

# Исследование структурных особенностей исходных субстанций ибупрофена и влияния микронизации

Н. Н. ЛОБАНОВ, Н. С. ХУЧУА, Ю. А. ОБИДЧЕНКО, Р. А. АБРАМОВИЧ

Центр коллективного пользования (научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, Москва

## Investigation of Structural Characteristics of Initial Substances of Ibuprofen and Micronization Impact

N. N. LOBANOV, N. S. KNUCHUA, YU. A. OBIDENKO, R. A. ABRAMOVICH

Russian University of People Friendship, Moscow

Сравнивали структурные особенности субстанций ибупрофена разных производителей и влияние на них микронизации. Проведённые исследования показывают, что для сертификации лекарственных препаратов (кристаллических) необходимо использовать рентгенодифракционные методы, так как только они дают информацию о кристаллическом строении препарата, состоянии молекул в препарате, полиморфных формах.

*Ключевые слова:* ибупрофен, субстанции, микронизация.

Structural characteristics of ibuprofen substances manufactured by different firms and the impact of micronization on them were compared. The study showed that the use of X-ray diffraction methods was necessary for certification of medicinal (crystalline) since only such methods provided information on the substance crystal structure, the molecular state and polymorphous forms.

*Key words:* ibuprofen, substances, micronization.

### Введение

В настоящее время ибупрофен широко используется как лекарственное средство — нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Ибупрофен, молекулярная формула  $C_{13}H_{18}O_2$ , ((RS) — 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота) представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров.

Энантиомеры идентичны при обычных химических реакциях, но различия появляются, когда они присутствуют в другой хиральной молекуле или объекте. Разные энантиомеры хиральных веществ часто имеют различные запах, вкус и медицинское воздействие. Если лекарство — рацемат, то один из энантиомеров может быть терапевтически неактивным или даже вызвать совершенно нежелательный эффект. Множество хиральных лекарств требуют высокой энантиомерической чистоты в связи с побочными эффектами другого энантиомера.

Однако синтезировать чистые изомеры не всегда необходимо. Для широко применяющего-

ся анальгетика ибупрофена под действием ферментов происходит (после абсорбции ~ 60%) медленная изомеризация терапевтически неактивной R(-)-формы в активный S(+)-изомер, поэтому в данном случае может использоваться значительно более дешёвый рацемат.

Существенного снижения побочного действия лекарственного препарата и достижения максимальной его биодоступности в плазме крови (или в ткани) возможно достичь при использовании микронизированной субстанции. Микронизация ибупрофена в несколько раз повышает скорость его растворения в воде (и, соответственно, поступления в системный кровоток). При этом важно отметить, что существующие в настоящее время методы и технологии микронизации обладают рядом существенных недостатков. Дробление, механическое измельчение и высушивание в потоке предполагают использование органических растворителей, высоких температур и/или механических пертурбаций, часто приводящих к снижению биоактивности фармсубстанций и наличию в них следовых количеств токсичных примесей. Аналогичные проблемы характерны также и для основных методов инкапсулирования активных ингредиентов в полимерные матрицы (фазовое сепарирование, высушивание в потоке или технология двойных эмульсий).

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: nnlobanov@mail.ru

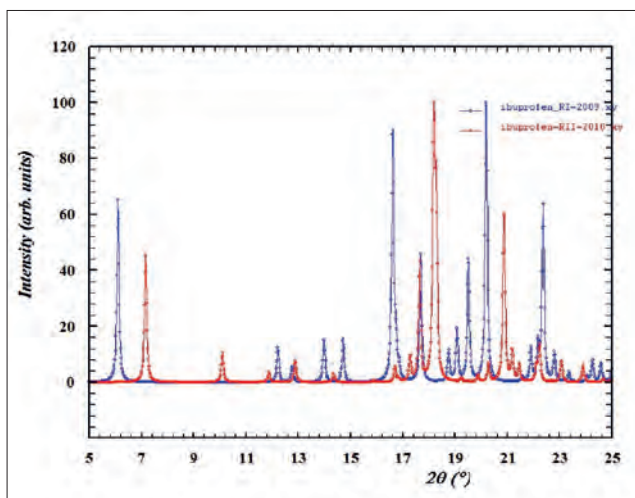


Рис. 1. Фрагмент рассчитанных рентгенодифракционных спектров для  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического *Racemic*-ибупрофена фазы I и фазы II.

В настоящее время в производстве коммерческих фармацевтических препаратов ибупрофена используются субстанции ибупрофена различных производителей. Представляет интерес сравнить структурные особенности субстанций ибупрофена производства например китайской компании и концерна BASF и влияние на них микронизации.

## Материал и методы

Микронизацию субстанции ибупрофена проводили на распылительной сушилке ВУСНІ В-290 (Mini Spray Dryer В-290, Швейцария), предназначенной для сушки водных растворов или суспензий с получением порошкообразного продукта за одну операцию. Растворитель субстанции — этиловый спирт. Расход сушильного агента (воздух) 90%. Температура сушильного агента (воздух) 80°C. Расход сжатого воздуха по ротаметру 50. Подача жидкости насосом 5%

Рентгенофазовый анализ образцов проводился на автоматическом рентгеновском дифрактометре Rigaku «Ultima IV» (Япония) в режиме пошагового сканирования. Интервал углов  $2\theta$  от 2° до 60°, шаг сканирования  $\Delta 2\theta = 0,02^\circ$ , время экспозиции в точке — 5 — 10 с. Использовалось  $\text{CuK}_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ , которое в последующем при обработке спектров раскладывалось на  $\text{K}_{\alpha 1}$ - и  $\text{K}_{\alpha 2}$ -составляющие. С целью проверки стабильности соединений, а также подтверждения выявленных особенностей дифракционных спектров измерения образцов проводились повторно не менее трёх раз, каждый раз с полным циклом всех выполняемых работ.

## Результаты и обсуждение

**1.1. Полиморфные модификации ибупрофена и расчёт их теоретических эталонных рентгенодифракционных спектров.** По структурным данным для *Racemic*-ибупрофена [1], *Racemic*-ибупрофена фазы II [2] и (S)-(+)-ибупрофена [6] были рассчитаны теоретические рентгеновские дифракционные спектры для поликристаллического вещества для излучения  $\text{CuK}_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$  и излучения  $\text{CuK}_{\alpha}$ , состоящего из  $\text{CuK}_{\alpha 1} = 1,5406 \text{ \AA}$  и

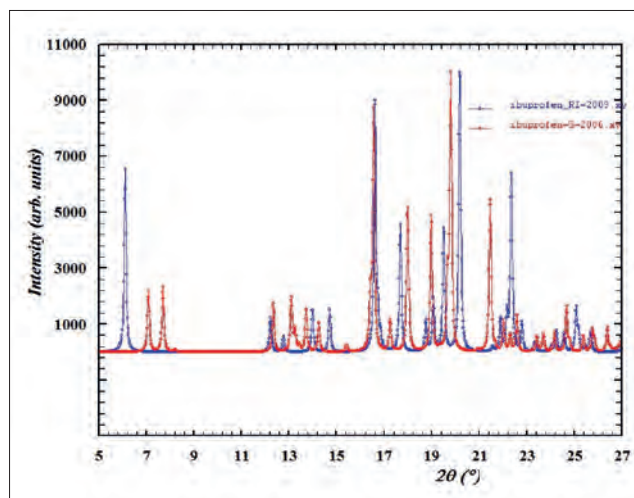


Рис. 2. Фрагмент рассчитанных рентгенодифракционных спектров для  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена.

$\text{CuK}_{\alpha 2} = 1,54439 \text{ \AA}$ , а также с учётом технических характеристик дифрактометра, которые в дальнейшем использовались для идентификации полиморфных форм ибупрофена в исследованных образцах.

На рис. 1, 2 сопоставлены фрагменты рассчитанных рентгенодифракционных спектров для  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -излучения поликристаллического *Racemic*-ибупрофена фазы I и фазы II (рис. 1) и поликристаллического *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена (рис. 2). Как видно из рисунков, наблюдаются достаточно значимые отличия. Существенное отличие в значениях параметров элементарных ячеек, несмотря на то что пространственные группы фазы I и фазы II *Racemic*-ибупрофена одинаковы, привели к появлению пиков, характерных только для одной из фаз *Racemic*-ибупрофена. Уже самый первый пик для фазы II смещен более чем на  $1^\circ$  ( $6,10^\circ$  и  $7,16^\circ$  — для фазы I и II соответственно). Максимальные пики для фазы II, например, пики в области  $7,16^\circ$  (отражение 100),  $18,18^\circ$  (отражение 012, максимальный пик),  $18,25^\circ$  (отражение 202),  $20,87^\circ$  (отражение 210),  $9,54^\circ$  (отражение 101) характерны только для фазы II). Пики в области  $6,10^\circ$  (отражение 100),  $12,22^\circ$  (отражение 200),  $14,00^\circ$  и  $14,70^\circ$  — отражения 011 и -111 характерны только для фазы I. Максимальный пик, отражение 012, расположен в области  $20,18^\circ$  (рис. 1).

Разные пространственные группы *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена (отсутствие плоскости скользящего отражения и центра инверсии в пространственной группе энантиомера (S)-(+)-ибупрофена), а также существенные отличия в параметрах ячейки привели к появлению пиков, характерных также только для одной из форм ибупрофена. Самые

первые пики для разных форм ибупрофена смещены более чем на  $1^\circ$ :  $6,10^\circ$  (отражение 100) для *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и  $7,08^\circ$  (отражение 001) — для энантиомера (S)-(+)-ибупрофена. В ближней области наблюдаются пики, характерные только для одной из форм ибупрофена. Так, например, пики в области  $2\theta$   $6,10^\circ$  (отражение 100),  $12,22^\circ$  (отражение 200),  $14,00^\circ$  и  $14,70^\circ$  — отражения 011 и -111 характерны только для *Racemic*-ибупрофена (фаза I), а пики  $7,08^\circ$  (отражение 001),  $7,70^\circ$  (отражение 100),  $13,1^\circ$  (отражение 011),  $13,26^\circ$  (отражение 102) — только для (S)-(+)-ибупрофена. Максимальную интенсивность в этих формах имеют отражения в области  $\sim 20^\circ 2\theta$  ( $20,18^\circ$  (отражение 012) и  $19,81^\circ$  (отражение 212) — для *Racemic*-ибупрофена (фаза I) и (S)-(+)-ибупрофена соответственно.

Таким образом, в настоящее время известно несколько кристаллических форм *Racemic*-ибупрофена фазы I и фазы II (метастабильная) и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена. Кроме того, различными исследователями были обнаружены и несколько отличающиеся кристаллические решетки фазы I, для которых параметры элементарных ячеек отличаются на  $\sim 0,2\text{Å}$ , а объём — на  $\sim 20\text{Å}^3$ .

**1.2. Рентгенодифракционные исследования исходных субстанций ибупрофена после микронизации.** Сравнительный рентгенофазовый анализ образцов исходных субстанций ибупрофена производства Китай и BASF, а также после микронизации субстанции ибупрофена (Китай) проводился на автоматическом рентгеновском дифрактометре в режиме пошагового сканирования.

Рентгенодифракционные профили аппроксимировались с помощью функции Псевдо-Войта. Уточнение проводилось пошагово. Процесс качества проведенного уточнения контролировался с помощью статистических критериев. Обработка рентгенодифракционных спектров и последующие расчеты проводились с помощью комплекса программ PDWin для рентгенодифракционных исследований [4].

Экспериментальные рентгенодифракционные спектры всех исследованных образцов были сопоставлены с рассчитанными эталонными рентгенодифракционными спектрами ( $\text{CuK}_{\alpha 1}$ - и  $\text{CuK}_{\alpha}$ -излучения) ибупрофена для различных его форм по структурным данным [1–3] с целью идентификации соответствующих кристаллических форм.

Анализ экспериментальных рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена показал, что субстанции имеют преимущественно кристаллическую форму *Racemic*-ибупрофена. Повторные независимые измерения рентгенодифракционных спектров показали хорошую воспроизводимость данных и устойчивость соедине-

ний по прошествии времени. Экспериментальные спектры исследованных образцов преимущественно совпадают и имеют характерные особенности пиков, присущие для формы *Racemic*-ибупрофена. Пики, характерные для энантиомера (S)-(+)-ибупрофена, отсутствуют в экспериментальных спектрах исследованных образцов, например, в начальных областях  $2\theta$   $4^\circ$ – $10^\circ$ ,  $13,0^\circ$ – $13,9^\circ$  (рис. 2). Некоторые совпадения пиков носят чисто случайный характер и не имеют чётких корреляций, указывающих на наличие данной формы. Однако обращает на себя внимание существенное смещение пиков для субстанции ибупрофена (Китай) относительно рассчитанных эталонных спектров для *Racemic*-ибупрофена, что указывает на отличие параметров кристаллической решетки исследованного образца от эталонного. Существенно искажены и профили ряда рентгенодифракционных отражений этой субстанции. Наиболее чётко это видно на фрагменте спектра субстанции сопоставленного с теоретическим расчётом эталонного дифракционного спектра *Racemic*-ибупрофена в области  $16^\circ$ – $26^\circ 2\theta$  (рис. 3). В частности, изменилось положение максимального пика образца субстанции  $2\theta = 22,13^\circ$ , вместо характерных максимальных пиков  $19,8^\circ$  (для (S)-(+)-ибупрофена) и  $20,2^\circ$  (для *Racemic*-ибупрофена) на рассчитанных эталонных теоретических спектрах. Соотношение трёх самых больших пиков в области  $16,5^\circ$  (отражение 210),  $20^\circ$  (отражение 012) и  $22^\circ$  (отражение 20–2)  $2\theta$  существенно отличается на эталонном спектре и спектре субстанции. Пик субстанции в области  $22,1^\circ$  существенно больше пиков в области  $16,5^\circ$  и  $20^\circ$ , в то время как для чистой субстанции (на рассчитанном эталонном спектре), он на  $\sim$  треть меньше аналогичных пиков. Профили дифракционных отражений в области  $18^\circ$ – $20^\circ$  не расщепляются. Наблюдается заметное перераспределение максимумов этих пиков, и спектр существенно отличается от рассчитанного эталонного спектра *Racemic*-ибупрофена. Если в чистой субстанции максимумы трёх пиков в этой области увеличиваются с ростом  $2\theta$ , то в китайской субстанции, наоборот, уменьшаются. Также наблюдаются дополнительные пики, появление асимметрии, раздвоения пиков в других областях. Всё это указывает на отличие кристаллической структуры субстанции ибупрофена (Китай) от исследованной в [1], связанного, по-видимому, с наличием дефектов в структуре и загрязнений, а также, возможно, текстурированности образца.

В большей степени совпадают между собой профили рассчитанных теоретических эталонных дифракционных отражений *Racemic*-ибупрофена и субстанции ибупрофена (BASF). Профили рефлексов лучше расщепляются, имеют более правильную форму и максимумы пиков практически совпадают с положениями пиков эталонного спектра. Однако, следует заметить, что здесь также

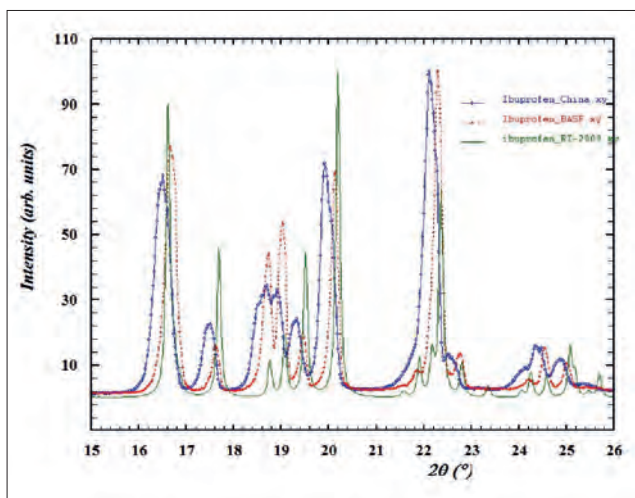


Рис. 3. Фрагмент экспериментальных рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена (Китай) и ибупрофена (BASF) и рассчитанного эталонного спектра Racemic-ибупрофена.

наблюдается некая асимметрия и раздвоение некоторых пиков, например, в области  $2\theta$  16.6° (отражение 210) (см. рис. 3). Соотношение трёх самых больших пиков (отражение 210), (отражение 012) (отражение 20-2) также искажены. Пик в области 22.1° субстанции BASF также, как и в субстанции (Китай), существенно больше пиков в области 16.5° и 20°  $2\theta$ . Несколько искажёнными оказались и профили пиков дифракционных отражений в области 18°—20° относительно эталонного спектра — произошло перераспределение максимумов пиков. Однако наблюдаемые некоторые отличия экспериментального рентгенодифракционного спектра от рассчитанного эталонного для Racemic-ибупрофена в целом существенно меньше, чем для субстанции ибупрофена (Китай). Изменение соотношения максимумов трёх наибольших пиков связано, по-видимому, в обоих случаях с проявлением текстуры.

По данным первичной обработки рентгенодифракционных спектров исходных субстанций ибупрофена (Китай) и ибупрофена (BASF) были найдены параметры кристаллических решёток ибупрофена и проиндексированы их рентгенодифракционные спектры. В качестве критерия правильности индексирования рентгенограммы использовался критерий Де-Вольфа  $M_{20}$ . Индексирование считается проведённым успешно, если  $M_{20} > 10$ .

Параметры кристаллической решётки ибупрофена субстанции (Китай) составили:

$$a = 14.762(3)\text{Å}, b = 7.967(2)\text{Å}, c = 10.875(3)\text{Å}, \beta = 99.29(9)^\circ, V = 1262.2(7)\text{Å}^3$$

Среднее отклонение при этом составило 0.00403, критерий Де-Вольфа  $M_{20} = 10.025$ .

Параметры кристаллической решётки ибупрофена субстанции (BASF) составили:

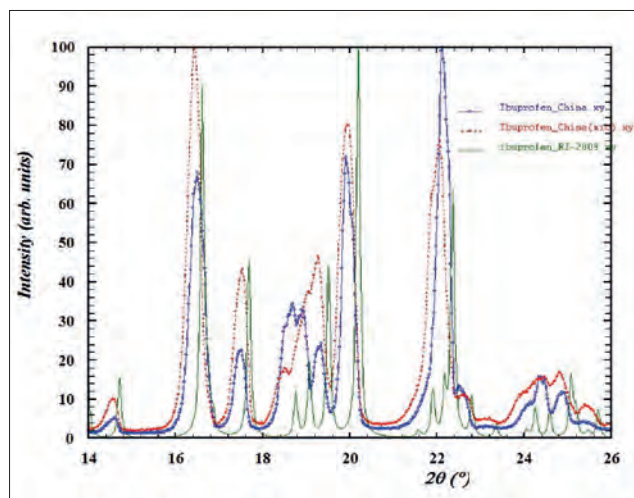


Рис. 4. Экспериментальные рентгенодифракционные спектры микронизированной и исходной субстанции ибупрофена (Китай) и эталонный спектр для форм Racemic-ибупрофена.

$$a = 14.704(3)\text{Å}, b = 7.891(2)\text{Å}, c = 10.741(2)\text{Å}, \beta = 99.27(7)^\circ, V = 1229.9(5)\text{Å}^3$$

Среднее отклонение при этом составило 0.00398, критерий Де-Вольфа  $M_{20} = 14.611$ .

Таким образом, все исходные субстанции содержат преимущественно кристаллическую форму Racemic-ибупрофен, однако наблюдаются отличия в размерах кристаллических решёток. Объёмы элементарных ячеек отличаются более чем на  $30\text{Å}^3$ . Изменение размера элементарных ячеек, наличие искажений профилей дифракционных отражений и появление дополнительных отражений указывают на некоторые отличия кристаллического строения исследованных субстанций и, по-видимому, наличие примесей, которые могут быть связаны со способом получения субстанций. Нельзя исключить и происходящее при этом возможное некоторое перераспределение атомов (молекул) в ячейке и образование дефектов в кристаллической решётке. Наилучшим образом закристаллизована субстанция ибупрофена (BASF) и близка по структуре к полученной в [1]. Субстанция ибупрофена (Китай) более существенно отличается от субстанции ибупрофена (BASF) и структуры Racemic-ибупрофена эталонного спектра.

Микронизация субстанции ибупрофена (Китай) проводилась с помощью распылительной сушки.

На рис. 4 представлены фрагменты рентгенодифракционных спектров микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) и исходной субстанции ибупрофена (Китай), и сопоставлены с эталонным спектром Racemic-ибупрофен. Как видно из рисунка, в результате микронизации субстанции ибупрофена, спектр микронизированного образца стал значительно чище. Соотношение интенсивностей, форма

### Параметры элементарных ячеек исследованных образцов

Название	Параметры элементарной ячейки				
	a, Å	b, Å	c, Å	$\beta$ , °	V, Å <sup>3</sup>
Субстанция ибупрофена (Китай)	14,762 (3)	7,967 (2)	10,875 (3)	99,29 (9)	1262,2 (7)
Микронизированный образец из субстанции ибупрофена (Китай)	14,829 (4)	7,968 (2)	10,813 (3)	99,01 (9)	1261,9 (7)
Субстанция ибупрофена (BASF)	14,704 (3)	7,891 (2)	10,741 (2)	99,27 (7)	1229,9 (5)

профилей хорошо согласуются с рассчитанным эталонным спектром Racemic-ибупрофена. Однако сохранилось смещение пиков, характерное для исходной субстанции ибупрофена (Китай) относительно рассчитанных эталонных спектров, что указывает на сохранение отличия параметров кристаллической решётки исследованного микронизированного образца от эталонного. Соотношение же трёх самых больших пиков микронизированного ибупрофена в области 16.44° (отражение 210), 19.92° (отражение 012) и 22.64° (отражение 202)  $2\theta$  имеет тот же характер, что и на эталонном спектре. Профили дифракционных отражений в области 18°–20° приобрели аналогичный характер, как и на рассчитанном эталонном спектре — максимумы трёх пиков в этой области увеличиваются с ростом  $2\theta$ . Наблюдается уширение профилей пиков всех отражений как следствие образования мелкодисперсного порошка. Таким образом, после микронизации субстанции по разработанной методике с подобранными параметрами получен более мелкодисперсный ибупрофен, характеризующийся большей чистотой и имеющий лучше сформированную кристаллическую структуру.

По данным первичной обработки спектра микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) были определены параметры кристаллической решётки ибупрофена и снят его рентгенодифракционный спектр. Параметры кристаллической решётки ибупрофена микронизированного образца из субстанции ибупрофена (Китай) составили:

$$a = 14.829(4)\text{Å}, b = 7.968(2)\text{Å}, c = 10.813(3)\text{Å}, \beta = 99.31(9)^\circ, V = 1261.9(7)\text{Å}^3$$

Среднее отклонение при этом составило 0.00379, критерий Де-Вольфа  $M_{20} = 10.361$ .

В таблице представлены параметры элементарных ячеек всех исследованных образцов. Как видно из таблицы, размеры кристаллических решёток субстанции ибупрофена (Китай) и микронизированного из неё образца больше и имеют объём элементарной ячейки  $\sim 1262 \text{Å}^3$ . Эти характеристики не только больше размеров элементарной ячейки чистого Racemic-ибупрофена, полученного из коммерческих таблеток [1], структурные данные которых были нами использованы для расчёта эталонных рентгенодифракционных спектров:  $a = 14.6696(7) \text{Å}$ ,  $b = 7.8890(3) \text{Å}$ ,  $c = 10.7287(3) \text{Å}$ ,  $\beta = 99.427(2)^\circ$ ,  $V = 1224.85(8) \text{Å}^3$ , но и больше размеров элементарной ячейки, полученных в [5]:  $a = 14.85 \text{Å}$ ,

$b = 7.885 \text{Å}$ ,  $c = 10.785 \text{Å}$ ,  $\beta = 99.36^\circ$ ,  $V = 1246.03 \text{Å}^3$  и представленных в базе рентгенодифракционных данных поликристаллических веществ ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-034-1728.

Проведенная микронизация субстанции ибупрофена (Китай) улучшила её структурные характеристики — профили приобрели характерные особенности, те же, что и в эталонных рассчитанных спектрах, параметры элементарной ячейки лучше коррелировали с параметрами ячейки ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-034-1728, но объём остался прежним, как и в исходной субстанции ибупрофена (Китай).

Полученные данные параметров элементарной ячейки субстанции ибупрофена (BASF) хорошо согласуются с данными [1], а также с данными ICDDPDF-2 Release 2007, № 00-032-1723 [6]:  $a = 14,667\text{Å}$ ,  $b = 7,899\text{Å}$ ,  $c = 10,731\text{Å}$ ,  $\beta = 99.46^\circ$ ,  $V = 1226,33 \text{Å}^3$ , как для объема элементарных ячеек, так и ее параметры.

### Заключение

Таким образом, исследованные субстанции китайского производства и фирмы BASF содержат преимущественно полиморфную форму Racemic-ибупрофена, однако наблюдаются некоторые отличия в размерах кристаллических решёток. Объёмы элементарных ячеек исходных субстанций отличаются более чем на  $30\text{Å}^3$ . Изменение размера элементарных ячеек, наличие искажений профилей дифракционных отражений и появление дополнительных отражений указывают на некоторое отличие кристаллического строения данных соединений и степень их чистоты, которые могут быть связаны со способом получения субстанций. Нельзя исключить и происходящее при этом возможное некоторое перераспределение атомов (молекул) в ячейке и образование дефектов в кристаллической решётке. Наилучшим образом закристаллизована субстанция ибупрофена (BASF) и имеет высокую чистоту. Субстанция ибупрофена (Китай) существенно отличается от субстанции ибупрофена (BASF).

Разработанные методы и режимы микронизации ибупрофена позволяют получать в результате более чистый препарат Racemic-ибупрофена из субстанции. Соотношение интенсивностей, форма рентгенодифракционных профилей микронизированного ибупрофена хорошо согласуются с рассчитанным эталонным спектром для Racemic-ибупрофена, однако, следует заметить, что разме-

ры элементарных ячеек остаются примерно такими же, как и у исходных субстанций.

Проведённые исследования показывают, что для контроля качества лекарственных препаратов (кристаллических) необходимо использовать рентгенодифракционные методы, так как только они дают непосредственно информацию о кристаллическом строении препарата, составлению молекул в препарате, полиморфных формах. Спектральные же методы позволяют судить только о наличии тех или иных фрагментов мо-

лекулы в препарате и не дают однозначного ответа о строении, упаковке и состоянии молекул в препарате, что может существенно сказаться на эффективности лекарственных препаратов и не позволить в полной мере реализовать весь терапевтический потенциал современных лекарственных средств.

**Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракт №16.552.12.7002).**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Stone K. H., Lapidus S. H., Stephens P. W. J Appl Cryst 2009; 42: 3: 385–391.
2. Derollez P., Dudognon E., Affouard F., Danède F., Correia N. T., Descamps M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. Acta Cryst 2010; B66: 1: 76–80.
3. Hansen L. K., Perlovich G. L., Bauer-Brandl A. Redetermination and H-atom Refinement of (S)-(+)-Ibuprofen. corrigendum. Acta Cryst 2006; E62: 7: e17–e18.
4. Комплекс программ PDWin для рентгенодифракционных исследований (2010), НПП «Буревестник», ОАО.
5. McConnell J. F. Cryst Struct Commun 1974; 3: 73–75.
6. Gong P. Polytechnic Inst. of Brooklyn, NY, USA, 1981.