



BIULETYN  
Wydziału Farmaceutycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2013, 5, 37-41  
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

## KOKRYSTAŁY - NOWA FORMA LEKU

Agnieszka Sokal<sup>1\*</sup>, Edyta Pindelska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Koło naukowe „Spectrum” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

\* autorka korespondująca, tel. +(48) 511 765 445, e-mail: sokalagnieszka@o2.pl

Otrzymany 3.03.2013, zaakceptowany 25.04.2013, zamieszczony 8.05.2013

### STRESZCZENIE

Zjawisko kokryształizacji znane było już 160 lat temu. Kokryształy są homogennymi strukturami krystalicznymi zawierającymi dwa lub więcej komponentów występujących w stosunku stechiometrycznym. Komponenty te to neutralne ciała stałe. Stosowanie procesu kokryształizacji jako metody otrzymywania nowych form substancji farmaceutycznie czynnych (API - *Active Pharmaceutical Ingredient*) rozpoczęto dopiero pod koniec ubiegłego stulecia. W ostatnich latach liczba publikacji na ten temat znacząco wzrosła. Zainteresowanie wynika przede wszystkim z możliwości zastąpienia słabo rozpuszczalnych soli substancji biologicznie czynnych przez kokryształy tych substancji. Szczególne znaczenie mają właściwości fizykochemiczne kokryształów, które można modyfikować i w ten sposób wpływać na farmakodynamiczne właściwości kokryształizującej substancji leczniczej. Możliwa jest znaczna poprawa rozpuszczalności, stabilności, jak również biodostępności, co ma istotne znaczenie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** kokryształy; kokryształizacja; kokryształy farmaceutyczne; API; metody kokryształizacji

### ABSTRACT

#### COCRYSTALS - A NEW DRUG FORM

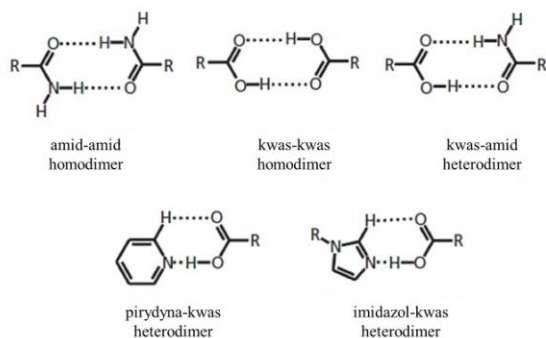
Cocrystallization was already known 160 years ago. Cocrystals are structurally homogeneous crystalline materials containing two or more components present in definite stoichiometric amounts. The components are discrete neutral molecular species which are solids at ambient temperature. The use of cocrystallization to generate new forms of active pharmaceutical ingredients (API) was initiated only at the end of the last century. In recent years, the number of publications on this topic has increased significantly, mainly because of the possibility of replacing poorly soluble salts of biologically active substances with their cocrystals. Of particular importance are the physicochemical properties of cocrystals which, when modified, alter the pharmacodynamic parameters of the cocrystallized drug. It is possible to improve the solubility, stability, and - in particular - the bioavailability of drugs.

**KEYWORDS:** cocrystals; cocrystallization; pharmaceutical cocrystals; API; methods of cocrystallization

### 1. Wstęp

Postać substancji leczniczej podawanej pacjentom ma istotne znaczenie w skuteczności terapii danej choroby. Poszukuje się takich modyfikacji substancji leczniczych, aby otrzymane związki posiadały jak najkorzystniejsze właściwości fizykochemiczne i farmakodynamiczne. Firmy farmaceutyczne przeznaczają liczące się fundusze na tego typu badania. Kluczową właściwością, którą należy poprawiać, jest rozpuszczalność substancji biologicznie czynnej. Związane jest to z tym, że ponad 40% dostępnych na rynku farmaceutycznym leków charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie. Dotychczas najczęściej stosowaną metodą poprawiającą rozpuszczalność była mikronizacja, od której jednak coraz częściej się odstępuje. Jednym z obecnie stosowanych sposobów jest otrzymywanie soli. Metoda ta nie jest jednak uniwersalna, nie można jej stosować w przypadku substancji niezjonizowanych i chemicznie obojętnych. Tworzenie soli jest możliwe dla substancji o zdecydowanym charakterze kwasowym lub zasadowym, które mogą utworzyć silne wiązanie poprzez transfer pro-

tonu. Otrzymywanie solwatów (np. hydratów), nowych odmian polimorficznych, czy też postaci amorficznych również pozwala na zmianę właściwości farmakokinetycznych leków. Szczególną uwagę zwraca się na poprawę właściwości farmakodynamicznych substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, które wymagają stałej kontroli stężenia we krwi. Stąd też dużym zainteresowaniem cieszy się w chwili obecnej metoda zwana kokryształizacją. Posiada ona liczne zalety, dlatego stała się obiektem zainteresowania zarówno farmaceutów, jak i chemików. Od standardowej krystalizacji kokryształizacja różni się przede wszystkim rodzajem otrzymywanych produktów. W przypadku krystalizacji produkty są homomeryczne, a w kokryształizacji - heteromeryczne. Otrzymywanie kokryształów polega głównie na wykorzystaniu możliwych wiązań niekowalencyjnych. Dlatego projektując kokryształy należy rozpatrzyć możliwość powstania typowych supramolekularnych syntonów wiązań wodorowych. Najbardziej charakterystyczne i najczęściej używane syntony przedstawiono na Ryc. 1 [1].



Ryc. 1. Typowe dla kokryształów syntony molekularne wiązania wodorowych.

Pomocna w otrzymywaniu nowych kokryształów może okazać się również analiza wartości różnicy stałych dysocjacji ( $\Delta pK_a$ ) substancji używanych w procesie ich tworzenia. Przyjmuje się że gdy  $\Delta pK_a > 0$ , rezultatem syntezy będzie kokryształ. W przypadku, gdy różnica stałych dysocjacji pomiędzy tymi związkami jest większa niż 3, możemy spodziewać się powstania soli tych związków. Stąd też uznaje się, że zakres  $0 < \Delta pK_a < 3$  jest najodpowiedniejszym zakresem dla otrzymywania kokryształów [2]. Kokryształy charakteryzują się właściwościami fizykochemicznymi czasami znacznie różniącymi się od związków wyjściowych, co jest szczególnie cenne w przypadku substancji leczniczych. Oznacza to, iż kokryształizacja prowadzi do modyfikacji nie tylko wspomnianej tu rozpuszczalności, ale i innych parametrów, jak np. stabilność i biodostępność.

## 2. Nazewnictwo

Od odkrycia kokryształów długo szukano adekwatnej definicji, która dobrze opisywałaby strukturę tych związków. Definicja ta miała jednoznacznie odróżniać kokryształy od soli, czy innych związków, z którymi mogły być one mylone. Do opisu tego typu związków używano różnych nazw: „ko-kryształy” [3], „kompleksy molekularne” [4] i „wielokomponentowe kryształy molekularne” [5]. Kokryształy należą do podzbioru grupy wielokomponentowych kryształów molekularnych, dlatego też stosowanie takiej nazwy wydaje się być mało precyzyjne. Dodatkowo nazwa ta mogłaby sugerować, że np. solwat jest również kokryształem, co jest błędne i nie pokazuje podstawowej różnicy między tymi grupami. Solwaty nie mogą być zaliczane do kokryształów, gdyż nie spełniają podstawowego warunku dla tych struktur, a mianowicie ich komponenty nie są ciałami stałymi. Szczegółowa definicja została przedstawiona przez Aakeroy'a i Salomona w 2005 roku i określa, że kokryształy są homogennymi strukturami krystalicznymi zawierającymi dwa lub więcej komponentów w stosunku stechiometrycznym. Komponenty te są oddzielnymi, neutralnymi reagentami będącymi ciałami stałymi w temperaturze otoczenia [6]. Warto nadmienić, że definicja ta nie precyzuje rodzaju wiązań występujących w kokryształach, szczególnie wiązań niekwalencyjnych. Zagadnienie to jest istotne, gdyż pozwala na odróżnienie ich od soli. Zgodnie z tą definicją kokryształem farmaceutycznym można nazwać kokryształ zawierający w swoim składzie jako komponent substancję aktywną farmakologicznie (API) i inny komponent nazywany w tym przypadku koskładnikiem, którym może być zarówno substancja aktywna terapeutycznie, jak i substancja całkowicie obojętna [7,8].

## 3. Metody otrzymywania

Podstawą procesu kokryształizacji jest powstawanie wiązań niekwalencyjnych takich jak: wiązania wodorowe, wiązania jonowe, oddziaływania van der Waalsa oraz inne słabe oddziaływania. Mogą one powstać tylko wtedy, gdy oddziaływania niekwalencyjne pomiędzy dwoma molekułami są silniejsze od oddziaływań w homogennym kryształcie substancji użytej do otrzymania kokryształu [9]. Jedną z najprostszych metod kokryształizacji jest metoda mechanochemiczna, czyli otrzymywanie kokryształów przez ucieranie na sucho dwóch substancji. Metodę tę zastosowano już w 1893 roku do otrzymania kokryształów p-benzochinonu z hydrochinonem [10] i polega ona na wykorzystaniu sił mechanicznych do tworzenia nowych molekuł, w których tworzą się charakterystyczne rodzaje oddziaływań między substancjami użytymi do reakcji. Obserwacje i badania mikroskopowe sugerują, że proces ten ma złożony mechanizm i można go opisać przy użyciu kilku mechanizmów pośrednich, które mogą zachodzić z udziałem różnych typów faz pośrednich. Szczególnie często mówi się o udziale rozprożeń molekularnych, powstawaniu mieszanin eutektycznych [11], przejściowej fazy płynnej [12], czy też pojawianiu się przejściowej fazy amorficznej [13]. Wszystkie fazy pośrednie (gaz, ciecz, amorficzne ciało stałe) powinny charakteryzować się zwiększoną reaktywnością wobec substancji wyjściowych wziętych do reakcji [15].

### Mechanizmy pośrednie w kokryształizacji

#### A. Mechanizm z powstającym rozproszeniem molekularnym

Może on zachodzić, gdy jeden lub więcej składników będących ciałem stałym wykazuje znaczne ciśnienie pary. Tworzenie produktu zachodzi na granicy dwóch komponentów, na drodze dyfuzji fazy gazowej lub migracji cząsteczek składników na powierzchni ich przylegania do siebie. Szczegółowo procesy te opisane zostały przez Rastogi i współpracowników na przykładzie kokryształów kwasu pikrynowego z węglowodorami aromatycznymi [14]. Badania te pokazały, że proces tworzenia kokryształów zachodzi głównie na zasadzie dyfuzji powierzchniowej, a dyfuzja fazy gazowej jedynie wspiera ten proces. Samo zaś mechaniczne ucieranie i mieszanie ma na celu zwiększenie powierzchni między dwoma komponentami.

#### B. Mechanizm z pośrednią fazą ciekłą

Polega na powstawaniu kokryształów z reagentów, które w procesie ucierania stają się ciekłe (ciecz ta staje się częścią struktury kokryształu i stopniowo zanika zamieniając się w ciało stałe). Najprostszym przykładem tego procesu jest kokryształizacja z użyciem reagentu, który topnieje w warunkach zachodzenia reakcji. Alternatywą dla tej reakcji może być też ucieranie substancji z dodatkiem rozpuszczalnika. Rozpuszczalnik dodawany jest w celu zwiększenia wydajności procesu. Wbudowuje się on w strukturę kokryształu tworząc solwat. Sposób ten często wykorzystywany jest do tworzenia trójskładnikowych kokryształów. Przykładem otrzymywania takiego kokryształu może być ucieranie bezwodnej teofiliny z bezwodnym kwasem cytrynowym z niewielką ilością wody. W wyniku takiego ucierania otrzymuje się kokryształy, które zawierają w jednakowym stosunku stechiometrycznym teofilinę, kwas cytrynowy i wodę [12]. Meloxicam jest lekiem trudnorozpuszczalnym zarówno w wodzie, jak i w rozpuszczalnikach orga-

nicznych. Tworzenie jego kokryształów z kwasem bursztynowym i maleinowym poprzez ucieranie z dodatkiem kropli rozpuszczalnika, jakim jest izopropanol, znacznie poprawia jego rozpuszczalność [15].

### C. Mechanizm z tworzeniem mieszaniny eutektycznej

Mechanizm powstawania metastabilnej fazy eutektycznej został zbadany przez Rodrigueza-Hornedo i współpracowników na przykładzie kokryształów difenylaminy z benzofenonem [16]. Badania mikroskopowe pokazały, że po wymieszaniu dwóch składników obserwuje się topnienie na granicy ich powierzchni, aż do momentu gdy większa część materiału użytego do syntezy zostanie skonwertowana do cieczy w temperaturze pokojowej. Po tym etapie następuje zarodkowanie i tworzenie kryształów [9]. Tworzenie fazy eutektycznej zapewnia odstawianie nowej powierzchni reakcyjnej reagentów dla zachodzącej reakcji i większą wydajność powstawania kokryształów poprzez zarodkowanie w niej procesu kokryształizacji [17].

### D. Mechanizm z pośrednią fazą amorficzną

Jeden z najbardziej prawdopodobnych mechanizmów kokryształizacji podczas ucierania na sucho polega na powstaniu wysokoenergetycznej fazy amorficznej o wysokiej reaktywności [16]. Ma on istotne znaczenie, gdyż dotyczy licznych substancji stosowanych w przemyśle farmaceutycznym, charakteryzujących się małą lotnością, a co z tym się wiąże silnymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi (np. wiązaniami wodorowymi). Proces ten zbadano na przykładzie kokryształów karbamazepiny z sacharyną [18]. Mechanizm ten daje możliwość kontrolowania całego procesu tworzenia kokryształów poprzez zmianę temperatury w trakcie ucierania. Obniżenie temperatury może hamować ten proces [16].

Metoda otrzymywania kokryształów przez ucieranie na sucho jest bardzo atrakcyjna, gdyż jest przyjazna środowisku, nie wymaga używania dużych ilości rozpuszczalników, co ma miejsce w przypadku tradycyjnej kryształizacji z roztworu. Dodatkowo w procesie tym nie powstają produkty pośrednie, które mogłyby wykazywać toksyczne działanie dla środowiska, dlatego też metoda ta zaliczana jest do tak zwanej „zielonej chemii”. Dużym jej atutem jest także regio/stereospecyficzność otrzymanych produktów [17,19]. W przypadku tej metody pożądaną wypracowaną można otrzymać zarówno ucierając substancje ręcznie w młynku, jak i używając w tym celu młynka kulowego, albo wibracyjnego [17]. Efektywność ucierania w młynku kulowym wydaje się być lepsza z kilku powodów, a mianowicie: użycie młynka zapewnia ciągły proces ucierania przez określony czas, siła ucierania jest stała, a zamknięte naczynie młynka zapobiega pochłanianiu wilgoci z zewnątrz oraz zapewnia stałą temperaturę podczas reakcji.

W przypadku, gdy otrzymanie kokryształów metodą ucierania na sucho nie daje pożądanego rezultatu, stosuje się wspomnianą już wcześniej metodę ucierania z niewielką ilością rozpuszczalnika. Początkowo stosowano ten sposób ze względu na szybsze tworzenie kokryształów ciał stałych, ale udowodniono również inne zalety dodatku małych ilości rozpuszczalnika. Korzyści płynące z użycia tej metody to otrzymywanie dużej ilości produktu, jego większa kryształizacja, możliwość kontrolowania powstających odmian polimorficznych, oraz większy zakres używanych reagentów. Według niektórych opinii rozpuszczalnik w tym

przypadku pełni rolę katalizatora, czyli nie bierze udziału w reakcji (cząsteczki nie są wbudowywane w kokryształa, a pozostają jedynie luźno związane z jego strukturą), a zmiana ilości rozpuszczalnika w trakcie eksperymentu wynika głównie z jego parowania [17,19]. Inne metody z użyciem ciał stałych bez stosowania rozpuszczalników to sonikacja [20] i bezpośrednie stapianie substancji ze sobą [21]. Istotną wadą powyższych metod jest otrzymywanie próbek polikryształicznych oraz brak pewności, czy reakcja zaszła całkowicie.

Ważnymi metodami stosowanymi do otrzymywania kokryształów są metody z użyciem rozpuszczalników. Do metod tych należą: odparowywanie rozpuszczalnika z zawiesiny substancji, powolne samoistne odparowanie rozpuszczalnika roztworu nasyconego prowadzące do kryształizacji substancji [17,21], czy też rzadko już stosowana metoda z użyciem ultradźwięków (sonokryształizacja) [22]. W przypadku kryształizacji z roztworu komponenty kokryształu powinny mieć zbliżoną do siebie rozpuszczalność, dzięki temu unika się wcześniejszego wytrącania osadu substancji słabiej rozpuszczalnej w danym roztworze. Zbliżona rozpuszczalność nie gwarantuje jednak sukcesu kokryształizacji, dlatego też sugeruje się używanie substancji polimorficznych, które występują w więcej niż w jednej odmianie kryształograficznej. Odmiany polimorficzne charakteryzują się różnym sposobem upakowania sieci kryształicznej, co może przyczynić się do poprawy procesu kryształizacji [21]. Metody otrzymywania kokryształów z roztworów mają istotne znaczenie ze względu na fakt, iż dają one możliwość otrzymania pojedynczych kryształów, które mogą być użyte do rentgenowskiej analizy strukturalnej.

## 4. Właściwości

Decydujące znaczenie w przypadku stałych postaci leków podawanych doustnie ma rozpuszczalność, dlatego też dąży się do jej poprawy przy jednoczesnym utrzymaniu stabilności danego preparatu. Właśnie rozpuszczalność i przenikalność przez błony komórkowe są podstawowymi parametrami brany pod uwagę w tworzeniu systemu BCS (BCS - *Biopharmaceutics Classification System*) leków podawanych doustnie. Pierwszą klasę BCS stanowią leki o dobrej rozpuszczalności i dobrej przenikalności, czyli leki charakteryzujące się wysoką dostępnością biologiczną. Do tej klasy należy stosunkowo niewiele leków. W przypadku substancji należących do drugiej klasy BCS dostępność biologiczna po podaniu *per os* jest ograniczona z uwagi na ich słabą rozpuszczalność. Do tej klasy należy około 30% wszystkich leków dostępnych na rynku farmaceutycznym. Podejmuje się więc próby modyfikacji leków, które mają na celu poprawę ich rozpuszczalności [23,24]. Poprawę rozpuszczalności osiąga się poprzez: tworzenie soli substancji leczniczych, używanie postaci amorficznych, tworzenie różnych odmian polimorficznych, solwatów [25], lub też wykorzystywanie tradycyjnych metod takich jak: mikronizacja substancji leczniczej [26,27], tworzenie emulsji [28,29], czy też używanie nośników polimerowych. Alternatywą dla tego typu rozwiązań stały się właśnie kokryształy. Tworzenie ich znacznie poprawia zarówno właściwości fizykochemiczne, jak i właściwości farmakodynamiczne substancji leczniczych. Dodatkowo z termodynamicznego punktu widzenia są one stabilne, co jest ich niewątpliwą zaletą [25].

Do otrzymywania kokryształów możliwe jest zastosowanie substancji zarówno niezjonizowanych, jak i słabo

zjonizowanych, co znaczenie rozszerza zakres związków, które mogą być to tego celu użyte [30]. Dodatkowym argumentem za stosowaniem kokryształów jest fakt, iż istnieje wiele potencjalnych komponentów, całkowicie bezpiecznych i nietoksycznych, które mogą znacząco poprawić właściwości substancji biologicznie czynnej [31]. Poprawa rozpuszczalności wiąże się z poprawą biodostępności, która przekłada się na efekt terapeutyczny. Rozpuszczalność kokryształów zależy przede wszystkim od możliwości jonizacji jego komponentów, a w przypadku kokryształizacji z roztworu zależy także od rodzaju użytego rozpuszczalnika. Temperatura topnienia ma duże znaczenie w przypadku określania stabilności kokryształu. Ze wzrostu stabilności kokryształów może wynikać podwyższenie ich temperatury topnienia, a także zmniejszenie rozpuszczalności. Z drugiej jednak strony niska wartość temperatury topnienia może utrudniać przetwarzanie i suszenie kokryształów. Ze względu na wielokomponentową budowę kokryształów korelacje między ich temperaturą topnienia i innymi parametrami fizykochemicznymi są ciągle przedmiotem badań [30]. Kolejną z zalet, o której warto wspomnieć, jest poprawa stabilności produktów otrzymanych metodą kokryształizacji. Stabilność tych produktów sprawdzana jest za pomocą różnego rodzaju testów, np. badania względnej wilgotności (RH - *Relative Humidity*), badania stresu termicznego, czy stabilności w roztworze [7]. Testy te pozwalają przewidzieć zachowanie nowych kokryształów w różnych warunkach, dzięki czemu można określić sposób i warunki przechowywania danego preparatu leczniczego zawierającego w swoim składzie kokryształy. Sama zaś poprawa stabilności może pomóc w rozwiązaniu problemu nietrwałych leków. Zwiększona stabilność leków przekłada się na znaczne zmniejszenie strat finansowych związanych z ich przechowywaniem. Wpływa również na zmniejszenie strat wynikających z obniżenia aktywności leku, które wiąże się ze zmniejszeniem stężenia substancji leczniczej. Dobrym przykładem poprawienia właściwości może być kokryształ złożony z kwasu glutarowego i blokera kanałów sodowych: otrzymany związek 18-krotnie lepiej rozpuszcza się w roztworach wodnych w porównaniu do czystego leku, a dzięki poprawie jego rozpuszczalności biodostępność leku rośnie 3-krotnie. Zostało to potwierdzone pomiarami AUC (*Area Under the Curve* - badaniami pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku względem czasu). Innym przykładem, o którym warto wspomnieć, są kokryształy leku przeciwnowotworowego heksametylenobisacetamidu z kwasami karboksylowymi. Udowodniono, że rozpuszczalność tego leku systematycznie rośnie wraz ze zwiększaniem długości łańcucha węglowego kokryształizującego kwasu karboksylowego. Wykazano, iż dla roztworów wodnych możliwy jest nawet 2,5-krotny wzrost jego rozpuszczalności [31].

Dla nowootrzymywanych kokryształów wykonuje się szereg różnego typu badań. Ogromne znaczenie odgrywa dyfraktometria rentgenowska (XRD), zarówno proszkowa, jak i monokrystaliczna. Dzięki tej metodzie możliwe jest nie tylko wyznaczenie struktury krystalicznej badanego materiału, lecz także określenie możliwych oddziaływań, zarówno wewnątrz, jak i międzycząsteczkowych, takich jak wiązania wodorowe, oddziaływania typu  $\pi$ - $\pi$ , czy siły van der Waalsa. Istotne, chociaż bardzo często pomijane w badaniach kokryształów są badania spektroskopowe. Bardzo pomocne okazuje się zastosowanie spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR), spektroskopii

Ramana, czy magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (ssNMR). Do charakterystyki kokryształów stosuje się także metody termiczne: skaningową kalorymetrię różnicową - DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) i analizę termogravimetryczną - TGA (*Thermogravimetric Analysis*). Wymienione techniki pozwalają na wyciągnięcie wniosków zarówno na temat struktury wewnętrznej badanych kokryształów, jak i ich właściwości fizykochemicznych.

## 5. Podsumowanie

Rosnące zainteresowanie kokryształami wynika z unikalnych właściwości tych związków. Dzięki procesowi kokryształizacji można w znaczący sposób poprawić farmakologiczne właściwości substancji czynnych. Modyfikacja właściwości fizykochemicznych leku może prowadzić nie tylko do poprawy jego biodostępności, ale pozwala również na rozwiązanie problemu związanego z nietrwałością. Kokryształy mogą okazać się formą leku lepiej przyswajalną przez organizm pacjenta i posiadającą korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne. Dzięki kokryształizacji możliwe jest zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie rozpuszczalności leku. Dzięki zwiększeniu rozpuszczalności leku zwiększa się również jego biodostępność. Natomiast zmniejszenie rozpuszczalności korzystne jest w przypadku, gdy oczekiwane jest powolne uwalnianie substancji czynnej z formy leku. Zastosowanie kokryształów substancji farmaceutycznie czynnej, w wyniku wzrostu biodostępności, pozwoli na zmniejszenie dawek przyjmowanych leków i/lub na zmniejszenie częstości przyjmowania leku. Wymienione korzyści jednoznacznie potwierdzają obecne i potencjalne znaczenie kokryształizacji w farmakoterapii.

## 6. Wykaz skrótów

API	substancja farmaceutycznie czynna ( <i>Active Pharmaceutical Ingredients</i> )
BCS	system klasyfikacji biofarmaceutycznej ( <i>Biopharmaceutics Classification System</i> )
$\Delta pK_a$	różnica wartości $pK_a$ ( $K_a$ - stała dysocjacji);
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu ( <i>Area Under the Curve</i> )
XRD	dyfraktometria rentgenowska ( <i>X-ray Diffraction</i> )
FT-IR	spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera ( <i>Fourier Transform - Infrared Spectroscopy</i> )
ssNMR	magnetyczny rezonans jądrowy w ciele stałym ( <i>solid-state Nuclear Magnetic Resonance</i> )
DSC	skaningowa kalorymetra różnicowa ( <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
TGA	analiza termogravimetryczna ( <i>Thermogravimetric Analysis</i> )

## 7. Bibliografia

1. Friscic T., Jones W.: Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, 62, 1547-1559.
2. Cheney M. L., Weyna D. R., Shan N., Mazen H., Wojas Ł., Zaworotko M. J.: Supramolecular architectures of meloxicam carboxylic acid cocrystals, a crystal engineering case study, *Crystal Growth and Design*, 2010, 10, 4401-4413.
3. Dunitz J. D.: Crystal and co-crystal: a second opinion, *Crystal Engineering Communications*, 2003, 5, 506-506.
4. Desiraju G. R.: Crystal and co-crystal, *Crystal Engineering Communications*, 2003, 5, 466-467.

5. Bond A. D.: What is a co-crystal? *Crystal Engineering Communications*, 2007, 9, 833-834.
6. Aakeröy C. B., Salmon D. J.: Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility, *Crystal Engineering Communications*, 2005, 7, 439-448.
7. Qiao N., Schlindwein W., Malek N., Davis A., Trappitt G.: Pharmaceutical cocrystals: an overview, *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 419, 1-11.
8. Dario Broga F. G.: Making Crystal by Design, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, Weinheim*, 2006.
9. Yadav A. V., Shete A. S., Dabke A. P., Kulkarni P. V., Sakhare S. S.: Co-crystals: A novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, 71, 370-359.
10. Ling A. R., Baker J. L.: XCVI.—Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone, *Journal of the Chemical Society*, 1893, 63, 1314-1327.
11. Chadwick K., Davey R., Cross W.: How does grinding produce co-crystals? Insights from the case of benzophenone and diphenylamine, *Crystal Engineering Communications*, 2007, 9, 732-734.
12. Karki S., Friščić T., Jones W., Motherwell W. D. S.: Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding, *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4, 347-354.
13. Lien Nguyen K., Friščić T., Day G. M., Gladden L. F., Jones W.: Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation, *Nature Materials*, 2007, 6, 206-209.
14. Rastogi R., Bassi P.S., Chadha S.: Mechanism of the reaction between hydrocarbons and picric acid in the solid state, *Journal of Physical Chemistry*, 1963, 67, 2569-2573.
15. Shan N., Toda F., Jones W.: Mechanochemistry and cocrystal formation: effect of solvent on reaction kinetics, *Chem. Commun. (Camb.)*, 2002, 20, 2372-2373.
16. Jayasankar A., Samwangthanaroj A., Shao Z. J., Rodriguez-Hornedo N.: Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase, *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 2381-2392.
17. Friščić T., Jones W.: Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding, *Crystal Growth and Design*, 2009, 1621-1637.
18. Seefeldt K., Miller J., Alvarez-Nunez F., Rodriguez-Hornedo N.: Crystallization pathways and kinetics of carbamazepine-nicotinamide cocrystals from the amorphous state by in situ thermomicroscopy, spectroscopy, and calorimetry studies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96, 1147-1158.
19. Shan N., Toda F., Jones W.: Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics, *Chemical Communications*, 2002(20), 2372-2373.
20. Friščić T., Childs S. L., Rizvi S. A. A., Jones W.: The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome, *Crystal Engineering Communications*, 2009, 11, 418-426.
21. Blagden N., Berry D. J., Parkin A., Javed H., Ibrahim A., Gavan P. T., De Matos L. L., Seaton C. C.: Current directions in co-crystal growth, *New Journal of Chemistry*, 2008, 32(10), 1659-1672.
22. Dhumal R. S., Biradar S. V., Paradkar A. R., York P.: Ultrasound assisted engineering of lactose crystals, *Pharmaceutical Research*, 2008, 25, 2835-2844.
23. Lipinski C.A.: Solubility in water and DMSO: Issues and potential solutions, *AAPS Press, Arlington, USA*, 2004.
24. Takagi T., Ramachandran C., Bermeio M., Yamashita S., Yu L. X., Amidon G. L.: A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan, *Molecular Pharmaceutics*, 2006, 3, 631-643.
25. Good D. J., Rodríguez-Hornedo N.: Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals, *Crystal Growth and Design*, 2009, 9, 2252-2264.
26. Rasenack N., Hartenhauer H., Muller B. W.: Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 254, 137-145.
27. Li Z. J., Abramow Y., Bordner J., Leonard J., Medek A., Trask A. V.: Solid-state acid-base interactions in complexes of heterocyclic bases with dicarboxylic acids: Crystallography, hydrogen bond analysis, and 15N NMR spectroscopy, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128, 8199-8210.
28. Hong J. Y., Kim J. K., Song Y. K., Park J. S., Kim C. K.: A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption, *Journal of Controlled Release*, 2006, 110, 332-338.
29. Umeda Y., Fukami T., Furuishi T., Suzuki T., Tanjoh K., Tomono K.: Characterization of multicomponent crystal formed between indomethacin and lidocaine, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2009, 35, 843-851.
30. Schultheiss N., Newman A.: Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties, *Crystal Growth and Design*, 2009, 9, 2950-2967.
31. Aakeröy C. B., Fasulo M. E., Desper J.: Cocrystal or salt: does it really matter? *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4, 317-322.
32. McNamara D. P., Childs S. L., Giordani J., Iarriccio A., Cassidy J., Shet M. S., Mannion R., O'Donnell E., Park A.: Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API, *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 1888-1897.