

Полиморфный скрининг и изучение строения кристаллических форм производного фенилтетрагидрохинолиндина с TRPA1-антагонистической активностью

Н.В. Пятигорская, Н.С. Николенко, А.Д. Кравченко, Е.И. Нестеркина
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель директора Института трансляционной медицины и биотехнологии, заведующий кафедрой Промышленной фармации Института профессионального образования. Тел.: +7 (916) 123-33-94. E-mail: pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4901-4625.

Николенко Наталья Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры Промышленной фармации Института профессионального образования. Тел.: +7 (909) 660-89-60. E-mail: nikolenko_n_s@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-5567-8570.

Кравченко Алексей Дмитриевич – аспирант кафедры Промышленной фармации Института профессионального образования. Тел.: +7 (916) 698-06-69. E-mail: aleksej_kravchenko97@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6476-0138.

Нестеркина Екатерина Игоревна – ассистент кафедры Промышленной фармации Института профессионального образования. Тел.: +7 (929) 511-19-71. E-mail: catherinenesterkina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4102-4394.

РЕЗЮМЕ

Введение. 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион является новым селективным антагонистом рецепторов TRPA1, который может стать перспективным анальгетическим и противовоспалительным средством нового поколения. Для разработки твердой лекарственной формы изучаемого вещества необходимо определить его характеристики, способные влиять на критические показатели качества готового продукта. К таким параметрам относится полиморфная модификация действующего вещества.

Цель исследования. Целью данной работы являлся полиморфный скрининг производного фенилтетрагидрохинолиндина и изучение строения полученных кристаллических модификаций с применением дифракционных методов анализа.

Материал и методы. Порошковая рентгеновская дифракция была проведена на дифрактометре Bruker D8 Discover, оборудованном никелевым фильтром, а также позиционно-чувствительным детектором. Расчеты проведены с помощью программных обеспечений DIFFRAC.SUITE EVA и TOPAS 4.2. Съемка осуществлялась в геометрии Брэгга-Брентано, в режиме отражения. Монокристаллы полиморфных модификаций были получены при перекристаллизации изучаемого вещества из различных органических растворителей и их смесей. Рентгеноструктурный анализ был выполнен на монокристалльном рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3. Монокристалльные структуры расшифрованы прямым методом по комплексу программ SHELXTL.

Результаты. Результаты порошковой рентгеновской дифракции показали наличие нескольких кристаллических фаз в нативном образце АФС, однако они не позволили идентифицировать конкретные полиморфы. В результате полиморфного скрининга из различных растворителей было получено несколько монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Оценка полученных образцов не показала различий в растворимости полиморфов. Было установлено, что из этанола кристаллизуется ромбическая модификация I, а из метанола, изопропанола, ацетона, смесей ацетон/ацетонитрил или ТГФ/ацетонитрил – триклинная модификация II. Были описаны различия в молекулярном строении полученных полиморфов и их упаковки в кристаллах.

Заключение. Полученные и охарактеризованные полиморфы АФС могут быть оценены с целью выбора конкретной кристаллической модификации для дальнейшей разработки твердой лекарственной формы на ее основе.

Ключевые слова: монокристаллы, рентгеновская дифракция, полиморфизм, TRPA1.

Для цитирования: Пятигорская Н.В., Николенко Н.С., Кравченко А.Д., Нестеркина Е.И. Полиморфный скрининг и изучение строения кристаллических форм производного фенилтетрагидрохинолиндина с TRPA1-антагонистической активностью. Фармация, 2022; 71 (6): 27–33. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-06-04>

POLYMORPH SCREENING AND STUDY OF THE STRUCTURE OF CRYSTALLINE FORMS OF PHENYLTETRAHYDROQUINOLINEDIONE DERIVATIVE WITH TRPA1-ANTAGONISTIC ACTIVITY

N.V. Pyatigorskaya, N.S. Nikolenko, A.D. Kravchenko, E.I. Nesterkina

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 8–2, Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Pyatigorskaya Natalia Valeryevna – Doctor Habil. of Sciences of Pharmacy, Professor, Deputy Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Institute of Vocational Education, Corresponding Member of the RAS. Tel.: +7 (916) 123-33-94. E-mail: pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4901-4625.

Nikolenko Natalia Sergeevna – PhD in pharmaceutical sciences, associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Institute of Vocational Education. Tel.: +7 (909) 660-89-60. E-mail: nikolenko_n_s@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-5567-8570.

Kravchenko Aleksei Dmitrievich – post-graduate student of the Department of Industrial Pharmacy, Institute of Vocational Education. Tel.: +7 (916) 698-06-69. E-mail: aleksej_kravchenko97@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6476-0138.

Nesterkina Ekaterina Igorevna – assistant of the Department of Industrial Pharmacy, Institute of Vocational Education. Tel.: +7 (929) 511-19-71. E-mail: catherinenesterkina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4102-4394.

SUMMARY

Introduction. 7-(2-chlorophenyl)-4-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-4,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,5(1H,3H)-dione is a new selective TRPA1 antagonist, which can become a promising analgesic and anti-inflammatory drug of a new generation. To develop its solid dosage form, it is necessary to determine its characteristics that can affect the critical quality attributes of the final product. Polymorphic modification of an active substance is one of these parameters.

Objective: to screen for phenyltetrahydroquinolinedione derivative polymorphs and to study their structure using diffraction methods of analysis.

Material and methods. X-ray powder diffraction was carried out on a Bruker D8 Discover diffractometer equipped with a nickel filter and a position-sensitive detector. The calculations were carried out using the DIFFRAC.SUITE EVA and TOPAS 4.2 software. The survey was carried out using the Bragg-Brentano geometry, in the reflection mode. Single crystals of polymorphic modifications were obtained by crystallization from various organic solvents and their mixtures. X-ray diffraction analysis was performed on a single-crystal X-ray diffractometer Xcalibur-3. Single-crystal structures were deciphered by a direct method using the SHELXTL software package.

Results. The results of X-ray powder diffraction showed the presence of several crystalline phases in the native API sample; however, the results did not allow us to identify specific polymorphs. As a result of polymorph screening, several single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained from various solvents. The evaluation of the obtained samples showed no differences in the solubility of the polymorphs. It was found that orthorhombic modification I crystallizes from ethanol, while triclinic modification II crystallizes from methanol, isopropanol, acetone, acetone/acetonitrile or THF/acetonitrile mixtures. Differences in the molecular structure of the resulting polymorphs and their packing in crystals have been described.

Conclusion. The identified API polymorphic modifications can be further evaluated in order to select a polymorph for the development of a solid dosage form based on it.

Key words: single crystals, X-ray diffraction, polymorphism, TRPA1.

For reference: Pyatigorskaya N.V., Nikolenko N.S., Kravchenko A.D., Nesterkina E.I. Polymorph screening and study of the structure of crystalline forms of phenyltetrahydroquinolinedione derivative with TRPA1-antagonistic activity. *Farmatsiya*, 2022; 71 (6): 27–33. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-06-04>

Введение

Блокаторы каналов TRPA1 могут стать новым классом анальгетических и противовоспалительных препаратов, не обладающих побочными эффектами, типичными для широко применяемых НПВС, за счет отличного от них механизма действия [1]. Одним из перспективных антагонистов рецепторов TRPA1 является производное фенилтетрагидрохинолинона – 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, для которого в исследованиях *in vivo* была показана анальгетическая активность, превосходящая таковую у кеторолака и противовоспалительное действие, сопоставимое с диклофенаком [2].

Поскольку планируемое терапевтическое действие изучаемого вещества в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства предполагает его повседневное применение широким кругом пациентов – было решено разработать удобную и доступную для пациентов лекарственную форму, в качестве которой рассматриваются: таблетки, капсулы и другие виды твердых дозированных лекарственных форм (ЛФ).

Эффективность и безопасность лекарственного препарата в виде твердой ЛФ зависит от многих факторов, в число которых входит полиморфная модификация действующего вещества [3]. Активную фармацевтическую субстанцию (АФС), как правило, получают на конечных стадиях пу-

тем выпаривания или кристаллизации из растворов, что при применении различных растворителей и технологических условий может приводить к образованию нескольких полиморфных модификаций. Полиморфы характеризуются отличными физико-химическими свойствами, наиболее критичными в фармацевтической разработке из которых являются растворимость и стабильность [4]. Так, технологическая обработка разных полиморфов может приводить к отличным концентрациям, что в свою очередь может оказать негативное влияние на однородность дозирования, например, при грануляции раствором АФС, а неполное растворение в физиологических средах может привести к низкой абсорбции действующего вещества [5]. Использование полиморфа с низкой стабильностью или переход в такую форму в процессе производства (например, при кристаллизации или выпаривании), может сказаться на профиле примесей конечного продукта, и следовательно, безопасности ЛП [6].

Основными методами идентификации полиморфов являются порошковая рентгеновская дифракция, позволяющая определять различные фазы в их смеси на основе анализа дифракционной картины, создаваемой при облучении исследуемого образца рентгеновскими лучами, и рентгеноструктурный анализ монокристаллов, в основе которого лежит явление дифракции рентгеновских лучей на трехмерной кристаллической решетке [7].

Таким образом, целью данной работы является поиск, оценка растворимости и изучение строения полиморфных модификаций производного фенилтетрагидрохинолиндиона с помощью дифракционных методов анализа для дальнейшего выбора полиморфа в процессе фармацевтической разработки твердой ЛФ на его основе.

Материал и методы

Порошковая рентгеновская дифракция

Рентгенодифракционное исследование интактного порошкообразного образца выполнено на дифрактометре Bruker D8 Discover (Bruker Corporation, США), оборудованном никелевым фильтром ($\lambda[\text{CuK}\alpha] = 1,5418 \text{ \AA}$), системой щелей с переменной шириной, а также позиционно-чувствительным детектором LynxEye, в угловом диапазоне 4–50° с шагом 0,02° по углу 2 θ . Расчеты проведены с помощью программных обеспечений DIFFRAC.SUITE EVA и TOPAS 4.2 (Bruker Corporation, США). Съемка осуществлялась в геометрии Брэгга-Брентано, в режиме отражения на

бесфоновом кремниевом прободержателе. Образец предварительно суспендировали в гексане.

Изучение кристаллизации полиморфных модификаций

Для кристаллизации использовались растворители производителя Sigma-Aldrich, США. Монокристаллы изучаемого вещества, пригодные для рентгеноструктурных исследований, были выращены по приведенным методикам:

- *Изопропанол, n-пропанол*. Навеску 15 мг субстанции растворяли в 4 мл одного из указанных растворителей и перемешивали при нагревании до 80°C в течение 5 мин.
- *Изоамиловый спирт*. Навеску 15 мг субстанции растворяли в 4 мл изоамилового спирта и перемешивали при нагревании до 85°C в течение 10 мин.
- *Этанол*. Навеску 15 мг субстанции растворяли в 4 мл этилового спирта и перемешивали при нагревании до 70°C в течение 5 мин.
- *Метанол, этилацетат, тетрагидрофуран*. Навеску 15 мг субстанции растворяли в 4 мл одного из указанных растворителей и перемешивали при нагревании до 60°C в течение 5 мин.
- *Диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, диметилсульфоксид*. Навеску 15 мг субстанции растворяли в 4 мл одного из указанных растворителей и перемешивали при нагревании до 90°C в течение 5 мин.
- *Смесь ацетонитрила и ацетона (1:1)*. 1 Ммоль АФС растворяли в смеси растворителей ацетонитрил – ацетон (1:1) при нагревании, не доводя до кипения.
- *Смесь этанола и тетрагидрофурана (1:1)*. 1 Ммоль АФС растворяли в смеси растворителей этанол – тетрагидрофуран (1:1) при нагревании, не доводя до кипения.
- *Смесь изопропанола и тетрагидрофурана (1:1)*. 1 Ммоль АФС растворяли в смеси растворителей изопропанол – тетрагидрофуран (1:1) при нагревании, не доводя до кипения.
- *Смесь ацетонитрила и тетрагидрофурана (1:1)*. 1 Ммоль АФС растворяли в смеси растворителей ацетонитрил – тетрагидрофуран (1:1) при нагревании, не доводя до кипения.

Полученные растворы закрывали полупрозрачной пленкой и оставляли остывать на несколько дней без перемешивания при комнатной температуре. По мере испарения растворителя, наблюдался рост кристаллов. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе.

Рентгеноструктурный анализ

Рентгеноструктурный анализ был выполнен на монокристалльном рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 (Agilent Technologies, США), (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}=50^{\circ}$).

Монокристалльные структуры расшифрованы прямым методом по комплексу программ SHELXTL (Bruker Corporation, США). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с $U_{\text{изо}}=nU_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n=1,5$ для метильной группы и $n=1,2$ для остальных атомов водорода). Структуры уточнены по F^2 полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2=0,176$ по 3138 отражениям ($R_1=0,070$ по 2252 отражениям с $F>4\sigma(F)$, $S=1,076$) для ромбической модификации I и до $wR_2=0,169$ по 3101 отражениям ($R_1=0,061$ по 2466 отражениям с $F>4\sigma(F)$, $S=1,079$) для триклинной модификации II.

Результаты и обсуждение

Результаты порошковой рентгеновской дифракции

Проведенное предварительное рентгенодифракционное исследование нативных образцов АФС показало, что в их состав входят несколько кристаллических фаз. Экспериментальная дифрактограмма интактного образца АФС приведена на рис. 1.

Индивидуальных неперекрывающихся отражений оказалось недостаточно для индентификации конкретных полиморфных модификаций, в связи с чем было решено провести полиморфный скрининг – поиск полиморфных модификаций при их кристаллизации из различных растворителей и их смесей.

Изучение процессов растворимости и кристаллизации АФС

В таблице представлена информация о растворимости нативной АФС в различных растворителях.

Как следует из приведенных результатов исследуемое вещество умеренно растворимо в полярных протонных и апротонных растворителях,

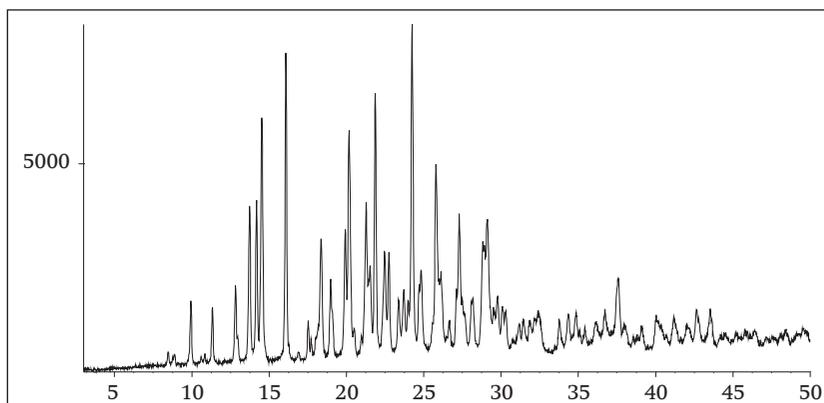


Рис. 1. Дифрактограмма нативного образца АФС, ось x – угол рассеяния, ось y – относительная интенсивность рассеяния
Fig. 1. X-ray diffraction pattern of the native API sample, x-axis – scattering angle, y-axis – relative scattering intensity

мало растворимо в диоксане и этилацетате, нерастворимо в малополярных растворителях и воде.

Кристаллы, пригодные для монокристалльного рентгеноструктурного анализа, удалось вырастить из следующих растворителей: метанол, этанол, изопропанол, ацетон, смесь ацетонитрила и ацетона (1:1), смесь ацетонитрила и тетрагидрофурана (1:1).

Результаты изучения растворимости АФС**The results of the API solubility study**

Растворитель	Растворимость
Метанол	Умеренно растворима
Этанол	Умеренно растворима
Изопропанол	Умеренно растворима
н-Пропанол	Умеренно растворима
Изоамиловый спирт	Умеренно растворима
Этилацетат	Мало растворима
Ацетон	Умеренно растворима
Тetraгидрофуран	Умеренно растворима
Ацетонитрил	Умеренно растворима
Хлороформ	Практически не растворима
Хлористый метилен	Практически не растворима
1,4-Диоксан	Мало растворима
Диметилформамид	Умеренно растворима
Диметилсульфоксид	Умеренно растворима
Пиридин	Умеренно растворима
Толуол	Практически не растворима
Вода	Практически не растворима

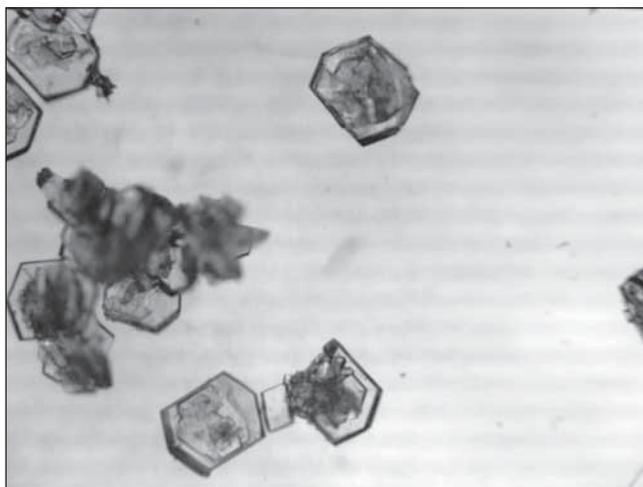


Рис. 2. Микрофотография кристаллов ромбической модификации (форма I)

Fig. 2. Micrograph of crystals of orthorhombic modification (form I)



Рис. 3. Микрофотография кристаллов триклинной модификации (форма II)

Fig. 3. Micrograph of crystals of triclinic modification (form II)

Все полученные кристаллические модификации АФС умеренно растворимы в метаноле, этаноле, мало растворимы в ацетонитриле, тетрагидрофуране, ацетоне, диоксане и практически нерастворимы в толуоле, хлороформе и хлористом метиле.

Рентгеноструктурный анализ кристаллических форм изучаемого вещества, полученных из растворов разной природы и их смесей

При проведении рентгеноструктурного анализа кристаллов, полученных в результате полиморфного скрининга, было установлено, что при кристаллизации АФС из этилового спирта образуется индивидуальная кристаллическая форма I. При перекристаллизации АФС из метанола, изопропанола, ацетона, смеси ацетонитрила и ацетона, ацетонитрила и тетрагидрофурана – получена только одна индивидуальная кристаллическая форма – форма II.

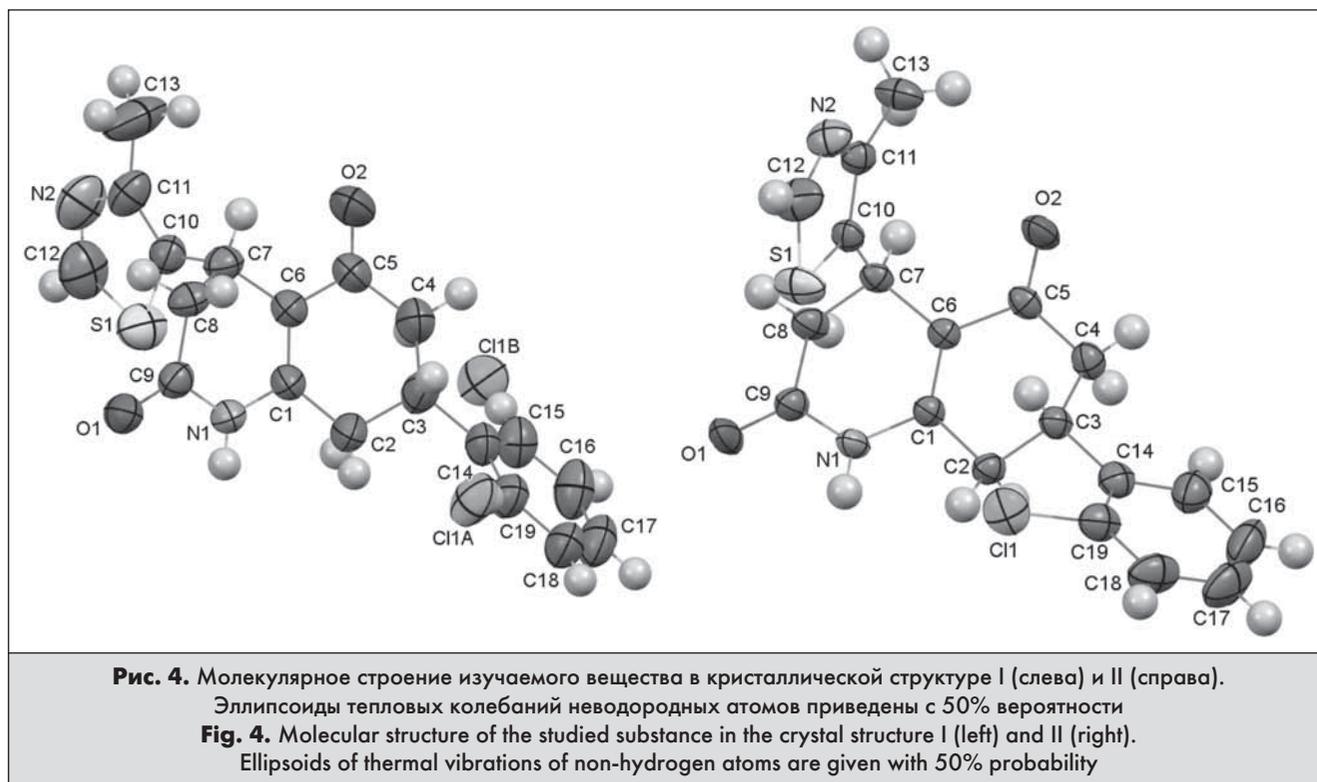
Молекулярное строение выделенных полиморфных модификаций I и II было детально исследовано рентгеноструктурным методом. Было установлено, что из этилового спирта выпадают кристаллы ромбической модификации I (рис. 2), а из метилового спирта, изопропилового спирта, ацетона, смесей ацетон/ацетонитрил или ТГФ/ацетонитрил – кристаллы триклинной модификации II (рис. 3).

Кристаллы ромбической модификации при 20°C характеризуются: $a=7,5700(4)$, $b=16,083(1)$, $c=29,411(2)$ Å, $V=3580,8(4)$ Å³, $Z=8$, пространственная группа Pbc_a, $d_{\text{выч}}=1,383$ г/см³, $\mu(\text{MoK})=0,345$

мм⁻¹, $F(000)=1552$. Кристаллы триклинной модификации при 20°C характеризуются: $a=8,2423(4)$, $b=10,2245(6)$, $c=10,6237(6)$ Å, $\alpha=97,600(5)^\circ$, $\beta=96,166(4)^\circ$, $\gamma=91,287(4)^\circ$, $V=881,69(8)$ Å³, $Z=2$, пространственная группа P, $d_{\text{выч}}=1,404$ г/см³, $\mu(\text{MoK})=0,350$ мм⁻¹, $F(000)=388$.

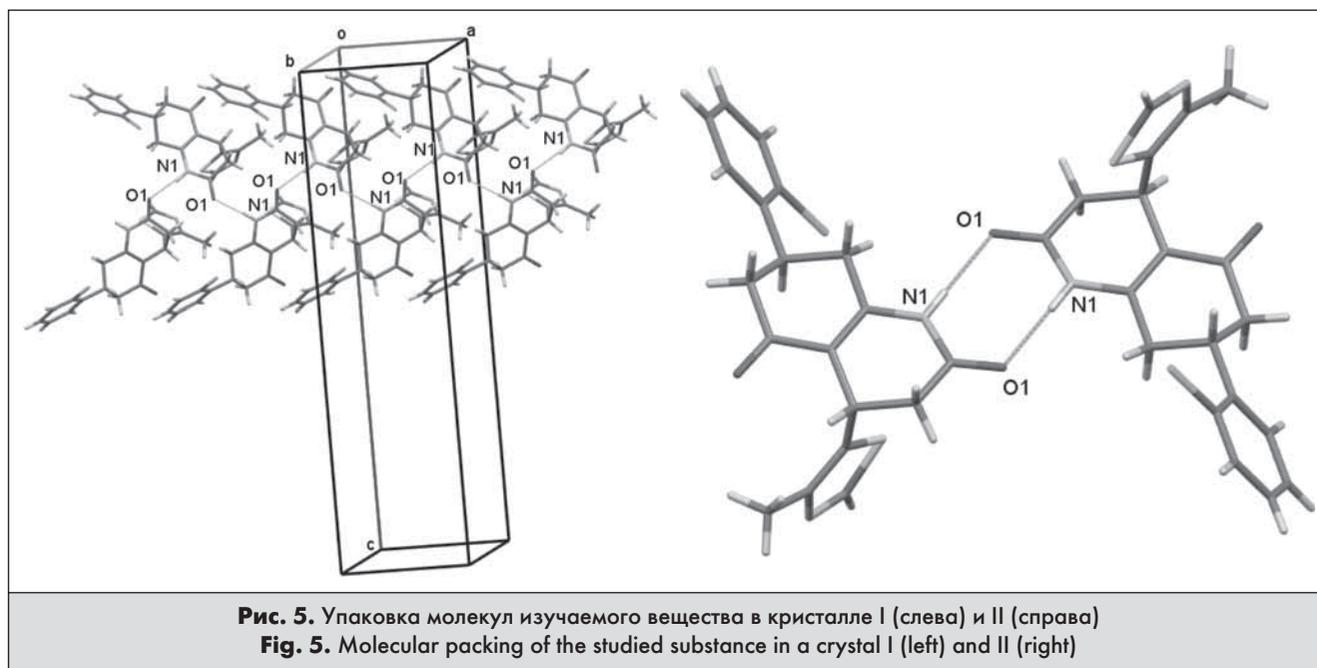
Анализ молекулярного строения изучаемого вещества в двух полиморфных модификациях показал некоторые различия в конформации частично насыщенных циклов (рис. 4).

Так, дигидропиридиновый цикл в структурах I и II находится в конформации твист-ванна (параметры складчатости: $S=0,62$, $\Theta=50,9^\circ$, $\Psi=27,0^\circ$ в структуре I, $S=0,53$, $\Theta=45,2^\circ$, $\Psi=27,8^\circ$ в структуре II). При этом, в структуре I с наибольшей точностью в одной плоскости лежат атомы C7, C6, C1 и N1 (отклонения атомов C8 и C9 от этой плоскости составляют 0,77 и 0,33 Å соответственно), а в структуре II в одной плоскости лежат атомы C1, N1, C9 и C8 (отклонения атомов C6 и C7 от этой плоскости составляют 0,25 и 0,65 Å соответственно). Также обнаружены различия в конформации гексенового цикла. В структуре I данный цикл находится в конформации софа (параметры складчатости $S=0,66$, $\Theta=39,3^\circ$, $\Psi=2,8^\circ$) с отклонением атома C3 от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на 0,56 Å. В структуре II гексеновый цикл находится в конформации искаженная софа (параметры складчатости $S=0,76$, $\Theta=41,6^\circ$, $\Psi=11,4^\circ$), отклонения атомом C2 и C3 от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0,14 и 0,79 Å соответственно.



Метилтиазольный заместитель в обеих структурах находится в аксиальном положении (торсионный угол C1–C6–C7–C10 составляет $90,9(4)^\circ$ в структуре I и $94,5(2)^\circ$ в структуре II) и развернут по отношению к дигидропиридиновому циклу (торсионный угол C6–C7–C10–S1 равен $44,1(4)^\circ$ в структуре I и $67,7(2)^\circ$ в структуре II). Орто-хлорфенильный заместитель находится в эк-

ваториальном положении (торсионный угол C1–C2–C3–C14 составляет $176,9(4)^\circ$ в структуре I и $179,4(2)^\circ$ в структуре II) и развернут относительно эндоциклической связи C2–C3 (торсионный угол C2–C3–C14–C19 равен $71,1(5)^\circ$ в структуре I и $75,8(3)^\circ$ в структуре II), что является следствием стерического отталкивания (укороченные внутримолекулярные контакты N4a...C15 2,80



Å, N15...C4 2,71 Å, Cl1a...H2a 2,64 Å, Cl1a...C2 3,29 Å, H2a...C19 2,84 Å, Cl1b...H4a 2,13 Å, Cl1b...H4b 2,95 Å, Cl1b...C4 2,86 Å в структуре I и H4b...C15 2,85 Å, N15...C4 Å, Cl1...C2 3,35 Å, H2b...Cl1 2,74 Å в структуре II по сравнению с суммами соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов Н...С 2,87 Å, Н...Cl 3,06 Å, Cl...С 3,61 Å). В структуре I ортохлорфенильный заместитель разупорядочен по двум положениям А и В вследствие вращения вокруг связи С3–С14 с заселенностью А:В 82:18 %.

В кристаллической фазе молекулы изучаемого вещества образуют разные структурные мотивы в двух полиморфных модификациях (рис. 5).

В ромбической модификации I молекулы образуют цепочки вдоль кристаллографического направления [100] за счет межмолекулярных водородных связей N1–H...O1' (-0,5+x, y, 0,5-z) Н...О 1,98 Å, N–H...О 155°. В триклинной модификации II молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярной водородной связи N1–H...O1' (2-x, 1-y, 1-z) Н...О 2,02 Å, N–H...О 176°.

Заключение

Таким образом, в ходе полиморфного скрининга и рентгеноструктурного исследования кристаллических форм субстанции 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона (HSV-DKH-0450) было показано, что изучаемая АФС может кристаллизоваться в двух полиморфных модификациях: из этилового спирта образуются кристаллы ромбической модификации I, а из метилового спирта, изопропилового спирта, ацетона, смесей ацетон/ацетонитрил или ТГФ/ацетонитрил – кристаллы триклинной модификации II. Идентифицированные полиморфы являются объектами дальнейшей разработки твердой лекарственной форма производного фенилтетрагидрохинолиндиона.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Koivisto A., Jalava N., Bratty R. et al. TRPA1 Antagonists for Pain Relief. *Pharmaceuticals*. 2018; 11 (4): 117. DOI: 10.3390/ph11040117.
2. Бесхмельница Е. А., Покровский М. В., Должиков А. А. и др. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (1): 77–87. [Beskhmel'nitsyna E. A., Pokrovskii M. V., Dolzhikov A. A. et al. Study of the Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of a New Non-Opioid Analgesic Based on a Selective Inhibitor of TRPA1 Ion Channels. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2019; 26 (1): 77–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-77-87 (in Russian)].
3. Singhal D. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56 (3): 335–47. DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.008.
4. Brog J.-P., Chanez C.-L., Crochet A. et. al. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. *RSC Advances*. 2013; 3 (38): 16905. DOI: 10.1039/C3RA41559G.
5. Censi R., Martino P.D. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules*. 2015; 20 (10): 18759–76. DOI: 10.3390/molecules201018759.
6. Raza K. Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs. *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2014; 1 (2). DOI: 10.15226/2374-6866/1/1/00111.
7. FDA guidance for industry. ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andaspharmaceutical-solid-polymorphism-chemistry-manufacturing-and-controls-information> [Accessed 23 Jun., 2022].

Поступила 7 июля 2022 г.

Received 7 July 2022

Принята к публикации 18 августа 2022 г.

Accepted 18 August 2022