

KOKRYSTALY A JEJICH OČEKÁVANÉ FARMACEUTICKÉ APLIKACE

BOHUMIL KRATOCHVÍL

*Ústav chemie pevných látek, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
bohumi.kratochvil@vscht.cz*

Došlo 18.3.10, přijato 29.4.10.

Klíčová slova: kokrystaly, multikomponentní sloučeniny, farmaceutický kokrystal, supramolekulární synthony, syntéza kokryсталů, fyzikální vlastnosti kokryсталů

Obsah

1. Úvod
2. Proč jsou kokrystaly zajímavé pro farmacii ?
 - 2.1. Kokrystaly itakonazolu s 1,4-dikarboxylovými kyselinami
 - 2.2. Kokrystal karbamazepin : sacharin (1:1)
 - 2.3. Kokrystal (S)-pregabalin : (S)-mandlová kyselina (1:1)
 - 2.4. Kokrystaly paracetamolu
3. Jak drží kokrystaly pohromadě
4. Systematika kokryсталů
 - 4.1. Hranice mezi solí a kokrystalem
5. Syntéza kokryсталů
6. Fyzikální vlastnosti kokryсталů
 - 6.1. Fyzikální stabilita kokryсталů – polymorfismus
7. Závěr

1. Úvod

Přiléhavý pojem kokrystal byl poprvé použit v roce 1963 Hoogsteenem¹ pro označení produktu kokrystalizace mezi 1-methylthyminem a 9-methyladeninem. Při kokrystalizaci nekrytalizují ze směsi čisté složky, ale jejich spojením vzniká nová kvalita – kokrystal. Jednoznačně předpovědět², za jakých podmínek ze směsi vykrytalují čisté složky a za jakých jejich kokrystal, není v současnosti možné, protože neumíme dokonale řídit krystalizační proces, predikovat krystalové struktury a ani neznáme do všech detailů povahu slabých interakcí.

Kokrystaly nejsou žádnou novinkou, ale dalším pojmenováním multikomponentních sloučenin, pro které v literatuře již existují různé názvy: směsné krystaly, adiční sloučeniny, organické molekulární sloučeniny, molekulární komplexy, heteromolekulární krystaly, klatráty, interkaláty, supramolekulární adukty atd. Kokrystaly jsou

však v posledních deseti letech intenzivně studovány především pro svoje očekávané aplikace ve farmacii, což vedlo k vytvoření termínu farmaceutický kokrystal^{3,4}. Kokrystaly však nalézají uplatnění i v jiných oborech, např. v nelineární optice aj. Lze proto konstatovat, že pojem kokrystal dnes mezi multikomponentními sloučeninami jednoznačně dominuje.

Farmaceutický kokrystal je nejčastěji definován podle Aakeröye a Salmona⁵ tak, že se jedná o stechiometrický multikomponentní krystal, vytvořený ze dvou a více molekulárních nebo iontových sloučenin, které jsou v čistém stavu a za pokojové teploty pevné. Definice termínu farmaceutický kokrystal není jednoduchá a stále je předmětem diskuse⁶. To proto, že se jednoznačně nedaří kokrystaly vymezit vůči farmaceutickým solím, což jsou také multikomponentní sloučeniny, ale mezi farmaceutické kokrystaly se nepočítají.

Farmaceutický kokrystal je sloučenina typu hostitel : host, kde v pozici hostitele figuruje farmaceutická aktivní molekula, zatímco v pozici hosta kokrystalizační partner. Kokrystalizační partner je zpravidla neaktivní molekula, ovšem výjimečně se může jednat i o aktivní substanci, např. kokrystal theofylin : nikotinamid (1:1). Stechiometrický poměr hostitel : host je většinou jednoduchý (1:1, 2:1, 3:1, 4:1, resp. 1:2 atd.).

V obrovském množství možných kokrystalizačních kombinací musí kokrystalizační partner ve farmaceutickém kokryystalu navíc splňovat kritérium FDA GRAS (Generally Recognized as Safe)⁷ neboli podmínku farmaceutické akceptovatelnosti. Tomuto americkému kritériu vyhovuje okolo 50 kokrystalizačních partnerů, které lze rozdělit do tří hlavních skupin: kyseliny (např. adipová, benzoová, citronová, fumarová, glutarová, jantarová, kaprinová, kaprylová, maleinová, malonová, suberová aj.), amidy (např. nikotinamid, sacharin, močovina aj.) a alkoholy (např. manitol, sorbitol, xylitol aj.). Farmaceutické kokrystaly jsou většinou binární sloučeniny, ovšem obecné kokrystaly mohou být tvořeny i více složkami, např. ternární a kvaternární kokrystaly připravené syntézou cyklohexantrikarboxylové kyseliny s různými deriváty bipyridinu⁸.

Ačkoliv na trhu zatím neexistuje lék formulovaný z kokryystalu, farmaceutické kokrystaly se intenzivně zkoumají jak na akademických pracovištích, tak na pracovištích R&D farmaceutických firem, protože se předpokládá jejich razantní nástup ve farmaceutických formulacích v blízké budoucnosti.

2. Proč jsou kokrystaly zajímavé pro farmacii ?

Při výzkumu a vývoji API (Active Pharmaceutical Ingredient = léčivá látka = léčivo) postupně přichází dvě rozhodovací fáze. Nejdříve se hledá (v anglické terminolo-

gii) „lead structure“ a potom „drug candidate“⁹. Při vyhledávání a syntéze optimální molekuly léčiva, které vychází z prvotní aktivní molekuly (lead structure), se neřeší problematika pevné fáze (především polymorfismus), protože syntetizovaných molekul je velmi mnoho a testují se především v systémech *in vitro*. V momentě, kdy je vybrána nejslibnější molekula (drug candidate) se výběr její optimální pevné formy stává důležitým ve vztahu k vývoji finálního léčivého přípravku.

Současný farmaceutický průmysl produkuje především pevné léčivé přípravky, které tvoří asi 80 % celkového portfolia. Největším problémem nově vyvinutých aktivních molekul však je, že jsou v pevném stavu často velmi málo rozpustné ve vodě a tím i v zažívacím traktu. Výběr optimální API neznámá pouze maximálně rozpustnou látku. S rostoucí rozpustností látky stoupá její difuzibilita a klesá stabilita. Látka se v organismu snadno difunduje a penetruje biologickými membránami. Násled-

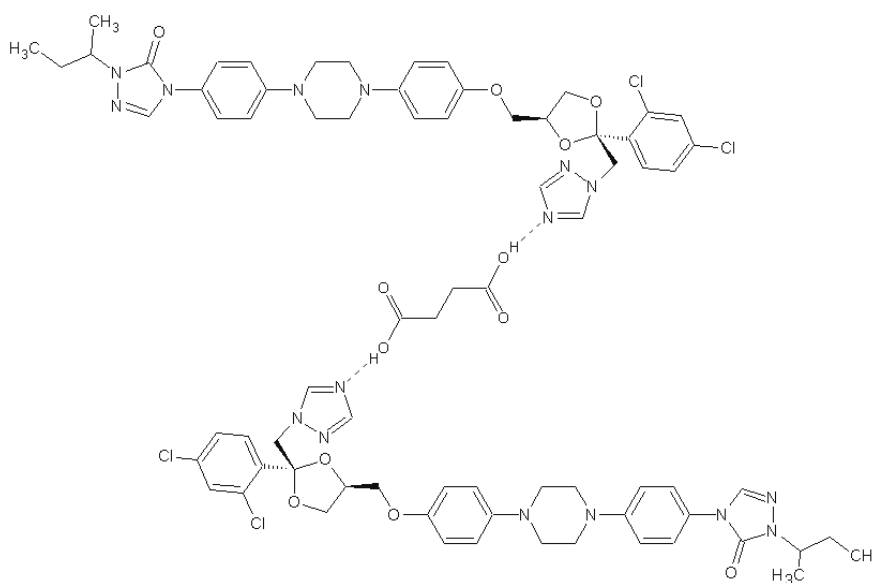
kem toho je méně specifická co do místa účinku a rychleji se vylučuje z těla.

Pro výběr optimálně rozpustné API může být od jedné molekuly k dispozici až několik desítek jejích pevných forem. Příkladem je atorvastatin vápenatý (statinové hypolipidemikum), pro který je patentováno více než 60 pevných forem¹⁰ nebo sulfathiazol (sulfonamidové baktericidikum), u kterého je popsáno více než 100 pevných forem¹¹. Zahnutím kokrystalů se tento počet ještě zvýší, protože kokrystalizační potenciál některých molekul je vysoký, např. u piroxikamu (oxikamové nesteroidní antiflogistikum) bylo syntetizováno okolo 50 jeho farmaceutických kokrystalů¹². Přehled možných chemických a fyzikálních typů farmaceutických pevných forem (API) uvádí tab. I.

Proč jsou tedy pro farmacii kokrystaly zajímavé? Volba optimální API pro určitou pevnou lékovou formulaci znamená optimalizaci jejích vlastností. Kromě opti-

Tabulka I
Chemické a fyzikální typy farmaceutických pevných forem (API)

Krystalické formy (všechny jsou potenciálně polymorfni)	Semikrystalické formy	Amorfní formy
Anhydráty <i>Multikomponentní fáze:</i> Hydráty (výjimečně ethanol solváty) Soli Kokrystaly Glykosylované deriváty	Semikrystalické fáze	Amorfní fáze Amorfní hydráty



Obr. 1. Sendvičová struktura kokrystalu itrakonazol : jantarová k. (2:1)

Tabulka II
Nejdůležitější parametry pro výběr optimální API

Funkční a technologický parametr

Rozpustnost, rozpouštěcí rychlost (disoluční profil)^a
 Hygroskopicitá (hygroskopičnost)
 Krystalická (tvar krystalů) nebo amorfni fáze
 Chemická čistota (zahrnující chirální čistotu) a fyzikální čistota (polymorfismus)
 Chemická a fyzikální stabilita
 Toxicita
 Tekutost prášku
 "Lepivost" (statický náboj)
 Porozita
 Filtrovatelnost
 Zpracovatelnost, homogenizovatelnost, robustnost a reprodukovatelnost výroby
 Odolnost vůči mechanickému stresu
 Chuťová přijatelnost
 Nesmí korodovat tabletovačku
 Patentová nekoliznost (pro generické firmy)

^a Rozpustnost se měří v nasyceném roztoku po jeho separaci, který se ustaví mícháním nad pevnou fází, zpravidla po 24 h. V literatuře často nacházíme rozptýl hodnot rozpustnosti pro jednu API z důvodu řady definic (angl. solubility, biological solubility, native solubility, water solubility, equilibrium solubility, intrinsic solubility atd.) a nerespektování všech parametrů, které ji ovlivňují (teplota, tlak, pH, velikost částic, rozpouštědlo atd.). Pro farmacii má větší význam rozpouštěcí rychlost (disoluční profil), tj. závislost rozpustnosti na čase

mální rozpustnosti se dále jedná o optimální rozpouštěcí rychlost (disoluční profil), tzn. parametry, které úzce souvisí s orální biodostupostí léčiva. Kromě toho však existuje celá řada dalších vlastností API, které ovlivňují její funkční a technologické parametry a patentovou nekoliznost (tab. II). Kokrystaly nejsou farmakodynamicky lepší než ostatní pevné formy aktivní molekuly, ale jejich zahrnutím se výrazně zvyšuje počet pevných forem, ze kterých lze vybrat farmakokineticky a technologicky optimální API.

Následující čtyři případové studie demonstrují kokrystaly, jejichž vlastnosti jsou buď lepší nebo alternativní k API v používaných lékových formulacích.

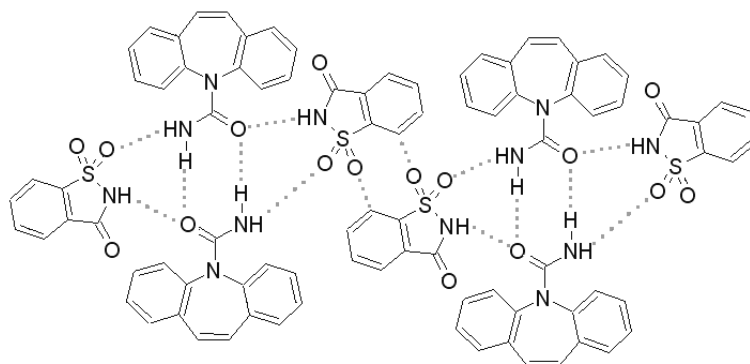
2.1. Kokrystaly itraconazolu s 1,4-dikarboxylovými kyselinami

Itrakonazol, léková forma Sporanox (Salutas Pharma), je protiplísňové orální léčivo. Vyskytuje se buď v krystalické nebo amorfni fázi, přičemž léková forma je formulována z amorfni fáze. To proto, že krystalická fáze má jen nepatrnou rozpustnost ($< 1 \mu\text{g ml}^{-1}$), zatímco amorfni fáze je asi 20× rozpustnější (v 0,1 N-HCl při 25 °C)¹³. Kokrystalizací itraconazolu s 1,4-dikarboxylovými kyselinami (L-jablečnou, L-vinnou a jantarovou) se vytváří H-vazby mezi dvěma molekulami itraconazolu a jednou molekulou kyseliny a vznikají příslušné kokrystaly

(itraconazol : L-jablečná k. (2:1), itraconazol : L-vinná k. (2:1), itraconazol : jantarová k. (2:1))¹⁴. Tyto kokrystaly mají rozpustnosti v intervalu mezi krystalickou a amorfni fází itraconazolu a tak umožňují modifikaci rozpustnosti a disolučního profilu pevného léčiva. Na obr. 1 je pro ilustraci uvedena sendvičová struktura kokrystalu itraconazol : jantarová k. (2:1).

2.2. Kokrystal karbamazepin : sacharin (1:1)

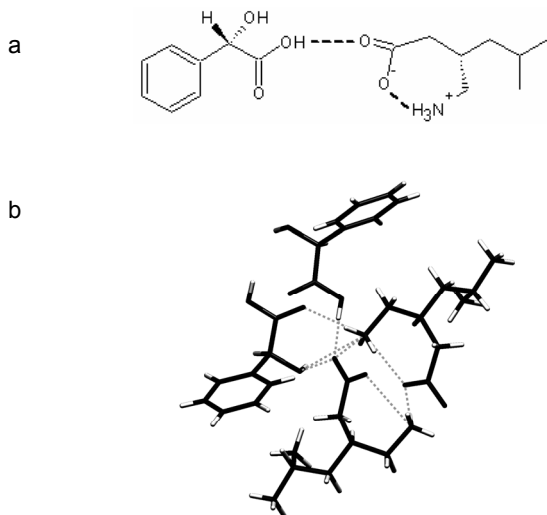
Jednou z nejvíce studovaných farmaceutických molekul je karbamazepin, právě z hlediska svého kokrystalizačního potenciálu. Léková forma Tegretol (Novartis) obsahuje krystalickou fází karbamazepinu a používá se k léčbě epilepsie. Z hlediska formulace z pevné fáze má karbamazepin nepříznivé vlastnosti, a sice: tvoří 4 polymorfy, je náchylný k tvorbě různých solvátů a hydrátů, přičemž většinou se jedná o špatně rozpustné formy. Karbamazepin neobsahuje ionizovatelné skupiny, a proto jen velmi obtížně tvoří soli. S různými kokrystalizačními partnery však vytváří okolo 50 farmaceutických kokrystalů³⁴, které jsou daleko rozpustnější než samotný karbamazepin. Velmi nadějný kokrystal karbamazepin : sacharin (1:1) byl srovnáván s formulovaným karbamazepinem, polymorfem III. Ukázalo se, že zmíněný kokrystal (obr. 2) je fyzikálně stabilnější a navíc nejsou žádné jeho solváty¹⁵.



Obr. 2. Systém H-vazeb v kokryystalu karbamazepin : sacharin (1:1)

2.3. Kokrystal (*S*)-pregabalin : (*S*)-mandlová kyselina (1:1)

Pregabalin, léková forma Lyrica (Pfizer), patří jako karbamazepin do skupiny antikonvulsantů (lечеba epileptických záchvatů). Molekula pregabalínu je chirální a pro farmaceutickou aplikaci se používá (*S*)-isomer. Ukázalo se, že kokrystalizací s (*S*)-mandlovou kyselinou lze z racemické směsi separovat pouze (*S*)-pregabalin. Na obr. 3 je znázorněn kokrystal (*S*)-pregabalin : (*S*)-mandlová k. (1:1)¹⁶. Tuto technologii chirální separace kokrystalizací používá firma Pfizer.



Obr. 3. Kokrystal (*S*)-pregabalin : (*S*)-mandlová kyselina (1:1). H-vazby mezi oběma molekulami (a) a nekonečný řetězec, ve kterém se střídají vždy dvě molekuly pregabalínu a dvě molekuly mandlové kyseliny (b)

2.4. Kokrystaly paracetamolu

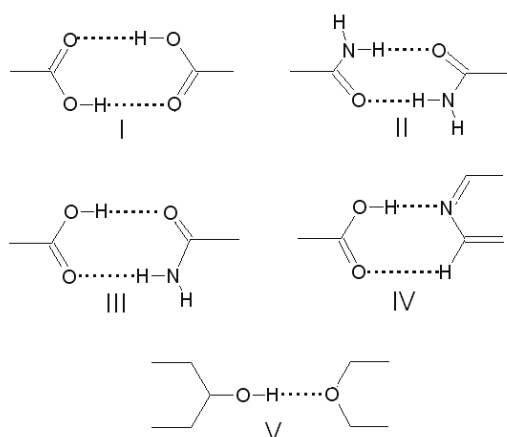
Pro formulace paracetamolu se používá stabilní polymorf I, např. Panadol (GlaxoSmithKline) nebo Paralen (Zentiva). Ukázalo se však, že kokrystaly paracetamol : theofylin (1:1), paracetamol : šťavelová k. (1:1) a paracetamol : fenantrolin (1:2) vykazují vesměs lepší pevnosti tablet¹⁷ než samotný paracetamol (polymorf I).

3. Jak drží kokrystaly pohromadě

Vazba v kokryystalu mezi hostitelem (aktivní molekula) a hostem (kokrystalizační partner) je nekovalentní slabá interakce (většinou H-můstky) a vzniklé útvary se v krystalu dále spojují především π - π interakcemi nebo VdW silami. Důležité je, že obě molekuly (hostitel a host) si v kokryystalu podrží svoji kovalentní integritu. To má velký význam při průchodu zažívacím traktem, kde dochází k postupnému rozpuštění farmaceutického kokryystalu na jeho složky.

Tvorba kokryсталů je aplikací krystalového inženýrství na supramolekulární systémy. Přístup ze zdola nahoru (bottom up) vyžaduje aplikaci strategie supramolekulárních synthonů¹⁸. Elementární funkční skupiny, např. karboxyl, hydroxyl, *N*-heterocykly, amidy, ale i S=O, P=O a další, disponují protonovými donory a akceptory, a proto mezi sebou tvoří H-můstky. Pokud se H-můstek vytvoří mezi dvěma stejnými skupinami, nazýváme tento útvar homosynthonem, pokud jde o dvě různé funkční skupiny, hovoříme o heterosynthonu. Inspekci v Cambridgeské strukturální databázi (CSD) bylo zjištěno, že existuje více než 120 různých homo- a heterosynthonů. Energeticky výhodnější jsou zřejmě heterosynthony, ale kompetici různých synthonů při tvorbě kokryystalu je obtížné předpovědět. Obr. 4 uvádí nejdůležitější synthony.

Přístup ze zdola nahoru dobře ilustruje vliv kokrystalizačního partnera (různé deriváty melaminu) na výsledný



Obr. 4. Nejčastější supramolekulární synthony v kokrystalech. Homosynthony (I, II) a heterosynthony (III, IV a V)

design kokrystalu s barbitalem. Kokrystalizací barbitalu s 2-amino-4,6-bis(*tert*-butylamino)-1,3,5-triazinem vzniká nekonečný zvlněný řetězec, zatímco při kokrystalizaci barbitalu s *N,N'*-bis(4-*tert*-butylfenyl)melaminem je strukturním motivem cyklický trimer³. Dalším zajímavým příkladem je kokrystalizace kofeinu nebo theofylinu se šťavelovou kyselinou. Zatímco kofein má na jednom dusíku v pětičlenném cyklu navázán methyl, theofylin má v této pozici vodík. Methyl blokuje schopnost kofeinu vytvářet v této pozici H-můstky. To se projeví v rozdílném designu výsledných kokrystalů. Strukturním motivem kokrystalu kofein : šťavelová k. (2:1) je izolovaný útvar a strukturním motivem kokrystalu theofylin : šťavelová k. (2:1) je nekonečný řetězec³.

Různá krystalová uspořádání se samozřejmě projeví i různými vlastnostmi pevné fáze a obráceně, vlastnosti pevné fáze lze řídit volbou krystalového designu.

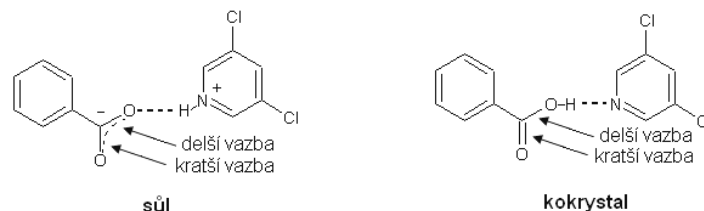
4. Systematika kokrystalů

Z hlediska systematiky kokrystalu tvoří jednotlivý blok, ale rozeznáváme několik typů:

- „prosté“ kokrystalu (binární, ternární, kvaternární a zřejmě i vyšší)⁸,
 - solvatované (hydratované) kokrystalu, např. kokrystal norfloxacin : isonikotinamid : chloroform (1:1:1)¹⁹,
 - kokrystalu ionizované (kokrystalu soli), např. kokrystal fluoxetin hydrochlorid : fumarová kyselina (2:1)²⁰,
 - kokrystalu soli solvatované (hydratované), např. kokrystal zolpidem hydrogentarát : zolpidem báze bis-methanol solvát (1:1:2)²¹,
 - polymorfy všech předchozích typů kokrystalů, např. dimorfní kokrystal kofein : glutarová kyselina (1:1)²².
- Fundamentální důvod, proč molekuly tvoří kokrystalu, sice známe ($\Delta G \rightarrow \min.$), ale neznáme detaily. Je pravda, že některé molekuly k tomu mají velký sklon a byly systematicky a dlouho studovány (piroxikam, karbamazepin, theofylin, kofein, norfloxacin, piracetam, barbital ad.). V literatuře se objevují empirické studie, které tendenci tvořit kokrystalu korelují např. s počtem molekul v asymetrické části elementární buňky²³. Nejdůležitější metodou stále zůstává experimentální kokrystalizační screening, který je založen na různých metodách syntézy kokrystalů. Dále se ukazuje, že např. polymorfni molekuly většinou tvoří i polymorfni kokrystalu, hydratované molekuly tvoří i hydratované kokrystalu apod.

4.1. Hranice mezi soli a kokrystalem

Diskuse týkající se přesné definice pojmu kokrystal (kap. 1), se promítají do neostře hranice mezi kokrystalu a solemi^{24,25}. Celý problém lze demonstrovat na reakci mezi karboxylovou kyselinou a bazickým *N*-heterocyklem, např. benzoovou kyselinou a 3,5-dichlorpyridinem. Je produktem této reakce sůl (3,5-dichlorpyridinium benzoát) nebo kokrystal (3,5-dichlorpyridin : benzoová kyselina (1:1)) ? Klíčem k řešení tohoto problému je experimentální určení pozice protonu mezi kyselinou a bází, tzn. mezi atomy – O...H...N – vytvářejícími H-můstek (obr. 5). Pokud proton zůstane blíže atomu kyslíku, je produktem reakce kokrystal, pokud se přesune blíže k dusíku, je produktem sůl. Samozřejmě se nabízí otázka, jak nazvat produkt, když proton zůstane zhruba uprostřed, tzn. že je společně sdílen kyslíkem i dusíkem (vzdálenost protonu od obou atomů je okolo 1,25 Å). V tomto případě nelze roz-



Obr. 5. Rozdíl mezi soli (3,5-dichlorpyridinium benzoát) a kokrystalem (3,5-dichlorpyridin : benzoová kyselina (1:1))

hodnout a tento stav se označuje jako kontinuum sůl – kokryystal²⁴.

Ke stanovení pozice protonu se nejčastěji používá NMR spektroskopie v pevné fázi, neutronová difrakce a RTG difrakce. NMR v pevné fázi a neutronová difrakce však nejsou běžné laboratorní techniky. RTG difrakce je běžnější, ale ta stanoví pozici protonu nepřímo z vazebných délek a úhlů nevodíkových atomů. Pro sůl platí tato kritéria: C-O(delší) – C-O(kratší) < 0,03 Å ; C-O(delší)/C-O(kratší) = 1,027(15) ; C-N-C > 120° a pro kokryystal: C-O(delší) – C-O(kratší) > 0,08 Å ; C-O(delší)/C-O(kratší) = 1,081(12) ; C-N-C = 117,7–118,5°.

Tato kritéria nemají ovšem charakter normy závazné pro farmaceutické společnosti, protože jinak by se musely některé farmaceutické soli překvalifikovat na farmaceutické kokrystaly. To by se samozřejmě odrazilo i v patentových sporech.

Pozice protonu mezi kyselinou a bází je ovšem velmi citlivý parametr, který ovlivňuje řada faktorů. Např. různý poměr mezi pyridinem a 3,5-dinitrobenzoovou kyselinou vede v případě stechiometrie (1:2) ke kokryystalu a v případě (1:1) k soli monohydrátu²⁶. Zvýšená teplota posouvá proton od dusíku blíže ke kyslíku, jak bylo zjištěno strukturálním studiem kokryystalu pentachlorofenol : 4-methylpyridin (délka vazby O-H = 1,309 Å při 20 K a 1,228 Å při 200 K; délka vazby H-N = 1,206 Å při 20 K a 1,306 Å při 200 K)²⁷. Pozici protonu ovlivňuje také zvolené rozpouštědlo, jak bylo zjištěno ve fluoridových komplexech²⁸.

Vznik kokryystalu nebo soli lze do určité míry predikovat na základě difference $\Delta pK_a = pK_a(\text{báze}) - pK_a(\text{kyselina})$ výchozích složek²⁴. Pro tento účel je nejlepší software společnosti ACD²⁹, kterým lze počítat hodnoty pK_a pro jednotlivé kyselé nebo zásadité skupiny v molekule. Pokud je hodnota difference $\Delta pK_a = pK_a(\text{báze}) - pK_a(\text{kyselina}) > 3$, pak vzniká sůl, pokud je ΔpK_a

= $pK_a(\text{báze}) - pK_a(\text{kyselina}) < 0$, pak vzniká kokryystal. Při hodnotách $\Delta pK_a = pK_a(\text{báze}) - pK_a(\text{kyselina}) = 0-3$ je proton sdílen kyselinou i bází a hovoříme o kontinuu sůl-kokryystal.

Kritérium predikce založené pouze na hodnotě difference ΔpK_a je ovšem příliš tvrdé a ne vždy fungující. Je důležité si uvědomit, že je aplikovatelné pouze na jednu třídu sloučenin, nelze např. srovnávat kokrystalizační potenciál fenolu s thiofenolem. Thiofenol je kyslejší, ale fenol je lepší protonový donor³⁰.

5. Syntéza kokryсталů

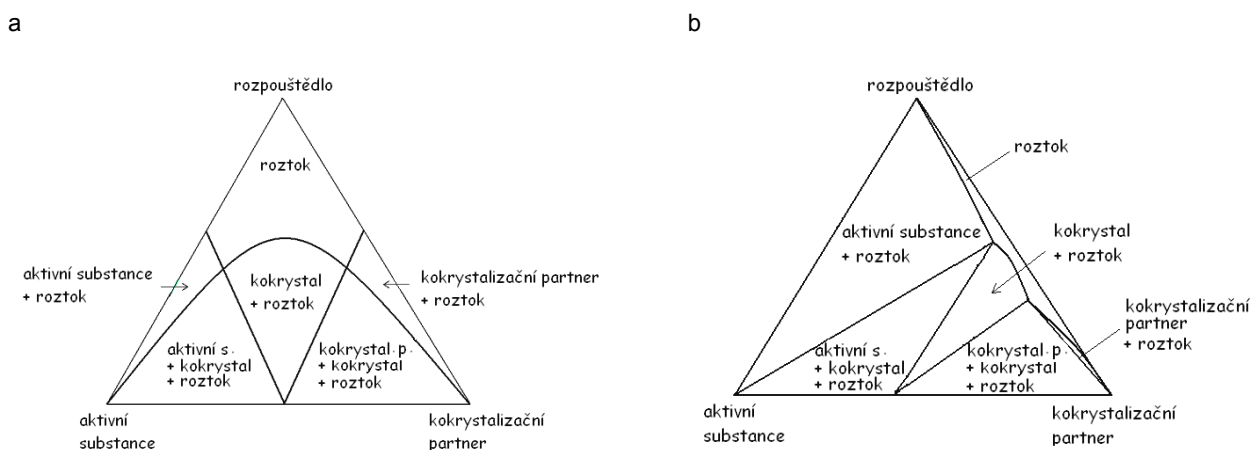
Kokrystaly nevznikají chemickými reakcemi, při nichž se tvoří nové kovalentní nebo iontové vazby (soli), ale fyzikálními pochody. Syntéza kokryсталů nevyžaduje přítomnost ionizovatelných skupin v molekule (předpoklad vzniku soli), ale je podmíněna schopností molekul vytvářet s partnery slabé mezimolekulární interakce (především H-vazby).

Kokrystaly lze syntetizovat několika důležitými způsoby:

- společná krystalizace (kokrystalizace) složek z roztoku,
- společné mletí (mechanochemická syntéza),
- společná sublimace,
- společné zahřívání, příp. tavení.

Kokrystalizace z roztoku je nejpoužívanější a nejstarší metodou. Základním předpokladem je přibližně stejná rozpustnost složek ve zvoleném rozpouštědle, tzn. symetrický fázový diagram (obr. 6a). To, že systém dá přednost vzniku kokryystalu před krystalizací jednotlivých složek se často projevuje rychlou krystalizací nebo vznikem velkých krystalů³¹.

Společné mletí je procesem v pevné fázi



Obr. 6. Fázový diagram kokrystalizace. Aktivní substance a kokrystalizační partner jsou v daném rozpouštědle stejně rozpustné (a), aktivní substance a kokrystalizační partner nejsou v daném rozpouštědle stejně rozpustné (b)

s teoretickým 100% výtěžkem bez vedlejších produktů, pokud je poměr výchozích složek stejný jako jejich výsledná stechiometrie v kokryystalu. Někdy se však může stát, že konverze na kokryystal neproběhne úplně a produkt je znečištěn nezreagovanými výchozími složkami.

Společné mletí je k dispozici tehdy, pokud krystalizace z roztoku nepřipadá v úvahu pro výrazný rozdíl v rozpustnosti složek, tzn. nesymetrický fázový diagram (obr. 6b). Společné mletí lze ovšem použít i jako alternativu ke krystalizaci z roztoku při symetrickém fázovém diagramu. Obecně se však produkty společné krystalizace a společného mletí mohou lišit.

Častými variantami jsou kryomletí (např. mletí v kapalném dusíku pro potlačení degradačních reakcí), mletí pevné složky v kapalně složce nebo mletí za přídavku tzv. molekulárního maziva. Např. při kokrystalizaci kofeinu s octovou kyselinou vznikne kokrystal kofein : octová k. (1:1), zatímco při mletí kofeinu v octové kyselině vznikne kokrystal kofein : octová k. (1:2)³². Molekulárním mazivem je míněno přikápnutí malého množství např. methanolu, chloroformu nebo cyklohexanu k mletým pevným fázím. Účinek se projeví zrychlením reakční kinetiky nebo změnou reakčního mechanismu. Např. při společném mletí cyklohexantrikarboxylové kyseliny s bipyridinem dojde za 1 h teprve k částečné konverzi na kokrystal (1:1), zatímco přídavkem několika ml methanolu proběhne kompletní konverze do 20 min (cit.³³). Pokud je ke směsi kofeinu a glutarové kyseliny při společném mletí přikapáván cyklohexan, tak vznikne kokrystal kofein : glutarová k. (1:1), polymorf I, když je přikapáván chloroform, tak vznikne od stejného produktu polymorf II²².

Metoda společného tavení znamená např. rozpouštění pevné aktivní substance v nadbytku taveniny kokrystalizačního partnera. Při tomto postupu se častokrát nedaří dodržet stechiometrii výchozích složek, takže identifikace produktu se provede IČ spektroskopii, která indikuje přítomnost pásů vibrační vazeb typu OH...N, NH...O, OH...O atd.

6. Fyzikální vlastnosti kokryсталů

Je dlouho a dobře známo, že pevné látky odvozují svoje vlastnosti od vnitřní struktury a naopak změnou vnitřní struktury se tyto vlastnosti změní. Kokrystalizací se změní vnitřní struktura pevné látky a tudíž i její vlastnosti (viz tab. II).

Vlastnosti kokryсталů jsou v literatuře korelovány s fyzikálními parametry pevné fáze a hledají se souvislosti. Ve studii Schultheisse a spol.³⁴ jsou korelovány body tání farmaceutických kokryсталů s jejich rozpustností, resp. logaritmem rozpustnosti. V souboru 50 farmaceutických kokryсталů bylo zjištěno, že jejich b.t. leží většinou mezi b.t. příslušné aktivní substance a b.t. kokrystalizačního partnera. Pokud se řízenou syntézou podaří řídit i b.t. kokryсталu, potom můžeme alterovat i jeho disoluční profil.

Dalším výzkumným směrem, jak alterovat vlastnosti kokryсталů, je jejich syntéza za vysokého tlaku. Kokrystalizací paracetamolu a piperazinu z ethanolu při tlaku 0,57

GPa vznikl jejich kokrystal (2:1) ethanol solvát, zatímco kokrystalizací při normálním tlaku vznikl kokrystal stejné stechiometrie, ale nesolvatovaný. Navíc se oba produkty liší délkou a uspořádáním H-můstků a tudíž i svými vlastnostmi³⁵. Vysokotlakové kokryсталy jsou ovšem málo stálé a většinou při snížení tlaku přechází na nízkotlakové formy.

6.1. Fyzikální stabilita kokryсталů – polymorfismus

Protože žádný kokrystal nebyl dosud formulován do pevné lékové formy, tak nebylo nutné provádět systematický screening na polymorfismus. Publikované polymorfy kokryсталů jsou tak spíše „vedlejším produktem“ syntézy nových kokryсталů. Kromě toho se zdá, že kokrystalizací se většinou vysytí všechny dobré donory a akceptory protonů v molekulách a na tvorbu možných polymorfů již nejsou k dispozici. Na druhé straně i pro kokryсталy platí mnohokrát ověřené McCroneho prohlášení z roku 1963: „Každá molekula je potenciálně polymorfní, počet polymorfů dané látky závisí pouze na množství peněz, času a energie investovaných do jejího výzkumu ...”

Prestížní hledání polymorfů kokryсталu karbamazepin : sacharin (1:1) bylo nakonec po sérii několika set krystalizačních pokusů a společném mletí za přikapávání desítek rozpouštědel, korunováno úspěchem. Nestabilní polymorf II byl připraven krystalizací vyvolanou heterogenní nukleací polymerem³⁶.

Dalšími dimorfními kokryсталy jsou např. kofein : glutarová k. (1:1)²², kofein : trifluorooctová k. (1:1)³², ethenzamid : sacharin (1:1)³⁷ ad.

7. Závěr

Farmaceutické kokryсталy jsou výrazným rozšířením portfolia pevných API od určité aktivní molekuly. Představují novou možnost, jak optimalizovat technologické a funkční parametry pevné fáze. V současné době se aktivní molekula může teoreticky vyskytovat až v několika desítkách farmaceutických pevných formách (polymorfy, hydráty, soli, glykosylované deriváty, amorfni a semikryystalické fáze), zahrnutím kokryсталů se toto číslo zvětší zhruba na dvojnásobek. Vznik kokryсталu však nelze předpovědět pouze z vlastností jeho výchozích složek.

Na trhu zatím neexistuje lék formulovaný z farmaceutického kokryсталu. Kokryсталy se ale intenzivně zkoumají na akademických pracovištích a pracovištích V&V farmaceutických firem a produkty jsou často patentovány. S kokrystalem se ovšem do lékové formulace vnáší farmakodynamicky balastní chemikálie (kokrystalizační partner), která ovšem musí být farmaceuticky akceptovatelná.

Některé registrované soli by měly být, na základě strukturálních experimentů (pozice protonu mezi kyselinou a bází), překvalifikovány na kokryсталy. Volba farmaceutického kokryсталu jako API může být v budoucnu pro generické firmy výhodná i při patentových sporech.

Práce byla podpořena projektem NVP II MSM 2B08021 MŠMT ČR. Autor děkuje pánům Dr. Michalu Hušákovi a Štefanu Auerovi za technickou pomoc.

LITERATURA

1. Hoogsteen K.: *Acta Crystallogr.* 16, 907 (1963).
2. Issa N., Karamertzanis P. G., Welch G. W. A., Price S. L.: *Cryst. Growth Des.* 9, 442 (2009).
3. Vishweshwar P., McMahon J. A., Bis J. A., Zaworotko M. J.: *J. Pharm. Sci.* 95, 499 (2006).
4. Schultheiss N., Newman A.: *Cryst. Growth Des.* 9, 2950 (2009).
5. Aakeröy C.B., Salmon D. J.: *CrystEngComm.* 7, 439 (2005).
6. Parkin A., Gilmore C. J., Wilson C. C.: *Z. Kristallogr.* 223, 430 (2008).
7. <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/default.htm>, staženo 8.3. 2010.
8. Bhogala B.R., Nangia A.: *New J. Chem.* 32, 800 (2008).
9. Rádl S.: *Chem. Listy* 98, 1073 (2004).
10. Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: *Chem. Listy* 102, 3 (2008).
11. Bingham A. L., Hughes D. S., Hursthouse M. B., Lancaster R. W., Tavener S., Threlfall T. L.: *Chem. Commun.* 2001, 603.
12. Childs S. L., Hardcastle K. I.: *Cryst. Growth Des.* 7, 1291 (2007).
13. Remenar J. F., Morissette S. L., Peterson M. L., Moulton B., MacPhee M., Guzmán H., Almarsson Ö.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8456 (2003).
14. Childs S. L., Wood P. A., Rodriguez-Hornedo N., Reddy L. S., Hardcastle K. I.: *Cryst. Growth Des.* 9, 1869 (2009).
15. Hickey M. B., Peterson M. L., Scoppettuolo L. A., Morissette S. L., Vetter A., Guzman H., Remenar J. F., Zhang Z., Tawa M. D., Haley S., Zaworotko M. J., Almarsson O.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 112 (2007).
16. Samas B., Wang W., Godrej D., B.: *Acta Crystallogr.* E63, o3938 (2007).
17. Jones W.: 25. *European Crystallographic Meeting. Istanbul 2009.* Abstracts (Kendi E., Ozbey S., Ide S., ed.), str. 102 (lecture FA4-MS09-O3).
18. Fleischman S. G., Kuduva S. S., McMahon J. A., Molton B., Walsh R. D. B., Rodriguez-Hornedo N., Zaworotko M. J.: *Cryst. Growth Des.* 3, 909 (2003).
19. Basavoju S., Boström D., Velaga S. P.: *Cryst. Growth Des.* 6, 2699 (2006).
20. Childs S. L., Chyall L. J., Dunlap J. T., Smolenskaya V. N., Stahly B. C., Stahly G. P.: *J. Amer. Chem. Soc.* 126, 13335 (2004).
21. George P., Rossey G., Depoortere H., Mompon B., Allen J., Wick A., v knize: *Zolpidem and Related Compounds: Syntheses, Physical Properties and Structure Activity Relationship* (Sauvanet J. P., Langer S. Z., Morselli P. L., ed.), str. 11–23. Raven Press, New York 1988.
22. Trask A. V., Motherwell W. D. S., Jones W.: *Chem. Commun.* 7, 890 (2004).
23. Anderson K. M., Probert M. R., Whiteley Ch. N., Rowland A. M., Goeta A. E., Steed J. W.: *Cryst. Growth Des.* 9, 1082 (2009).
24. Childs S. L., Stahly G. P., Park A.: *Mol. Pharmaceutics* 4, 323 (2007).
25. Aakeröy C. B., Fasulo M. E., Desper J.: *Mol. Pharmaceutics* 4, 317 (2007).
26. Arora K. K., PrakashaReddy J., Pedireddi V. R.: *Tetrahedron* 61, 10793 (2005).
27. Steiner T., Majerz I., Wilson C. C.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 40, 2651 (2001).
28. Clark J. H., Jones C. W.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 1786.
29. Program ACD/pK_a DB v. 12.0.. Advance Chemistry Development Inc. Toronto, ON.
30. Aakeröy C. B.: 25. *European Crystallographic Meeting. Istanbul 2009.* Abstracts (Kendi E., Ozbey S., Ide S., ed.), str. 8 (lecture KN-16).
31. Loub J., Haase W., Mergenhenn R.: *Acta Crystallogr.* B35, 3039 (1979).
32. Frišič' T., předneseno v rámci: 24. *European Crystallographic Meeting. Satellite meeting. Marrakech 2007.*
33. Shan N., Toda F., Jones W.: *Chem. Commun.* 20, 2372 (2002).
34. Schultheiss N., Newman A.: *Cryst. Growth Des.* 9, 2950 (2009).
35. Oswald I. D. H., Pulham C. R.: *CrystEngComm* 10, 1114 (2008).
36. Porter III W. W., Elie S. C., Matzger A. J.: *Cryst. Growth Des.* 8, 14 (2008).
37. Aitipamula S., Pui Shan Chow, Tan R. B. H.: *Cryst EngComm* 11, 889 (2009).

B. Kratochvíl (*Department of Solid State Chemistry, Faculty of Chemical Technology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Cocrystals and Their Expected Pharmaceutical Applications**

Pharmaceutical cocrystals are H-bonded multicomponent mixtures formed from a molecular or ionic substance and a cocrystal former, which are solids under ambient conditions. The cocrystals are the latest material investigated to enhance drug properties such as solubility, dissolution rate, stability, powder flow, and hygroscopicity. Very close to cocrystals are salts which can be distinguished by the localization of proton between an acid and base. Crystal engineering of cocrystals is based on the concept of supramolecular synthons. The major experimental techniques in cocrystal screening are cocrystallization in solution, solvent evaporation, melt crystallisation, dry cogrinding, solvent-assisted grinding and cryogrinding.