

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 544.03: 615.011.4
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368>

Поступила в редакцию 12.09.2022
Received 12.09.2022

Е. Г. Каранкевич¹, З. И. Куваева¹, Л. В. Кульбицкая², А. С. Попов³

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

²Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³Белорусская государственная академия авиации, Минск, Беларусь

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ НА ПОЛИМОРФИЗМ СУБСТАНЦИИ МОДАФИНИЛ

Аннотация. С использованием метода порошковой рентгеновской дифракции изучено влияние условий кристаллизации модафинила из его метанольных растворов на полиморфное состояние полученной субстанции. Показано, что изменения скорости охлаждения и концентрации насыщенных растворов оказывают влияние на получение образцов субстанции модафинила, имеющих отличия дифрактометрических характеристик. Причем скорость охлаждения практически не влияет на выход кристаллического продукта, который находится в зависимости от степени насыщения кристаллизационных растворов. Установлено, что I полиморфная форма модафинила может быть получена из растворов модафинила с концентрацией в диапазоне 0,34–0,44 М при медленном охлаждении растворов, преимущественно с градиентом температур 5–10 °С/ч до температуры (5 ± 2) °С. Увеличение скорости охлаждения насыщенных растворов и их концентрация >0,44 М приводит к получению смешанных полиморфных форм кристаллов модафинила.

Ключевые слова: модафинил, полиморфизм, субстанция, кристаллизация, порошковая рентгеновская дифракция

Для цитирования. Влияние условий кристаллизации на полиморфизм субстанции модафинил / Е. Г. Каранкевич [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 360–368. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368>

E. G. Karankevich¹, Z. I. Kuvaeva¹, L. V. Kulbitskaya², A. S. Popov³

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³Belarusian State Aviation Academy, Minsk, Belarus

EFFECT OF CRYSTALLIZATION CONDITIONS ON MODAFINIL SUBSTANCE POLYMORPHISM

Annotation. The effect of the crystallization conditions of modafinil from its methanol solutions on the polymorphic state of the resulting substance was studied using the X-ray powder diffraction method. It is shown that changes in the cooling rate and the concentration of saturated solutions have an effect on obtaining samples of the modafinil substance with differences in diffractometric characteristics. Moreover, the cooling rate practically does not affect the yield of the crystalline product, which depends on the degree of saturation of crystallization solutions. It was found that the I polymorphic form of modafinil can be obtained from modafinil solutions with a concentration in the range of 0.34–0.44 M with slow cooling of solutions, mainly with a temperature gradient of 5–10 °C/hour to a temperature of 5 ± 2 °C. An increase in the cooling rate of saturated solutions and their concentration >0.44 M leads to the production of mixed polymorphic forms of modafinil crystals.

Keywords: modafinil, polymorphism, substance, crystallization, X-ray powder diffraction

For citation. Karankevich E. G., Kuvaeva Z. I., Kulbitskaya L. V., Popov A. S. Effect of crystallization conditions on modafinil substance polymorphism. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 360–368 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368>

Введение. Субстанция модафинил 2-((дифенилметил)сульфинил)ацетамид имеет молекулярную кристаллическую решетку, взаимодействие между структурными элементами которой обусловлено водородными связями и силами Ван-дер-Ваальса. Подобные типы связей характеризуются низкими энергиями межмолекулярных взаимодействий, однако водородная связь является направленной и способна значительно изменять как тип упаковки, так и некоторые физико-химические свойства вещества. Применительно к молекулярным кристаллам, полиморфизм представляет собой способность вещества к образованию кристаллических фаз, различающихся типом упаковки одних и тех же молекул в твердом состоянии [1].

Ввиду разных кристаллических структур полиморфные модификации могут иметь различия физико-химических свойств, например отличия в спектральных характеристиках (УФ, ИК, ЯМР), различия кинетических свойств (скорость растворения, стабильность), термодинамических (температура плавления, растворимость), различную гигроскопичность, мольный объем, плотность и др. [2–4]. Для обладающих полиморфизмом субстанций лекарственных препаратов критическими параметрами являются растворимость и биодоступность, которые оказывают сильное влияние на терапевтическую активность готовой лекарственной формы [5–7].

Субстанция модафинил имеет семь полиморфных форм. Авторами патента¹ приведены порошковые рентгеновские дифрактограммы основных форм модафинила, за исключением нестабильной II формы модафинила, а также простых и смешанных сольватов. Различия в способах получения полиморфных модификаций заключаются в выборе растворителей, условиях кристаллизации и десольватации продукта [8–10]. Установлено, что некоторые полиморфные формы модафинила могут быть получены только из сольватов путем десольватации [11].

Цель работы – изучить влияние условий кристаллизации на полиморфное состояние субстанции модафинил.

Материалы и методы. В работе использовали субстанцию модафинил 2-((дифенилметил)сульфинил)ацетамид производства Института физико-органической химии НАН Беларуси, отвечающую требованиям нормативной документации² с содержанием модафинила 99,7 %. Чистота и количественный состав образца установлены с использованием методов ВЭЖХ и стандартного образца модафинила марки CRS (certified reference standard) производства компании LGC standards.

Съемку порошковых дифрактограмм выполняли на дифрактометре ДРОН-3 с использованием CuK_α -излучения со скоростью съемки 0,5 град/мин при напряжении 35 кВ и анодном токе 15 мА. Межплоскостное расстояние (d , Å) рассчитывали согласно уравнению Вульфа–Брэгга $\sin \theta = \lambda n / 2d$ для длины волны рентгеновского излучения 1,54 Å. Фазовую идентификацию синтезированных полиморфных форм модафинила проводили на основании публикаций¹ [12, 13]. Уточнение параметров решетки полученных индивидуальных соединений осуществляли с использованием программы «Cell» в составе программного пакета «WinXpov» (Version 1.04) и реализовывали на основании дифракционных данных проидентифицированных форм модафинила методом наименьших квадратов относительно параметров элементарной ячейки соответствующей формы модафинила с проиндексированными рефлексами hkl и определенной пространственной группой [12]. Увеличение точности определения периодов решетки исследуемых кристаллических соединений по порошковым данным обеспечивали с учетом систематических погрешностей (систематическое смещение дифракционных пиков, обусловленных геометрией съемки), для определения которых параллельно с исследуемыми образцами производили съемку дифрактограммы эталонного образца. В качестве эталона использовали поликристаллический образец алмаза, разница в положении дифракционных максимумов при сопоставлении экспериментально полученной дифрактограммы которого и базового diamond (JCPDS 6-675) фиксировалась и использовалась в дальнейших расчетах параметров ячейки исследуемого полиморфа. Оценкой однозначности индирования служила величина максимального отклонения $2\theta_{\text{расч}}$ от $2\theta_{\text{эксп}}$, выраженная в процентах, которая при качественных расчетах не превышает 0,05 %. В качестве оценки справедливости индирования также использовали критерий F_N (Figure-of-Merit) [14]:

$$F_N = (1/\Delta 2\theta) (N/N_{\text{poss}}), \quad (1)$$

где N – количество наблюдаемых линий; N_{poss} – число теоретически возможных линий; $|\Delta 2\theta|$ – средняя абсолютная разница между $2\theta_{\text{расч}}$ и $2\theta_{\text{эксп}}$.

В общем случае, если число обнаруживаемых экспериментально рефлексов не превышает 30, индирование считается корректным при $F_N > 15$ [14]. Если же это число равно или выше 30, то индирование корректно при $F_{30} > 20$.

¹ Патент NZ 537840 A. Modafinil polymorphic forms. Дата публикации 26.01.2007.

² Нормативный документ по качеству субстанции модафинил. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь: № регистрационного удостоверения 21/08/2455.

Определение температуры плавления образцов модафинила проводили с использованием столика Бётиуса. Погрешность измерения температур не более $\pm 0,2$ °С.

Результаты и их обсуждение. Синтез модафинила проводили согласно описанному в литературе способу³. Получение субстанции модафинил осуществляли путем перекристаллизации модафинила из растворов метанола. Как указывалось выше, субстанция модафинил обладает полиморфизмом и способна существовать в семи кристаллических формах. Полиморфные формы модафинила имеют различающиеся физико-химические характеристики. Температуры плавления ($T_{пл}$, °С) и межплоскостные расстояния (d , Å) при максимальной относительной интенсивности ($I/I_0 = 100$ %) спектра рентгеновской дифракции для полиморфных форм модафинила приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Температуры плавления^{1,4}, межплоскостные расстояния (d , Å) при $I/I_0 = 100$ % полиморфных форм модафинила

Table 1. Melting point^{1,4}, interplane distances (d , Å) at $I/I_0 = 100$ % of the polymorphic forms of modafinil

| Форма | I | II* | III | IV | V | VI | VII |
|---------------------------|---------|-----|------|------|------|------|------|
| $T_{пл}$, °С | 164–166 | – | 159 | 161 | 159 | 159 | 158 |
| d , Å при $I/I_0=100$ % | 4,35 | – | 4,36 | 13,1 | 4,64 | 8,47 | 12,7 |

*Форма не стабильна.

Идентификацию полиморфных форм проводили на основе порошковых дифрактограмм. В табл. 2 приведены литературные данные значений углов отражения (2θ) дифрактограммы, рассчитанное межплоскостное расстояние (d), относительная интенсивность (I/I_0), характерные для наиболее стабильной I модификации модафинила. Спектр рентгеновской дифракции I полиморфной формы модафинила содержит наиболее интенсивные характерные линии при межплоскостных расстояниях: 9,83; 6,88; 5,63; 4,91; 4,61; 4,35; 3,84.

Т а б л и ц а 2. Дифрактометрические характеристики I формы модафинила¹

Table 2. Diffractometric characteristics of the I form of modafinil¹

| 2 Theta, 2θ , град | D , Å | I/I_0 , % |
|---------------------------|---------|-------------|
| 8,99 | 9,83 | 42 |
| 10,16 | 8,70 | 18 |
| 11,12 | 7,95 | 14 |
| 12,85 | 6,88 | 24 |
| 15,14 | 5,85 | 13 |
| 15,73 | 5,63 | 41 |
| 16,32 | 5,43 | 13 |
| 17,71 | 5,00 | 11 |
| 18,06 | 4,91 | 47 |
| 19,23 | 4,61 | 50 |
| 20,38 | 4,35 | 100 |
| 21,58 | 4,12 | 8 |
| 21,84 | 4,07 | 10 |
| 22,39 | 3,97 | 7 |
| 23,12 | 3,84 | 33 |
| 23,63 | 3,76 | 7 |
| 24,44 | 3,64 | 20 |
| 25,80 | 3,450 | 13 |
| 26,04 | 3,419 | 8 |
| 26,55 | 3,354 | 12 |
| 27,26 | 3,268 | 17 |
| 27,69 | 3,219 | 5 |
| 28,59 | 3,119 | 6 |

³ Патент US 4177290. Acetamide derivatives. 04.12.1979.

⁴ Патент EA 200401551. Preparation of a sulfonamide. 28.04.2005.

Согласно [13], I полиморфная форма модафинила кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$ и параметрами элементарной ячейки: $a - 14,517\text{Å}$, $b - 9,71\text{Å}$, $c - 20,875\text{Å}$, $\beta - 110,140$.

Перекристаллизацию модафинила осуществляли с использованием метанола в качестве растворителя. Поскольку получение различных полиморфных модификаций модафинила возможно путем изменения условий кристаллизации¹, в данной работе в процессе кристаллизации субстанции модафинил изучали влияние двух факторов – скорости охлаждения и концентрации насыщенных растворов на полиморфное состояние продукта.

Кристаллы модафинила, содержащие 99,7 % основного вещества (потеря в массе при высушивании $W = 0,4$ %), растворяли в метиловом спирте при перемешивании и нагревании 60–62 °С. Получали метанольные растворы с концентрацией модафинила в диапазоне 0,34–0,48 М. Все полученные растворы были разделены на три равные части (I, II, III) и оставлены для кристаллизации. Кристаллизация из растворов I части проходила в условиях медленного охлаждения при градиенте температур 5–10 °С/ч до температуры 5 ± 2 °С. Кристаллизация из растворов II части проходила при охлаждении с градиентом температур 20 °С/ч, для III части применяли быстрое охлаждение растворов, градиент температур > 30 °С/ч. Эксперименты выполнены в трехкратных повторностях. Все системы после достижения температуры 5 ± 2 °С термостатировались в течение 48 ч. Выходы кристаллов серии экспериментов и их температуры плавления приведены в табл. 3.

Таблица 3. Кристаллизация субстанции модафинил

Table 3. Crystallization of the modafinil substance

| Номер образца | Концентрация метанольных растворов модафинила C , моль/л | Условия кристаллизации | Выход кристаллов, Y , % | Температура плавления кристаллов, $T_{пл}$, °С |
|---------------|--|------------------------|---------------------------|---|
| A-I | 0,34 | I | 65,6±0,9 | 164±1 |
| A-II | | II | 64,7±0,5 | 164±1 |
| A-III | | III | 65,8±0,5 | 163±1 |
| B-I | 0,41 | I | 72,3±0,2 | 164±1 |
| B-II | | II | 72,4±0,6 | 164±1 |
| B-III | | III | 72,8±0,3 | 163±1 |
| C-I | 0,44 | I | 76,5±0,5 | 164±1 |
| C-II | | II | 76,3±0,4 | 163±1 |
| C-III | | III | 77,1±0,6 | 161±1 |
| D-I | 0,48 | I | 81,7±0,7 | 163±1 |
| D-II | | II | 84,2±0,5 | 161±1 |
| D-III | | III | 83,6±0,8 | 161±1 |

Как видно из приведенных данных, скорость охлаждения не оказывает значительного влияния на выход кристаллов модафинила. Полученные результаты свидетельствуют, что в основном выход кристаллического продукта зависит от концентрации насыщенных растворов. Зависимость концентраций насыщенных растворов (C , моль/л) и средних значений выходов кристаллического продукта (Y_{cp} , %) приведена на рис. 1.

Изучена температура плавления полученных кристаллов. Установлено незначительное изменение температур плавления полученных образцов субстанции модафинил. Наблюдается тенденция к уменьшению температуры плавления с увеличением концентрации насыщенных растворов, а также при увеличении скорости охлаждения кристаллизационной смеси. Положение

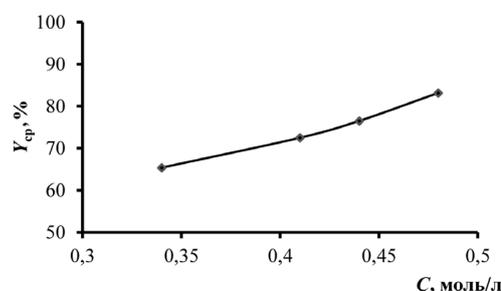


Рис. 1. Выход субстанции модафинил в зависимости от концентрации насыщенных метанольных растворов

Fig. 1. Yield of modafinil substance depending on the concentration of saturated methanol solutions

дифракционных максимумов на порошковых дифрактограммах образцов с подобными температурами плавления были аналогичны. Примеры полученных порошковых дифрактограмм кристаллов модафинала приведены на рис. 2–4. В табл. 4 представлены их дифрактометрические характеристики.

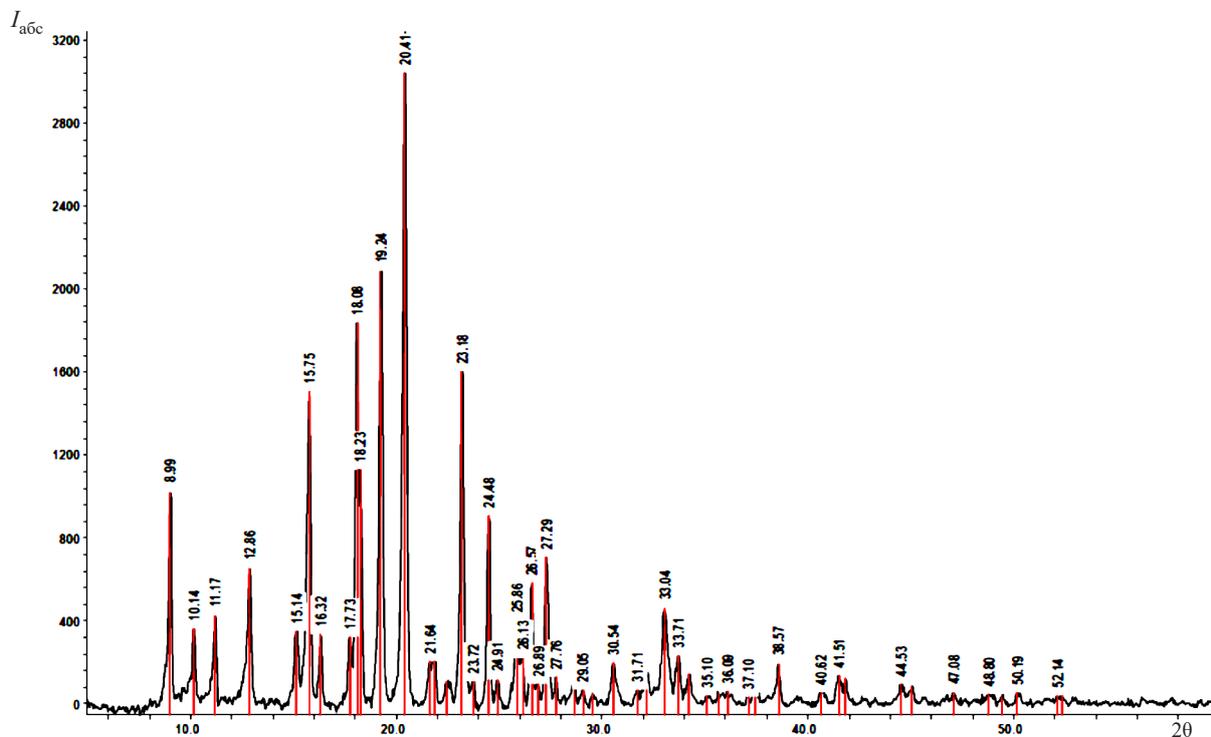


Рис. 2. Порошковая дифрактограмма образца А-I

Fig. 2. Powder diffractogram of sample A-I

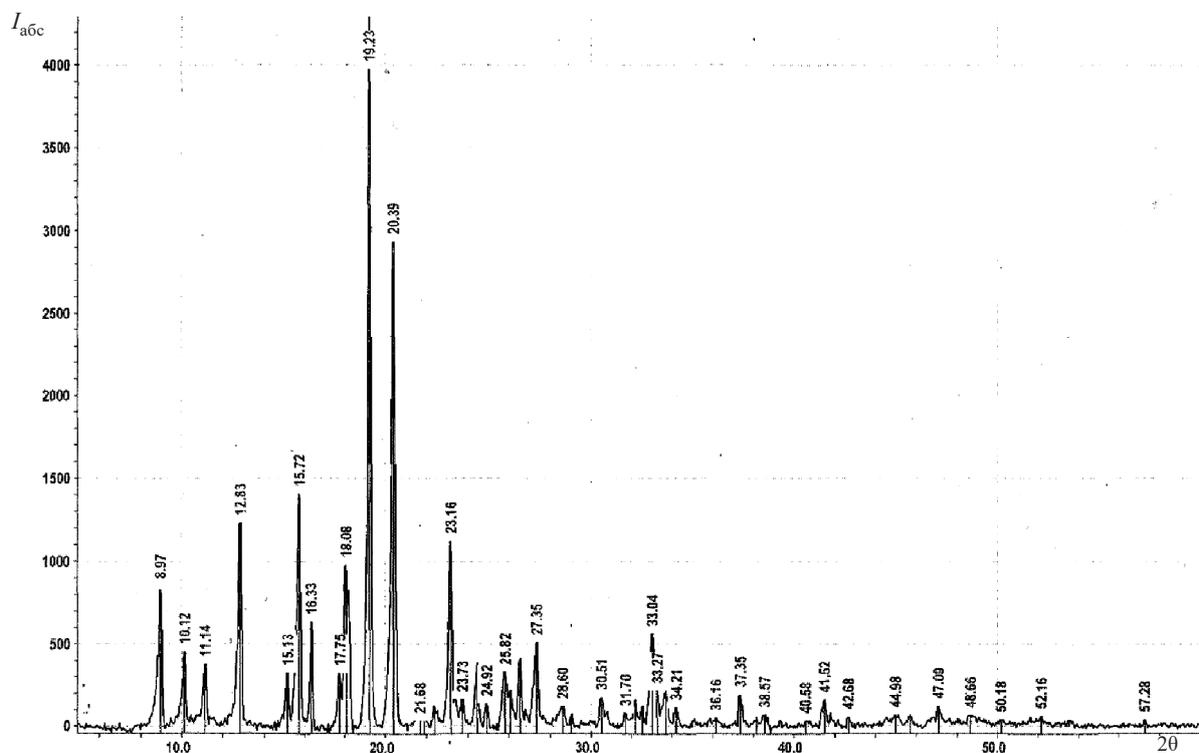


Рис. 3. Порошковая дифрактограмма образца В-III

Fig. 3. Powder diffractogram of sample B-III

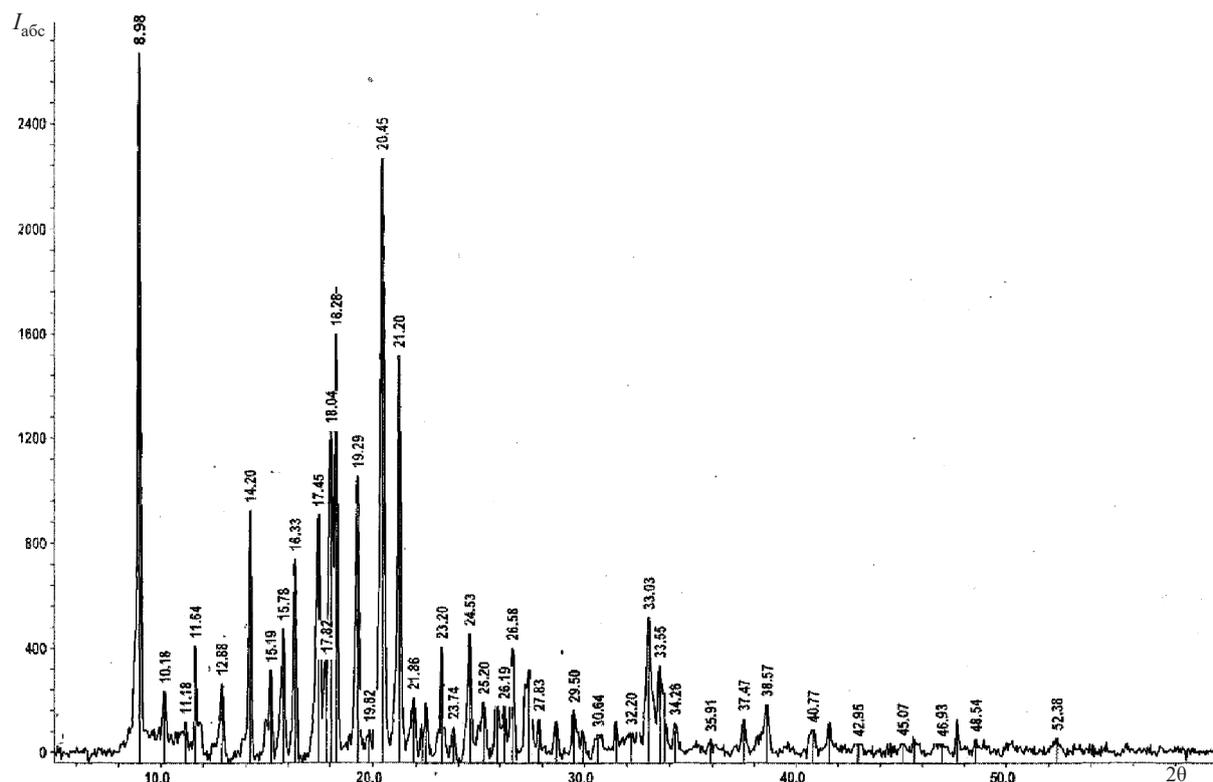


Рис. 4. Порошковая дифрактограмма образца D-II

Fig. 4. Powder diffractogram of sample D-II

Таблица 4. Дифрактометрические характеристики образцов модафинила

Table 4. Diffractometric characteristics of modafinil samples

| A-I | | | B-III | | | D-II | | |
|----------|--------------|--------------------------------------|----------|--------------|--------------------------------------|----------|--------------|--------------------------------------|
| 2θ, град | <i>D</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % | 2θ, град | <i>d</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % | 2θ, град | <i>d</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % |
| 8,99 | 9,83 | 32 | 8,97 | 9,85 | 21 | 8,99 | 9,83 | 100 |
| 10,14 | 8,71 | 12 | 10,12 | 8,73 | 12 | 10,18 | 8,68 | 9 |
| 11,17 | 7,91 | 16 | 11,14 | 7,93 | 10 | 11,18 | 7,91 | 5 |
| | | | | | | 11,64 | 7,60 | 15 |
| | | | | | | 11,88 | 7,44 | 6 |
| 12,86 | 6,88 | 31 | 12,83 | 6,89 | 30 | 12,88 | 6,87 | 10 |
| | | | | | | 14,20 | 6,23 | 35 |
| | | | | | | 14,96 | 5,92 | 3 |
| 15,14 | 5,85 | 12 | 15,13 | 5,85 | 9 | 15,19 | 5,83 | 12 |
| 15,75 | 5,62 | 48 | 15,72 | 5,63 | 35 | 15,78 | 5,61 | 18 |
| 16,32 | 5,43 | 12 | 16,33 | 5,42 | 16 | 16,33 | 5,42 | 28 |
| 17,73 | 5,00 | 16 | 17,75 | 4,99 | 8 | | | |
| | | | | | | 17,45 | 5,08 | 34 |
| | | | | | | 17,82 | 4,97 | 15 |
| 18,08 | 4,91 | 57 | 18,08 | 4,90 | 25 | 18,04 | 4,91 | 50 |
| | | | | | | 18,28 | 4,85 | 66 |
| 19,24 | 4,61 | 65 | 19,23 | 4,61 | 100 | 19,29 | 4,60 | 41 |
| | | | | | | 19,81 | 4,48 | 4 |
| 20,41 | 4,35 | 100 | 20,39 | 4,35 | 74 | 20,45 | 4,34 | 85 |
| | | | | | | 21,20 | 4,19 | 56 |
| 21,64 | 4,10 | 7 | 21,68 | 4,10 | 3 | | | |
| 21,82 | 4,07 | 10 | 21,86 | 4,06 | 6 | 21,86 | 4,06 | 9 |
| 22,45 | 3,96 | 4 | 22,39 | 3,97 | 3 | 22,26 | 3,99 | 3 |

Окончание табл. 4

| A-I | | | B-III | | | D-II | | |
|----------|--------------|--------------------------------------|----------|--------------|--------------------------------------|----------|--------------|--------------------------------------|
| 2θ, град | <i>D</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % | 2θ, град | <i>d</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % | 2θ, град | <i>d</i> , Å | <i>I</i> / <i>I</i> ₀ , % |
| 23,18 | 3,83 | 50 | 23,16 | 3,84 | 28 | 23,20 | 3,83 | 15 |
| 23,72 | 3,75 | 6 | 23,73 | 3,75 | 4 | 23,74 | 3,75 | 4 |
| 24,48 | 3,63 | 29 | 24,45 | 3,64 | 9 | 24,53 | 3,62 | 18 |
| | | | | | | 25,20 | 3,531 | 7 |
| 25,86 | 3,442 | 15 | 25,82 | 3,448 | 8 | 25,85 | 3,444 | 9 |
| 26,13 | 3,407 | 8 | 26,08 | 3,414 | 5 | 26,19 | 3,400 | 7 |
| 26,57 | 3,352 | 19 | 26,55 | 3,354 | 10 | 26,58 | 3,351 | 15 |
| | | | | | | 27,16 | 3,281 | 8 |
| 27,29 | 3,265 | 23 | 27,35 | 3,259 | 13 | 27,35 | 3,258 | 12 |
| 27,76 | 3,211 | 3 | | | | | | |
| 28,62 | 3,117 | 5 | 28,60 | 3,118 | 3 | 28,64 | 3,114 | 4 |
| 29,05 | 3,072 | 4 | 29,04 | 3,072 | 2 | | | |
| | | | | | | 29,50 | 3,026 | 6 |
| 30,54 | 2,924 | 8 | 30,51 | 2,928 | 4 | 30,64 | 2,915 | 3 |
| 33,04 | 2,709 | 16 | 33,04 | 2,709 | 14 | 33,03 | 2,710 | 20 |
| | | | | | | 33,55 | 2,669 | 13 |
| 33,71 | 2,657 | 8 | 33,69 | 2,658 | 5 | 33,75 | 2,654 | 9 |
| 38,57 | 2,332 | 6 | 38,57 | 2,333 | 2 | 38,57 | 2,332 | 7 |

Полученная дифракционная картина образца А-I (табл. 4) соответствует дифракционным данным I полиморфной формы модафинила (табл. 2), сходимость 2θ углов дифракции основных линий находится в пределах 0,02–0,05°. Указанная полиморфная форма характерна тем, что она образует спектр рентгеновской дифракции, содержащий наиболее интенсивные рефлексы при межплоскостных расстояниях, Å: 9,83; 6,88; 5,62; 4,91; 4,61; 4,35; 3,83 при этом линия максимальной интенсивности на порошковой дифрактограмме соответствует межплоскостному расстоянию 4,35 Å. Уточненные параметры моноклинной кристаллической решетки полученного образца относительно соответствующих данных, заявленных в литературе [13], представлены в табл. 5. Удовлетворительные критерии оценки их расчетов позволяют утверждать, что образец А-I представляет собой I полиморфную форму модафинила, кристаллизующуюся в моноклинной сингонии с пространственной группой P2₁/a и параметрами элементарной решетки близкими к известным [13].

Т а б л и ц а 5. Кристаллографические характеристики синтезированного модафинила

T a b l e 5. Crystallographic characteristics of synthesized modafinil

| Образец | Кристаллографические характеристики | | | | | | | Критерии качества индцирования | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|------------|--|-------------------------------|
| | пространственная группа | <i>Z</i> ¹ | <i>a</i> , Å ⁰ | <i>b</i> , Å ⁰ | <i>c</i> , Å ⁰ | β, град | <i>V</i> | максимальный % отклонения 2θ _{расч} от 2θ _{эксп} | <i>F_N</i> |
| I полиморфная форма модафинила [12] | P2 ₁ /a | 2 | 14,517 | 9,71 | 20,875 | 110,14 | – | – | – |
| А-I | P2 ₁ /a | 2 | 14,485(5) | 9,694(6) | 20,832(6) | 110,14(3) | 2746,6(15) | 0,0010 | <i>F</i> ₂₈ = 22,7 |
| В-III | P2 ₁ /a | 2 | 14,507(9) | 9,691(11) | 20,858(10) | 110,17(5) | 2752,8(24) | 0,0016 | <i>F</i> ₂₈ = 21,1 |

Как видно из табл. 4, количество и положение дифракционных максимумов на дифрактограмме образца В-III находятся в практически полном соответствии с аналогичными параметрами дифрактограммы образца А-I, что дает основание отнести полученный образец также к I полиморфной форме модафинила. При этом наблюдается перераспределение интенсивностей рефлексов в сравнении с дифрактограммой I полиморфной формы (рис. 3). Индцирование этой дифрактограммы для моноклинной сингонии дало положительный результат (табл. 5). Критерии оценки корректности проведенного индцирования достаточно высоки, что подтверждает от-

несение этого образца к I полиморфной форме модафинила. Нужно отметить, что при повторных съемках этого образца при фиксированном количестве и положении рефлексов воспроизводимости их интенсивностей не наблюдается. Возможно, это обусловлено либо кристаллизацией в данных условиях кристаллитов модафинила пластинчатой, или игольчатой формы, либо наличием спайности. Причем [15], плоскости спайности могут быть не параллельны координатным плоскостям и иметь сложные индексы, что может сказываться на невоспроизводимости интенсивностей на дифрактограммах образца.

Сравнительный анализ положения рефлексов образца D-II с дифрактограммами основных форм модафинила, представленными в работе¹, может свидетельствовать о получении в данных условиях кристаллизации смеси III и I полиморфных форм с преобладанием III формы. Наблюдаемое несоответствие их интенсивностей и их невоспроизводимость при повторной съемке, как и в предыдущем случае, вероятно, является следствием текстурирования образца. Однако выявление причины текстуры является предметом дополнительных исследований.

Таким образом, I полиморфная форма модафинила может быть получена из концентрированных растворов модафинила с концентрацией в диапазоне 0,34–0,44 М при медленном охлаждении растворов, преимущественно с градиентом температур 5–10 °С/ч до температуры 5 ± 2 °С. Увеличение скорости охлаждения насыщенных растворов и их концентрация >0,44 М приводит к получению смешанных полиморфных форм кристаллов модафинила.

Заключение. В ходе выполненных исследований установлено, что на получение полиморфных форм модафинила оказывает влияние скорость охлаждения и концентрация насыщенных растворов. В зависимости от условий кристаллизации из растворов метанола полиморфные формы субстанции модафинил имели различные дифрактометрические характеристики. Причем скорость охлаждения практически не оказывает влияния на выход кристаллического продукта, который находится в зависимости от степени насыщения кристаллизационных растворов.

Список использованных источников

1. Леонидов, Н. Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) / Н. Б. Леонидов // Рос. хим. журн. – 1997. – Т. 41, № 5. – С. 10–22.
2. Rychkov, D. A. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules / D. A. Rychkov, S. G. Arkhipov, E. V. Boldyreva // J. Appl. Crystallogr. – 2014. – Vol. 47. – P. 1435–1442. <https://doi.org/10.1107/s1600576714011273>
3. Datta, S. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering / S. Datta, D. J. W. Grant // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2004. – Vol. 3, N 1. – P. 42–57. <https://doi.org/10.1038/nrd1280>
4. Dunitz, J. D. Disappearing Polymorphs / J. D. Dunitz, J. Bernstein // Accts. Chem. Res. – 1995. – Vol. 28, N 4. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1021/ar00052a005>
5. Гильдеева, Г. Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа / Г. Н. Гильдеева // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 56–59.
6. Prado, L. D. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review January 2015 / L. D. Prado, H. Rocha // Revista Virtual de Quimica. – 2015. – Vol. 7, N. 6. – P. 2080–2112. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123>
7. Смирнова, И. Г. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ / И. Г. Смирнова, Г. Н. Гильдеева, В. В. Чистяков // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2012. – Т. 53, № 4. – С. 234–240.
8. Successful Application of the Derived Crystal Packing (DCP) Model in Resolving the Crystal Structure of a Metastable Polymorph of ((±)Modafinil / M. Pauchet [et al.] // Crystal growth & design. – 2004. – Vol. 4, N 6. – P. 1143–1151. <https://doi.org/10.1021/cg030069t>
9. Lohani, S. Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry / S. Lohani, D. J. W. Grant. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – Chapter 2. Thermodynamics of Polymorphs. <https://doi.org/10.1002/3527607889.ch2>
10. Gavezzotti, A. Chapter 6. Crystal polymorphism: Conventional and real wisdom / A. Gavezzotti // J. Theoret. Comput. Chem. – 2021. – Vol. 20. – P. 143–168. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823747-2.00001-9>
11. Mahieux, J. Access to several polymorphic forms of ((±)-modafinil by using various solvation–desolvation processes / J. Mahieux, M. Sanselme, G.Coquerel // Cryst. Growth Des. – 2016. – Vol. 16. – P. 396–405. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01384>
12. Mahieux, J. Access to single crystals of ((±)-form IV of modafinil by crystallization in gels. Comparisons between ((±)-forms I, III, and IV and (–)-form I / J. Mahieux, M. Sanselme, G.Coquerel // Cryst. Growth Des. – 2013. – Vol. 13. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1021/cg301630d>
13. Linol, J. Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of ((±) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling / J. Linol [et al.] // Cryst. Growth Des. – 2007 – Vol. 7, N 9. – P. 1608–1611. <https://doi.org/10.1021/cg0700723>

14. Физические основы рентгеноструктурного исследования кристаллических материалов / А. А. Клопотов [и др.]. – Томск : Том. политех. ун-т, 2013. – 276 с.

15. Ковба, Л. М. Рентгенофазовый анализ / Л. М. Ковба, В. К. Трунов. – изд. 2-е, доп. и перераб. – М.: МГУ, 1976. – 232 с.

References

1. Leonidov N. B. History of development of the concept of polymorphism of chemicals (brief essay). *Rossiiskii himicheskii zhurnal = Russian Journal of General Chemistry*, 1997, vol. 41, no. 5, pp. 10–22 (in Russian).

2. Rychkov D. A., Arkhipov S. G., Boldyreva E. V. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules. *Journal of Applied Crystallography*, 2014, vol. 47, pp. 1435–1442. <https://doi.org/10.1107/s1600576714011273>

3. Datta S., Grant D. J. W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Natural Reviews Drug Discovery*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 42–57. <https://doi.org/10.1038/nrd1280>

4. Dunitz J. D., Bernstein J. Disappearing Polymorphs. *Accounts of Chemical Research*, 1995, vol. 28, no. 4, pp. 193–200. <https://doi.org/10.1021/ar00052a005>

5. Gildeeva G. N. Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*, 2017, no. 1, pp. 56–59 (in Russian).

6. Prado L. D., Rocha H. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review January 2015. *Revista Virtual de Quimica*, 2015, vol. 7(6), pp. 2080–2112. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123>

7. Smirnova I. G., Gildeeva G. N., Chistyakov V. V. Analysis of crystal and three dimensional structures of drug substances. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Ser. 2. Himiya = Moscow University Chemistry Bulletin*, 2012, vol. 53, no. 4, pp. 234–240 (in Russian).

8. Pauchet M., Gervais C., Courvoisier L., Coquerel G. Successful Application of the Derived Crystal Packing (DCP) Model in Resolving the Crystal Structure of a Metastable Polymorph of ((±)Modafinil. *Crystal Growth and Design*, 2004, vol. 4, no. 6, pp. 1143–1151. <https://doi.org/10.1021/cg030069t>

9. Lohani S., Grant D. J. W. *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. Chapter 2. Thermodynamics of Polymorphs*. Weinheim, Wiley-VCH, 2006. <https://doi.org/10.1002/3527607889.ch2>

10. Gavezzotti A. Chapter 6. Crystal polymorphism: Conventional and real wisdom. *Journal Theoretical and Computational Chemistry*, 2021, vol. 20, pp. 143–168. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823747-2.00001-9>

11. Mahieux J., Sanselme M., Coquerel G. Access to several polymorphic forms of (±)-modafinil by using various solvation–desolvation processes. *Crystal Growth and Design*, 2016, vol. 16, pp. 396–405. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01384>

12. Mahieux J., Sanselme M., Coquerel G. Access to single crystals of (±)-form IV of modafinil by crystallization in gels. Comparisons between (±)-forms I, III, and IV and (–)-form I. *Crystal Growth and Design*, 2013, vol. 13, pp. 908–917. <https://doi.org/10.1021/cg301630d>

13. Linol J., Morelli T., Petit M.-N., Coquerel G. Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (±) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling. *Crystal Growth and Design*, 2007, vol. 7, no. 9, pp. 1608–1611. <https://doi.org/10.1021/cg0700723>

14. Klopotov A. A., Abzaev Yu. A., Potekaev A. I., Volokitin O. G., Klopotov V. D. *Physical bases of X-ray study of crystalline materials*. Tomsk, Tomsk University Publ. 2013. 276 p. (in Russian).

15. Kovba L. M., Trunov V. K. *X-ray phase analysis*. 2nd ed. Moscow, Moscow State University, 1976. 232 p. (in Russian).

Информация об авторах

Каранкевич Елена Григорьевна – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Куваева Зоя Ивановна – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Кульбицкая Людмила Викторовна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lyul401@yandex.ru

Попов Антон Сергеевич – ст. преподаватель, начальник мед. службы. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220096, Минск, Республика Беларусь). E-mail: antonydoc@rambler.ru

Information about the authors

Karankevich Elena G. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072 Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Kuvaeva Zoya I. – D. Sc. (Chemistry), Professor. Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Kulbitskaya Lyudmila V. – Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lyul401@yandex.ru

Popov Anton S. – Senior Lecturer, Head of the medical service. Belarusian State Aviation Academy (77, Ubokevich str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: antonydoc@rambler.ru