**Дизайн и синтез тройных сокристаллов карбамазепина**

***Бойцов Д.Е.***

*Аспирант, 1 год обучения*

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия*

*E-mail: denboycov11@gmail.com*

Двойные сокристаллы зарекомендовали себя как эффективный метод улучшения физико-химических свойств активных фармацевтических ингредиентов, включая растворимость и скорость растворения в воде, мембранную проницаемость, стабильность и др. Важность и перспективность этого подхода доказывает выход ряда лекарств на фармацевтический рынок в виде сокристаллов, например, препаратов Стиглара и Энтресто [1]. Однако не все химические соединения способны образовывать стабильные двойные сокристаллы прежде всего из-за того, что эти вещества не являются структурно комплементарными. Использование же третьего компонента, который является линкером между двумя другими веществами в составе сокристалла, позволяет успешно решить данную проблему [2]. В свою очередь использование дополнительного – третьего компонента для получения тройного сокристалла может значительно осложнить процедуру его синтеза.

Цель настоящей работы заключалась в скрининге и получении тройных сокристаллов для противоэпилептического лекарственного вещества, обладающего крайне низкой растворимостью в воде – карбамазепина. На сегодняшний день для карбамазепина уже получены десятки сокристаллов с коформерами различной природы [3], однако о получении для него трёхкомпонентного сокристалла до сих пор не сообщалось.

В настоящей работе скрининг трёхкомпонентных кристаллов проведён для 40 тройных систем, в результате которого были получены два изоструктурных тройных сокристалла, содержащих карбамазепин, дикарбоновые кислоты и производные бензамида. Диффузией паров растворителя выращены монокристаллы для обеих трёхкомпонентных форм и их структура расшифрована методом рентгеноструктурного анализа. Было установлено, что новые формы имеют эквимолярный стехиометрический состав и компоненты в составе тройных сокристаллов связаны между собой за счёт сильных кислотно-амидных гетеросинтонов. В результате термического анализа было установлено, что температуры плавления трёхкомпонентных сокристаллов находятся ниже температур плавления исходных компонентов. С целью исследования влияния сокристаллизации на растворение карбамазепина проведён эксперимент по кинетике растворения трёхкомпонентных кристаллов в фосфатном буферном растворе pH 6.5 при 37°С. Полученные кинетические профили растворения карбамазепина в составе трёхкомпонентных кристаллов были сопоставлены с профилями растворения исходного лекарственного вещества, а так же в составе соответствующих двухкомпонентных кристаллов. В результате было установлено, что скорость растворения карбамазепина в составе двух- и трёхкомпонентных кристаллов значительно выше, чем скорость растворения чистого карбамазепина.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-13-00031*

**Литература**

1. Bolla G., Sarma B., Nangia A. K. Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals in the Discovery and Development of Improved Drugs // Chem. Rev. 2022. Vol. 122. № 13. P. 11514–11603.

2. Liu F. и др. Drug-Bridge-Drug Ternary Cocrystallization Strategy for Antituberculosis Drugs Combination // Cryst. Growth Des. 2018. Vol. 18. № 3. P. 1283–1286.

3. Childs S. L. и др. Analysis of 50 crystal structures containing carbamazepine using the Materials module of Mercury CSD // Cryst. Growth Des. 2009. Vol. 9. № 4. P. 1869–1888.