

ЗАТВЕРДЖУЮ
Керівник підприємства/установи/організації
(Грантоотримувача)
(посада)
Перший заступник генерального директора з наукової
роботи НТК ІМК НАНУ чл.-кор. НАНУ д.х.н., проф.



АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проєкту
із виконання наукових досліджень і розробок
«Вивчення поліморфних перетворень молекулярних кристалів для потреб фармацевтичної промисловості»

Назва конкурсу: "Підтримка досліджень провідних та молодих вчених"

Реєстраційний номер Проєкту: 2020.02/0183

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту)

Проєкт № 2020.02/0183 «Вивчення поліморфних перетворень молекулярних кристалів для потреб фармацевтичної промисловості»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу "Підтримка досліджень провідних та молодих вчених" протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту
Початок 02 листопада 2020 року;
Закінчення 2022 рік.

Загальна вартість Проєкту, грн.
12185,82 тис. грн. (дванадцять мільйонів сто вісімдесят п'ять тисяч вісімсот двадцять гривень)

Вартість Проєкту по роках, грн.:
1-й рік 2185,82 тис. грн. (два мільйони сто вісімдесят п'ять тисяч вісімсот двадцять гривень)
2-й рік 5 000 тис. грн.. (п'ять мільйонів гривень)
3-й рік 5 000 тис. грн.. (п'ять мільйонів гривень)

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено 7 виконавців, з них:

доктори наук 0;
кандидати наук 5;
інші працівники 2.

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Державна наукова установа "науково-технологічний комплекс "інститут монокристалів"
Національної академії наук України

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту

Основною метою Проєкту є розробка комплексного підходу до вивчення і прогнозування поліморфних переходів в молекулярних кристалах, що має надзвичайне значення в практиці фармацевтичної промисловості.

4.2. Основні завдання Проєкту

Провести вивчення енергетичної будови та моделювання деформацій зсуву методами квантової хімії для низки молекулярних структур, побудувати енергетичний профіль процесу деформації, визначити бар'єр зсуву. На основі отриманих даних розробити алгоритм прогнозування можливості поліморфних перетворень за даними квантово-хімічних досліджень, уникаючи дорогих досліджень експериментальними методами.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми

Поліморфні переходи вивчаються експериментальними методами наноіндентації або дослідження в алмазній наковальні. Періодичні квантово-хімічні розрахунки дозволяють оцінити характеристики еластичності та енергії приєднання. Ці методи об'єднують необхідність придбання коштовного спеціалізованого обладнання або потужних комп'ютерних ресурсів. При цьому отримані дані не завжди однозначні та надійні.

- Новизна Проєкту

Новизною Проєкту є комплексне використання експериментальних та теоретичних методів. Основою стала ідея аналізу енергій взаємодій між молекулами, розрахованих квантово-хімічними методами, визначення найсильніше зв'язаних фрагментів і подальше моделювання їх зсуву відносно один одного. Особливості енергетичного профілю та бар'єр зсуву можуть дати інформацію про можливість поліморфного перетворення.

- Методологія дослідження

Будова молекулярних кристалів буде встановлена методом монокристалльної рентгенівської дифракції. Фазова чистота буде підтверджуватися методом рентгенівської дифракції порошку. Кожна форма буде охарактеризована методом диференційної скануючої калориметрії та ІЧ-спектроскопії. Теоретичні дослідження структур буде проведено класичними методами квантової хімії та в періодичному наближенні.

5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

Результатом виконання першого етапу Проекту стало створення бази, що містить дані про молекулярні кристали, для яких було досліджено можливість поліморфного переходу в іншу кристалічну форму при подрібненні або під дією тиску. Загальна база даних містить відомості про 3258 об'єктів, які було отримано з Кембриджського банку структурних даних, банку порошкових даних, ліцензію на доступ до якого придбано за кошти Проекту, з міжнародної пошукової бази Scopus та з бази патентів на лікарські препарати. Для кожної знайденої кристалічної структури приведено наступну інформацію: номер реєстрації в Кембриджському банку структурних даних; брутто формулу; назву сполуки; номер реєстрації в базі лікарських сполук; назву поліморфної форми, просторову групу, застосований в експерименті тиск або температуру, параметри кристалічної ґратки; посилання на публікацію. Для подальшого вивчення особливостей кристалічної будови, що можуть бути передумовою поліморфного перетворення з загальної бази даних вилучили со-кристали, кристали солей та молекулярних комплексів. З 2211 кристалічних структур, що залишились, згідно з метою Проекту, було відібрано об'єкти, зареєстровані в міжнародних базах як лікарські сполуки і мають відповідний DRUG номер (всього 1284 кристалічні структури). Для відібраних 1284 кристалічних структур було проведено попередні квантово-хімічні розрахунки з метою визначення будівельної одиниці та типу структури з точки зору енергій взаємодій між молекулами. Відповідні дані додані до бази. Всі об'єкти, що зареєстровані як лікарські сполуки, за результатами ретельного вивчення літературних джерел поділено на три групи: 1) молекулярні кристали, для яких є дані щодо поліморфного переходу під дією тиску; 2) молекулярні кристали, для яких є дані щодо поліморфного переходу внаслідок подрібнення; 3) молекулярні кристали, що мають тип структури, подібний до кристалів першої та другої групи, але поліморфний перехід за даними експериментальних досліджень виявлено не було. Проаналізовано список зареєстрованих і допущених до продажу в Україні лікарських препаратів (відкриті ресурси Держлікслужби України) і виокремлено 207 препаратів, що містять активну фармацевтичну субстанцію, здатну до поліморфного перетворення при подрібненні або під дією тиску.

Для подальшого дослідження відібрано ноотропний препарат пірацетам, для якого є літературні дані про кристалічні структури, зняті за звичайних умов та під тиском 0.45 ГПа, 0.7 ГПа, 0.9 ГПа, 2.5 ГПа та 4.0 ГПа. Традиційний аналіз міжмолекулярних взаємодій дозволив виділити центросиметричні воднево зв'язані димери, що в свою чергу, зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками у ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [100]. Сусідні ланцюжки з'єднані слабкими С–Н...О взаємодіями, що приводить до утворення шару, паралельного кристалографічній площині (010). Виконаний нами аналіз геометричних характеристик цих взаємодій показав, що найбільш чутливими до дії тиску виявилися самі слабкі з них, тобто С–Н...О водневі зв'язки. За даними квантово-хімічних розрахунків, будівельною одиницею кристалічної структури за звичайних умов виявився центросиметричний воднево зв'язаний димер. Аналіз енергій взаємодій між молекулами дозволив виділити колонку димерів, зв'язаних водневими зв'язками (вздовж напрямку [100]) як первинний структурний фрагмент кристалу та три типи шарів, в яких колонки зв'язані сильніше (кристалографічні площини (001), (010) та (0-11)). Відстань між сусідніми шарами для всіх трьох площин змінюється під дією тиску однаково, що вказує на ізотропність впливу. Подальше моделювання зсуву сильно зв'язаних фрагментів виявило, що деформація кристалу можлива лише в одному напрямку, який співпадає з експериментальними даними, а саме напрямком [100] в площині (010). Бар'єр зсуву виявився досить низьким (лише 5.6 ккал/моль). Більш того, найвища енергія взаємодії між фрагментами сусідніх шарів в модельній системі має від'ємне значення (-10.8 ккал/моль). Енергетичний профіль зсуву фрагментів за умов тиску 0.45 ГПа, що передусь поліморфному перетворенню має локальний мінімум, який відсутній в усіх інших структурах. Детальний аналіз енергій взаємодій між сильно зв'язаними фрагментами структури та виділення з повної розрахованої енергії її складових (електростатична, поляризуюча, дисперсійна, тощо) показав, що поліморфний перехід супроводжується значним підвищенням вкладу атрактивної складової, тоді як подальше зростання тиску призводить до зближення фрагментів і підсилення відштовхування. Таким чином, вперше детально на молекулярному рівні за даними методів квантової хімії проаналізовано поліморфний перехід в молекулярному кристалі. За результатами виконаного

дослідження підготовано наукову статтю. Крім того, попередні дані використано в двох наукових доповідях:

1. Vaksler Ye. A., Idrissi A., Shishkina S. V. Quantum chemical modeling of molecular crystal deformations // MDPI "The 2nd International Online Conference on Crystals", 10 - 20 november 2020, doi: 10.3390/IOCC_2020-07318. Доступ онлайн: <https://sciforum.net/paper/view/conference/7318/2455c9273c95c4a8249f8d1db53166b1>
2. С. В. Шишкіна, Є. О. Вакслер «Вплив енантіомерії на біологічну активність та дослідження поліморфних переходів методами квантової хімії» // VIII науково-практична конференція Школи молодих науковців АТ «Фармак» на тему: «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво», 19 листопада 2020 року, пленарна доповідь.

5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами

На першому етапі виконання Проекту створення науково-технічної продукції не передбачено.

5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проекту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

Результат систематизації даних щодо впливу тиску на молекулярні кристали лікарського призначення представляє інтерес для Держлікслужби України.

5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проекту в суспільній практиці.

Результати виконання Проекту можуть бути представлені зацікавленим у них фармацевтичним підприємствам України для використання отриманої інформації в процесі розробки і виробництва.

Науковий керівник Проекту

зав. відділу рентгеноструктурних досліджень

та квантової хімії ім. О.В.Шишкіна

ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України

Шишкіна С. В.

ПІБ

(підпис)