Физико-химический анализ в химии твердого тела и материаловедении

Огиенко Андрей Геннадьевич
к.х.н., с.н.с. ИНХ СО РАН

e-mail: andreyogienko@gmail.com
тел. +7 953 77 28 406

Лекция №8

Смешанные кристаллы, гидраты, сольваты. II. Определение оптимальных условий кристаллизации.

Смешанные кристаллы
Определение

«Одиночный кристалл, состоящий из нескольких сортов атомов и молекул, не отличающийся по внешнему виду от кристалла вещества, состоящего из одного сорта атомов и молекул»

*А.И. Китайгородский Смешанные кристаллы. М.: Наука, 1983

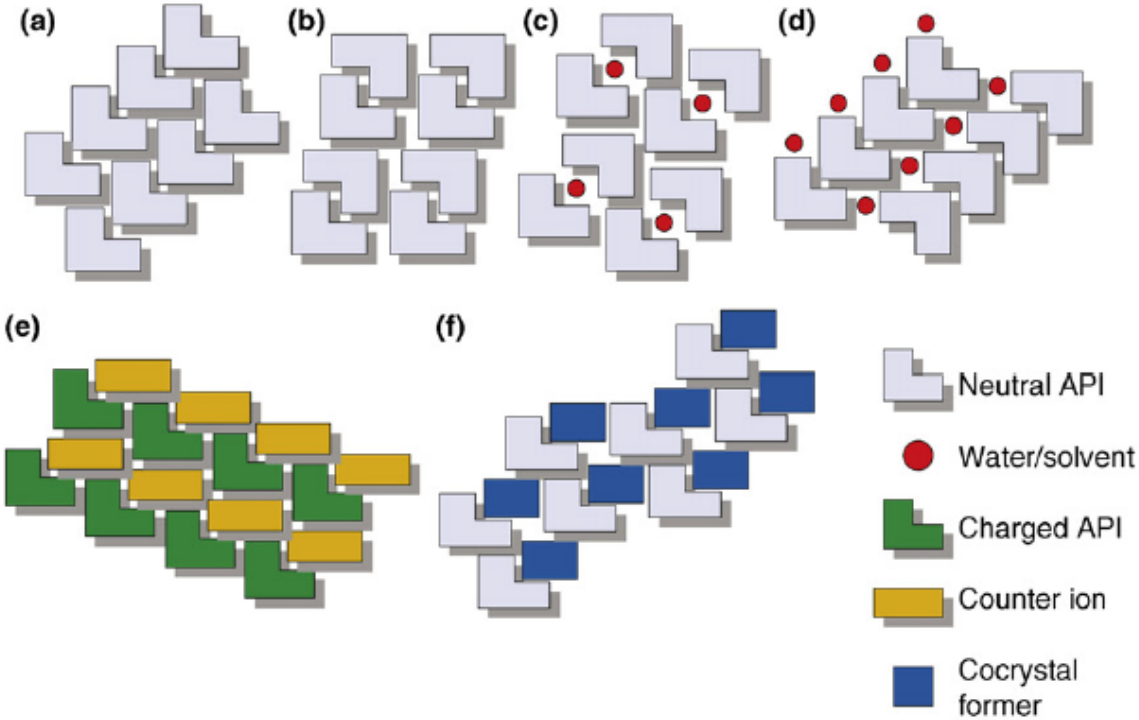
Table 1. Definitions of a Cocrystal

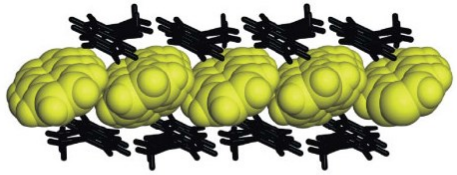
author	definition of a cocrystal
Stahly, G. P.	"a molecular complex that contains two or more different molecules in the same crystal lattice"
Nangia, A.	"multi-component solid-state assemblies of two or more compounds held together by any type or combination of intermolecular interactions"
Childs, S. L.	"crystalline material made up of two or more components, usually in a stoichiometric ratio, each component being an atom, ionic compound, or molecule"
Aakeröy, C. B.	"compounds constructed from discrete neutral molecular species...all solids containing ions, including complex transition-metal ions, are excluded" "made from reactants that are solids at ambient conditions" "structurally homogeneous crystalline material that contains two or more neutral building blocks that are present in definite stoichiometric amounts"
Bond, A.	"synonym for multi-component molecular crystal"
Jones, W.	"a crystalline complex of two or more neutral molecular constituents bound together in the crystal lattice through noncovalent interactions, often including hydrogen bonding"
Zaworotko, M. J.	"are formed between a molecular or ionic API and a co-crystal former that is a solid under ambient conditions"

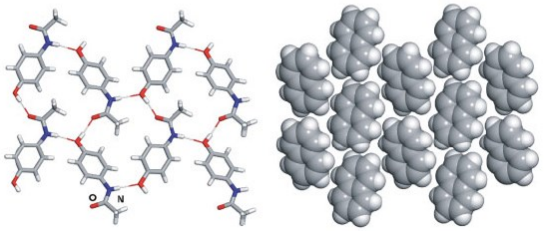
* Schultheiss N., Newman A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. Cryst. Growth. Des. 2009, 9(6), 2950-2967.

Смешанные кристаллы

Определение







Диапазон кристаллических форм, которые возможны для API:
(a) чистый API; (b) полиморфная модификация чистого API; (c) клатратный гидрат / сольват API; (d) гидрат / сольват API; (e) соль API; (f) фармацевтический смешанный кристалл.
Однако: соли и смешанные кристаллы могут также образовывать гидраты, сольваты и полиморфные модификации.

* Shan N.; Zaworotko M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. Drug Discovery Today 2008, 13, 440-446.
* Karki S., Friscic T., Fabian L., Laity P.R., Day G.M., Jones W. Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: New Compressible Forms of Paracetamol. Adv. Mater. 2009, 21(38-39), 3905-3909.

Смешанные кристаллы

Преимущества

1. Кристаллическая форма более предпочтительна в условиях промышленного производства вследствие: более стабильна, лучшая воспроизводимость условий получения, простота очистки и предохранения от загрязнений по сравнению с аморфными формами и твердыми растворами.

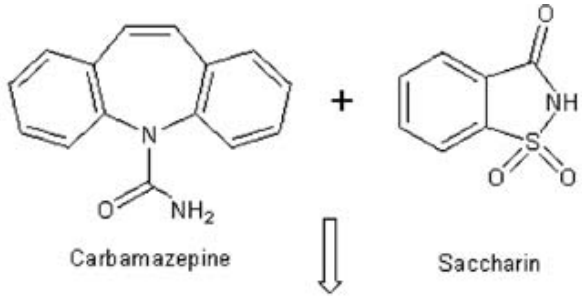
2. Физико-химические характеристики (стабильность = *f* (Т, влажность); растворимость; прессуемость и т.д.) определяется в значительной степени кристаллической формой.

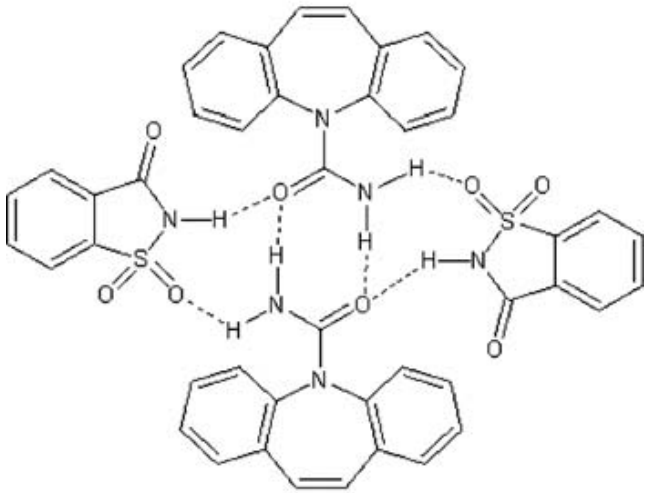
3. Растворимость, как и скорость растворения (различных кристаллических форм АФИ: полиморфная модификация, соль, смешанный кристалл, гидрат) оказывает значительное влияние на биодоступность.

4. Возможность обойти «чужой» патент…

Смешанные кристаллы

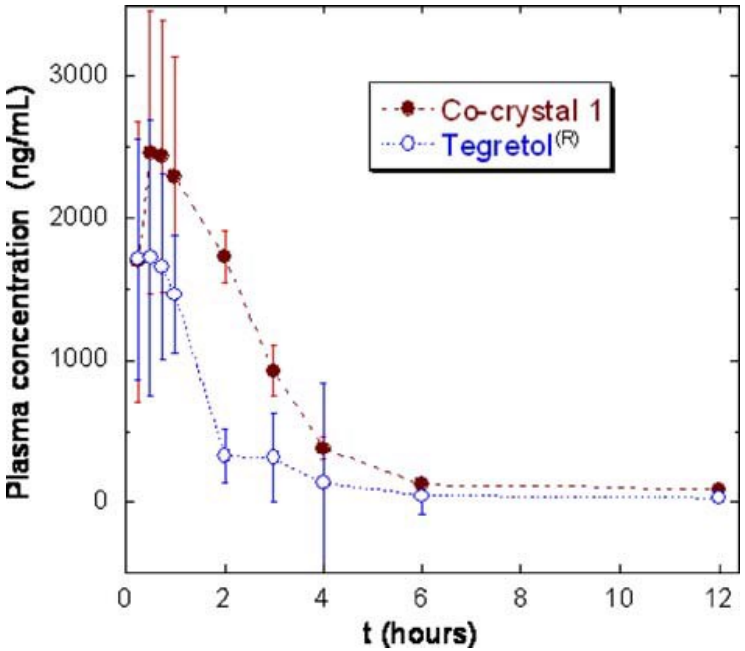
Преимущества





1:1 Carbamazepine:saccharin co-crystal (**1**)

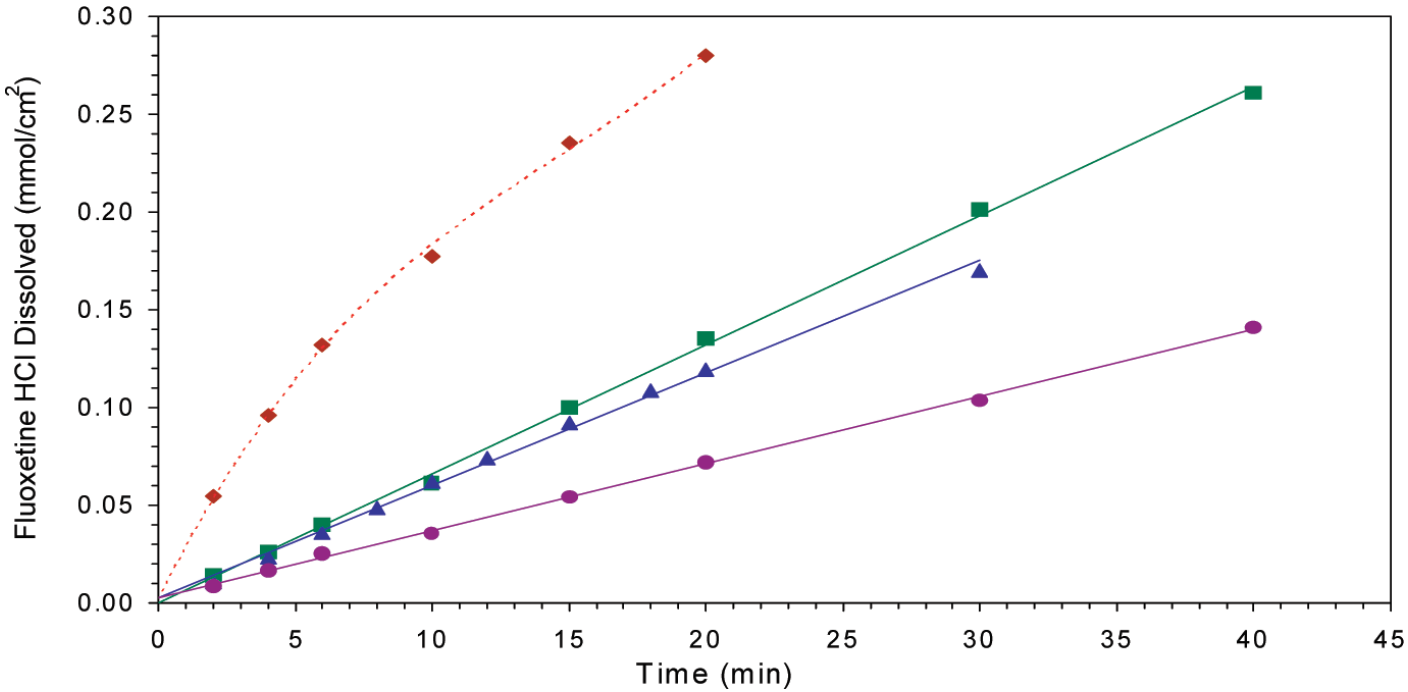
Противоэпилептический препарат



* Hickey, M.B. et al. Performance comparison of a cocrystal of carbamazepine with marketed product. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007. 67, 112–119.

Смешанные кристаллы

Преимущества



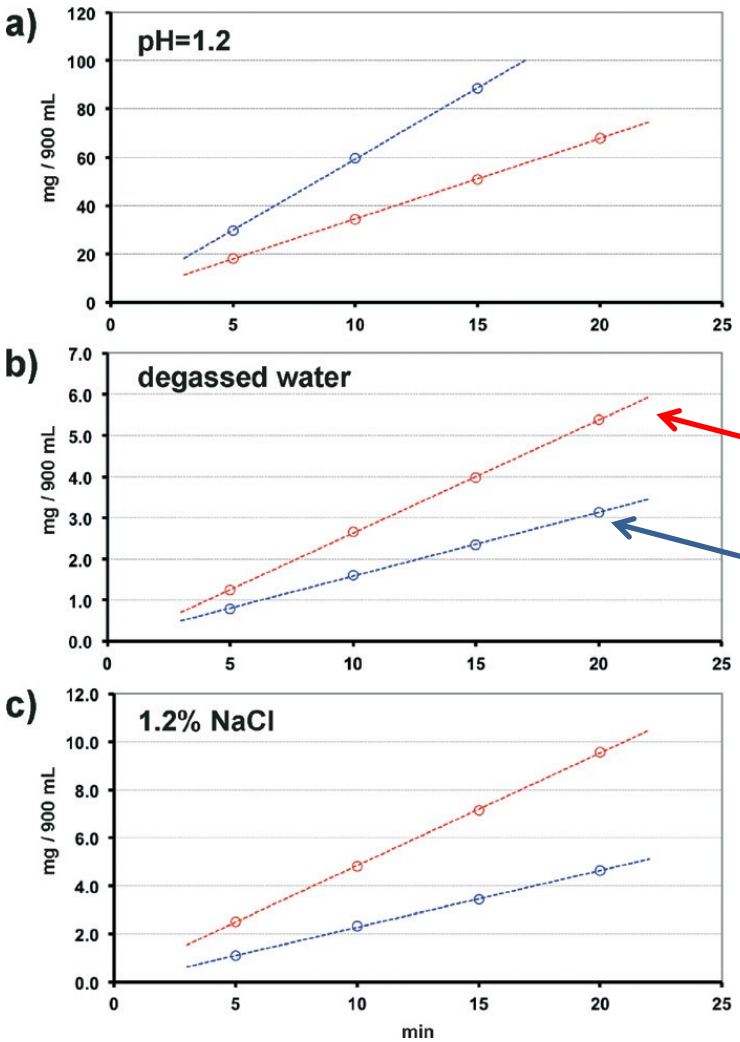
Антидепрессант

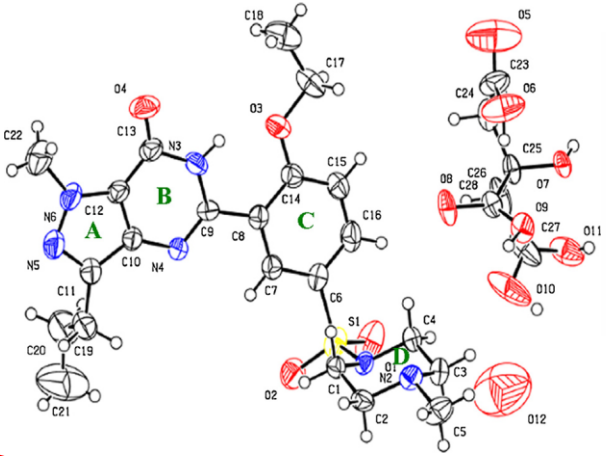
(◆) fluoxetine HCl/succunic acid cocrystal; (■) fluoxetine HCl;
(▲) fluoxetine HCl/fumaric acid cocrystal; (●) fluoxetine HCl/benzoic acid cocrystal.

* Childs S. L., Chyall L. J., Dunlap, J. T., Smolenskaya V. N., Stahly B. C., Stahly G. P. Example: API · HCl/coformer. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 13335–13342.

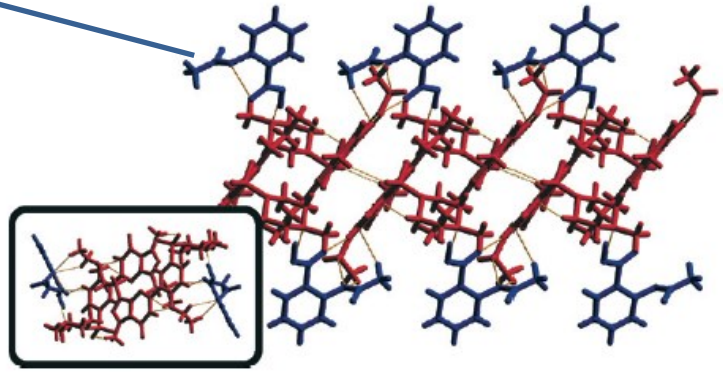
Смешанные кристаллы

Преимущества





Sil : ciric acid



Sil : acetylsalicylic acid

* Zegarac M., Leksic E., Sket P., Plavec J., Bogdanovic M.D., Bucar D.K., et al. A sildenafil cocrystal based on acetylsalicylic acid exhibits an enhanced intrinsic dissolution rate. CrystEngComm. 2014, 16(1), 32-35.

Смешанные кристаллы
Контрольный вопрос

Ограничения?

(На примере смешанного кристалла силденафила с ацетилсалициловой кислотой)

Смешанные кристаллы
Способы синтеза: ???

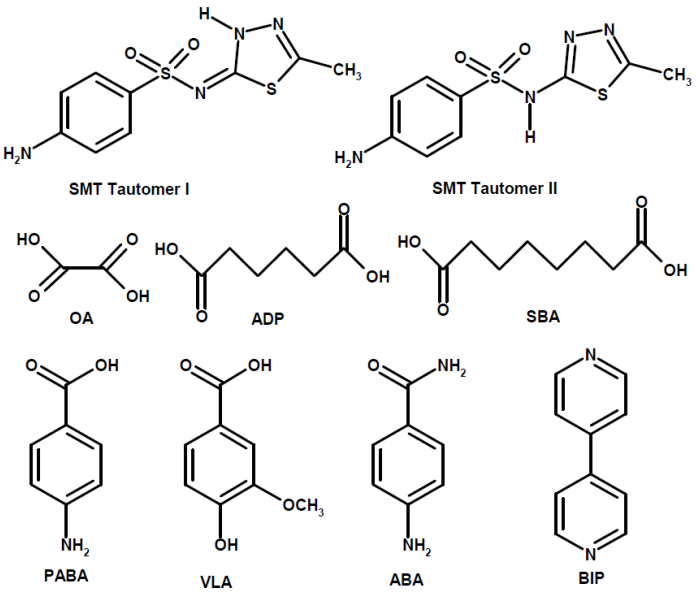


Table 1 Preparation of SMT cocrystals and salts.

Solid form	SMT(mg, mmol)	Coformer(mg, mmol)	Method, Solvent	Solvent of Crystallization
SMT-ADP	270.3, 0.1	73.0, 0.05	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	CH_3CN (40mg of cocrystal in 5 mL)
SMT-PABA	270.3, 0.1	137.1, 0.1	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	CH_3CN (40mg of cocrystal in 5mL)
SMT-VLA	270.3, 0.1	168.1, 0.1	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL))	MeOH (40mg of cocrystal in 5 mL)
SMT-ABA	270.3, 0.1	136.1, 0.1	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	Acetone (40mg of cocrystal in 5mL)
SMT-BIP	270.3, 0.1	156.1, 0.1	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	CH_3CN (40mg of cocrystal in 5 mL)
SMT-SBA	270.3, 0.1	87.0, 0.05	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	CH_3CN (40mg of cocrystal in 5 mL)
SMT-OA	270.3, 0.1	90.0, 0.1	Mortar-pestle grinding, CH_3CN (1 mL)	Acetone (40mg of cocrystal in 5 mL)

* Suresh K., Minkov V.S., Namila K.K., Derevyannikova E., Losev E., Nangia A., Boldyreva E.V. Novel Synthons in Sulfamethizole Cocrystals: Structure-Property Relations and Solubility. Cryst. Growth. Des. 2015, 15(7), 3498-3510.

Смешанные кристаллы

Способы синтеза: ???

Table 1 Full list of experimental conditions and results.

Reaction No.	Experimental conditions	Product obtained
1	Acetone, RT, stir, sc	No crystal observed
2	Acetone, RT, stir, water, aa	No crystal observed
3	Acetone, RT, stir, water, aa	No crystal observed
4	Acetonitrile, RT, stir, sc	No crystal observed
5	Acetonitrile, RT, stir, water, aa	No crystal observed
6	Benzene, RT, stir, sc	No crystal observed
7	Benzene, RT, stir, water, aa	No crystal observed
8	Dichloroethane, RT, stir, sc	No crystal observed
9	Dichloroethane, RT, stir, water, aa	No crystal observed
10	Ethyl acetate, RT, stir, sc	No crystal observed
11	Ethyl acetate, RT, stir, water, aa	No crystal observed
12	Hexane, RT, stir, sc	No crystal observed
13	Hexane, RT, stir, water, aa	No crystal observed
14/15	Isopropanol, RT, stir, sc/se	No crystal observed
16	Isopropanol, RT, stir, water, aa	No crystal observed
17/18	Toluene, RT, stir, sc/se	No crystal observed
19	Toluene, RT, stir, water, aa	No crystal observed
20/21	Ethanol, RT, stir, sc/se	Sildenafil citrate monohydrate
22	Ethanol, hot, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
23	Methanol, RT, acid, sc	Sildenafil citrate monohydrate
24	Methanol, RT, sc	Sildenafil citrate monohydrate
25/26	Methanol, RT, stir, sc/se	Sildenafil citrate monohydrate
27	Methanol:ethanol (1:1), RT, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
28	Water:ethanol (1:1), RT, sc	Sildenafil citrate monohydrate
29	Water, hot, acid, sc	Sildenafil citrate monohydrate
30	Water, hot, rf	Sildenafil citrate monohydrate
31	Water, methanol (1:1), hot, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
32	Water:ethanol (1:1), hot, sc	Sildenafil citrate monohydrate
33/34	Water:ethanol (18:7), acid, RT, sc/se	Sildenafil citrate monohydrate
35	Water:ethanol (1:1), acid, RT, sc	Sildenafil citrate monohydrate
36	Water:ethanol (1:1), base, hot, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
37	Water:ethanol (1:1), hot, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
38/39	Water:methanol (1:1), hot, stir, sc/se	Sildenafil citrate monohydrate
[a]40	Water:methanol (1:1), RT, stir, sc	Sildenafil citrate monohydrate
[a]41	Water, neutral, cold, stir, sc	Sildenafil
42/43	Water, acid, cold, sc/se	Sildenafil
44	Water, acid, RT, sc	Sildenafil
45	Water, base, RT, sc	Sildenafil
46/47	Water, neutral, cold, stir, sc/se	Sildenafil
48	Water:ethanol, cold, sc	Sildenafil
49/50	Water:methanol (1:1), cold, sc/se	Sildenafil

sc = solution crystallization process, aa = antisolvent addition process, rf = reflux process.
se = slow solvent evaporation.
[a] Crystals obtained from this reaction were used for analysis by X-ray diffractometer.

* Sawatdee S., Pakawatchai C., Nitichai K., Srichana T., Phetmung H. Why sildenafil and sildenafil citrate monohydrate crystals are not stable? Saudi Pharm. J. 2015, 23(5), 504-514.

Смешанные кристаллы
Способы синтеза: ???

A solid form of **sil:asa** was prepared via solution crystallisation. Specifically, 0.025 mol of **sil** was dissolved in 15 mL of hot 2-propanol. An equimolar amount of **asa** was dissolved in about 5 mL of acetonitrile and added to the **sil** solution. The resulting solution was refluxed and stirred for two hours, and then cooled down to 15 °C.

! A white precipitate was subsequently formed and immediately separated via vacuum filtration to be identified as the **sil** base.

! The remaining solution was left to evaporate for two days at room temperature to yield very small crystals of **sil:asa** that were barely suitable for single crystal X-ray diffraction studies.

* Zegarac M., Leksic E., Sket P., Plavec J., Bogdanovic M.D., Bucar D.K., et al. A sildenafil cocrystal based on acetylsalicylic acid exhibits an enhanced intrinsic dissolution rate. CrystEngComm. 2014, 16(1), 32-35.

Смешанные кристаллы мелоксикама

Способы синтеза: «криохимический синтез»

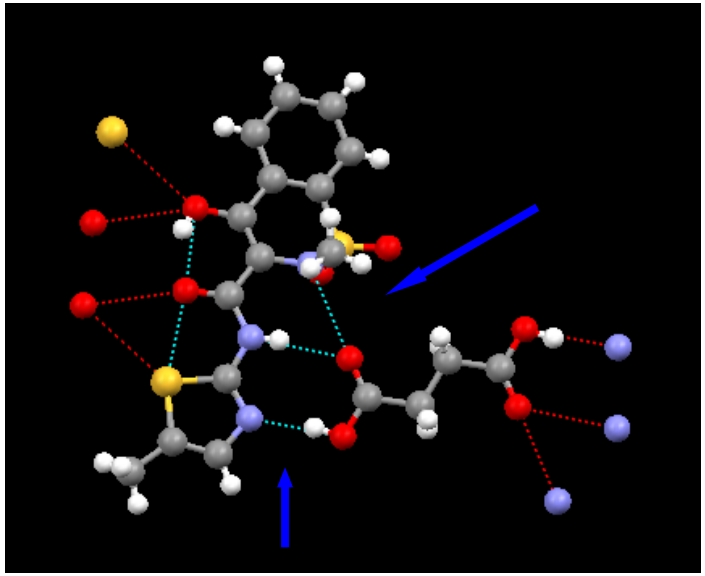
<u>Метод:</u>

а) Охлаждение раствора на лежащей в жидком азоте медной пластине

б) распыление в емкость с жидким азотом

+

Сублимационная сушка

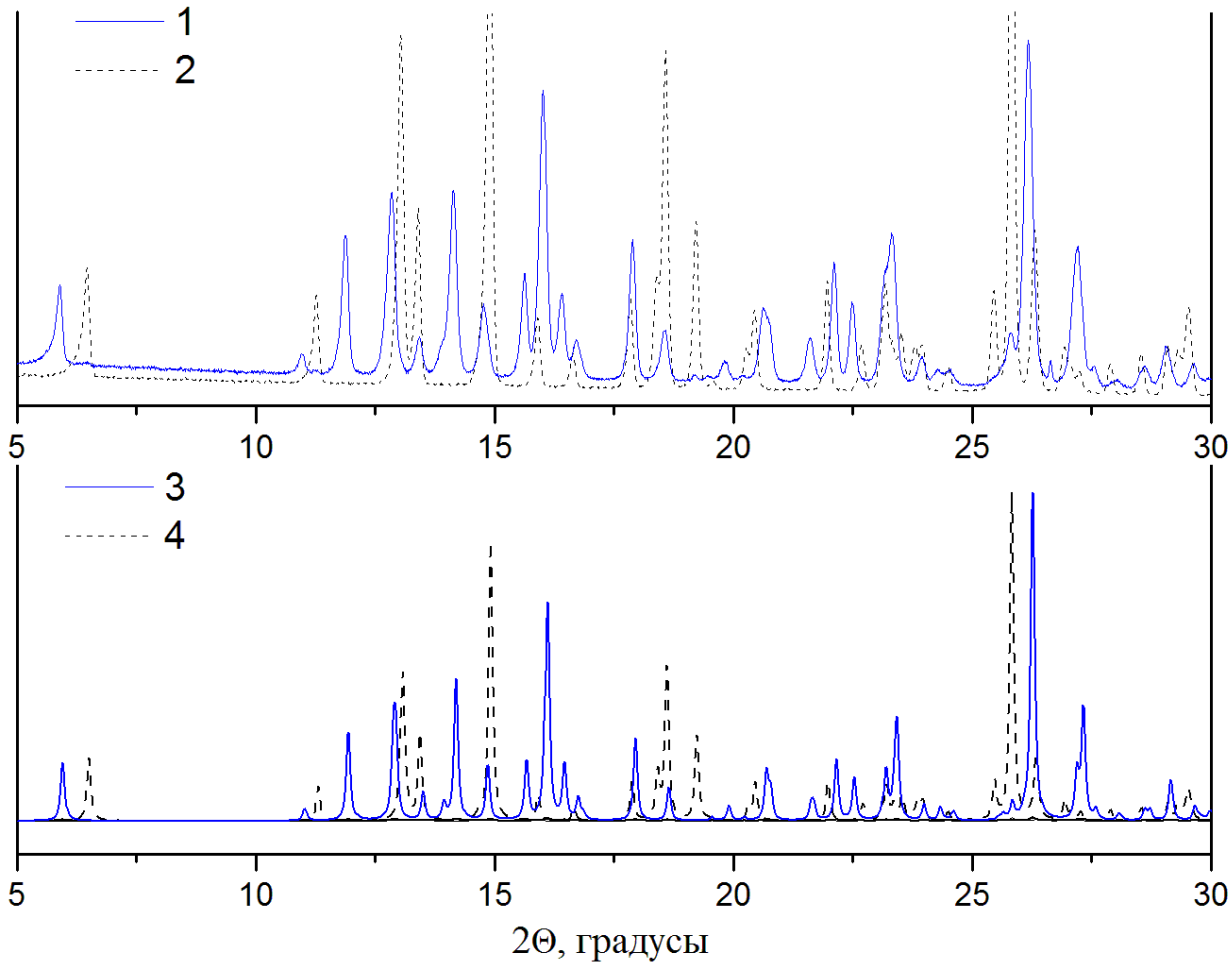


Фрагмент структуры смешанного кристалла «мелоксикам : янтарная кислота»

Образцы замороженного раствора мелоксикама и янтарной кислоты в 1,4-диоксане. «Стекло» и замершие капли после разделения.

Смешанный кристалл «мелоксикам : янтарная кислота»

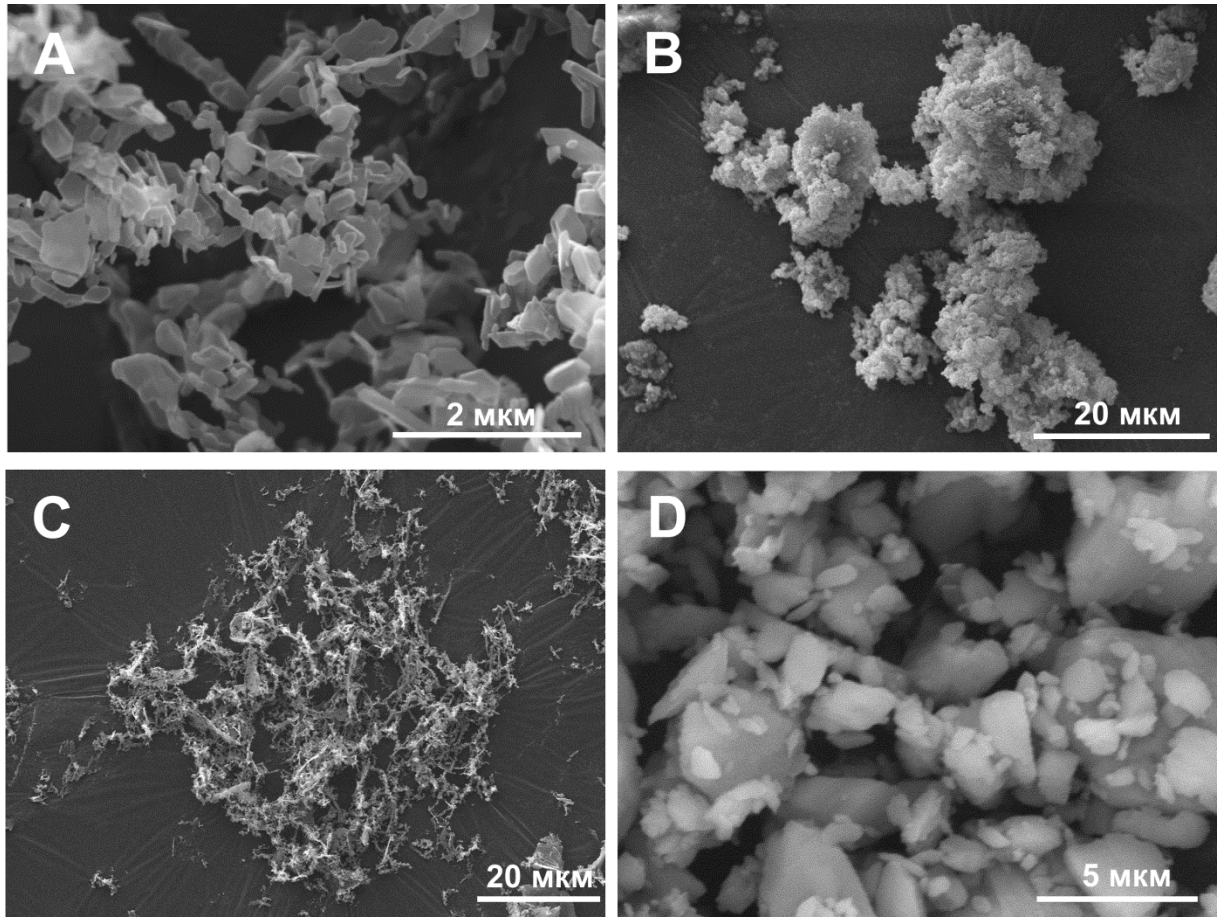
«Криохимический синтез»



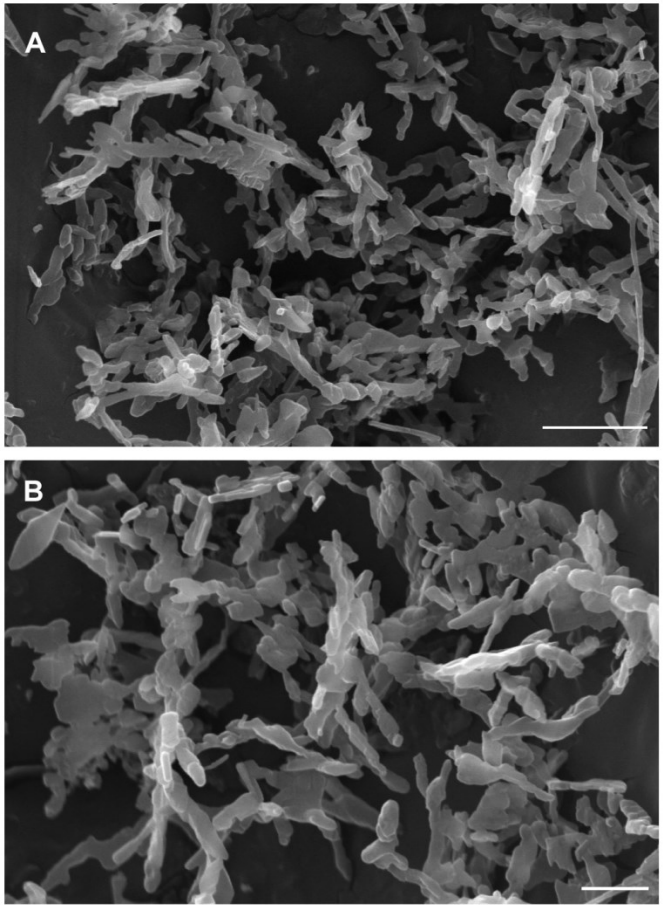
Сравнение порошковых дифрактограмм полученных образцов (1 – получен сублимационной сушкой отобранного «стекла», 2 - получен сублимационной сушкой твердой фазы, отделенной после отогрева «стекла») с теоретическими дифрактограммами, рассчитанными на основании кристаллографических данных для смешанного кристалла мелоксикама с янтарной кислотой (3) и чистого мелоксикама (4)

Смешанный кристалл «мелоксикам : янтарная кислота»

Свойства



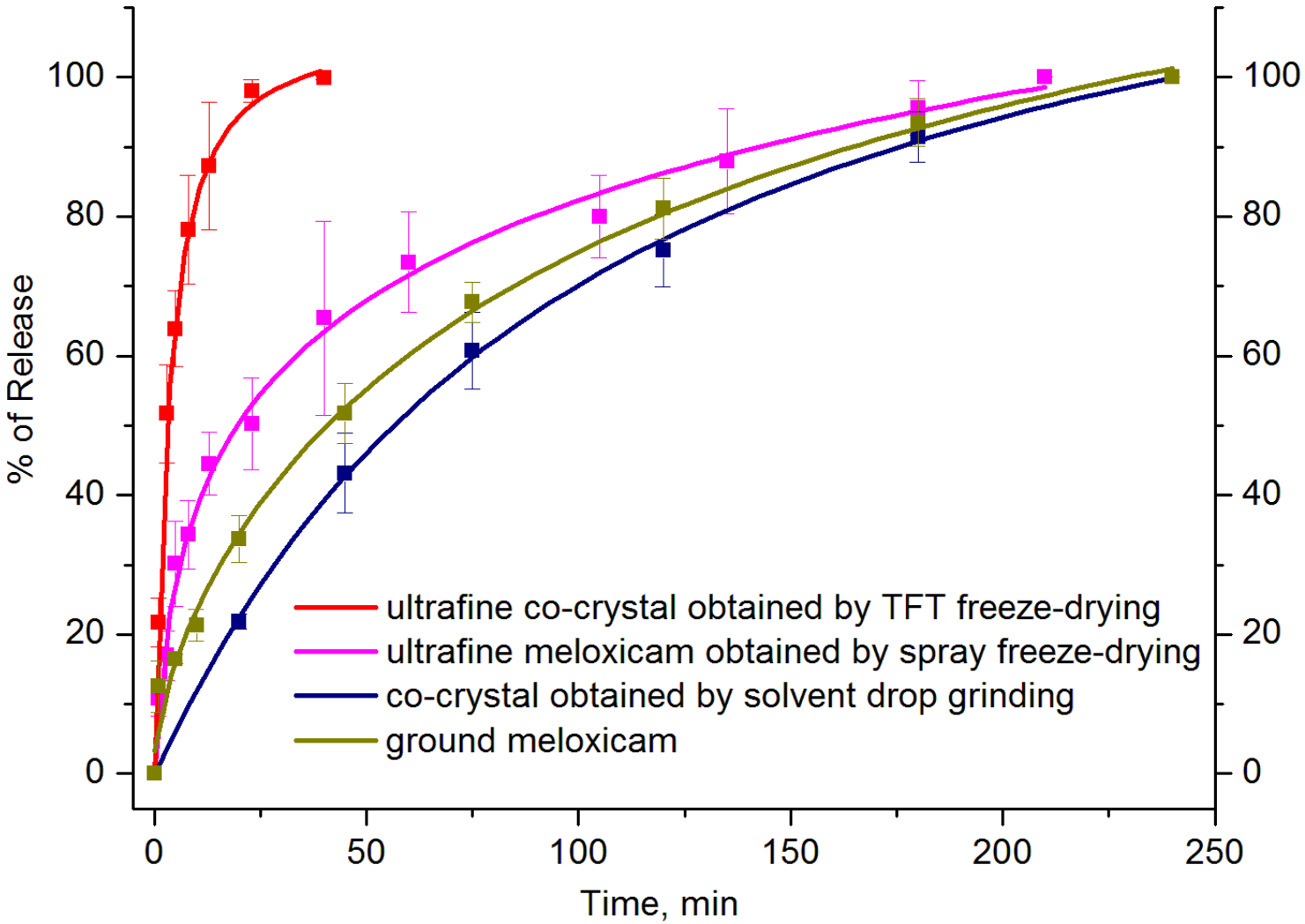
Электронные микрофотографии образцов «смешанных кристаллов» мелоксикама с янтарной кислотой, полученных методом SFD (A, C), механохимическим методом (B) и исходного мелоксикама (D).



Электронные микрофотографии образцов SFD мелоксикама. Масштабный отрезок: A – 2 мкм; B – 1 мкм.

Смешанный кристалл «мелоксикам : янтарная кислота»

Свойства

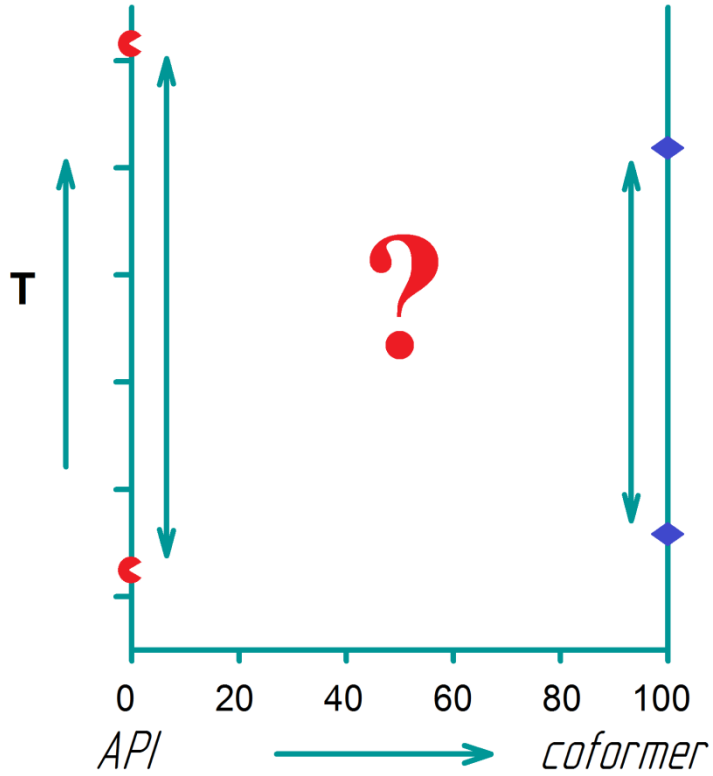


Сравнение динамики растворения образцов мелоксикама и смешанных кристаллов мелоксикама, приготовленных различными методами

Смешанные кристаллы

Способы получения:
от последовательного перебора условий и растворителей к осознанному выбору

I. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2»: что известно ?



Варианты:

1. Ничего не известно :(
2. СК образуется при сплавлении/растирании
3. СК образуется при растирании только в присутствии растворителя
4. СК образуется только в присутствии третьего компонента

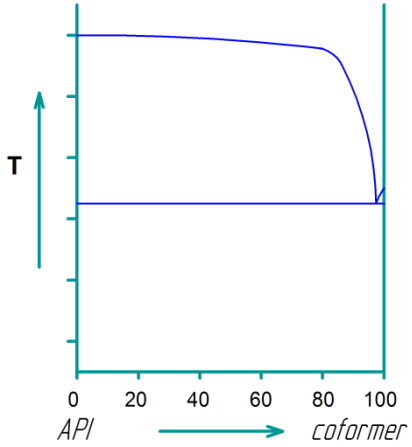
(кристаллизация (варианты); № 2 и 3 не работают)

СК образуется в присутствии третьего компонента только в экстремальных условиях (P↑; SFD/SD/TFF/SCF).

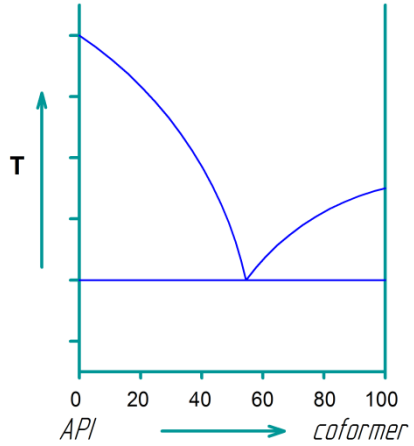
Смешанные кристаллы

I. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2»

Варианты:

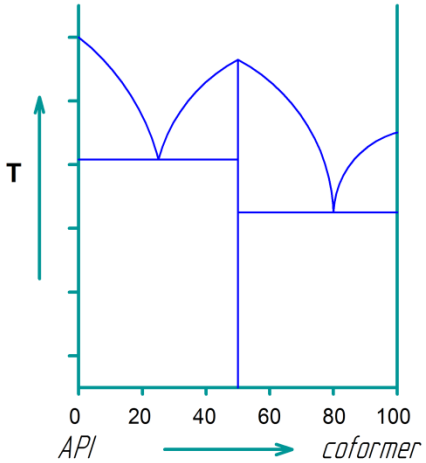


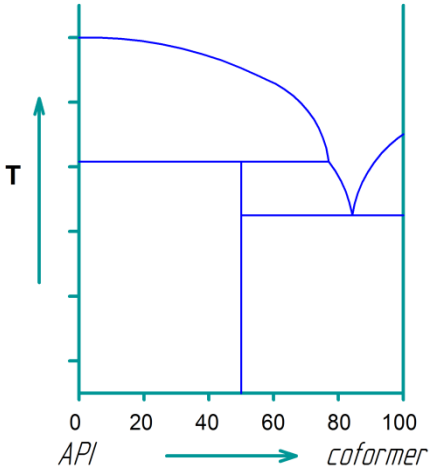
В принципе, ожидаемо…



Не сдаемся:
как вариант: ТДС

Повезло!





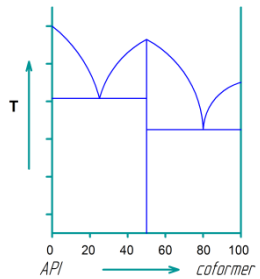
Но в данном случае повезло больше…

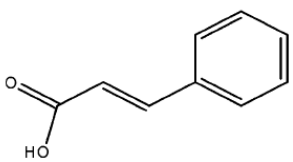
Совсем повезло…

Не совсем…

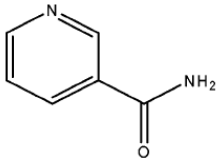
Смешанные кристаллы

I. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2»

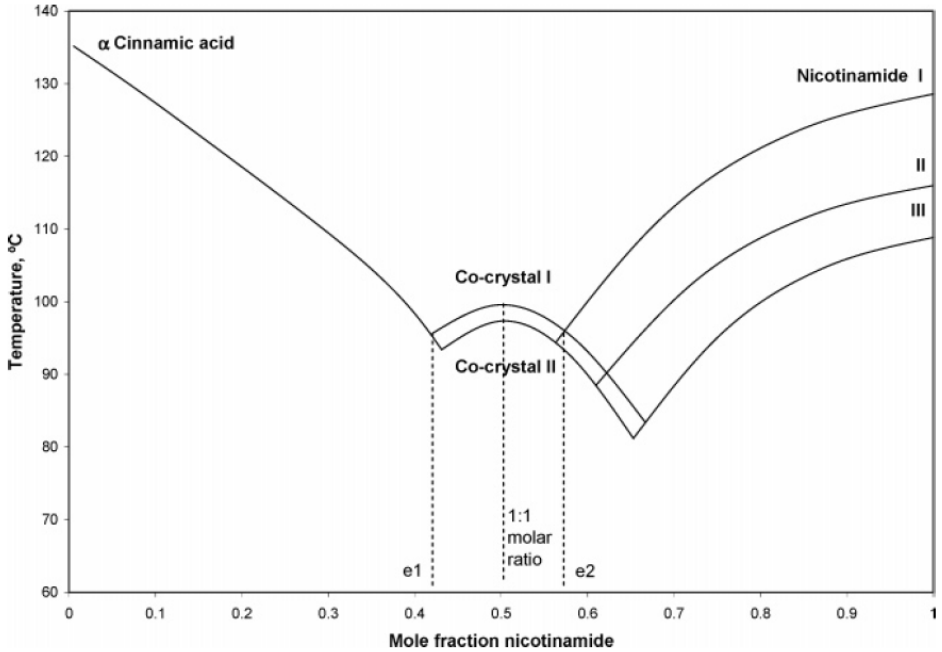




Trans-cinnamic acid (**C**)



Nicotinamide (**N**)



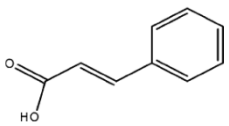
C: 2 полиморфных модификации
N: 4 полиморфных модификации
СК: 2 полиморфных модификации

* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

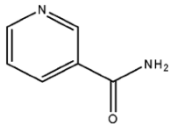
Смешанные кристаллы

Способы получения:
от последовательного перебора условий и растворителей к осознанному выбору

II. Фазовая диаграмма системы
«компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»: что известно ?



Trans-cinnamic acid (**C**)



Nicotinamide (**N**)

Занимательная статистика:

α-C + N (1:1) (метанол, суспензия, 20°C) = СК-I

α-C + N (1:1) (вода, суспензия, 20°C) = α-C

α-C + N (1:1) (метанол (0.03M/M), $T_{комн}$, испарение) = СК-I

α-C + N (1:1) (вода (0.0007M/M), $T_{комн}$, испарение) = СК-I + α-C + N

Раствор α-C + N (1:1) (вода (0.001M/M), 105°→20°C) = α-C

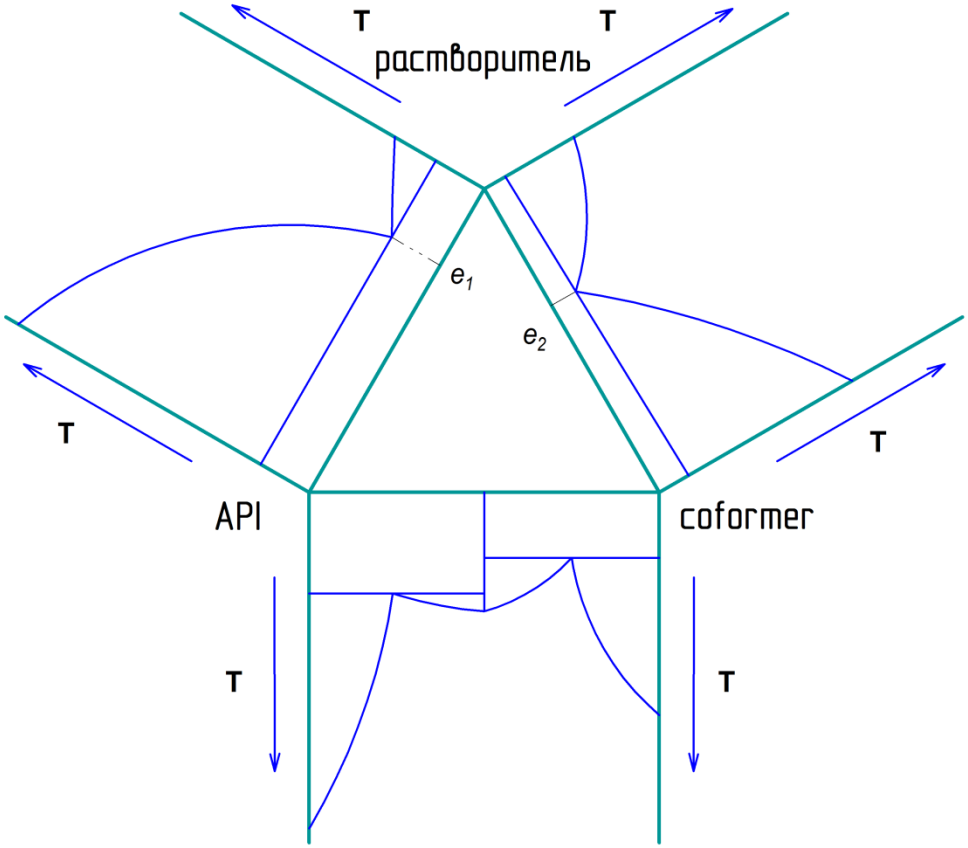
Суспезия (растирание, метанол (0.1 M/M)) = СК-I

Суспезия (растирание, вода (0.06 M/M)) = СК-I

* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

Смешанные кристаллы

II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:



Развертка фазовой диаграммы системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель» (схематично)

Хорошая растворимость:
составы e_1, e_2 → API, coformer

Плохая растворимость:
составы e_1, e_2 → растворитель

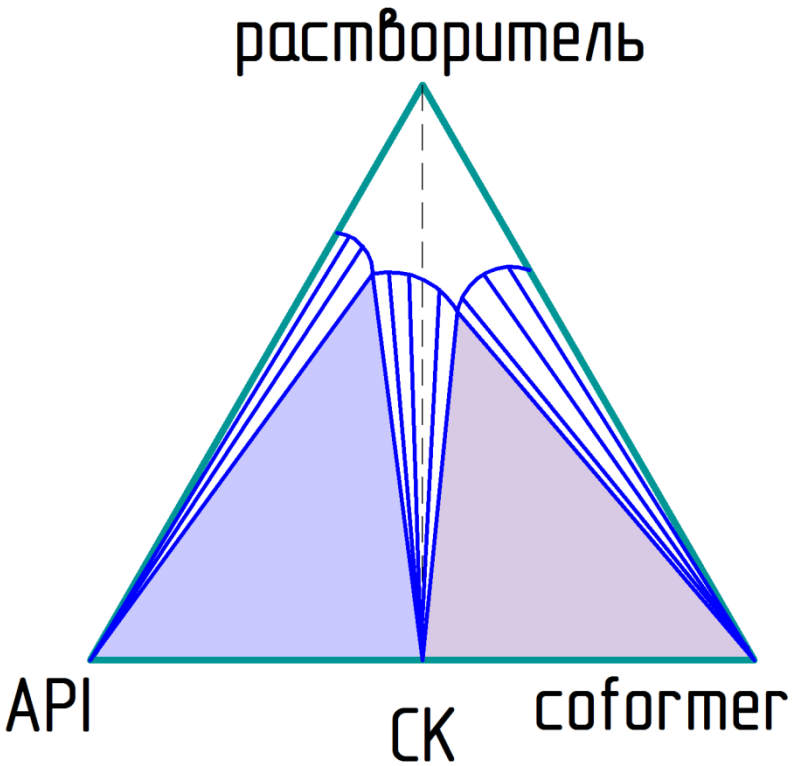
Желательно:
S(API) ≈ S(coformer)

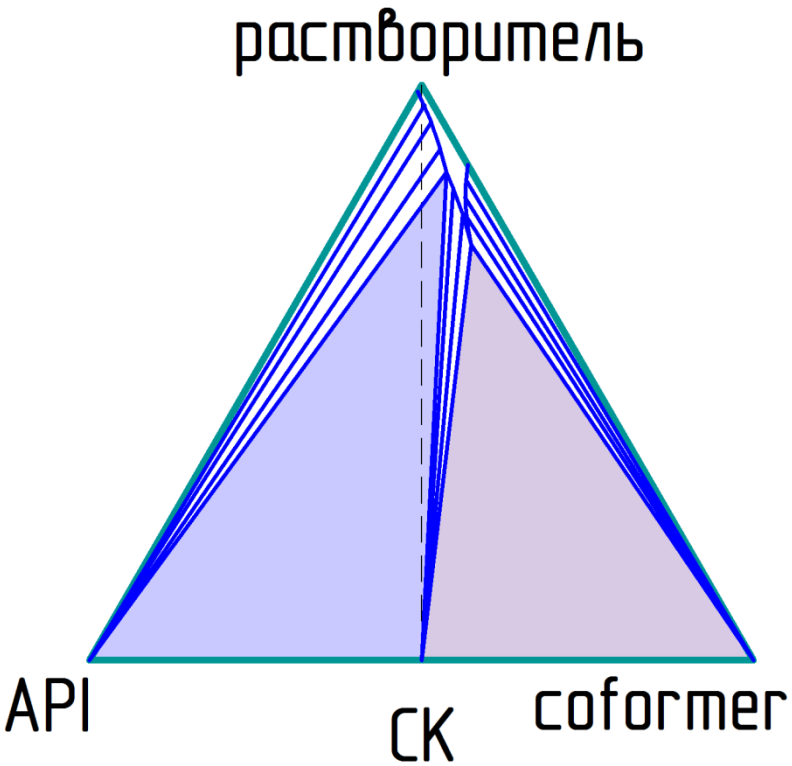
Обычно:
S(API) ≤ S(coformer)

Представляют интерес:
S = вода (среда растворения)
S = Class II, III solvent (среда синтеза)

Смешанные кристаллы

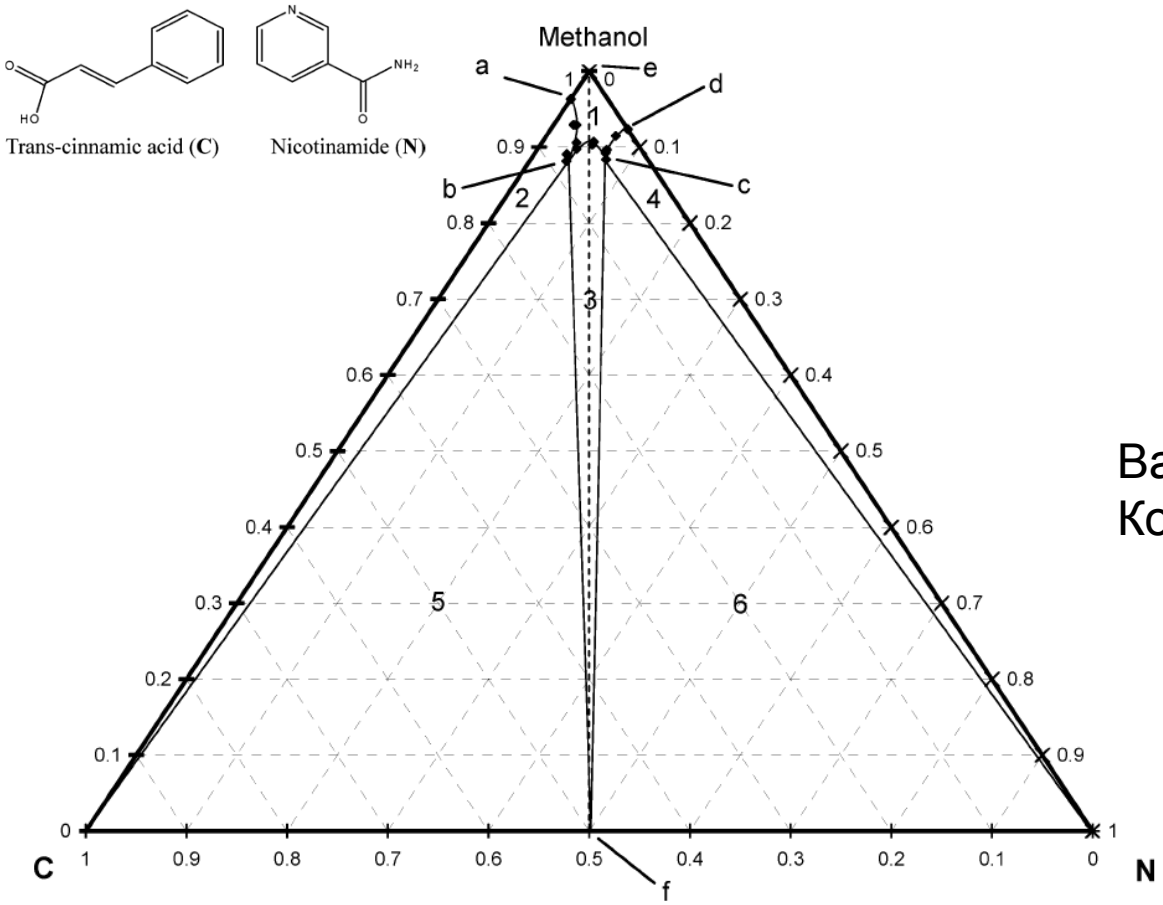
II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:

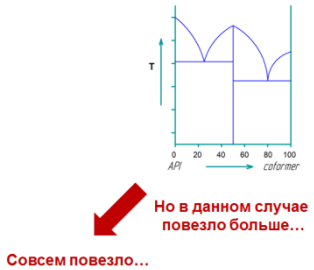




Смешанные кристаллы

II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:





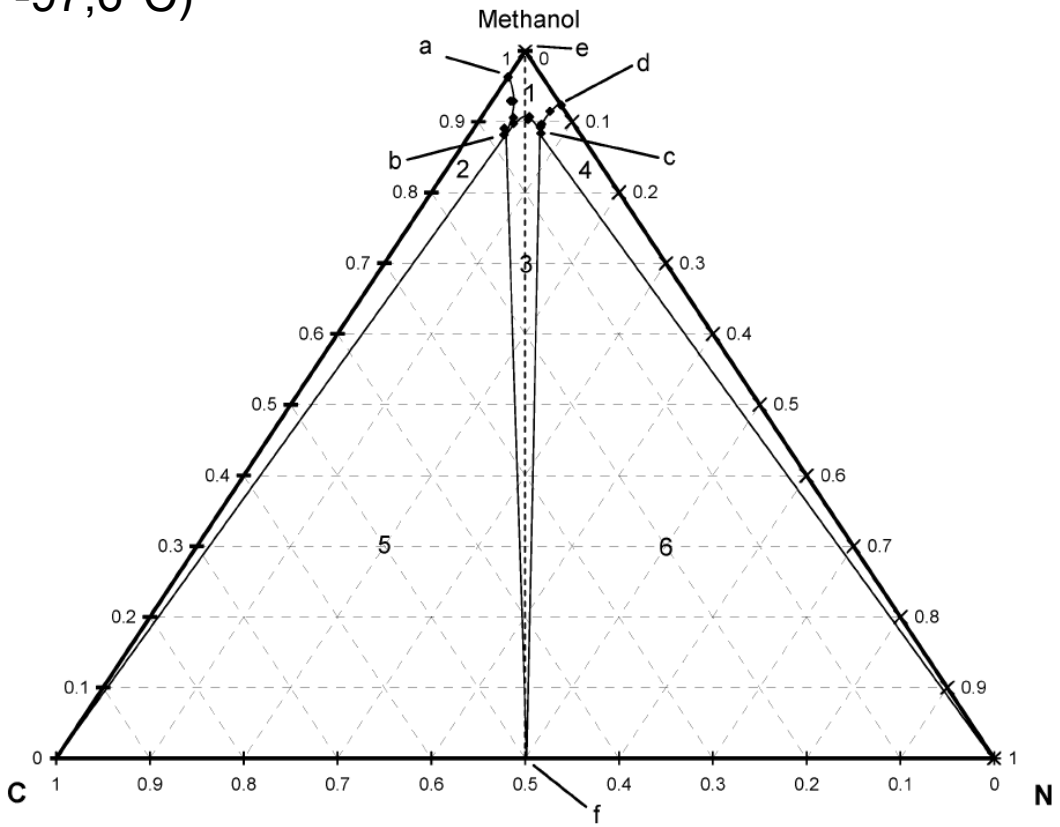
Вариант №1:
Конгруентное растворение

Изотермическое сечение при +20°C

* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

Контрольные вопросы

1. Определите одно-, двух-, трехфазные поля.
2. Что можно сказать о растворимости СК, C и N в метаноле? Ответ подтвердить расчетом с использованием лучей Скрейнемакерса.
3. Как может выглядеть изотермические сечение при -95°C и -98°C (метанол: $T_{пл}$ = -97,6°C)

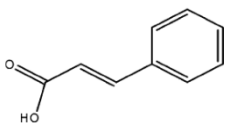


Изотермическое сечение при +20°C

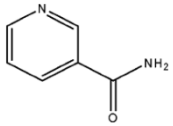
* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

Смешанные кристаллы

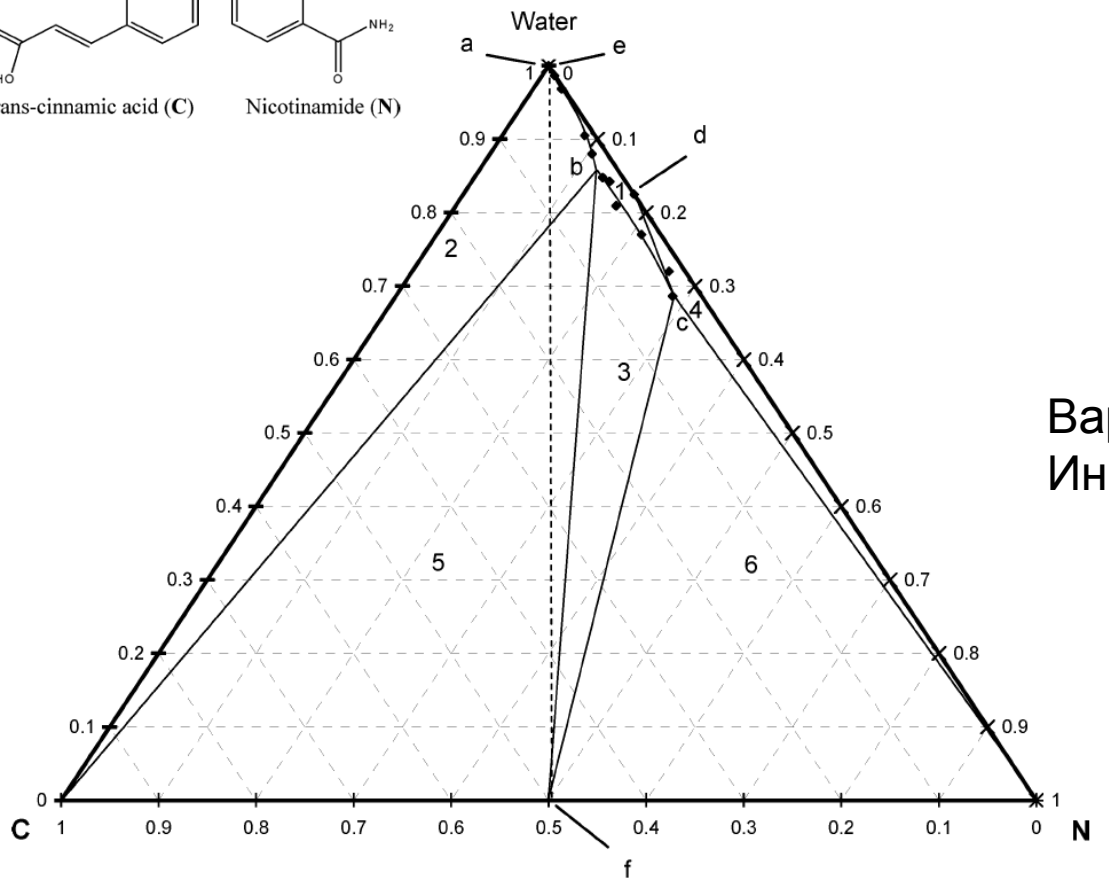
II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:

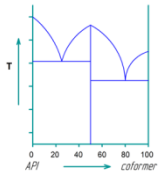


Trans-cinnamic acid (**C**)



Nicotinamide (**N**)





Но в данном случае повезло больше…

Не совсем…

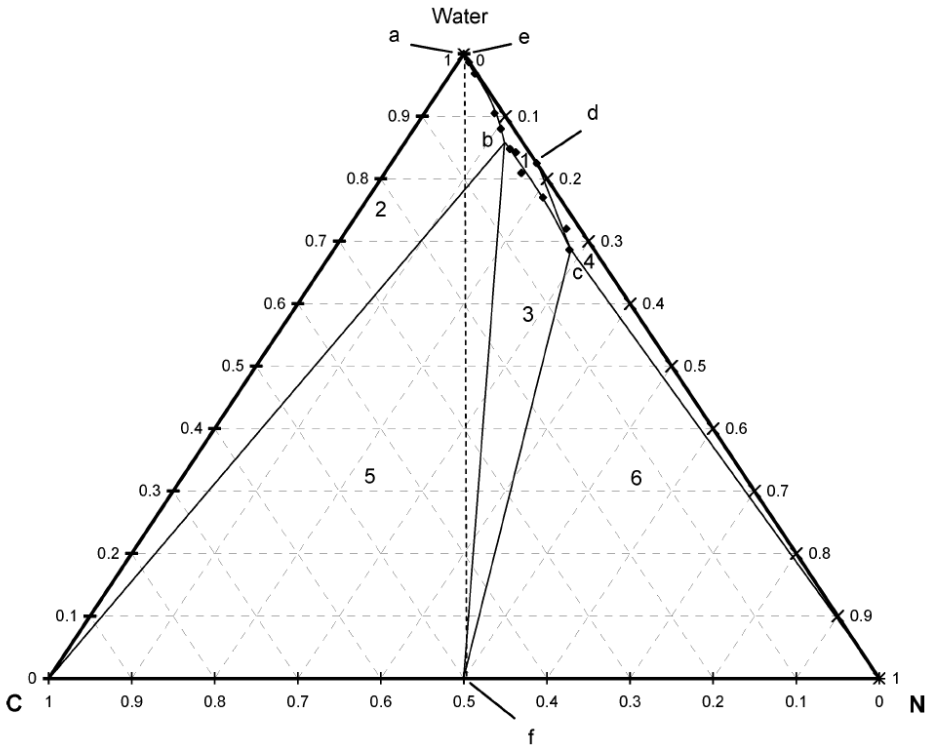
Вариант №2:
Инконгруентное растворение

Изотермическое сечение при +50°C

* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

Контрольные вопросы

1. Определите одно-, двух-, трехфазные поля.
2. Что можно сказать о растворимости СК, C и N в воде? Ответ подтвердить расчетом с использованием лучей Скрейнемакерса.
3. Как может выглядеть изотермические сечение при +20°C. А смысл? :)
4. Что произошло? В чем причина?

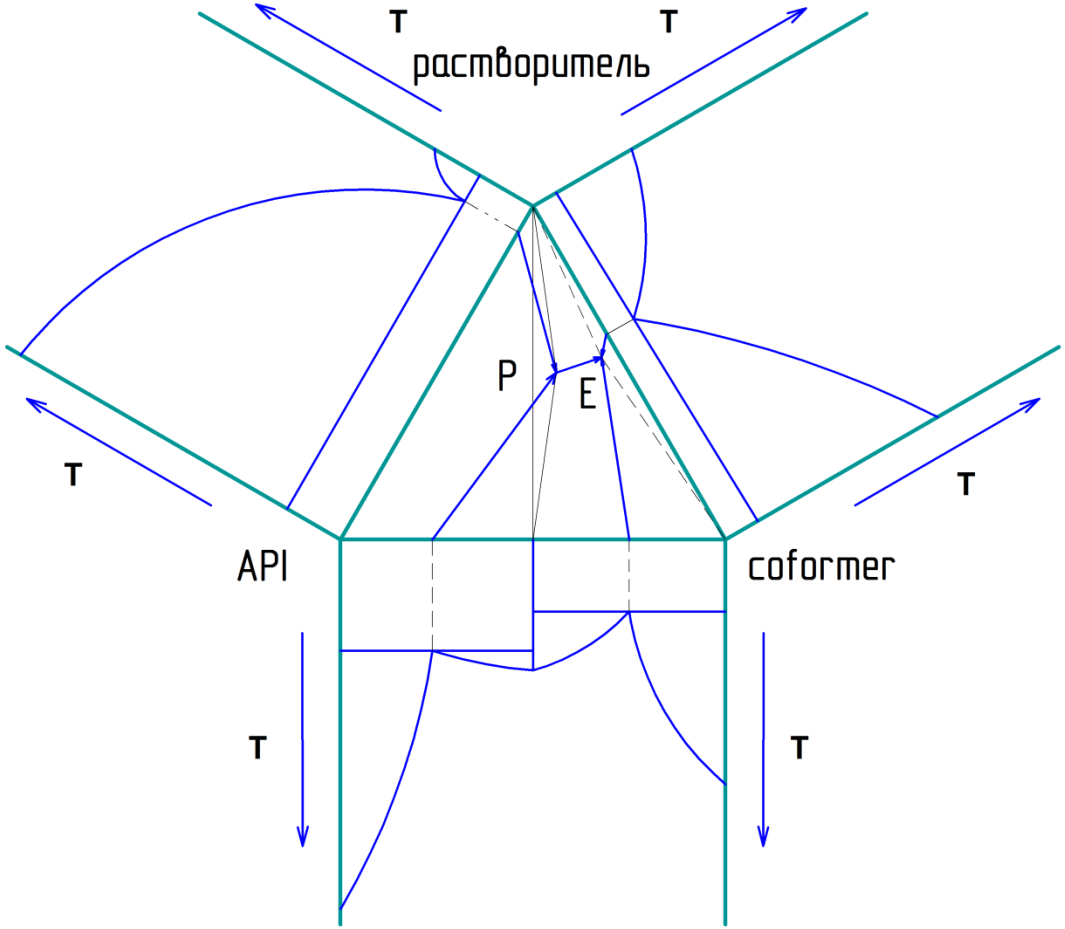


Изотермическое сечение при +50°C

* Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth. Des. 2007, 7(7), 1223-1226.

Смешанные кристаллы

II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:



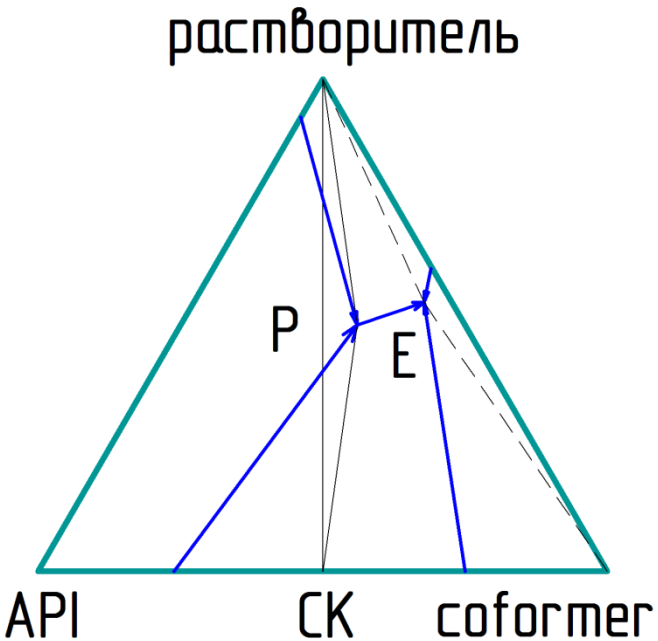
Что произошло:

Выпадение осадка плохо растворимого компонента (API) при растворении СК.

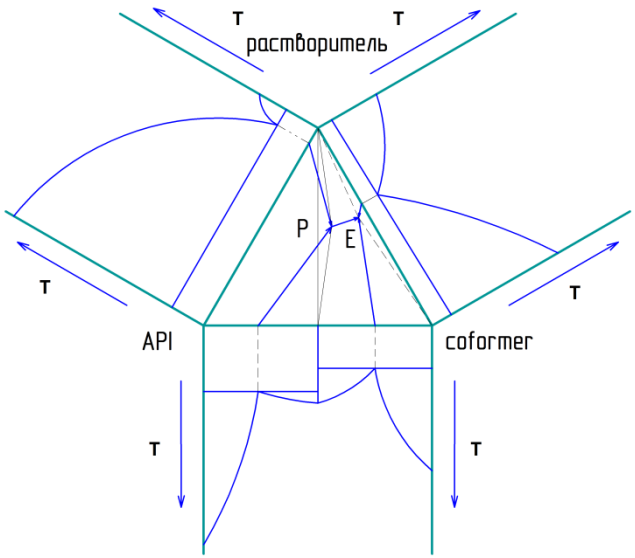
Диаграмма плавкости тройной системы с инконгруентным растворением конгруентно плавящегося СК.

Контрольные вопросы

1. Определите пригодные концентрационные и температурные диапазоны для получения смешанного кристалла.



Инварианты здесь:



2. Дайте объяснение этим фактам:

α-C + N (1:1) (вода, суспензия, 20°C) = α-C

α-C + N (1:1) (вода (0.0007M/M), $T_{комн}$, испарение) = CK-I + α-C + N

Раствор α-C + N (1:1) (вода (0.001M/M), 105°→20°C) = α-C

Суспезия (растирание, вода (0.06 M/M)) = CK-I

Контрольные вопросы

1. С использованием изотермических сечений объясните обоснованность выбора способа синтеза.

A solid form of **sil:asa** was prepared via solution crystallisation. Specifically, 0.025 mol of **sil** was dissolved in 15 mL of hot 2-propanol. An equimolar amount of **asa** was dissolved in about 5 mL of acetonitrile and added to the **sil** solution. The resulting solution was refluxed and stirred for two hours, and then cooled down to 15 °C.

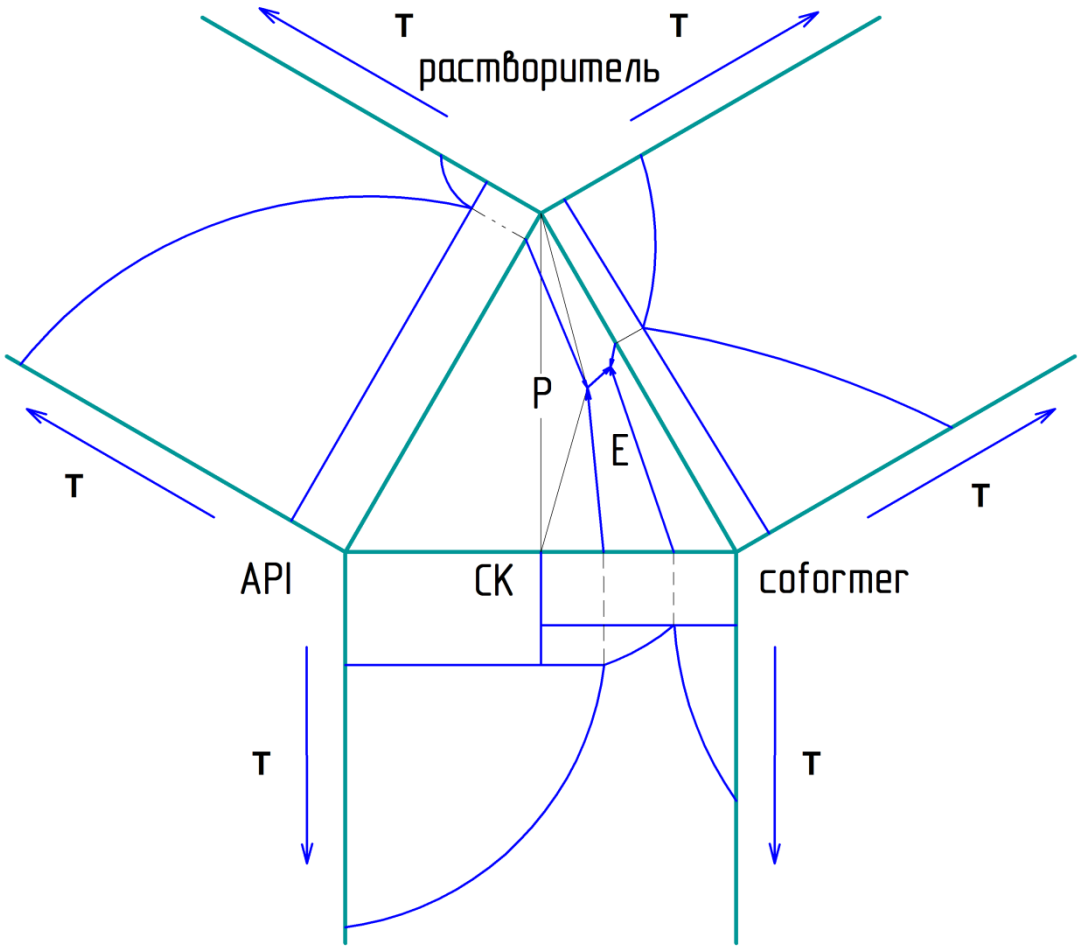
! A white precipitate was subsequently formed and immediately separated via vacuum filtration to be identified as the **sil** base.

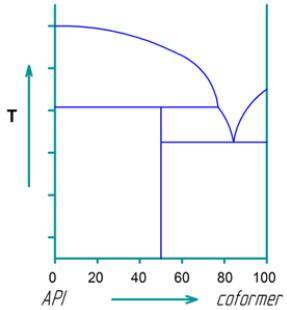
! The remaining solution was left to evaporate for two days at room temperature to yield very small crystals of **sil:asa** that were barely suitable for single crystal X-ray diffraction studies.

* Zegarac M., Leksic E., Sket P., Plavec J., Bogdanovic M.D., Bucar D.K., et al. A sildenafil cocrystal based on acetylsalicylic acid exhibits an enhanced intrinsic dissolution rate. CrystEngComm. 2014, 16(1), 32-35.

Смешанные кристаллы

II. Фазовая диаграмма системы «компонент №1 (API) – компонент №2 - растворитель»:



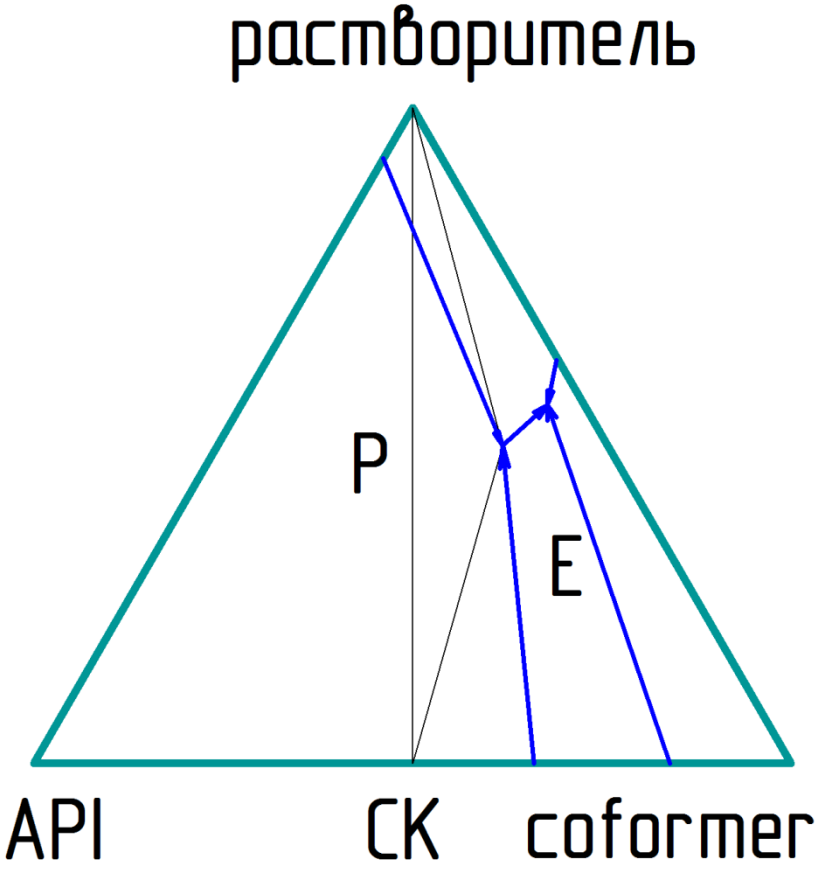
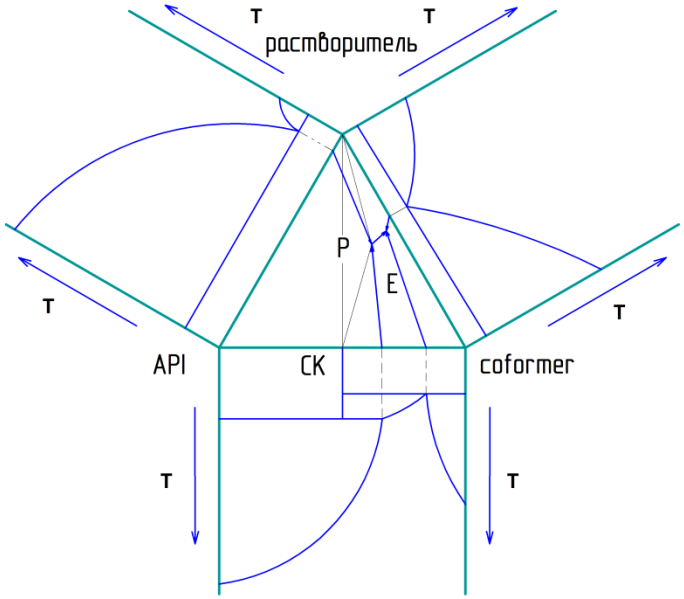


Не совсем…

Диаграмма плавкости тройной системы с инконгруентно плавящимся СК.

Контрольные вопросы

1. Определите пригодные концентрационные и температурные диапазоны для получения смешанного кристалла.



Инварианты здесь: