



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

**Promocijas darba
kopsavilkums**

Aina Semjonova

**ORGANISKU VIELU
POLIMORFISMA KONTROLE,
IZMANTOJOT KRISTALIZĀCIJAS
PIEDEVAS**

Rīga 2024



LATVIJAS UNIVERSITĀTE

ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

Aina Semjonova

ORGANISKU VIELU POLIMORFISMA KONTROLE, IZMANTOJOT KRISTALIZĀCIJAS PIEDEVAS

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Zinātnes doktora (*Ph. D.*) zinātniskā grāda
iegūšanai dabaszinātnēs (ķīmijas nozarē)

Apakšnozare: fizikālā ķīmija

Rīga 2024

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā laika posmā no 2020. gada līdz 2023. gadam.



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

Šis darbs ir realizēts ar Eiropas Sociālā fonda un Latvijas valsts budžeta projekta "LU doktorantūras kapacitātes stiprināšana jaunā doktorantūras modeļa ietvarā" Nr. 8.2.2.0/20/I/006 atbalstu.

**NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020**



EIROPAS SAVIENĪBA

Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Darbs sastāv no kopsavilkuma latviešu un angļu valodā un no četrām zinātniskajām publikācijām.

Darba forma: publikāciju kopa ķīmijā, fizikālās ķīmijas apakšnozarē.

Darba vadītājs: asoc. prof., *Dr. chem.* **Agris Bērziņš**.

Recenzenti:

- 1) asoc. prof., *Dr. chem.* **Guntars Vaivars** (Latvijas Universitāte);
- 2) *Dr. chem.* **Raitis Bobrovs** (Latvijas Organiskās sintēzes institūts);
- 3) asoc. prof., *Dr. chem.* **Dejans-Krešimirs Bučars** (Londonas Universitātes koledža).

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2024. gada 12. septembrī plkst. 16.00 Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē, Latvijas Universitātes Akadēmiskā centra Dabas mājā, 2017. auditorijā, Jelgavas ielā 1, Rīgā.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

Latvijas Universitātes Ķīmijas zinātņu nozares promocijas padomes

priekšsēdētājs: prof. *Dr. chem.* **Edgars Sūna**

sekretāre: asoc. prof. *Dr. chem.* **Vita Rudoviča**

© Aina Semjonova, 2024

© Latvijas Universitāte, 2024

ISBN 978-9934-36-242-2

ISBN 978-9934-36-243-9 (PDF)

ANOTĀCIJA

Promocijas darbā pētīta vairāku modeļvielu, 2,6-dimetoksibenzoskābes, 2,6-dimetoksifenilboroksābes un izonikotīnamīda, kristalizācija. Modeļvielas izvēlētas, pamatojoties uz to spēju kristalizācijā veidot polimorfās formas ar dažādiem molekulārajiem sintoniem, t.i., dimēru un ķēžu struktūras. Izpētīta šo modeļvielu kristālisko fāžu daudzveidība, veicot modeļvielu kristalizāciju no dažādiem šķīdinātājiem ar dažādām kristalizācijas metodēm. Iegūtās kristāliskās fāzes raksturotas ar rentgendifraktometriju un termiskās analīzes metodēm. Stabilākajām formām noteikta šķīdība un relatīvā stabilitāte. Veikta kristalizācija dažāda veida kristalizācijas piedevu – polimēru, virsmaktīvo vielu un strukturāli līdzīgu savienojumu – klātienē. Izpētīta kristalizācijas piedevu ietekme uz stabilāko polimorfo formu šķīdību un relatīvo stabilitāti. No pulvera un monokristāla rentgendifrakcijas datiem noteiktas kristāliskās struktūras četrām jaunām fāzēm. Veikta modeļvielu kristālisko struktūru ģeometrijas optimizācija un aprēķinātas to kristālrežģa enerģijas, kā arī veikta kristālrežģa enerģijas tīkla un asimetriskajā vienībā esošo molekulu Hiršfelda virsmu un iespējamo mijiedarbību analīze un morfoloģijas simulācijas, lai izskaidrotu iespējamo kristalizācijas piedevu ietekmi uz polimorfisma kontroles mehānismu.

Atslēgvārdi: polimorfisms, kristalizācija, kristalizācijas piedevas, kristāliskās struktūras analīze, pulvera rentgendifraktometrija, termiskā analīze.

SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA	3
APZĪMĒJUMU SARAKSTS	5
IEVADS	6
PUBLICĒTIE REZULTĀTI	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. Farmaceitiski aktīvo vielu polimorfisms.	12
1.2. Kristalizācijas piedevu izmantošana polimorfisma kontrolei.	13
1.3. Kristalogrāfiskā analīze un teorētiskie aprēķini	14
1.4. Pētītās sistēmas.	16
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	19
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	21
3.1. Kristalizācija no tīriem šķīdinātājiem.	21
3.2. Izonikotīnamīda solvātu daudzveidība un līdzība	24
3.3. Kristalizācija piedevu klātbūtnē	27
3.3.1. 2,6-dimetoksibenzoskābes kristalizācijā iegūtā polimorfā forma	30
3.3.2. 2,6-dimetoksifenilborskābes kristalizācijā iegūtā polimorfā forma	32
3.3.3. Izonikotīnamīda kristalizācijā iegūtā polimorfā forma	32
3.4. Kristalizācijas piedevu iespējamā ietekme uz nukleāciju un kristālu augšanu	35
3.4.1. Šķīdības pētījums	35
3.4.2. Šķīdinātāja veicinātu fāžu pāreju pētījums	36
3.4.3. Kristalogrāfisks raksturojums	37
3.4.4. FIM un BFDH morfoloģijas analīze	40
SECINĀJUMI	43
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	44

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AA	etiķskābe
BA	sviestskābe
BFDH	Bravē – Fridela – Donneja – Harkera
Btriol	benzola-1,2,3-triols
CSD	Kembridžas struktūru databāze
CSP	kristālu struktūras prognozēšana
DSC	diferenciali skenējošā kalorimetrija
FA	skudrskābe
FAM	formamīds
FAV	farmaceitiski aktīvā viela
FIM	mijiedarbību karte
INA	izonikotīnamīds
IPA	izopropanols
HPC	hidroksipropilceluloze
MPBA	2,6-dimetoksifenilborskābe
MD	molekulārā dinamika
NA	nikotīnskābe
ND	naftalin-1,5-diols
OGP	oktil β -D-glukopiranozīds
PA	propionskābe
PEG	polietilēnglikols
PhGlu	floroglucinols
Poly80	polisorbāts 80
PXRD	pulvera rentgendifrakcija
SAM	pašorganizējošie monoslāņi
SCXRD	monokristāla rentgendifrakcija
SMPT	šķīdinātāja veicinātā fāžu pāreja
Span 20	sorbitānlaurāts
Sšķīdinātājs	solvāts
TFE	2,2,2-trifluoroetanolis
TG	termogravimetrija
THF	tetrahidrofurāns
Tween 20	polisorbāts 20
VAV	virsmaktīvās vielas
2PA	2-pikolīnskābe
4CPBA	4-karboksifenilborskābe
5OH2NBA	5-hidroksi-2-nitrobenzoscābe
2,6MeOBA	2,6-dimetoksibenzoscābe

IEVADS

Liela daļa farmaceitiski aktīvo vielu (FAV) var kristalizēties dažādās kristāliskajās formās.¹ Kristāliskajai formai, kuru izmanto medikamentu ražošanā, ir jāatbilst references prasībām, tāpēc to kontrole ražošanas procesā ir obligāta prasība.² Tomēr samērā bieži kristalizācijā no šķīduma iegūst dažādu formu maisījumu,³ kas tālāk var ietekmēt FAV šķīdību⁴ un biopieejamību⁵ vai citas fizikālās īpašības. Šāda nevēlama polimorfo formu maisījumu veidošanās ir novērota vairākām zāļu vielām.³ Tāpat bieži ļoti līdzīgos apstākļos iespējams iegūt dažādas polimorfās formas,⁶ kas negarantē selektivitāti kristalizācijā un nenodrošina atkārtotamību, līdz ar to nenodrošina industrijas prasību ievērošanu.

Farmaceutiskajā ražošanā lietošanai gatavajā zāļu formā drošāk ir izvēlēties stabilāko polimorfo formu, jo tai piemīt zemākā enerģija, līdz ar to tā būs stabila visos ražošanas posmos. Tomēr, ja vielas šķīdība ir zema, problēmas var sagādāt fakts, ka stabilākajai formai ir zemākā šķīdība. Šī iemesla dēļ reizēm gatavajā zāļu formā tiek lietota metastabilā forma, šādu izvēli balstot uz labāku šķīdību⁷ vai dažkārt arī stabilākās formas patentaizsardzības dēļ.⁸ Metastabilo formu iegūšanas procesā kā piemaisījums bieži veidojas termodinamiski stabilākā forma.³ To ir praktiski neiespējami atdalīt vai pārvērst vajadzīgajā formā, turklāt šāds piemaisījums uzglabāšanas laikā var veicināt fažu pāreju uz stabilāko formu.⁶ Iepriekš minēto iemeslu dēļ ir nepieciešams optimizēt un kontrolēt kristalizācijas, ražošanas un gatavā produkta uzglabāšanas procesus.⁹ Viens no kristalizācijas optimizācijas variantiem ir piedevu izmantošana.¹⁰

Kristalizācijas procesa kontrole, izmantojot kristalizācijas piedevas, arī mūsdienās joprojām ir empīriskā metode.¹⁰ Izmantojot pieejamos FAV molekulu iespējamo mijiedarbības aprēķinus, kā arī enerģijas izmaiņas konformācijas maiņas rezultātā, jau tagad, izmantojot kristāliskās struktūras prognozēšanas (CSP) metodi, ir iespējams paredzēt, kādas ir FAV visstabilākās kristāliskās struktūras. Tomēr pašlaik nav rīku, kas ļautu noteikt konkrētas kristāliskās formas iegūšanas iespējamību, jo īpaši, ja kristāliskās formas iznākums ir atkarīgs no kristalizācijas apstākļiem. Nav arī zināmas pieejas, lai novērtētu, kā kāda konkrēta piedeva izmainītu konkrētas polimorfās formas iegūšanas iespējamību. Šī iemesla dēļ katrai FAV ilgstošos eksperimentālos pētījumos tiek izstrādāta selektīva metode konkrētas kristāliskas formas iegūšanai.¹¹ Lai varētu izstrādāt piedevu kontrolētu konkrētas kristāliskās formas kristalizāciju, ir nepieciešama molekulāra līmeņa izpratne par kristalizācijas procesu un piedevas lomu tajā.¹⁰ Lai gan šķīdumā esošie vielu asociāti dažkārt tiek saistīti ar iegūto polimorfo formu,¹² ir pierādīts, ka citos gadījumos tie neietekmē kristalizācijas iznākumu.¹³ Zinātniskajā literatūrā ir atrodama informācija par piedevu (tādu kā Lengmīra monoslāņu¹⁴ un pašorganizējošo monoslāņu (SAM)¹⁵) izmantošanu vairāku FAV un modeļa vielu kristalizācijas procesa kontrolei,¹⁶ bet bieži vien piedevas

ir dārgas vai tās nav iespējams atdalīt no FAV kristāliem. Turklāt tās bieži vien nenodrošina vienas vēlamās polimorfās formas selektīvu kristalizāciju, bet tikai veicina tās veidošanos. Tā kā kristalizācijas polimorfo formu iznākumu noteicošie faktori ir sarežģīti un līdz galam neizprasti, pat mūsdienās teorētiskie aprēķini nesniedz skaidru pieeju, kā atrast izvēlētas kristāliskās formas kristalizācijas apstākļus. Tāpat nav skaidri zināmas molekulārās dinamikas (MD) pieejas simulāciju veikšanai, lai noteiktu kristālisko struktūru, kas veidotos kristalizācijā no šķīduma.

Promocijas darba mērķis ir iegūt izpratni par kristalizācijas iespējamo mehānismu piedevu klātienē, kuru varētu izmantot FAV kristalizācijā iegūtās polimorfās formas kontrolei. No šī mērķa izriet šādi darba **uzdevumi**:

1. Izpētīt modeļvielu 2,6-dimetoksibenzoskābes, 2,6-dimetoksifenilborksābes un izonikotīnamīda kristalizācijā iegūto polimorfo formu, izmantojot dažādas kristalizācijas metodes, apstākļus un šķīdinātājus;
2. Ar rentgendifrakcijas un termiskās analīzes metodēm raksturot iegūtās jaunās kristāliskās formas un noteikt to struktūru no monokristāla vai pulvera rentgendifrakcijas datiem;
3. Izpētīt dažādu veidu kristalizācijas piedevu ietekmi uz modeļvielu kristalizācijā iegūto polimorfo formu;
4. Identificēt piedevas, kas potenciāli spēj selektīvi ietekmēt modeļvielu kristalizācijā iegūto polimorfo formu, un veikt eksperimentus, lai novērtētu apstākļu un citu faktoru ietekmi uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu šo piedevu klātbūtnē;
5. Noteikt izvēlētu piedevu ietekmi uz modeļvielu stabilāko polimorfo formu šķīdību un relatīvo termodinamisko stabilitāti;
6. Veikt iegūto fāžu kristālisko struktūru kristalogrāfisko analīzi un teorētiskos aprēķinus, lai noteiktu iespējamo kristalizācijas mehānismu piedevu klātbūtnē.

Zinātniskā novitāte un praktiskā nozīme

- Pētījuma laikā tika izstrādāta metode, kas kristalizācijas kontrolē ļauj izmantot izmaksu efektīvas kristalizācijas piedevas (SAM izmaksas var pārsniegt vairākus simtus eiro par katru laboratorijas mēroga kristalizācijas eksperimentu, turpretī šajā pētījumā izmantotās vielas maksā zem desmit eiro par gramu), kuras ir viegli atdalāmas vai kuras var iekļaut zāļu formās, piemēram, virsmaktīvās vielas un polimērus.
- Pētījumā iegūtas zināšanas par faktoriem, kas nodrošina selektīvu kristalizāciju, tostarp par piedevām, kas nodrošina kristalizācijā iegūtās polimorfās formas kontroli. Iegūtos rezultātus var izmantot, izstrādājot vispārīgas vadlīnijas vai kristalizācijas procesa kontroles modeli.
- Kristalogrāfiskā analīze un teorētisko aprēķinu izmantošana sniedza informāciju par kristālisko formu atšķirībām, kas ļāva izskaidrot iespējamo

kristalizācijā iegūtās polimorfās formas maiņas mehānismu, izmantojot kristalizācijas piedevas. Turklāt teorētisko aprēķinu un eksperimentālo rezultātu kombinācija veicināja izpratni par mijiedarbībām molekulārā līmenī, kas kopumā nosaka kristalizācijas rezultātu.

- Izstrādāto kristalizācijas kontroles metodi ir potenciāls izmantot farmācijas rūpniecībā, lai kontrolētu dažādu strukturāli līdzīgu FAV kristalizāciju, piemēram, FAV, kas atbilst mazmolekulārām benzoskābēm, kuras veido polimorfus, kuru struktūrā ietilpst ūdeņraža saišu dimēri un ķēdes – pētīto savienojumu veidotajiem līdzīgi ūdeņraža saišu motīvi.

PUBLICĒTIE REZULTĀTI

Publikācijas

1. **Semjonova, A.,** Bērziņš, A. Controlling the Polymorphic Outcome of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid Crystallization Using Additives. *Crystals*, **2022**, 12, 1161. (IF₂₀₂₂ = 2,67)
A. Semjonova izstrādāja 100% no eksperimentālā darba apjoma, sniedza ieguldījumu publikācijas rakstīšanā (80%), noformēja pētījuma rezultātus atbilstoši žurnāla prasībām, kā arī sagatavoja atbildes uz recenzentu jautājumiem un aizrādījumiem.
2. **Semjonova, A.,** Bērziņš, A. Surfactant Provided Control of Crystallization Polymorphic Outcome and Stabilization of Metastable Polymorphs of 2,6-Dimethoxyphenylboronic Acid. *Crystals*, **2022**, 12, 1738. (IF₂₀₂₂ = 2,67)
A. Semjonova izstrādāja 100% no eksperimentālā darba apjoma, sniedza ieguldījumu publikācijas rakstīšanā (80%), noformēja pētījuma rezultātus atbilstoši žurnāla prasībām, kā arī sagatavoja atbildes uz recenzentu jautājumiem un aizrādījumiem.
3. **Semjonova, A.,** Bērziņš, A. Crystallization of metastable isonicotinamide polymorphs and preventing concomitant crystallization by additives. *Crystal Growth & Design*, **2023**, 23 (12), 8584-8596. (IF₂₀₂₃ = 3,80)
A. Semjonova izstrādāja 100% no eksperimentālā darba apjoma, sniedza ieguldījumu publikācijas rakstīšanā (80%), noformēja pētījuma rezultātus atbilstoši žurnāla prasībām, kā arī sagatavoja atbildes uz recenzentu jautājumiem un aizrādījumiem.
4. **Semjonova, A.,** Kons, A., Belyakov, S., Mishnev, A., Bērziņš, A. Diversity and Similarity in Isonicotinamide Two-Component Phases with Alkyl Carboxylic Acids: Focus on Solvates. *Crystal Growth & Design*, **2024**, 24 (5), 2082-2093. (IF₂₀₂₃ = 3,80)
A. Semjonova izstrādāja 90% no eksperimentālā darba apjoma, sniedza ieguldījumu publikācijas rakstīšanā (80%), noformēja pētījuma rezultātus atbilstoši žurnāla prasībām, kā arī sagatavoja atbildes uz recenzentu jautājumiem un aizrādījumiem.

Konferences

- **Semjonova, A.,** Kons, A., Belyakovs, S., Mishnev, A., Bērziņš, A. A New Solvates of Isonicotinamide and Alkyl Carboxylic Acids. *University of Latvia 82nd conference*, Rīga, Latvija, **2024**.
- **Semjonova, A.,** Bērziņš, A. Surfactant Provided Control of Crystallization Polymorphic Outcome and Stabilization of Metastable Polymorphs of

2,6-Dimethoxyphenylboronic Acid. *12th Bologna's convention on crystal forms*, Boloņa, Itālija, **2023**.

- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Effect of structurally related additives on crystallization control of a highly polymorphous isonicotinamide. *BCA Spring meeting 2023*, Šefilda, Apvienotā Karaliste, **2023**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Controlling the polymorphic outcome of 2,6-dimethoxybenzoic acid crystallization using additives. *14th International Conference on Crystal Growth of Organic Materials*, Brisele, Beļģija, **2022**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Effect of crystallization additives on the crystallization of isonicotinamide polymorphs. *14th International Conference on Crystal Growth of Organic Materials*, Brisele, Beļģija, **2022**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Effect of Crystallization Additives on Crystallization of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid Polymorphs and Their Stability. *Understanding Crystallisation: Faraday Discussion*, Jorka, Apvienotā Karaliste (tiešsaiste), **2022**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Control possibilities of 2,6-dimethoxybenzoic acid conformational polymorphism using crystallization additives. *University of Latvia 80th conference*, Rīga, Latvija (tiešsaiste), **2022**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Polymorphic outcome control in crystallization and stabilization of metastable forms using surfactants. *Materials Science and Applied Chemistry 2021*, Rīga, Latvija (tiešsaiste), **2021**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Crystallization and stabilization of 2,6-dimethoxyphenylboronic acid metastable polymorph using surfactants. *EcoBalt 2021*, Rīga, Latvija (tiešsaiste), **2021**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Characterization of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid Polymorphs and Crystallization Control Possibilities with Crystallization Additives. *11th Crystal Forms @Bologna: Walking the walk of polymorphs, co-crystals and solvates*, Boloņa, Itālija (tiešsaiste), **2021**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Screening of Crystallization Additives for Polymorph Control of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid. *University of Latvia 79th conference*, Rīga, Latvija (tiešsaiste), **2021**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Influence of Crystallization Additives on Morphology of Selected Benzoic Acids – a Molecular Dynamics (MD) Simulation Study. *The 2nd International Online Conference on Crystals*, tiešsaiste, **2020**.
- **Semjonova, A.**, Bērziņš, A. Influence of Crystallization Additives on Morphology of Selected Benzoic Acids – a Molecular Dynamics (MD) Simulation Study. *Materials Science and Applied Chemistry 2020*, Rīga, Latvija (tiešsaiste), **2020**.

Darbā neiekļautās publikācijas

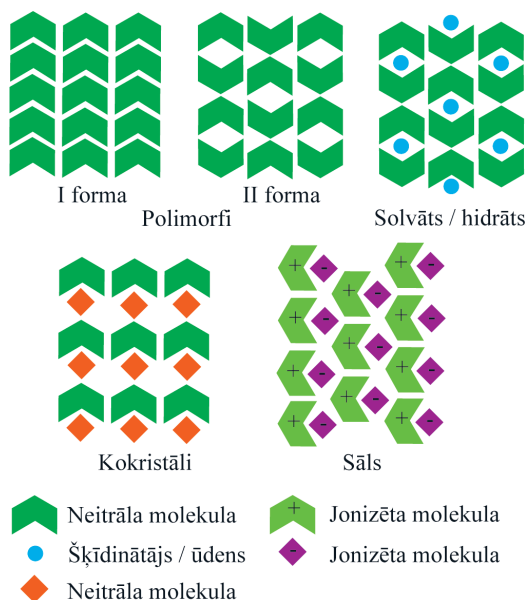
- **Semjonova, A.**; Bērziņš, A. Influence of Crystallization Additives on Morphology of Selected Benzoic Acids – a Molecular Dynamics (MD) Simulation Study. *Key Engineering Materials*, 2021, 903, 22–27.

- Bērziņš, A.; **Semjonova, A.**; Actiņš, A.; Salvalaglio, M. Speciation of substituted benzoic acids in solution: evaluation of spectroscopic and computational methods for the identification of associates and their role in crystallization. *Crystal Growth & Design*, 2021, 21, 9, 4823–4836.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Farmaceitiski aktīvo vielu polimorfisms

Polimorfisms ir vielu spēja kristalizēties dažādās kristāliskajās struktūrās (skat. 1.1. att.).⁹ Polimorfi ir kristāliskās struktūras ar identisku ķīmisko sastāvu, taču dažādu molekulu pakojumu vai konformāciju. Solvātu struktūra sastāv no neitrālas vielas molekulām ar stehiometrisku vai mainīgu šķīdinātāja daudzumu. Hidrāti ir solvātu apakšveids, kuru kristālrežģī iekļautais šķīdinātājs ir ūdens. Kokristāli turpreti sastāv no divām vai vairāk neitrālām molekulām stehiometriskās attiecībās, bet sāļi sastāv no divām jonizētām molekulām.¹⁷ Cietvielām ar dažādām kristāliskajām struktūrām var piemist dažādas fizikālās īpašības, piemēram, šķīdība,⁴ šķīšanas ātrums,¹⁸ stabilitāte¹⁹ un biopieejamība.²⁰ Šo iemeslu dēļ kristālinženierija paver jaunas iespējas iegūt FAV ar labākām fizikālām īpašībām.²¹ Solvātiem un kokristāliem var piemist labāka šķīdība un šķīšanas ātrums nekā tīrām FAV polimorfajām formām, kā rezultātā var uzlabot medikamentu biopieejamību un efektivitāti,²² radīt sinerģētisku efektu un samazināt nepieciešamo medikamenta devu,²¹ vai arī iegūt kristālisko struktūru ar ražošanas procesam piemērotākām īpašībām.²³ Papildu tam, izmaiņas kristāliskajā struktūrā var uzlabot FAV ķīmisko stabilitāti.²⁴



1.1. att. Schematisks farmaceitiski aktīvo vielu veidoto dažādu fāžu attēlojums.

Balstoties uz polimorfu kristāliskās struktūru atšķirībām, polimorfismu var iedalīt:²⁵

- konformācijas polimorfismā – polimorfajās formās atšķiras molekulu konformācija;^{26,27}
- sintonu jeb udeņraža saišu polimorfisms – polimorfo formu struktūrās ir atšķirīgi udeņraža saišu sintoni;^{25,28}
- konfigurācijas polimorfisms – piemīt vielām, kuru dažādās konfigurācijas vai tautomēri spēj veidot dažādas kristāliskās struktūras;²⁵
- pakojuma polimorfisms – polimorfajās formās molekulu konformācija ir vienāda, bet atšķiras to pakojums.²⁹

Kristālisko fāžu kontrole ir viens no izaicinošākajiem soļiem zāļu ražošanas procesā farmācijas industrijā.³⁰ Pirms gatavās zāļu formas attīstīšanas ir svarīgi apzināt visas iespējamās kristāliskās formas un raksturot to īpašības, jo zāļu formas izvēle, nepieciešamās palīgvielas un pašas FAV deva ir atkarīga no kristāliskās formas fizikālajām īpašībām.³¹

Vienlaicīga kristalizācija ir vismaz divu dažādas struktūras polimorfu vienlaicīga veidošanās kristalizācijā.³² Šī parādība ir novērojama dažādu polimorfo formu konkurējošas nukleācijas un augšanas ātrumu dēļ.³³ Vienlaicīga kristalizācija ir saistīta ar dažādiem kinētiskiem un termodinamiskiem faktoriem.³⁴ Visbiežāk vairāku formu maisījumu pakļaujot šķīdinātāja veicinātai fāžu pārejai (SMPT) gala produktā novēro tikai stabilāko formu.³ Turklāt ir jāpārbauda izvēlētajās kristāliskās fāzes stabilitāte ilgstošas uzglabāšanas laikā. Vēsturiski ir bijuši vairāki gadījumi,³⁵ kuros jauns, stabilāks polimorfs ir atklāts vairākus gadus pēc medikamenta izstrādes, un tas ir radījis dažādas problēmas pacientiem, sākot no zemākas medikamenta efektivitātes līdz par medikamenta izņemšanai no tirgus.³⁶

Pie klasiskajām kristālisko fāžu kontroles metodēm pieder šķīduma atdzesēšana, ietvaicēšana, izgulsnēšana, tvaika difūzija, piesēšana u.c. Kristalizācijā iegūtā fāze ir atkarīga no izmantotā šķīdinātāja, atdzesēšanas vai ietvaicēšanas ātruma, atdzesēšanas sākuma un beigu temperatūrām, šķīduma koncentrācijas (vielas pārsātinājuma) un citiem faktoriem.⁹ Diemžēl klasiskās kristalizācijas metodes ne vienmēr spēj nodrošināt tīras polimorfās formas iegūšanu. Šādos gadījumos piesēšana ir visizplatītākā pieeja, lai nodrošinātu iegūtā polimorfa kontroli, taču arī tā ne vienmēr nodrošina vēlamās kristāliskās formas veidošanos. Alternatīvi iespējams izmantot arī citas kristalizācijas metodes: kristalizācija ar ultraskaņas palīdzību,³⁷ lāzera ierosinātā nukleācija,³⁸ kristalizācija gelos³⁹ vai kristalizācija piedevu¹⁶ un templātu⁴⁰ klātbūtnē.

1.2. Kristalizācijas piedevu izmantošana polimorfisma kontrolei

Kristalizācijas piedevu vai templātu izmantošana ir empīriskā metode, kuru var izmantot polimorfisma kontrolei. Pastāv vairāki veidi kristalizācijas piedevu izmantošanai:⁴¹

- kristalizācija, izmantojot nešķīstošas piedevas vai templātus:
 - Lengmīra monoslāņus (*Langmuir monolayers*);¹⁴
 - pašorganizējošos monoslāņus (*self-assembled monolayers*, SAM);¹⁵
 - polimērus;⁴²
 - nešķīstošu savienojumu virsmas kā templātus;⁴³
- kristalizācija, izmantojot šķīstošas piedevas.⁴⁴

Lengmīra monoslāņi un SAM ir efektīvi templāti kristalizācijā iegūtā polimorfa kontrolei, taču katras kristāliskās struktūras iegūšanai tos nepieciešams speciāli dizainēt, pēc katras kristalizācijas tos ir nepieciešams reģenerēt, kā arī ne vienmēr iegūtos kristālus var attīrīt no SAM materiāla piemaisījumiem.⁴⁵ Šķīstošas piedevas var būt dažāda veida savienojumi: gan strukturāli līdzīgi kristalizējamajam savienojumam, gan arī atšķirīgi. Homogēnās piedevas ir vienkāršāk atdalīt no kristāliem, taču tās var integrēties kristāla struktūrā.⁴⁶ Strukturāli līdzīgas piedevas ir izmantotas, piemēram, lai iegūtu paracetamola,¹¹ *para*-aminobenzoskābes,⁴⁷ benzamīda,⁴⁸ u.c. savienojumu metastabilās formas. Taču strukturāli līdzīgām piedevām var būt arī farmakoloģiska vai toksiska iedarbība, turklāt līdzīgās struktūras dēļ tās var iekļauties iegūtajos kristālos, piemēram, veidojot cieta šķīdumu.⁴⁹ Līdz ar to ne visas strukturāli līdzīgas piedevas var izmantot, lai stabilizētu farmaceitisko preparātu polimorfās formas. Kā kristalizācijas piedevas var izmantot arī farmācijā atļautās zāļu formu palīgvielas,⁴⁴ jo šādas palīgvielas nebūtu nepieciešams atdalīt no iegūtas FAV, jo potenciālie zāļu vielas piemaisījumi ir atļauti izmantošanai zāļu formā, piemēram, polimēri un VAV.⁵⁰

Kristalizācijas piedevu izmantošana var novērst vienlaicīgu polimorfo formu kristalizāciju, stabilizēt metastabilās formas,⁵¹ veicināt to nukleāciju,⁴⁶ mainīt polimorfu relatīvo stabilitāti⁵² vai novērst stabilās formas nukleāciju. Kristalizāciju piedevu klātienē plaši izmanto dabas un rūpniecības procesos, sākot no biomineralizācijas līdz materiālu sintēzei.⁵³

Pastāv vairākas teorijas par kristalizācijas piedevu iespējamo mehānismu, ļaujot tām nodrošināt polimorfisma kontroli, piemēram:

- piedevas var darboties kā nukleācijas centri;¹⁰
- piedevas var selektīvi adsorbēties uz konkrētām kristāla plaknēm, inhibējot šo kristālu un arī attiecīgi šī polimorfa augšanu;⁵⁴
- piedevas var orientēt kristalizējamo vielu noteiktā veidā, ļaujot iegūt vēlamo polimorfu;⁵⁵
- piedevas var pazemināt nukleācijas aktivācijas enerģiju.³⁴
- Tomēr precīzs piedevu kontroles mehānisms vairumā gadījumu joprojām nav zināms.

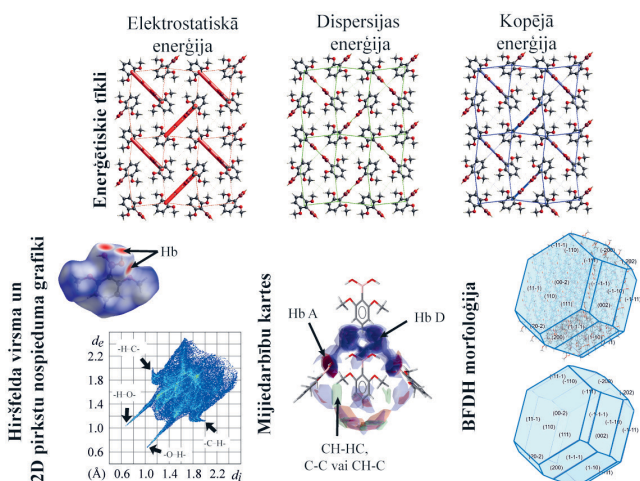
1.3. Kristalogrāfiskā analīze un teorētiskie aprēķini

Mūsdienās kristālisko struktūru salīdzināšanai un kristalizācijas iznākuma pamatošanai ir pieejami un tiek izmantoti dažāda veida kristalogrāfiskās analīzes rīki un teorētiskie aprēķini.

Konformeru stabilitāte ietekmē polimorfu stabilitāti kā arī nosaka to, kādā konformācijā molekulas pastāv šķīdumā, tāpēc ir nepieciešams noteikt, kuri ir stabilākie konformēri, un kādā ir kristāliskajās struktūrās ietilpstošo konformēru stabilitāte. Konformēru stabilitātes noteikšanai nepieciešams veikt atsevišķu molekulu ģeometrijas optimizāciju un enerģijas aprēķinu vakuumā vai nepārtrauktā šķīdinātāja vidē. Pamatā mūsdienās to veic ar kādu no blīvuma funkcionāļu teorijas metodēm vai elektronu korelācijas *ab initio* metodēm, kurās izmanto kvantu mehānikas pieeju.⁵⁶

Ne mazāk būtisks faktors, kas ietekmē polimorfu stabilitāti, ir kristāliskajā struktūrā esošās starpmolekulārās mijiedarbības.^{57–59} Šim aprēķinam nepieciešams veikt periodiskās kristāliskās struktūras ģeometrijas optimizāciju, ko mūsdienās iespējams veikt ar blīvuma funkcionāļu teorijas metodēm. Tālāk aprēķinot mijiedarbības enerģiju starp struktūrā esošajām molekulām iespējams noteikt kopējo starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju, kam izmanto vai nu empīriskas,⁶⁰ pusempīriskas^{61,62} vai *ab initio*⁶³ metodes. Polimorfu stabilitāti raksturojošo kristālrežģa enerģiju iespējams aprēķināt vai nu summējot kopējo starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju un relatīvo konformēru enerģiju, vai vienkārši kā starpību starp kristāliskās struktūras enerģiju un izolētu globālajam enerģijas minimumam atbilstošās ģeometrijas molekulu enerģiju gāzes fāzē. Jāņem gan vērā, ka kristālrežģa enerģija neiekļauj termisko efektu ietekmi un līdz ar to sniedz informāciju par polimorfu relatīvo stabilitāti 0 K temperatūrā.⁶⁴

Kristālisko struktūru salīdzināšanai tiek izmantoti tādi rīki kā enerģētiskie tīkli (*energy frameworks*), Hiršfelda virsmas un to 2D pirkstu nospiedumu grafiki un mijiedarbības kartes (skat. 1.2. att.).



1.2. att. Kristalogrāfisko analīžu metožu grafisks atspoguļojums. Hb – ūdeņraža saite; Hb A – ūdeņraža saites akceptors; Hb D – ūdeņraža saites donors.

Enerģētiskie tīkli vizualizē starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju polimorfu kristāliskajās struktūrās, papildus demonstrējot kristālrežģa enerģijas sadalījumu starp dažādiem enerģijas ieguldījumiem (elektrostatiskā, dispersijas un kopējā).⁶⁵ Hiršfelda virsmas sniedz informāciju par starpmolekulārajām mijiedarbībām un elektronu blīvumu struktūrā, ļaujot labāk izprast atšķirības struktūrās esošajās ūdeņraža saitēs un citās mijiedarbībās, kā arī pakojumā.^{66,67} Hiršfelda virsmu 2D pirkstu nospiedumu grafiki sniedz dziļāku ieskatu par mijiedarbībām kristāliskajā struktūrā un konkrētu mijiedarbību veidu ieguldījumu.

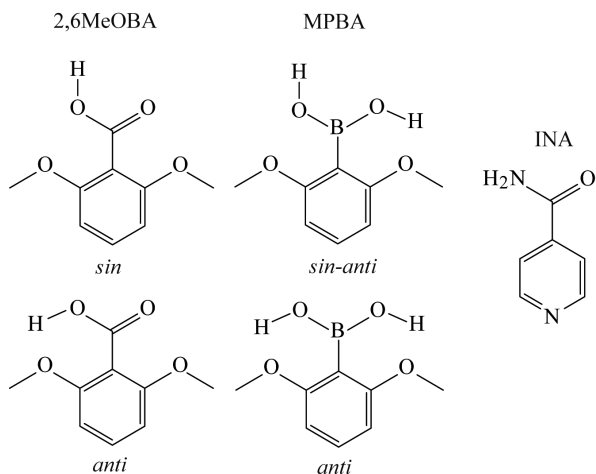
Mijiedarbības kartes (*full-interaction maps*, FIM) vizualizē reģionus ap molekulu, kuros, pamatojoties uz programmā *IsoStar* iepriekš iegūtiem starpmolekulāro mijiedarbību datiem Kembridžas struktūru datubāzē (*Cambridge Structural Database*, CSD) ietilpstošajās struktūrās,⁶⁸ ir sagaidāma starpmolekulārā mijiedarbība, ļaujot novērtēt, vai struktūrā ir izpildītas mijiedarbības preferences. Pierādīts, ka FIM analīze ļauj novērtēt polimorfu stabilitāti.^{69,70}

Daudzas kristālu fizikālās īpašības ir atkarīgas no to morfoloģijas. Pastāv vairāki modeļi kristāla morfoloģijas prognozēšanai, bet visbiežāk izmantotais ir **Bravē-Frīdela-Donnaja-Harkera** (BFDH) modelis, jo, salīdzinājumā ar citiem modeļiem, morfoloģijas noteikšana pēc tā ir vieglāk īstenojama. Šis modelis izmanto apgriezti proporcionālu sakarību starp starplakņu attālumu un augšanas ātrumu, taču neņem vērā kinētiskos faktorus un šķīdinātāja vai piedevu lomu kristāla augšanā.⁷¹ Tā kā var pieņemt, ka, ja struktūrā ir apgabali, kuros, balstoties uz FIM, nav apmierinātas starpmolekulārās mijiedarbības, tad piedevu nodrošinātās papildu mijiedarbības var stabilizēt attiecīgo polimorfu. Tomēr šāds efekts var parādīties tikai uz kristālu virsmas, līdz ar to tiek izmantotas uz BFDH morfoloģijas projicētas FIM. Neraugoties uz minēto BFDH modeļa neprecizitāti, FIM analīze apvienojumā ar BFDH morfoloģiju var paredzēt potenciālās piedevu molekulu adsorbcijas vietas.⁶⁸

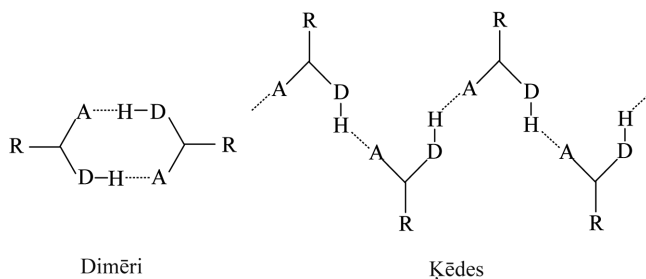
1.4. Pētītās sistēmas

Promocijas darbā tika pētītas trīs modeļvielas: 2,6-dimetoksibenzoskābe (2,6MeOBA), 2,6-dimetoksifenilborskābe (MPBA) un izonikotīnamīds (INA) (skat. 1.3. att.).

Visām trim modeļvielām CSD ir publicētas vismaz divu polimorfu kristāliskās struktūras, kurās veidojas dažādi molekulārie sintoni (dimēri un ķēdes, shematisku sintonu atšķirību skat. 1.4. att.). Modeļvielu izvēle veikta balstoties tieši uz spēju veidot polimorfus ar atšķirīgiem molekulārajiem sintoniem, jo, pieņemot, ka kontroles mehānismā būtiska loma varētu būt starpmolekulārajām mijiedarbībām, secināts, ka kristalizācijā piedevu klātienē lielākas iespējas būs kontrolēt tādu polimorfu kristalizāciju, kuros molekulārie sintoni ir atšķirīgi.



1.3. att. Promocijas darbā izmantoto modeļvielu struktūrformulas un to konformācijas.



1.4. att. Visu modeļvielu kristāliskajās struktūrās novērotu dimēru un ķēžu molekulāro sintonu shematisks attēlojums. A – ūdeņraža saites akceptors; D – ūdeņraža saites donors.

Zināms, ka 2,6MeOBA kristalizējas trīs polimorfo formu veidā,^{26,72–74} no kurām termodinamiski stabilākā ir I forma.^{26,74} Tajā 2,6MeOBA molekulas ieņem *anti*-planāru konformāciju, un ir saistītas ar ūdeņraža saišu ķēdēm, veidojot katemērus.^{72,75} Turpretī II un III formā 2,6MeOBA molekulas ieņem *syn*-planāru konformāciju un veido karbonskābju homodimērus.^{26,73,74} Iepriekšējos pētījumos II formas iegūšana veikta kristalizācijas piedevās fenilborskābes klātienē.⁷³

MPBA kristalizējas divās polimorfajās formās.⁷⁶ Termodinamiski stabilākā no tām ir I forma. Tās struktūra satur borskābes homodimērus un borskābe ieņem *syn-anti*-konformāciju. Turpretī II forma satur netipisku ar ūdeņraža saitēm saistītu sintonu, ko veido trīs MPBA molekulas.

INA veido sešas polimorfās formas,⁷⁷⁻⁸⁰ divus monohidrātus⁸¹ un dažus solvātus: etiķskābes,²⁸ skudrskābes,⁸² propionskābes⁸³ un formamīda⁸⁴ solvātus. Termodinamiski stabilākā forma normālos apstākļos ir I forma,^{77,79} kas satur amīda grupas veidotus homodimērus.⁷⁸ Turpretī visas pārējās INA polimorfās formas satur dažādu INA ķēžu sintonus, kas veidojas no amīda grupas un pirdīna slāpekļa atoma veidotajām ūdeņraža saitē.⁷⁷⁻⁸⁰ Lai gan literatūrā ir pieejami pētījumi par INA polimorfo formu kontroli, izmantojot kristalizācijas piedevas, šajos pētījumos nav izdevies panākt selektīvu un atkārtojamu polimorfo formu kontroli.^{43,79,80}

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻĀ

Kristālisko fāžu raksturošana un struktūru noteikšana

Fāžu identifikācija veikta ar *Bruker D8 Advance* pulvera rentgendifraktometru (PXRD) ar 1D pozīcijas jutīgo *LynxEye* detektoru, izmantojot vara anoda (Cu K_{α}) rentgenstarojumu. Paraugi analizēti iepresēti stikla kivetēs. Rentgendifraktogrammas uzņemtas 2θ intervālā no 3° līdz 35° , izmantojot skenēšanas ātrumu $0,2 \text{ s} / 0,02^{\circ}$. Lai novērstu INA solvātu desolvatāciju, analīzes laikā paraugi tika pārklāti ar $10 \mu\text{m}$ polietilēna plēvi. Polimorfo formu kvantificēšana tika ar Ritvelda metodi programmā Profex 4.3.6.

Pulvera rentgendifraktogrammas kristāliskās struktūras noteikšanai uzņemtas ar *Bruker D8 Discover* pulvera rentgendifraktometru ar 1D pozīcijas jutīgo *LynxEye* detektoru, izmantojot caustarīgo ģeometriju un vara anoda (Cu K_{α}) rentgenstarojumu. Paraugi analizēti, ievietojot tos borosilikāta stikla kapi-lārā ar iekšējo diametru $0,5 \text{ mm}$ (Hilgenberga stikls Nr. 10), kapilāru aizkausējot un ievietojot goniometra statīvā un uzņemšanas laikā rotējot ar ātrumu 60 apgr./min . Rentgendifraktogrammas uzņemtas 2θ intervālā no 3° līdz 70° , izmantojot skenēšanas ātrumu $36 \text{ s} / 0,01$. Indeksēšana, telpiskās grupas noteikšana un kristāliskās struktūras noteikšana no iegūtajām rentgendifraktogrammām veikta datorprogrammā *EXPO2014*. Labākajam struktūras modelim veikta Ritvelda optimizācija datorprogrammā *TOPAS5*.

Kristālisko struktūru noteikšana no monokristālu paraugiem tika veikta, difraktogrammas uzņemot ar *Rigaku XtaLAB Synergy-S dualflex* difraktometru (SCXRD) ar *HyPix6000* detektoru, izmantojot vara anoda (Cu K_{α}) rentgenstarojumu. Monokristāli analizēti, nofiksējot tos ar eļļu magnētiskā *Cry^oCap* neilona cilpā, kas novietota uz goniometra galviņas. Struktūru noteikšana veikta ar datorprogrammā *ShelXT*, un optimizācija tika veikta datorprogrammu *SHELXL*, izmantojot mazāko kvadrātu metodi. (analīzes veiktas Latvijas Organiskās sintēzes institūtā, Rīgā, Latvijā)

Jauniegūto kristālisko fāžu analīze un solvātu stehiometrijas noteikšana veikta, izmantojot diferenciāli skenējošās kalorimetrijas/termogravimetrijas (DSC/TG) analīzi ar iekārtu *Mettler Toledo TGA/DSC2*. Paraugi karsēti no 25 līdz $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ slāpekļa atmosfērā ar karsēšanas ātrumu $10 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Paraugu DSC analīze veikta ar kalorimetru *TA DSC 25*. Paraugi karsēti no 25 līdz $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ slāpekļa atmosfērā ar karsēšanas ātrumu $10 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ vai $2 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Šķīdinātāja un kristalizācijas piedevu izvēle

Dzesēšanas un ietvaicēšanas kristalizācijai izvēlēti plaši lietoti organiskie šķīdinātāji no dažādām šķīdinātāju klasēm. Papildus INA kristalizācijai izvēlētas arī alkilkarbonskābes un daži citi netipiski šķīdinātāji, jo iepriekš veiktos

pētījumos ir iegūti INA etiķskābes solvāts (S_{AA}) un propionskābes disolvāts (S_{DPA}). Pēc kristalizācijas rezultātu izvērtēšanas, tālākiem pētījumiem, lai novērtētu pārsātinājuma un atdzesēšanas ātruma ietekmi uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu, tika izvēlēti daži šķīdinātāji. Šķīdinātāji tika izvēlēti pēc sekojošiem kritērijiem:

- Modeļvielas šķīdība tajā ir starp 5 un 50 mg mL⁻¹;
- Ir iespējams iegūt vēlamu metastabilo polimorfu kopā ar stabilās formas piemaisījumu (2,6MeOBA);
- Ir iespējams iegūt tika stabilo polimorfo formu (MPBA);
- Kristalizācijā vienlaicīgi veidojās vairāku polimorfo formu maisījums (INA).

Tad dažos no šķīdinātājiem tika pētīts dažādu kristalizācijss piedevu ietekme uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu. Kā kristalizācijas piedevas tika izvēlētas VAV, polimēri un dažādi molekulārie savienojumi ar spēju veidot dažādas starpmolekulārās mijiedarbības. No pētītajām piedevām tālākiem detalizētiem pētījumiem tika atlasītas tikai dažas piedevas, kuras uzrādīja augstāko potenciālu veicināt metastabilās formas kristalizāciju (2,6MeOBA un MPBA) vai novērst vienlaicīgu kristalizāciju un veicināt metastabilā polimorfa kristalizāciju (INA).

Kristalizācijas eksperimenti

Kristalizācijas un fāžu pārejas eksperimenti šķīdinātāja klātienē (SMPT) kontrolētos apstākļos, kā arī šķīdības noteikšana veikta ar automatiskās kristalizācijas iekārtu *Technobis Crystal16*. Eksperimentiem tika izmantots temperatūru intervāls no 5 līdz 100°, karsēšanas un dzesēšanas ātrums no 0,1 līdz 20 °C min⁻¹ un maisīšanas ātrumu no 0 līdz 1250 apgriez./min.

Teorētiskie aprēķini

CSD analīze un struktūru meklēšana tika veikta ar ConQuest 2022.2.0., izmantojot CSD versiju 5.43. Kristālisko struktūru ģeometrijas optimizācija tika veikta programmā Quantum Espresso 6.4.1, bet molekulu ģeometrijas optimizācija programmā Gaussian09 Revision D.01. Pēc ģeometrijas optimizācijas augstākā struktūras simetrija tika noteikta, izmantojot ISOCIF rīku (versija 3.1.0). Kristālrežģa enerģijas aprēķināšana un Hiršfelda virsmu un to 2D pirkstu nospiedumu karšu iegūšana tika veikta programmā CrystalExplorer21. Ūdeņraža saišu identifikācija, pilnās mijiedarbības karšu (FIM) iegūšana un kristāla morfoloģijas simulācija pēc Bravē – Fridela – Donneja – Harkera (BFDH) metodes tika veikta programmā Mercury2020.3.0. Polimorfu molekulārā pakojuma salīdzināšana tika veikta CrystalCMP programmā, izmantojot CSD datubāzē ievietotās kristāliskās struktūras. Šķīdības temperatūras atkarība tika aprakstīta ar van't Hofa vienādojumu, izmantojot lineārās regresijas analīzi Microsoft Excel Linest funkcijā.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Kristalizācija no tīriem šķīdinātājiem

Pirmais, ko nepieciešams noteikt, ir kāda katra modeļvielas polimorfā forma tiek iegūta, izmantojot dažādas kristalizācijas metodes un pētījumam izvēlētos šķīdinātājus. Katrai modeļvielai tika veikts plašs polimorfo formu skrīnings, veicot atdzesēšanas un ietvaicēšanas kristalizāciju dažādās temperatūrās no dažādiem šķīdinātājiem. Katrai modeļvielai kristalizācijā izmantotie šķīdinātāji tika izvēlēti balstoties uz iepriekš kristalizācijā iegūtajām fāzēm, vielas šķīdību un šķīdinātāju pieejamību laboratorijā.

Lielākajā daļā veikto 2,6MeOBA atdzesēšanas kristalizāciju tika iegūta I forma, lai gan dažkārt novēroja arī III formas piemaisījumus (skat. 3.1. tab.). Ietvaicēšanas kristalizācijas eksperimentos bija novērojama korelācija starp iegūto polimorfo formu un temperatūru: zemākā temperatūrā (5 °C) lielākajā daļā eksperimentu tika iegūta I forma, bieži ar nelielu III formas piemaisījumu, bet augstākā temperatūrā (50 °C) tika iegūta III forma ar I formas piemaisījumiem.

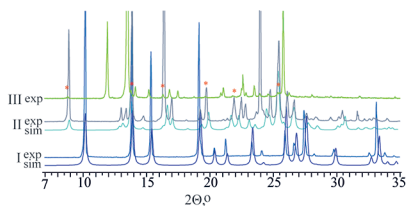
Turpretī, gandrīz visās MPBA kristalizācijās, īpaši no aprotoniem šķīdinātājiem, tika iegūta tīra I forma (skat. 3.1. tab.). Savukārt no polāriem protoniem šķīdinātājiem (izopropanola (IPA), metanola un izobutanola) bija iespējams iegūt metastabīlu MPBA II formu. Papildus jau zināmajiem polimorfem tika iegūts jauns MPBA polimorfs (III forma). Tā kristalizējās kopā ar II formu ietvaicēšanas kristalizācijā no izopropanola un heptanola. Diemžēl mēģinājumi noteikt III formas kristālisko struktūru bija neveiksmīgi, jo netika iegūti piemēroti kristāli SCXRD analīzei, bet pulvera paraugs saturēja II formas piemaisījumu (skat. 3.1. att.).

INA kristalizācijas rezultāti pilnībā atšķīrās no pārējo divu modeļvielu kristalizācijas rezultātiem (skat. 3.1. tab.). Lielākajā daļā apstākļu iegūtajos kristalizācijas produktos bija sastopami vairākas INA polimorfās formas, kas saskan ar citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem.^{80,85} Parasti II un VI forma vai II un IV forma kristalizējās kopā, bet no dažiem šķīdinātājiem tika iegūts visu šo trīs formu maisījums. Turklāt, lai gan ir noteikts, ka I forma ir termodinamiski stabilākais polimorfs,^{77,79,85} kristalizācijā I forma tika iegūta reti, savukārt II forma (stabilākā forma augstākās temperatūrās) bija visbiežāk iegūtais kristalizācijas produkts. Kristalizācijā no etiķskābes (AA) un formamīda (FAM), tika iegūti jau zināmie INA solvāti.^{28,84} Turklāt atdzesēšanas kristalizācijā no skudrskābes (FA), propionskābes (PA), sviestskābes (BA) un 2,2,2-trifluoretanola (TFE) tika iegūti kristalizācijas produkti ar atšķirīgām PXRD ainām (skat. 3.1. att.), kas neatbilst jau zināmajiem INA polimorfem vai solvātiem. Iegūtās jaunās fāzes analizēja ar DSC/TG kā arī noteica to struktūru. Iegūtie rezultāti liecina, ka šīs formas ir solvāti (skat. 3.2. nodaļu). Visām modeļvielām jauniegūtās kristāliskās formas 3.1. tabulā ir atzīmētas ar zvaigznīti.

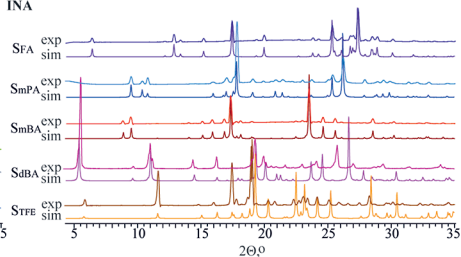
3.1. tabula. Kopsavilkums par modeļvielu kristalizācijā no tiriem šķīdinātajiem iegūto polimorfo formu

Šķīdinātājs	Atzēsēšana				Ietvaicēšana					
	2,6MeOBA		INA		5 °C		25 °C		50 °C	
	MPBA	INA	MPBA	INA	2,6MeOBA	2,6MeOBA	MPBA	INA	2,6MeOBA	MPBA
I,4-Dioksāns	I + III↓	I	III	III	I + III	I	III	III	I	I
Metanols	I + III↓	II	II + IV	III	I↓ + II + III	II	II + IV + VI	I	I	I
Acetons	I	I	I	I + III	I	I	II + IV + VI	III	I	II + IV + VI
Tetrahidrofurāns (THF)	I	I	II + VI	I + III	I + III	I	II + IV + VI	I↓ + III	I	II + IV + VI
Izopropanols (IPA)	I	I	II + IV + III + VI	I	I + III↓	II + III	III	III	I + II	II + III
Acetonitrils	I	I	II + IV + VI	I + III↓	I + III	I	I + II + IV	I / III	I	II + IV
4-Metil-2-pentanons	I	I	II + VI	I + III↓	I + III↓	I	II + IV	I + III	I	II + IV
Metilacetāts	I	N/A	N/A	I + III↓	I + III	N/A	N/A	I↓ + III	N/A	N/A
terc-Butilmetilēteris	I	I	II + VI	I	I	I	IV + VI	I + III	I	IV + VI
Ūdens	I	I	N/A	I	I	I	N/A	I	I + II	N/A
Toluols	I	I	N/A	N/A	I + III	I	N/A	N/A	I	N/A
Hloroforms	I	I	II + IV	N/A	N/A	I	II + IV + VI	N/A	I	IV + VI
Dihlorometāns	I + III↓	I	N/A	N/A	I + III↓	I	N/A	N/A	I	N/A
Etilacetāts	I	I	N/A	N/A	I	I	N/A	N/A	I	N/A
Skudrskābe (FA)	I	N/A	S _{FA}	N/A	I	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nitrometāns	I	I	II + IV	N/A	I	I	II + IV	N/A	I	II + IV
o-Ksilols	N/A	I	N/A	N/A	N/A	I	N/A	N/A	I	N/A
Dietilkarbonāts	N/A	I	II + IV + VI	N/A	N/A	I	II + IV + VI	N/A	I	II + IV + VI
Cikloheksanols	N/A	I	N/A	N/A	N/A	I	N/A	N/A	I	N/A
2,2,2-Trifluoroetānols (TFE)	N/A	I	S _{TFE} *	N/A	N/A	I	N/A	N/A	N/A	N/A
Heptanols	N/A	I	N/A	N/A	N/A	II + III	N/A	N/A	I	N/A
Izopentanols	N/A	I	N/A	N/A	N/A	I + II	N/A	N/A	I	N/A
n-Butilacetāts	N/A	N/A	II + IV	N/A	N/A	N/A	IV + VI	N/A	N/A	II + IV + VI
Etiķskābe (AA)	N/A	N/A	S _{AA}	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Formamīds (FAM)	N/A	N/A	S _{FAM}	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Propionskābe (PA)	N/A	N/A	S _{mpA} * (5 °C); S _{dPA} (-10 °C)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sviestskābe (BA)	N/A	N/A	S _{dBA} *	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

MPBA



INA



3.1. att. MPBA polimorfu un INA solvātu eksperimentālās un no kristāliskajām struktūrām simulētās PXR D ainas. MPBA II formas piemaisījums III formas paraugā ir atzīmēts ar sarkanām zvaigznītēm

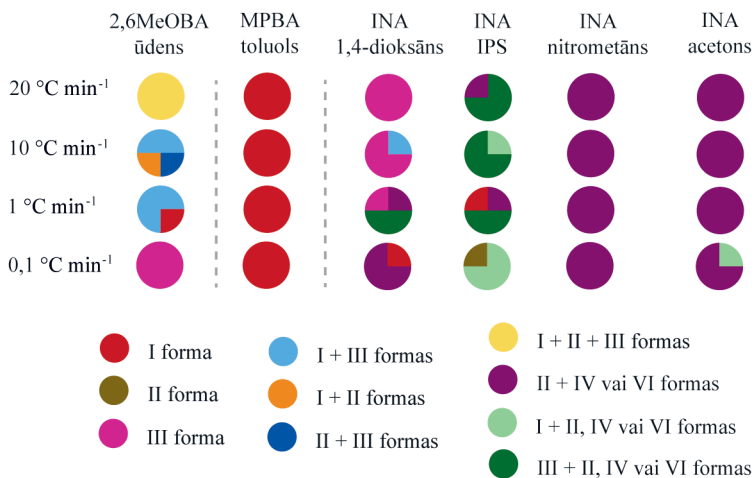
Tālākiem detalizētākiem atdzesēšanas ātruma ietekmes uz kristalizācija iegūto polimorfo formu pētījumiem tika izvēlēti daži šķīdinātāji:

- Ūdens (2,6MeOBA);
- Toluols (MPBA);
- IPA, 1,4-dioksāns, nitrometāns, acetons (INA).

Atkārtota 2,6MeOBA kristalizācija no tīra ūdens ar tūlītēju parauga nofiltrēšanu un iegūto kristālu analīze apstiprināja, ka kristalizācijā veidojas I un III formas maisījums, kam gadījumā, ja kristāli paliek ilgstoši šķīdumā, seko fāžu pāreja šķīdinātāja klātienē (SMPT) par I formu. Šī iemesla dēļ iepriekšējos kristalizācijas eksperimentos tika novērota tikai I forma. Kristalizējot no koncentrēta ūdens šķīduma ar vislielāko dzesēšanas ātrumu ieguva visu trīs polimorfo formu maisījumu (skat. 3.2. att.), savukārt visos paraugos ar vismazāko dzesēšanas ātrumu veidojās III forma, par spīti tam, ka pie mazākā dzesēšanas ātruma bija sagaidāma termodinamiski stabilākās I formas veidošanās. Šajos eksperimentos fāžu pāreju uz I formu novērsa tas, ka kristāli veidojās tuvu ūdens virsmai lielu aglomerātu veidā. Turpretī MPBA kristalizācijā no toluola dzesēšanas ātrums neietekmēja iegūto polimorfo formu, un vienmēr tika iegūta I forma.

INA kristalizācijas eksperimentos, izmantojot dažādu dzesēšanas ātrumu, tika iegūta atšķirīga polimorfā forma. Tīra III forma tika iegūta no 1,4-dioksāna, izmantojot vislielāko dzesēšanas ātrumu, bet dzesēšanas ātruma samazināšana veicināja stabilāku formu (II un VI) veidošanos.⁸⁵ Kristalizācijā no IPA izmantojot vislielāko dzesēšanas ātrumu tika iegūti dažādi III formu saturoši polimorfo formu maisījumi, bet eksperimentos ar mazāku dzesēšanas ātrumu tika iegūtas stabilākas formas. Turpretī III forma veidošanos no nitrometāna vai acetona nenovēroja.

Kopumā šie rezultāti, izņemot MPBA iegūtos, saskan ar Ostvalda stadiju likumu:⁸⁶ tā vietā, lai veidotos stabilākās formas kristālu aizmetņi, veidojas tās polimorfās formas aizmetņi, kuras enerģija ir tuvākā.



3.2. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma, izmantojot dažādus dzesēšanas ātrumus un maisīšanas ātrumu 900 apgriez./min. Katra ¼ no sektoru diagrammas atspoguļo vienu paralēlo eksperimentu

3.2. Izonikotīnamīda solvātu daudzveidība un līdzība

Šajā pētījumā tika iegūti četri jauni INA solvāti: PA monosolvāts (S_{mPA}); BA monosolvāts (S_{mBA}) un disolvāts (S_{dBA}); TFE solvāts (S_{TFE}). Tāpat tika iegūti un analizēti arī FA solvāts (S_{FA}),⁸² FAM solvāts (S_{FAM}), AA solvāts (S_{AA}) un PA disolvāts (S_{dPA}). Bez tam tika noteikta arī S_{FA} kristāliskā struktūra, jo tā nav pieejama CSD. Glabājot laboratorijas temperatūrā, visi solvāti desolvatējās, veidojot INA II, IV un VI formu maisījumu. Visi INA solvāti kristalizējas vai nu monoklīnā vai triklīnā singonijā, skat. 3.2. tabulu.

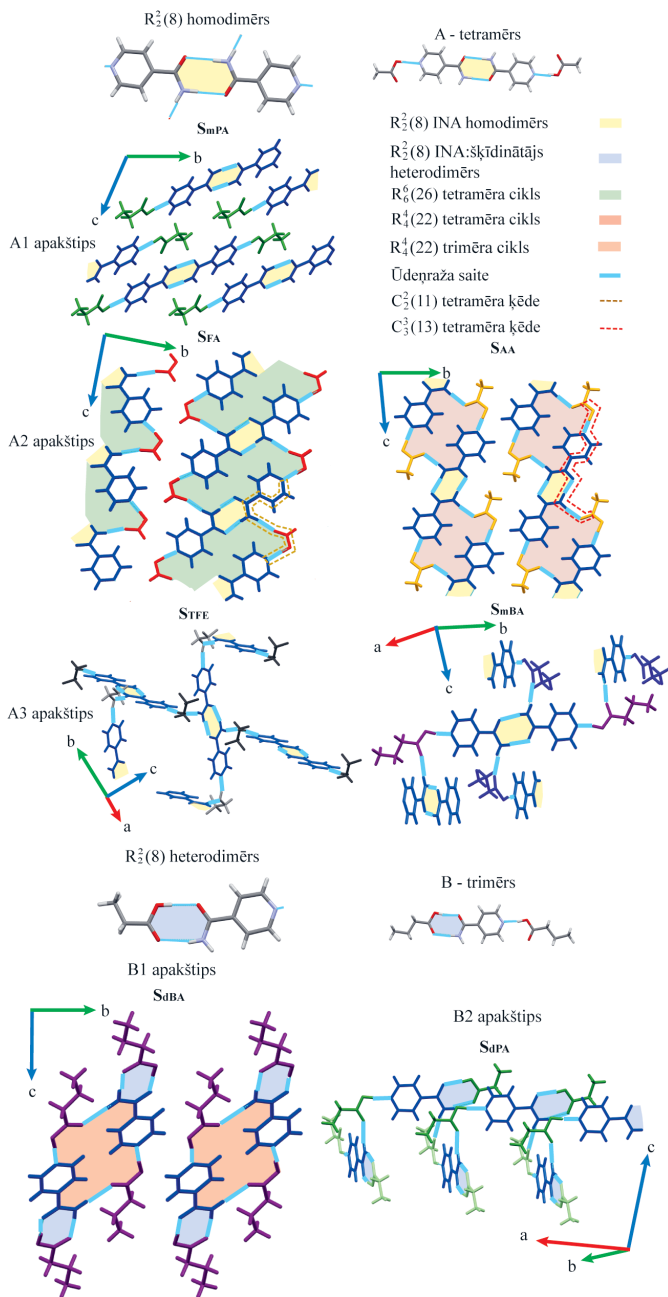
INA solvātos var novērot divus atšķirīgus udeņraža saišu motīvu tipus, kurus, balstoties uz papildus udeņraža saitēm un to izvietojuma, var iedalīt piecos apakštipos. Pirmais udeņraža saites motīvs satur tipiskus INA $R_2^2(8)$ homodimērus (skat. 3.4. att.), kas ar šķīdinātāja molekulām veido tetramēru šķīdinātājs...INA dimērs...šķīdinātājs. S_{mPA} struktūrā ietilpst izolēti tetramēri, kas klasificēti kā A1 apakštips. Citu solvātu struktūrās novērojamas udeņraža saites starp tetramēriem šķīdinātājs...INA dimērs...šķīdinātājs. Ja šādi saistītie tetramēri atrodas vienā plaknē, kā novēro S_{FA} un S_{AA} , tos klasificē A2 apakštipā, bet, ja saistītie tetramēri atrodas perpendikulāri viens otram, veidojot perpendikulāru molekulāro pakojumu, kā novēro S_{mBA} un arī S_{TFE} , tad tos klasificē A3 apakštipā. A2 apakštipa (S_{FA} un S_{AA}) tetramēri ir savstarpēji paralēli un veido tetramēru slāņus. Turklāt INA un šķīdinātāja molekulu atšķirīgā relatīvā novietojuma dēļ tetramēros FA...INA dimērs...FA fragmenti ir saistīti ar $C_2^2(11)$

3.2. tabula. Pētījumā noteiktie INA solvātu kristalogrāfiskie dati

	S _{FA}	S _{mPA}	S _{mBA}	S _{dBA}	S _{TFE}
CSD identifikators	2236716	2236717	2236718	2302845	2237737
Formula	C ₆ H ₆ N ₂ O·CH ₂ O ₂	C ₆ H ₆ N ₂ O·C ₃ H ₆ O ₂	C ₆ H ₆ N ₂ O·C ₄ H ₈ O ₂	C ₆ H ₆ N ₂ O·2C ₄ H ₈ O ₂	C ₆ H ₆ N ₂ O·C ₂ H ₃ F ₃ O
Struktūras noteikšanas metode	Pulveris	Pulveris	Pulveris	Mono-kristāls	Mono-kristāls
Telpiskā grupa	<i>P</i> ₂ / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>C</i> ₂ / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> ₂ / <i>c</i>
a, Å	3,8177(16)	5,88988	21,806(15)	5,24839(10)	15,2031(9)
b, Å	27,480(11)	9,685489	10,505(7)	9,28144(13)	5,3244(12)
c, Å	7,565(3)	10,19433	11,190(8)	16,3015(3)	11,7225(7)
α, grādi	90	112,4861	90	89,7515(12)	90
β, grādi	95,1158(12)	93,0070	114,2902(17)	89,8978(14)	91,303(6)
γ, grādi	90	105,726	90	80,7138(14)	90

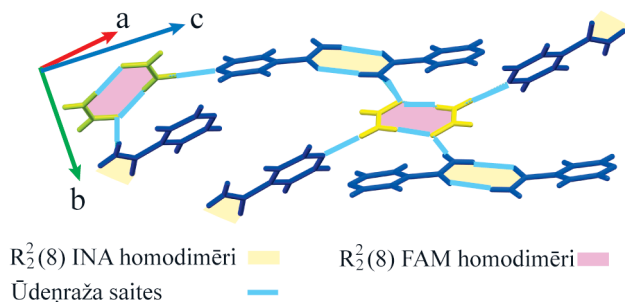
ķēdēm, veidojot $R_6^6(26)$ ciklus, bet AA...INA dimērs...AA fragmenti saistās ar $C_3^3(13)$ ķēdēm, veidojot $R_4^4(22)$ ciklus. A3 apakštipam piederošajos S_{TFE} un S_{mBA} katrs tetramērs ir saistīts ar gandrīz perpendikulāri novietotiem blakus esošiem tetramēriem.

Otrā veida jeb B tipa motīvi ir būtiski atšķirīgi, jo tos neveido INA $R_2^2(8)$ homodimēri. Abos B apakštipos INA veido $R_2^2(8)$ heterodimēru ar karbonskābi (skat. 3.4. att.), un šis dimērs veido ūdeņraža saiti ar citu šķīdinātāja molekulu, veidojot trimēru šķīdinātājs...INA:šķīdinātājs. B1 apakštipa solvāta S_{dBA} gadījumā šķīdinātājs...INA:šķīdinātājs trimērs ir saistīts ar ūdeņraža saitēm ar blakus esošu caur simetrijas centru saistītu trimēru, un veido $R_4^4(22)$ ciklu. Savukārt B2 apakštipa struktūrā S_{dPA} trimēri ar ūdeņraža saitēm ir saistīti ar diviem citiem perpendikulāri novietotiem trimēriem, tādējādi veidojot līdzīgu pakojumu, kāds novērots A3 apakštipa struktūrās.



3.4. att. A un B tipa INA solvātos novērotās ūdeņraža saites

Ūdeņraža saišu motīvi S_{FAM} atšķiras no citiem INA solvātiem (skat. 3.5. att.). Šajā struktūrā INA un FAM veido divus dažādus $R_2^2(8)$ homodimērus, kas savstarpēji saistīti ar ūdeņraža saitēm. Rezultātā veidojas molekulārais pakojums, kurā FAM homodimēri savieno INA molekulu slāni.



3.5. att. Ūdeņraža saites S_{FAM}

Kopumā visos INA solvātos novēro līdzīgus ūdeņraža saišu motīvus. Analizēto struktūru kopas paplašināšana, iekļaujot arī INA kokristālus (detalizēti rezultāti un to apraksts dots IV publikācijā), ļāva secināt, ka gandrīz visi INA alkilkarbonskābju solvāti un kokristāli kristalizējas struktūrās ar ļoti līdzīgiem ūdeņraža saišu motīviem, kas varētu ļaut prognozēt starpmolekulārās mijiedarbības un molekulāro pakojumu jauniem INA solvātiem/kokristāliem ar strukturāli līdzīgiem šķīdinātājiem/koformēriem.

3.3. Kristalizācija piedevu klātbūtnē

Kristalizācijas iznākumu piedevu klātbūtnē ietekmē sarežģītas un ne pilnībā raksturotas mijiedarbības starp kristalizējamo savienojumu, šķīdinātāju un piedevām, kā arī kristalizācijas apstākļi (piemēram, pārsātinājums, dzesēšanas un maisīšanas ātrumu). Iegūto polimorfo formu var izmainīt, mainot jebkuru no šiem aspektiem. Šajā pētījumā tika pētīta kristalizācija piedevu klātbūtnē, mainot kristalizācijas apstākļus, lai labāk izprastu piedevas lomu uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu.

Šie pētījumi ir iepriekš aprakstīto eksperimentu turpinājums, un to mērķis ir noteikt, kuras piedevas ļautu kristalizācijā iegūt metastabīlo polimorfo formu. Līdz ar to katrai modeļvielai tika pārbaudīti vismaz divi šķīdinātāji, kas tika izvēlēti balstoties uz iepriekšējiem kristalizācijas eksperimentiem, un vairāk nekā 10 piedevas ar iespējam veidot dažādas starpmolekulārās mijiedarbības (skatīt 3.3. tabulu).

3.3. tabula. Kopsavilkums par katrai modeļvielai izmantotajām kristalizācijas piedevām un šķīdinātāju

Kristalizācijas piedeva	2,6MeOBA	MPBA	INA				
	THF	acetonitrils	ūdens	toluols	ūdens	1,4-dioksāns	IPA
Polietilēnglikols (PEG) 6000	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hidroksipropilceluloze (HPC)			✓	✓	✓	✓	
MPBA			✓				
Oktil β-D-glukopiranozīds (OGP)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Polisorbāts 80 (Poly80)	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Sorbitāna laurāts (Span 20); Polisorbāts 20 (Tween 20)	✓	✓		✓		✓	✓
4-Karboksifenilborskābe (4CPBA)			✓		✓	✓	✓
2-Pikolīnskābe (2PA)				✓		✓	✓
Naftalin-1,5-diols (ND)						✓	✓
Benzola-1,2,3-triols (Btriol)					✓	✓	✓
1,3,5-Trihidroksibenzols (PhGlu); Nikotīnskābe (NA); 5-Hidroksi-2-nitrobenzoksābe (5OH2NBA).						✓	✓
Polikaprolaktons	✓	✓				✓	✓
Polivinilhlorīds	✓	✓				✓	
Bis(2-hidroksietil)amino-tris(hidroksimetil)metāns			✓		✓	✓	✓
<i>trans</i> -Stilbēns				✓		✓	✓
Poli(tetrahidrofurāns), Polipropilēnglikols				✓		✓	✓
4-Jodfenilborskābe; Glicīns; NH ₄ Cl; Poli(akrīlskābe); Poli(akrilamīds); Nātrija karboksimetilceluloze			✓		✓		

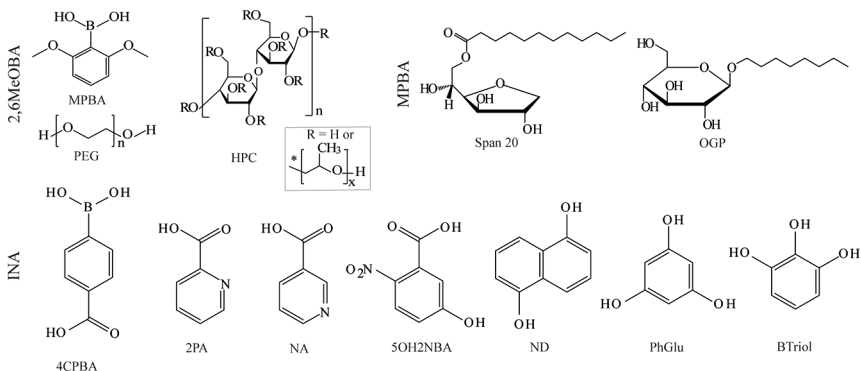
3.3. tabulas turpinājums

Kristalizācijas piedeva	2,6MeOBA	MPBA	INA				
	THF	aceto-nitrils	ūdens	toluols	ūdens	1,4-diok-sāns	IPA
Celulozes acetāts			✓			✓	
Poli(metil metakrilāts)				✓		✓	
2,6MeOBA, Fenilborskābe				✓	✓		
PEG 200; Poliuretāns; 1,3-Difenilurea						✓	✓
Hidroksipropilmetilceluloze; Mikrokristāliskā celuloze			✓				
PEG 600; Salicilskābe; Polietāns; Polistirols; 2-Hidroksifenilborskābe;				✓			
Laktoze					✓		
2-amino-2-(hidroksimetil)propān-1,3-diols							✓

Plašākiem pētījumiem izvēlētās piedevas un šķīdinātāji, kā arī piedevas ietekme uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu ir apkopota 3.4. tabulā, bet katrai modeļvielai izvēlēto piedevu molekulārās struktūras ir parādītas 3.6. attēlā.

3.4. tabula. Plašākiem pētījumiem izvēlētās piedevas, šķīdinātāji un kristalizācijas metode, kā arī piedevas ietekme uz kristalizācijā iegūto polimorfo formu

	2,6MeOBA	MPBA	INA			
	ūdens	toluols	IPA	1,4-diok-sāns	nitrometāns	acetons
Šķīdinātājs	ūdens	toluols	IPA	1,4-diok-sāns	nitrometāns	acetons
Kristalizācijas metode	atdzesēšana	ietvaicēšana	atdzesēšana			
Piedevas	PEG 6000, HPC, MPBA	OGP, Poly80, Span 20, Tween 20	4CPBA, 2PA, ND, Btriol, PhGlu, NA, 5OH2NBA	4CPBA, 2PA, ND		
Polimorfo formu iznākums	↑ III formu	II forma	↑ III forma	↑ III forma; ↓ polimorfo formu maisījumus	-	



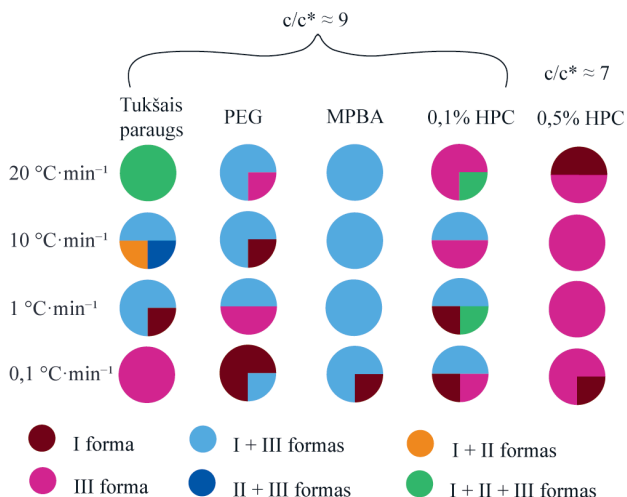
3.6. att. Katrai modeļvielai izvēlto piedevu molekulārās struktūrformulas

Detalizēti kristalizācijas eksperimenti, kas veikti piedevu klātbūtnē, tika izvēlēti, pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, līdz ar ko katrai no modeļvielām tie bija atšķirīgi:

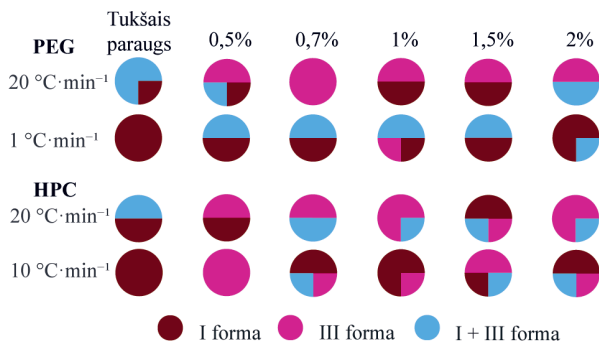
- Kristalizācija, izmantojot dažādu dzesēšanas ātrumu (2,6MeOBA, INA);
- Kristalizācija, izmantojot dažādu piedevu daudzumu (2,6MeOBA);
- Dažādu kristalizācijas metožu un šķīdinātāja izmantošana (MPBA);
- Kristalizācija, izmantojot dažādu maisīšanas ātrumu (INA).

3.3.1. 2,6-dimetoksisbenzoksābes kristalizācijā iegūtā polimorfā forma

Kā piedevas izmantojot PEG un MPBA (skat. 3.7. att.), lielākajā daļā eksperimentu tika iegūts I un III formas maisījums. Turpretī, kā piedevu izmantojot HPC divās dažādās piedevu koncentrācijās, visbiežāk kristalizējās tīra III forma. Liels dzesēšanas ātrums veicināja III formas veidošanos. Pie vismazākā dzesēšanas ātruma piedevas veicināja I formas kristalizāciju. 0,5% HPC suspensijas izmantošana un 2,6MeOBA šķīdums ar mazu koncentrāciju (pārsātinājums apzīmēts kā c/c^* , kur c ir sākotnējā koncentrācija un c^* ir šķīdība 25 °C temperatūrā) III formas kristalizāciju veicināja vairāk, ja salīdzina ar kristalizāciju no 0,1% HPC šķīduma ar lielāku 2,6MeOBA koncentrāciju. Iespējams, ka šajā no apstākļiem notiekošajā heterogēnajā kristalizācijā vairāk HPC molekulu var mijiedarboties ar 2,6MeOBA molekulām un nukleācijas laikā stabilizēt *sin*-planāro konformāciju, kas kopumā ir līdzīgi Lin et al. pētījumā iegūtajiem rezultātiem.⁸⁷ Arī PEG ir potenciāls kontrolēt kristalizācijas iznākumu, izmantojot vidēju dzesēšanas ātrumu un augstu 2,6MeOBA koncentrāciju. Tomēr, pārbaudītās piedevas nenodrošina pilnīgi selektīvu kristalizāciju. Lai pārbaudītu piedevas daudzuma ietekmi uz kristalizācijas rezultātu, turpmākai izpētei tika izvēlēta kristalizācija PEG klātbūtnē ar dzesēšanas ātrumu 20 un 1 °C min⁻¹ un HPC klātbūtnē ar dzesēšanas ātrumu 20 un 10 °C min⁻¹.



3.7. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma 2,6MeOBA kristalizācijā no ūdens, izmantojot dažādas piedevas un dzesēšanas ātrumus. Katra $\frac{1}{4}$ no sektoru diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

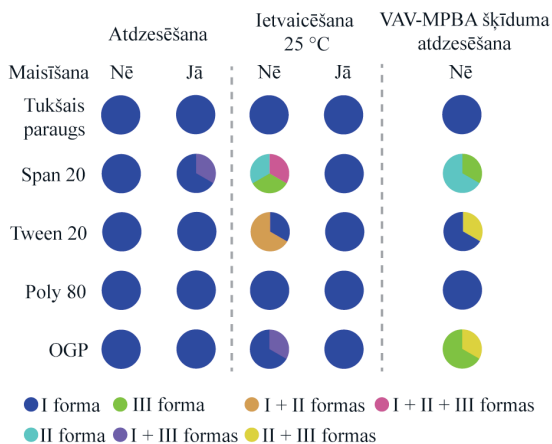


3.8. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma 2,6MeOBA kristalizācijā no ūdens, izmantojot dažādu piedevu daudzumu. Katra $\frac{1}{4}$ no sektoru diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

Lielākajā daļā kristalizāciju, izmantojot abas piedevas un vislielāko dzesēšanas ātrumu, tika iegūta III forma (skat. 3.8. att.). Arī šajā gadījumā piedevu klātbūtne nenodrošināja polimorfo formu selektīvu kristalizāciju. HPC klātbūtnē abu polimorfo formu vienlaicīga kristalizācija gan bija retāka nekā PEG klātbūtnē. Netika novērota skaidra korelācija starp izvēlētas piedevas daudzumu un kristalizācijas rezultātu.

3.3.2. 2,6-dimetoksifenilborskābes kristalizācijā iegūtā polimorfā forma

Atzdesēšanas kristalizācijā ar izvēlētajām piedevām tika iegūta gandrīz tikai I forma (skat. 3.9. att.). Turpretim II, III forma vai to maisījums tika iegūts ietvaicēšanas kristalizācijā Span 20, Tween 20 un OGP klātbūtnē. Tika novērots, ka Span 20 un OGP klātbūtne stabilizē II formu. Šo divu VAV klātbūtnē tā bija stabila līdz vienam mēnesim. Ietvaicēšana maisot novērsa metastabīlo formu kristalizāciju. No pārbaudītajiem apstākļiem optimālākie metastabīlo formu iegūšanai bija šķīdinātāja ietvaicēšana 50 °C temperatūrā bez maisīšanas. Šajos apstākļos sākumā tika ietvaicēts šķīdinātājs, iegūstot MPBA šķīdumu Span 20 vai OGP, tālāk iegūtais maisījums tika atzdesēts līdz istabas temperatūrai, un kristalizācija faktiski notika tikai pēc šīs atzdesēšanas. Šādi tika iegūti ļoti maza izmēra kristāli, un Span 20 un OGP klātbūtnē kristalizējās tīra III polimorfā forma.

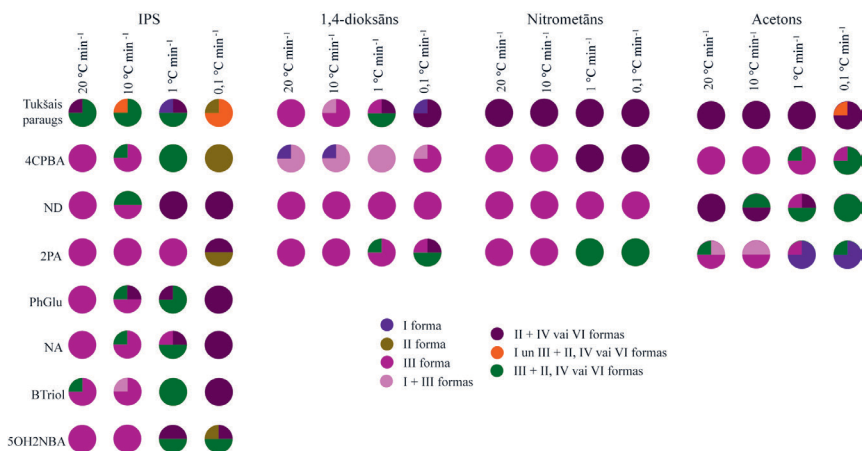


3.9. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma MPBA kristalizācijā no toluola VAV klātbūtnē, izmantojot dažādas kristalizācijas metodes. Katra 1/3 no sektoru diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

Lai noteiktu, vai sākotnējam šķīdinātājam ir nozīme šāda veida kristalizācijas procesā, MPBA-Span 20 šķīdums tika iegūts, izmantojot arī citus šķīdinātājus. Visos 15 eksperimentos, kuros kā šķīdinātājs tika izmantos acetons, IPA, THF, acetonitrils un toluols, tika iegūta tīra II forma, līdz ar to var secināt, ka II formas veidošanos šajos apstākļos nosaka tikai Span 20.

3.3.3. Izonikotīnamīda kristalizācijā iegūtā polimorfā forma

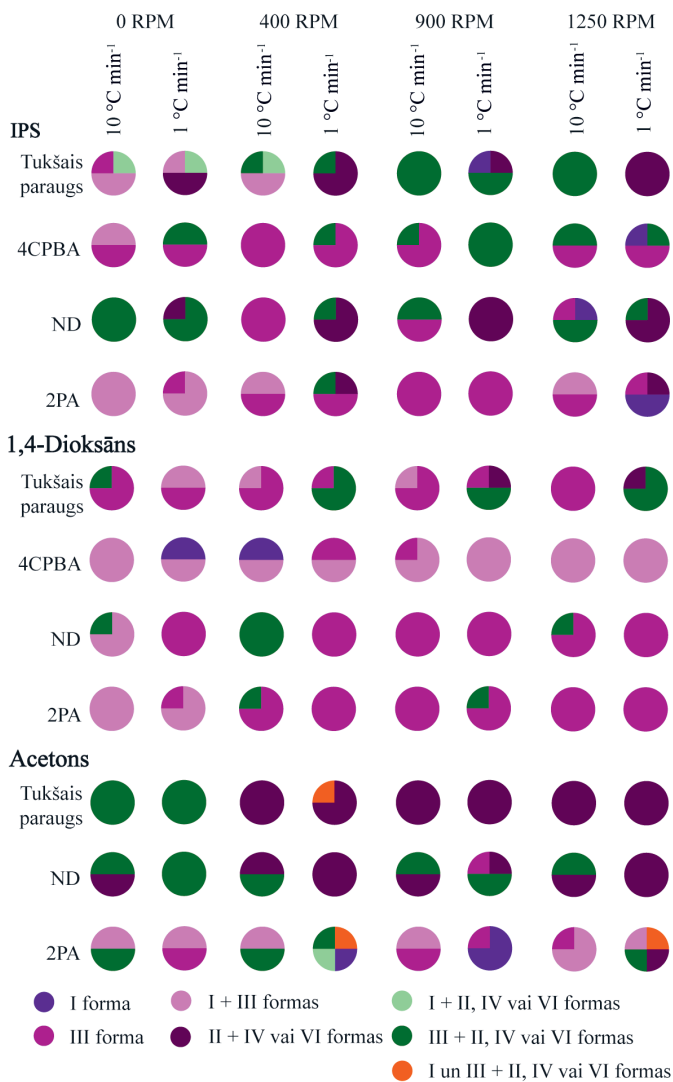
Gandrīz visas izvēlētas piedevas veicināja III formas kristalizāciju no IPA un 1,4-dioksāna, ja izmantoja lielākos dzesēšanas ātrumus (skat. 3.10. att.).



3.10. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma INA kristalizācijā izvēlēto piedevu klātbūtnē, izmantojot dažādus dzesēšanas ātrumus. Katra ¼ sektoru diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

Visaugstāko spēju nodrošināt III formas kristalizāciju no IPA uzrādīja 2PA, jo III forma tika iegūta arī izmantojot dzesēšanas ātrumu 1 °C min⁻¹, pie kura citu piedevu klātbūtnē galvenokārt tika iegūts II, IV un VI formas maisījums. ND uzrādīja visaugstāko spēju saglabāt kristalizācijā no 1,4-dioksāna iegūtu III formu pat pie maza dzesēšanas ātruma. 4CPBA veicināja I formas nukleāciju no 1,4-dioksāna. Jāatzīmē, ka iepriekš no šī šķīdinātāja gan šajā, gan arī citos pētījumos tika iegūtas tikai citas polimorfās formas.^{78,85} Selektīvākās piedevas tika pārbaudītas arī kristalizācijā no acetona un nitrometāna, no kuriem iepriekšējos eksperimentos netika novērota III formas kristalizācija. 2PA un 4CPBA nodrošināja kristalizācijas kontroli arī no šiem šķīdinātājiem: 4CPBA veicināja III formas kristalizāciju, bet 2PA – I formas kristalizāciju. 2PA klātbūtnē ar vislielāko dzesēšanas ātrumu tika veicināta III formas kristalizācija, bet ar mazāku dzesēšanas ātrumu lielākoties tika iegūta tīra I forma. Kopumā rezultāti liecina, ka tīra stabilākās polimorfās formas (I formas) iegūšana tiešā kristalizācijā ir samērā sarežģīta. Visu trīs pārbaudīto piedevu klātbūtnē nitrometānā tika veicināta tīras III formas veidošanās, izmantojot lielākos dzesēšanas ātrumus, savukārt ND nodrošināja tīras III formas veidošanos, izmantojot visus četrus dzesēšanas ātrumus.

Tika pārbaudīta arī maisīšanas ātruma ietekme uz kristalizācijas iznākumu. Tika novērots, ka, izmantojot lielu dzesēšanas ātrumu un mazu maisīšanas ātrumu vai pat kristalizāciju bez maisīšanas, tika veicināta I formas veidošanās no IPA (skat. 3.11. att.). Savukārt III formas kristalizāciju veicināja testēto piedevu klātbūtne un lielāka dzesēšanas ātruma izmantošana. Kristalizācijas no 1,4-dioksāna iznākuma kontrole ar testētajām piedevām bija atkarotāma,



3.11. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma INA kristalizācijā ar izvēlētajām piedevām, izmantojot divus atdzesēšanas ātrumus un dažādus maisīšanas ātrumus. Katra ¼ sektoru diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

īpaši izmantojot maisīšanu. Piedevu klātbūtne nodrošināja I un III formas maisījuma veidošanos, ja tika izmantots liels dzesēšanas ātrums bez maisīšanas. Visselektīvākā III formas kristalizācija tika panākta ND klātbūtnē, izmantojot mazu atdzesēšanas ātrumu, bet maisīšanas ātrums to neietekmēja.

Eksperimentos, kuros izmantoja mazāko dzesēšanas ātrumu un kuros līdz ar to pēc kristalizācijas iegūto suspensiju maisīja ilgāku laiku, līdz tika sasniegta noteiktā beigu temperatūra 10 °C, tika iegūti par III formu stabilāki polimorfi (II, IV vai VI forma⁸⁵). Līdz ar to, izmantojot dzesēšanas ātrumu 1 °C min⁻¹, gandrīz neviena no piedevām nespēja nodrošināt III vai I formas kristalizāciju.

3.4. Kristalizācijas piedevu iespējamā ietekme uz nukleāciju un kristālu augšanu

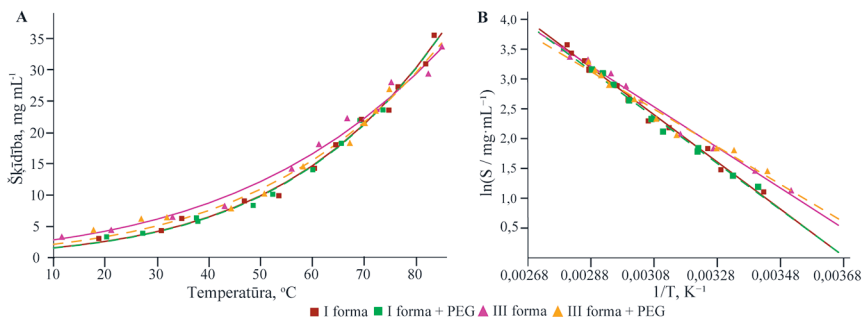
3.3. nodaļā aprakstītie rezultāti skaidri parāda, ka kristalizācijas piedevas var veicināt metastabilo formu kristalizāciju, bet precīzs mehānisms, kā piedevas nodrošina kristalizācijā iegūtās polimorfās formas kontroli, nav zināms. Šajā pētījumā tika izmantotas dažādas pieejas, lai gūtu ieskatu faktorus, kas nosaka kristalizācijā iegūto polimorfo formu visām trim pētītajām modelvielām. Šīs pieejas ietvēra eksperimentālo datu un teorētiskos aprēķinu izmantošanu:

- šķīdības izmaiņu pētījums (2,6MeOBA);
- SMPT ietekmes pētījums (2,6MeOBA, INA);
- kristāliskās struktūras raksturlielumu, tādu kā kristālrežģa enerģija, Hiršfelda virsmas un to 2D pirkstu nospiedumu kartes, FIM un BFDH morfoloģijas, salīdzināšana (MPBA, INA).

Piedevu ietekme uz šķīdību tika pētīta tikai 2,6MeOBA, jo pārējām vielām kristalizācijā bez piedevu klātbūtnes nebija iespējams iegūt tīras polimorfās formas. Tā kā 2,6MeOBA kristālrežģa enerģijas aprēķini un Hiršfelda virsmas un to 2D pirkstu nospiedumu karšu analīze jau ir publicēta,⁷⁴ šie raksturlielumi šī pētījuma ietvaros netika noteikti atkārtoti. Teorētiskie aprēķini tika veikti tikai tiem INA polimorfēm, kuri tika iegūti kristalizācijas eksperimentos, līdz ar ko V forma netika analizēta.

3.4.1. Šķīdības pētījums

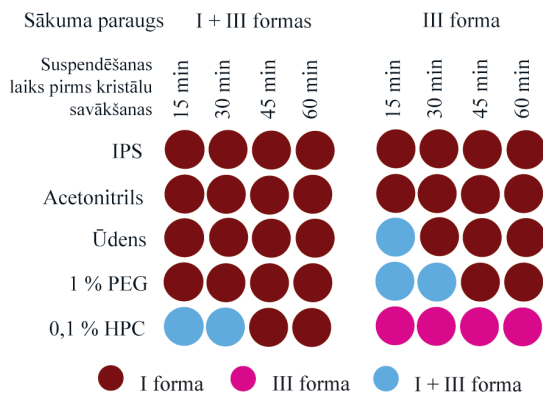
Visstabilākajai formai ir viszemākā šķīdība, bet piedevu pievienošana šķīdumā var ietekmēt šķīdību, tādējādi palielinot metastabilo formu kristalizācijas varbūtību. Piemēram, ir pierādīts, ka piedevas samazina *p*-metilacetanilīda šķīdību, bet palielina kristālu rašanās un augšanas ātrumu.⁸⁸ 2,6MeOBA I formas šķīdību gandrīz neietekmē 1% PEG šķīduma izmantošana (skat. 3.12. att.). Temperatūrā līdz 30 °C šķīdība ir gandrīz identiska šķīdībai tīrā ūdenī, bet augstākā temperatūrā šķīdība nedaudz samazinājās. Turpretī III formas šķīdība PEG klātbūtnē nedaudz palielinās temperatūrā līdz 35 °C, bet augstākā temperatūrā šķīdība ir zemāka nekā tīrā šķīdinātājā. Abu formu ļoti līdzīgā šķīdība var izskaidrot gandrīz vienmēr novēroto vienlaicīgo kristalizāciju šīs piedevas klātbūtnē, kā tas novērots 3.3.1. apakšnodaļā aprakstītajos kristalizācijas eksperimentos. 1% PEG šķīdumā noteiktā termodinamiskā līdzsvara temperatūra ir par 8 °C zemāka nekā tīrā ūdenī (79 °C).



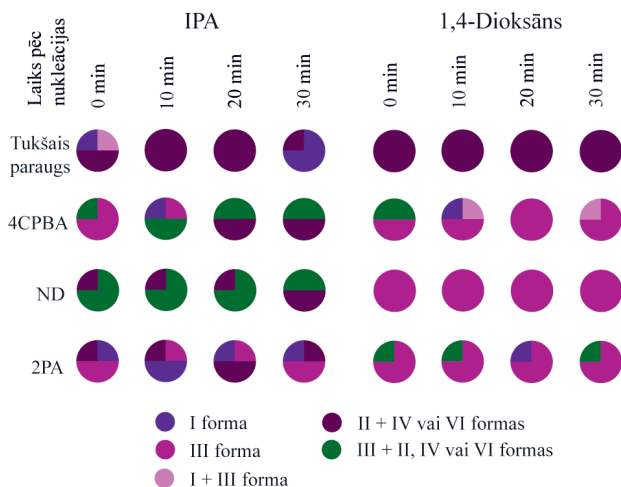
3.12. att. 2,6MeOBA I un III formu šķīdības liknes tirā ūdenī un 1% PEG šķīdumā. A – eksponenciālais grafiks; B – linearizētais grafiks. Brūna nepārtraukta līnija – I forma tirā ūdenī; zaļa raustīta līnija – I forma 1% PEG šķīdumā; rozā vienlaidu līnija – III forma tirā ūdenī; oranža pārtraukta līnija – III forma 1% PEG šķīdumā. Trijstūri un kvadrāti attēlo eksperimentālos datus

3.4.2. Šķīdinātāja veicinātu fāžu pāreju pētījums

2,6MeOBA SMPT kinētikas mērījumi rāda, ka fāžu pārejas ātrums suspendēšanas eksperimentos ir ļoti liels (skat. 3.13. att.). Suspendējot I un III formas maisījumu visos pārbaudītajos šķīdinātājos un 1% PEG ūdens šķīdumā, tīra I forma tika iegūta mazāk nekā 15 min laikā, bet 0,1% HPC ūdens šķīdumā SMPT par I formu tika palēnināta. Pilnīga tīras III formas fāžu pāreja par tīru I formu ūdenī ir lēnāka. Šāda SMPT 1% PEG ūdens šķīdumā aizņem ilgāku laiku nekā suspendējot abu polimorfu maisījumu, savukārt 0,1% HPC ūdens šķīdumā SMPT tiek būtiski palēnināta, un I formas klātiešana netika konstatēta pat pēc 24 h suspendēšanas.



3.13. att. Cietās fāzes sastāvs pēc suspendēšanas 25 °C temperatūrā



3.14. att. Kristalizācijā iegūtā polimorfā forma INA kristalizācijā ar izvēlētām piedevām, izmantojot $1\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ atdzesēšanas ātrumu un dažādu laiku, kad kristāli tika savākti pēc nukleācijas. Katra $\frac{1}{4}$ sektora diagrammas attēlo vienu paralēlo eksperimentu

INA kristalizācijas piedevu klātbūtnē iegūtie rezultāti (skat. 3.3.3. apakš-nodaļu) kopumā liecina par iespēju, ka vispirms veidojas III forma un pēc tam, maisot suspensiju, tā pāriet citās termodinamiski stabilākās formās SMPT rezultātā. SMPT eksperimentu rezultāti (skat. 3.14. att.) savukārt liecina, ka nevienas testētās piedevas klātbūtnē iegūtā kristāliskā forma 30 minūšu laikā pēc nukleācijas būtu būtiski mainījusies, kas ir saskaņā ar Kulkarni et al. veiktajam piesēšanas kristalizācijas pētījumam.⁸⁹ Līdz ar to atšķirības ar dažādu maisīšanas ātrumu iegūtajās INA polimorfajās formās nav saistīts ar SMPT, bet gan ar piedevu atšķirīgo spēju ietekmēt kristalizācijas iznākumu. Ja izmanto lielākus atdzesēšanas ātrumus, nukleācija notiek zemākā temperatūrā kad šķīdumā ir augstāks pārsātinājums, savukārt, ja izmanto lēnākus atdzesēšanas ātrumus, nukleācija notiek augstākā temperatūrā kad šķīdumā ir zemāks pārsātinājums. Piedevas pazemināja nukleācijas temperatūru, palielinot pārsātinājumu nukleācijas brīdī, un tas faktiski varētu būt viens no iespējamiem piedevu efektiem, kas var mainīt kristalizācijā iegūto polimorfo formu.

3.4.3. Kristalogrāfisks raksturojums

Tika noteikts, ka MPBA globālā enerģijas minimuma konformācija atbilst *anti*-konformeram, kurā ir divas iekšmolekulārās ūdeņraža saites starp borskābes hidroksilgrupām un metoksigrupām. INA molekulārās konformācijas analīze savukārt parādīja, ka visstabilākajā konformācijā benzola gredzens

un amīda grupa ir nedaudz novirzīti un torsijas leņķis starp šīm grupām ir 21,88°.

Starpmolekulārās enerģijas aprēķiniem tika izmantota MPBA I formas kristāliskā struktūra monoklīnajā Pc telpiskajā grupā bez ūdeņraža nesakārtotības dimēros, ko veido *sin-anti*-konformēri. Abu polimorfo formu režģa enerģija ir gandrīz identiska (skat. 3.5. tab.). Lai gan aprēķinātā relatīvā enerģija ir pretrunā ar to, ka I forma ir noteikta kā termodinamiski stabilākā forma, to visticamāk ietekmē tas, ka šajā formā ir iespējams dažāds ūdeņraža atomu izvietoējums dimēros, kas varētu nodrošināt entropijas pieaugumu, tādējādi pazeminot I formas Gibbsa enerģija. Salīdzinot INA polimorfus, viszemākā kristālrežģa enerģija ir INA I formai, nākošajai zemākajai esot INA II formas režģa enerģijai. Visu pārējo polimorfo formu režģa enerģija ir gandrīz identiska. Ļoti līdzīgās režģa enerģiju vērtības izskaidro eksperimentāli novēroto polimorfo formu vienlaicīgu kristalizāciju. Aprēķinātās polimorfo formu enerģiju atšķirības abām vielām atbilst tipiskai organisko vielu polimorfo formu enerģijas atšķirībai ($<5 \text{ kJ mol}^{-1}$).^{64,69}

Abu MPBA polimorfo formu izteiktās atšķirības ūdeņraža saitēs rada lielas atšķirības režģa enerģijas komponentu ieguldījumā kopējā enerģijā un abu formu enerģijas tīklos (*energy frameworks*). I formā dominējošā režģa enerģijas komponente ir elektrostatiskā enerģija, ko var saistīt ar spēcīgu ūdeņraža saišu tīklu šajā struktūrā. Turpretī II formā elektrostatiskās enerģijas un dispersijas

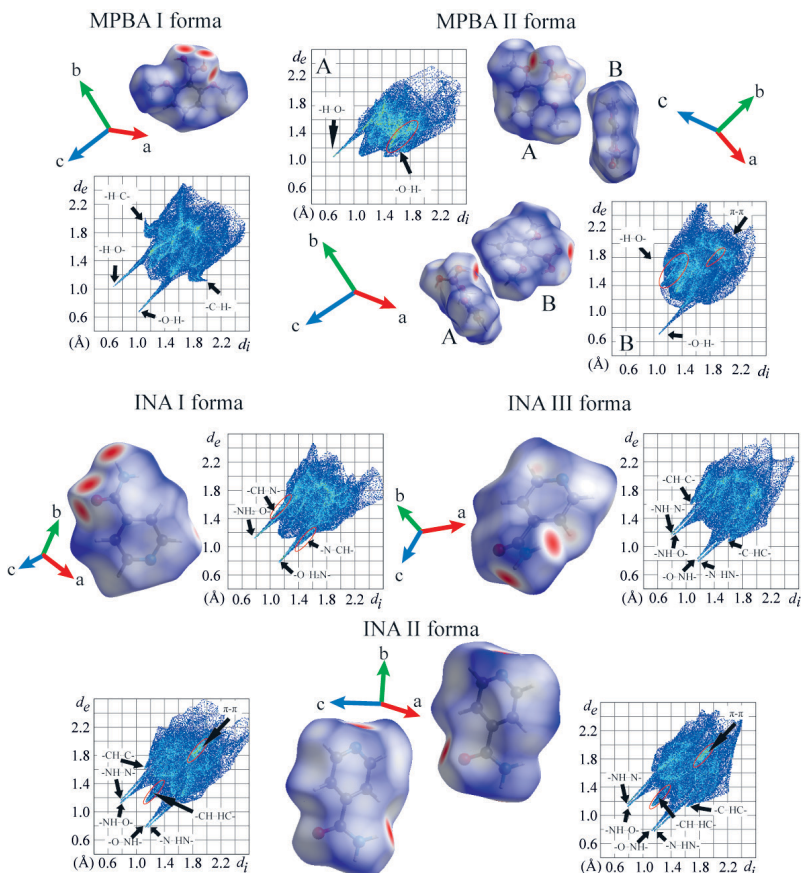
3.5. tabula. MPBA un INA polimorfo formu kristalogrāfiskie, iekšmolekulārie, starpmolekulārie un režģa enerģijas dati

Modeļviela	Polimorfā forma	CSD referen- ces kods	Z/Z'	E_{intra} , kJ mol ⁻¹	E_{inter} , kJ mol ⁻¹	E_{lattices} , kJ mol ⁻¹
MPBA	I forma	UJACIT01 (oriģinālā $P4n2$ struktūra)	4/0,5 ($P4n2$); 4/2 (Pc)	15,2	-144,4	-129,2
	II forma	UJACIT	12/1,5	6,0	-135,9	-129,8
INA	I forma	EHOWIH01	4 / 1	0,46	-124,7	-124,3
	II forma	EHOWIH02	8 / 2	0,05	-122,2	-122,2
	III forma	EHOWIH03	8 / 1	0,51	-120,6	-120,1
	IV forma	EHOWIH04	6 / 3	0,12	-119,8	-119,7
	VI forma	EHOWIH06	8 / 2	0,04	-121,4	-121,4

enerģijas ieguldījums režģa enerģijā ir ļoti līdzīgs, jo starpmolekulāro ūdeņraža saišu daudzums šajā struktūrā ir būtiski mazāks un aromātisko mijiedarbību, tostarp π - π mijiedarbību, nozīme ir lielāka. Rezumējot var secināt, ka, neraugoties uz kopumā efektīvākām dispersijas mijiedarbībām II formas struktūrā, ievērojami spēcīgākās ūdeņraža saites I formas struktūrā ir iemesls augstākai šīs formas starpmolekulārajai enerģijai, kas varētu izskaidrot arī tās augstāko stabilitāti. Ūdeņraža saišu spēja nodrošināt kristāliskās struktūras stabilizāciju ir pierādīta jau agrāk, piemēram, pētījumos ar proteīniem^{90,91} un ritonavīru.⁹²

Kā sagaidāms pamatojoties uz ļoti līdzīgajām starpmolekulārajām mijiedarbībām un molekulāro pakojumu, visām INA polimorfajām formām, izņemot I formu, ir gandrīz identisks enerģētisko tīklu izkārtojums. Galvenajās mijiedarbībās, kas stabilizē visu formu kristālisko struktūru, dominē elektrostātiskās enerģijas komponente, un dispersijas enerģijas komponente ir ievērojami mazāk nozīmīga. I formas struktūrā visievērojamākā no mijiedarbībām, kurā dominē elektrostātiskās enerģijas komponente, ir starp dimēru veidojošajām molekulām. Turpretī visās pārējās INA polimorfajās formās ievērojamākās mijiedarbības, kurās dominē elektrostātiskā enerģijas komponente, ir starp molekulām, kas veido INA molekulu ķēdes divos telpiskos virzienos un tādējādi veido ar ūdeņraža saitēm saistītu INA molekulu slāņus. I un III formā mijiedarbības ar visizteiktāko dispersijas enerģiju ir starp tām pašām molekulām, kurām ir arī visizteiktākā elektrostātiskā enerģija. Turpretī II, IV un VI formā tās ir aromātiskās un π - π mijiedarbības starp pretēji orientētām molekulām no blakus esošiem INA molekulu slāņiem un mijiedarbības ar molekulām, kas veido ūdeņraža saites ar minētajām molekulām no blakus esošajiem slāņiem.

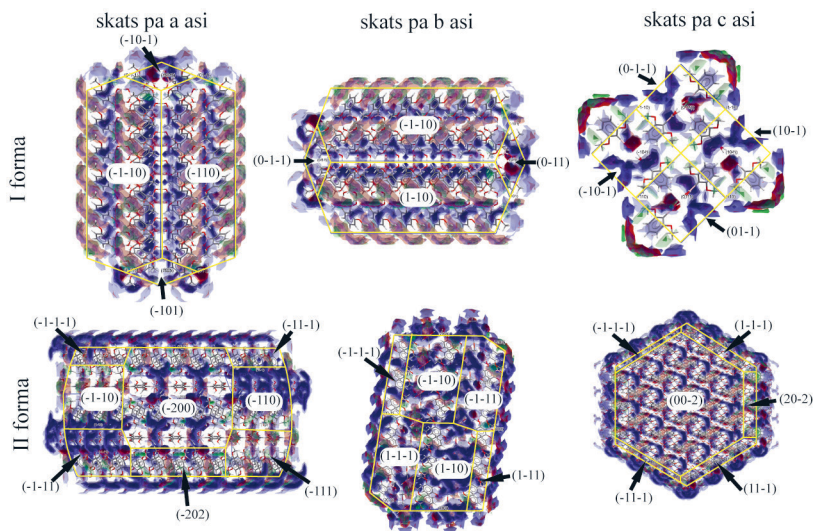
Abu MPBA formu starpmolekulāro mijiedarbību atšķirības un INA II, IV un VI formu līdzība ir skaidri redzama arī Hiršfelda virsmās un to 2D pirkstu nospiedumu kartēs, bet ievērojamas atšķirības novērotas starp INA I un III formām (skat. 3.15. att.). MPBA I formā var novērot ūdeņraža saites, kas veido borskābes dimērus un to ķēdes, un dažādas H...C mijiedarbības, kas ir galvenās novērojamās mijiedarbības šajā formā. Abām MPBA II formas simetriski neatkarīgajām molekulām ir tikai viens ass maksimums, kas atbilst tam, ka tās ir spēcīgas ūdeņraža saites donors (A molekula) vai akceptors (B molekula). MPBA II formas B molekulai novēro arī iezīmes, kas saistīta ar π - π mijiedarbībām veidošanos. INA I formas Hiršfelda virsmas pirkstu nospieduma analīzē ir divi asi maksimumi, kas atbilst CO...H₂N mijiedarbībai, savukārt visām pārējām formām šie maksimumi ir platāki un katrs atbilst divām mijiedarbībām: N_{pyr}...H₂N vai CO...H₂N. INA II, IV un VI formas pirkstu nospiedumu analīzē ir izteikts maksimums diagrammas vidū, kas atbilst CH...HC mijiedarbībai. Vēl viena atšķirība starp šo triju formu pirkstu nospiedumu kartēm, salīdzinot ar I un III formu, ir apgabalā, kas atbilst π - π mijiedarbībām diagrammas vidū.



3.15. att. Hiršfelda virsmas un to 2D pirkstu nospiedumu kartes MPBA I un II formai un INA I–III formai, norādot diagrammās novērotas raksturīgākās starpmolekulārās mijiedarbības

3.4.4. FIM un BFDH morfoloģijas analīze

MPBA I formā, kas veidota no homodimēriem, lielākā daļa potenciāli iespējamo starpmolekulāro mijiedarbību ir izveidojušās, turpretī II formā ir izveidojusies tikai puse no iespējamām ūdeņraža saišu mijiedarbībām. Līdz ar to MPBA II formā novērotās ūdeņraža saites neatbilst no CSD noteiktajam optimālajam ūdeņraža saišu skaitam un pozīcijām (trīs ūdeņraža saišu akceptori neveido ūdeņraža saites), kas varētu būt iemesls šīs formas zemajai stabilitātei un iespējai šo polimorfo formu iegūt tikai īpašos apstākļos. FIM analīze INA

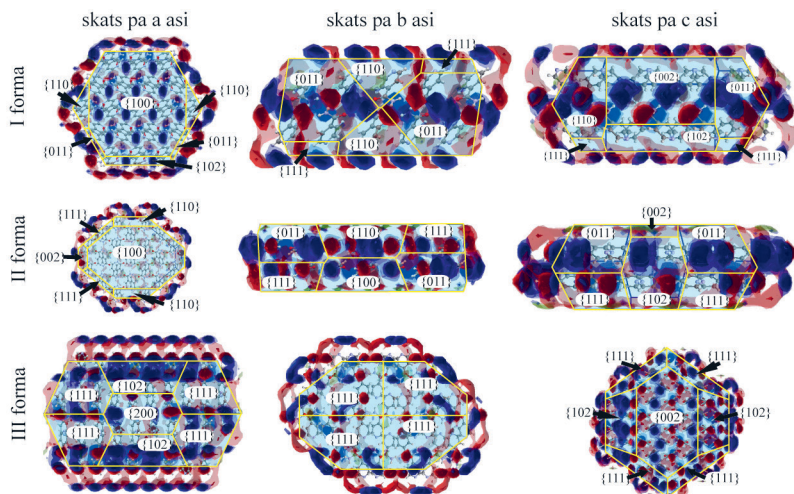


3.16. att. FIM projekcijas uz MPBA I un II formas BFDH morfoloģijām. Ūdeņraža saišu donoru varbūtības apgabali ir parādīti zilā krāsā, ūdeņraža saišu akceptoru – sarkanā krāsā, bet hidrofobās mijiedarbības – zaļā krāsā

molekulām netika veikta, jo INA molekulas visos polimorfos ir tikpat kā identiskā konformācijā un visas potenciālās mijiedarbības ir izveidojušās.

Salīdzinot FIM, kas projicētas uz kristāla plaknēm, starp abiem MPBA polimorfem ir būtiskas atšķirības (skat. 3.16. att.). Salīdzinājumā ar II formu, I formas kristāliem ir lielāka varbūtība iesaistīties hidrofobajās mijiedarbībās un mijiedarbojas ar ūdeņraža saišu akceptoru. Savukārt MPBA II formas kristālam, salīdzinot ar I formas kristālu, uz lielākajām plaknēm ir lielāka varbūtība mijiedarboties ar ūdeņraža saišu donoriem. Uz šīm plaknēm atrodas borskābes grupu skābekļa atomi *anti*-planārā konformācijā, un šīs plaknes aug, veidojoties ūdeņraža saitēm saistītiem trimēram, tāpēc uz plaknes ir atsegti ūdeņraža saišu akceptoru, kas var veidot ūdeņraža saites ar donoriem. Šī iemesla dēļ VAV (ūdeņraža saišu donori) var vieglāk mijiedarboties ar šīm šķautnēm, salīdzinājumā ar I formu, kurai ūdeņraža saišu akceptoru grupas aizņem mazāku laukumu. Gan Span 20, gan OGP satur ūdeņraža saišu donoru grupas, kas var mijiedarboties ar MPBA borskābes grupu un stabilizēt II formas kristālus. Turklāt VAV hidrofobā daļa var palēnināt fāžu pāreju, veidojot micellas vai puslodes, un tādējādi novērst molekulu reorganizāciju, kas nepieciešama II formas pārejai par I formu.

Ļoti līdzīgā molekulārā pakojuma dēļ arī BFDH morfoloģija un FIM, kas projicēti uz INA II, IV un VI formas kristāliskajām virsmām, ir ļoti līdzīgi (skat. 3.17. att.). Šo polimorfo formu lielākās kristāliskās plaknes aug, pievienojot molekulas, ko saista dažādas π - π un $\text{CH}\cdots\pi$ mijiedarbības, bet mazākās, ātrāk



3.17. att. FIM projekcijas uz INA I-III formas BFDH morfoloģijām. Ūdeņraža saišu donoru varbūtības apgabali ir attēloti zilā krāsā, ūdeņraža saišu akceptori – sarkanā krāsā, bet hidrofobās mijiedarbības – zaļā krāsā

augošās plaknes, aug pievienojot molekulas, ko saista ūdeņraža saites. INA I un III formām uz lielākajām plaknēm ir atsegti ūdeņraža saišu akceptori un donori, un tāpēc tās ir to mijiedarbību vidū, kas veidojas šo plakņu augšanas laikā. I formas plakņu grupa $\{100\}$ aug, veidojoties amīdu $R_2^2(8)$ homodimēriem, bet III formas plakņu grupas $\{111\}$ un $\{002\}$ aug, turpinoties $\text{CO}\cdots\text{H}_2\text{N}$ ķēdēm, tāpēc ūdeņraža saišu donori, piemēram, 2PA vai 4CPBA, var mijiedarboties ar šīm plaknēm vai veicināt šo polimorfo formu augšanu, aktivizējot atbilstošās augšanas vietas.

SECINĀJUMI

1. Četru jauno (propionskābes monosolvāta, sviestskābes mono- un disolvāta, trifluoroetanolā solvāta) un četru jau zināmo (skudrskābes, etiķskābes, formamīda solvāta un propionskābes disolvāta) izonikotīnamīda solvātu kristāliskajās struktūrās novēro līdzīgus udeņraža saišu motīvus, kas ļauj paredzēt līdzīgas starpmolekulārās mijiedarbības un molekulāro pakojumu jauniem solvātiem/kokristāliem ar strukturāli līdzīgiem šķīdinātājiem/koformeriem.
2. Polietilēnglikols un hidroksipropilceluloze veicina 2,6-dimetoksibenzoskābes III formas kristalizāciju, taču kristalizācija piedevu klātienē nav pilnībā selektīva, jo dažkārt iegūtā III forma satur I formas piemaisījumu.
3. Hidroksipropilceluloze kavē 2,6-dimetoksibenzoskābes šķīdinātāja veicinātu III formas fāžu pāreju par I formu, kas nodrošina III formas iegūšanu kristalizācijas procesā.
4. Sorbitāna laurāta (Span 20) un oktil β -D-glikopiranozīda klātbūtnē ir iespējams kristalizēt 2,6-dimetoksifenilborskābes II formu, un šīs kristalizācijas piedevas uzlabo 2,6-dimetoksifenilborskābes II formas stabilitāti, stabilizējot to līdz 1 mēnesim. Novērots, ka sorbitāna laurāta klātbūtnē šķīdinātājs neietekmē 2,6-dimetoksifenilborskābes kristalizācijā iegūto polimorfu.
5. Morfoloģijas un mijiedarbību karšu analīze ļāva noteikt, ka piedevas var adsorbēties uz 2,6-dimetoksifenilborskābes II formas kristālu plakņu {002} un {110} virsmas, un noteikt, ka piedevu sorbcija, visticamāk, novērš fāžu pāreju par I formu.
6. Izonikotīnamīda kristalizācija naftalin-1,5-diola klātbūtnē veicināja III formas kristalizāciju, bet 2-pikolīnskābe veicināja I formas kristalizāciju. Lielākā daļa izmantoto piedevu samazināja citu polimorfo formu saturu iegūtajos kristalizācijas produktos. Pie liela dzesēšanas ātruma ($20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$) kristalizācijas piedevas nodrošināja tīras izonikotīnamīda III formas kristalizāciju, bet, izmantojot mazu dzesēšanas ātrumu ($0,1\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$), gandrīz visas piedevas zaudēja spēju nodrošināt kristalizācijas kontroli.
7. Izonikotīnamīda polimorfajām formām, kas kristalizējas vienlaicīgi (II, IV un VI forma), ir ļoti līdzīga kristālrežģa enerģija un starpmolekulārās mijiedarbības. Šī iemesla dēļ ir ļoti varbūtīgi, ka šo polimorfo formu nukleācijas enerģētiskā barjera un kristālu augšanas ātrums ir ļoti līdzīgi, savukārt piedevu klātbūtnē, mainot kristalizācijas apstākļus, var panākt strukturāli atšķirīgāku formu kristalizāciju.
8. Morfoloģijas un mijiedarbību karšu analīze ļāva noteikt, ka piedevas var adsorbēties uz izonikotīnamīda I formas {100} un III formas {111} un {002} kristālu plakņu virsmas, un ir varbūtīgi, ka piedevu sorbcija ir saistīta ar šo augšanas vietu aktivizēšanu, nodrošinot vai veicinot I vai III formu veidošanos.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- [1] Brog, J.-P.; Chanez, C.-L.; Crochet, A.; Fromm, K. M. Polymorphism, What It Is and How to Identify It: A Systematic Review. *RSC Adv* **2013**, 3 (38), 16905.
- [2] Council of Europe. Substances for Pharmaceutical Use. In *European Pharmacopoeia*; Council of Europe: Strasbourg, 2023; Vol. 1, pp 949–951.
- [3] Tang, W.; Sima, A. D.; Gong, J.; Wang, J.; Li, T. Kinetic Difference between Concomitant Polymorphism and Solvent-Mediated Phase Transformation: A Case of Tolfenamic Acid. *Cryst Growth Des* **2020**, 20 (3), 1779–1788.
- [4] Pudipeddi, M.; Serajuddin, A. T. M. Trends in Solubility of Polymorphs. *J Pharm Sci* **2005**, 94 (5), 929–939.
- [5] Censi, R.; Martino, P. di. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules* **2015**, 20, 18759–18776.
- [6] Bernstein, J.; Davey, R. J.; Henck, J.-O. Concomitant Polymorphs. *Angewandte Chemie* **1999**, 38, 3440–3461.
- [7] Ce Nicoud, L.; Licordari, F.; Myerson, A. S. Estimation of the Solubility of Metastable Polymorphs: A Critical Review. *Cryst Growth Des* **2018**, 18 (11), 7228–7237.
- [8] Tandon, R.; Tandon, N.; Thapar, R. K. Patenting of Polymorphs. *Pharm Pat Anal* **2018**, 7 (2), 59–63.
- [9] Hilfiker, R.; von Raumer, M. *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*; Hilfiker, R., von Raumer, M., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2019.
- [10] Xu, S.; Cao, D.; Liu, Y.; Wang, Y. Role of Additives in Crystal Nucleation from Solutions: A Review. *Cryst Growth Des* **2021**, No. 3.
- [11] Yeh, K.-L.; Lee, H.-L.; Lee, T. Crystallization of Form II Paracetamol with the Assistance of Carboxylic Acids toward Batch and Continuous Processes. *Pharmaceutics* **2022**, 14 (5), 1099.
- [12] Kulkarni, S. A.; McGarrity, E. S.; Meekes, H.; ter Horst, J. H. Isonicotinamide Self-Association: The Link between Solvent and Polymorph Nucleation. *Chemical Communications* **2012**, 48 (41), 4983.
- [13] Bērziņš, A.; Semjonova, A.; Actiņš, A.; Salvalaglio, M. Speciation of Substituted Benzoic Acids in Solution: Evaluation of Spectroscopic and Computational Methods for the Identification of Associates and Their Role in Crystallization. *Cryst Growth Des* **2021**, 21 (9), 4823–4836.
- [14] Tulli, L. G.; Moridi, N.; Wang, W.; Helttunen, K.; Neuburger, M.; Vaknin, D.; Meier, W.; Shahgaldian, P. Polymorphism Control of an Active Pharmaceutical Ingredient beneath Calixarene-Based Langmuir Monolayers. *Chemical Communications* **2014**, 50 (31), 3938–3940.
- [15] Zhang, B.; Hou, X.; Dang, L.; Wei, H. Selective Polymorphic Crystal Growth on Self-Assembled Monolayer Using Molecular Modeling as an Assistant Method. *J Cryst Growth* **2019**, 518 (February), 81–88.
- [16] Shi, P.; Xu, S.; Yang, H.; Wu, S.; Tang, W.; Wang, J.; Gong, J. Use of Additives to Regulate Solute Aggregation and Direct Conformational Polymorph Nucleation of Pimelic Acid. *IUCrj* **2021**, 8, 161–167.

- [17] Council of Europe. Polymorphism. In *European Pharmacopoeia, Supplement 11.2*; Strasbourg, 2023; p 795.
- [18] de Tros Ilarduya, M. C.; Martín, C.; Goñi, M. M.; Martínez-Uhárriez, M. C. Dissolution Rate of Polymorphs and Two New Pseudopolymorphs of Sulindac. *Drug Dev Ind Pharm* **1997**, *23* (11), 1095–1098.
- [19] Gu, C. H.; Grant, D. J. W. Estimating the Relative Stability of Polymorphs and Hydrates from Heats of Solution and Solubility Data. *J Pharm Sci* **2001**, *90* (9), 1277–1287.
- [20] Gupta, S.; Kesarla, R.; Omri, A. Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. *ISRN Pharm* **2013**, *2013*, 1–16.
- [21] Nangia, A. K.; Desiraju, G. R. Crystal Engineering: An Outlook for the Future. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (13), 4100–4107.
- [22] Venkata Narasayya, S.; Maruthapillai, A.; Sundaramurthy, D.; Arockia Selvi, J.; Mahapatra, S. Preparation, Pharmaceutical Properties and Stability of Lesinurad Co-Crystals and Solvate. *Mater Today Proc* **2019**, *14*, 532–544.
- [23] Wang, K.; Sun, C. C. Direct Compression Tablet Formulation of Celecoxib Enabled with a Pharmaceutical Solvate. *Int J Pharm* **2021**, *596* (January), 120239.
- [24] Dhondale, M. R.; Thakor, P.; Nambiar, A. G.; Singh, M.; Agrawal, A. K.; Shastri, N. R.; Kumar, D. Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (1), 189.
- [25] Aitipamula, S.; Nangia, A. Polymorphism: Fundamentals and Applications. In *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012.
- [26] Pal, R.; Jelsch, C.; Malaspina, L. A.; Edwards, A. J.; Murshed, M. M.; Grabowsky, S. Syn and Anti Polymorphs of 2,6-Dimethoxy Benzoic Acid and Its Molecular and Ionic Cocrystals: Structural Analysis and Energetic Perspective. *J Mol Struct* **2020**, *1221*, 128721.
- [27] Cruz-Cabeza, A. J.; Bernstein, J. Conformational Polymorphism. *Chem Rev* **2014**, *114* (4), 2170–2191.
- [28] Bhogala, B. R.; Basavoju, S.; Nangia, A. Tape and Layer Structures in Cocrystals of Some Di- and Tricarboxylic Acids with 4,4'-Bipyridines and Isonicotinamide. From Binary to Ternary Cocrystals. *CrystEngComm* **2005**, *7*, 551–562.
- [29] Lee, E. H. A Practical Guide to Pharmaceutical Polymorph Screening & Selection. *Asian J Pharm Sci* **2014**, *9* (4), 163–175.
- [30] Lu, J.; Rohani, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Curr Med Chem* **2009**, *16* (7), 884–905.
- [31] Singhal, D.; Curatolo, W. Drug Polymorphism and Dosage Form Design: A Practical Perspective. *Adv Drug Deliv Rev* **2004**, *56* (3), 335–347.
- [32] Du, W.; Yin, Q.; Bao, Y.; Xie, C.; Hou, B.; Hao, H.; Chen, W.; Wang, J.; Gong, J. Concomitant Polymorphism of Prasugrel Hydrochloride in Reactive Crystallization. *Ind Eng Chem Res* **2013**, *52* (46), 16182–16189.
- [33] Jiang, S.; ter Horst, J. H.; Jansens, P. J. Concomitant Polymorphism of O-Aminobenzoic Acid in Antisolvent Crystallization. *Cryst Growth Des* **2008**, *8* (1), 37–43.

- [34] Singh, A.; Lee, I. S.; Kim, K.; Myerson, A. S. Crystal Growth on Self-Assembled Monolayers. *CrystEngComm* **2011**, *13* (1), 24–32.
- [35] Neumann, M. A.; van de Streek, J. How Many Ritonavir Cases Are There Still out There? *Faraday Discuss* **2018**, *211*, 441–458.
- [36] European Medicines Agency. *Public statement: Suply of Norvir Hard Capsules*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-supply-norvir-hard-capsules_en.pdf (accessed 2022-01-30).
- [37] Thorat, A. A.; Dalvi, S. v. Ultrasound-Assisted Modulation of Concomitant Polymorphism of Curcumin during Liquid Antisolvent Precipitation. *Ultrason Sonochem* **2016**, *30*, 35–43.
- [38] Sugiyama, T.; Wang, S.-F. Manipulation of Nucleation and Polymorphism by Laser Irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2022**, *52*, 100530.
- [39] Song, S.; Wang, L.; Yao, C.; Wang, Z.; Xie, G.; Tao, X. Crystallization of Sulfathiazole in Gel: Polymorph Selectivity and Cross-Nucleation. *Cryst Growth Des* **2020**, *20* (1), 9–16.
- [40] Bora, P.; Saikia, B.; Sarma, B. Oriented Crystallization on Organic Monolayers to Control Concomitant Polymorphism. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (3), 699–710.
- [41] Song, R. Q.; Cölfen, H. Additive Controlled Crystallization. *CrystEngComm* **2011**, *13* (5), 1249–1276.
- [42] Hernández Espinell, J. R.; López-Mejías, V.; Stelzer, T. Revealing Polymorphic Phase Transformations in Polymer-Based Hot Melt Extrusion Processes. *Cryst Growth Des* **2018**, *18* (4), 1995–2002.
- [43] Caridi, A.; Kulkarni, S. A.; Di Profio, G.; Curcio, E.; Ter Horst, J. H. Template-Induced Nucleation of Isonicotinamide Polymorphs. *Cryst Growth Des* **2014**, *14*, 1135–1141.
- [44] Simone, E.; Cenzato, M. v.; Nagy, Z. K. A Study on the Effect of the Polymeric Additive HPMC on Morphology and Polymorphism of Ortho-Aminobenzoic Acid Crystals. *J Cryst Growth* **2016**, *446*, 50–59.
- [45] Watson, S.; Nie, M.; Wang, L.; Stokes, K. Challenges and Developments of Self-Assembled Monolayers and Polymer Brushes as a Green Lubrication Solution for Tribological Applications. *RSC Adv* **2015**, *5* (109), 89698–89730.
- [46] Simone, E.; Steele, G.; Nagy, Z. K. Tailoring Crystal Shape and Polymorphism Using Combinations of Solvents and a Structurally Related Additive. *CrystEngComm* **2015**, *17* (48), 9370–9379.
- [47] Black, J. F. B.; Cruz-Cabeza, A. J.; Davey, R. J.; Willacy, R. D.; Yeoh, A. The Kinetic Story of Tailor-Made Additives in Polymorphic Systems: New Data and Molecular Insights for p-Aminobenzoic Acid. *Cryst Growth Des* **2018**, *18* (12), 7518–7525.
- [48] Kras, W.; Carletta, A.; Montis, R.; Sullivan, R. A.; Cruz-Cabeza, A. J. Switching Polymorph Stabilities with Impurities Provides a Thermodynamic Route to Benzamide Form III. *Commun Chem* **2021**, *4* (1), 38.
- [49] Abdin, A. Y.; Yeboah, P.; Jacob, C. Chemical Impurities: An Epistemological Riddle with Serious Side Effects. *Int J Environ Res Public Health* **2020**, *17* (3), 1030.

- [50] Sinko, P. J. Pharmaceutical Polymers. In *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; Troy, D. B., Ed.; Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2016; pp 508–514.
- [51] Telford, R.; Seaton, C. C.; Clout, A.; Buanz, A.; Gaisford, S.; Williams, G. R.; Prior, T. J.; Okoye, C. H.; Munshi, T.; Scowen, I. J. Stabilisation of Metastable Polymorphs: The Case of Paracetamol Form III. *Chemical Communications* **2016**, 52 (81), 12028–12031.
- [52] Bērziņš, A.; Trimdale-Deksne, A.; Belyakov, S.; ter Horst, J. H. Switching Nitrofurantoin Polymorphic Outcome in Solvent-Mediated Phase Transformation and Crystallization Using Solvent and Additives. *Cryst Growth Des* **2023**, 23 (8), 5469–5476.
- [53] Poon, G. G.; Seritan, S.; Peters, B. A Design Equation for Low Dosage Additives That Accelerate Nucleation. *Faraday Discuss* **2015**, 179, 329–341.
- [54] Urwin, S. J.; Yerdelen, S.; Houson, I.; ter Horst, J. H. Impact of Impurities on Crystallization and Product Quality: A Case Study with Paracetamol. *Crystals (Basel)* **2021**, 11 (11), 1344.
- [55] Parambil, J. v.; Poornachary, S. K.; Heng, J. Y. Y.; Tan, R. B. H. Template-Induced Nucleation for Controlling Crystal Polymorphism: From Molecular Mechanisms to Applications in Pharmaceutical Processing. *CrystEngComm* **2019**, 21 (28), 4122–4135.
- [56] Maranas, C. D.; Floudas, C. A. Global Minimum Potential Energy Conformations of Small Molecules. *Journal of Global Optimization* **1994**, 4 (2), 135–170.
- [57] Giannozzi, P.; Baroni, S.; Bonini, N.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Chiarotti, G. L.; Cococcioni, M.; Dabo, I.; Dal Corso, A.; de Gironcoli, S.; Fabris, S.; Fratesi, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Gougoussis, C.; Kokalj, A.; Lazzeri, M.; Martin-Samos, L.; Marzari, N.; Mauri, F.; Mazzarello, R.; Paolini, S.; Pasquarello, A.; Paulatto, L.; Sbraccia, C.; Scandolo, S.; Sclauzero, G.; Seitsonen, A. P.; Smogunov, A.; Umari, P.; Wentzcovitch, R. M. QUANTUM ESPRESSO: A Modular and Open-Source Software Project for Quantum Simulations of Materials. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2009**, 21 (39), 395502.
- [58] Giannozzi, P.; Andreussi, O.; Brumme, T.; Bunau, O.; Buongiorno Nardelli, M.; Calandra, M.; Car, R.; Cavazzoni, C.; Ceresoli, D.; Cococcioni, M.; Colonna, N.; Carnimeo, I.; Dal Corso, A.; De Gironcoli, S.; Delugas, P.; Distasio, R. A.; Ferretti, A.; Floris, A.; Fratesi, G.; Fugallo, G.; Gebauer, R.; Gerstmann, U.; Giustino, F.; Gorni, T.; Jia, J.; Kawamura, M.; Ko, H. Y.; Kokalj, A.; Küçükbenli, E.; Lazzeri, M.; Marsili, M.; Marzari, N.; Mauri, F.; Nguyen, N. L.; Nguyen, H. V.; Otero-De-La-Roza, A.; Paulatto, L.; Poncé, S.; Rocca, D.; Sabatini, R.; Santra, B.; Schlipf, M.; Seitsonen, A. P.; Smogunov, A.; Timrov, I.; Thonhauser, T.; Umari, P.; Vast, N.; Wu, X.; Baroni, S. Advanced Capabilities for Materials Modelling with Quantum ESPRESSO. *Journal of Physics Condensed Matter* **2017**, 29 (46).
- [59] Lund, A. M.; Orendt, A. M.; Pagola, G. I.; Ferraro, M. B.; Facelli, J. C. Optimization of Crystal Structures of Archetypical Pharmaceutical Compounds: A Plane-Wave DFT-D Study Using Quantum Espresso. *Cryst Growth Des* **2013**, 13 (5), 2181–2189.

- [60] Gavezzotti, A. Efficient Computer Modeling of Organic Materials. The Atom-Atom, Coulomb-London-Pauli (AA-CLP) Model for Intermolecular Electrostatic Polarization, Dispersion and Repulsion Energies. *New Journal of Chemistry* **2011**, 35 (7), 1360.
- [61] Thomas, S. P.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Accurate Lattice Energies for Molecular Crystals from Experimental Crystal Structures. *J Chem Theory Comput* **2018**, 14 (3), 1614-1623.
- [62] Gavezzotti, A. Calculation of Lattice Energies of Organic Crystals: The PIXEL Integration Method in Comparison with More Traditional Methods. *Z Kristallogr Cryst Mater* **2005**, 220 (5-6), 499-510.
- [63] Cutini, M.; Civalleri, B.; Corno, M.; Orlando, R.; Brandenburg, J. G.; Maschio, L.; Ugliengo, P. Assessment of Different Quantum Mechanical Methods for the Prediction of Structure and Cohesive Energy of Molecular Crystals. *J Chem Theory Comput* **2016**, 12 (7), 3340-3352.
- [64] Nyman, J.; Day, G. M. Static and Lattice Vibrational Energy Differences between Polymorphs. *CrystEngComm* **2015**, 17 (28), 5154-5165.
- [65] Turner, M. J.; Thomas, S. P.; Shi, M. W.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Energy Frameworks: Insights into Interaction Anisotropy and the Mechanical Properties of Molecular Crystals. *Chemical Communications* **2015**, 51 (18), 3735-3738.
- [66] Spackman, M. A.; Byrom, P. G. A Novel Definition of a Molecule in a Crystal. *Chem Phys Lett* **1997**, 267 (3-4), 215-220.
- [67] Spackman, P. R.; Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. CrystalExplorer : A Program for Hirshfeld Surface Analysis, Visualization and Quantitative Analysis of Molecular Crystals. *J Appl Crystallogr* **2021**, 54 (3), 1006-1011.
- [68] Wood, P. A.; Olsson, T. S. G.; Cole, J. C.; Cottrell, S. J.; Feeder, N.; Galek, P. T. A.; Groom, C. R.; Pidcock, E. Evaluation of Molecular Crystal Structures Using Full Interaction Maps. *CrystEngComm* **2013**, 15 (1), 65-72.
- [69] Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, J. Facts and Fictions about Polymorphism. *Chem Soc Rev* **2015**, 44 (23), 8619-8635.
- [70] Taylor, R.; Wood, P. A. A Million Crystal Structures: The Whole Is Greater than the Sum of Its Parts. *Chem Rev* **2019**, 119 (16), 9427-9477.
- [71] Chadwick, K.; Chen, J.; Santiso, E. E.; Trout, B. L. Molecular Modeling Applications in Crystallization. In *Handbook of Industrial Crystallization*; Cambridge University Press, 2019; pp 136-171.
- [72] Bryan, R. F.; White, D. H. 2,6-Dimethoxybenzoic Acid. *Acta Crystallogr B* **1982**, 38 (3), 1014-1016.
- [73] Portalone, G. A New Polymorph of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **2011**, 67 (12).
- [74] Portalone, G. Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of a Third Polymorph of 2,6-Dimethoxybenzoic Acid. *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun* **2020**, 76 (12), 1823-1826.
- [75] Portalone, G. Redetermination of 2,6-Dimethoxy-Benzoic Acid. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **2009**, 65 (2).

- [76] Cyrański, M. K.; Klimentowska, P.; Rydzewska, A.; Serwatowski, J.; Sporyński, A.; Stępień, D. K. Towards a Monomeric Structure of Phenylboronic Acid: The Influence of Ortho-Alkoxy Substituents on the Crystal Structure. *CrystEngComm* **2012**, *14* (19), 6282–6294.
- [77] Li, J.; Bourne, S. A.; Caira, M. R. New Polymorphs of Isonicotinamide and Nicotinamide. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (5), 1530–1532.
- [78] Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A.; Nieuwenhuyzen, M. Do Polymorphic Compounds Make Good Cocrystallizing Agents? A Structural Case Study That Demonstrates the Importance of Synthron Flexibility. *Cryst Growth Des* **2003**, *3* (2), 159–165.
- [79] Eccles, K. S.; Deasy, R. E.; Fábíán, L.; Braun, D. E.; Maguire, A. R.; Lawrence, S. E. Expanding the Crystal Landscape of Isonicotinamide: Concomitant Polymorphism and Co-Crystallisation. *CrystEngComm* **2011**, *13* (23), 6923–6925.
- [80] Vicatos, A. I.; Caira, M. R. A New Polymorph of the Common Cofomer Isonicotinamide. *CrystEngComm* **2019**, *21* (5), 843–849.
- [81] Báthori, N. B.; Lemmerer, A.; Venter, G. A.; Bourne, S. A.; Caira, M. R. Pharmaceutical Co-Crystals with Isonicotinamide-Vitamin B3, Clofibrilic Acid, and Diclofenac-and Two Isonicotinamide Hydrates. *Cryst Growth Des* **2011**, *11* (1), 75–87.
- [82] Oswald, I. D. H. Rationalisation and Design of Hydrogen Bonding Patterns in Co-Crystals and Polymorphs, University of Edinburgh, 2004. <http://hdl.handle.net/1842/15564>.
- [83] Oswald, I. D. H.; Motherwell, W. D. S.; Parsons, S. A 1:2 Co-Crystal of Isonicotinamide and Propionic Acid. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **2004**, *60* (12), o2380–o2383.
- [84] Oswald, I. D. H.; Motherwell, W. D. S.; Parsons, S. Isonicotinamide – Formamide (1/1). *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* **2005**, *61* (10), 3161–3163.
- [85] Fellah, N.; Zhang, C. J.; Chen, C.; Hu, C. T.; Kahr, B.; Ward, M. D.; Shtukenberg, A. G. Highly Polymorphous Nicotinamide and Isonicotinamide: Solution versus Melt Crystallization. *Cryst Growth Des* **2021**, *21* (8), 4713–4724.
- [86] Ostwald, W. Studien Über Die Bildung Und Umwandlung Fester Körper. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1897**, *22U* (1), 289–330.
- [87] Lin, J.; Shi, P.; Wang, Y.; Wang, L.; Ma, Y.; Liu, F.; Wu, S.; Gong, J. Template Design Based on Molecular and Crystal Structure Similarity to Regulate Conformational Polymorphism Nucleation: The Case of α,ω -Alkanedicarboxylic Acids. *IUCr* **2021**, *8* (5), 814–822.
- [88] Wu, H.; Wang, J.; Liu, Q.; Zong, S.; Tian, B.; Huang, X.; Wang, T.; Yin, Q.; Hao, H. Influences and the Mechanism of Additives on Intensifying Nucleation and Growth of P-Methylacetanilide. *Cryst Growth Des* **2020**, *20* (2), 973–983.
- [89] Kulkarni, S. A.; Meekes, H.; ter Horst, J. H. Polymorphism Control through a Single Nucleation Event. *Cryst Growth Des* **2014**, *14*, 1493–1499.
- [90] Takahashi, T.; Endo, S.; Nagayama, K. Stabilization of Protein Crystals by Electrostatic Interactions as Revealed by a Numerical Approach. *J Mol Biol* **1993**, *234* (2), 421–432.
- [91] Takahashi, T. Significant Role of Electrostatic Interactions for Stabilization of Protein Assemblies. *Adv Biophys* **1997**, *34* (5), 41–54.

- [92] Wang, C.; Rosbottom, I.; Turner, T. D.; Laing, S.; Maloney, A. G. P.; Sheikh, A. Y.; Docherty, R.; Yin, Q.; Roberts, K. J. Molecular, Solid-State and Surface Structures of the Conformational Polymorphic Forms of Ritonavir in Relation to Their Physicochemical Properties. *Pharm Res* **2021**, 38 (6), 971–990.