

Por-röntgendiffrakciós fáziselemzés

„Demonstrációs ,komplex’ laborgyakorlat”

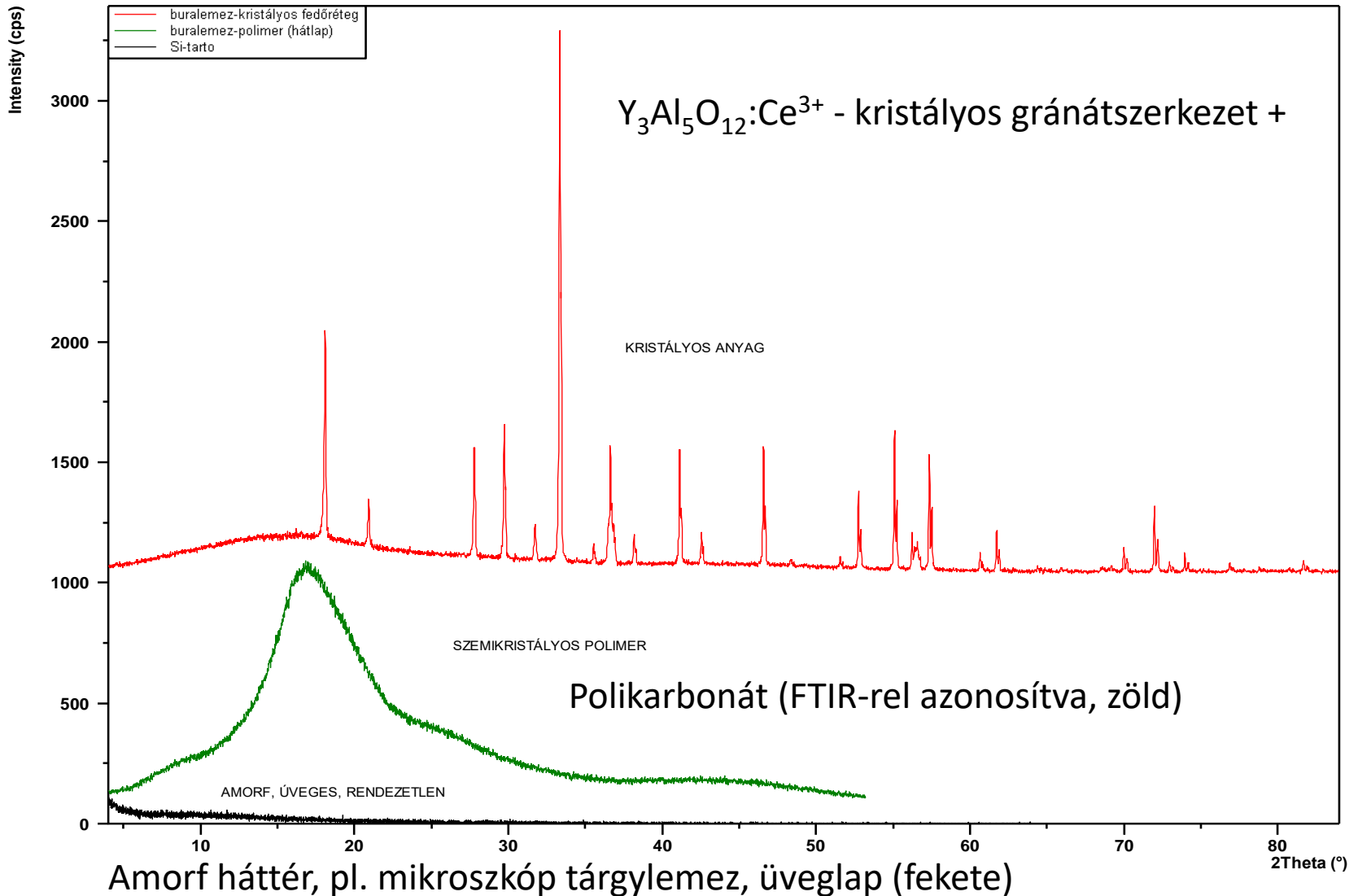
a) Por-röntgendiffrakciós kristályos fázis-elemzés/
(kristályosfázis-azonosítás) :

főleg minőségi elemzés szerkezetleképezésen
(diffrakciós képen) keresztül (SzAKT, XRD-labor)

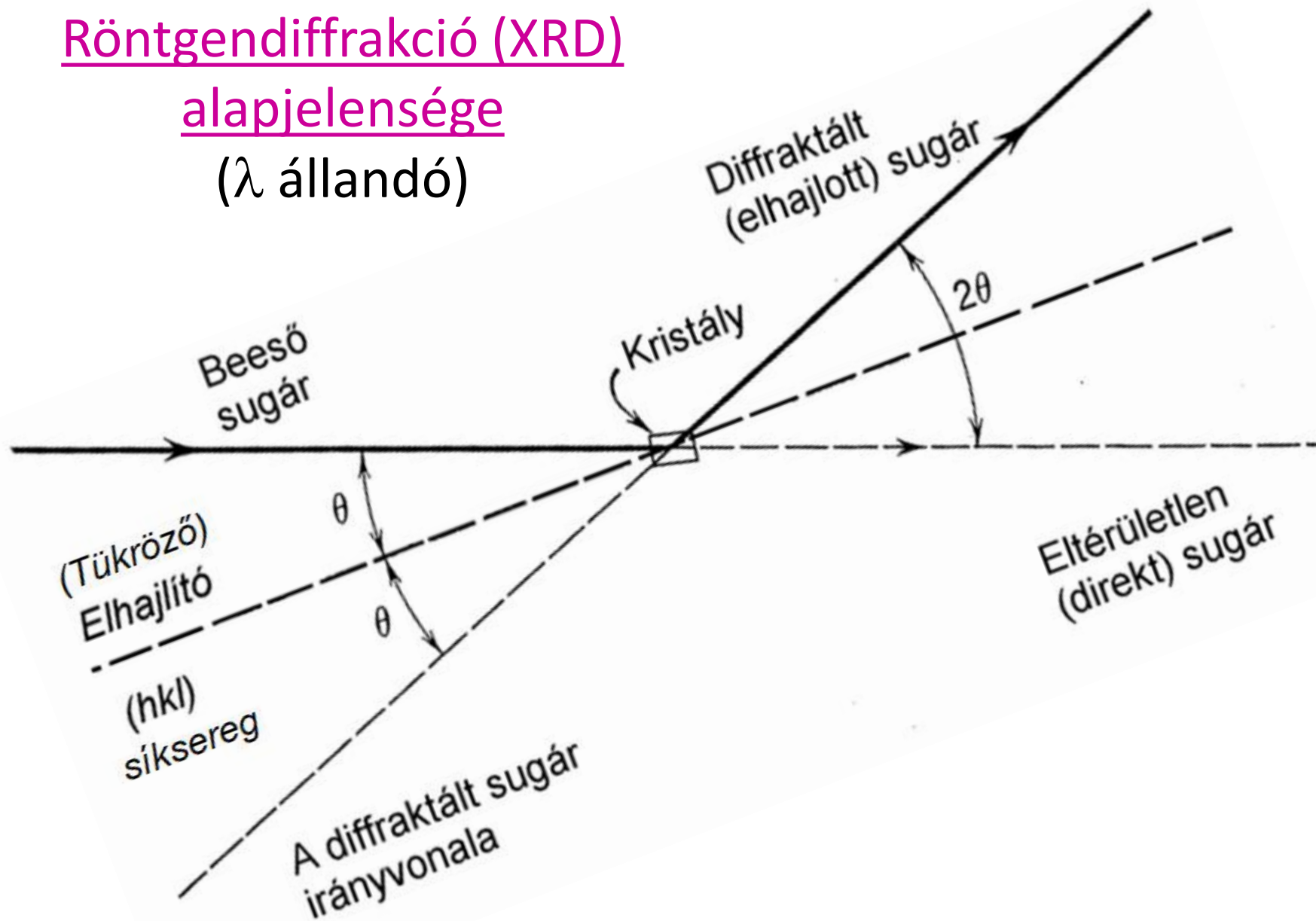
b) Egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás:

abszolút térbeli (3D-s) kristály- és molekulaszervezet
(pontos atomkoordináták, ill. elektroneloszlás
megkeresése, megadása) (ABÉT, BioStruct-labor)

A por-röntgendiffrakciós szerkezeti leképezés eredménye: diffrakciós kép, profil, mintázat vagy diffraktogram



Röntgendiffrakció (XRD) alapelensége (λ állandó)

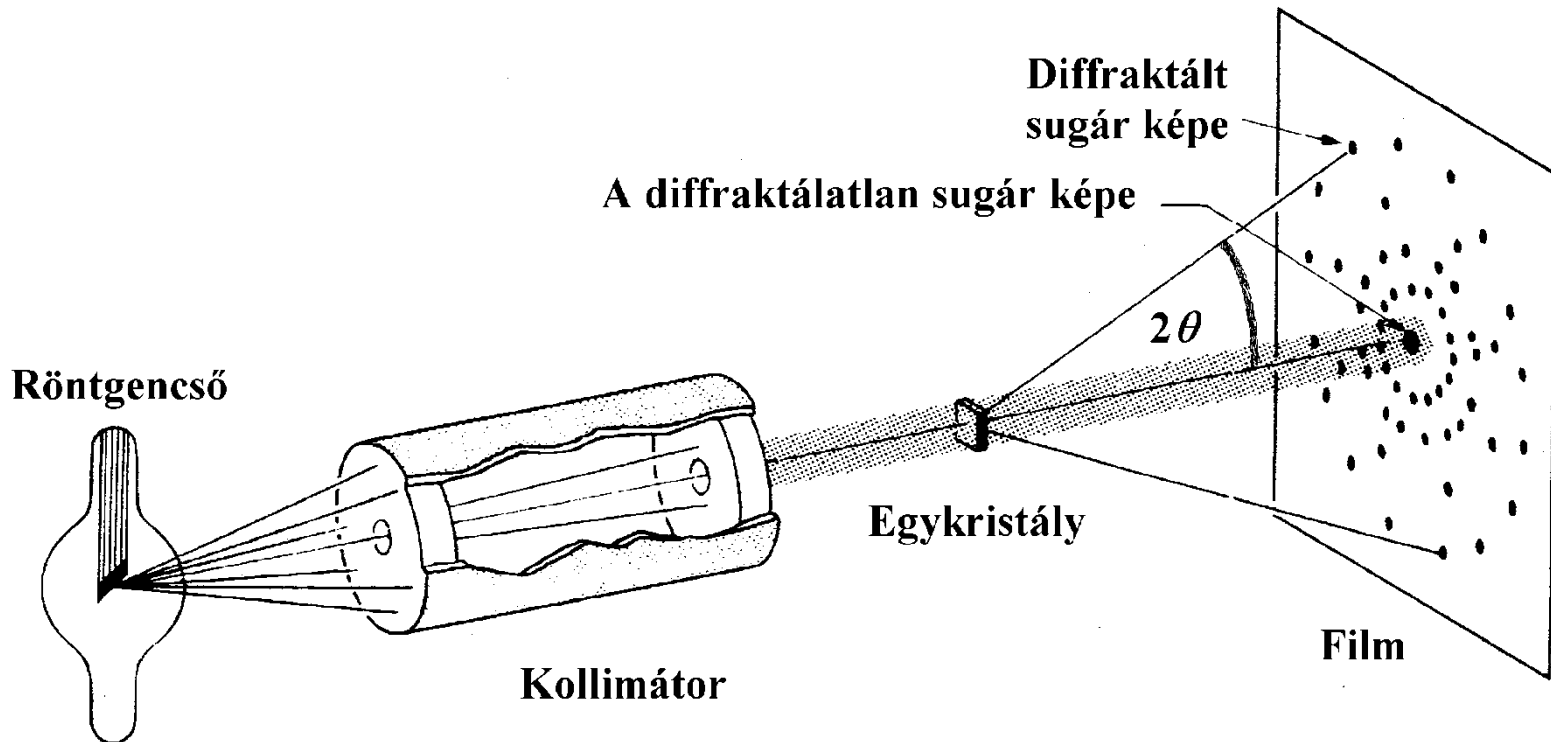


Röntgensugár (Å): röntgenső, csőspektrum, β -szűrő fólia:
kvázi-monokromatikus sugárzás(λ); (szinkrotron).

Kristály, kristályos, kristályrácsos, kristályrács szerkezettel bíró
anyag: (3D, hosszútávú, periodikusan ismétlődő).

Diffrakció mint hullámjelenség: elhajlás, résen (réssorozaton,
optikai rácson), $d_{\text{rés}} \approx \lambda$, + interferencia, interferencia kép.

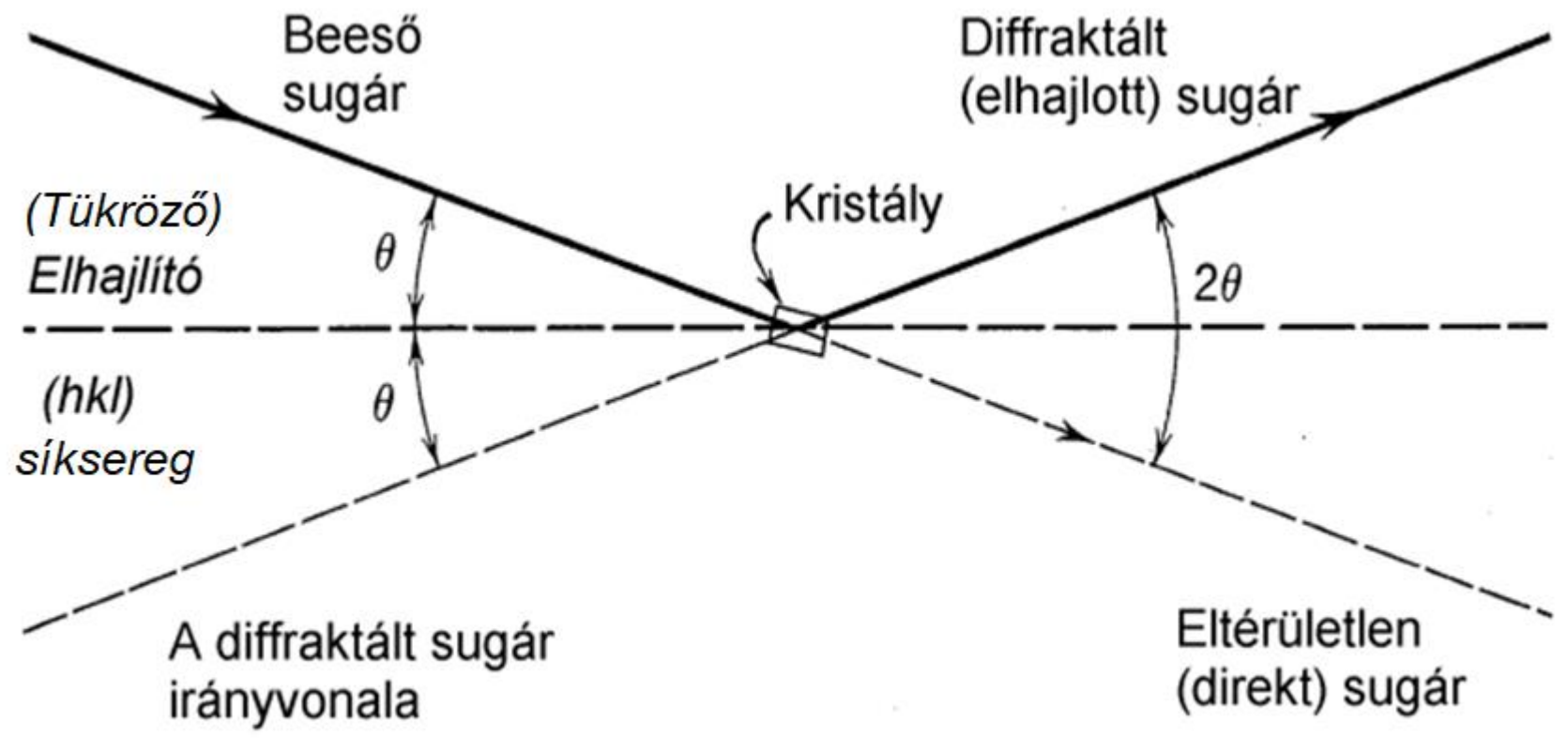
Röntgendiffrakció kristályos anyagon, ha $d_{\text{rács}} \approx \lambda_x$



Röntgendiffrakció (XRD) alapösszefüggése

Röntgensugárforrás

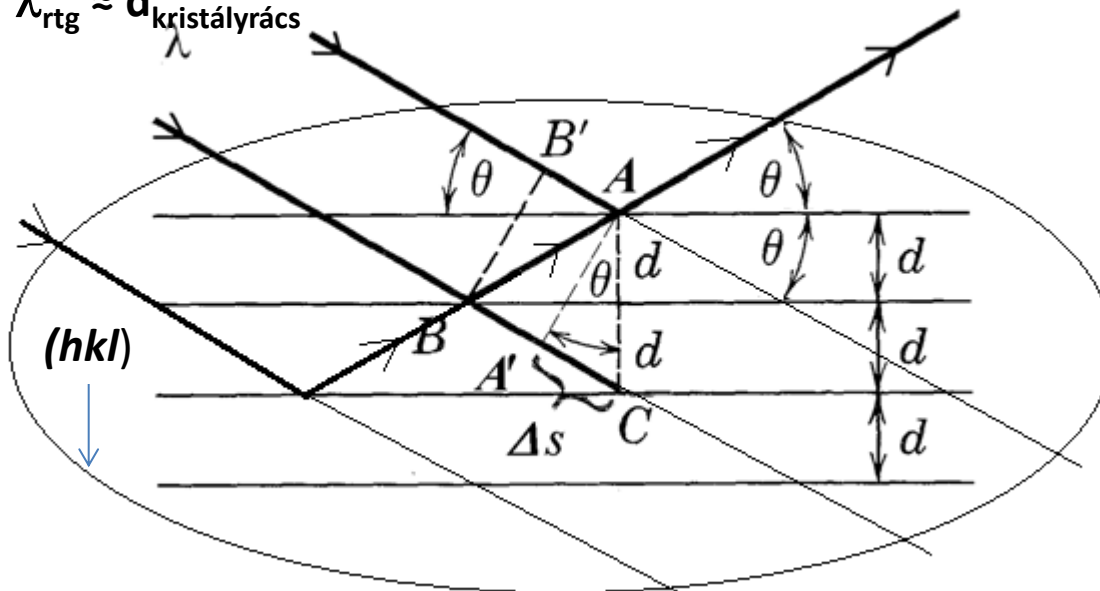
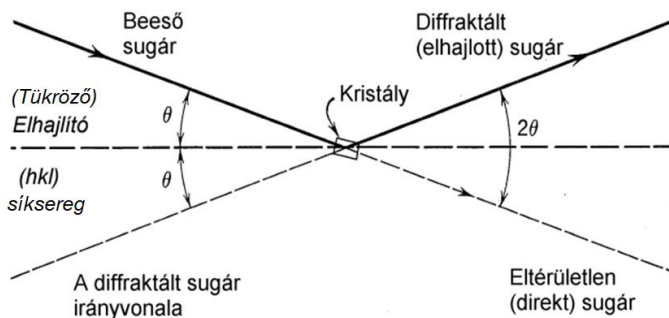
Röntgensugár-detektor



A röntgensugárzás speciális kölcsönhatása kristályrácsos anyagokkal:

Röntgensugarak diffrakciója kristályos anyagokon

- Diffrakció (hullámok elhajlása és interferenciája résen, réssorozaton, optikai rácson) alapfeltétele: (általában $\lambda \approx d_{\text{rés, rácscs}}$), $\lambda_{\text{rtg}} \approx d_{\text{kristályrács}}$



Bragg-egyenlet:

$$\Delta s = (n)\lambda = 2d \sin \theta$$

- A periodikusan ismétlődő, hosszú távú rendet mutató kristályrácsos anyagban elhajlás, eltérülés csak kitüntetett (ún. reflexiós) irányokban jelentkezik, akkor és csak akkor, amikor maximális interferenciális erősítés valósul meg, míg egyéb irányokban semmi sem, azaz teljes kioltás tapasztalható. Az elhajlás geometriai feltételét a maximális erősítés feltételének teljesülése adja meg: az interferáló hullámok útkülönbsége egyezzen meg azok hullámhosszának egészszámu többszörösével: (Bragg-egyenlet)

- $\Delta s = (n)\lambda = 2d \sin \theta (= \Delta s)$

- λ , a diffraktálódó röntgensugarak hullámhossza (Å),
- $n = 1$ vagy kis egészszám (ált. $n=1$ -nek tekintjük), az eltérülés rendje,
- d , az elhajlást okozó rác síksereg jellegzetes rác síktávolsága (Å),
- θ , a diffraktáló sík és a röntgensugár szöge, a beesési szög pótszöge.

Röntgendiffrakció egykristályokon

- Egykristályokon, $\lambda =$ állandó, ismert hullámhosszúságú monokromatikus sugárzással
 - Adott kristályra jellemző szubmikroszkópikus rácssíktávolságok d_i meghatározhatók az egyes $\theta_{i,n}$ -k mérésén keresztül:

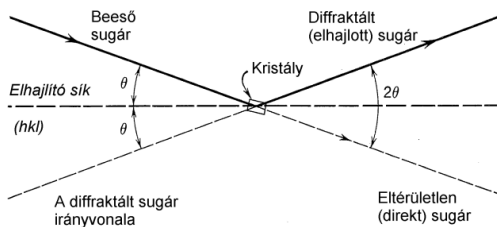
$$\Delta s = (n)\lambda = 2d_i \sin \theta_i$$

$$d_i = \frac{(n)\lambda}{2 \sin \theta_i}$$

- Az összes lehetséges eltérülési irányt, ill. az abban az irányban mérhető eltérülési intenzitást kimérve, matematikai módszerekkel igen pontosan visszakövetkeztethetünk a kristály kristálytani elemi cellájára, sőt szerencsés esetben az abban jelenlévő atomok minőségére és geometriai elhelyezkedésére \rightarrow rács-, ill. molekulaszervezet (atomtávolságok, kötésszögek megadása) megoldása = egykristálydiffrakciós szerkezetmeghatározás
 - Az eltérülési irányok csak a kristálytani elemi cella méreteitől ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) és a kristály külső és belső szimmetriáitól (tércsoportjától) függenek;
 - míg az adott eltérülési irányban észlelhető röntgensugár-intenzitás a jelenlevő atomok minőségétől ($f_j \sim Z_e$) és a kristályrácson (elemi cellán) belül elfoglalt helyétől (az egyes x, y, z atomi helykoordinátáktól) függ : $f_j (\cos \psi + i \sin \psi)$ fg. szerint, ahol $\psi = 2\pi[hx + ky + lz]$

Atomi hozzájárulások a diffraktált sugarak elhajló

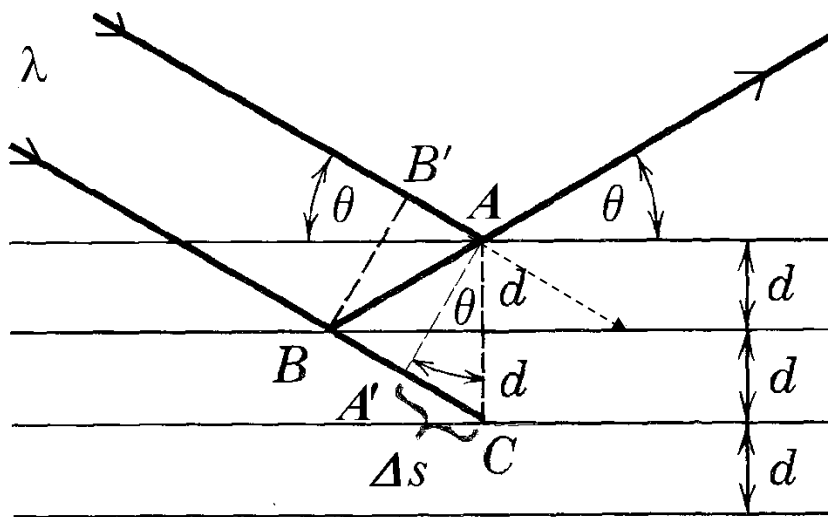
intenzitásához (komplex!):



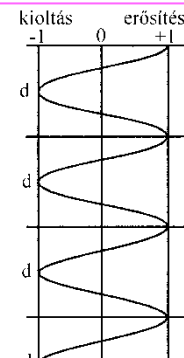
Az eltérülés szöge az eredeti iránytól éppen 2θ nagyságú:

Bragg-egyenlet:

$$\Delta s = (n)\lambda = 2d \sin \theta$$



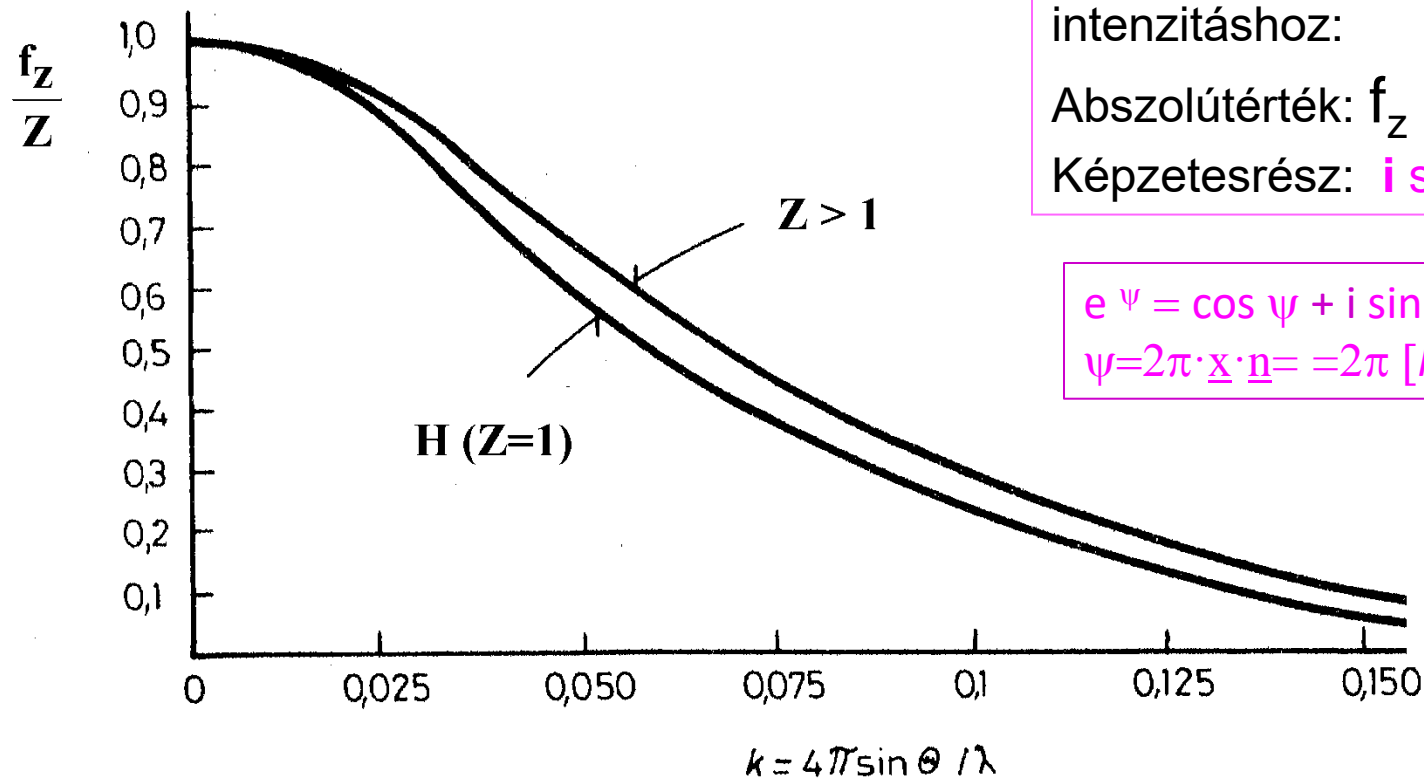
hozzájárulás a diffraktálódó intenzitásához: valósrészt: $\cos \psi$ szerint



- Azok az atomok, amelyek pontosan egy-egy adott **rácssíkon** fekszenek **maximálisan hozzájárulnak** a diffraktált sugárzás intenzitásához.
- Azok az atomok, amelyek pontosan **félúton** vannak a párhuzamos rácssíkok között **maximális csökkentő** hatást fejtenek ki az interferenciára,
- Azok pedig, amelyek valamely **köztes pozícióban** foglalnak helyett **konstruktívan vagy destruktívan** járulnak hozzá az interferenciához a pontos elhelyezkedésüktől függően, de mindenképpen kisebb mértékben, mint amekkora a maximális hatásuk.
- Továbbá, az egyes **atomok röntgensugár-szóróképesége** (elemi szórási tényezője) azzal arányos, hogy **hány elektront** tartalmaznak.

Atomok röntgenfotonszórási tényezői: f_z

- Röntgenfotonok szóródása az atomok elektronfelhőjén
 - az atomok elemi röntgenszórási tényezője f_z
 - $f_z \sim Z$ (pontosabban az aktuális elektronszámmal)



Hozzájárulás a diffraktálódó intenzitáshoz:

Abszolútérték: f_z ,

Képzetesrész: $i \sin \psi$

$e^{\psi} = \cos \psi + i \sin \psi$ szerint, ahol
 $\psi = 2\pi \cdot \underline{x} \cdot \underline{n} = 2\pi [h x + k y + l z]$

Röntgensugarak diffrakciója egykristályokon

Az összes atom eredő **komplex** hozzájárulása adott (hkl) -síksereg által eltérített intenzitáshoz: **szerkezeti tényező** („struktur-faktor’): $F(hkl)$

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_{z_j} e^{+i2\pi(h x_j + k y_j + l z_j)}$$

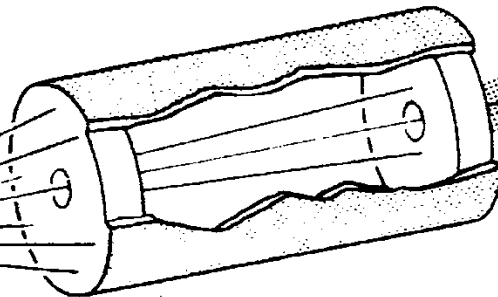
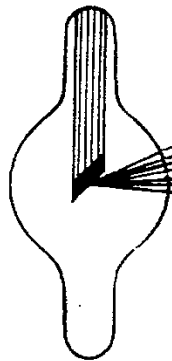
$$\sqrt{I_{hkl}} \cong |F_{hkl}|$$

A diffraktálatlan sugár képe

Diffraktált sugár képe

2θ

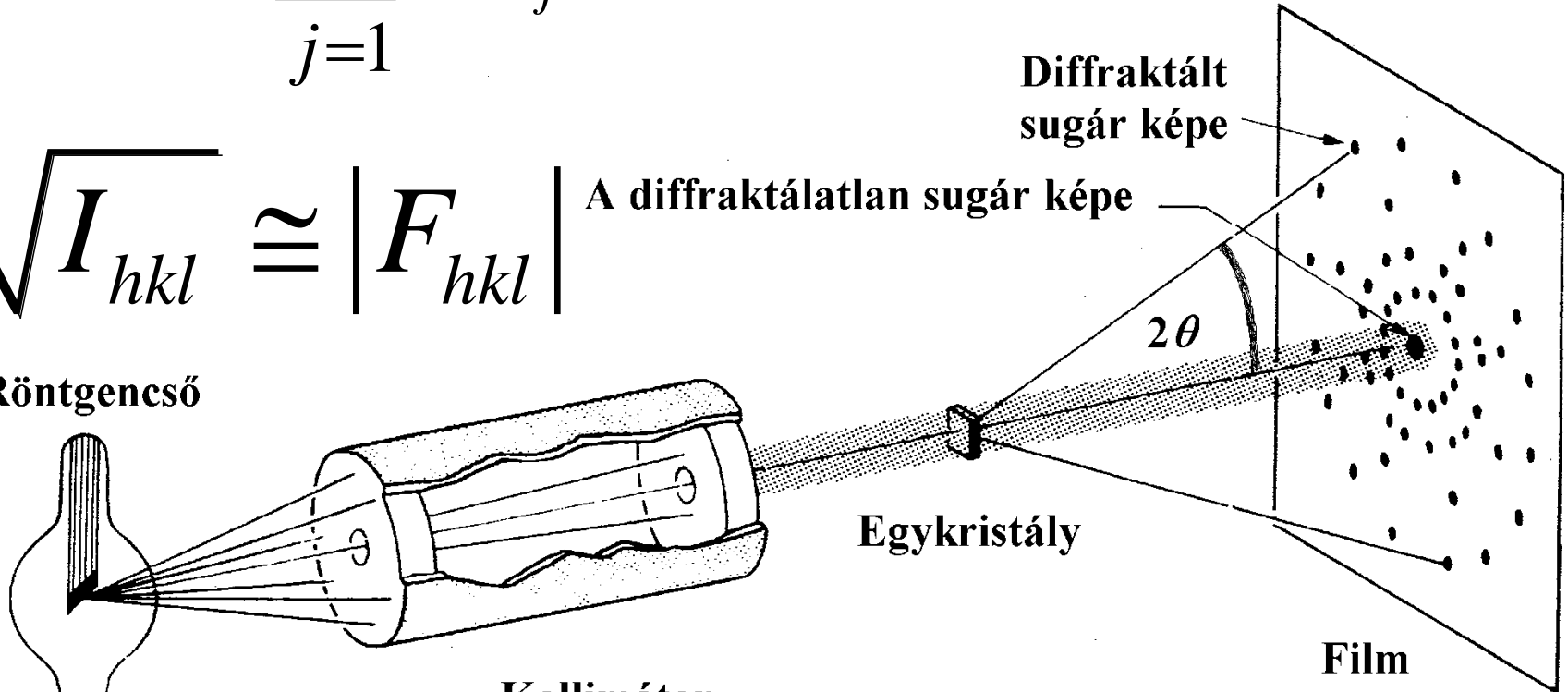
Röntgenszó



Kollimátor

Egykristály

Film



Röntgendiffrakció kristályok finom porán

- Diffrakció véletlenszerűen rendezetlen orientációban elhelyezkedő kristályporon, ill., polikristályos anyagok kristallitjain adott ($\lambda =$ állandó, ismert) hullámhosszúságú (monokromatikus) sugárnyalábbal:
 - A sok kristályka kristálytanilag azonos (és forgásszimmetrikusan álló) síkseregeinek bekövetkező reflexiói sugárkúpokba rendeződnek, amelyek félkúpszögei éppen $2\theta_i$ nagyságúak lesznek, segítségével az egyes d_i jellemző ráctávolságok meghatározhatók az egyes $2\theta_i$ -k mérésén keresztül ($n=1$, feltételezésével):

$$\Delta s = (n)\lambda = 2d_i \sin \theta_i$$

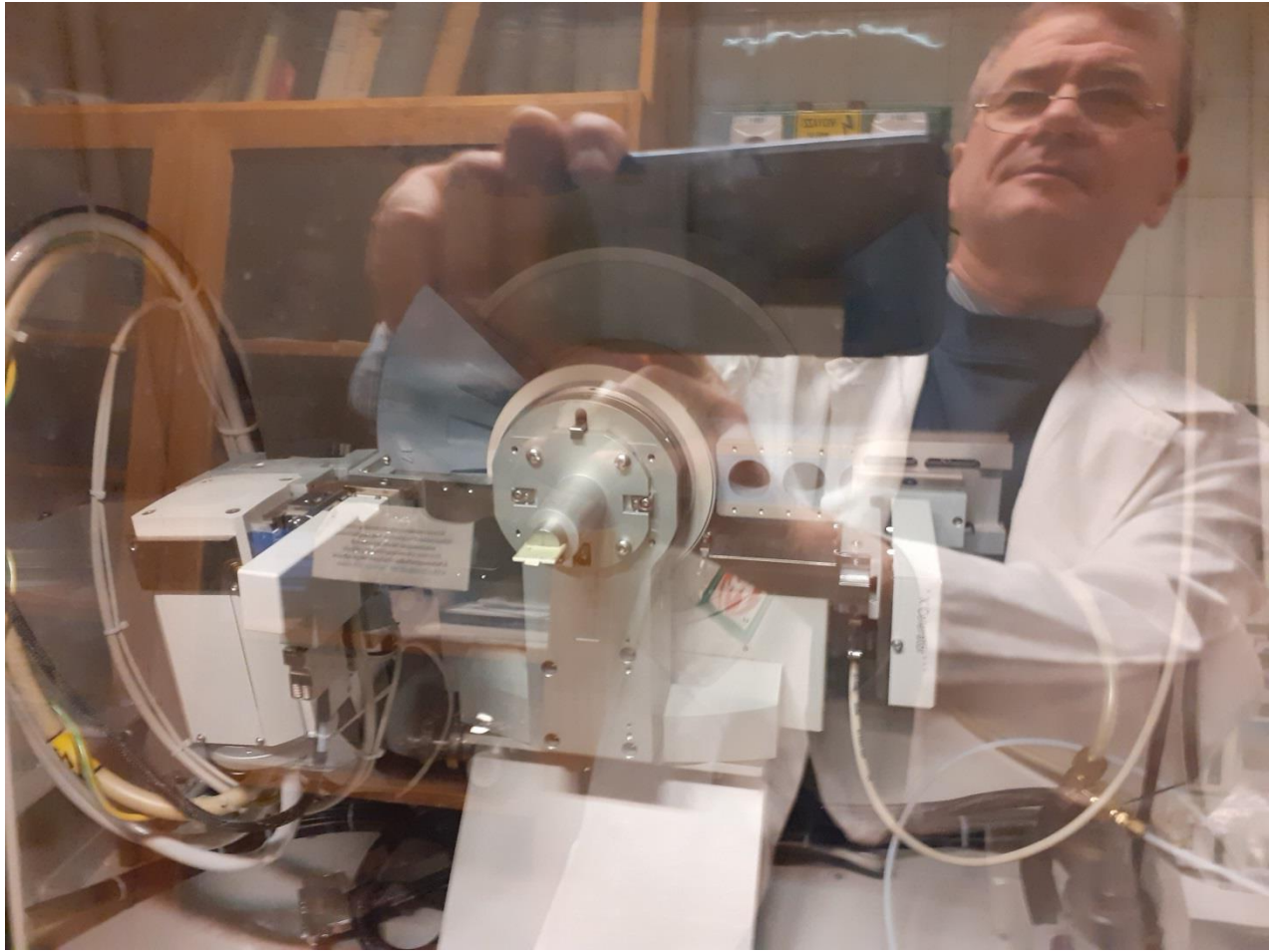
$$d_i = \frac{(n)\lambda}{2 \sin \theta_i}$$

- Pordiffrakciós „kép”: $d_i (2\theta_i) - I_{rel}$ ($= 100 I_i / I_{100\%}$) adatpár-sorozat
 - A pordiffrakciós kép (leképezés) minden kristályos fázisra egyedileg jellemző (bár hasonló szerkezeteknél lehetnek elég hasonlóak is)
 - Az egyes kristályos anyagok (vegyületek, elemek) szerkezeti minőségük szerint azonosíthatók (kristályos fázisok, pl. polimorf módosulatok, eltérő oxidációs fokú oxidok, eltérő savanyúságú sók, vesekövek azonosítása);
 - Még kristályaik keverékében is megtartják önálló diffrakciós képüket → röntgendiffrakciós fázisanalízis (XRD), azonosítás szilárd keverékeikben;



X'Pert Pro MPD (PANalytical Bv., The Netherlands)
X'celerator detektorral (SzAKT)





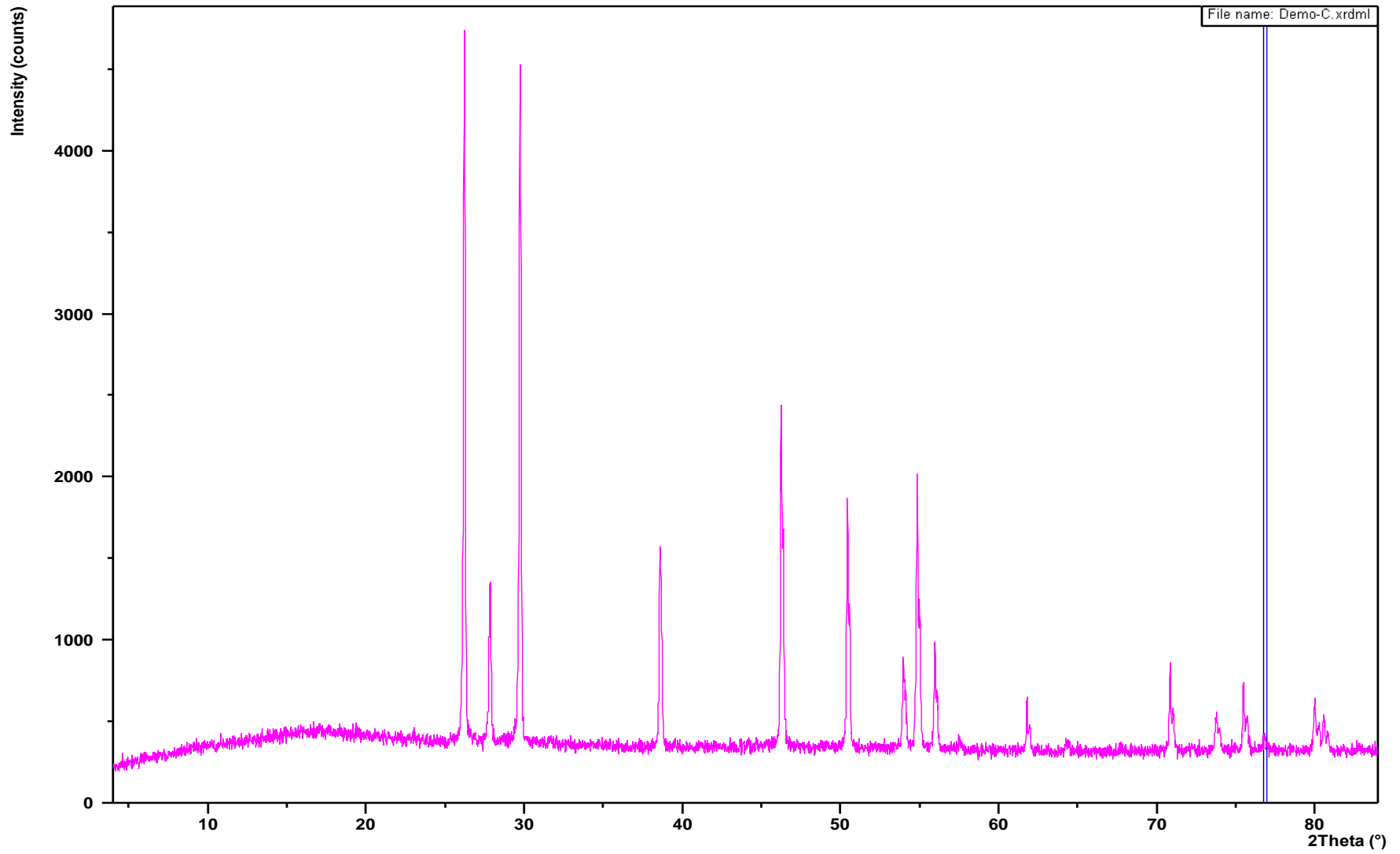


Csőparaméterek, megvilágított maximális terület, pásztázási tartomány és mérési idő/sebesség beállítása

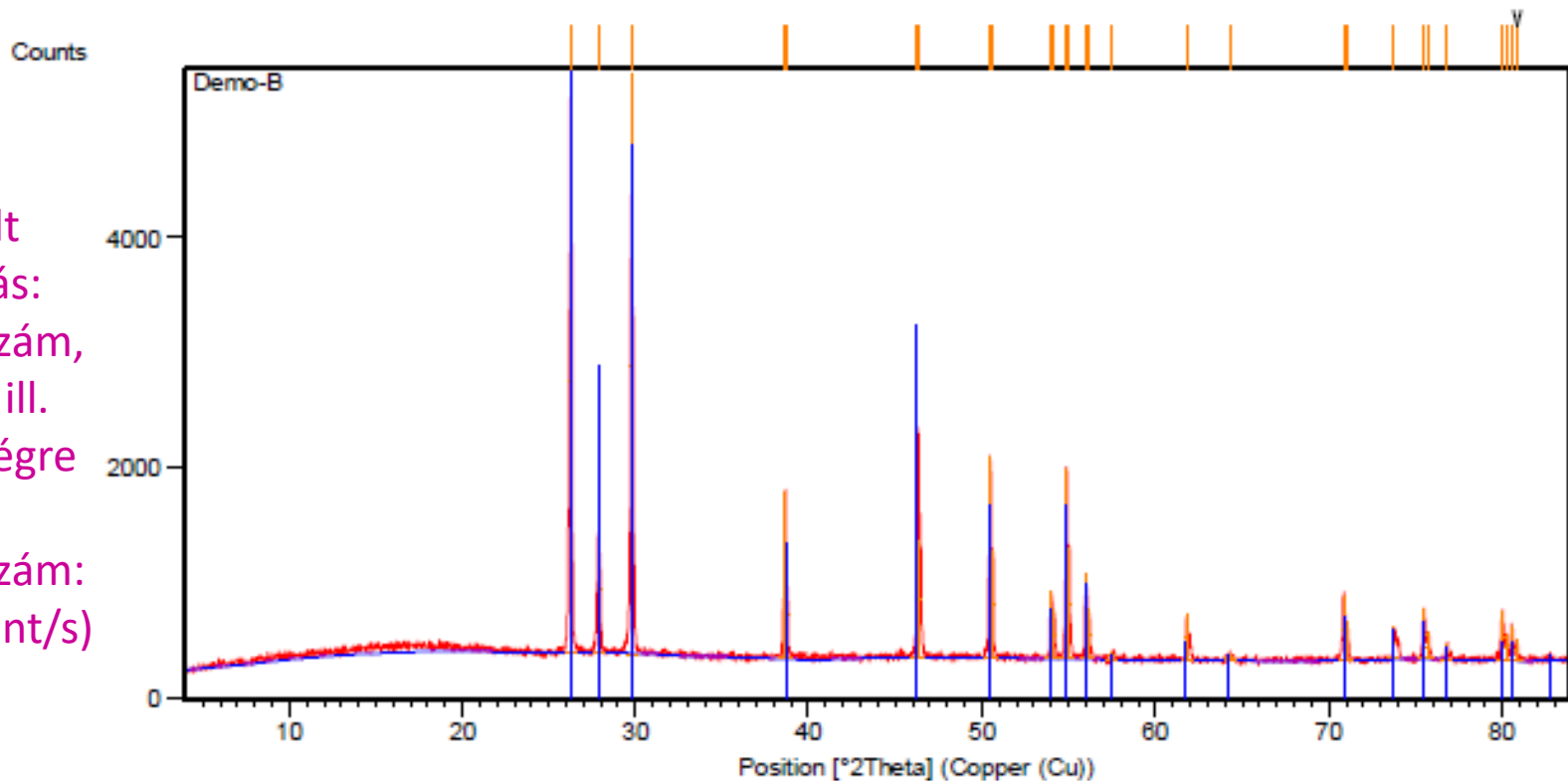
The image displays three overlapping windows from the Data Collector software interface:

- Instrument Settings:** Shows the X-ray generator settings. The voltage is set to 40 kV, and the current is 30 mA. The X-ray tube is set to 'Empyrean XRD tube Cu LFF DK309380'. The shutter is set to 'Line focus' and 'Shutter open'.
- Bracket Flat Stage Jo:** Shows the Incident Beam Optics settings. The incident beam path is defined by a radius of 240.00 mm and a take-off angle of 6.000°. The PREFIX module is a programmable divergence slit with anti-scatter slit, with an offset of 0.000°. The filter is a Beta-filter Nickel, and the Soller slit is 0.04 rad. The mask is a fixed incident beam mask 10 mm. The divergence slit is a programmable divergence slit with a distance sample of 140.00 mm, automatic operation, and an irradiated length of 10.0 mm. The anti-scatter slit is a fixed slit 1/2°, and the beam attenuator is none.
- TiO2-mod:** Shows the Scan properties and Repetition settings. The scan mode is 'Continuous'. The start angle is 4.003°, the end angle is 84.000°, and the step size is 0.0167113°. The time per step is 5.080 s, and the scan speed is 0.417782 °/s. The pre-set counts are 10000, and the number of steps is 4787. The total time is 00:03:21.

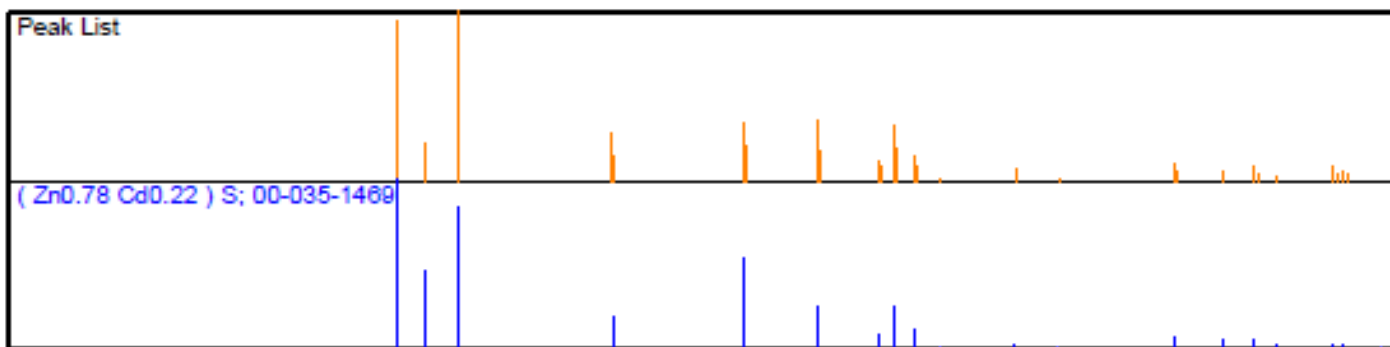
A röntgensugárzást sötétben láthatóvá tévő varázslémezke sárga bevonatának kémiai minéműsége (?)



I, eltérült
intenzitás:
beütésszám,
(count) ill.
időegységre
eső
beütésszám:
cps (count/s)



Diffrakciós eltérülési szög 2θ ($^{\circ}$)



Relatív
intenzitás:
 $I_{rel} = I/I_{100}$ (%)

Diffrakciós eltérülési szög 2θ ($^{\circ}$)

3. ábra. A „demo” minta XRD felvétele, valamint az adatbázisban talált illeszkedő eredmény

Name and formula

Reference code: 00-035-1469

Compound name: Zinc Cadmium Sulfide

Empirical formula: $Cd_{0.22}S_{Zn_{0.78}}$

Chemical formula: $(Zn_{0.78}Cd_{0.22})S$

Crystallographic parameters

Crystal system: Hexagonal

Space group: P63mc

Space group number: 186

a (Å): 3.9216

b (Å): 3.9216

c (Å): 6.4050

Alpha (°): 90.0000

Beta (°): 90.0000

Gamma (°): 120.0000

Subfiles and quality

Subfiles: Alloy, metal or intermetallic
Inorganic

Quality: Star (S)

Calculated density (g/cm³): 4.32

Volume of cell (10⁶ pm³): 85.31

Z: 2.00

Comments

Color: Yellow

Creation Date: 9/1/1985

Modification Date: 1/1/1970

Analysis: XRF analysis gave composition as ZnS = 71(3) wt. %, CdS = 29(3) wt. % in the solid solution

General Comments: Phosphor used in X-ray fluorescent screens and slides.

RIR: -

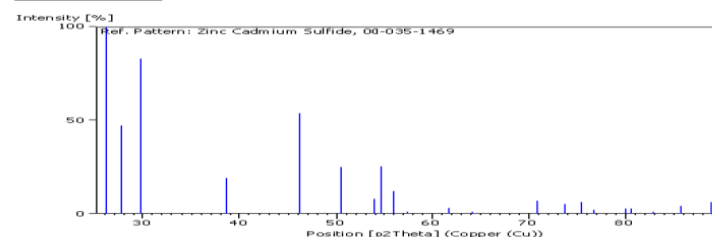
References

Primary reference: Larson, F. et al., North Dakota State University, Fargo, North Dakota, USA., *ICDD Grant-in-Aid*, (1984)

Peak list

| No. | h | k | l | d [Å] | 2Theta[deg] | I [%] |
|-----|---|---|---|---------|-------------|-------|
| 1 | 1 | 0 | 0 | 3.39600 | 26.221 | 100.0 |
| 2 | 0 | 0 | 2 | 3.20100 | 27.849 | 47.0 |
| 3 | 1 | 0 | 1 | 3.00300 | 29.736 | 83.0 |

Stick Pattern



PDF-4+ adatbázis közvetlen elérése , egykristálykoordináták, 3D-szerkezet

PDF-4+ 2021

File Edit Window Help

Open PDF Cards Preferences Search History Results Composition Graph Sieve+ Microanalysis

Zn_{0.5} Cd_{0.5} Se_{0.5} S_{0.5} - 04-005-3540

File Plots Help

Export Print Temperature Series 2D Structure SAED Pattern Simulated Profile 3D Structure EBSD Pattern Raw Diffraction Data Property Sheet Bonds Ring Pattern

X-ray Diffraction Wavelength: Cu Kα1 1.54056 Å

Neutron Diffraction

Electron Diffraction

Simulated Profile (Calc) Raw Diffraction Data Fixed Slit Intensity

| 2θ (°) | d (Å) | I | h | k | l | * |
|--------|----------|------|---|---|---|---|
| 25.565 | 3.481... | 1000 | 1 | 0 | 0 | |
| 27.249 | 3.270000 | 690 | 0 | 0 | 2 | |
| 29.032 | 3.073... | 712 | 1 | 0 | 1 | |
| 37.710 | 2.383480 | 397 | 1 | 0 | 2 | |
| 45.067 | 2.010... | 713 | 1 | 1 | 0 | |
| 49.278 | 1.847650 | 598 | 1 | 0 | 3 | |
| 52.528 | 1.740710 | 104 | 2 | 0 | 0 | |
| 53.466 | 1.712370 | 474 | 1 | 1 | 2 | |
| 54.505 | 1.682150 | 95 | 2 | 0 | 1 | |
| 56.214 | 1.635000 | 10 | 0 | 0 | 4 | |

Intensity

2θ (°)

Unit Cell: 3 2 1

Max Bonding Radius: 0% 50% 100% 150%

Show Atom Labels Show Polyhedra

Subsystem: Toggle Modulation Toggle Animation

HM: P63mc #186
a=4.020 Å
b=4.020 Å
c=6.540 Å
α=90.000°
β=90.000°
γ=120.000°

PDF Status: Primary Quality Mark: Prototyping
Experimental Environment: Ambient Temperature: 298.0 K (Assigned by ICDD editor) Pressure: -
Physical Phase: -
Chemical Formula: Zn_{0.5} Cd_{0.5} Se_{0.5} S_{0.5}
Crystal Structural Formula: -
Structure Empirical Formula: Cd_{0.5} S_{0.5} Se_{0.5} Zn_{0.5}
Topology Refined Formula: -
Weight %: Cd38.92 S11.10 Se27.34 Zn22.64
Atomic %: Cd25.00 S25.00 Se25.00 Zn25.00
Compound Name: Zinc-Cadmium-Selenium Sulfide

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

Search Results - 94 of 444,133 Zn_{0.5} Cd_{0.5} Se_{0.5} S_{0.5}...

Type here to search

0:09
2021.02.25.

Az én kedves kis „Meloxicam”!

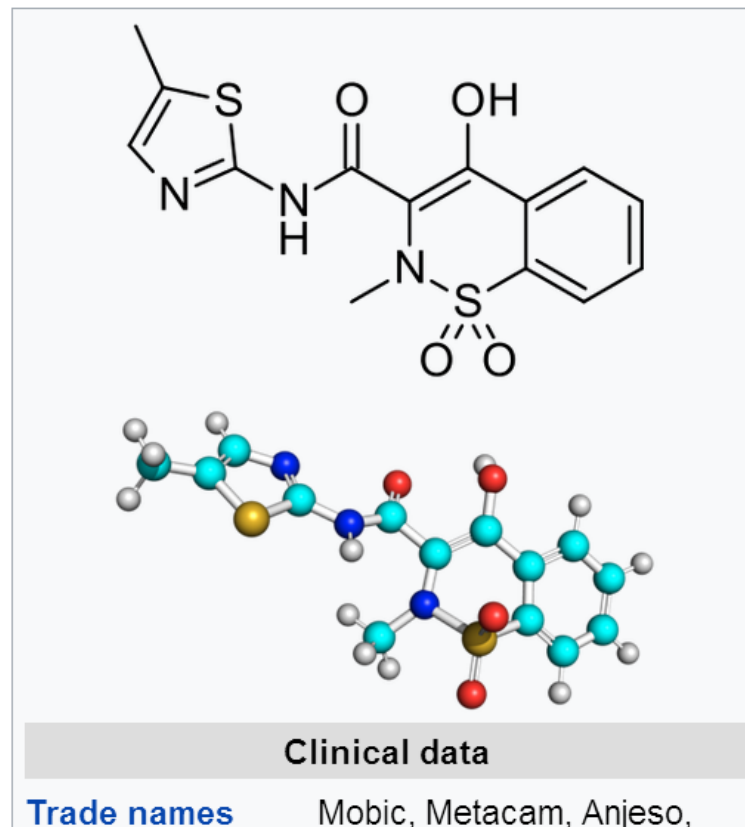
Meloxicam

From Wikipedia, the free encyclopedia

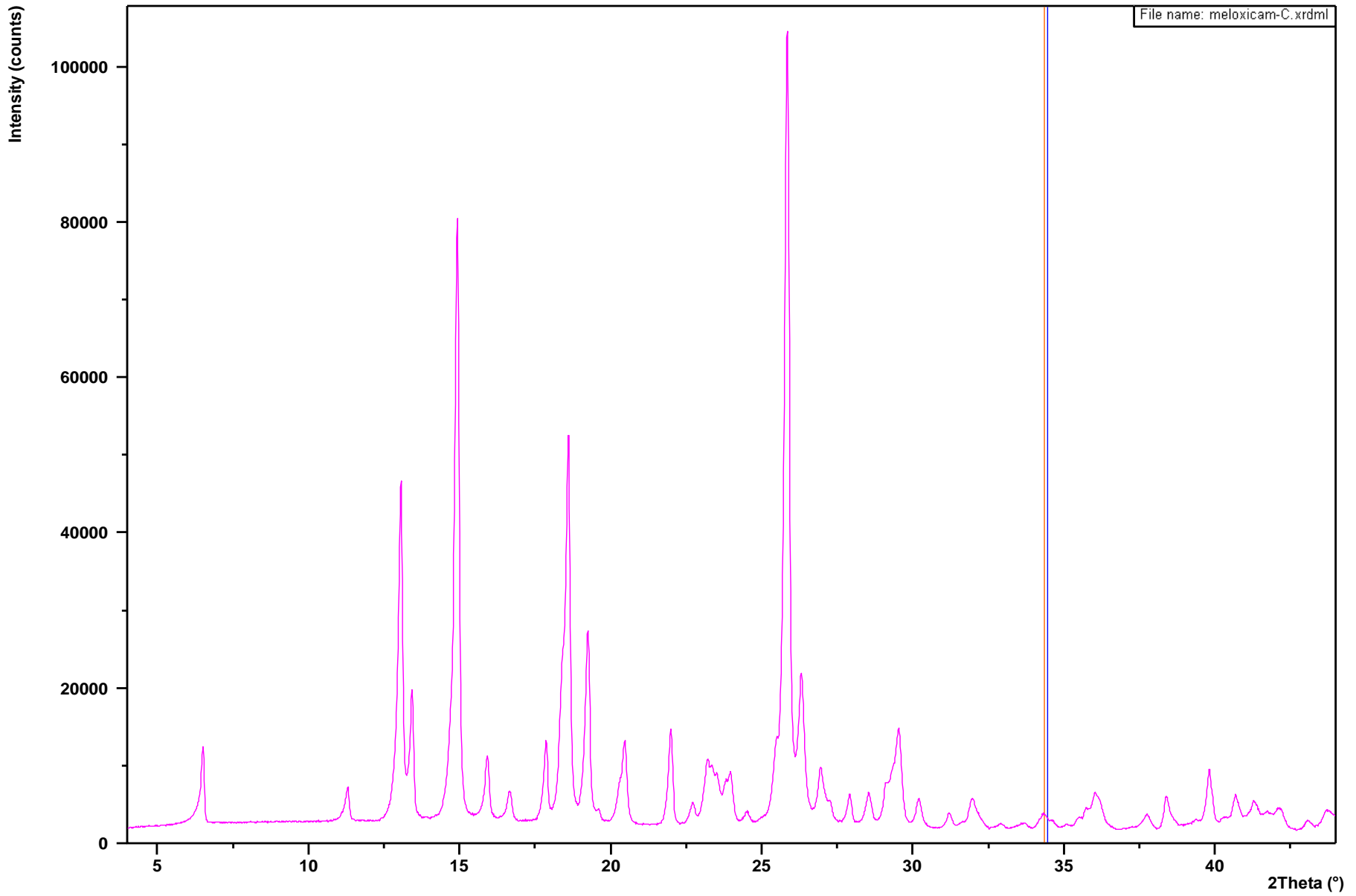
Meloxicam, sold under the brand name **Mobic** among others, is a [nonsteroidal anti-inflammatory drug](#) (NSAID) used to treat pain and inflammation in [rheumatic diseases](#) and [osteoarthritis](#).^{[3][4]} It is used by mouth or by [injection into a vein](#).^{[4][5]} It is recommended that it be used for as short a period as possible and at a low dose.^[4]

Common side effects include abdominal pain, dizziness,

Meloxicam



Kínai hatóanyagminta, az-e ami? S, ha igen melyik polimorf, egyneműen vagy keverékként?



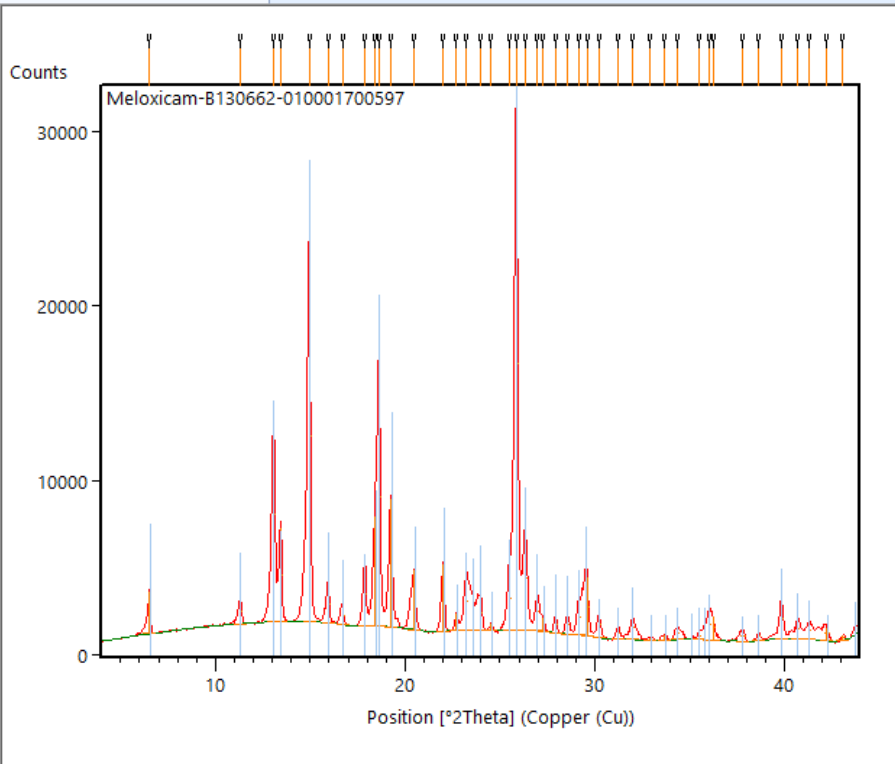
Search-Match-keresés és találati listája a PDF-4+ nemzetközi pordiffrakciós adatbázisból

HighScore Plus - [Meloxicam-B130662-010001700597]

File Edit View Treatment Reference Patterns Analysis Reports Tools Customize Window Help

Pos. [°2Th.]: 40,427 d-spacing [Å]: 2,2294 Counts: <None> Automatic Mode 0 Parameter(s) varied 0 Constraint(s)

Meloxicam-B130662-010001700597 X



Counts

Meloxicam-B130662-010001700597

Position [°2Theta] (Copper (Cu))

Accepted Ref. Pattern: None

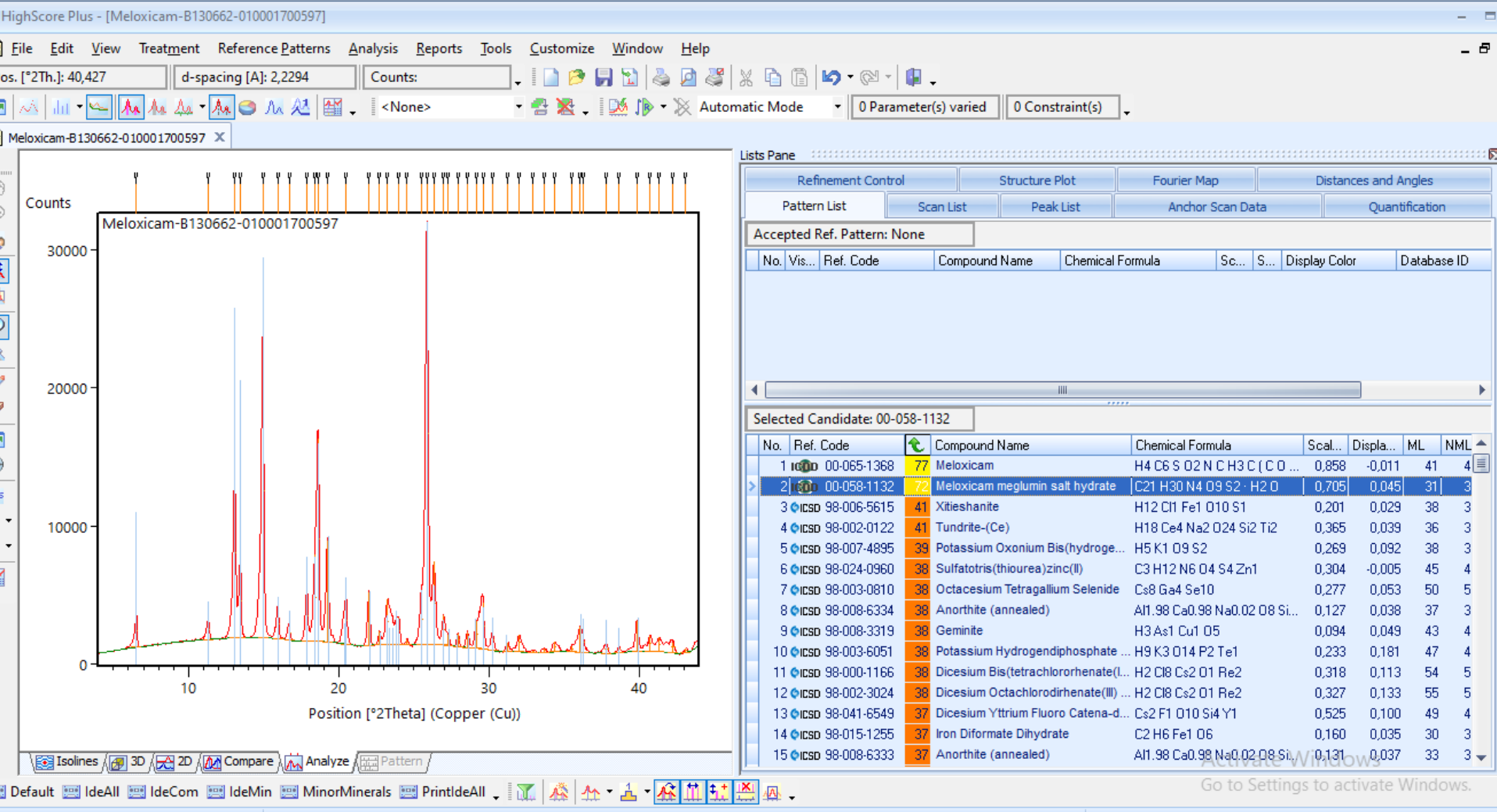
| No. | Vis... | Ref. Code | Compound Name | Chemical Formula | Sc... | S... | Display Color | Database ID |
|---------------------------------|--------|-------------|--------------------------------|-----------------------|-------|--------|---------------|-------------|
| Selected Candidate: 00-065-1368 | | | | | | | | |
| 1 | | 00-065-1368 | Meloxicam | H4 C6 S O2 N C H3 ... | 0,858 | -0,011 | 41 | 41 42 PLU2 |
| 2 | | 00-058-1132 | Meloxicam meglumin salt hy... | C21 H30 N4 O9 S2 ... | 0,705 | 0,045 | 31 | 31 31 PLU2 |
| 3 | | 98-006-5615 | Xitleshanite | H12 Cl1 Fe1 O10 S1 | 0,201 | 0,029 | 38 | 38 48 CAPr |
| 4 | | 98-002-0122 | Tundrite-(Ce) | H18 Ce4 Na2 O24 S... | 0,365 | 0,039 | 36 | 36 53 CAPr |
| 5 | | 98-007-4895 | Potassium Oxonium Bis(hy... | H5 K1 O9 S2 | 0,269 | 0,092 | 38 | 38 50 CAPr |
| 6 | | 98-024-0960 | Sulfatotris(thiourea)zinc(II) | C3 H12 N6 O4 S4 Z... | 0,304 | -0,005 | 45 | 45 55 CAPr |
| 7 | | 98-003-0810 | Octacesium Tetragallium Se... | Cs8 Ga4 Se10 | 0,277 | 0,053 | 50 | 50 68 CAPr |
| 8 | | 98-008-6334 | Anorthite (annealed) | Al1,98 Ca0,98 Na0... | 0,127 | 0,038 | 37 | 37 45 CAPr |
| 9 | | 98-008-3319 | Geminite | H3 As1 Cu1 O5 | 0,094 | 0,049 | 43 | 43 59 CAPr |
| 10 | | 98-003-6051 | Potassium Hydrogendiphos... | H9 K3 O14 P2 Te1 | 0,233 | 0,181 | 47 | 47 63 CAPr |
| 11 | | 98-000-1166 | Dicesium Bis(tetrachlororhe... | H2 Cl8 Cs2 O1 Re2 | 0,318 | 0,113 | 54 | 54 69 CAPr |
| 12 | | 98-002-3024 | Dicesium Octachlorodirhen... | H2 Cl8 Cs2 O1 Re2 | 0,327 | 0,133 | 55 | 55 68 CAPr |
| 13 | | 98-041-6549 | Dicesium Yttrium Fluoro Cat... | Cs2 F1 O10 Si4 Y1 | 0,525 | 0,100 | 49 | 49 70 CAPr |
| 14 | | 98-015-1255 | Iron Diformate Dihydrate | C2 H6 Fe1 O6 | 0,160 | 0,035 | 30 | 30 37 CAPr |
| 15 | | 98-008-6333 | Anorthite (annealed) | Al1,98 Ca0,98 Na0... | 0,131 | 0,037 | 33 | 33 42 CAPr |

Isolines 3D 2D Compare Analyze Pattern

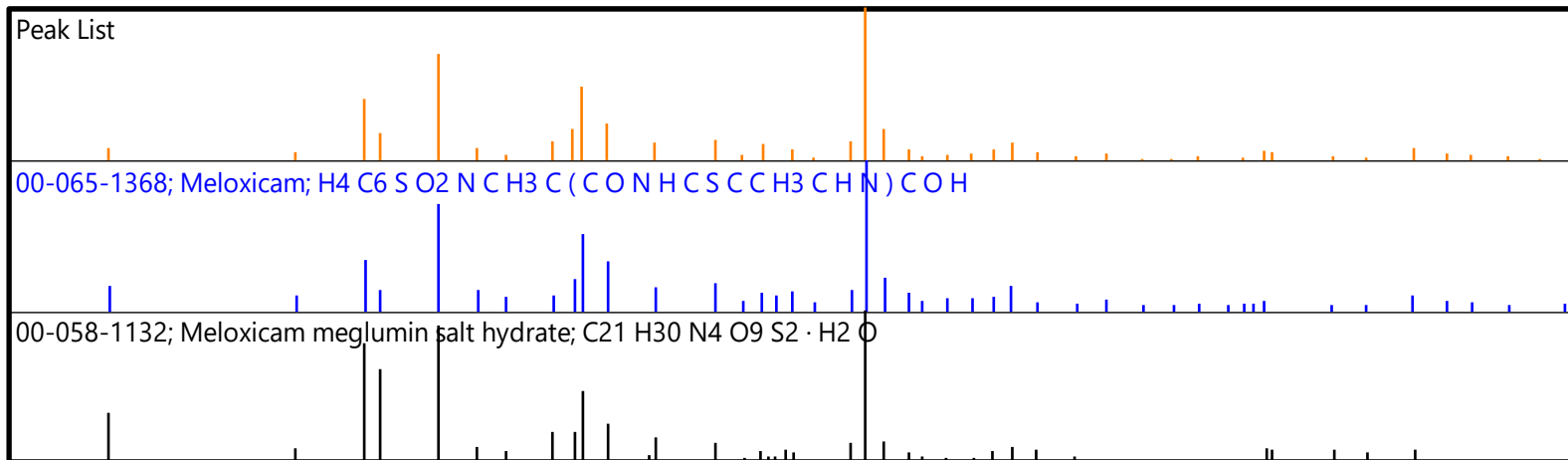
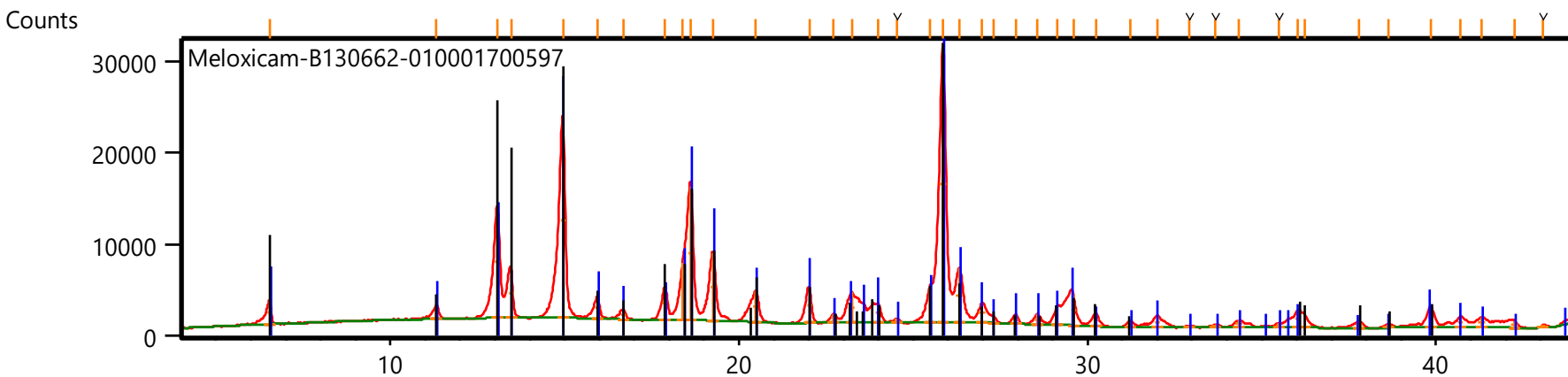
Default IdeAll IdeCom IdeMin MinorMinerals PrintIdeAll

Activate Windows. Go to Settings to activate Windows.

Meloxicam meglumin salt hydrate (?)



Meloxicam vs. Meloxicam meglumine salt hydrate?!



CSD: Crystal Structure Database (Conquest keresőprogram) (CCDC, Cambridge Crystallographic Data Centre)

The image displays two screenshots of the CCDC ConQuest software interface. The top screenshot shows the 'Search Setup' dialog box. The 'Search Name' is 'search1'. The 'Available Databases' section has 'CSD version 5.38 (November 2016) + 1 update' selected. The 'Filters' section includes options for '3D coordinates determined', 'R factor' (with sub-options for ≤ 0.05, ≤ 0.075, and ≤ 0.1), 'Not disordered', 'No errors', 'Not polymeric', 'No ions', 'No powder structures', and 'Only Organics' (selected). The 'Start Search' button is visible at the bottom.

The bottom screenshot shows the 'View Results' screen. The 'Refcode' is 'ARIFOX'. The 'Analyse Hitlist' on the right lists the following refcodes with checkmarks: ARIFOX, ENIBOT, ENIBUZ, ENICAG, ENICEK, ENICIO, ENICOU, ENICOU01, FAKJOS, FAKJUY, QEPXEO, SEDZOO, SEDZOO01, WODBEW, WODBIA, WODBOG, and XATJAF. The main area displays the chemical structure of ARIFOX, which is a complex molecule featuring a benzothiazine core, a thiazole ring, and a carboxylic acid group.

CN1C(=O)C(=O)C2=CC=CC=C2S1C(=O)N3C=CC=C3S3

Két egykristálytalálat (SEDZOQ és SEDZOQ01)

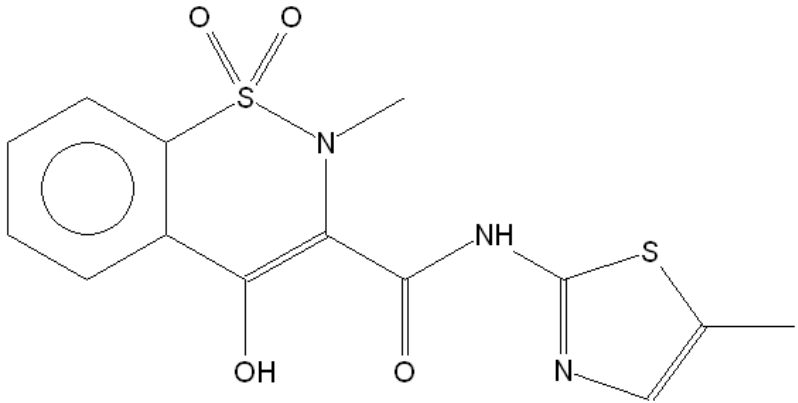
CCDC ConQuest (1) : search3 [Search]

File Edit Options View Databases Results Help

Build Queries Combine Queries Manage Hitlists **View Results**

Refcode: SEDZOQ CSD version 5.38 (November 2016)

All Text
Author/Journal
Chemical
Crystal
Experimental
Diagram
3D Visualiser
CSD Internals
Search Overview



The chemical structure of SEDZOQ is a complex organic molecule. It features a benzothiazine core with a benzene ring fused to a six-membered ring containing a sulfur atom double-bonded to two oxygen atoms and a nitrogen atom with a methyl group. This core is substituted at the 2-position with a side chain consisting of a double bond to a carbon atom, which is also bonded to a hydroxyl group. This carbon is further connected to a carbonyl group, which is linked via an amide bond to a 4-methyl-1,3,4-thiazole ring.

SEDZOQ

Analyse Hitlist

- ✓ ARIFOX
- ✓ ENIBOT
- ✓ ENIBUZ
- ✓ ENICAG
- ✓ ENICEK
- ✓ ENICIO
- ✓ ENICOU
- ✓ ENICOU01
- ✓ FAKJOS
- ✓ FAKJUY
- ✓ QEPXEQ
- ✓ SEDZOQ**
- ✓ SEDZOQ01
- ✓ WODBEW
- ✓ WODBIA
- ✓ WODBOG
- ✓ XATJAF

Egykristály-szerkezeti paramétereik

Refcode: SEDZOQ

| | | | |
|----------------------------|---|----------------------------------|------------------------|
| Author(s) | G.F.Fabiola, V.Pattabhi, S.G.Manjunatha, G.V.Rao, K.Nagarajan | | |
| Reference | Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. (1998), 54, 2001 | | |
| Publication DOI | 10.1107/S0108270198008452 | | |
| Deposition | CCDC 130826; IUCr VJ1082 | | |
| Formula | $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ | | |
| Compound | 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide | | |
| Synonym | Meloxicam; Mobic; DrugBank: DB00814 | | |
| Spacegroup | Name: P-1 | Number: 2 | |
| Cell | a: 6.996(1) | b: 8.106(1) | c: 13.602(1) |
| | alpha: 85.68(1) | beta: 88.36(1) | gamma: 74.88(1) |
| | Volume: 742.512 | | |
| Reduced Cell | a: 6.996 | b: 8.106 | c: 13.602 |
| | alpha: 85.68 | beta: 88.36 | gamma: 74.88 |
| | Volume: 742.512 | | |
| Molecular Volume | 371.256 | | |
| Chemical Units | 1 | | |
| Z, Z' | Z: 2.0 | Z': 1.0 | |
| R-Factor (%) | 3.5 | | |
| Temperature (K) | Room Temp. (283-303) | | |
| Density | CCDC: 1.572 | Author: 1.572 | |
| Intensity Meas | diffractometer | | |
| Average Sigma (C-C) | 0.001-0.005 Å | | |
| Colour | yellow | | |
| Chemical Notes | non-steroidal antiinflammatory drug | | |
| Habit | prismatic | | |
| Recryst. Solvent | methanol | | |

Refcode: SEDZOQ01

| | | | |
|----------------------------|---|----------------------------------|------------------------|
| Author(s) | P.Luger, K.Daneck, W.Engel, G.Trummlitz, K.Wagner | | |
| Reference | Eur.J.Pharm.Sci. (1996), 4, 175 | | |
| Publication DOI | 10.1016/0928-0987(95)00046-1 | | |
| Deposition | CCDC 107136; CSD 404242 (FIZ Karlsruhe) | | |
| Formula | $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ | | |
| Compound | 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide | | |
| Synonym | Meloxicam; Mobic; DrugBank: DB00814 | | |
| Spacegroup | Name: P-1 | Number: 2 | |
| Cell | a: 7.003(1) | b: 8.122(1) | c: 13.613(1) |
| | alpha: 85.74(1) | beta: 88.31(1) | gamma: 74.86(1) |
| | Volume: 745.304 | | |
| Reduced Cell | a: 7.003 | b: 8.122 | c: 13.613 |
| | alpha: 85.74 | beta: 88.31 | gamma: 74.86 |
| | Volume: 745.304 | | |
| Molecular Volume | 372.652 | | |
| Chemical Units | 1 | | |
| Z, Z' | Z: 2.0 | Z': 1.0 | |
| R-Factor (%) | 3.5 | | |
| Temperature (K) | Room Temp. (283-303) | | |
| Density | CCDC: 1.566 | Author: 1.564 | |
| Intensity Meas | diffractometer | | |
| Average Sigma (C-C) | 0.001-0.005 Å | | |
| Colour | yellow | | |
| Chemical Notes | non-steroidal antiinflammatory drug | | |
| Habit | plate-like | | |
| Recryst. Solvent | tetrahydrofuran | | |

(Egy)Krisztallográfiai és gyógyszervegyészeti -formulázási szakirodalmi cikkek

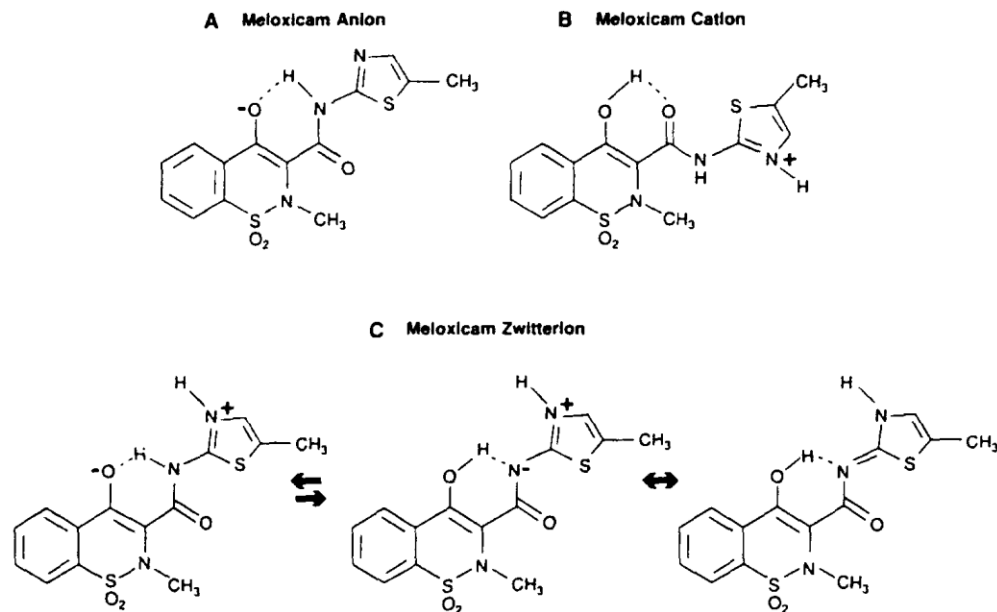


Fig. 2. Structure of the anion, zwitterion and cation forms of meloxicam.

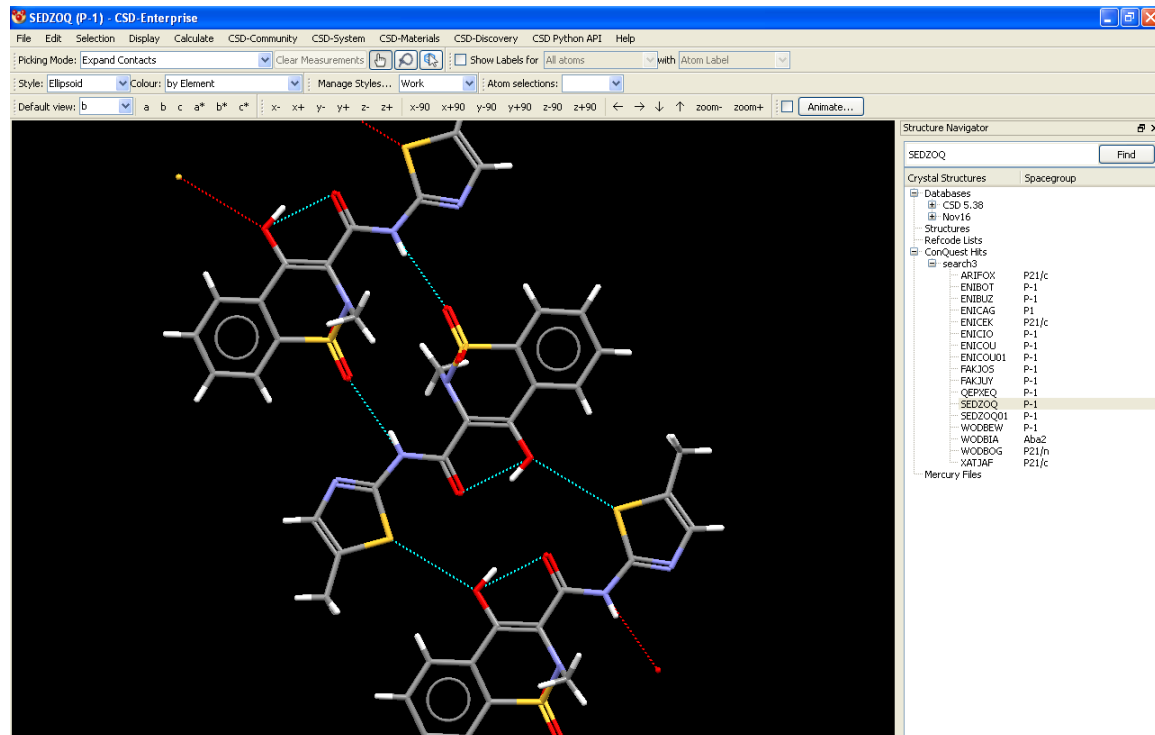
Table 1
Crystal data and structure refinement parameters

| | Meloxicam (anion) | Meloxicam (enol) | Meloxicam (zwitterion) | Meloxicam (cation) |
|-------------------------|--|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Empirical formula | $C_{14}H_{16}O_4N_4S_2 \cdot NH_4^+ (C_{14}H_{12}O_4N_4S_2)^-$ | $C_{14}H_{14}O_4N_4S_2$ | $C_{14}H_{14}O_4N_4S_2 \cdot H_2O$ | $(C_{14}H_{14}O_4N_4S_2)^+ HSO_4^- \cdot H_2O$ |
| Formula weight | 368.4 | 351.39 | 369.41 | 467.48 |
| Crystal system | Monoclinic | Triclinic | Orthorhombic | Triclinic |
| Space group | $P2_1/n$ | $P\bar{1}$ | $Ab\alpha 2$ | $P\bar{1}$ |
| Molecules/unit cell | 4 | 2 | 8 | 2 |
| Crystal size (mm) | $0.35 \times 0.23 \times 0.28$ | $0.63 \times 0.18 \times 0.15$ | $0.46 \times 0.16 \times 0.12$ | $0.55 \times 0.30 \times 0.23$ |
| Cell dimensions | | | | |
| <i>a</i> | 19.357(6) Å | 7.003(1) Å | 30.638(8) Å | 8.241(1) Å |
| <i>b</i> | 11.137(3) Å | 8.122(1) Å | 15.105(4) Å | 10.497(2) Å |
| <i>c</i> | 7.478(1) Å | 13.613(1) Å | 6.912(4) Å | 12.374 (2) Å |
| α | 90.00° | 85.74(1)° | 90.00° | 90.91 (1)° |
| β | 90.41(1)° | 88.31(1)° | 90.00° | 109.58(1)° |
| γ | 90.00° | 74.86(1)° | 90.00° | 106.28(1)° |
| Volume | 1612.1 Å ³ | 745.3(2) Å ³ | 3201(2) Å ³ | 960.9(3) Å ³ |
| Density (calculated) | 1.508 g cm ⁻³ | 1.564 g cm ⁻³ | 1.533 g cm ⁻³ | 1.614 g cm ⁻³ |
| Absorption coefficient | 31.5 cm ⁻¹ | 33.6 cm ⁻¹ | 32.1 cm ⁻¹ | 39.1 cm ⁻¹ |
| Independent reflections | 2710 | 2472 | 1447 | 3197 |
| Final <i>R</i> | 0.035 | 0.035 | 0.031 | 0.048 |

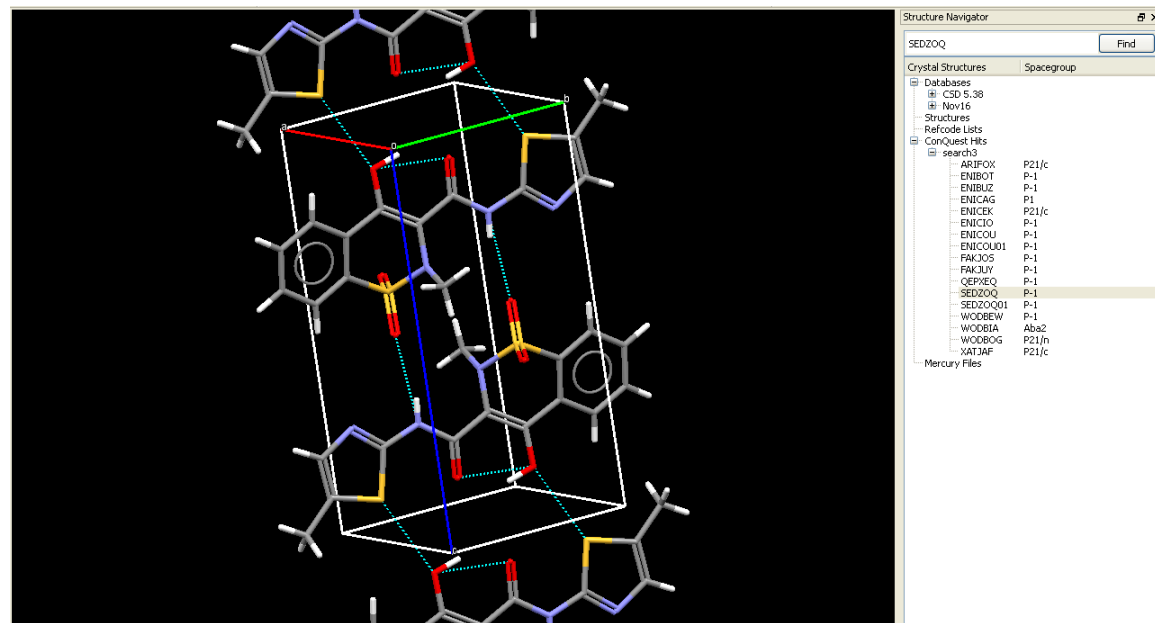
CSD-Mercury
program:

Meloxicam:

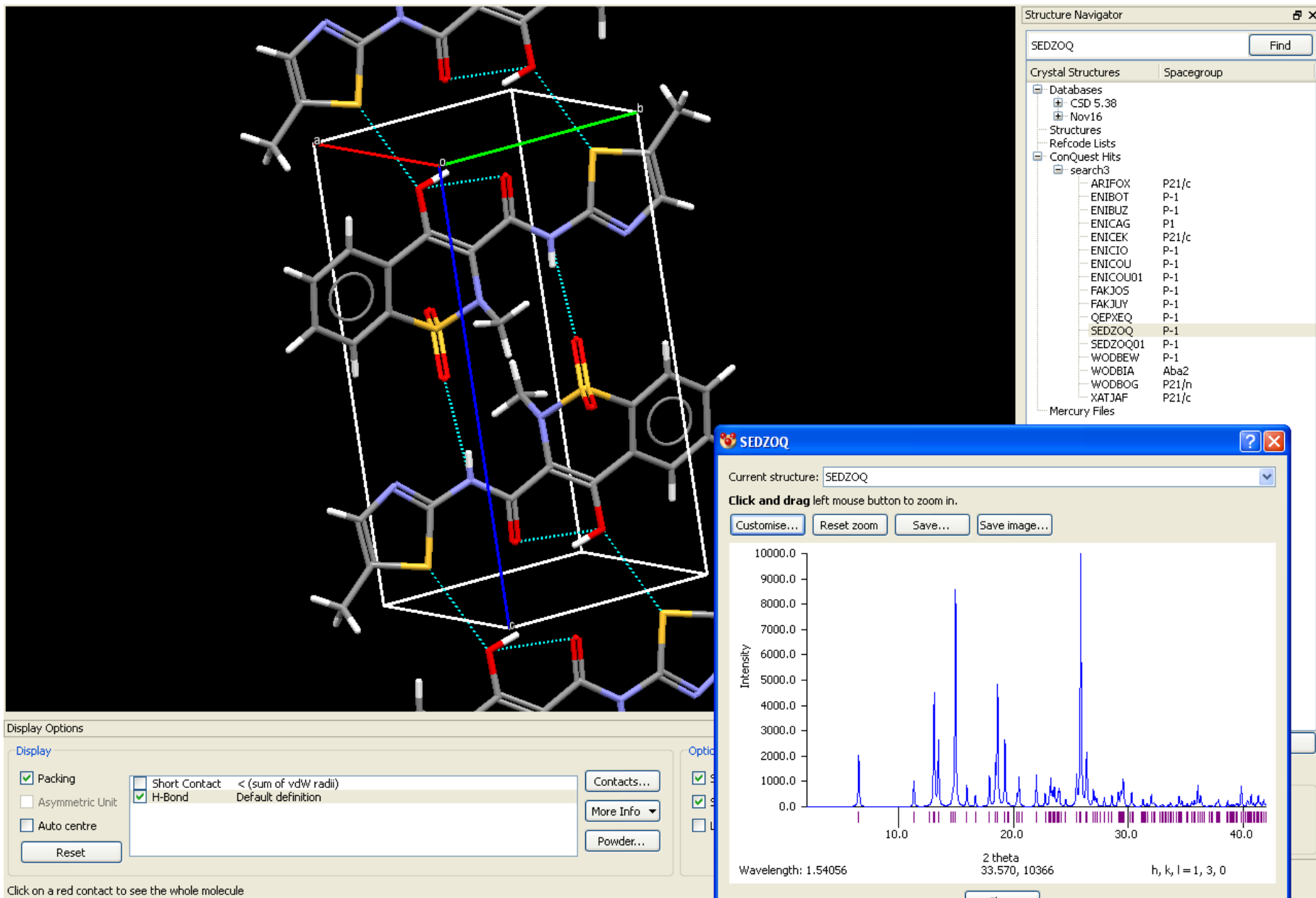
- hidrogénhidak



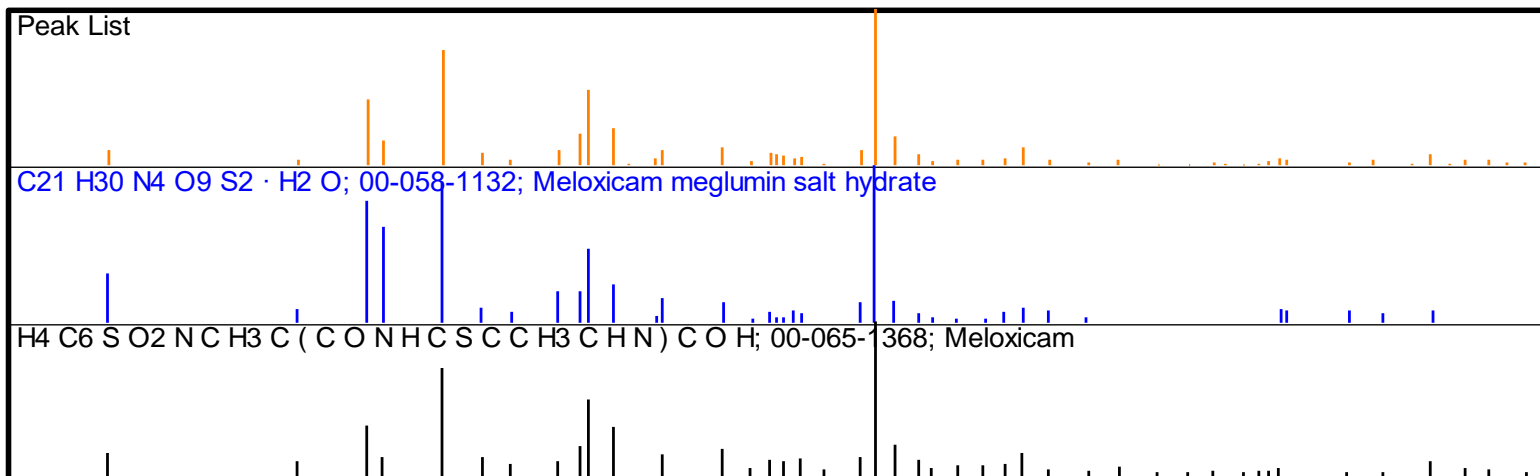
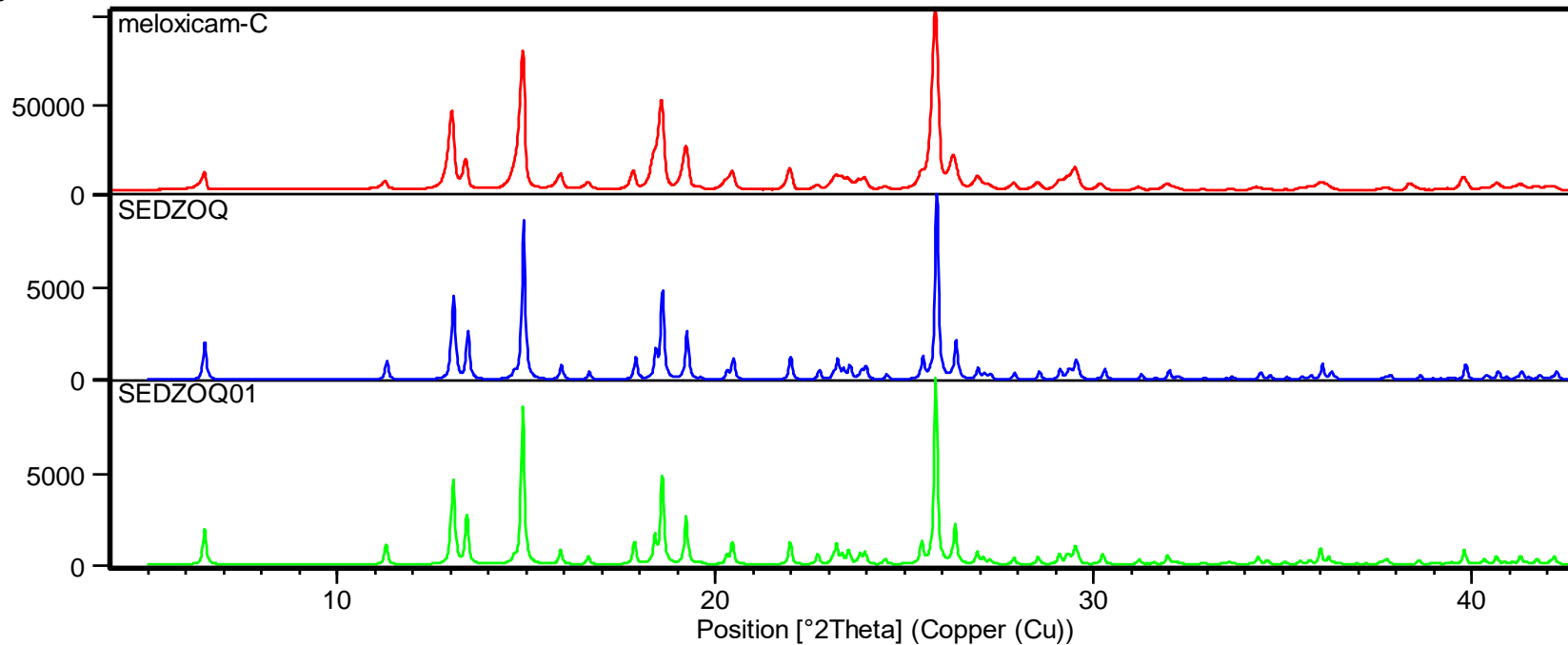
- elemicellán belüli
elhelyezkedés



Atomkoordinátákból kalkulált, generált vagy szimulált por diffrakciós felvétel



Counts



PDF-4, mint szakirodalmi és szabadalmi kivonatolt forrásmutató, pl. US 6,869,948 B1

| <u>Name and formula</u> | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|----------|--------------|-------|
| Reference code: | 00-058-1132 | | | | | |
| Compound name: | Meloxicam meglumin salt hydrate | | | | | |
| Common name: | (4-hydroxy-2-methyl-n-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide)n-methyl-d-glucamine salt hydrate | | | | | |
| Empirical formula: | C ₂₁ H ₃₂ N ₄ O ₁₀ S ₂ | | | | | |
| Chemical formula: | C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₉ S ₂ · H ₂ O | | | | | |
| <u>Crystallographic parameters</u> | | | | | | |
| Crystal system: | Unknown | | | | | |
| RIR: | - | | | | | |
| <u>Subfiles and quality</u> | | | | | | |
| Subfiles: | Organic Pharmaceutical | | | | | |
| Quality: | Low precision (O) | | | | | |
| <u>Comments</u> | | | | | | |
| Color: | Yellow | | | | | |
| Creation Date: | 9/1/2008 | | | | | |
| Modification Date: | 1/1/1970 | | | | | |
| Color: | Yellow | | | | | |
| General Comments: | Anti-inflammatory | | | | | |
| Melting Point: | 393 K | | | | | |
| Sample Preparation: | Meloxicam and meglumin (1:1) were added successively with stirring to an acetone/water mixture. Activated charcoal was added and the mixture was refluxed for 30 minutes and filtered. Seed crystals were added to the filtrate. The mixture was cooled to 293 K, stirred for 2 hours, refluxed for 15 minutes and recooled to 293 K and stirred for 15 hours. The crystal suspension was centrifuged, spun dry, washed and dried | | | | | |
| Warning: | Unindexed pattern. | | | | | |
| <u>References</u> | | | | | | |
| Primary reference: | Bock, T., Saegmueller, P., Sieger, P., Tuerck, D., 6,869,948 B1., <i>U.S. Patent</i> , (2005) | | | | | |
| <u>Peak list</u> | | | | | | |
| No. | h | k | l | d [Å] | 2Theta [deg] | I [%] |
| 1 | | | | 13.60000 | 6.494 | 32.0 |
| 2 | | | | 7.85000 | 14.262 | 0.0 |

(12) **United States Patent**
Bock et al.

(10) **Patent No.:** US 6,869,948 B1
(45) **Date of Patent:** Mar. 22, 2005

(54) **MELOXICAM FOR ORAL ADMINISTRATION**

4,748,174 A 5/1988 Veronesi

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) Inventors: **Thomas Bock**, Biberach (DE); **Paul Saegmueller**, Bergatreute (DE); **Peter Sieger**, Mittelbiberach (DE); **Dietrich Tuerck**, Ulm (DE)

DE 37 00 172 A 7/1987
EP 0 002 482 A 6/1979
WO WO 97 17978 A 5/1997
WO WO 99 09888 A 3/1999

(73) Assignee: **Boehringer Ingelheim Pharma KG**, Ingelheim (DE)

OTHER PUBLICATIONS

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 554 days.

Luger et al.; "Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID"; European Journal of Pharmaceutical Sciences; Bd. 4, 1996, Seiten 175-187, XP002074736 *siehe Zusammenfassung; Seite 177, linke Spalte; und Seite 178 Tabelle 1*.

(21) Appl. No.: **09/277,049**

Primary Examiner—Richard L. Raymond
Assistant Examiner—Tamthom N. Truong
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Robert P. Raymond; Timothy X. Witkowski; Anthony P. Bottino

(22) Filed: **Mar. 26, 1999**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/088,850, filed on Jun. 10, 1998.

(57) **ABSTRACT**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Mar. 27, 1998 (EP) 98105569

(51) **Int. Cl.**⁷ **A61K 31/54**; C07D 279/16

(52) **U.S. Cl.** **514/226.5**; 544/49

(58) **Field of Search** 544/49; 514/226.5

The invention relates in its first aspect to a rapidly decomposing tablet for pain therapy containing meloxicam [4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide] in the form of a salt with an inorganic or organic base providing rapid absorption of the active substance, the process of its preparation by direct tableting, and furthermore relates in a second aspect to the crystalline meloxicam meglumin salt mono- and dihydrate and the preparation thereof.

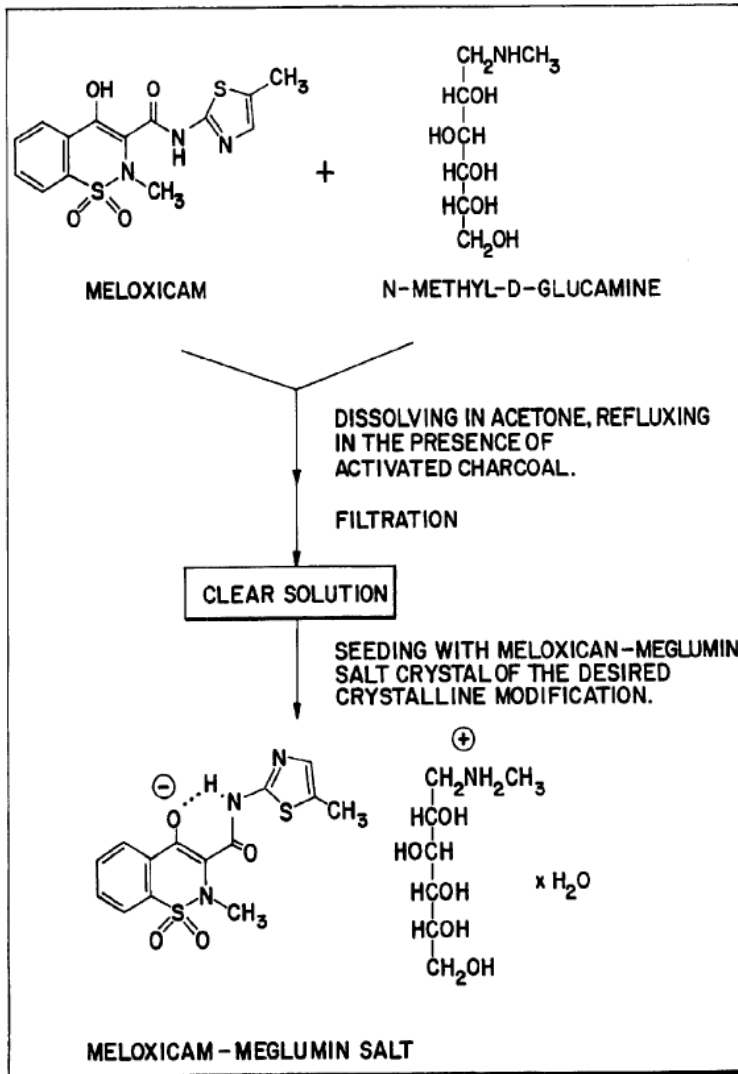
(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,233,299 A 11/1980 Trummelitz et al.

18 Claims, 9 Drawing Sheets

A tisztítás és kristályosítás nehézsége!



9

TABLE 2

Powder X-Ray Reflexes and their intensities
(standardised), meoxicam meglumin salt monohydrate

| 2θ _{exp} [°] | d _{exp} [Å] | Intensity I/I ₀ |
|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| 6.50 | 13.6 | 32 |
| 11.26 | 7.85 | 9 |
| 13.03 | 6.79 | 78 |
| 13.42 | 6.59 | 61 |
| 14.92 | 5.93 | 90 |
| 15.91 | 5.57 | 10 |
| 16.66 | 5.32 | 7 |
| 17.84 | 4.97 | 20 |
| 18.38 | 4.82 | 20 |
| 18.58 | 4.77 | 47 |
| 19.24 | 4.61 | 25 |
| 20.29 | 4.37 | 5 |
| 20.47 | 4.34 | 16 |
| 21.97 | 4.04 | 13 |
| 22.72 | 3.91 | 3 |
| 23.18 | 3.84 | 7 |
| 23.34 | 3.81 | 4 |
| 23.49 | 3.78 | 4 |
| 23.79 | 3.74 | 8 |
| 23.97 | 3.71 | 6 |
| 25.45 | 3.50 | 13 |
| 25.83 | 3.45 | 100 |
| 26.30 | 3.39 | 14 |
| 26.95 | 3.31 | 6 |
| 27.25 | 3.27 | 4 |
| 27.89 | 3.20 | 3 |
| 28.55 | 3.12 | 3 |
| 29.09 | 3.07 | 7 |
| 29.53 | 3.02 | 10 |
| 30.18 | 2.96 | 8 |
| 31.19 | 2.87 | 4 |
| 36.01 | 2.49 | 9 |
| 36.16 | 2.48 | 8 |
| 37.73 | 2.38 | 8 |
| 38.64 | 2.33 | 6 |
| 39.78 | 2.26 | 8 |

ie X-ray powder diffraction pattern is shown in FIG. 6. Thermal Analysis
 Apparatus: Mettler Microbalance M3, Temperature-controller TC15
 Software: Mettler Software package STAR

10

(thermogravimetry=TG; Differential Scanning Calorimetry=DSC). The apparatus, software and parameters mentioned in Example 1 were used.

2.1 IR Spectroscopy: The FTIR Spectrum is Shown in FIG. 5.

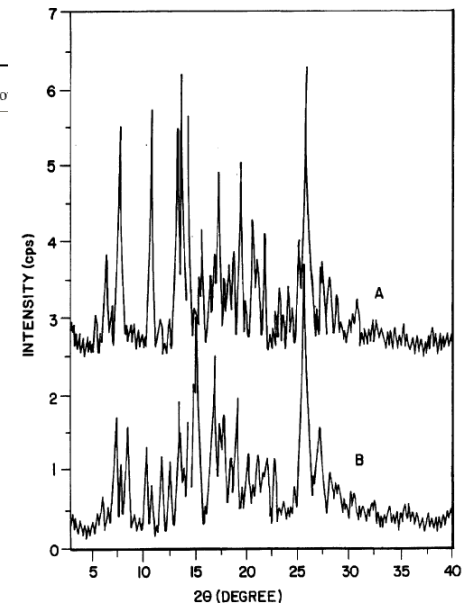
2.2 X-Ray Powder Diffraction:

TABLE 3

Powder X-Ray Reflexes and their intensities
(standardised), meoxicam meglumin salt dihydrate

| 2θ _{exp} [°] | d _{exp} [Å] | Intensity I/I ₀ |
|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| 5.99 | 14.8 | 13 |
| 6.95 | 12.7 | 13 |
| 7.36 | 12.0 | 41 |
| 7.82 | 11.3 | 22 |
| 8.25 | 10.7 | 18 |
| 8.47 | 10.4 | 38 |
| 10.32 | 8.6 | 32 |
| 10.85 | 8.2 | 18 |
| 11.86 | 7.46 | 29 |
| 12.61 | 7.01 | 26 |
| 13.46 | 6.58 | 49 |
| 13.81 | 6.41 | 19 |
| 14.29 | 6.20 | 37 |
| 14.48 | 6.11 | 42 |
| 14.97 | 5.92 | 53 |
| 15.28 | 5.80 | 96 |
| 16.88 | 5.25 | 65 |
| 17.39 | 5.10 | 39 |
| 17.78 | 4.99 | 42 |
| 18.41 | 4.81 | 25 |
| 19.08 | 4.65 | 50 |
| 19.55 | 4.54 | 14 |
| 20.10 | 4.41 | 28 |
| 21.12 | 4.20 | 24 |
| 21.70 | 4.09 | 19 |
| 21.95 | 4.05 | 25 |
| 22.80 | 3.90 | 26 |
| 25.65 | 3.47 | 100 |
| 26.02 | 3.42 | 43 |
| 27.04 | 3.30 | 35 |
| 27.37 | | |
| 28.29 | | |
| 28.92 | | |
| 30.43 | | |

The X-ray po



Super Nova (Agilent)

Fehérje-egy kristály-röntgendiffraktométer (ABÉT, BioStruct Labor)







Mounting a crystal on the SuperNova.

High Throughput Screening: Vis/UV, XRD





CrystalEyes in plate view, with a crystal targeted.



CrystalEyes with the observed diffraction image.

Optical and X-ray screening

Comparison of crystal diffraction

Small, fragile crystals

Screen sensitive membrane proteins

