

УДК 54.05+547.91

DOI: 10.15372/ChUR2024603

EDN: DYTOYZ

## Смешанные кристаллы бетулина с дикарбоновыми кислотами: твердофазный синтез и физико-химические свойства

Т. П. ШАХТШНЕЙДЕР<sup>1</sup>, С. А. МЫЗЬ<sup>1</sup>, М. А. МИХАЙЛЕНКО<sup>1</sup>, С. А. КУЗНЕЦОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,  
Новосибирск, РоссияE-mail: [apenina@solid.nsc.ru](mailto:apenina@solid.nsc.ru)<sup>2</sup>Институт химии и химической технологии СО РАН ФИЦ “Красноярский научный центр СО РАН”,  
Красноярск, Россия

(Поступила 16.05.2024; после доработки 17.07.2024; принята к печати 25.09.2024)

### Аннотация

Смешанные кристаллы бетулина с дикарбоновыми кислотами получены с помощью механохимической активации при добавлении небольших количеств органических растворителей. Образование смешанных кристаллов подтверждено методами рентгенофазового анализа, термического анализа, ИК-спектроскопии. Для образования смешанных кристаллов важны присутствие растворителя, оптимальное соотношение компонентов, продолжительность механической обработки. С целью обоснования выбора растворителя для приготовления смешанных кристаллов бетулина проведено сравнение растворителей различной полярности. Показано, что смешанные кристаллы образуются, если при механической обработке используются растворители, способные эффективно растворять дикарбоновую кислоту. Для сравнения с механохимическим методом смешанные кристаллы бетулина были получены при нагревании смеси исходных реагентов. Наблюдаемые с помощью сканирующей электронной микроскопии морфологические изменения при нагревании реакционных смесей также свидетельствуют об образовании смешанных кристаллов. Показано, что при растворении смешанных кристаллов в воде образуются растворы с повышенной концентрацией бетулина, причем увеличение длины алифатической цепи кислоты приводит к снижению скорости выделения бетулина в раствор.

**Ключевые слова:** бетулин, смешанные кристаллы, дикарбоновые кислоты, механохимический синтез, растворимость бетулина

### ВВЕДЕНИЕ

Бетулин и его производные вызывают все больший интерес благодаря широкому спектру их биологической и фармакологической активности, включая противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, противоопухолевую, нейропротекторную и др. [1–4]. Однако бетулин, как и многие его производные, обладает плохой растворимостью в воде, что снижает его биодоступность. Разнообразные методы были использованы для улучшения растворимости

и/или скорости растворения бетулина и его производных, такие как приготовление твердых дисперсий с водорастворимыми полимерами [5], липосомами [6], производными циклодекстрина [7], встраивание в наносистемы [8] и пр. Недостатком этих методов является низкая стабильность таких систем, поскольку лекарственное вещество, как правило, находится в аморфном состоянии и связано с носителем слабыми водородными или Ван-дер-Ваальсовыми связями.

Среди других подходов, используемых для улучшения растворимости активных фарма-

цветических ингредиентов (АФИ), перспективным считается также получение их кристаллических форм. Это могут быть полиморфные модификации, солевые формы, сольваты и гидраты, а также смешанные кристаллы, обладающие повышенной скоростью растворения [9]. Получение смешанных кристаллов, т. е. многокомпонентных кристаллических систем, содержащих в своей структуре АФИ и нетоксичные молекулы-партнеры, связанные с лекарственными молекулами, как правило, водородными связями, используется в фармации в качестве стратегии для изменения физико-химических свойств (в том числе скорости растворения и растворимости) лекарственных веществ [10–12].

Дикарбоновые кислоты широко используются в фармации для получения смешанных кристаллов. На рис. 1 представлены структурные формулы бетулина и дикарбоновых кислот. Бетулин имеет вторичные и первичные гидроксильные группы, которые способны образовывать водородные связи с функциональными группами дикарбоновой кислоты при формировании смешанного кристалла.

Существует много способов получения смешанных кристаллов [13]. Наиболее популярным способом является кристаллизация из раствора. Для неразлагающихся при нагревании компонентов применяется метод распылительной сушки. Совместное плавление может использоваться, когда компоненты плавятся без разложения. Альтернативным способом получения смешанных кристаллов является механическая обработка в шаровой мельнице с использованием небольших количеств растворителя [14, 15]. Механохимический метод обладает рядом преимуществ, таких как быстрота осуществления, эффективность и экологическая безопасность. Кроме того, при механохимическом синтезе, хотя и возможно образование сольватов, это наблюда-

ется не так часто, как при сокристаллизации из раствора.

В наших работах [16] путем кристаллизации из различных растворителей, а именно: ацетона, метанола, этанола, пропанола, бутанола, этилацетата, хлороформа и дихлорметана, были получены сольваты бетулина. Известны также и другие сольваты бетулина [17–19]. Вследствие ярко выраженной способности бетулина к образованию сольватов, метод классической кристаллизации из раствора для получения его смешанных кристаллов является малоприменимым.

Используя метод механохимической обработки, при добавлении небольших количеств органических растворителей нами были получены смешанные кристаллы бетулина с рядом дикарбоновых кислот: адипиновой [20–22], суBERиновой [23], терефталевой [24], характеризующиеся улучшенной растворимостью бетулина по сравнению с исходным веществом.

Цель данной работы – обобщение полученных результатов, сравнение их с полученными данными для смешанных кристаллов бетулина с себаценовой кислотой и выявление особенностей синтеза и свойств смешанных кристаллов бетулина при варьировании условий синтеза и софформера. Для сравнения с механохимическим методом была исследована кристаллизация смесей бетулина с кислотами из тех же растворителей, которые использовались при механохимическом синтезе, и синтез при нагревании компонентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы

Бетулин был выделен из бересты по разработанной методике [25] в Институте химии и химической технологии СО РАН (Красноярск, Россия). Очистку проводили путем перекристаллизации из этанола с последующей сушкой на

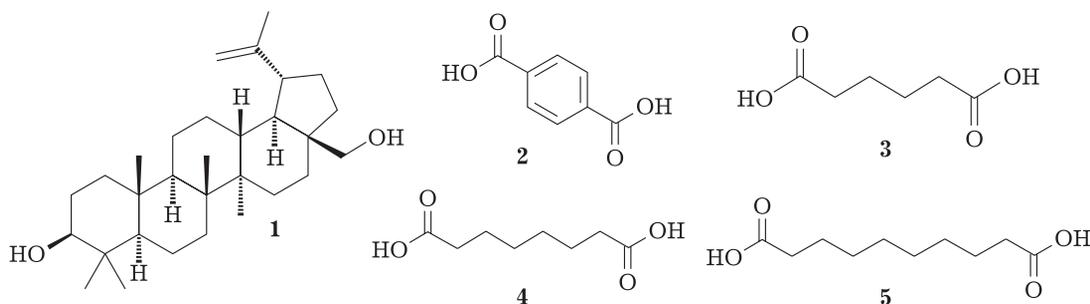


Рис. 1. Молекулярные структуры бетулина 1, терефталевой 2, адипиновой 3, суBERиновой 4 и себаценовой 5 кислот.

воздухе. Полученный таким образом продукт представлял собой полугидрат бетулина [26]. Согласно данным, полученным методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС), содержание лупеола в конечном продукте не превышало 1.5–2.5 мас. %.

Дикарбоновые кислоты (Riedel-de Haen, Швейцария; Реахим, Россия) использовали без предварительной очистки и сушки. Этилацетат и хлороформ (Реахим, Россия) очищали перегонкой. Остальные растворители (Реахим, Россия или Sigma-Aldrich, США) были аналитического качества и использовались без дополнительной очистки.

#### *Приготовление смешанных кристаллов механохимическими методами*

Механическую обработку смесей бетулина с дикарбоновыми кислотами с молярным соотношением 1 : 1, 1 : 2, 2 : 1 проводили в агатовой ступке, тщательно растирая вручную (время обработки 20 мин, масса образца около 100 мг), и на разного вида мельницах для сравнения их действия, а именно: в вибрационной микромельнице Vibrator DDR-GM 94-58 (Narva, Германия), мельнице SPEX 8000 (CertiPrep Inc., США) и в планетарно-центробежной мельнице АГО-2 (Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Россия). Условия обработки в вибрационной микромельнице: амплитуда 5 мм, частота 50 Гц, объем барабана 6 мл, диаметр шара 15 мм, масса шара 14 г, масса образца 100 мг. Время обработки – 30 мин. Условия обработки в мельнице SPEX 8000: объем барабана 60 мл, диаметр шаров 6 мм. Соотношение массы образца к массе шаров 1 : 40, нагрузка на шар – 8–10 г. Время обработки составляло 15 мин для кислот с длиной цепи C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> и 20 мин для C<sub>6</sub> и более. Условия обработки в мельнице АГО-2: объем барабана 40 мл, диаметр шаров 6 мм, соотношение массы образца к массе шаров 1 : 30, нагрузка на шар – 20 г. Время обработки – 15 мин. Во всех мельницах материал барабанов и шаров – сталь. Обработку проводили как в отсутствии растворителя, так и при добавлении небольших количеств органического растворителя. В последнем случае смеси сначала обрабатывали в сухом виде в течение 5 мин, затем добавляли растворитель (в ступке – 100 мкл, в микромельнице Vibrator – 10 мкл, в мельнице SPEX – 300 мкл), после чего продолжали обработку, в процессе которой весь растворитель испарялся, и в результате получался сухой продукт.

#### *Методы исследования*

Порошковый рентгенофазовый анализ проводили на дифрактометре D8 Advance (Bruker, Германия) с одномерным детектором Lynx-Eye, CuK<sub>α</sub>-излучение, 2θ = 5–70°.

ИК-спектроскопические исследования выполняли методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) без специальной подготовки образца с использованием Фурье-спектрометра Digilab Excalibur 3100 (Varian, США) и приставки однократного отражения Miracle ATR с кристаллом ZnSe (Pike Technologies, США).

Морфологию изучали с использованием электронного микроскопа. Исследования методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) проводили на микроскопе ТМ-1000 (Hitachi, Япония).

Для термического анализа использовали систему одновременного термического анализа STA 449 F1 Jupiter (Netzsch, Германия). Измерения проводили в потоке аргона (99.990 %) при объемной скорости потока 50 мл/мин. Навеску (30–50 мг) помещали в ячейку, которую затем откачивали до 1 Па форвакуумным насосом. Далее через ячейку пропускали аргон. Скорость нагрева составляла 10 °С/мин.

Измерения методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) выполняли с использованием калориметра DSC 200 F3 MAIA (Netzsch, Германия). Около 5 мг твердых образцов помещали в закрытые алюминиевые тигли объемом 40 мкл, сканировали в температурном интервале от 25 до 250 °С в атмосфере аргона со скоростью нагрева 6 °С/мин.

Растворение смешанных кристаллов бетулина исследовали с помощью тестера растворимости Varian 705 DS (США) в соответствии с методикой, описанной в [23].

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

##### *Влияние условий механохимической обработки на получение смешанных кристаллов*

Для получения смешанных кристаллов с помощью механохимических методов наряду с растиранием смеси реагентов в ступке использовали механическую обработку в микромельнице Vibrator и мельницах SPEX и АГО. Известно, что эффективность механической обработки смесей твердых веществ зависит от механических (мягкость, твердость, хрупкость, пластичность) и химических (кислотность, основность, наличие функциональных групп) свойств компонентов.

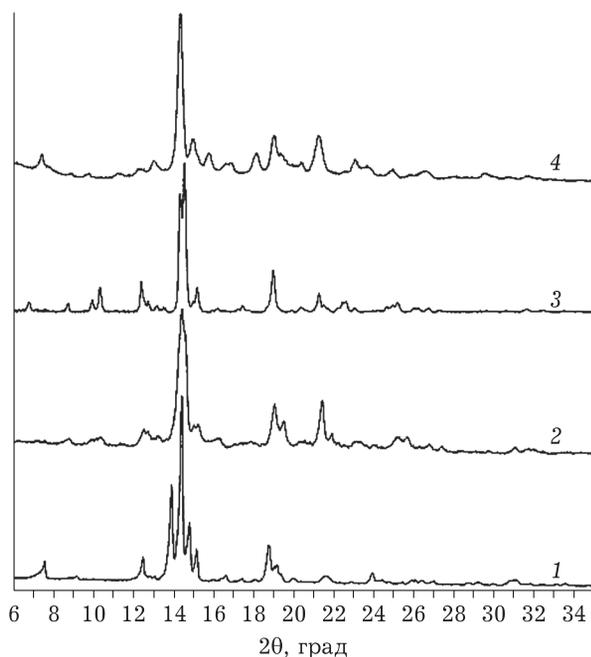


Рис. 2. Рентгенограммы исходного бетулина (1), смешанных кристаллов бетулина с адипиновой (2), субериновой (3) и себаценовой (4) кислотами.

Высокоэнергонапряженная планетарная мельница АГО-2 часто бывает эффективна при использовании для аморфизации лекарственных веществ, так как при механических воздействиях может происходить локальное контактное плавление лекарственного вещества с последующим затвердеванием расплава. С другой стороны, мельница SPEX 8000 более предпочтительна для взаимодействия компонентов благодаря сдвиговому напряжению, реализуемому на контактах частиц, и лучшему перемешиванию компонентов.

В случае адипиновой [21] и субериновой [23] кислот было показано, что при сухой обработке как в ступке, так и в мельнице SPEX не происходит образования смешанных кристаллов. При обработке смесей в ступке с добавлением этанола также не выявлено образование новых фаз. При увеличении интенсивности обработки смесей в мельницах при добавлении небольших количеств растворителя на дифрактограммах наблюдается появление новых рефлексов с одновременным уменьшением рефлексов исходных реагентов (рис. 2).

На рис. 3 приведены ИК-спектры механически обработанных смесей в сравнении с исходным бетулином, которые подтверждают образование смешанного кристалла. После механической обработки наблюдается заметный сдвиг

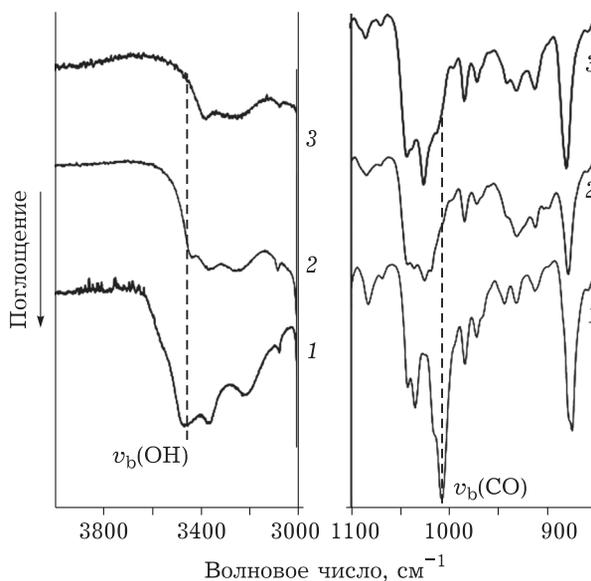


Рис. 3. ИК-спектры исходного бетулина (1), смешанных кристаллов бетулина с адипиновой (2) и субериновой кислотами (3).

колебаний бетулина: валентных колебаний O–H ( $3600\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ ) и C–O (около  $1020\text{ см}^{-1}$ ) групп и деформационных колебаний групп OH около  $1400\text{ см}^{-1}$  (см. рис. 3). Это свидетельствует о том, что гидроксильные группы бетулина участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей с карбоксильными группами кислоты.

То же наблюдается в ИК-спектре смешанного кристалла бетулина с себаценовой кислотой, представленного на рис. 4, в сравнении со спектрами бетулина и себаценовой кислоты. Несмотря на наложение полос бетулина и кислоты, при образовании смешанного кристалла можно видеть изменения полос колебаний также и себаценовой кислоты в области валентных колебаний C–O и деформационных колебаний OH групп около  $1400$  и  $900\text{ см}^{-1}$  соответственно [27].

Хорошо известно, что свойства растворителей, используемых при механохимической обработке, важны для образования смешанных кристаллов [13, 14, 28]. В частности, в случае растворителей, в которых ни один из компонентов не растворим, смешанные кристаллы не были получены при механической обработке [21].

Использование растворителей различной полярности (табл. 1) показало, что не наблюдается прямой корреляции между диэлектрическими постоянными растворителей и результатами синтеза смешанного кристалла. Тем не менее

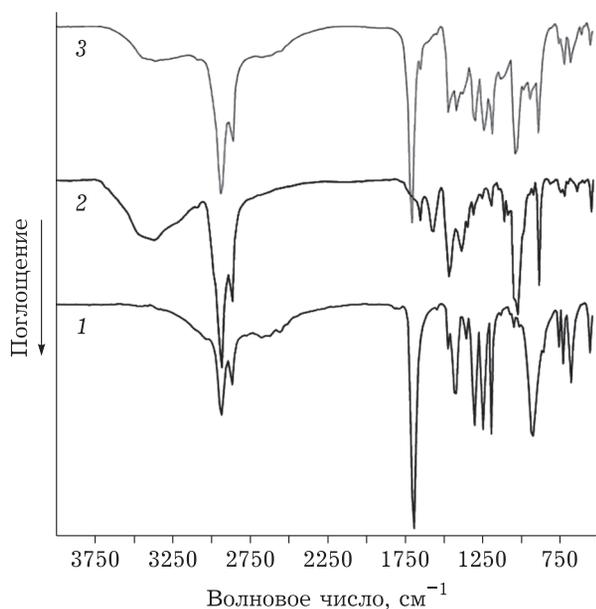


Рис. 4. ИК-спектры исходной себациновой кислоты (1), исходного бетулина (2), смешанного кристалла бетулина с себациновой кислотой (3).

оказалось, что смешанные кристаллы были получены с применением тех растворителей, в которых кислоты имеют большую растворимость.

Известно, что синтез органических соединений в твердой фазе, в том числе и смешанных кристаллов, затруднен вследствие диффузионных ограничений для органических молекул. Синтез проходит успешно, если реакция идет через флюидную фазу, в которой один или оба реагента обладают достаточной подвижностью, и смешивание компонентов может происходить на молекулярном уровне. Поэтому в присутствии жидкостей, в которых растворим хотя бы

один из реагентов, в результате механических воздействий происходит массоперенос и смешение на субмолекулярном уровне. Возникающее при механических воздействиях короткое ( $10^{-2}$ – $10^{-3}$  с) импульсное нагревание способствует молекулярному перемешиванию.

Можно предположить, что при добавлении растворителя происходит частичное растворение в нем кислоты и смачивание этим раствором поверхности частиц бетулина. Кроме того, механическое воздействие может приводить к разупорядочению поверхностных слоев бетулина, что способствует ускорению процесса растворения и последующего образования смешанных кристаллов бетулина с дикарбоновой кислотой.

Субериновая кислота, благодаря более длинной по сравнению с адипиновой кислотой гидрофобной части, растворима не только в полярных, но и малополярных растворителях. В результате, в отличие от синтеза смешанных кристаллов бетулина с адипиновой кислотой [21], смешанные кристаллы с субериновой кислотой были получены при механической обработке в присутствии любого из использованных растворителей. В то же время низкая скорость взаимодействия при использовании некоторых растворителей может быть связана с низкой растворимостью компонентов в данном растворителе. Так, время обработки в мельнице SPEX смесей бетулина с адипиновой кислотой составляло 15 мин, а в случае субериновой кислоты – 20 мин.

При скрининге получения смешанных кристаллов бетулина с дикарбоновыми кислотами использовали обычно следующие молярные соотношения: 1 : 1, 1 : 2, 2 : 1. Смешанные кристаллы с предельными карбоновыми кислотами

ТАБЛИЦА 1

Физико-химические свойства растворителей, использованных для механохимического синтеза смешанных кристаллов бетулина с дикарбоновыми кислотами, и результат синтеза

Растворитель	Диэлектрическая постоянная [29]	Растворимость бетулина [30], $10^4 x_i$	Растворимость адипиновой кислоты [31, 32], $10^4 x_i$	Результат синтеза	Растворимость субериновой кислоты [33, 34], $10^4 x_i$	Результат синтеза
Этанол	24.3	8.98	326	Да	281	Да
Изопропанол	18.3	14.63	287	Да	271	–
Этилацетат	6.02	20.66	36.8	Нет	31	Да
Хлороформ	4.7	43.70	20.95	Нет	p	Да
1,4-Диоксан	2.21	–	347	Да	546	Да
Ацетон	20.7	15.78	130	Да	128	Да
Толуол	2.4	~24	0.45	–	p	Да

Примечания. 1.  $x_i$  – растворимость, молярная доля. 2. p – растворима. 3. Да – смешанный кристалл получен. 4. Нет – смешанный кристалл не получен. 5. Прочерк – нет данных.

(адипиновая, субериновая, себацಿನовая) имели, как правило, стехиометрию 1 : 1, в то время как с терефталевой кислотой – 2 : 1, что связано, по-видимому, с молекулярной структурой последних.

С помощью термических методов показано [22, 23], что после механической активации термические эффекты исходных компонентов отсутствуют, что подтверждает их полное взаимодействие при использованном соотношении компонентов.

#### **Синтез смешанных кристаллов бетулина при нагревании**

В случае адипиновой [22], субериновой [23] и себацಿನовой кислот смешанные кристаллы получали при нагревании исходных смесей реагентов до температуры плавления кислоты. Как свидетельствуют данные рентгенофазового анализа, при этом были получены те же смешанные кристаллы, как и при механохимическом синтезе.

Известно, что реакции с участием твердых тел могут протекать через газовую фазу как реакции “твердое + газ”, особенно если один из реагентов достаточно летуч. При нагревании смесей бетулина с адипиновой кислотой в температурной области образования смешанных кристаллов (70–120 °С) может происходить также эндотермический процесс сублимации адипиновой кислоты с последующим взаимодействием паров с поверхностью частиц бетулина [22]. В свою очередь, для области 130–160 °С, где происходило плавление непрореагировавшей адипиновой кислоты, предположительно возможна реализация взаимодействия по типу “твердое + жидкость” [22]. Известно, что сокристаллизация из расплава является одним из методов получения фармацевтических сокристаллов [10]. Тем не менее, следует отметить, что в случае физической смеси бетулина с адипиновой кислотой в расплавленном состоянии находилась только адипиновая кислота. Вероятно, в этом случае могла протекать реакция “твердое тело + жидкость”, приводящая к образованию сокристаллов.

Электронно-микроскопические исследования морфологии кристаллов бетулина при нагревании в присутствии дикарбоновых кислот (адипиновой или субериновой) показали, что морфологические изменения в реакционных смесях могут служить тестом на образование смешанных кристаллов. Так, в случае физической смеси бетулина с адипиновой кислотой, нагретой до

110–120 °С, морфология кристаллов бетулина отличается от морфологии бетулина, нагретого отдельно от кислоты: вместо кристаллов игольчатой формы наблюдаются пластинчатые кристаллы [35].

Можно предположить, что взаимодействие при нагревании происходит через газовую фазу. Действительно, при нагревании адипиновой кислоты до температуры 100–110 °С наблюдалась ее кристаллизация на холодных частях сосуда. Полиморфный переход бетулина в этом диапазоне температур [26], вероятно, способствует взаимодействию бетулина с кислотой согласно эффекту Хедвалла: в области фазового перехода твердофазная химическая реакция протекает с более высокой скоростью. Тем не менее, взаимодействие не было полным, поскольку, в отличие от механохимического метода, при нагревании не происходит перемешивания, и, следовательно, не вся поверхность кристаллов доступна для газовой фазы.

При нагревании смесей бетулина с себацಿನовой кислотой также наблюдалось изменение морфологии кристаллов, связанное, по-видимому, с образованием смешанных кристаллов (рис. 5).

В то же время в случае субериновой кислоты не выявлено изменений морфологии, отличных от наблюдаемых для полиморфных переходов в отдельных компонентах. Следовательно, взаимодействия через газовую фазу не происходит. Это может быть связано с тем, что субериновая кислота не сублимирует в достаточной степени при этих температурах. В результате бетулин переходит в другую полиморфную модификацию, не образуя смешанного кристалла [35].

#### **Синтез смешанных кристаллов бетулина при кристаллизации из раствора**

Для сравнения с механохимическим синтезом проводили кристаллизацию из растворов с использованием тех же растворителей, которые применяли для механической обработки. Как показали эксперименты по кристаллизации, из раствора смеси бетулин – адипиновая кислота в этаноле кристаллизуется сольват бетулина с этанолом [21]. Можно предположить, что образование этого сольвата термодинамически более выгодно, чем образование смешанного кристалла. Тем не менее, из раствора в изопропанол кристаллизовалась смесь сольвата и смешанного кристалла. Более того, из раствора в диоксане был получен смешанный кристалл бетулина с адипиновой кислотой, идентичный полученному механохимическим методом.

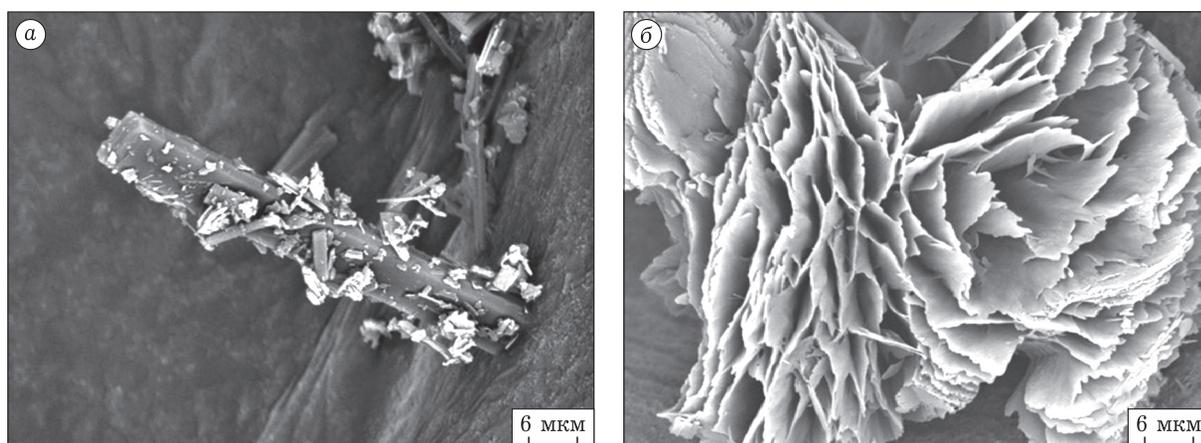


Рис. 5. СЭМ-изображения исходного бетулина (а) и смеси бетулина с себаценовой кислотой после нагревания до 120 °С (б).

Очевидно, в случае равновесной кристаллизации необходимым условием образования смешанных кристаллов является более низкая растворимость смешанного кристалла в используемом растворителе по сравнению с растворимостью отдельных компонентов или других образующихся продуктов. По этой причине из определенного растворителя может происходить кристаллизация различных продуктов – сольвата или смешанного кристалла. С другой стороны, механохимический синтез часто дает продукты, соответствующие быстрой кристаллизации [36], что и приводит к образованию смешанных кристаллов бетулина при механической обработке.

#### Свойства смешанных кристаллов бетулина

На рис. 6 представлены кривые растворения в воде для механически активированных смесей бетулина с дикарбоновыми кислотами.

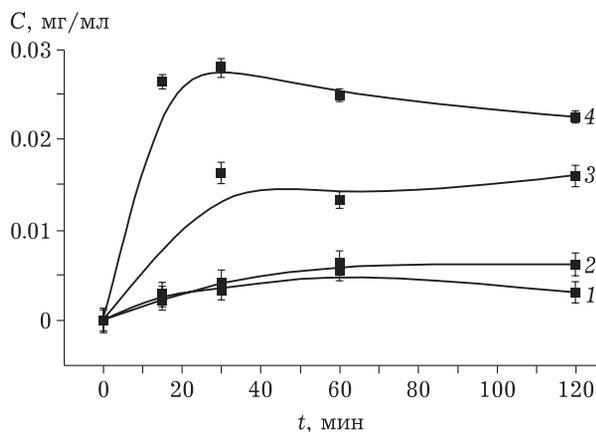


Рис. 6. Кривые выделения бетулина в раствор при растворении механически активированных смесей с субериновой (1), себаценовой (2), адипиновой (3) и терефталевой (4) кислотами.

Согласно ранее полученным данным [36], растворимость бетулина в воде составляет  $(1.90 \pm 0.55) \cdot 10^{-3}$  мг/мл (37 °С). Можно видеть (см. рис. 6), что в случае механической активации смеси бетулин – адипиновая кислота с молярным соотношением компонентов 1 : 1 происходит увеличение скорости выделения бетулина в раствор по сравнению с механоактивированными смесями бетулина с субериновой и себаценовой кислотами. Ранее проведенные исследования по растворению смешанных кристаллов показали [37], что для скорости растворения имеет значение не только энергия межмолекулярных взаимодействий в кристалле, но и легкость атаки молекул в кристалле молекулами растворителя, определяемая кристаллической структурой. По-видимому, увеличение гидрофобной части молекулярного комплекса с ростом длины алифатической цепи кислоты приводит к уменьшению скорости растворения и к более низкой концентрации вещества в растворе. Этот факт свидетельствует о том, что свойства молекуло-соформеров имеют решающее значение для формирования супрамолекулярной структуры сокристаллов бетулина и их свойств.

Сокристалл бетулина с терефталевой кислотой демонстрирует увеличение скорости растворения бетулина по сравнению с растворением сокристалла бетулин–адипиновая кислота, что дает повышенную концентрацию бетулина в воде, которая сохраняется не менее 2 ч. Концентрация бетулина в растворе при этом достигает примерно 0.025 мг/мл, что в 13 раз превышает растворимость бетулина. Предполагается, что сокристаллы лекарственного средства с соформером, образованные за счет водородных связей между компонентами, диссоциируют в водной среде в течение короткого периода вре-

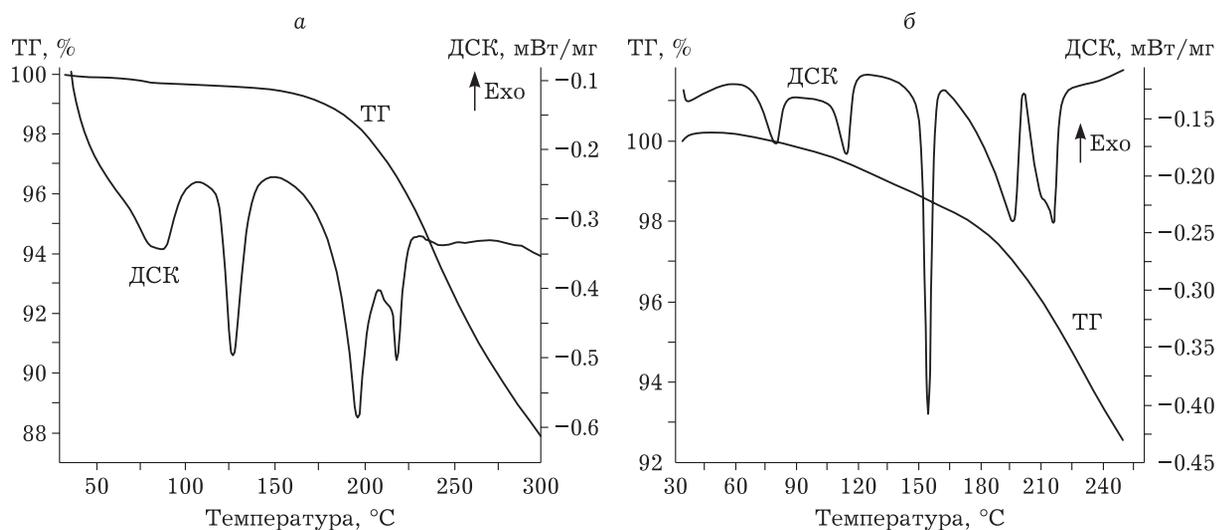


Рис. 7. Кривые ТГ и ДСК смешанных кристаллов бетулина с адипиновой кислотой (а) и с субериновой кислотой (б).

мени (от минут до часа) в связи с тем, что гетеромолекулярные взаимодействия в сокристалле могут быть более слабыми по сравнению с гомомолекулярными взаимодействиями в фазах отдельных компонентов [37]. Ингибирование осаждения гидрофобных молекул лекарственного вещества с последующей его кристаллизацией обеспечивается за счет использования соформера, влияющего на зарождение и рост кристаллов.

#### Стабильность смешанных кристаллов бетулина

Одной из важных характеристик смешанных кристаллов является их стабильность, так как они могут разлагаться при повышенных температурах или даже при хранении при нормальных условиях [38].

Исследования поведения смешанных кристаллов бетулина при повышенных температурах показали, что полученный при механохимической обработке гидрат смешанного кристалла бетулина с адипиновой кислотой при нагревании до 70 °С переходит в безводную форму. Этому процессу соответствует эндотермический эффект на ДСК-кривой (рис. 7, а) в области 70–110 °С. Далее при 120 °С происходит структурный переход, связанный с разупорядочением структуры, о чем свидетельствует наличие эндотермического эффекта на ДСК-кривой и уменьшение интенсивности рефлексов на дифрактограмме, с последующим разложением сокристалла при 180 °С с выделением газообразных продуктов в результате сублимации адипиновой кислоты [22]. При этом не наблюдается плавления бетулина, поскольку продукт разложения содержит остатки

неудалившейся адипиновой кислоты. Подобное поведение при нагревании наблюдается для смешанного кристалла бетулина с субериновой кислотой (см. рис. 7, б) [39].

Таким образом, смешанные кристаллы бетулина нестабильны при повышенных температурах, и их разложению предшествует разупорядочение кристаллической структуры. Следуя предположению авторов [38], которые объясняют разложение смешанных кристаллов присутствием в качестве компонентов пластических фаз, разложение смешанных кристаллов бетулина может быть также связано со свойствами самих молекул бетулина, что требует дальнейшего исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Путем механохимической обработки получены смешанные кристаллы бетулина с дикарбоновыми кислотами: адипиновой, субериновой, себадиновой, терефталевой. Установлено, что для осуществления синтеза важно присутствие небольшого количества растворителя. Эксперименты с варьированием растворителей показали, что необходимым условием является растворимость кислоты в используемом растворителе. Показано, что механическая обработка с добавлением небольших количеств органического растворителя является более предпочтительным методом получения смешанных кристаллов по сравнению с кристаллизацией из раствора вследствие высокой склонности бетулина к образованию сольватов. Выявлены изменения морфологии кристаллов в реакционных смесях при об-

разовании сокристаллов бетулина с адипиновой и себадиновой кислотами при нагревании. Предположено взаимодействие паров адипиновой кислоты с поверхностью кристаллов бетулина. Напротив, морфологические изменения смеси бетулина с субериновой кислотой при нагревании свидетельствуют лишь о полиморфных превращениях компонентов. Результаты экспериментов по растворению смешанных кристаллов бетулина с субериновой и себадиновой кислотами в сравнении с данными для сокристаллов бетулина с адипиновой кислотой показали, что увеличение длины алифатической цепи кислоты приводит к снижению скорости выделения бетулина в раствор. Выяснение влияния структуры соформера позволяет проводить целенаправленный выбор молекул-партнеров для солюбилизации лекарственных форм на основе бетулина путем сокристаллизации.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта ИХТТМ СО РАН № 121032500064-8 и проекта ИХХТ СО РАН № 121031500180-8.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adepoju F. O., Duru K. C., Li E., Kovaleva E. G., Tsurkan M. V. Pharmacological potential of betulin as a multitarget compound // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, No. 7. Art. 1105.
- Madej M., Gola J., Chrobak E. Synthesis, pharmacological properties, and potential molecular mechanisms of antitumor activity of betulin and its derivatives in gastrointestinal cancers // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, No. 12. Art. 2768.
- Orchel A., Chodurek E., Jaworska-Kik M., Padaszyński P., Kaps A., Chrobak E., Bębenek E., Boryczka S., Borkowska P., Kasperczyk J. Anticancer activity of the acetylenic derivative of betulin phosphate involves induction of necrotic-like death in breast cancer cells *in vitro* // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 3. Art. 615.
- Farzan M., Farzan M., Shahrani M., Navabi S. P., Vardanjani H. R., Amini-Khoei H., Shabani S. Neuroprotective properties of betulin, betulinic acid, and ursolic acid as triterpenoids derivatives: a comprehensive review of mechanistic studies // *Nutr. Neurosci*. 2024. Vol. 27, No. 3. P. 223–240
- Кузнецова С. А., Шахтшнейдер Т. П., Михайленко М. А., Мальяр Ю. Н., Замай А. С., Болдырев В. В. Механокомпозит диацетата бетулина и его противоопухолевая активность // *Журн. Сибирского федер. ун-та. Сер.: Химия*. 2013. Т. 6, № 2. С. 192–202.
- Пат. RU 2437649 C2, 2011.
- Сурсякова В. В., Левданский В. А., Рубайло А. И. Определение констант устойчивости комплексов эфирных производных бетулина с  $\beta$ -циклодекстрином методом аффинного капиллярного электрофореза // *Журн. Сибирского федер. ун-та. Сер.: Химия*. 2020. Т. 13, № 4. С. 534–541.
- Pozharitskaya O. N., Karlina M. V., Shikov A. N., Kosman V. M., Makarov V. G., Casals E., Rosenholm J. M. Pharmacokinetics and tissue disposition of nanosystem-entrapped betulin after endotracheal administration to rats // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. 2017. Vol. 42, No. 2. P. 327–332.
- Jones W., Motherwell W. D. S., Trask A. V. Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement // *MRS Bull*. 2006. Vol. 31, No. 11. P. 875–879.
- Qiao N., Li M., Schlindwein W., Malek N., Davies A., Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: an overview // *Int. J. Pharm*. 2011. Vol. 419, No. 1–2. P. 1–11.
- Kuminek G., Cao F., de Oliveira da Rocha A. B., Cardoso S. G., Rodríguez-Hornedo N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5 // *Adv. Drug Delivery Rev*. 2016. Vol. 101. P. 143–166.
- Healy A. M., Worku Z. A., Kumar D., Madi A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: a special emphasis on cocrystals // *Adv. Drug Delivery Rev*. 2017. Vol. 117. P. 25–46.
- Rodrigues M., Baptista B., Lopes J. A., Sarraguça M. C. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges // *Int. J. Pharm*. 2018. Vol. 547. P. 404–420.
- Braga D., Maini L., Grepioni F. Mechanochemical preparation of co-crystals // *Chem. Soc. Rev*. 2013. Vol. 42, No. 18. P. 7638–7648.
- Hasa D., Jones W. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: a practical guide // *Adv. Drug Delivery Rev*. 2017. Vol. 117. P. 147–161.
- Михайленко М. А., Шахтшнейдер Т. П., Брезгунова М. Е., Дребущак В. А., Кузнецова С. А., Болдырев В. В. Получение и исследование физико-химических свойств сольватов бетулина // *Химия растит. сырья*. 2010. № 2. С. 63–70.
- Boryczka S., Michalik E., Jastrzebska M., Kusz J., Zubko M., Bębenek E. X-Ray crystal structure of betulin-DMSO solvate // *J. Chem. Crystallogr*. 2012. Vol. 42. P. 345–351.
- Yang D., Gong N., Zhang L., Lu Y. Isostructurality among 5 solvatomorphs of betulin: X-ray structure and characterization // *J. Pharm. Sci*. 2016. Vol. 105, No. 6. P. 1867–1873.
- Yang D., Gong N., Zhang L., Lu Y., Du G. Structural and computational study of four new solvatomorphs of betulin: a combined X-ray, Hirshfeld surface, and thermal analysis // *J. Pharm. Sci*. 2017. Vol. 106, No. 3. P. 826–834.
- Myz S. A., Mikhailovskaya A. V., Mikhailenko M. A., Bulina N. V., Kuznetsova S. A., Shakhtshneider T. P. New crystalline betulin-based materials: improving betulin solubility *via* cocrystal formation // *Mater. Today Proc*. 2019. Vol. 12. P. 82–85.
- Мызь С. А., Михайленко М. А., Михайловская А. В., Политов А. А., Кузнецова С. А., Шахтшнейдер Т. П. Механохимический синтез смешанных кристаллов бетулина с адипиновой кислотой // *Журн. Сибирского федер. ун-та. Сер.: Химия*. 2020. Т. 13, № 4. С. 511–524.
- Myz S. A., Mikhailenko M. A., Mikhailovskaya A. V., Bulina N. V., Gerasimov K. B., Politov A. A., Kuznetsova S. A., Shakhtshneider T. P. Cocrystals of betulin with adipic acid: preparation and thermal behavior // *J. Therm. Anal. Calorim*. 2022. Vol. 147. P. 8235–8242.
- Михайловская А. В., Мызь С. А., Герасимов К. Б., Кузнецова С. А., Шахтшнейдер Т. П. Синтез смешанных кристаллов бетулина с субериновой кислотой и исследование их свойств // *Химия растит. сырья*. 2021. № 4. С. 183–192.
- Mikhailovskaya A. V., Myz S. A., Bulina N. V., Gerasimov K. B., Kuznetsova S. A., Shakhtshneider T. P. Screening and characterization of cocrystal formation between betulin and terephthalic acid // *Mater. Today Proc*. 2020. Vol. 25, Part 3. P. 381–383.
- Пат. RU 2264411 C1, 2005.
- Дребущак Т. Н., Михайловская А. В., Дребущак В. А., Михайленко М. А., Мызь С. А., Шахтшнейдер Т. П., Кузнецова С. А. Кристаллические формы бетулина. Полимор-

- физм или псевдополиморфизм? // Журн. структур. химии. 2020. Т. 61, № 8. С. 1328–1334.
- 27 Беллами Л. Д. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд-во иностр. лит., 1963. 590 с.
- 28 Friščić T., Jones W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding // *Cryst. Growth Des.* 2009. Vol. 9, No. 3. P. 1621–1637.
- 29 Gordon A. J., Ford R. A. *The Chemist's Companion: a Handbook of Practical Data, Techniques, and References.* New York: Wiley Sons, 1972. 537 p.
- 30 Cao D., Zhao G., Yan W. Solubilities of betulin in fourteen organic solvents at different temperatures // *J. Chem. Eng. Data.* 2007. Vol. 52, No. 4. P. 1366–1368.
- 31 Гайворонский А. Н., Гранжан В. А. Растворимость адипиновой кислоты в органических растворителях и воде // Журн. приклад. химии. 2005. Т. 78, № 3. С. 408–412.
- 32 Wei D., Cao W. Solubility of adipic acid in acetone, chloroform, and toluene // *J. Chem. Eng. Data.* 2009. Vol. 54, No. 1. P. 152–153.
- 33 Yu Q., Ma X., Gao W. Determination of the solubility, dissolution enthalpy and entropy of suberic acid in different solvents // *Fluid Phase Equilib.* 2012. Vol. 330. P. 44–47.
- 34 Acree W. E., Waghorne W. E. IUPAC-NIST solubility data series. 105. Solubility of solid alkanolic acids, alkenolic acids, alkanedioic acids, and alkenedioic acids dissolved in neat organic solvents, organic solvent mixtures, and aqueous-organic solvent mixtures. III. Alkanedioic acids and alkenedioic acids // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 2023. Vol. 52, No. 3. Art. 033102.
- 35 Myz S. A., Politov A. A., Kuznetsova S. A., Shakhtshneider T. P. Morphological changes in betulin particles as a result of polymorphic transformations, and formation of co-crystals under heating // *Powders.* 2023. Vol. 2, No. 2. P. 432–444.
- 36 Mikhailenko M. A., Shakhtshneider T. P., Drebuschak V. A., Kuznetsova S. A., Skvortsova G. P., Boldyrev V. V. Influence of mechanical treatment on the properties of betulin, betulin diacetate, and their mixture with water-soluble polymers // *Chem. Nat. Compd.* 2011. Vol. 47, No. 2. P. 229–233.
- 37 Мызь С. А., Шахтшнейдер Т. П., Туманов Н. А., Болдырева Е. В. Получение и исследование смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2012. № 9. С. 1782–1793.
- 38 Eddleston M. D., Lloyd G. O., Jones W. Cocrystal dissociation and molecular demixing in the solid state // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, No. 65. P. 8075–8077.
- 39 Mikhailovskaya A., Myz S., Gerasimov K., Kuznetsova S., Shakhtshneider T. Cocrystals of betulin with suberic acid: mechanochemical synthesis and thermal behavior // *MATEC Web Conf.* 2021. Vol. 340. Art. 01019.