

# Teoretske metode za racionalan odabir tvari za sintezu kokristala lijekova

---

Jurić, Ivona

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:001133>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Ivona Jurić

Teoretske metode za racionalan odabir tvari za sintezu kokristala lijekova  
(Theoretical methods for the rational selection of coformers to form drug co-  
crystals)

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji

Osijek, 2021.

## SAŽETAK

Kada je riječ o farmaceutskoj industriji, posljednjih nekoliko godina se kokristalima pridaje sve veća pažnja. Riječ je o višekomponentnim supramolekularnim oblicima koji se sastoje od nenabijene aktivne farmaceutske tvari i koformera, koji mogu biti povezani vodikovom vezom, halogenom vezom, Londonovom silom i dr. Glavna svrha proučavanja i pripreme kokristala je poboljšanje fizikalno – kemijskih svojstava kao što su topljivost, stabilnost, brzina otapanja i higroskopnost, ali bez kovalentne modifikacije lijeka. Jedna od ključnih koraka u stvaranju kokristala je odabir koformera. Kako bi se olakšalo stvaranje farmaceutskog kokristala postoje teoretske metode koje olakšavaju odabir koformera, a to su: COSMO – RS, MEPS, usporedba energije kristalne rešetke, Hirshfeldova površinska analiza, Hansenov parametar topljivosti i pKa. Upravo će u ovom radu biti riječ o teoretskim metodama za racionalan odabir tvari za sintezu farmaceutskog kokristala.

Ključne riječi: kokristal, COSMO – RS, MEPS, usporedba energije kristalne rešetke, Hirshfeldova površinska analiza, Hansenov parametar topljivosti, pKa

## ABSTRACT

When it comes to the pharmaceutical industry, great attention has been paid to co-crystals in recent years. These are multicomponent supramolecular forms consisting of an uncharged active pharmaceutical substance and coformers, which can be connected by a hydrogen bond, halogen bond, London force, etc. The main purpose of studying co-crystals is to improve physicochemical properties such as solubility, stability, dissolution rate and hygroscopicity, but without a covalent drug modification. One of the most complicated steps in creating a co-crystal is choosing a coformer. In order to facilitate the formation of a pharmaceutical co-crystal, there are theoretical methods that facilitate the selection of coformers, namely: COSMO - RS, MEPS, crystal lattice energy comparison, Hirshfeld surface analysis, Hansen solubility parameter and pKa. This paper will discuss the theoretical methods for the rational selection of substances for the synthesis of pharmaceutical co-crystals.

Key words: co-crystal, COSMO – RS, MEPS, crystal lattice energy comparison, Hirshfeld surface analysis, Hansen solubility parameter, pKa

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Kristalni oblici farmaceutski aktivnih tvari .....	2
2.1. Jednokomponentni i višekomponentni kristalni oblici .....	2
3. Kokristali .....	3
3.1. Definicija kokristala.....	3
3.2. Klasifikacija kokristala .....	3
3.2.1. Molekulski kokristali.....	3
3.2.2. Ionski kokristali.....	3
3.3. Supramolekularni sintoni .....	4
4. Nastanak lijekova .....	5
5. Teoretske metode za predviđanje strukture i / ili vjerojatnosti nastajanja kokristala i izbor koformera .....	7
a. COSMO – RS.....	7
b. MEPS .....	7
c. Usporedba energije kristalne rešetke .....	8
d. Hirshfeldova površinska analiza .....	9
e. Hansenov parametar topljivosti .....	9
f. pKa .....	11
6. Zaključak .....	13
7. Literatura .....	14

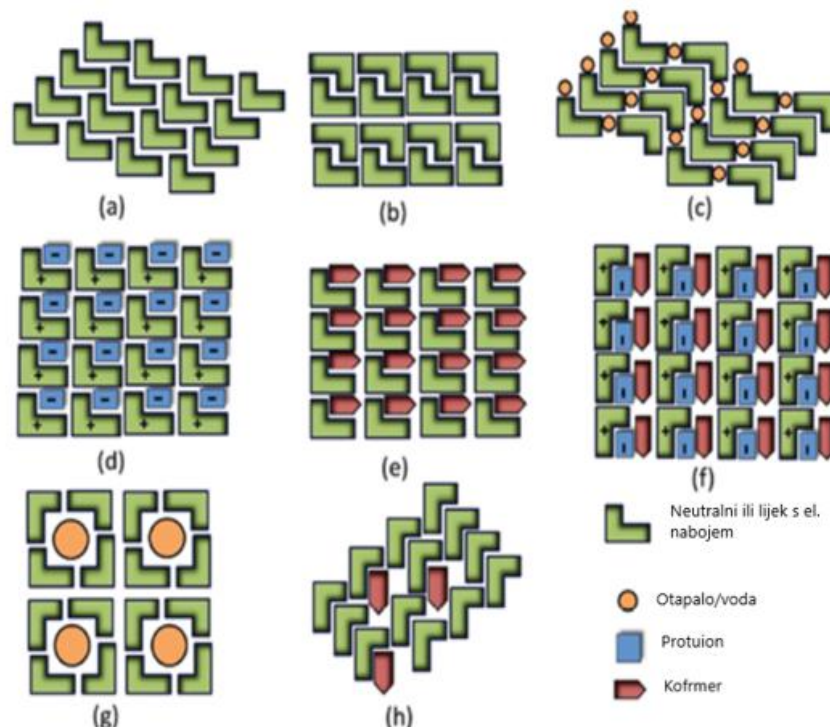
## 1. Uvod

Kokristali su kristalni jednofazni materijali sastavljeni od dvaju ili više različitih molekularnih i / ili ionskih spojeva. Po svojoj naravi, ionski spoj je neutralan i kao takav sudjeluje u stvaranju kokristala. Poboljšavanjem fizikalno – kemijskih svojstava, poboljšavaju stabilnost i topljivost lijekova. Upravo to poboljšanje kvalitete i trajnosti lijekova je razlog zašto su se farmaceutski kokristali počeli istraživati. Svaki farmaceutski kokristal mora imati aktivnu farmaceutsku tvar, koja je karakteristična za svaki lijek. Uglavnom su to točno određene organske molekule koje djeluju na za njih specifično mjesto. Dolazi do interakcija s molekulama živčanog, limfnog, imunološkog, probavnog ili dišnog sustava. Moguće su i interakcije s molekulama krvi ili tkiva kao što su kosti i koža. Postoje molekularni kokristali koji se sastoje od neutralnih komponenti povezanih vodikovom vezom, te ionski kokristali kod kojih je jedan od koformera sol. U procesu razvoja farmaceutskih kokristala najteže je napraviti odabir koformera. Put od jednostavnih kemijskih spojeva do koformera provodi se u devet koraka, a metode koje su ključne za samu mogućnost sinteze kokristala su: COSMO – RS, MEPS, usporedba energije kristalne rešetke, Hirshfeldova površinska analiza, Hansenov parametar topljivosti i pKa. COSMO – RS je metoda u kojoj tekućina oponaša kokristalno čvrsto stanje, a koristi se za određivanje termodinamičkih svojstava. MEPS, metoda za računanje elektrostatskih potencijalnih površina plinske faze. Isto tako uzima u obzir i Gibbsovu energiju. Nadalje, usporedbom energije kristalne rešetke ovisno o termodinamičkim svojstvima, pretpostavlja se mogućnost koformera u tri faze. U sljedećoj teorijskoj metodi, Hirshfeldovoj površinskoj analizi proučava se prostor koji molekula zauzima u kristalnoj rešetci. Također, ova metoda uzima u obzir i susjedne molekule i na taj način daje uvid u intermolekularne interakcije. Kod Hansenovog parametra topljivosti proučavaju se tri parametra, raspršenje, polarnost i mogućnost stvaranja vodikovih veza. Posljednja metoda za odabir koformera je pKa vrijednost u kojoj se proučava prijenos protona prilikom kojeg nastaje ili koformer ili sol.

## 2. Kristalni oblici farmaceutski aktivnih tvari

### 2.1. Jednokomponentni i višekomponentni kristalni oblici

Kristalni oblici farmaceutski aktivnih tvari dijele se na jednokomponentne i višekomponentne kristalne oblike. Jednokomponentni kristalni oblici imaju ograničenu mogućnost moduliranja fizikalno – kemijskih svojstava jer su ograničeni na polimorfe koji pokazuju suptilne promjene na fizikalno – kemijska svojstva [7]. S druge strane, višekomponentni kristalni oblici mogu biti stehiometrijski ili nestehiometrijski. Mogu obuhvaćati hidrate koji su nemeza kristalnom inženjeringu, solvate, soli, kombinirane kristale, inkluzijske spojeve i kokristale [8]. Hidrati zbog svoje promjenjive stehiometrije i niske toplinske stabilnosti mogu imati problema s fizikalnom stabilnošću [9], solvati su pak nestabilni pri visokim temperaturama i vlažnosti te zbog toga imaju problema s fizikalnom stabilnošću [10]. Soli imaju sposobnost poboljšanja fizikalno – kemijskih svojstava, ali primarni nedostatak im je ograničenost na aktivne farmaceutske tvari koje sadrže ionizirajuće oblike [11]. Kombinirani kristali zbog varijable stehiometrija mogu omogućiti kontinuum fizikalno – kemijskih svojstava, uglavnom nisu podložni dizajniranju, a i ponovljivost faza im je komplicirana [12].



**Slika 1.** Prikaz mogućih struktura aktivnih farmaceutskih tvari: a) i b) polimorfi, c) solvati i hidrati, d) sol, e) molekularni kokristali, f) ionski kokristali, g) nestehiometrijski inkluzijski spojevi, h) miješani kristali.

## 3. Kokristali

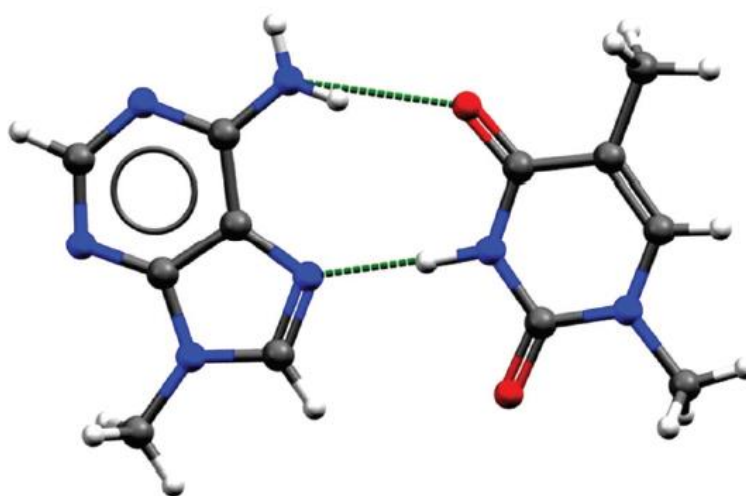
### 3.1. Definicija kokristala

Kokristali su krutine, jednofazni materijali dvaju ili više različitih molekularnih i / ili ionskih spojeva [1]. Općenito gledano, u stehiometrijskom odnosu nisu niti solvati, niti jednostavne soli. Kemija farmaceutskih kokristala razvija se u svrhu poboljšanja fizikalno – kemijskih svojstava poput topljivosti, stabilnosti, brzine otapanja i higroskopnosti, bez kovalentne modifikacije molekule lijeka. Glavni cilj im je poboljšanje stabilnosti i topljivosti lijeka [2].

### 3.2. Klasifikacija kokristala

#### 3.2.1. Molekulski kokristali

Molekulski kokristali (primjer prikazan na Slici 2.) imaju neutralne komponente u stehiometrijskom odnosu, vezani su vodikovim vezama. Većina kokristala pripada molekulskim kokristalima [3].

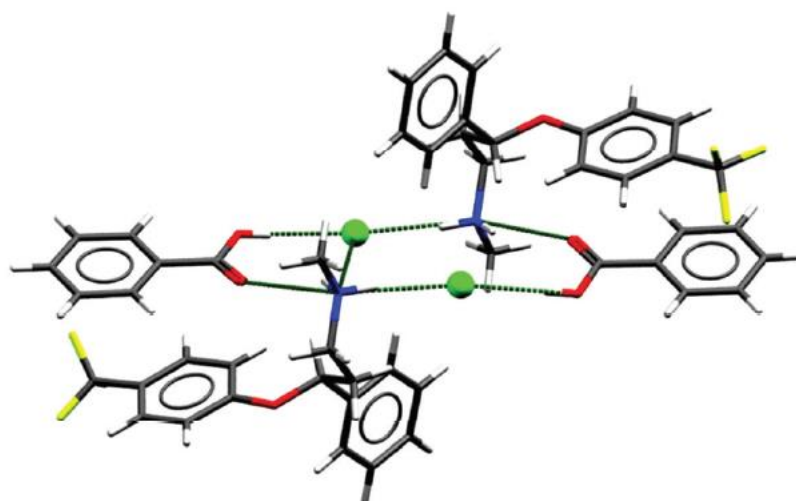


**Slika 2.** Primjer molekulskog kokristala (9 – metiladenin i 1 – metiladenin povezani N – H – O I N – H – N vodikovim vezama) [2].

#### 3.2.2. Ionski kokristali

Ionski kokristali sadrže najmanje jedan koformer koji je sol [3]. Pojedini ionski kokristali se mogu klacificirati kao koordinacijski polimeri. Veliku skupinu ionskih kokristala čine kisele soli kao npr. karboksilna kiselina i karboksilatna sol [4]. Također, postoje i konjugirano kiselo – bazni kokristali koje čine ion i njemu odgovarajući neutralna komponenta. Na Slici 3. prikazan je primjer ionskog kokristala.

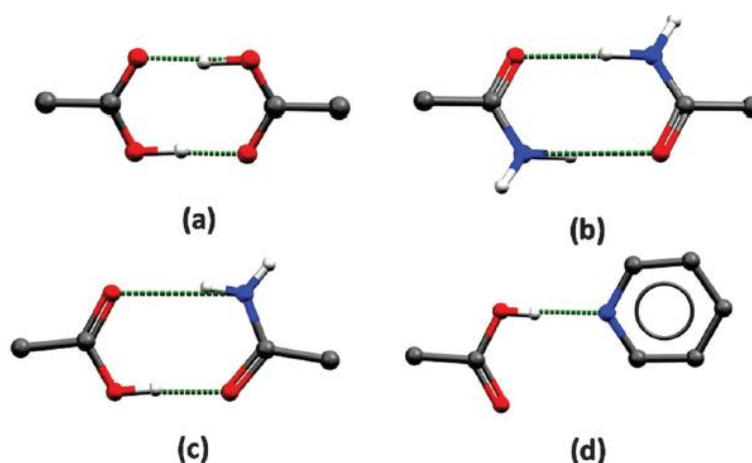




**Slika 3.** Primjer ionskog kokristala (-sklop se održava vodikovom vezom u molekuli fluoksetin hidroklorid benzojeve kiseline) [3].

### 3.3. Supramolekularni sintoni

Važno je spomenuti i supramolekularne sintone koji se dijele na homosintone i heterosintone (Slika 4.). Supramolekularni homosintoni između istih komplementarnih funkcionalnih skupina, kao što su npr. dimeri karboksilne kiseline, a supramolekularni heterosintoni između različitih, ali komplementarnih funkcionalnih skupina [5]. Važni su za dizajn kokristala, mogu biti okosnica nastanka kokristala, ako su funkcionalne skupine heterosintona u različitim koformerima. Mogući sintoni su: amidi karboksilnih kiselina, aromatske karboksilne kiseline (dušik u aromatskom prstenu), alkohol amini (alkohol aromatični dušik) [6].



**Slika 4.** Primjeri supramolekularnih homosintona: (a) homosinton karboksilne kiseline i (b) amidni homosinton, te heterosintona: (c) heterosinton karboksilne kiseline i amida i (d) heterosinton karboksilne kiseline i piridina [4].

## 4. Nastanak lijekova

Lijekovi se stvaraju iz konvergencije sintetske kemije, znanosti o materijalima i inženjeringu, zajedno s farmakološkom i kliničkom procjenom [13]. Nastanak lijeka ima tri faze, a to su: faza molekule, faza materijali i faza lijekovi. Faza molekule uključuje medicinsku kemiju za otkriće novih kemijskih entiteta s farmakološkim i biološkim pregledom aktivnosti. Faza materijali, odnosno preformulacijska faza bavi se otkrićem ljevkovite tvari, najčešće krutine koja je pogodna za korištenje u dobivanju lijeka. Posljednja faza, faza lijekovi, još se naziva i formulacijska faza kombinira aktivni farmaceutski sastojak s neaktivnim sastojkom, pomoćnom tvari. Da bi nastao farmaceutski kokristal bitno je da pomoćna tvar s kojom se miješa aktivni farmaceutski sastojak, farmaceutski prihvatljiv [14]. Margaret C. Etter, američka kemičarka, odredila je empirijska pravila za određivanje sklonosti vodikovoj vezi, obzirom na kombinacije donor – akceptor. Tako će se najbolji proton donora vezati vodikovom vezom s najboljim protonom. Pravila se koriste naprimjer kod šesteročlanih prstenastih molekula koje imaju više funkcionalnih skupina s mogućnosti stvaranja vodikovih veza [15]. Prema pKa karboksilne kiseline su bolji donor vodikove veze od fenola, međutim, to ne mora biti slučaj kod kokristala. Za oblikovanje kokristala i statističku analizu sklonosti nastanka vodikove veze između lijeka i koformera koriste se elektrostatski potencijal molekularne površine i teorijski izračunata funkcionalnost gustoće (DFT). Kada se usporede karboksilne kiseline, fenoli i bazični dušikovi atomi zaključuje se da fenolna OH – skupina preferira karboksilnu kiselinu, tj. njen – COOH dio, a karboksilna kiselina stvara heterosintone s drugim najbazičnijim dušikovim atomom. Ionski kokristali su se pak koristili za istraživanja sklonosti interakcije kloridnih aniona s karboksilnim kiselinama i fenolima i rezultati su pokazali da je bolja interakcija fenola i kloridnog aniona, nego karboksilne kiseline i kloridnog aniona. Proces dobivanja farmaceutskog kokristala svodi se na devet koraka, a to su: dizajn i odabir koformera, otkriće, osobine, svojstva, farmako – kinetika, formulacija, obrada, odobrenje i nastanak samog kokristala. U prvom koraku kao metode u istraživanju koriste se: Fabianov pristup, COSMOS, kalkulacije energije kristalne rešetke, supramolekularni sintoni i molekulski kokristalni potencijal i virtualno provjeravanje kokristala. U drugom koraku, u otkriću, se koriste usitnjavanja uz polimere, kokristalizacija otopine uz pomoć ultrazvuka, superkritični fluid, snimak visoke propusnosti i mikrofluidni pristup. Nadalje, upotrebljavaju se tehnike karakteristične za krutine: PXRD, DSC i ssNMR, te spektroskopske metode: FTIR, NEXAFS, XPS. Prilikom određivanja svojstava pažnja se posvećuje topljivosti, stabilnosti na vlažnosti i temperaturi i

određuje se točka tališta. Kod pregleda farmako – kinetike provjerava se biodostupnost i PK parametri kao što su: AUC,  $c_{\max}$  i  $T_{\max}$ . Kod formulacije se gleda kompatibilnost pomoćnih tvari te stabilnost tijekom obrade. U sedmom koraku, u obradi se vrši vruća / hladna kristalizacija, anti – solvent kristalizacija, dvostruka ekstruzija i rezonantno akustično miješanje. U zadnjem koraku, prije nastanka farmaceutskog kokristala potrebno je odobrenje istog koje se postiže pomoću FDA i EMA smjernica [3].

## 5. Teoretske metode za predviđanje strukture i / ili vjerojatnosti nastajanja kokristala i izbor koformera

Prilikom kokristalizacije lijekova koriste se metode koje ubrzavaju sam proces nastanka lijeka. Bazirane su na matematičkim izračunima i na taj način, izračunima kompatibilnosti, pomažu kemičarima u sintezi modificiranih farmaceutskih kokristala. Neke od njih su: COSMO – RS, MEPS, Usporedba energije kristalne rešetke, Hirshfeldova površinska analiza, Hansenov parametar topljivosti i pKa.

### a. COSMO – RS

COSMO – RS je metoda koja pretpostavlja termodinamička svojstva ravnoteže tekućina. Temeljena je na statističkoj fizici molekularnih površinskih segmenata. Kod ove metode jako hladna tekućina oponaša kokristalno čvrsto stanje. Energije interakcije polarne i vodikove veze određuju se obzirom na površinske gustoće naboja. Te gustoće naboja proizlaze iz izračuna kvantno kemijske solvatacije solvata. Ovom metodom moguće je izračunati jako rashlađenu tekuću smjesu komponenata kokristalizacije i na tako dobiti višak entalpije stehiometrijskih  $m : n$  smjesa nastalih od čistih komponenata A i B što prikazuju jednadžbe na slici 5. Ako je  $H_{ex}$  u višku, riječ je o čistoj vodikovoj vezi, a ako je  $H_{ex}$  manji od 0 dolazi do burne reakcije u otopini te je u ovom slučaju preferirana entalpijska smjesa, a ne čista tekućina. COSMO – RS je metoda koja veliku primjenu nalazi u područjima fizikalne i medicinske kemije te u kristalnom inženjeringu zbog mogućnosti obrade smjesa na promjenjivim temperaturama i izračunu točnih energija otapanja [16].

$$H_{ex} = H_{AB} - X_m H_{\text{čisti A}} - X_n H_{\text{čisti B}}$$

$$X_m = \frac{m}{(m+n)} ; X_n = \frac{n}{(m+n)}$$

**Slika 5.** Entalpija ovisna o stehiometriji  $m : n$  smjesa iz čistih A i B komponenti [16].

### b. MEPS

MEPS je metoda slična COSMO – RS metodi. Razlika je u agregatnom stanju u kojem se radi s metodom. COSMO – RS radi s tekućinama, u tekućoj fazi dok MEPS radi samo u plinovitoj fazi [17]. Ova metoda u obzir uzima i slobodnu Gibbsovu energiju, a temelji se na računanju molekularne elektrostatske potencijalne površine plinske faze. I maksimum i minimum MEPS – a se prevodi u donora vodikove veze ( $\alpha$ ) i akceptora ( $\beta$ ) ili točke

interakcije na površini (SSIP). SSIP opisuju moguća mjesta intermolekularnih interakcija na površini molekule [18]. Formiranje kokristala pomoću ove metode procjenjuje se na osnovi razlika energije između kokristala i dva čista oblika, a način na koji se kokristali uparuju je sljedeći: najjači donor vodikove veze veže se s najjačim akceptorom vodikove veze. Važno je napomenuti da se pretpostavlja kako su vodikove veze na površini molekule slobodne i neovisne. Zanimaju se sterička ograničenja i efekti pakiranja. Kod MEPS – a se najprije radi optimizacija geometrije molekule aktivnog farmaceutskog sastojka i koformera pomoću DFT – a, zatim ab initio izračuni, određivanje  $MEP_{max}$  i  $MEP_{min}$ , prema formulama na slici 6. Zatim se računa razlika između energija uparivanja mjesta interakcije ( $\Delta E$ ), slika 7. [17].

$$\alpha = 0,0000162 MEP_{max}^2 + 0,00962 MEP_{max}$$

$$\beta = 0,000146 MEP_{min}^2 + 0,00930 MEP_{min}$$

**Slika 6.** Formule za određivanje  $MEP_{max}$  i  $MEP_{min}$  [17].

$$E = - \sum_{ij} \alpha_i \beta_j$$

$$\Delta E = E_{kokristala} - nE_{1(\text{čiste komp})} - mE_{2(\text{čiste komp.})}$$

**Slika 7.** Formula za računanje promjene slobodne energije [17].

### c. Usporedba energije kristalne rešetke

Usporedbom energije kristalne rešetke moguće je pretpostaviti potencijalne koformere, ovisno o termodinamičkim uvjetima. Faza kokristala je favorizirana u slučaju da je termodinamički stabilnija u odnosu na čisti spoj. Tada je energija kristalne rešetke viša od energije kristalne rešetke čistog spoja. Energija kristalne rešetke računa se pomoću anizotropne intermolekule atom – atom na onosi elektrostatskog oblaka izolirane molekule. Svaka molekula pokazuje konformacijsku fleksibilnost i najvjerojatnije postoji u različitim konformacijama [19]. Postoje tri faze pomoću kojih se određuje vjerojatnost nastanka kokristala pomoću ove metode, od kojih je prvi proizvesti velik broj konformacija i procijeniti njihovu stabilnost pomoću crystalPredictor – a koji snizuje energiju kristalne rešetke. U ovom koraku se procjenjuju i intermolekularne i intramolekularne energije. U drugom koraku, nakon određivanja najstabilnije konformacije, ponovno se snižava energija kristalne rešetke, ali samo te najstabilnije strukture. U posljednjem, trećem koraku se uz

pomoć DMAflex algoritma uključuju kompleksni kvantno – mehanički proračuni za izračunavanje intramolekularne energije i molekuskog naboja kako bi se poboljšala točnost energije kristalne rešetke. Na slici 8. prikazane su formule za izračunavanje energije kristalne rešetke ( $E_{kr}$ ) [20].

$$E_{kr} = U_{inter} + \Delta E_{intra}$$

$$E_{kr} = E_{kokristala} - (E_{koformer} + E_{partner})$$

**Slika 8.** Formule za računanje energije kristalne rešetke [20].

#### d. Hirshfeldova površinska analiza

Hirshfeldovom površinskom analizom nastoji se definirati prostor koji molekula zauzima u kristalnoj rešetki. Ovom analizom se raspodjeljuje elektronska gustoća kristala na molekulske fragmente i na taj način se oblikuje kriterij i težinska funkcija  $w(r)$  kako bi se opisala elektronska gustoća u točki  $r$ . Ta točka pripada određenoj molekuli u kristalnoj rešetki, a formule za računanje težinske funkcije prikazane su na Slici 9.. Hirshfeldova površinska analiza daje uvid i u intermolekularne interakcije jer uzima u obzir i susjedne molekule. Elektrostatski potencijal, koji može biti pozitivan ili negativan, i indeks loma i oblika omogućuju vizualizaciju akceptora i donora u intermolekularnim interakcijama kroz crvenu i plavu regiju. Plava regija, indeksa oblika većeg od 1 označava atom donora, a crvena regija, indeksa oblika manjeg od 1 označava atom akceptora. Površina koja ima malu zakrivljenosti ima  $\pi - \pi$  slaganja, a ona s velikom zakrivljenosti označava odsutnost  $\pi - \pi$  slaganja u kristal. Ova metoda svoju primjenu pronalazi u uspoređivanju i kvantificiranju intermolekularnih interakcija u polimorfima, kokristalima i solvatima [21].

$$w(r) = \frac{\rho_{promolecule}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} = \frac{\sum_{A \in molecule} \rho_A(r)}{\sum_{A \in crystal} \rho_A(r)} \simeq \frac{\rho_{molecule}(r)}{\rho_{crystal}(r)}$$

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$$

**Slika 9.** Formule za računanje Hirshfeldove površinske analize [21].

#### e. Hansenov parametar topljivosti

Kod Hansenovog parametra topljivosti ukupna kohezijska energija, u koju se ubrajaju van der Waalove sile, kovalentne veze, vodikove veze i ionske veze, može se podijeliti na tri parametra topljivosti: raspršenje, polarnost i mogućnost stvaranja vodikovih veza [25] i

[26]. Bit kohezijske energije je taj da se ona koristi za kidanje svih navedenih interakcija u molekuli kako bi se atomi ili molekule mogli odvojiti i pretvoriti iz krutine u tekućinu ili plin ili iz tekućine u plin. Kao indikator kokristalizacije korisna je činjenica koliko se dobro miješaju koformer i farmaceutski aktivna tvar. Dva spoja sličnih vrijednosti parametara topljivosti bi se trebala dobro miješati, a uvjet za miješanje je  $\Delta\delta < 7 \text{ MPa}^{0.5}$ . Formula kojom se računa Hansenov parametar topljivosti prikazana je na slici 10. [22], [23].

$$\delta = (CED)^{0.5} = \left(\frac{\Delta E_v}{V_m}\right)^{0.5} \text{ [(J/cm}^3\text{)}^{0.5} \text{ ]}$$

$$\delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{0.5}$$

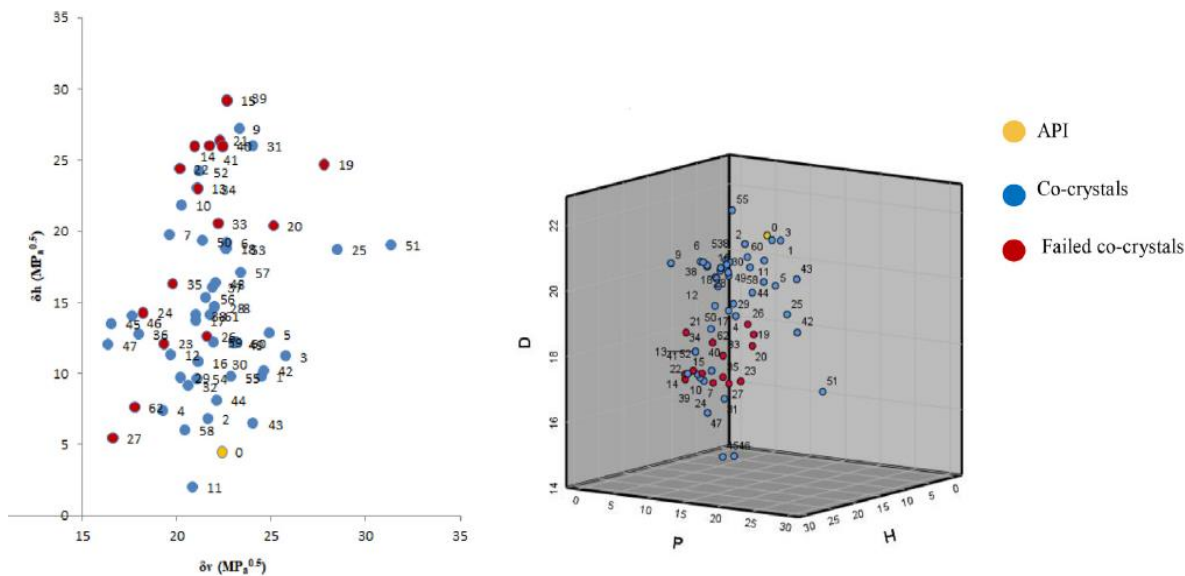
**Slika 10.** Formula za računanje Hansenovog parametra topljivosti (gornja), (CED – kohezijska gustoća energije,  $\Delta E_v$  – energija isparavanja, a  $V_m$  molarni volumen) i ukupnog Hansenovog parametra topljivosti (donja) [22].

Parcijalni parametri topljivosti se mogu matematički izračunati pomoću Van Krevelen–Hoftyzer – ove i Fedors – ove metode, prema izrazima prikazanim na slici 11. [27] i [28].

$$\delta_d = \frac{\sum_i F_{d_i}}{\sum_i V_i} \quad \delta_p = \frac{\left(\sum_i F_{p_i}^2\right)^{0.5}}{\sum_i V_i} \quad \delta_h = \left(\frac{\sum_i E_{h_i}}{\sum_i V_i}\right)^{0.5}$$

**Slika 11.** Izrazi za izračun parcijalnih parametara topljivosti [27] i [28].

Ako su rezultati Hansenovog parametra topljivosti u trodimenzionalnom prostoru slični za određeni tekući par, tada se oni podudaraju i jača im afinitet za nastanak kokristala [29]. Na slici 12. prikazan je trodimenzionalni prostor s rezultatima Hansenovog parametra topljivosti.



**Slika 12.** Trodimenzionalni prostor s rezultatima Hansenovog parametra topljivosti u molekuli karbamazepina. Žutom bojom označena je aktivna farmaceutska tvar, plavom kokristal i crvenom kokristal koji nije moguć [29].

#### f. pKa

Ka je konstanta disocijacije kiseline, a definira se kao kvantitativna jakost kiseline u otopini. Predstavlja konstantu ravnoteže disocijacije kiselo – baznih reakcija [30]. Na slici 13. prikazana je formula za računanje Ka vrijednosti koja prikazuje kako je konstanta ravnoteže jednaka kvocijentu umnoška koncentracija disociranih iona i koncentracije kiseline.



$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

**Slika 13.** Formula za računanje konstante disocijacije kiseline (HA – oznaka za općenitu kiselinu, A<sup>-</sup> - konjugirana baza, H<sup>+</sup> - vodikov ion (s H<sub>2</sub>O daje hidronijev ion H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)) [31].

U praksi se češće koristi logaritamska konstanta disocijacije, pKa koja je prikazana na slici 14.. Što je pKa veći, manji je stupanj disocijacije kiseline, tj. kiselina je slabija.



Slabim kiselinama smatraju se one kojima je pKa između -2 i 12, a jake kiseline su one koje imaju pKa manji od -2 [31].

$$pK_a = -\log_{10} K_a = \log_{10} \frac{[HA]}{[A^-][H^+]}$$

**Slika 14.** Formula za računanje pKa [31].

Najjednostavniji način određivanja mogućnosti nastanka kokristala je razlika pKa vrijednosti između komponenata (slika 15.). Dobivena razlika daje informacije o prijenosu protona koji zauzvrat služe kao dobar pokazatelj za stvaranje kokristala ili soli. Najčešće se ova tehnika koristi kao predmetoda. U slučaju da je  $\Delta pK_a$  veći od 2 doći će do stvaranja soli, a u slučaju da je  $\Delta pK_a$  manji od 0, očekuje se stvaranje kokristala [24].

$$\Delta pK_a = pK_a [\text{baze}] - pK_a [\text{kiseline}]$$

**Slika 15.** Izraz za računanje  $\Delta pK_a$  [24].

## 6. Zaključak

U novije vrijeme, farmaceutski kokristali su bitan pojam kada je u pitanju farmaceutska industrija. Glavna uloga im je modifikacija svojstava već postojećeg lijeka, u vidu topljivosti, stabilnosti, brzine otapanja i higroskopnosti. Svaki farmaceutski kokristal sastoji se od koformera i farmaceutski aktivne tvari. Kokristali se dijele na molekulske, neutralne i ionske kokristale kod kojih je barem jedan ionski koformer sol. Postoje dva kristalna oblika farmaceutski aktivnih tvari, a to su jednokomponentni i višekomponentni. Kod jednokomponentnih kristalnih oblika ograničena je modulacija fizikalno – kemijskih svojstava, a kod višekomponentnih su mogući stehiometrijski i nestehiometrijski oblici, koji pak mogu biti hidrati, solvati, kombinirani kristali, inkluzijski spojevi i kokristali. U procesu nastanka farmaceutskog kokristala jedan od težih koraka je odabir pravog koformera. Kako bi se olakšao pronalazak istog, koriste se metode bairane na matematičkim izračunima poput COSMO – RS – a, MEPS – a, usporedbe energije kristalne rešetke, Hirshfeldove površinske analize, Hansenovog parametra topljivosti i pKa.

## 7. Literatura

- [1] Aakeröy CB, Salmon DJ. 2005. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. *CrystEngComm* 7:439-448.
- [2] Schultheiss N, Newman A. 2009. Pharmaceutical co-crystals and their physicochemical properties. *Cryst Growth Des* 9:2950-2967.
- [3] Naga K. Duggirala et al., Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines
- [4] Gerhardt, *Annalen*, 1853, 87, 149.
- [5] R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman, L. A. Morales, B. Moulton, N. Rodriguez-Hornedo and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2003, 186.
- [6] Naga K. Duggirala, Miranda L. Perry, Örn Almarsson and Michael J. Zaworotko, *Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines*, 2016.
- [7] M. Pudipeddi and A. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.*, 2005, 94, 929.
- [8] 1971, 60, 1458; (b) H. Mimura, S. Kitamura, T. Kitagawa and S. Kohda, *Colloids Surf., B*, 2002, 26, 397.
- [9] H. D. Clarke, K. K. Arora, H. Bass, P. Kavuru, T. T. Ong, T. Pujari, L. Wojtas and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2010, 10, 2152.
- [10] (a) D. E. Braun, V. Kahlenberg, T. Gelbrich, J. Ludescher and U. J. Griesser, *CrystEngComm*, 2008, 10, 1617; (b) N. Zencirci, U. J. Griesser, T. Gelbrich, V. Kahlenberg, R. K. R. Jetti, D. C. Apperley and R. K. Harris, *J. Phys. Chem. B*, 2014, 118, 3267.
- [11] (a) S. M. Berge, L. D. Bighley and D. C. Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1; (b) P. H. Stahl and C. G. Wermuth, *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*, Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2002.
- [12] (a) A. I. Kitaigorodsky, *Mixed crystals*, Springer Science & Business Media, 2012; (b) M. Lusi, I. J. Vitorica-Yrezabal and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2015, 15, 4098.
- [13] Ö. Almarsson and E. B. Vadas, *Cryst. Growth Des.*, 2015, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01417.
- [14] Guidelines for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM149494.pdf>, 1987, accessed on september 10th, 2015.

- [15] M. C. Etter, J. C. MacDonald and J. Bernstein, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1990, 46, 256.
- [16] (a) Eckert F, Klamt A. 2010. *COSMOtherm*, Version C2.1, Release 01.11; *COSMOlogic GmbH & Co. KG*, Leverkusen, Germany. (b) Eckert F, Klamt A. 2002. Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach. *AIChE J* 48:369-385.
- [17] C.A. Hunter, Quantifying intermolecular interactions: guidelines for the molecular recognition toolbox, *Angew. Chem.* 43 (2004) 5310-24.
- [18] D. Musumeci, C.A. Hunter, R. Prohens, S. Scuderi, J.F. McCabe, Virtual cocrystal screening, *Chem. Sci.* 2 (2011) 883-90.
- [19] N. Issa, P.G. Karamertzanis, G.W. Welch, S.L. Price, Can the formation of pharmaceutical cocrystals be computationally predicted? I, Comparison of lattice energies, *Cryst. Growth Des.* 9 (2009) 442-53.
- [20] P.G. Karamertzanis, S.L. Price, Energy minimization of crystal structures containing flexible molecules, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 1184-99.
- [21] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19-32.
- [22] J.H. Hildebrand, R. Scott, *The Solubility of Nonelectrolytes*, 3rd ed. Dover, New York; 1964.
- [23] C.M. Hansen, The three-dimensional solubility parameter key to paint component affinities: solvents, plasticizers, polymers, and resins. II. Dyes, emulsifiers, mutual solubility and compatibility, and pigments. III. Independent calculation of the parameter components, *J. Paint Technol.* 39 (1967) 505–10.
- [24] A.J. Cruz – Cabeza, Acid–base crystalline complexes and the pKa rule, *CrystEngComm.* 14 (2012) 6362-5.
- [25] Hansen, C.M., 1967a. The three-dimensional solubility parameter-key to paint component affinities: solvents, plasticizers, polymers, and resins. II. Dyes, emulsifiers, mutual solubility and compatibility, and pigments. III. Independent calculation of the parameter components. *J. Paint Technol.* 39, 505–510.
- [26] Hansen, C., 2007. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA.
- [27] Fedors, R., 1974. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym. Eng. Sci.* 14, 147–154.
- [28] Van Krevelen, D.W., Hoftyzer, P., 1976. *Properties of Polymers. Their Estimation and Correlation with Chemical Structure*, 2nd ed. Elsevier Scientific Publ., Amsterdam.

- [29] Ala Salem, Szilard Pal, Sándor Nagy, Aleksandar Széchenyi, *Reliability of the Hansen Solubility Parametr as Co-Crystal formation prediction tool*, 2019.
- [30] Whitten, Kenneth W.; Gailey, Kenneth D.; Davis, Raymond E., *General Chemistry* (1992), 660.
- [31] Petrucci, Ralph H.; Harwood, William S.; Herring, F. Geoffrey, *General Chemistry* (2002), 667 – 668.