

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Керівник підприємства/установи/організації  
(Грантоотримувача)  
(посада)



**АНОТОВАНИЙ ЗВІТ**  
**про виконану роботу у 2021 році в рамках реалізації проєкту**  
**із виконання наукових досліджень і розробок**  
**«Вивчення поліморфних перетворень молекулярних кристалів для потреб фармацевтична 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” (назва конкурсу) протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

## 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту  
Початок – 2020 рік;  
Закінчення – 2022 рік

Тривалість виконання Проєкту в 2021 році  
Початок – 30 квітня 2021 року;  
Закінчення – 15 грудня 2021 року

Загальна вартість Проєкту, грн.  
11931220 грн. (одинадцять мільйонів дев’яцот тридцять одна тисяча двісті двадцять гривень)

Вартість Проєкту по роках, грн.:  
1-й рік 2185820 грн. (два мільйони сто вісімдесят п’ять тисяч вісімсот двадцять гривень)  
2-й рік 4745400 грн. (чотири мільйони сімсот сорок п’ять тисяч чотириста гривень)  
3-й рік 5000000 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 експериментальне дослідження поліморфних переходів при перетиранні. Квантово-хімічними методами вивчити енергетичну будову та змоделювати деформації зсуву для молекулярних структур, що не здатні до поліморфного переходу під дією тиску. Побудувати енергетичний профіль процесу деформації, визначити бар'єр зсуву, виявити критерії, що вказують на стійкість кристалічної структури.

#### **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. Проте, поліморфні переходи майже неможливо спрогнозувати.

##### **- 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 монокристалічної рентгенівської дифракції. Фазова чистота досліджуватиметься методом рентгенівської дифракції порошку. Теоретичні дослідження структур буде проведено класичними методами квантової хімії. Деформації зсуву моделюватимуться квантово-хімічними методами в рамках модельної системи, вилученої з експериментальних даних.

## 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)

Експериментальні дослідження 1-аліл-4-гідрокси-2,2-діоксо-*N*-(4-метоксифеніл)-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензтиазин-3-карбоксаміду та 3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)-1,2-оксазол-4-карбонової кислоти показало, що поліморфні модифікації, що були кристалізовані з більш легкого розчинника, виявилися метастабільними і здатними до поліморфного перетворення під час подрібнення. Поліморфне перетворення може бути зумовлено як конформаційними факторами (перехід молекули в більш енергетично вигідну конформацію), так і орієнтаційними факторами (утворення більшої кількості сильних взаємодій в кристалі). Вивчення енергетичної структури поліморфних модифікацій до і після поліморфного переходу показало, що у випадку 1-аліл-4-гідрокси-2,2-діоксо-*N*-(4-метоксифеніл)-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензтиазин-3-карбоксаміду (тільки орієнтаційні фактори впливають на поліморфний перехід) шарувата структура повільно перетворилася на стовпчасту, а у випадку 3-(1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)-1,2-оксазол-4-карбонової кислоти (на поліморфний перехід впливають конформаційні та орієнтаційні фактори одночасно) відбулася зміна типу базової будівельної одиниці (з молекули на сильно зв'язаний водневими зв'язками димер). Повільне поліморфне перетворення при подрібненні може супроводжуватися повною втратою біологічної активності, як було виявлено у випадку 1-аліл-4-гідрокси-2,2-діоксо-*N*-(4-метоксифеніл)-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензтиазин-3-карбоксаміду. Структури, що кристалізувались з більш легкого розчинника утворені за рахунок більшої кількості слабких взаємодій і можуть містити молекули в конформації, що не відповідає глобальному мінімуму на поверхні потенційної енергії. Структури, що кристалізувались з менш легкого розчинника, утворені за рахунок більш сильних взаємодій і майже не містять слабких, а молекули знаходяться в найбільш енергетично вигідній конформації.

За даними розрахунків парних енергій взаємодій між молекулами поліморфна форма I ібупрофену має шарову будову, а поліморфна форма I мефенамової кислоти має колончато-шарову будову димерних будівельних одиниць. Моделювання можливих деформацій кристалічної структури виявило критерії, що вказують на стійкість до впливу тиску. Такими критеріями є відсутність локального мінімуму енергії на енергетичному профілі зсуву шарів в області стартової геометрії та високий енергетичний бар'єр зсуву шарів. Відносна стабільність поліморфних модифікацій мефенамової кислоти корелює в енергією взаємодій вторинних базових структурних мотивів. Поліморфний перехід в кристалах мигдальної кислоти відбувається за рахунок одночасно конформаційних та орієнтаційних факторів, що потребує подальшого розвитку нашої методики і переходу в моделюванні від моделі жорсткого тіла до моделі релаксованих геометрій.

Проведені дозволяють наблизитися до керованості процесу кристалізації і можливості передбачити поліморфні перетворення внаслідок механічної дії на кристали. Розроблена методика квантово-хімічного моделювання можливих деформацій зсуву в молекулярних кристалах дозволяє прогнозувати стійкість кристалічних структур до дії тиску.

За результатами виконаних досліджень підготовано чотири наукових статті і зроблено дві усні і одну пленарну доповіді на конференціях:

1. S. V. Shishkina, A. M. Shaposhnyk, V. N. Baumer, N. I. Voloshchuk, P. S. Bondarenko, I. V. Ukrainets 1-Allyl-4-hydroxy-2,2-dioxo-*N*-(4-methoxyphenyl)-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-benzothiazine-3-carboxamide: polymorphic transition due to grinding with the loss of the biological activity. Acta Crystallographica, Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials, accepted for publication. (Q1).
2. I. S. Konovalova, A. M. Shaposhnyk, V. N. Baumer, B. A. Chalyk, S. V. Shishkina Polymorphic transition due to grinding: the case of 3-(1-(*t*-butoxycarbonyl)azetid-3-yl)-1,2-oxazole-4-carboxylic acid. Acta Crystallographica, Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials, under review. (Q1).

3. Ye. A. Vaksler, A. Idrissi, S. V. Shishkina Is it possible to predict the stability of a crystal structure under the pressure influence? Quantum chemical study of ibuprofen crystals. New Journal of Chemistry, under review. (Q1).
4. S. V. Shishkina, Ye. A. Vaksler, I. S. Konovalova, V. V. Dyakonenko, V. V. Varchenko Quantum chemical study on mefenamic acid polymorphic forms. ACS Omega, under review. (Q1).
5. S. V. Shishkina, Ye. Vaksler, A. Idrissi, Computational analysis of pressure-induced shear in R,S-ibuprofen // 62 Konwersatorium Krystalograficzne, Edycja on-line, 24 - 25 VI 2021, p. 32-33.
6. Ye. Vaksler, A. Idrissi, S. V. Shishkina, High-pressure influence on piracetam crystals: studying by quantum chemical methods // 62 Konwersatorium Krystalograficzne, Edycja on-line, 24 - 25 VI 2021, p. 34-35.
7. S. Shishkina, Ye. Vaksler High High-pressure influence on piracetam crystals: studying by quantum chemical methods // IX Науково-практична конференція з міжнародною участю Школи молодих науковців АТ «Фармак», Київ, 28-29 жовтня 2021р., с. 4-5.

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

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

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

Отримані дані дозволяють прогнозувати молекулярні переходи при подрібненні та стійкість кристалічних структур до дії тиску, що представляє безперечний інтерес для фармацевтичних підприємств.

## **5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.**

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

### **Науковий керівник Проєкту**

зав. відділу рентгеноструктурних досліджень

та квантової хімії ім. О.В.Шишкіна

ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України

Шишкіна С. В.

ПІБ

(підпис)