūrā ir piemērs, kur izmantots polisaharīds hitozāns, lai radītu ilgstošas iedarbības (**pro**) preparātu.⁵⁹

(**dil**) bāze ir iegūta no (**dil**) hidrogēnhlorīda formas un lietota, lai sintezētu diltiazema acetilsalicilāta hidrātu, (**dil**)⁺(**asa**)⁻, (1:1:1), diltiazema nikotinātu, (**dil**)⁺(**nia**)⁻ un diltiazema L-malātu, (**dil**)⁺(**mal**)⁻, **8. att. a** parādīta vispārīgā formula. Šajā darbā izmantotā metode ļāva iegūt (**dil**) bāzi un raksturot to kā kristālisku vielu; tās struktūra ir apstiprināta ar pulvera un monokristāla rentgenstruktūranalīzi. (**sil**) bāze ir iegūta no sildenafilā citrāta kristālhidrāta formas un izmantota (**sil**)⁺(**sa**)⁻ (**8. att. b**) molekulārā sāls iegūšanai. (**pro**) bāze arī iegūta no hidrogēnhlorīda formas. Seši (**pro**) molekulārie sāļi ir sintezēti, izmantojot alifātiskas dikarbonskābes (to stehiometriskās attiecības ir gan 1:1, gan 2:1); vispārīgā formula redzama **8. att. c**.



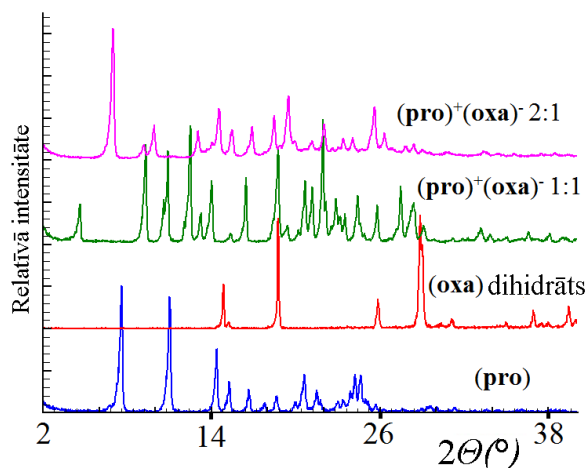
(**dil**) un (**pro**) veidošanās šķīdumā apstiprināta ar kodolmagnētiskās rezonanses (KMR) spektroskopijas metodi. KMR ¹H spektros salīdzinājumā ar tīrām bāzēm ir redzamas raksturīgas ķīmisko nobīžu izmaiņas. Raksturīgie signāli sāļu gadījumos ir ekranēti.

(**dil**) molekulāro sāļu un to izejvielu PXRD salīdzinājums ir redzams **9. att.** Produktu rentgenogrammās nav redzami izejvielu refleksi, kas norāda uz pilnīgu reakcijas norisi.

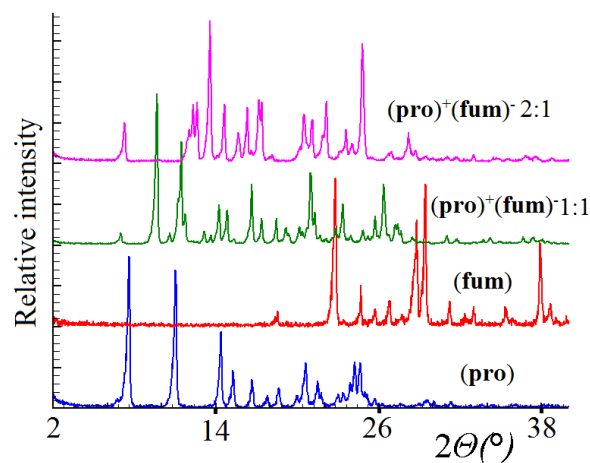


9. att. Izejvielu un sāļu sintēzes produktu eksperimentālās PXRD

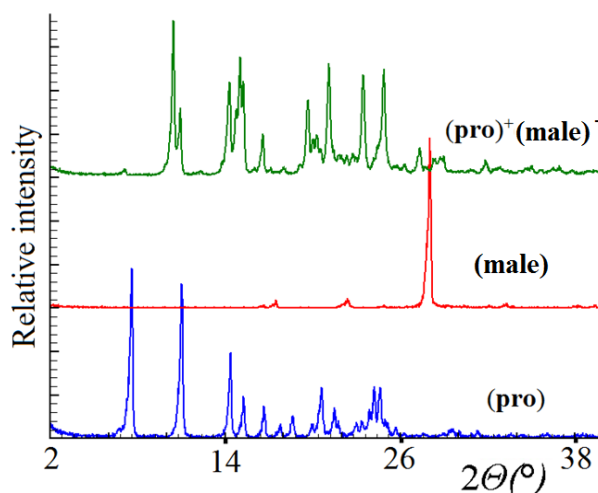
(**pro**) molekulāro sāļu PXRD salīdzinājumā ar izejvielu ((**pro**), skābeņskābe (**oxa**), fumārskābe (**fum**), maleīnskābe (**male**) PXRD ir redzamas **10.–12.att.** Produktu rentgenogrammās nav redzami izejvielu refleksi — tas norāda uz pilnīgu reakcijas norisi.



10. att. Izejvielu un $(\text{pro})^{+}(\text{oxa})^{-}$ 1:1 un $(\text{pro})^{+}(\text{oxa})^{-}$ 2:1 PXRD salīdzinājums



11. att. Izejvielu un $(\text{pro})^{+}(\text{fum})^{-}$ 1:1 un $(\text{pro})^{+}(\text{fum})^{-}$ 2:1 PXRD salīdzinājums



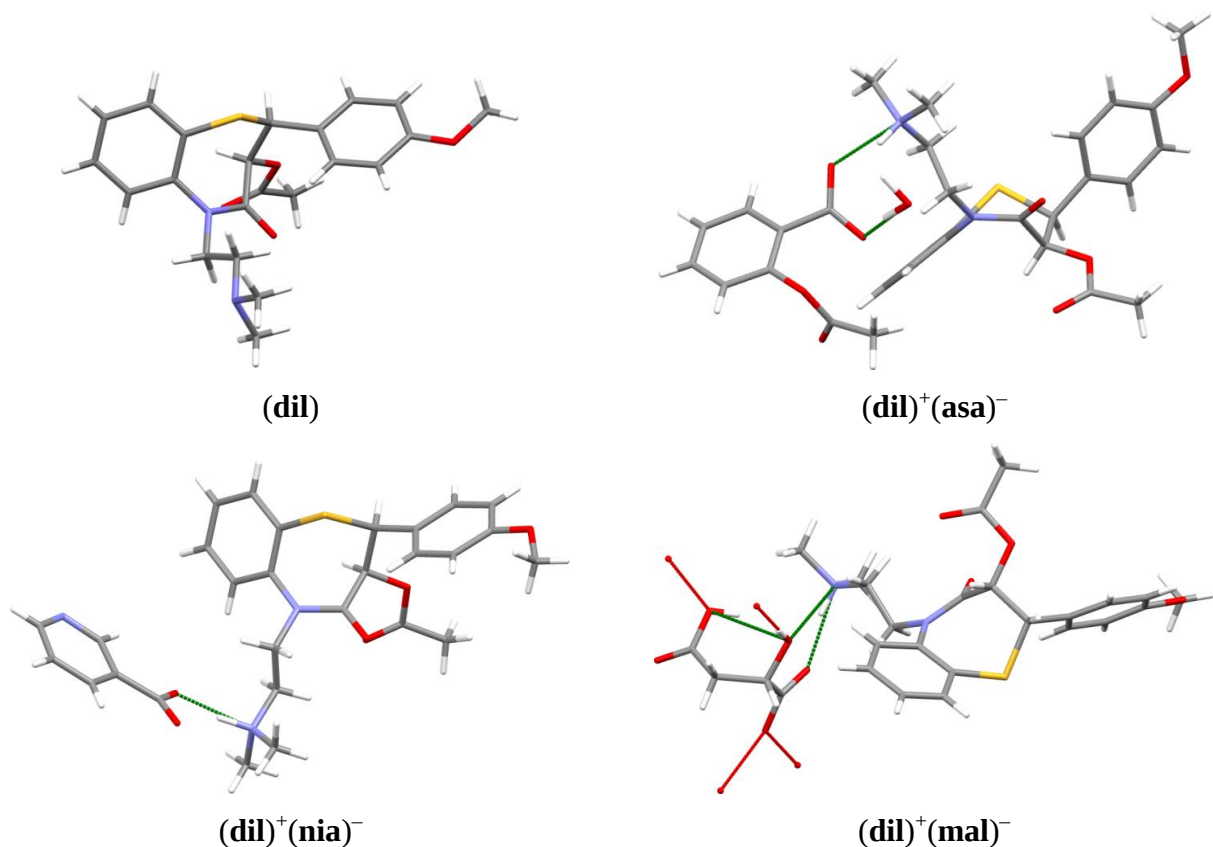
12. att. Izejvielu un $(\text{pro})^{+}(\text{male})^{-}$ PXRD salīdzinājums

Molekulāro sāļu monokristālu rentgenstruktūranalīzes rezultāti

Diltiazema molekulārie sāļi

Visās (**dil**) struktūrās septiņu locekļu cikls ieņem sašķiebtās vannas konformāciju.

Konformacionāli viskustīgākā daļa ir *N,N*-(dimetil)etilaminogrupa. C4–N1–C19–C20 torsijas leņķis, kas raksturo grupas konformāciju attiecībā pret heterociklu, ir: $-101,4(4)$ (**dil**), $-68,7(5)$ (**dil**)⁺(**asa**)⁻, $107,4(3)$ (**dil**)⁺(**nia**)⁻ un $107,9(6)$ (**dil**)⁺(**mal**)⁻. (**dil**) kristālisko pakojumu stabilizē tikai van der Vālsa mijiedarbības. Kristālisko struktūru asimetriskās vienības redzamas 13. att.



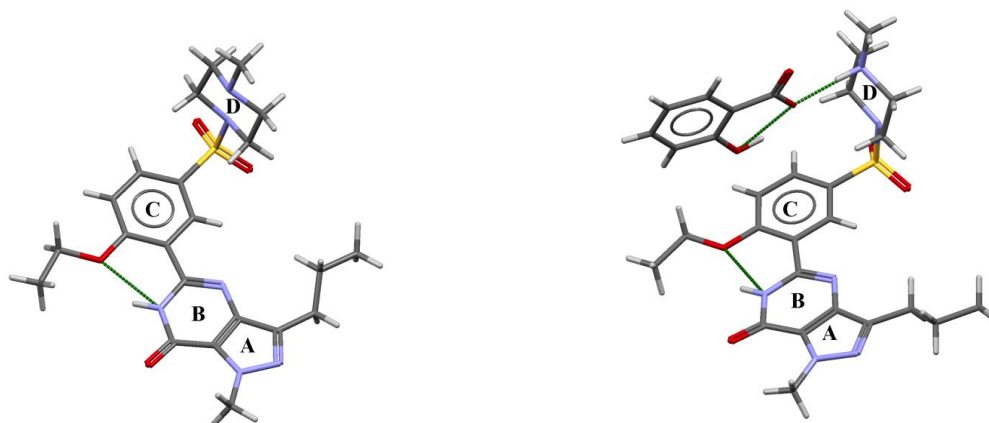
13. att. Mercury CSD 31.1²⁵ (dil) un (dil) molekulāro sāļu kristāliskās struktūras

(dil)⁺(asa)⁻ kristāliskā struktūrā organiskie joni ir tieši saistīti ar N–H...O ūdeņraža saiti, ūdens molekula ir saistīta ar anjonu, pateicoties O–H...O ūdeņraža saitei. Arī (dil)⁺(nia)⁻ struktūrā ar stipru ūdeņraža saišu N–H...O palīdzību joni veido heterodimērus. (dil)⁺(mal)⁻ struktūrā četras ūdeņraža saites veido divdimensionālus tīklus perpendikulāri kristāliskās šūnas asij *c*.

Sildenafil bāze un sildenafil salicilāts

Meļņikovs un līdzautori pētījumā,⁶⁰ kas veltīts sildenafil citrāta un bāzes fizikālķīmiskajām īpašībām, publicējuši sildenafil bāzes PXRD un aprēķinātos kristāliskā režģa parametrus, taču trīsdimensionālā (sil) bāzes struktūra netika aprēķināta. Šajā darbā aprēķinātas (sil) bāzes un (sil)⁺(sa)⁻ trīsdimensionālās kristāliskās struktūras.

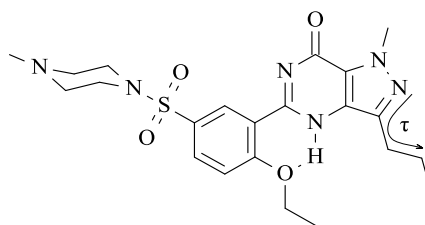
(sil) bāze kristalizējas monoklīnā singonijā, telpiskā grupa $P2_1/c$ ($Z = 4$) (**14. att.** pa kreisi), kamēr (sil)⁺(sa)⁻ kristalizējas triklīnā singonijā, telpiskā grupa $P\bar{1}$ ($Z = 2$) ar sildenafil katjonu un salicilāta anjonu asimetriskajā vienībā (**14. att.** pa labi).



14. att. Mercury CSD 31.1²⁵ (**sil**) struktūra (pa kreisi) un (**sil**)⁺(**sa**)⁻ (pa labi); ūdeņraža saites ir attēlotas ar zaļām raustītām līnijām

Struktūrā bāziskais ($pK_a = 8,7$)¹ ir metilētais piperazīna fragmenta *N* atoms, tāpēc vislabāk piemērots ūdeņraža saites veidošanai. Eksperimentāli ir pierādīta protona pāreja no (**sa**) ($pK_a = 2,8$)⁶¹ uz (**sil**) piperazīna fragmenta metilēto *N* atomu, veidojot N–H...O tipa starpmolekulāro ūdeņraža saiti ($d_{H...A} = 2.626(3)$ Å), kas apstiprina molekulārā sāls veidošanos. Struktūrā ir arī N–H...O un O–H...O iekšmolekulārās ūdeņraža saites attiecīgi (**sil**) un (**sa**) jonos. (**sil**) bāzes kristāliskajā struktūrā ir novēroti daži C–H...O kontakti ar elektrostatisku vai gandrīz elektrostatisku dabu, kā arī raksturīgā N–H...O iekšmolekulārā ūdeņraža saite (skat. **14. att.**).

Lai varētu salīdzināt (**sil**) molekulu/katjonu konformāciju dažādās kristāliskās struktūrās, pirazola, pirimidīna, benzola un piperazīna gredzeni ir apzīmēti ar A, B, C un D (**14. att.**), bet ar τ apzīmēts torsijas leņķis N2–C1–C18–C19 (**15. att.**), kas raksturo propilgrupas konformāciju.



15. att. (**sil**) ķīmiskā formula, kas parāda torsijas leņķi τ

Ģeometriskie parametri, kas doti **3. tabulā**, parāda, ka (**sil**) molekulas/katjoni sastāv no stingra centrālā kodola fragmenta, ko veido π -konjugēta pirazolopirimidīnona un benzola gredzena sistēma.

3. tabula. Diedrālie leņķi (**sil**) molekulās/katjonos jaunajās un iepriekš publicētās struktūrās

Struktūra	(A+B)/C, °	C/D, °	τ , °
(sil) bāze	5,6	89,8	-135,4(4)
(sil) (asa) kokristāls (1:1) ⁵¹	4,4	76,9	-5(1)
(sil) adipīnskābes kokristāls (1:1) ³	8,8	71,4	-75,2(3)
(sil) pimelīnskābes kokristāls (1:0.5) ³	9,5	72,2	-81,4(2)
(sil) korķskābes kokristāls (1:0.5) ³	4,8	75,2	-0,6(3)
(sil) sebacīnskābes kokristāls (1:0.5) ³	7,6	74,4	-77,7(5)
(sil) ⁺ (sa) ⁻ (1:1)	2,7	81,1	-15,1(3)
(sil) ⁺ citrāts (H ₂ O) (1:1:1) ⁶²	11,6	81,3	78,6(8)
(sil) ⁺ saharināts (1:1) ²⁰	2,4	78,4	-20,1(5)
(sil) ⁺ saharināts (2H ₂ O klatrāts) (1:1:2) ⁶³	3,0	85,8	-6,9(4)
(sil) ⁺ saharināts (etanola klatrāts) (1:1:0.5) ⁶³	3,0	85,9	8,7(3)
(sil) ⁺ saharināts (metanola klatrāts) (1:1:1) ⁶³	36,7	75,6	-77,7(6)
(sil) ⁺ saharināts (dimetilsulfoksīda klatrāts) (1:1:0.5) ⁶³	2,7	86,3	8,6(9)
(sil) ⁺ saharināts (nitrometāna klatrāts) (1:1:1) ⁶³	2,8	87,6	-10,3(4)
(sil) ⁺ saharināts (pirolidona klatrāts) (1:1:0.5) ⁶³	2,6	85,4	-10,3(6)
(sil) ⁺ saharināts (formamīda klatrāts) (1:1:1) ⁶³	3,1	85,6	-8,5(3)
(sil) ⁺ saharināts (1,4-dioksāna klatrāts) (1:1:0.5) ⁶³	2,3	86,8	-11,1(3)
(sil) ⁺ saharināts (etilēnglikola klatrāts) (1:1:0.5) ⁶³	3,1	84,5	-6,1(3)
(sil) ⁺ saharināts (dimetilformamīda klatrāts) (1:1:1) ⁶³	2,4	86,3	8,6(2)
(sil) ⁺ saharināts (acetonitrila klatrāts) (1:1:1) ⁶³	2,9	86,3	9,6(2)
(sil) ⁺ oksalāts (1:0.5) ³	6,6	67,9	96,9(2)
(sil) ⁺ fumarāts (H ₂ O) (1:1:3) ³	27,4	89,9	-124,1(2)
(sil) ⁺ sukcināts (1:1) ³	3,4	74,27	-3,0(6)
(sil) ⁺ glutarāts (1:0,5) ³	7,0	71,0	-92,8(9)

21 no 24 struktūrām (A+B)/C leņķis ir mazāks par 10°. Lielākā novirze no planaritātes novērota (**sil**)⁺ saharināta (metanola klatrāta) (1:1:1) struktūrā, kurā (A+B)/C leņķis ir vienāds ar 36,7°. C/D leņķa lielumi ir robežās no 71,0° līdz 89,9°. Tas norāda, ka apjomīgā sulfonilmetilpiperazīna fragmenta rotācija attiecībā pret centrālo kodolu ir ierobežota. Visās struktūrās etoksigrupa atrodas vienā plaknē ar benzola gredzenu. Molekulas/katjona vienīgā konformacionāli kustīgā daļa ir propilgrupa, kas var ieņemt dažādus stāvokļus. 10 struktūrās propilgrupa atrodas tuvu (A+B+C) plaknei, un τ leņķa lielums ir $\pm 10^\circ$ robežās. 12 gadījumos propilgrupa ir pagriežta prom no (A+B+C) plaknes un atrodas vienā pusē ar metilpiperazīna fragmentu, un divos gadījumos propilgrupa atrodas pretējā pusē attiecībā pret metilpiperazīna fragmentu.

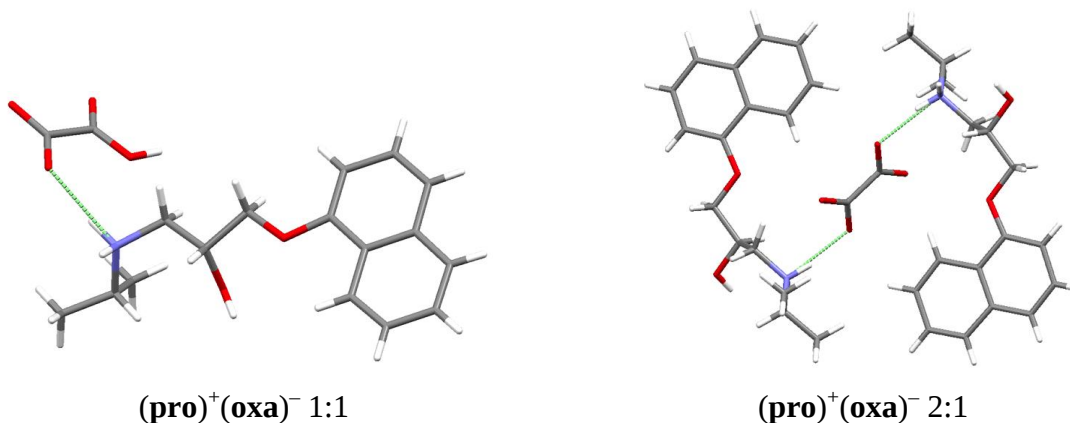
24 (**sil**) struktūru ģeometriskā analīze atklāja (**sil**) molekulas/katjona konformacionālo konservatīvismu, kas neattiecas uz propilgrupu. Konformācijas rigidumu nodrošina iekšmolekulārā ūdeņraža saite, kas atrasta visās kristāliskajās struktūrās.

Daudzos gadījumos nepietiekama daudzkomponentu savienojumu kristālu kvalitāte un līdz ar to arī nepietiekama rentgenstruktūranalīzes eksperimenta precizitāte neļauj noteikt, vai savienojums ir kokristāls vai molekulārais sāls. Pretstatā publikācijai,⁵¹ kur izšķiršanās starp kokristālu un molekulāro sāli ir veikta, balstoties uz ATR-IR un ¹⁵N CP-MAS KMR spektroskopijas datiem, mūsu pētījumā protona pāreja pierādīta ar diferenciālo elektronu blīvuma aprēķināšanu un protona novietojuma precizēšanu.

(**sil**) bāzes trīsdimensionālās struktūras aprēķināšana ļauj pārbaudīt pulvera difrakcijas indeksācijas pareizību, ko publicējuši⁶⁰ Meļņikovs un līdzautori. Teorētiskā difraktogramma, kas aprēķināta, izmantojot atomu koordinātes, sakrīt ar eksperimentālo difraktogrammu, kas dota publikācijā.⁶⁰ Diemžēl (**sil**) kristāliskā režģa parametri, kas aprēķināti darbā⁶⁰ ($a = 8,66$, $b = 34,27$, $c = 8,93$ Å, $\beta = 96,63^\circ$, $V = 2632,5$ Å³), ir nepareizi. Šie parametri dod arī nepareizu kristāla blīvumu 1,18 g/cm³, kad reālā blīvuma vērtība ir 1,30 g/cm³.

Propranolola molekulārie sāļi

Skābeņskābe ir vienkāršākā organiskā dikarbonskābe. Molekulārais sāls veidojas, ja (**pro**) un (**oxa**) ir stehiometrijā 1:1 (skābais sāls) vai 2:1. **16. att.** parādītas (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 un (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 2:1 kristāliskās struktūras.



16. att. Mercury CSD 31.1²⁵ (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 un (**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 2:1 kristāliskās struktūras

(**pro**)⁺(**oxa**)⁻ 1:1 kristālisko struktūru stabilizē starpmolekulārās ūdeņraža saites. Struktūrā ir trīs skābie ūdeņraži un viens hidroksilgrupas ūdeņradis; visi šie ūdeņraži piedalās stipro ūdeņraža saišu veidošanā. Hidroksilgrupa veido ūdeņraža saites ar hidrogēnoksalāta joniem. Karboksilgrupas veido ļoti stipras O–H···O ūdeņraža saites ar citu anjonu skābekļa atomiem. Šīs saites raksturo grafu kopa⁶⁴ C(5), un tās veido ķēdes monoklīnās ass virzienā. (**pro**) katjona aminogrups veido N–H···O tipa ūdeņraža saites ar hidrogēnoksalātu skābekļa

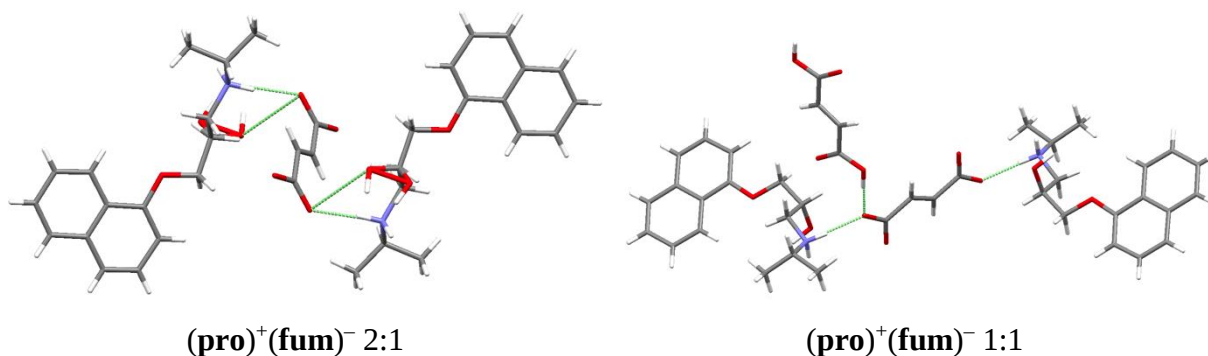
atomiem. Otrais aminogrupas ūdeņradis iesaistīts N–H···O tipa dakšveida ūdeņraža saites veidošanā.

Jāatzīmē, ka kristāliskā struktūra $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1 ir hirāla (telpiskā grupa $P2_1$), neskatoties uz to, ka $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1 iegūts no racēmiska (pro) un ahirālās skābeņskābes. Tas nozīmē, ka $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1 savienojums ir racēmisks maisījums, ko veido enantiomorfi kristāli. Tas dod iespēju, sadalot kristālus manuāli, iegūt enantiotīros sāļus.

$(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 2:1 sāls pretēji $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1 kristalizējas ahirālā telpiskā grupā $P2_1/c$. **18. att.** redzama $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 2:1 kristāliskā struktūra. Šajā struktūrā skābeņskābe ir pilnībā deprotonēta un atrodas speciālā pozīcijā (inversijas centrā), bet (pro) katjoni — vispārējā pozīcijā. Katjona konformācija atšķiras no tās, kāda ir $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 1:1, jo C–H···O saite nav pietiekami stipra, lai saglabātu katjona konformāciju. $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ 2:1 kristālos $(\text{pro})^+$ O–H un N–H grupu ūdeņraži veido stipras ūdeņraža saites ar oksalātanjoniem.

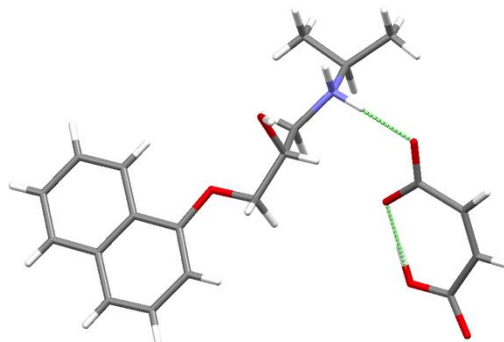
Skābais $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 1:1 sāls ir (pro) fumarāta un fumārskābes kokristāls. Kristāliskā struktūrā fumārskābes molekulas un fumarātanjoni atrodas speciālās pozīcijās (**17. att.**), bet $(\text{pro})^+$ atrodas vispārējā pozīcijā. $(\text{pro})^+$ hidroksilgrupas veido stipras ūdeņraža saites ar anjoniem, bet N–H veido saiti ar cita katjona skābekļa atomiem. Šie skābekļa atomi veido ļoti stipras O–H···O tipa saites ar fumārskābes molekulu karboksilgrupām (**17. att.**). Minētās ūdeņraža saites kristāliskā struktūrā veido divdimensionālus tīklus, kas ir paralēli kristalogrāfiskai plaknei (1 0 0).

19. att. parādīta $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 2:1 kristāliskā struktūra. Struktūrā ir novērota nesakārtotība, jo hidroksilgrupai ir divas pozīcijas ar g -faktoru 0,5. Pilnībā deprotonētie fumārskābes anjoni atrodas speciālās pozīcijās (inversijas centros). Katjona hidroksilgrupas veido ūdeņraža saites ar fumarātu skābekļa atomiem, bet N–H veido ūdeņraža saites ar citiem anjoniem. Šīs ūdeņraža saites veido ķēdes [1 0 0] kristalogrāfiskā virzienā. Pretēji $(\text{pro})^+(\text{oxa})^-$ struktūrām $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 2:1 kristālos novērojama π - π mijiedarbība starp ar inversiju saistītiem naftilcikliem; attālums starp naftilgrupu plaknēm ir 3,541(3) Å.



17. att. Mercury CSD 31.1²⁵ $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 2:1 un $(\text{pro})^+(\text{fum})^-$ 1:1 kristāliskās struktūras

Atšķirībā no skābeņskābes un fumārskābes maleīnskābe⁶⁵ praktiski ir monoprotiska skābe (**18. att.**), tāpēc ar propranololu tā veido molekulāro sāli tikai attiecībā 1:1. **18. att.** ir parādīta (**pro**)⁺(**male**)⁻ kristāliskā struktūra. (**pro**) katjoni un maleāta anjoni atrodas vispārējās pozīcijās. Viena (**pro**) katjona O–H un divas N–H grupas veido stipras ūdeņraža saites ar trīs maleātanjoniem.



18. att. Mercury CSD 31.1²⁵ (**pro**)⁺(**male**)⁻ kristāliskā struktūra

Molekulāro sāļu fizikālķīmiskās īpašības

Diltiazema molekulārie sāļi

Kā zināms, molekulāro sāļu fizikālķīmiskās īpašības parasti atšķiras no tām, kādas ir AFV un sāls veidotājam. **4. tabulā** ir apkopotas diltiazema molekulāro sāļu fizikālķīmiskās īpašības. No šiem datiem izriet, ka (**dil**)⁺(**asa**)⁻ ir zemākā kušanas temperatūra kā AFV un sāls veidotājam.

4. tabula. (**dil**) un (**dil**) molekulāro sāļu fizikālķīmiskās īpašības

Molekulārais sāls	ΔpK_a	Kušanas punkts, °C			Šķīdība ūdenī, mg/ml			
		(dil)	skābe	sāls	(dil)	skābe	sāls	(dil) [*]
(dil)-HCl	–	105–107	–	212–214	0,478 ±0,019	–	565 ⁴²	519
(dil) ⁺ (asa) ⁻	5,46		134–136	86–89		4,6	18,95 ± 0,26	12,82 ± 0,17
(dil) ⁺ (nia) ⁻	6,74		236–237	109–112		18	35,38 ± 1,11	27,28 ± 0,86
(dil) ⁺ (mal) ⁻	5,33		128,5–129,5	152–155		558	73,29 ± 1,39	55,38 ± 1,05

* (**dil**) koncentrācija sāls šķīdumā

Iespējams, tas ir saistīts ar ūdens molekulas klātbūtni kristālā, kas nav savienota ar stiprām ūdeņraža saitēm ar pārējo struktūru; tādā gadījumā nesolvatētam sālīm varētu bū augstāka $T_{kuš}$. (**dil**)⁺(**nia**)⁻ $T_{kuš}$ ir starp sāls izejvielu kušanas punktiem, bet (**dil**)⁺(**mal**)⁻ kušanas temperatūra ir augstāka nekā AFV un ābolskābei. Šo parādību var izskaidrot ar to, ka

(**dil**)⁺(**mal**)⁻ struktūrā veidojas plašs divdimensionāls ūdeņraža saišu tīkls, kas ir perpendikulārs kristalogrāfiskajai *c* asij.

Kā jau minēts, (**dil**) hidroģēnhlorīds ir ļoti labi šķīstošs savienojums, bet (**dil**) bāze ūdenī praktiski nešķīst. Saskaņā ar **4. tabulā** apkopotiem datiem, šajā darbā iegūto molekulāro sāļu šķīdība ir daudz augstāka nekā (**dil**) bāzei, bet zemāka nekā (**dil**)-HCl. Pie tam, jo augstāka ir sāls veidotāja šķīdība ūdenī, jo labāk šķīst iegūtais molekulārais sāls.

Propranolola molekulārie sāļi

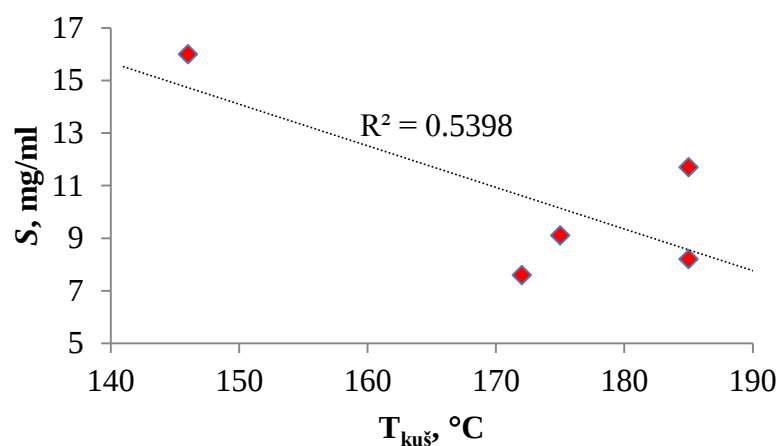
Starp visiem (**pro**) molekulārajiem sāļiem, kas iegūti šajā darbā, viszemākā šķīdība novērota (**pro**)⁺(**fum**)⁻ 1:1; kas ir vienāda ar 5,2 mg/ml (**5. tabula**). Kā bija prognozēts, (**pro**)⁺(**male**)⁻ šķīdība ir augstāka nekā oksalātiem vai fumarātiem, jo maleīnskābes šķīdība ir augstāka nekā skābeņskābei vai fumārskābei.

5. tabula. (**pro**) un (**pro**) molekulāro sāļu fizikālķīmiskās īpašības

Molekulārais sāls	Kušanas punkts (°C)			Šķīdība ūdenī, mg/ml			
	(pro)	skābe	sāls	(pro)	skābe	sāls	(pro) [*]
(pro)-HCl	92–93	–	163–164	0,13 ± 0,06	–	319,8 ± 6,2	280,4 ± 5,4
(pro) ⁺ (oxa) ⁻ 1:1		190	175–182		98	9,1 ± 0,01	6,8 ± 0,01
(pro) ⁺ (oxa) ⁻ 2:1		190	185–191		98	11,7 ± 0,2	10,0 ± 0,1
(pro) ⁺ (fum) ⁻ 1:1		282	172–175		7	7,6 ± 0,2	5,2 ± 0,1
(pro) ⁺ (fum) ⁻ 2:1		282	185–189		7	8,2 ± 0,2	6,7 ± 0,1
(pro) ⁺ (male) ⁻		144	146–149		441	16,0 ± 0,4	11,0 ± 0,3

* (**pro**) koncentrācija sāls šķīdumā

Bināro sistēmu šķīdību ietekmē vairāki faktori, ieskaitot mijiedarbības kristāliskā struktūrā, kušanas temperatūru, koformēra (sāls veidotāja) šķīdību, daļiņu lielumu un morfologiju. Jāatzīmē, ka sāls veidotāja koncentrācija šķīdumā ir divas reizes mazāka, ja sāls stehiometrija ir 2:1 (divi (**pro**) katjoni uz vienu skābes anjonu).



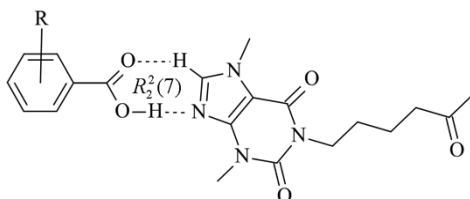
19. att. Molekulārā sāls šķīdība kā funkcija no kušanas punkta

Kopumā (**pro**) un dikarbonskābju molekulāro sāļu šķīdība ūdenī ir 40–85 reizes lielāka nekā (**pro**) bāzei un 25–54 reizes zemāka, nekā labi šķīstošai (**pro**)-HCl formai. Starp šķīdību un kušanas temperatūru atrasta relatīvi zema korelācija, taču augstāka korelācija veidojas, ja kušanas punktu izmanto kā funkciju no šķīdības S (nevis $\log S$) (**19. att.**).

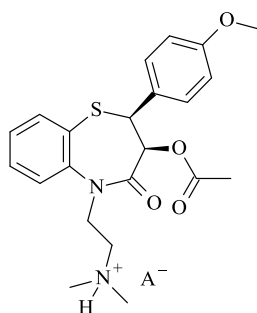
Tāpat kā diltiazema gadījumā, ar šiem eksperimentiem esam pierādījuši, ka kristālīnženierijas principi, kas ļauj precīzi izvēlēties sāls veidotāju, nodrošina AFV molekulāro sāļu iegūšanu ar vēlamajām fizikālķīmiskajām īpašībām, īpaši šķīdību ūdenī.

SECINĀJUMI

1. Eksperimentālais un *in silico* pentoksifilīna skrīnings ar farmaceitiski atļautām aromātisku ciklu saturošām skābēm ļāva atklāt sešus jaunus kokristālus. Tiem raksturīgi heteromolekulārie H-saišu dimēri, kurus apraksta cikliska $R_2^2(7)$ grafu kopa, un to vispārīgā formula ir:

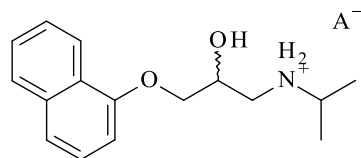


- Jauno kokristālu kristāliskā un molekulārā struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes metodi.
2. Eksperimentālā skrīninga rezultāti ļoti labi sakrīt ar teorētiskajiem *in silico* aprēķiniem. Kristāliskās struktūras prognozēšana, izmantojot *FlexCryst*, izskaidroja, kāpēc neizdevās eksperimentāli iegūt kokristālus ar pārējiem koformēriem.
 3. Pieredze, kas iegūta kokristālu *in silico* prognozēšanas laikā, ļāva noteikt vispārīgu kokristālu veidošanās nosacījumu $\Delta G \geq -3$ kJ/mol (ΔG — starpība starp brīvo režģa enerģiju summu kokristāla veidotājiem un kokristālam).
 4. Ir sasniegta laba korelācija starp kokristālu un koformēru kušanas temperatūru. Taču iegūtā pieredze liecina, ka korelācija iespējama tikai noteiktai AFV un līdzīgu koformēru sērijai.
 5. Izmantojot kristālīnženierijas principus, iegūti jauni sirds un asinsvadu preparātu (diltiazems, sildenafilis un propranolols) molekulārie sāļi. Jauniegūtajiem sāļiem, salīdzinot ar AFV, ir izmainīta kušanas temperatūra un šķīdība ūdenī.
 6. Ir iegūti diltiazema farmaceitiskie molekulārie sāļi ar aspirīnu, nikotīnskābi un L-ābolskābi, kuru vispārīgā formula ir:



Jauno molekulāro sāļu šķīdība salīdzinājumā ar diltiazema bāzi ir 27–116 reizes uzlabojusies un 9–40 reizes samazinājusies salīdzinājumā ar labi šķīstošo hidroģēnhlorīdu. Iegūtos rezultātus var izmantot ilgstošas darbības diltiazema preparātu izstrādē.

7. Iegūta un raksturota divkomponentu zāļu cietviela, kas sastāv no sildenafilā un salicilskābes (1:1). Atšķirībā no sildenafilā un aspirīna kompleksa, kas raksturots kā kokristāls (*CrystEngComm* **2014**, 16, 32), sildenafilā un salicilskābes komplekss ir molekulārais sāls.
8. Izmantojot farmaceitiski pieļaujamās organiskās dikarbonskābes, iegūti propranolola molekulārie sāļi ar vispārīgo formulu:



9. Jaunieģūto propranolola molekulāro sāļu šķīdība ūdenī salīdzinājumā ar propranolola bāzi uzlabota 40–85 reizes, bet, salīdzinot ar labi šķīstošo hidroģēnhlorīda formu, tā pazeminājusies 25–54 reizes. Darbā esam parādījuši, ka, izvēloties atbilstošu AFV daudzkomponentu kristālisko formu, iespējams iegūt savienojumus ar nepieciešamajām fizikālķīmiskajām īpašībām, sevišķi — šķīdību ūdenī. Jauno molekulāro sāļu kristāliskās struktūras ir pierādītas un izpētītas ar rentgenstruktūranalīzes metodi.

REFERENCES

LITERATŪRAS SARAKSTS

- (1) Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *48*, 3–26.
- (2) Lipinski, C. *Am. Pharm. Rev.* **2002**, *5*, 82–85.
- (3) Sanphui, P.; Tothadi, S.; Ganguly, S.; Desiraju, G. R. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 4687–4697.
- (4) Brittain, H. G. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 311–317.
- (5) Goud, N. R.; Gangavaram, S.; Suresh, K.; Pal, S.; Manjunatha, S. G.; Nambiar, S.; Nangia, A. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 664–680.
- (6) Aakeröy, C. B.; Salmon, D. J. *CrystEngComm* **2005**, *7*, 439.
- (7) Rodríguez-Hornedo, N. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 299–300.
- (8) Schultheiss, N.; Newman, A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2950–2967.
- (9) B. Sekhon. *ARS Pharm.* **2009**, *50*, 99–117.
- (10) Berry, D. J.; Seaton, C. C.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Storey, R.; Jones, W.; Friščić, T.; Blagden, N. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1697–1712.
- (11) Trask, A.; Jones, W. In *Organic Solid State Reactions SE – 2*; Toda, F., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 2005; Vol. 254, pp. 41–70.
- (12) Takata, N.; Shiraki, K.; Takano, R.; Hayashi, Y.; Terada, K. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3032–3037.
- (13) Shekunov, B. Y.; York, P. J. *Cryst. Growth* **2000**, *211*, 122–136.
- (14) Hofmann, D. W. M.; Apostolakis, J. J. *Mol. Struct.* **2003**, *647*, 17–39.
- (15) Hofmann, D. W. M.; Kuleshova, L. N. *Data Mining in Crystallography, Vol. 134 of Structure and Bonding*; Springer Verlag: Heidelberg, 2010.
- (16) Issa, N.; Karamertzanis, P. G.; Welch, G. W. A.; Price, S. L. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 442–453.
- (17) Karamertzanis, P. G.; Kazantsev, A. V.; Issa, N.; Welch, G. W. A.; Adjiman, C. S.; Pantelides, C. C.; Price, S. L. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1432–1448.
- (18) Trask, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Molecular Pharmaceutics*, 2007, *4*, 301–309.
- (19) Good, D. J.; Rodríguez-Hornedo, N. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2252–2264.

- (20) Thakuria, R.; Delori, A.; Jones, W.; Lipert, M. P.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 101–125.
- (21) Moulton, B.; Zaworotko, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658.
- (22) Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 8342–8356.
- (23) Mukherjee, A.; Dixit, K.; Sarma, S. P.; Desiraju, G. R. *IUCrJ* **2014**, *1*, 228–239.
- (24) Mone, M. K.; Chandrasekhar, K. B. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, *53*, 335–342.
- (25) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.
- (26) Kuleshova, L. N.; Hofmann, D. W. M.; Boese, R. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *564*, 26–32.
- (27) Allen, F. H. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2002**, *58*, 380–388.
- (28) Stepanovs, D.; Mishnev, A. *Acta Crystallogr. C.* **2012**, *68*, o488–o491.
- (29) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
- (30) Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. *Int. J. Pharm.* **2011**, *419*, 1–11.
- (31) Mercer, A.; Trotter, J. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1978**, *34*, 450–453.
- (32) Sobell, H. M.; Tomita, K. I. *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 126–131.
- (33) Pokrajac, M.; Miljković, B.; Simić, D.; Brzaković, B.; Galetin, A. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1997**, *43*, 193–196.
- (34) Lin, H.-Y.; Ciou, S.-Y. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *80*, 574–580.
- (35) Stanton, M. K.; Bak, A. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3856–3862.
- (36) Aakeröy, C. B.; Hussain, I.; Desper, J. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 474–480.
- (37) Aakeröy, C. B.; Grommet, A. B.; Desper, J. *Pharmaceutics* **2011**, *3*, 601–614.
- (38) Mukherjee, S. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals, *Thesis*, University of South Florida, 2011.
- (39) Choi, J. S.; Han, H. K. *Pharmacol. Res.* **2005**, *52*, 386–391.
- (40) Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; Amidon, G. L. *Mol. Pharm.* **2006**, *3*, 631–643.
- (41) Hermann, P.; Rodger, S. D.; Remones, G.; Thenot, J. P.; London, D. R.; Morselli, P. L. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1983**, *24*, 349–352.
- (42) Han, X.; Wang, L.; Sun, Y.; Liu, X.; Liu, W.; Du, Y.; Li, L.; Sun, J. *Asian J. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 244–251.

- (43) Kojima, H.; Yoshihara, K.; Sawada, T.; Kondo, H.; Sako, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *70*, 556–562.
- (44) Toti, U. S.; Aminabhavi, T. M. *J. Control. Release* **2004**, *95*, 567–577.
- (45) Aakeröy, C. B. Crystal Engineering: Strategies and Architectures. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 1997, *53*, 569–586.
- (46) Desiraju, G. R. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 667–675.
- (47) Desiraju, G. R. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 2311–2327.
- (48) Laties, A. M.; Zrenner, E. *Prog. Retin. Eye Res.* **2002**, *21*, 485–506.
- (49) Zhuang, X.-D.; Long, M.; Li, F.; Hu, X.; Liao, X.-X.; Du, Z.-M. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *172*, 581–587.
- (50) Potts, A.; Grace, V.; Gavey, N.; Vares, T. *Soc. Sci. Med.* **2004**, *59*, 489–499.
- (51) Žegarac, M.; Lekšić, E.; Šket, P.; Plavec, J.; Devčić Bogdanović, M.; Bučar, D.-K.; Dumić, M.; Meštrović, E. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 32.
- (52) D. Pawar, S. Shahani, S. M. *Hong Kong Med. J.* **1998**, *4*, 415–418.
- (53) Franklin, S.; Balasubramanian, T.; Nehru, K.; Kim, Y. *J. Mol. Struct.* **2009**, *927*, 121–125.
- (54) Gladstone, G. R.; Hordof, A.; Gersony, W. M. *J. Pediatr.* **1975**, *86*, 962–964.
- (55) Holroyd, K. A.; Penzien, D. B.; Cordingley, G. E. *Headache J. Head Face Pain* **1991**, *31*, 333–340.
- (56) Bredikhin, A. A.; Bredikhina, Z. A.; Gubaidullin, A. T.; Krivolapov, D. B.; Litvinov, I. A. *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 268–270.
- (57) Ammon, H. L.; Howe, D. B.; Erhardt, W. D.; Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Keefe, W. E. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1977**, *33*, 21–29.
- (58) Gadret, M.; Goursolle, M.; Leger, J. M.; Colleter, J. C. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1975**, *31*, 1938–1942.
- (59) Sawayanagi, Y.; Nambu, N.; Nagai, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1982**, *30*, 4213–4215.
- (60) Melnikov, P.; Corbi, P. P.; Cuin, A.; Cavicchioli, M.; Guimarães, W. R. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2140–2143.
- (61) Suwalsky, M.; Belmar, J.; Villena, F.; Gallardo, M. J.; Jemiola-Rzeminska, M.; Strzalka, K. *Arch. Biochem. Biophys.* **2013**, *539*, 9–19.
- (62) Yathirajan, H. S.; Nagaraj, B.; Nagaraja, P.; Bolte, M. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2005**, *61*, o489–o491.

- (63) Banerjee, R.; Bhatt, P. M.; Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* **2006**, 6, 1468–1478.
- (64) Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimon, L.; Chang, N.-L. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, 34, 1555–1573.
- (65) Day, G. M.; Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Chem. Commun. (Camb)*. **2006**, 54–56.

*Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu
(No. 1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/011)*



*The present research has been supported by the European Social Fund
(No. 1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/011)*