

Kokristályok a gyógyszeriparban

AIGNER Zoltán*, FARKAS Gabriella és SZABÓNÉ RÉVÉSZ Piroska

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Eötvös u. 6. 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

A modern gyógyszer technológia kiemelt figyelmet fordít a szilárd gyógyszerkészítmények fejlesztésére, hiszen ez a gyógyszerforma a legelterjedtebb a világon. A poroktól kezdve, a granulátumokon és pelletéken keresztül a tablettákig, drázsékig, kapszulákig számos helyen szembesülünk a hatóanyagok és segédanyagok megfelelő morfológiai sajátosságának fontosságával. A szilárd halmazállapotú gyógyszer-hatóanyagok előállítására főként oldatból történő anyag kiválasztásával, kristályosítással történik, így a végtermék minősége e művelet kivitelezési paramétereitől függ. A kristályosítás körülményei döntően befolyásolják a morfológiai tulajdonságok közé sorolható polimorfját, amorf és kristályos szerkezeti tulajdonságokat, továbbá a kristályok alakját, méretét, oldószer-maradék mennyiségét stb. A nagy teljesítményű berendezésekre kidolgozott gyártási előíratok csak állandó tulajdonságú anyagok felhasználásával működőképesek, s folyamatos törekvés az is, hogy a technológia minél egyszerűbb legyen, minél kevesebb lépést tartalmazzon.

A korábbi szemlélet szerint az alapanyagok esetleges nem megfelelő tulajdonságai gyógyszer technológiai műveletekkel, megfelelő segédanyagok alkalmazásával módosítható. Ma már magát a hatóanyagot módosítják úgy pl. a kristályosítás során, hogy mind a feldolgozhatóság (gördülékenység), mind a biológiai hasznosíthatóság (oldhatóság) szempontjából megfelelő legyen. Tehát olyan technológiák fejlesztése a cél szilárd gyógyszerformák előállítására, ahol a hatóanyagok mindenféle előzetes átalakítás nélkül, közvetlenül, kevés számú segédanyag alkalmazásával feldolgozhatóak.¹

2. Kristályosítás és a gyógyszeripar

A kristályosítás műveletének kidolgozásánál gyakran találkozunk a polimorfia jelenségével és különböző hidrátok, szolvátok megjelenésével. Az originális hatóanyag molekula felfedezése mellett fontos azok kristályos formában történő előállítása is. Általános törekvés ebben a fejlesztési szakaszban, hogy a polimorfiaszűrés eredményei alapján legstabilabb formát állítsák elő, hiszen ez a később előállítandó gyógyszerforma stabilitásának egyik fontos feltétele.

Napjaink egyre gyorsuló gazdasági versenyében a gyógyszer alapanyag gyártójára is fokozott terhek hárulnak. A felhasználói igények folyamatos és maradéktalan teljesítése (pl. szigorú szemcseméret és szemcseméret-eloszlási követelmények) nem könnyű feladat. Ebben a munkában

szorosan együtt kell működnie a gyógyszer technológusnak és az alapanyag gyártónak. Ez a fontos felismerés hívta életre 2005-ben a Magyar Kémikusok Egyesületén belül a Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakcsoportot (2009-től szakosztály), ahol a két terület szakemberei rendszeres szakmai fórumokon találkoznak együtt keresnek megoldásokat a gyógyszerkészítmény gyártása során felmerülő kérdésekre.

Egy másik, az eddigiektől teljesen eltérő probléma a napjainkban szintetizált nagy számú, rossz vízoldékonysággal rendelkező farmakon, farmakon jelölt. A manapság alkalmazott kombinatorikus kémia és új gyógyszer-támadáspontokat feltáró genomika és proteomika alkalmazásával nagymértékben növekszik a biológiailag aktív vegyületek megtalálásának lehetősége. A szintetizált molekulák közül 40–60% azon farmakonok aránya, amelyek rossz vízoldékonysággal rendelkeznek. A terápiában található ilyen jellemzőkkel bíró molekulák komoly kihívást jelentenek a technológusok számára az originális készítmények fejlesztésénél, de hasonló kihívásokkal találkozunk generikumok „biostudy” vizsgálatainak kivitelezésénél is.²⁻⁶

Az oldékonyság mellett a farmakonok permeabilitását is figyelembe véve a hatóanyagokat a BCS rendszer (Biopharmaceutical Classification System) négy csoportba sorolja. A második csoportba rossz vízoldékonysággal, de jó permeabilitással rendelkező anyagok tartoznak, a 4. csoportban mindkét tulajdonság problémás. Ezeknél az anyagoknál a rossz vízoldékonyság miatt a LADME (liberáció, abszorpció, disztribúció, metabolizáció, exkréción) rendszerben a sebesség meghatározó tényező a hatóanyag gyógyszerformából való felszabadulása és testnedvekben való oldódása, oldódási sebessége lesz.⁷⁻¹¹

A gyógyszer alapanyagok előállítására során alkalmazott eljárások megszabják azok kristály szerkezetét, amely gyakran technológiai problémákat okoz a gyógyszerkészítmény gyártójának. Különböző polimorf módosulatok eltérő fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságokkal rendelkezhetnek (olvadáspont, kémiai reaktivitás, látszólagos oldékonyság, oldódási sebesség, optikai és mechanikai sajátosságok, gőznyomás, sűrűség stb.), amelyek közvetlenül vagy közvetve hatással vannak az anyag feldolgozhatóságára, a belőle készülő gyógyszerkészítmény minőségére, stabilitására, biztonságosságára, a hatóanyag kioldódására és a biohasznosíthatóságra, továbbá a generikumok előállításánál és minősítésénél fontos in vivo bioekvivalenciára.

*Tel.: 06 62 545-577; fax: 06 62 545-571; e-mail: aigner@pharm.u-szeged.hu

A tabletták előállítása során napjainkban leginkább a közvetlen (előzetes granulálás nélküli) préselést alkalmazzák, ahol az alapanyagok fizikai és mechanikai tulajdonságai (pl. higroszkopicitás, szemcse alak és méret, méreteloszlás, sűrűség, folyási tulajdonságok és préselhetőség) határozzák meg a termék minőségét. A nedves granulálás során ezek a tulajdonságbeli különbségek általában kevésbé befolyásolják a gyártási paramétereket, mert az alkalmazott technológiai műveletek elfedik hatásukat. Ezzel együtt egyes technológiai műveletek (szárítás, őrlés, mikronizálás, nanonizálás, nedves granulálás, porlasztásos szárítás, préselés stb.) polimorf átalakulásokat is megindíthatnak.

Ha a gyógyszerkészítmény gyártója a legstabilabb polimorf formát választja a gyártáshoz, akkor az ilyen jellegű átalakulások valószínűsége kisebb lesz, javul a stabilitás. Gyakran azonban – elsősorban biohasznosíthatósági megfontolások alapján – egy kevésbé stabil formát dolgoznak fel, ami később kialakuló stabilitási gondokat okozhat.¹²

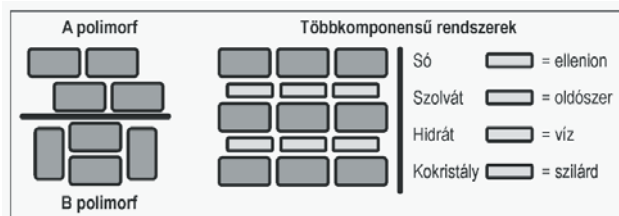
A felsorolt problémák megoldására többféle módszert alkalmazhatunk: a kiterjedt polimorfiautatólás segít a legmegfelelőbb forma kiválasztásában, sóképzéssel gyakran változtatható a feldolgozhatóság és növelhető a vízdékonyság, hidrátok és szolvátok alkalmazása módosíthatja a hatóanyag kedvezőtlen tulajdonságait. Az amorfizálás során jobb biohasznosíthatóságot érhetünk el, számolni kell azonban a csökkent stabilitással. A kokristály képzés is hasonló módon képes megváltoztatni a hatóanyag fizikai-kémiai paramétereit.^{13,14,15}

3. Kokristályok definíciója

A kokristályokról az első közlemények több, mint 100 évvel ezelőtt jelentek meg.¹⁶⁻¹⁸ A kokristályok iránti érdeklődés kezdete azonban csak az 1990-es évekre tehető, amikor felfedezték, hogy a gyógyszerészetben tapasztalható alapanyaggyártási problémákra megfelelő megoldást képesek nyújtani. A kokristályok definíciója napjainkban sem egységes. A kokristályok véleményünk szerinti legteljesebb definícióját Aakeröy és munkatársai adják meg: a kokristályok olyan semleges molekulákból (hatóanyag és egy vagy több kokristályképző anyag) állnak, amelyek normál környezeti körülmények között szilárd halmazállapotúak és meghatározott sztöchiometriával rendelkező elemi cellákat tartalmazó homogén kristályos struktúrájuk van.¹⁹⁻²⁴

A kokristály felépítésében másodlagos kötőerők játszanak szerepet. A hatóanyag és a kokristály képző segédanyag(ok) molekulái között hidrogén-híd-, π -kötések, van der Waals erők vagy halogén-kötések találhatóak. Ide sorolhatjuk a „guest-host” kapcsolatokat is, így például a ciklodextrines komplexképzést is nevezhetjük kokristálynak. Ritkán előfordul, hogy két különböző hatóanyag molekulái alkotják a kokristályt. A szolvátok és hidrátok a definíció alapján nem tartoznak a kokristályok közé, de a kokristályok tartalmazhatnak egy vagy több oldószer vagy víz molekulát a kristályrácsban. Elnevezésük az idők folyamán változott, nevezték őket addíciós keverékeknek, molekuláris komplexeknek, heteromolekulás kokristályoknak. Az elnevezésektől függetlenül azonban a legfontosabb az,

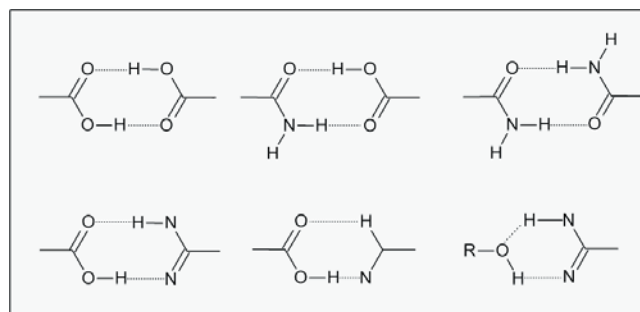
hogy a kokristályokat alkotó komponensek között nem kovalens kötések létesülnek, és a másodlagos kötések közül a hidrogén-híd kötések a meghatározók, azonban egyes esetekben protonátmenettel egyensúly alakulhat ki kokristály és só forma között.²⁵ A különböző szilárd kristályos formákat az 1. ábra mutatja be.²⁶⁻²⁸



1. Ábra. Gyógyszerhatóanyag lehetséges szilárd kristályos formái.²⁶

4. Kokristály képzés feltételei

Kokristály képzésének elvi feltétele, hogy mind a hatóanyag, mind a kokristály képző anyag tartalmazzon legalább egy olyan funkciós csoportot, amely hidrogénhíd kötés kialakítására képes. Nagyon sok olyan funkciós csoport van, amely megfelel e kritériumnak: pl. éter, tioéter, alkohol, tiol, aldehid, keton, tioketon, nitrát-, foszfát-, tiofoszfát-észter, karboxilsav, amid, amin, imin, tiocianát, cianamid, oxim, nitril, nitro, kén és nitrogén tartalmú heterociklusok stb.²⁷ A karboxil csoport az USA-ban jelenleg forgalomban levő hatóanyagmolekulák 30 %-ában található meg, így ezek a molekulák potenciálisan alkalmasak kokristályok előállítására. A hatóanyagok ilyen módon történő átalakítása nagyobb újdonsággal bír, mint az új enantiomerek vagy polimorfok felfedezése, így szabadalmaztatása könnyebb lehet.^{14,28} A 2. ábrán néhány jellemző kapcsolódási lehetőséget mutatunk be hatóanyag és kokristályképző között.



2. Ábra. Fontosabb kötődési lehetőségek kokristályokban.

A komponensek közötti savi disszociációs állandó (pK_a) különbség ne legyen túl nagy: egyes irodalmak 2-nél kisebb értéket adnak meg, máshol ennél nagyobb értékekkel is találkozhatunk. A többféle funkciós csoport egy molekulán különböző pK_a értékekben nyilvánul meg, ezek a molekulák a különböző funkciós csoportok eltérő disszociációjának köszönhetően több esetben is alkalmazhatóak.²⁷

A kokristályok előállításánál jelentősége van a komponensek oldékonyságának: hasonló oldékonysággal kell rendelkezniük a kristályosításnál alkalmazott oldószerben, ellenkező esetben a kisebb oldékonyságú anyag önmagában fog kikristályosodni.²⁹ Ez sokszor okoz problémát az előállítás

során, mert a komponensek között nagy oldékonyságbeli különbségek lehetnek, ami megnehezíti hasonló oldó hatással rendelkező közös oldószer használatát. Ilyen esetekkel főleg akkor találkozunk, ha a kokristály képzés célja pl. a vízben rosszul oldódó hatóanyag oldékonyságának növelése egy jó vízoldékonysággal rendelkező kokristály képzővel.

5. Kokristályok előállítási módszerei

A korábban felsorolt kritériumok szerint kiválasztott komponensek között nagy áteresztőképességű módszerek (high throughput methods) alkalmazásával keresik a megfelelő összetevőket. A különböző irodalmak egymástól eltérő módszereket írnak le.

A komponensek együtt őrlése (neat grinding) olyan esetekben alkalmazható, ahol a komponensek kristályossága részlegesen csökkenthető (alacsonyabb olvadáspontú komponensek) és az őrléssel közölt energia mennyisége alkalmas az azonos molekulák közötti kötések hasításához. Kis mennyiségű oldószer alkalmazása őrlés közben (liquid-assisted grinding) tovább emeli a lehetőséget szabad molekulák képzéséhez, ezzel növelve az átalakulás mértékét. Olyan oldószert kell alkalmazni, amely részben oldja a komponenseket. Az itt felsorolt módszerekben vagy nem alkalmazunk oldószereket, vagy mennyiségük igen kevés, így környezetbarát (green) eljárásoknak számítanak. Egyes esetekben e módszerek alkalmazását eredményesebbnek tartják oldatból való kristályosítással összehasonlítva.²⁹⁻³³

Az olvadék-kristályosítás (heat grinding, co-melting) előnyei abban rejlenek, hogy az őrléssel összehasonlítva nem alkalmaz oldószert, amelynek a termékben maradásával számolni kell (szennyezés), hiszen a gyógyászatban akceptálható oldószerek köre igen csekély. A módszer csak megfelelő hőstabilitással rendelkező, elsősorban alacsonyabb olvadáspontú anyagok esetében alkalmazható. Előfordul, hogy az alacsonyabb olvadáspontú anyag olvadéka oldja a másik komponenset.³⁴

Ritkábban az oldatból történő kristályosítást is alkalmazzák a kokristályok keresésére,³² vagy Kofler technikán alapuló termomikroszkópos eljárásokat.³⁶ A kokristályok előállításában számos további eljárást alkalmazhatunk, ezek közül említést érdemelnek az oldatból való lassú bepárlással történő eljárások, az együttes szublimáció (co-sublimation), kicsapásos kristályosítás stb., és a felsoroltak kombinációi.²⁷

A kokristály előállítás léptéknöveléséhez alkalmazható módszerek a lassú bepárlással működő eljárások, hagyományos hűtéses kristályosítás, kicsapásos kristályosítás, olvadékkristályosítás.³⁶ Kokristályok nagyobb mennyiségű előállításakor alkalmazható eljárás esetén a kristályosítás során a hatóanyagot a kokristályképző anyag szobahőmérsékletű telített oldatához adjuk, majd az oldószert lassú bepárlással távolítjuk el.³⁷

6. Szerkezetvizsgálati eljárások

A kokristályok szerkezetének vizsgálati eljárásai közül kiemeljük a termoanalitikai, spektroszkópai

és röntgendiffrakciós eljárásokat. A termoanalitikai vizsgálatok közül előkísérletekben jól alkalmazható a termomikroszkóp, amely nem csak a hőmérsékletemelés okozta változások tanulmányozására alkalmas, hanem a kristályok morfológiájának vizuális megfigyelése során tapasztalt eltérések is sok információt szolgáltatnak. A differenciál pásztázó kalorimetria (DSC) segítségével pontosan meghatározható a kokristály olvadáspontja. A termogravimetriás (TG) meghatározás során meghatározható a maradék oldószer mennyisége, és a DSC vizsgálatokkal együtt információt kapunk anyagunk stabilitásáról (modulált fűtésű DSC). A spektroszkópai módszerek (FT-IR, RAMAN és szilárdfázisú NMR) a komponensek közötti kapcsolat megállapítására alkalmas eljárások, míg a röntgendiffrakciós eljárások (XRPD) a megváltozott kristályszerkezetre utalnak. A kokristály pontos összetételének, az elemi cella adatainak megadásában pedig nélkülözhetetlen szerepe van az egykristály röntgennek.^{32,35,36}

7. Kokristályok alkalmazásának néhány gyakorlati vonatkozása

A kokristályok alkalmazása során azt szeretnénk elérni, hogy a kialakított rendszer fizikai, fizikai-kémiai tulajdonságai a kívánalmaknak megfelelően kedvezően változzanak meg. Ennek értelmében többféle tulajdonság javítható, akár egyedileg vagy többféle egyszerre.

A kokristályokkal foglalkozó irodalmak alapján a következő előnyökkel járhat előállításuk: biohasznosíthatóság változtatása, jobb stabilitás biztosítása, instabil komponensek stabilizálása, alkalmazás só formában való előállítási nehézségek esetén, higroszkóposság csökkentése, amorf anyagok stabil kristályos formában történő előállítása, különböző formákba történő átalakulás csökkentése, morfológiai tulajdonságok módosítása.²⁷ A továbbiakban néhány irodalmi példán keresztül szeretnénk bemutatni a kokristályok előállításának gyakorlati előnyeit.

A legtöbb irodalom a farmakon vízoldékonyságának növelésére irányul, amely kedvezően befolyásolja azok biológiai hasznosíthatóságát is. Számos közlemény leírja alkalmazásukat a hatóanyag oldékonyságának, oldódási sebességének, biohasznosíthatóságának javítására.²⁰ Rossz vízoldékonyságú hatóanyagok és kitűnő vízoldékonysággal rendelkező segédanyagokból képződő kokristályok vizes közegben mért kinetikai oldékonysága lényegesen jobb, mint a hatóanyagé önmagában.³⁸ *Remenar és mtsai* iatrokonazol borostyánkősav, almasav és borkősav alkotta kokristályainál 4–20-szoros oldékonyságnövekedést értek el.³⁹ *Hickey és mtsai* karbamazepin szacharinnal alkotott 1:1 arányú kokristályát állították elő hűtéses kristályosítással, amelynek fizikai jellemzéséhez porröntgen-diffrakciós, termoanalitikai, mikroszkópos és RAMAN spektrométeres vizsgálatát alkalmazták. Különböző tárolási hőmérséklet és páratartalom alkalmazásával ellenőrizték a termék fizikai és kémiai stabilitását. Meghatározták in vitro kioldódását és in vivo biohasznosíthatóságát kutyákon.⁴⁰ *Bucar és mtsai* koffein kokristályképzését vizsgálták különböző hidroxinaftalin-2-karbonsavakkal abból a célból, hogy a hatóanyag hidrolízisével szembeni fizikai stabilitását javítsák.²⁰ *Basavouju és mtsai* indometacin szacharin kokristályt állítottak elő 1:1 molekularányban. Vizsgálták dimanikus

1. Táblázat. Kokristályok előállításának és vizsgálatának folyamata.

1. fázis	hatóanyag választása	BCS II. farmakonok	
Tervezés	hatóanyag fizikai-kémiai jellemzése (pKa, oldékonyság stb.)	potenciometriás titrálás (Metrohm)	
	potenciális kokristály képzők keresése	irodalom, szabadalom	
	kokristály képzők választása		
2. fázis	száraz őrlés	Retsch golyósmalom	
	nedves őrlés	Retsch golyósmalom	
	lassú bepárlás	oldószer kiválasztás	
	Elővizsgálatok	olvadék készítés	hőstabil anyagok alkalmazása
	egyéb eljárások		
3. fázis	kokristályok jellemzése	termomikroszkóp, DSC, KBr-, HATR-, fotoakusztikus-FT-IR,	
	Kiválasztás	összetétel, szerkezetvizsgálat	ss NMR, XRPD, egykristály röntgen
		fizikai-kémiai tulajdonságok	oldékonyság, oldódási sebesség (Ph. Eur.)
		kémiai stabilitás	ICH szerinti stabilitás
4. fázis	méretnövelés	Schmizo kristályosító reaktor (300 ml – 2000 ml)	
	Méretnövelés	egyéb vizsgálatok	kristály habitus (alak, méret, felület)

vízgőz szorpcióját és kimutatták, hogy a hatóanyaghoz viszonyítva a kokristályok stabilabbak, és a szorpció-deszorpció görbék a vizsgálati körülmények között nem utalnak szilárd fázisú átalakulásra. A kokristály pH 7,4 foszfát-pufferben a hatóanyag γ -formájával összehasonlítva kb. 50-szeres oldékonyságnövekedést mutatott.³² *McNamara és mtsai* egy BCS II. osztályba sorolható nátrium csatorna blokkoló potenciális farmakon-jelölt oldékonyságát növelték glutársavval alkotott kokristállal. A termék fizikai-kémiai jellemzésén túl (DSC, MDSC, por-röntgen diffrakció, dinamikus vízgőz szorpció, RAMAN, egykristály-röntgen) vizsgálták 2 hónapos időtartam alatti kémiai és fizikai stabilitását (HPLC-UV) és valódi oldékonyságát. Megállapították, hogy a kokristály oldékonysága *in vitro* szignifikánsan jobb, mint a hatóanyagé önmagában. A kutyákon végzett *in vivo* vizsgálatok eredményei szerint növekedett az *in vivo* biohasznosíthatóság, a plazmakoncentráció 3-szorosára nőtt. Ezen előnyök mellett a két hónapos stressz-körülmények között vizsgálva a kokristályok jobb fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a potenciális farmakon jelölt.³⁶ *Bán és mtsai* teofillin ftálsavval képezett 1:1 sztöchiometriájú kokristályainak hőstabilitását vizsgálták TG/DTA-EGA-MS és TG-EGA-FTIR kapcsolt technikák alkalmazásával. A kokristály képzésének célja a hatóanyag nem megfelelő vízdékonyságának növelése volt. A komponensek arányát termogravimetria és elemanalízis alkalmazásával bizonyították. A kokristályt alkotó komponensek közötti hidrogénkötések kialakulását FTIR és egykristály röntgen segítségével igazolták. A kokristály 180 °C-ig stabil, majd bomlása két lépcsőben zajlik le, először a ftálsav, majd a teofillin bomlik. A bomlásnál képződő fő komponenseket a kapcsolt termoanalitikai módszerekkel határozták meg.⁴¹

Találunk olyan irodalmakat is, ahol nem gyógyszeripari alkalmazásra szánt termékeket állítanak elő és vizsgálnak, továbbá olyanokat is, ahol – egyelőre – csak a kokristály képződésének tényét bizonyítják, minden további gyakorlati alkalmazási következtetés levonása nélkül. *Mattheus*

és mtsai a 6,13-dihidropentacén és pentacén 2:1 arányú kokristályát állították elő és vizsgálták. Megállapították, hogy a sötétkék kristályokat alkotó pentacén vízgőz hatására 6,13-pentacénquinonná és 6,13-dihidropentacén-pentacéné alakul át és a két anyag kokristályt képez. Színe sötét-rózsaszín/vöröstől vörösről keresztül szintelen transzparens, azonos morfológia mellett. A monoklin kristályban a különböző tengelyek irányában való növekedés okozza eltérő színüket, pl. az α -tengely irányában való növekedés piros színű túkristályokat eredményez. Ezeknek az ultratiszta anyagoknak jó elektronmobilitásuk és ezzel együtt jó áramvezető tulajdonságuk van.⁴² *Loghmani-Khouzani és mtsai* 1:1 arányú benzoésav és 2-(benzothiazol-2-il)-1-fenilettil benzoát kokristályát állították elő etanolos oldatból lassú bepárlással, szobahőmérsékleten. A kristályt egykristály-röntgennel jellemezték és megadták kristályszerkezeti adatait.⁴³

8. Kokristály kutatás az SZTE Gyógyszer technológiai Intézetében

Intézetünkben 2008 második félévétől foglalkozunk kokristályok előállításával és vizsgálatával. Korábbi kísérleti eredményeink alapján olyan BCS II. farmakonokat választottunk, ahol megfelelő kokristályképzőkkel megvan a potenciális lehetőség kokristályok előállítására. Kokristályképzőként elsősorban szilárd szerves savakat és dikarbonsavakat, továbbá olyan komponenseket alkalmazunk, amelyekkel – irodalmak alapján – hasonló kémiai szerkezettel bíró molekulákkal már leírtak kokristályokat. Ezen anyagok közös tulajdonsága, hogy jó vízdékonysággal rendelkeznek, így kokristály képződése esetén várható a termék hatóanyaghoz viszonyított jobb vízdékonysága. Előkérisleteinket együtt őrléssel (száraz és nedves), továbbá olvadék-technológiával végeztük. A termékeket fűthető tárgyasztalú mikroszkóp segítségével vizsgáltuk. A kokristály előállítására oldószeres kristályosítási eljárások fejlesztését tűztük ki célul, a

termékek összetételét és szerkezetét termoanalitikai (DSC, TG) és spektroszkópiai (KBr-, HATR-, és fotoakusztikus-FTIR) módszerekkel, továbbá por-röntgen diffrakciós vizsgálatokkal és egykristály röntgennel jellemezzük. Előzetes vizsgálataink alapján protokollt dolgoztunk ki a kokristály képzés egymást követő lépéseit tekintve (1. táblázat).

9. Összefoglalás

Jelen közleményben a kokristályok gyógyszeriparban betöltött szerepét és a jövőben feltehetőleg egyre nagyobb jelentőségét szeretnénk bemutatni. A kokristályok definiálása után összefoglaltuk képződésük elvi feltételeit, a nagy áteresztőképességű elővizsgálati eljárásokat, és konkrét kristályosítási módszereket a léptéknövelés szempontjait. Megadtuk a legfontosabb szerkezetvizsgálati eljárásokat. A gyógyszeripar szempontjából fontos előnyök ismertetése után konkrét irodalmi példákon keresztül mutatuk be azok gyakorlati kivitelezésének lehetőségeit, valamint vázoltuk saját kutatási elképzeléseinket is ebben a témában. Reméljük, irodalmi összefoglalásunk és az általunk megadott protokoll segítséget nyújt azon szakemberek számára, akik a jövőben ezzel az érdekes területtel mélyrehatóbban szeretnének foglalkozni.

Hivatkozások

- Farkas B.; Révész P. *Kristályosítástól a tablettázásig – Anyagvizsgálati módszerek és technológiai eljárások kézikönyve*. Universitas Szeged Kiadó: Szeged, **2007**.
- Chono, S.; Takeda, E.; Seki, T.; Morimoto, K. *Int. J. Pharm.*, **2007**, doi: 10.1016/ijpharm.2007.06.037.
- Merisko-Liversidge, E.; Liversidge, G. G.; Cooper, R. E. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *18*, 113-120.
- Keck, M. C.; Müller, H. R. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2006**, *62*, 3-16.
- Takácsné Novák, K.; Völgyi, G. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 169-176.
- Aigner, Z. *Acta Pharm. Hung.* **2008**, *78*, 3-10.
- Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413-420.
- Dokoumetzidis, A.; Macheras, P. *Int. J. Pharm.* **2006**, *321*, 1-11.
- Pouton, C. W. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *29*, 278-287.
- Yu, L. X.; Amidon, G. L.; Polli, J. E.; Zhao, H.; Mehta, M.; Conner, D. P.; Shah, V. P.; Lesko, L. J.; Chen, M.-L.; Lee, V. H. L.; Hussain, A. S. *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 921-925.
- Dévay A.; Antal I. *A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai*, Medicina Könyvkiadó Zrt.: Budapest, **2009**.
- FDA Guidance for Industry: ANDAs – Pharmaceutical solid polymorphism (Chemistry, manufacturing, and Controls information), FDA, CDER, **2007**.
- Aakeröy, C. B.; Fasulo, M. E.; Desper, J. *Molecular Pharmaceutics.* **2007**, *4*, 317-322.
- Trask, A. V. *Molecular Pharmaceutics.* **2007**, *4*, 301-309.
- Solvias AG Prospects 01/20017: Analysis of highly active and highly toxic substances. http://www.solvias.com/documents/Dokumente/downloads_newsandevents/prospects_1_2007_e_.pdf (2009. 04. 20.)
- Wöhler, F. *Annalen*, **1844**, *51*, 153-153.
- Shan, N.; Zaworotko, M. J. *Drug. Discov. Today.* **2008**, *13*, 440-446.
- Ling, A. R.; Baker, J. L. *J. Chem. Soc.* **1893**, *63*, 1314-1327.
- Aakeröy, C. B.; Salmon, D. J. *Cryst. Eng. Comm.* **2005**, *7*, 439-448.
- Bucar, D.-K.; Henry, R. F.; Lou, X.; Duerst, R. W.; Borchardt, T. B.; MacGillivray, L. R.; Zhang, G. G. *Z. Molecular Pharmaceutics.* **2007**, *4*, 339-346.
- Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. *Z. Kristallogr.* **2008**, *223*, 233-234.
- Bond, A. D. *CrystEngComm.* **2007**, *9*, 833-834.
- Parkin, A.; Gilmore, C. J.; Wilson, C. C. *Z. Kristallogr.* **2008**, *223*, 430.
- Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 499-516.
- Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. *Mol. Pharmaceut.* **2007**, *4*, 323-338.
- Almarsson, M. L.; Hickey, M. B.; Zaworotko, M. J.; Almarsson, Ö. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2006**, *9*, 317-326.
- Almarsson, Ö.; Hickey, M. B.; Peterson, M.; Zaworotko, M. J.; Moulton, B.; Rodriguez-Hornedo, N.: U. S. Patent, US 2007/0059356 A1, **2007**.
- Lara-Ochoa, F.; Espinosa-Pérez, G. *Crystal Growth and Design.* **2007**, *7*, 1213-1215.
- Blagden, N.; de Matas, M.; Gavan, P. T.; York, P. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 617-630.
- Karki, S.; Friscic, T.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 347-354.
- Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2004**, 890-891.
- Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S. P. *Pharm. Res.* **2007**, *25*, 530-541.
- Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Curzi, M.; Maini, L.; Polito, M.; Grepioni, F. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 115-123.
- Morissette, S. L.; Almarsson, Ö.; Peterson, M. L.; Remenar, J. F.; Read, M. J.; Lemmo, A. V.; Ellis, S.; Cima, M. J.; Gardner, C. R. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2004**, *56*, 275-300.
- Vogt, F. G.; Clawson, J. S.; Strohmeier, M.; Edwards, A. J.; Pham, T. N.; Watson, S. A. *Cryst. Growth. Des.* **2009**, *9*, 921-937.
- McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1888-1897.
- Abd Rahim, S.; Hammond, R. B.; Roberts, K. J.; Sheikh, A. Y.: *Crystallization of co-crystals via crystal addition to the saturated ethanolic solutions of the co-crystal formers*. Abstract from the 17th International Symposium on Industrial Crystallization, Maastricht, Netherland, 2008. szeptember 14-17.
- Childs, S. L.; Chyall, J. J.; Dunlap, J. T.; Smolenskaya, V. N.; Stahly, B. C.; Stahly, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13335-13342.
- Remenar, J. F.; Morissette, S. L.; Peterson, M. L.; Moulton, B.; MacPhee, J. M.; Guzmán, H.; Almarsson, Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8456-8457.
- Hickey, M. B.; Peterson, M. L.; Scoppettuolo, L. A.; Morissette, S. L.; Vetter, A.; Guzmán, H.; Remenar, J. F.; Zhang, Z.; Tawa, M. D.; Haley, S.; Zaworotko, M. J.; Almarsson, Ö. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *67*, 112-119.
- Bán, M.; Bombicz, P.; Madarász, J. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2008**, DOI: 10.1007/s10973-007-8902-1
- Mattheus, C. C.; Baas, J.; Meetsma, A.; de Boer, J. L.; Kloc, C.; Siegrist, T.; Palstra, T. T. M. *Acta Cryst.* **2002**, *E58*, 01229-01231.
- Loghmani-Khouzani, H.; Sadeghi, M. M.; Habibi, M. H.; Harrington, R. W.; Clegg, W.; Ghorbani, M. H. *Anal. Sci.* **2007**, *23*, 41-42

Co-crystals in the pharmaceutical industry

The development of solid dosage forms is very important in modern pharmaceutical technology, because these are currently the most widespread forms worldwide. Appropriate morphology and physico-chemical properties are essential in the technologies.

The main aim nowadays is to produce material in immediately applicable form.

One of the technological problems is solubility, and the manufacturer generally needs to investigate solubility-increasing possibilities.

Various technological methods can be used to solve these problems: application of the suitable polymorphic form, salt, hydrate or

solvate formation, amorphization and the new possibility of co-crystal formation.

This article surveys the knowledge and theoretical background of co-crystals (or cocrystals), including the definition, the terms of co-crystal formation, the selection of co-crystal-forming materials, the crystallization (screening methods and scaling-up) and the investigation methods. The practical advantages in the pharmaceutical industry are illustrated with several references.