Kokryształizacja w matrycach polimerowych jako przykład ciągłej i skalowalnej metody otrzymywania kokryształów farmaceutycznych w skali przemysłowej

Anna Gołkowska¹, Aleksandra Dyba¹, Marta Kozakiewicz¹, Karol P. Nartowski¹

¹Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Karol Nartowski, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska; e-mail: karol.nartowski@umed.wroc.pl

Źródła finansowania

Projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu MOZART: „Polimorfizm w kokryształach przez eksperyment i teorię” 2020/01/Y/ST4/00101.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.03.06

Zaakceptowano: 2021.04.03

Opublikowano on-line: 2021.04.08

DOI

10.32383/farmpol/135532

ORCID

Anna Gołkowska (ORCID id: 0000-0003-4422-1246)

Aleksandra Dyba (ORCID id: 0000-0002-2731-0581)

Marta Kozakiewicz (ORCID id: 0000-0001-8822-126X)

Karol P. Nartowski (ORCID id: 0000-0003-1915-5195)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Matrix Assisted CocrySTALLIZATION as an example of continuous and scalable method of obtaining pharmaceutical cocrySTALLS on an industrial scale

CocrySTALLS can be defined as crystalline solids composed of at least two compounds in a stoichiometric ratio which interact nonionically. When one of the components is an active pharmaceutical ingredient (API) the term 'pharmaceutical cocrySTALL' could be applied. These are the subject of interest in academic and industrial research as they offer better control over physicochemical, mechanical and pharmacokinetic properties of API while its therapeutic activity remains intact. Commercial success of this approach can be confirmed by the number of marketed pharmaceutical cocrySTALL drug forms.

Despite the range of cocrySTALLIZATION methods introduced, it is challenging to propose a technique meeting industrial requirements such as scalability or continuousness of the process with respect to 'green chemistry' principles being reduction of solvents use. This paper covers the criteria of cocrySTALLIZATION method selection and presents techniques potentially applicable for large-scale synthesis of pharmaceutical cocrySTALLS such as Hot Melt Extrusion, Matrix Assisted CocrySTALLIZATION and spray congealing with advantages and limitations of those.

Within mechanochemical methods of obtaining cocrySTALLS, Matrix Assisted CocrySTALLIZATION (MAC) is a promising candidate for industrial-scale use as it is a continuous, one-step, solvent-free technique offering high control over process parameters (e.g. temperature, feed rate, screw speed, screw configuration, extruder type) in order to increase the efficiency of the synthesis and provide high quality product. The addition of polymer facilitates the extrusion and enables conducting the process at lower temperature to prevent degradation of thermolabile substances. Furthermore, cocrySTALLS embedded in polymeric matrix can exhibit the improvement of dissolution rate or compressibility. Additionally, the MAC can be coupled with Process Analytical Technology (PAT) tools to provide real-time data for manufacturing process monitoring and control of product quality.

Keywords: pharmaceutical cocrySTALLS, continuous methods, scalable methods, Hot Melt Extrusion, Matrix Assisted CocrySTALLIZATION, mechanochemistry.

© Farm Pol, 2021, 77(3): 123–133

Wstęp

Kokryształy farmaceutyczne to grupa materiałów umożliwiające modyfikację właściwości fizykochemicznych, m.in. rozpuszczalności, biodostępności, kompresowalności czy trwałości substancji farmaceutycznie czynnej (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), przy jednoczesnym zachowaniu jej działania terapeutycznego [1–4]. Definicja kokryształu ulegała zmianom na przestrzeni lat, natomiast obecnie uznaje się, że jest to struktura krystaliczna złożona z co najmniej dwóch molekuł, między którymi nie dochodzi do transferu protonu, co stanowi główną różnicę między kokryształem a solą. Związki tworzące dany układ łączą się w określonym stosunku stechiometrycznym przy udziale wiązań niejonowych takich jak: wiązania wodorowe, oddziaływania elektrostatyczne czy siły van der Waalsa [5].

Z reguły tylko jeden składnik kokryształu wykazuje aktywność biologiczną, podczas gdy drugi związek, tzw. koformer jest jej pozbawiony, a jego obecność ma powodować poprawę parametrów API. Znane są jednak przykłady kokryształów utworzonych z wykorzystaniem więcej niż jednego leku (ang. *Multidrug Cocrystal*, MDC) i pominięciem cząsteczki obojętnej w strukturze krystalicznej [6]. Jednocześnie koformer nie może być

rozpuszczalnikiem, ponieważ wskazywałoby to na utworzenie solwatu w miejsce kokryształu. Jednak otrzymany kokryształ może inkorporować w swoją strukturę cząsteczkę rozpuszczalnika, co powoduje powstanie solwatu kokryształu. Warto również zaznaczyć, że kokryształy mogą występować w postaci odmian polimorficznych, które charakteryzują się obecnością tych samych komponentów, w tym samym stosunku stechiometrycznym, ale innym ułożeniu przestrzennym w sieci krystalicznej. W rezultacie formy polimorficzne mogą różnić się między sobą właściwościami, tj.: rozpuszczalnością czy stabilnością [7]. Początkowo zjawisko to było obserwowane sporadycznie, obecnie przyjmuje się, że prawdopodobieństwo występowania kokryształów w formie odmian polimorficznych jest tak samo wysokie jak dla jednoskładnikowych związków krystalicznych [8].

Wybrane formy krystaliczne, w których może występować substancja farmaceutycznie czynna przedstawia **rycina 1**.

Niesłabnące zainteresowanie tą grupą materiałów, obserwowane szczególnie na przestrzeni ostatnich 20 lat, jest wynikiem szerokich możliwości wykorzystania ich w przebiegu prac nad postacią leku oraz zmian w regulacjach prawnych, które wpłynęły na uproszczenie procesu rejestracji produktów leczniczych zawierających kokryształy. Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w dokumencie wydanym w 2018 r. określa status kokryształów jako równy odmianom polimorficznym danej API [9]. Potencjalnie pozwala to na wykorzystanie regulacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które zostały już wcześniej zaakceptowane przez FDA dla wskazanej substancji, a co za tym idzie znacząco skrócić czas trwania procedury rejestracyjnej. Dodatkowo, kokryształy nie są już w świetle regulacji produktami pośrednimi, jak określała to poprzednia wersja dokumentu, więc mogą być objęte ochroną patentową.

Jednak przed środowiskiem akademickim i przemysłem farmaceutycznym stoi wiele wyzwań na drodze do powszechnego wykorzystania kokryształów jako remedium na ograniczoną stabilność API, jej słabą rozpuszczalność i związaną z nią niską biodostępność czy też problemy z tabletkowaniem substancji. Przede wszystkim metody projektowania prac badawczo-rozwojowych dla czystej API nie mogą być w pełni przeniesione na potrzeby stworzenia analogicznych procedur dla formulacji z udziałem kokryształów. Zasugerowano by prace planować z podziałem na osiem etapów [4], które przedstawia **rycina 2**. Znaczące różnice stanowią bowiem: konieczność wyboru koformera, który będzie w stanie utworzyć kokryształ z wybraną API i w pożądanym sposób

Rycina 1. Schematyczne przedstawienie form krystalicznych API: (A) i (B) odmiany polimorficzne kokryształu; (C) solwaty; (D) sole.

Figure 1. Schematic representation of API crystalline forms: (A) and (B) cocrystal polymorphs; (C) solvates; (D) salts.

zmodyfikować jej właściwości, znalezienie metody otrzymywania kokryształu o zadowalającej czystości, skrining w poszukiwaniu odmian polimorficznych kokryształu oraz określenie ich stabilności względnej w celu zapewnienia trwałości postaci leku. Dla zastosowań przemysłowych cały proces produkcyjny powinien być również łatwo skalowalny i neutralny dla środowiska, co stanowi cechy zaledwie kilku metod otrzymywania kokryształów.

Leki zawierające kokryształy

Za punkt przełomowy dla procesu rejestracji produktów leczniczych z substancją czynną w postaci kokryształu przyjmuje się 2011 r., kiedy to pojawiły się pierwsze regulacje FDA określające status kokryształów. Pierwszym produktem leczniczym zarejestrowanym jako kokryształ jest Entresto™, co miało miejsce w 2015 r. Jest to formuacja MDC złożona z walsartanu (antagonista receptorów angiotensyny II) i sakubitrylu (inhibitor neprylizyny), który nie jest dostępny w postaci leku prostego. Preparat jest stosowany w przewlekłej niewydolności serca, a z przeprowadzonych badań wynika, że biodostępność walsartanu po podaniu Entresto™ jest większa niż po podaniu produktu referencyjnego, zawierającego jedynie walsartan [10]. W wyniku rejestracji centralnej przeprowadzonej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) produkt leczniczy jest dostępny w Polsce.

Jako kolejne przykłady zastosowań kokryształów można wskazać leki hipoglikemizujące z grupy gliflozyn, które znajdują zastosowanie w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu II. Mechanizm działania API z tej grupy polega na blokowaniu kotransportera glukozy zależnego od jonów sodowych (SGLT-2), co zwiększa wydalanie glukozy z moczem i w konsekwencji zmniejsza jej poziom we krwi pacjentów. W 2017 r. FDA, a w 2018 r. również EMA, wydały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Steglatro® będącego kokryształem ertugliflozyny z kwasem L-pirolutaminowym (1:1). Ertugliflozyna to substancja lecznicza, która w postaci wolnej nie jest związkiem krystalicznym, a higroskopijnym ciałem amorficznym o niskiej temperaturze przejścia szklistego. Utworzenie jej soli nie było możliwe, ponieważ ertugliflozyna nie występuje w formie zjonizowanej w fizjologicznym pH, stąd decyzja o poddaniu substancji skriningowi w poszukiwaniu jej solwatów i kokryształów. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów zidentyfikowano dwa kokryształy substancji: z L – proliną i z kwasem L – pirolutaminowym, który to wykazywał pożądane właściwości fizykochemiczne i stał

Rycina 2. Etapy procesu badawczo-rozwojowego w przebiegu prac nad postacią leku zawierającą kokryształ [4].

Figure 2. Stages of drug form development process of pharmaceutical cocrystal [4].

się przedmiotem dalszych prac nad postacią leku z tą pochodną gliflozyny [11]. Wśród innych preparatów ertugliflozyny możemy wskazać również formuacje MDC łączące tę gliflozynę z lekami hipoglikemizującymi z innych grup farmakologicznych, tj.: Steglujan® zawierający kokryształ ertugliflozyny z sitagliptyną, czyli inhibitorem dipeptydylopeptydazy IV [12], oraz Segluromet® zawierający kokryształ ertugliflozyny z metforminą, czyli pochodną biguanidu [13]. Od 2014 r. w Japonii dostępny jest także preparat Suglat®, który jest kokryształem ipragliflozyny z L – proliną (1:1) [14].

Warto również wspomnieć, że na rynku wśród postaci leku z kokryształami były już dostępne wcześniej, jeszcze przed rokiem 2011, Cafcit®, Depakote® czy Lexapro®. Uważano jednak, że substancja lecznicza występuje w nich w postaci soli. Z czasem okazało się jednak, że związki te nie powstają w wyniku utworzenia wiązań jonowych i nie dochodzi w nich do transferu protonu, stąd określenie ich kokryształami jest bardziej poprawne i zgodne z obecnie obowiązującą nomenklaturą. Cafcit® to cytrynian kofeiny, zarejestrowany w leczeniu bezdechu u wcześniaków.

Tabela 1. Dostępne na rynku produkty lecznicze z kokryształami farmaceutycznymi.

Table 1. Commercially available drugs with pharmaceutical cocrystals.

Nazwa handlowa	Skład kokryształu	Rok rejestracji	Podmiot odpowiedzialny	Kod referencyjny w bazie CSD	Dostępność w Polsce
Cafcit®	kofeina, kwas cytrynowy uwodniony, cytrynian sodu	1999	Hikma Pharmaceuticals USA Inc	KIGKER	Tak: do sprowadzenia w imporcie docelowym
Depakote®	walproinianu sodu, kwas walproinowy	1983	AbbVie Inc	SITXID	Nie
Entresto™	(walsartan disodowy, sakubitryl monosodowy) 2,5 H ₂ O	2015	Novartis Europharm Limited	NAQLAU	Tak: dopuszczony do obrotu centralnie w UE
Lexapro®	szczawian escytalopramu, kwas szczawiowy	2002	H. Lundbeck A/S	SETVUJ	Tak: dopuszczony do obrotu
Steglatro®	ertugliflozyna, kwas L – piroglutaminowy	2017	Merck Sharp & Dohme B.V.	VAPMIK	Tak: dopuszczony do obrotu centralnie w UE
Steglujan®	ertugliflozyna, sitagliptyna	2018	Merck Sharp & Dohme B.V.		Tak: dopuszczony do obrotu centralnie w UE
Stegluromet®	ertugliflozyna, metformina	2018	Merck Sharp & Dohme B.V.		Tak: dopuszczony do obrotu centralnie w UE
Suglat®	ipragliflozyna, L – prolina	2014	Astellas Pharma and Kotobuki Pharmaceuticals		Nie

Depakote® to kokryształ walproinianu sodu z kwasem walproinowym, stosowany w leczeniu epilepsji, zespołów maniakałnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz w prewencji migrenowych bólów głowy. Lexapro® to połączenie szczawianu escytalopramu i kwasu szczawiowego, używany w stanach depresyjnych i zaburzeniach lękowych działający poprzez selektywną inhibicję wychwytu zwrotnego serotoniny [15].

Informacje o zarejestrowanych produktach leczniczych z kokryształami substancji farmaceutycznie czynnej przedstawiono w tabeli 1. Dane dotyczące dostępności leków w Polsce zaczerpnięto z Rejestru Produktów Leczniczych dostępnych na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Biobójczych RP (stan na 31 marca 2021).

Rycina 3 przedstawia wybrane struktury krystaliczne komórek asymetrycznych opisanych leków wygenerowane na podstawie struktur pobranych z bazy CSD (ang. *Cambridge Structural Database*).

W 2017 r. III fazę badań klinicznych ukończył kokryształ MDC tramadolu z celekoksybem (E-58425, którego skuteczność w łagodzeniu ostrego umiarkowanego i silnego bólu pooperacyjnego do 48 godzin po wykonaniu bunionektomii (leczenia palucha koślawego) była porównywana z preparatami prostymi tramadolu, celekoksybu i placebo [16]. Opublikowane wyniki wskazują na większą efektywność w uśmierzaniu bólu u pacjentów przyjmujących lek z kokryształem w porównaniu z preparatami prostymi i placebo. U badanych przyjmujących E-58425 można było także zaobserwować spadek częstości występowania działań niepożądanych, charakterystycznych dla leków opioidowych, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi preparat tramadolu, takich jak: zaparcia, suchość w jamie ustnej, mdłości czy bóle głowy.

Połączenie tramadolu i celekoksybu działa przeciwbólowo, wykorzystując cztery różne mechanizmy farmakologiczne: jako agonisty receptorów opioidowych typu μ , inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz inhibitora COX-2. Celekoksyb należy do klasy II BCS, co oznacza, że jest słabo rozpuszczalny w wodzie, a to ogranicza jego biodostępność. Dotychczasowe badania wykazały, że tabletki zawierające kokryształ E-58425 uwalniają celekoksyb szybciej niż preparaty z samym celekoksybem, co może zwiększać jego wchłanianie i przekładać się na większą skuteczność terapeutyczną. Z kolei tramadol jest lekiem z klasy I wg klasyfikacji BCS, więc określa się go jako dobrze rozpuszczalny i dobrze przenikający przez błony. W przypadku zastosowania tramadolu w formie kokryształu obserwuje się wydłużenie uwalniania leku z jego postaci w porównaniu z tabletkami z samym tramadolem [10]. W efekcie wykorzystania kokryształu, następuje obniżenie stężenia maksymalnego API, co może poprawiać bezpieczeństwo stosowania leku, również z powodu działania synergistycznego pozwalającego obniżyć dawki obu substancji leczniczych.

Pierwszą fazę badań klinicznych w 2016 r. ukończyła również substancja TAK-020, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, znajdujący potencjalne zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie wspomnianej API, podjęto próby znalezienia jej formy krystalicznej, która zapewni poprawę tego parametru. Niska stabilność utworzonych soli API zdecydowała jednak o wdrożeniu skринingu w poszukiwaniu kokryształów o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych, w wyniku którego wytypowano kokryształ TAK-020 w połączeniu z kwasem gentyzynowym

(TAK-020/GA) [17]. Celem badania klinicznego dla otrzymanego połączenia było określenie względnej biodostępności substancji ze stałych doustnych postaci leku, m.in. tabletek z kokryształem TAK-020/GA, w porównaniu z roztworem doustnego API, z zastosowaniem różnych schematów dawkowania. Wśród badanych postaci leku, tabletki z kokryształem wykazały największą poprawę biodostępności względnej API [17, 18].

W lutym 2021 r. zarejestrowano badanie kliniczne dla kokryształu soli lizynowej ketoprofenu z gabapentyną, mające na celu zbadać właściwości farmakokinetyczne kokryształu w porównaniu z preparatem soli lizynowej ketoprofenu [19]. Obecnie proces rekrutacji ochotników w badaniu jest zawieszony (stan na 31 marca 2021).

Wybór metody kokryszalizacji

Metody kokryszalizacji dzieli się przede wszystkim pod kątem zastosowania rozpuszczalnika (ang. *solvent-based methods*) lub jego pominięcia (ang. *solvent-free methods*) w rozważanej procedurze. Wybór metody uzależniony jest przede wszystkim od właściwości API i koformera, m.in. ich rozpuszczalności, stabilności, temperatury topnienia, temperatury rozkładu, higroskopijności czy podatności na tworzenie solwatów. Rodzaj wdrożonej procedury może wpływać na czystość produktu, rozmiar otrzymywanych cząstek substancji czy morfologię kryształów [5].

Techniki wykorzystujące rozpuszczalniki są powszechnie używane w warunkach laboratoryjnych, ponieważ aparatura potrzebna do przeprowadzenia eksperymentu jest z reguły mało złożona i łatwo dostępna. Jednocześnie metody te pozwalają na modyfikację wielu czynników, tj.: temperatury, ciśnienia, szybkości odparowywania rozpuszczalnika, szybkości ogrzewania i chłodzenia roztworu, rodzaju i ilości rozpuszczalnika czy możliwości zastosowania pojedynczego rozpuszczalnika lub ich mieszaniny, przekładających się bezpośrednio na uzyskany rezultat. To właśnie parametry dotyczące właściwości wykorzystywanych rozpuszczalników uważa się za kluczowe, ponieważ ich polarność, charakter kwasowo-zasadowy, protoczność czy gęstość mogą prowadzić do powstawania różnych faz krystalicznych. Metody te mają jednak znaczne ograniczenia. Głównym problemem spotykanym w procesie kokryszalizacji z roztworu jest występowanie różnic w rozpuszczalności API i koformera w wybranym rozpuszczalniku lub ich mieszaninie, która bezpośrednio przekłada się na krystalizację substratów w postaci kryształów API i/lub koformera jako odrębnych faz zamiast kokryształu. Dodatkowo, użycie rozpuszczalnika podczas kokryszalizacji może prowadzić

Rycina 3. Struktura krystaliczna komórki elementarnej (A) Depakote®, CSD ref.: SITXID, (B) Cafcit®, CSD ref.: KIGKER, (C) Lexapro®, CSD ref.: SETVUJ.

Figure 3. Unit cell of crystalline structure of (A) Depakote®, CSD ref.: SITXID, (B) Cafcit®, CSD ref.: KIGKER, (C) Lexapro®, CSD ref.: SETVUJ.

do utworzenia solwatów. Z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego występowanie czystej substancji lub kokryształu w postaci solwatu stanowi znaczące ograniczenie aplikacyjne, ze względu na ich niską trwałość, jak i możliwe

toksyczne działanie wykorzystywanych w procesie krystalizacji rozpuszczalników. Dodatkowo, podczas przetwarzania substancji może dochodzić do desolwatacji, co w konsekwencji prowadzi do zmiany właściwości fizykochemicznych API.

Należy również pamiętać, że procesy wykorzystujące rozpuszczalnik są trudno skalowalne dla potrzeb przemysłowych, co oznacza dostosowanie procesu do otrzymywania produktu liczonego w kilogramach lub tonach, podczas gdy w skali laboratoryjnej produkt może być liczony w miligramach lub gramach. Znany jest przypadek syntezy ciągłej kokryształu kwasu α -liponowego z nikotynamidem w krystalizatorze oscylacyjnym przebiegającej z wydajnością 350 gh^{-1} [20], ale stanowi on raczej wyjątek, w przebiegu którego nie udało się jednak wyeliminować dużych ilości rozpuszczalnika. W myśl zasad podejścia zwanego „Zieloną Chemią” pożądaną cechą wykorzystywanej metody jest możliwość ograniczenia lub wyeliminowania powstawania niebezpiecznych dla zdrowia i środowiska produktów ubocznych, z naciskiem na rozpuszczalniki pozostające po procesie [21]. W latach 80. XX w. profesor Roger Sheldon wprowadził parametr *E(nvironmental) Factor* (*E-factor*), który wyraża ilość strat wyprodukowanych w procesie, w które wliczane są m.in. reagenty, rozpuszczalniki, paliwo, na kilogram otrzymanego produktu. Dla przemysłu farmaceutycznego podaje się, że *E-factor* zawiera się między 25 a 100 kilogramów strat na kilogram produktu, co jest najwyższym wskaźnikiem spośród podanych dla różnych sektorów przemysłu [21]. Podobnych wskaźników jest więcej, ale wspomniany *E-factor* jest stosunkowo prosty do obliczenia i interpretacji, biorąc pod uwagę, że jeśli *E-factor* = 0, to oznacza, że proces jest neutralny dla środowiska. Dodatkowo, redukcja strat przekłada się także na korzyści ekonomiczne dla firmy wdrażającej takie rozwiązania.

Dla potrzeb produkcji przemysłowej oprócz skalowalności jako pożądaną cechy metody, wskazuje się również na ciągłość procesu. W procesie ciągłym wszystkie jego etapy przebiegają nieprzerwanie w określonym porządku, a surowce są dostarczane w sposób ciągły, podobnie następuje odbiór produktu [22]. Jej zaletami względem standardowej produkcji periodycznej (seryjnej) są: zapewnienie stałej jakości produktu, redukcja kosztów produkcyjnych, kontrola nad przebiegiem procesu w trakcie jego trwania i możliwość korygowania parametrów, skrócenie czasu otrzymywania produktu, efektywniejsze wykorzystanie reagentów, energii i dostępnej powierzchni oraz ograniczenie czasu wyłączenia sprzętu z użytku na potrzeby czyszczenia aparatury [20]. Dodatkowo, metody ciągłe są z reguły uważane za łatwiejsze do skalowania

niż inne techniki, ale etap projektowania procesu jest zwykle dłuższy niż dla technik periodycznych. Wśród ciągłych metod otrzymywania kokryształów wyróżnia się m.in. ekstruzję topliwą, liofilizację, suszenie rozpyłowe oraz chłodzenie rozpyłowe.

Proces wyboru odpowiedniej metody kokryszalizacji dla wybranego systemu powinien również uwzględniać, że dany kokryształ może nie być możliwy do otrzymania z wykorzystaniem wybranej techniki i zmiana techniki może okazać się konieczna dla otrzymania czystego fazowo produktu.

Ekstruzja topliwa

Ekstruzja topliwa (ang. *Hot Melt Extrusion*, HME) to metoda szeroko wykorzystywana w różnych sektorach przemysłu m.in. do produkcji tworzyw czy środków spożywczych. W przemyśle farmaceutycznym znajduje zastosowanie podczas otrzymywania granulatów, peletek, tabletek o modyfikowanym uwalnianiu czy amorficznych stałych rozproszeń. Urządzeniem wykorzystywanym w tej technice jest ekstruder (wytłaczarka) zbudowany z układu uplastyczniającego (cylindra z zamontowanym wewnątrz ślimakiem lub dwoma ślimakami i elementami zapewniającymi grzanie i chłodzenie cylindra), formującego (głowica), napędowego i sterującego. Ekstrudowane substancje umieszczane są w leju zsyppowym, skąd są przenoszone z zadaną szybkością do cylindra, gdzie pod wpływem ruchu ślimaków następuje ich mieszanie w temperaturze zapewniającej stopienie substratów, osiągane w wyniku działania płaszcza grzejącego. W zależności od wykorzystywanego urządzenia, płaszcz grzejny może być podzielony na strefy, co pozwala zadać temperaturę w każdej strefie z osobna. Na końcu cylindra zamontowana jest głowica z dyszą, która odpowiada za nadanie kształtu uplastycznionemu materiałowi. Schemat budowy wytłaczarki dwuślimakowej został przedstawiony na **rycynie 4**.

HME jest uznawane za jedną z metod mechanicznych, czyli opartych na reakcji chemicznej indukowanej przez bezpośrednią absorpcję energii mechanicznej, np. w wyniku tarcia powstającego pomiędzy ekstrudowanym materiałem, cylindrem i ślimakiem lub ślimakami.

Opisywana technika oferuje szerokie możliwości modyfikowania parametrów procesu, które bezpośrednio przekładają się na właściwości otrzymanego produktu. Wybrane parametry procesu, których modyfikacja wpływa na jakość produktu przedstawia **tabela 2**.

Za najważniejszy parametr decydujący o właściwościach ekstrudowanego produktu uznaje się wybór temperatury procesu, a za główne

Tabela 2. Wybrane parametry procesu HME wpływające na właściwości produktu na podstawie diagramu Ishikawy.

Table 2. Selection of HME process parameters affecting product characteristics based on Ishikawa diagram.

Parametry procesu	Elementy ekstrudera	Właściwości substratów
Temperatura	Rodzaj dyszy	Temperatura topnienia
Ciśnienie	Liczba i konfiguracja ślimaków	Temperatura rozkładu
Szybkość podawania reagentów do cylindra	Typ leja zsypowego	Właściwości donorowo-akceptorowe cząsteczek
Szybkość obracania ślimaka/ślimaków	Typ cylindra	Rodzaje tworzonych przez cząsteczki syntonów

ograniczenie technologii HME uważa się koniecznością stosowania wysokich temperatur dla zapewnienia czystości fazowej produktu. W badaniu przeprowadzonym przez Dhumala i wsp. [23] podjęto próby otrzymania metodą HME kokryształu ibuprofenu z nikotynamidem (1:1). Temperatury topnienia wyznaczone eksperymentalnie za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej dla ibuprofenu i nikotynamidu wynosiły odpowiednio 79°C i 128°C, a mieszanina fizyczna API i koformera tworzyła mieszaninę eutektyczną, która topiła się w temperaturze 74°C. W prowadzonych badaniach reagenty były ekstrudowane poniżej temperatury topnienia mieszaniny eutektycznej (70°C), a ocena otrzymanego ekstrudatu z wykorzystaniem proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej wykazała jedynie śladowe ilości kokryształu. Podniesienie temperatury procesu powyżej temperatury topnienia mieszaniny eutektycznej spowodowało wyraźną poprawę czystości produktu i większy udział kokryształu. Podobnie w przypadku kokryształów indometacyny z sacharyną, które procesowane w temperaturze 145°C były zanieczyszczone nieprzereagowanymi substratami. Z kolei podniesienie temperatury ekstruzji do 155°C, co jest punktem topnienia mieszaniny eutektycznej indometacyny i sacharyny, prowadziło do otrzymania czystych fazowo kokryształów

[24]. Wzrost temperatury powoduje zmniejszenie lepkości mieszaniny, a co za tym idzie tarcia, co przekłada się na lepszą mieszalność składników, a w konsekwencji na wyższą czystość otrzymanego kokryształu. Jednocześnie zbyt wysoka temperatura przetwarzania może powodować rozkład API lub koformera podczas przebywania mieszaniny w cylindrze. Z drugiej strony obniżenie temperatury procesu, by nie powodować rozkładu termowrażliwych związków, może prowadzić do problemów z ich mieszalnością wynikających z dużej lepkości mieszaniny, i w efekcie prowadzić do zanieczyszczeń gotowego produktu pozostałościami substancji wyjściowych.

Moradiya i wsp. [25] przeprowadzili badania, w których modelowym kokryształem była karbamazepina z kwasem trans-cynamonowym. Proces przetwarzania składowych przebiegał w temperaturze 135°C, przy szybkości 10 obrotów ślimaka/ów na minutę niezależnie od typu ekstrudera, co pozwoliło ocenić wpływ typu ekstrudera na jakość otrzymywanego produktu. Wyniki wskazują, że ekstruder dwuślimakowy (ang. *Twin Screw Extrusion*, TSE) jest potencjalnie bardziej efektywny w otrzymywaniu czystych fazowo kokryształów niż ekstruder jednoślimakowy (ang. *Single Screw Extrusion*, SSE) z powodu m.in. lepszego homogenizacji materiału.

Rycina 4. Schemat budowy wylączarki dwuślimakowej. Obecność polimeru i matrycy polimerowej dla kokryształu dotyczy metody MAC.
Figure 4. Extruder construction scheme. Polymer and polymeric matrix for cocrystal appear in MAC method.

W powyższych badaniach wskazywano również na istotność doboru prędkości obrotów ślimaków, która nie może być zbyt wysoka, by nie skracać czasu przebywania mieszaniny w ekstruderze, koniecznego dla uzyskania czystego fazowo produktu [25]. Dodatkowo ważna jest konfiguracja ślimaka, od której zależy stopień mieszania reagentów, a w konsekwencji i jakość otrzymywanych kokryształów. Konfiguracja jest opisywana przez średnicę ślimaka (D) i stosunek długości ślimaka do jego średnicy tzw. L/D [26].

Przykładem w pełni przeskalowanego i zoptymalizowanego procesu ekstruzji w połączeniu z narzędziami PAT była opisana przez Moradiya i wsp. technologia wytwarzania gotowej postaci leku z wydajnością 3000 kapsulek/h [24]. Produkt zawierający kokryształ modelowy stanowiący połączenie indometacyny z sacharyną, był przetwarzany w ekstruderze dwuślimakowym, a następnie mielony w celu redukcji rozmiaru cząstek, mieszany z substancjami pomocniczymi (laktoza, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka) i na końcu kapsułkowany. Gotowy produkt stanowiły kapsułki żelatynowe twarde o zawartości kokryształu odpowiadającej dawce 25 mg indometacyny. Badania przeprowadzone w czasie optymalizacji ekstruzji wykazały, że profil temperaturowy procesu przetwarzania, szybkość podawania mieszaniny i szybkość obrotów ślimaka stanowią trzy krytyczne parametry procesu (ang. *Critical Process Parameters*, CPP), które odpowiadają za zapewnienie wysokiej jakości otrzymywanych kokryształów, czyli CQA (ang. *Critical Quality Attributes*). Są to pojęcia stanowiące podstawę definicji technologii analizy procesu tzw. PAT (ang. *Process Analytical Technology*) [27], która zakłada, że określenie CPP jest dostosowane do wybranego do wytwarzania urządzenia, i pozwala zrozumieć prowadzony proces, a w jego trakcie również go monitorować i kontrolować. Dla wspomnianego procesu wytwarzania zostało to osiągnięte poprzez ocenę składowych przetwarzanej mieszaniny z wykorzystaniem sondy do spektroskopii w bliskiej podczerwieni w trybie in-line, instalowanej na końcu ekstrudera, oraz poprzez zastosowanie sondy określającej rozmiar cząstek umieszczonej poniżej młyna, tak by ocenić stopień rozdrobnienia substancji przed dodaniem substancji pomocniczych i kapsułkowaniem całości. Inne narzędzia PAT, które mogą służyć ocenie jakości produktu w procesie ciągłym w czasie rzeczywistym to m.in. spektroskopia UV/VIS, spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera czy spektroskopia Ramana [5]. Taka kontrola pozwala na wczesne reagowanie na zmiany jakości w czasie procesów ciągłych oraz daje możliwość poprawy m.in.

stopnia czystości czy wydajności procesu kokrysztalizacji.

Kokrysztalizacja w matrycach polimerowych

Modyfikacją ekstruzji topliwej jest kokrysztalizacja w matrycach polimerowych (ang. *Matrix Assisted CocrySTALLization*, MAC) prowadzona z wykorzystaniem ekstrudera. Do mieszaniny reakcyjnej dodawany jest wówczas polimer, który w czasie ekstruzji ulega stopieniu lub uplastycznieniu. Pozwala to obniżyć temperaturę procesu, ponieważ odpowiednio dobrany polimer może uplastyczyć się w niższej temperaturze niż odpowiednio temperatury topienia ekstrudowanych związków. Zmniejszenie temperatury ekstruzji redukuje natomiast ryzyko degradacji API lub koformera.

Zastosowany polimer odgrywa rolę katalizatora, ułatwia mieszanie oraz redukuje nadmierne tarcie, które może powstawać podczas procesowania czystych substancji. Otrzymany w ten sposób kokryształ jest zawieszony w matrycy, która może pełnić określoną funkcję w gotowej formulacji, np. modyfikować jego właściwości fizykochemiczne, mające znaczenie w procesie technologicznym, tj.: zsypywalność czy kompresowalność lub może modyfikować jego właściwości farmakokinetyczne, tj. uwalnianie substancji leczniczej. Polimer wykorzystywany w tej technice powinien wykazywać małą mieszalność z API i koformerem, niską temperaturę topnienia lub niską temperaturę przejścia szklistego i zestalać się szybko po opuszczeniu ekstrudera, po ustaniu działania podwyższonej temperatury [28].

Po raz pierwszy technika MAC została opisana przez Boksa i wsp [29]. Substancję, koformer i matrycę stanowiły wówczas odpowiednio karbamazepina, nikotynamid i Soluplus®, którego zawartość w mieszaninie poddanej ekstruzji wynosiła około 20% (w/w). Przeprowadzone badania jakościowe nie wykazały obecności nieprzereagowanych substratów w mieszaninie. Dla porównania otrzymywano kokryształ referencyjny poprzez odparowanie rozpuszczalnika i przygotowywano jego mieszaninę fizyczną z polimerem o analogicznej zawartości. Zestawienie wyników otrzymanych dla produktu MAC i mieszaniny fizycznej kokryształu z polimerem sugerują brak różnic jakościowych i ilościowych w składzie obu materiałów. Następnie przeprowadzono badania porównawcze dostępności farmaceutycznej API z kokryształu, mieszaniny fizycznej kokryształu z polimerem i produktu MAC, które wykazały, że największą szybkość uwalniania karbamazepiny uzyskano dla produktu MAC.

Kolejnym przykładem kokryształu farmaceutycznego otrzymanego techniką MAC jest połączenie aripiprazolu z kwasem adypinowym [30]. W tym celu ekstruzji poddano równomolową mieszaninę API i koformera z 5% dodatkiem Soluplus®. Procesowanie aripiprazolu z kwasem adypinowym prowadzono w temperaturze 125°C, a obecność polimeru pozwoliła obniżyć temperaturę procesu do 115°C z zachowaniem jakości otrzymywanych kokryształów. Dalsze obniżenie temperatury procesu i przeprowadzenie kokrysztalizacji w temperaturze 100°C oraz późniejsza analiza termiczna produktu wskazywały na obecność nieprzereagowanych substancji wyjściowych. Przeprowadzone dalej badania dostępności farmaceutycznej substancji miały na celu porównanie profili uwalniania kokryształów, czystego aripiprazolu i mieszaniny fizycznej aripiprazolu z 5% zawartością Soluplus®. Samo zmieszanie API z polimerem spowodowało wzrost szybkości uwalniania w porównaniu z profilem uwalniania czystej API (około 1,4-krotnie). Natomiast największą szybkość uwalniania uzyskiwano dla kokryształów otrzymywanych metodą MAC, ponieważ po dwóch godzinach badania stężenie uwolnionej substancji było siedmiokrotnie wyższe niż dla samej API, odpowiednio: 14,80 µg/mL i 2,10 µg/mL. Pod uwagę wzięto również kompresowalność otrzymanych mieszanin, a na podstawie wyników pomiarów gęstości bezwzględnej określono, że kokryształy wykazują lepszą kompresowalność niż sama substancja.

Na końcowe parametry produktu ekstruzji może mieć również wpływ stopień krystaliczności użytego polimeru. W badaniu przeprowadzonym przez Gajdę i wsp. [31] wykorzystano kwas flufenamowy (FFA) i nikotynamid (NA) tworzące kokryształy FFA:NA 1:1 oraz pięć różnych polimerów: Poloksamer P407 (PXM), kopolimer PEG-PVA, Soluplus®, PVPVA64 i HPMCAS. Przygotowano mieszaniny fizyczne API, koformera i wybranego polimeru, który stanowił w formulacji od 10 do 30% wagowych i poddano je ekstruzji. Dodatek semikrystalicznych polimerów (PXM i PEG-PVA) pozwolił na otrzymanie kokryształów zawieszonych w matrycach polimerowych niezależnie od zawartości polimeru w ekstrudowanej mieszaninie. Z kolei dodatek polimerów amorficznych, tj.: Soluplus®, PVPVA64 i HPMCAS prowadził do uzyskania częściowo krystalicznych materiałów lub amorficznych kompozytów, w zależności od zawartości polimeru i jego temperatury przejścia szklistego. Określono również profile uwalniania API z otrzymanych produktów MAC, co pozwoliło na stwierdzenie, że poprawa dostępności farmaceutycznej substancji z ekstrudatów w stosunku do kokryształu FFA:NA jest największa dla kokryształów zawieszonych w polimerach semikrystalicznych.

Dodatkowo, niezależnie od stopnia krystaliczności użytego polimeru, zaobserwowano znaczne obniżenie momentu obrotowego podczas procesowania mieszanin API, koformera i polimeru (nawet do 0,36 Nm) w porównaniu z ekstruzją mieszaniny fizycznej kwasu flufenamowego i nikotynamidu (10,68 Nm). W kwestii zawartości procentowej polimeru w przetwarzanej mieszaninie wykazano, że im większy jest jego udział, tym niższe wartości osiąga moment obrotowy w trakcie prowadzonego procesu. Z kolei minimalna zawartość polimeru powinna być wyznaczana w oparciu o maksymalny dopuszczalny moment obrotowy w wykorzystywanej wylączarce [29].

Poloksamer P407 (PXM) i Soluplus® (SOL) zostały również wykorzystane w badaniach Gajdy i wsp. z użyciem kokryształu teofiliny i nikotynamidu (TP:NA 1:1) [32]. Ponownie użycie semikrystalicznego polimeru (PXM) pozwoliło na otrzymanie kokryształu zawieszonego w matrycy polimerowej, a dodatek PXM spowodował wzrost efektywności kokrysztalizacji przy stosunkowo niskiej temperaturze ekstruzji (70°C). Dodatek amorficznego Soluplus® prowadził do powstania kokryształów zawieszonych w amorficznej matrycy lub częściowo amorficznych kompozytów TP:NA/SOL, a proces ekstruzji z tym polimerem nie był możliwy do przeprowadzenia w temperaturze poniżej 120°C z powodu blokady ekstrudera. Co więcej, produkty zawierające PXM przechowywane w warunkach 25% i 60% wilgotności względnej, pozostały stabilne przez 12 miesięcy od ich otrzymania, podczas gdy w kompozytach z Soluplus® obserwowano wzrost zawartości kokryształu w otrzymanych mieszaninach.

Li i wsp. zbadali wpływ dwóch amorficznych polimerów: Eudragitu EPO i Soluplus®, które stanowiły 10% ekstrudowanych mieszanin, na kokrysztalizację ibuprofenu z izonikotynamidem w roli koformera [33]. Dyfraktogramy otrzymanych ekstrudatów wskazywały na obecność izonikotynamidu w postaci krystalicznej, bez śladów krystalicznego ibuprofenu lub kokryształu ibuprofenu z izonikotynamidem, świadczące o przejściu API w stan amorficzny podczas przetwarzania. Autorzy tłumaczyli to zjawisko wysoką lepkością stopionego polimeru, co ograniczyło kontakt pomiędzy API i koformerem, i w konsekwencji uniemożliwiło kokrysztalizację.

Chaballenge i wsp. [34] poddali optymalizacji otrzymywanie kokryształu karbamazepiny z kwasem salicylowym z wykorzystaniem procesu MAC. W przebiegu badania przeprowadzono 54 eksperymenty, które prowadziły do otrzymania kokryształu zawieszonego w polietylenoglikolu. Następnie produkty scharakteryzowano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej, skaningowej

kalorymetrii różnicowej i spektroskopii w bliskiej podczerwieni. W oparciu o zebrane dane wykonano analizę wpływu temperatury prowadzenia ekstruzji, szybkości obrotów ślimaka i jego konfiguracji oraz zawartości polimeru w procesowanej mieszaninie na stopień konwersji API i koformera do kokryształu. W tym celu wykorzystano oprogramowanie do uczenia maszynowego, co następnie pozwoliło na opracowanie drzew decyzyjnych, które mogą służyć jako narzędzie wspomagające dobór parametrów procesu.

Inne metody ciągle

Wśród ciągłych i skalowalnych metod otrzymywania kokryształów, które potencjalnie mogą znaleźć zastosowanie w ich produkcji na skalę przemysłową, oprócz ekstruzji topliwej możemy wskazać m.in. suszenie rozpyłowe [35, 36], liofilizację [37] czy homogenizację wysokociśnieniową [38], ale są to metody rozpuszczalnikowe, więc mogą mieć ograniczone zastosowanie z powodów środowiskowych. Nowatorskim podejściem eliminującym rozpuszczalniki z procesu kokryszalizacji jest chłodzenie rozpyłowe. Technika tę opisuje się jako połączenie ekstruzji topliwej oraz suszenia rozpyłowego i znajduje ona zastosowanie w mikrokapsułkowaniu [39] czy produkcji postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu [40]. Metoda ta w kontekście wykorzystania do produkcji kokryształów została po raz pierwszy opisana przez Duarte i wsp. w 2016 r. [41].

W metodzie tej w pierwszym kroku przygotowywana jest mieszanina fizyczna API i koformera w określonym stosunku stechiometrycznym, która dalej jest umieszczana w naczyniu z płaszczem, przez który przepuszczane jest medium grzewcze zapewniające stopienie reagentów. Dalszy proces jest prowadzony z użyciem zmodyfikowanej aparatury do suszenia rozpyłowego. Stopiona mieszanina jest podawana do dyszy rozpylającej powodującej powstanie kropelek, które następnie są chłodzone i zestalane w strumieniu gazu chłodzącego, płynącego zgodnie z kierunkiem rozpylania, a cząstki produktu są oddzielane od gazu chłodzącego w cyklonie.

Autorzy metody jako parametry kluczowe dla przebiegu kokryszalizacji i czystości produktu wskazują przede wszystkim na warunki rozpylania czy temperaturę gazu chłodzącego. Modyfikując powyższe można wpływać m.in. na rozmiar cząstek produktu, co bezpośrednio przekłada się na kompresowalność, przebieg tabletkowania i właściwości otrzymanych tabletek [41]. Stanowi to niewątpliwie atut w porównaniu ekstruzji topliwej, której produkt często wymaga dodatkowego zmniejszenia, granulacji lub peletyzacji, aby mógł zostać

wykorzystany do wytwarzania postaci leku. Z kolei poważnym ograniczeniem tej metody jest ponowne, tak jak w przypadku ekstruzji topliwej, zastosowana wysoka temperatura procesu, która może prowadzić do degradacji reagentów podczas ich stapiania.

Podsumowanie

Kokryszalizacja substancji farmaceutycznie czynnych oferuje poprawę właściwości API, które mogą być kluczowe w procesie technologicznym dla zapewnienia wysokiej skuteczności i odpowiedniego profilu bezpieczeństwa gotowego produktu leczniczego. Jednak produkcja kokryształów na skalę przemysłową stanowi wyzwanie i wciąż poszukiwane są efektywne metody ich otrzymywania, które będą prowadziły do otrzymywania produktów o wysokiej jakości. Metody ciągłe mają w tej kwestii przewagę nad produkcją periodyczną, ponieważ odpowiednio zaprojektowany i zoptymalizowany proces ciągły pozwala na zmniejszenie strat reagentów, skrócenie czasu produkcji i redukcję kosztów. Dodatkowo, techniki te są łatwiej skalowalne niż metody periodyczne, a implementacja narzędzi PAT w procesie produkcyjnym pozwala w czasie rzeczywistym kontrolować jego przebieg i dostosowywać analizowane parametry, w celu zapewnienia stałej jakości produktu.

Pożądaną cechą przemysłowych metod produkcyjnych jest wyłączenie rozpuszczalników z procesu ze względu na ich toksyczność i negatywny wpływ na środowisko naturalne. Z tego względu metody termiczne i mechanochemiczne wskazują się jako rozwiązania ograniczające wykorzystanie rozpuszczalników. Jednak wyzwaniem w optymalizacji wskazanych metod jest podwyższona temperatura przetwarzania, co niejednokrotnie stwarza ryzyko degradacji substancji leczniczej lub koformera.

Przegląd aktualnego piśmiennictwa pozwala wskazać na modyfikację ekstruzji topliwej, czyli kokryszalizację w matrycach polimerowych z użyciem ekstrudera, jako na metodę ciągłą, skalowalną, do zastosowania bez użycia rozpuszczalników, a wykorzystane w procesie polimery oprócz korzystnego wpływu na jego przebieg, mogą dodatkowo poprawiać właściwości fizykochemiczne gotowego produktu. Dodatek polimeru pozwala także na obniżenie temperatury przetwarzania mieszanin, a tym samym na ograniczenie ryzyka rozkładu API. Omówione cechy technologii ekstruzji topliwej pozwalają na jej wskazanie jako obiecującego kierunku rozwoju metod produkcyjnych, które mogą w przyszłości zostać wykorzystane do otrzymywania nowoczesnych postaci leku zawierających kokryształy w procesie ciągłym.

Piśmiennictwo

- Jung M-S, Kim J-S, Kim M-S, et al. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62(11): 1560–1568. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01189.x.
- Karki S, Friščić T, Fabián L, Laity PR, Day GM, Jones W. Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol. *Adv Mater*. 2009; 21(38–39): 3905–3909. doi:10.1002/adma.200900533.
- Trask A V., Motherwell WDS, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int J Pharm*. 2006; 320(1–2): 114–123. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.04.018.
- Duggirala NK, Perry ML, Almarsson Ö, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem Commun*. 2016; 52(4): 640–655. doi:10.1039/C5CC08216A.
- Rodrigues M, Baptista B, Lopes JA, Sarraça MC. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. *Int J Pharm*. 2018; 547(1–2): 404–420. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.06.024.
- Thippaboina R, Kumar D, Chavan RB, Shastri NR. Multidrug co-crystals: Towards the development of effective therapeutic hybrids. *Drug Discov Today*. 2016; 21(3): 481–490. doi:10.1016/j.drudis.2016.02.001.
- Thakuria R, Arhangel'skis M, Eddleston MD, et al. Cocrystal Dissociation under Controlled Humidity: A Case Study of Caffeine–Glutaric Acid Cocrystal Polymorphs. *Org Process Res Dev*. 2019; 23(5): 845–851. doi:10.1021/acs.oprd.8b00422.
- Cruz-Cabeza AJ, Reutzel-Edens SM, Bernstein J. Facts and fictions about polymorphism. *Chem Soc Rev*. 2015; 44(23): 8619–8635. doi:10.1039/c5cs00227c.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals, guidance for industry. Opublikowany online 2018. Dostępny w internecie: <https://www.fda.gov/files/drugs/publications/Regulatory-Classification-of-Pharmaceutical-Co-Crystals.pdf>. Dostęp: 20.03.2021.
- Emami S, Siahi-Shadbad M, Adibkia K, Barzegar-Jalali M. Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals. *Bio-Impacts*. 2018; 8(4): 305–320. doi:10.15171/bi.2014.008.
- Bowles P, Brenek SJ, Caron S, et al. Commercial route research and development for SGLT2 inhibitor candidate ertugliflozin. *Org Process Res Dev*. 2014; 18(1): 66–81. doi:10.1021/op4002802.
- European Medicines Agency. Steglujan : EPAR – Product Information. Dostępny w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglujan-epar-product-information_en.pdf. Dostęp: 20.03.2021.
- European Medicines Agency. Stegluromet : EPAR – Product Information. Dostępny w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stegluromet-epar-product-information_en.pdf. Dostęp: 20.03.2021.
- Poole RM, Dunto RT. Ipragliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2014; 74(5): 611–617. doi:10.1007/s40265-014-0204-x.
- Kavanagh ON, Croker DM, Walker GM, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discov Today*. 2019; 24(3): 796–804. doi:10.1016/j.drudis.2018.11.023.
- Co-crystal E-58425 vs Tramadol and Celecoxib for Moderate to Severe Acute Pain After Bunionectomy. Phase III Clinical Trial. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108482?term=cocrystal&draw=2&rank=1>. Dostęp: 21.03.2021.
- Kimoto K, Yamamoto M, Karashima M, et al. Pharmaceutical Cocrystal Development of TAK-020 with Enhanced Oral Absorption. *Crystals*. 2020; 10(3): 211. doi:10.3390/cryst10030211.
- TAK-020 Relative Bioavailability and Food Effect Study in Healthy Participants. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723201?term=cocrystal&draw=2&rank=4>. Dostęp: 21.03.2021.
- A Study on Ketoprofen Lysine Salt (KLS) + Gabapentin (GABA) vs KLS to Investigate Their Pharmacodynamic in Healthy Males. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802967?term=cocrystal&draw=2&rank=5>. Dostęp: 21.03.2021.
- Zhao L, Raval V, Briggs NEB, et al. From discovery to scale-up: -lipoic acid: Nicotinamide co-crystals in a continuous oscillatory baffled crystalliser. *CrystEngComm*. 2014; 16(26): 5769–5780. doi:10.1039/c4ce00154k.
- Cheney ML, Zaworotko MJ, Beaton S, Singer RD. Cocrystal controlled solid-state synthesis. A green chemistry experiment for undergraduate organic chemistry. *J Chem Educ*. 2008; 85(12): 1649–1651. doi:10.1021/ed085p1649.
- Bortel E, Koneczny H. Zarys technologii chemicznej. *Wydawnictwo Naukowe PWN*; 1992.
- Paradkar A, Dhumal RS, Kelly AL, York P, Coates PD. Cocrystallization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion. *Pharm Res*. 2010; 27(12): 2725–2733. doi:10.1007/s11095-010-0273-9.
- Moradiya HG, Islam MT, Scoutaris N, Halsey SA, Chowdhry BZ, Douroumis D. Continuous Manufacturing of High Quality Pharmaceutical Cocrystals Integrated with Process Analytical Tools for In-Line Process Control. *Cryst Growth Des*. 2016; 16(6): 3425–3434. doi:10.1021/acs.cgd.6b00402.
- Moradiya HG, Islam MT, Halsey S, et al. Continuous cocrystallization of carbamazepine and trans-cinnamic acid via melt extrusion processing. *CrystEngComm*. 2014; 16(17): 3573–3583. doi:10.1039/c3ce42457j.
- Panzade PS, Shendarkar GR, Kulkarni DA. Hot Melt Extrusion: an Emerging Green Technique for the Synthesis of High-Quality Pharmaceutical Cocrystals. *J Pharm Innov*. 2020; 1–11. doi:10.1007/s12247-020-09512-7.
- U.S. Department of Health and Human Services F and DA. Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.; Opublikowany online 2004. Dostępny w internecie: <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>. Dostęp: 20.03.2021.
- Gajda M, Nartowski KP, Pluta J, Karolewicz B. Continuous, one-step synthesis of pharmaceutical cocrystals via hot melt extrusion from neat to matrix-assisted processing – State of the art. *Int J Pharm*. 2019; 558: 426–440. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.016.
- Boksa K, Otte A, Pinal R. Matrix-assisted cocrystallization (MAC) simultaneous production and formulation of pharmaceutical cocrystals by hot-melt extrusion. *J Pharm Sci*. 2014; 103(9): 2904–2910. doi:10.1002/jps.23983.
- Butreddy A, Sarabu S, Bandari S, Dumpa N, Zhang F, Repka MA. Polymer-Assisted Aripiprazole-Adipic Acid Cocrystals Produced by Hot Melt Extrusion Techniques. *Cryst Growth Des*. 2020; 20(7): 4335–4345. doi:10.1021/acs.cgd.0c00020.
- Gajda M, Nartowski KP, Pluta J, Karolewicz B. The role of the polymer matrix in solvent-free hot melt extrusion continuous process for mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018; 131: 48–59. doi:10.1016/j.ejpb.2018.07.002.
- Gajda M, Nartowski KP, Pluta J, Karolewicz B. Tuning the cocrystal yield in matrix-assisted cocrystallization via hot melt extrusion: A case of theophylline-nicotinamide cocrystal. *Int J Pharm*. 2019; 569: 118579. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118579.
- Li S, Yu T, Tian Y, McCoy CP, Jones DS, Andrews GP. Mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal suspensions via hot melt extrusion: Feasibility studies and physicochemical characterization. *Mol Pharm*. 2016; 13(9): 3054–3068. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00134.
- Chabalenge B, Korde S, Kelly AL, Neagu D, Paradkar A. Understanding Matrix-Assisted Continuous Co-crystallization Using a Data Mining Approach in Quality by Design (QbD). *Cryst Growth Des*. 2020; 20(7): 4540–4549. doi:10.1021/acs.cgd.0c00338.
- Alhalaweh A, Velaga SP. Formation of Cocrystals from Stoichiometric Solutions of Incongruently Saturating Systems by Spray Drying. *Cryst Growth Des*. 2010; 10(8): 3302–3305. doi:10.1021/cg100451q.
- Alhalaweh A, Kaialy W, Buckton G, Gill H, Nokhodchi A, Velaga SP. Theophylline cocrystals prepared by spray drying: Physicochemical properties and aerosolization performance. *AAPS PharmSci-Tech*. 2013; 14(1): 265–276. doi:10.1208/s12249-012-9883-3.
- Eddleston MD, Patel B, Day GM, Jones W. Cocrystallization by Freeze-Drying: Preparation of Novel Multicomponent Crystal Forms. *Cryst Growth Des*. 2013; 13(10): 4599–4606. doi:10.1021/cg401179s.
- Fernández-Ronco MP, Kluge J, Mazzotti M. High Pressure Homogenization as a Novel Approach for the Preparation of Co-Crystals. *Cryst Growth Des*. 2013; 13(5): 2013–2024. doi:10.1021/cg400098c.
- Ilić I, Dreu R, Burjak M, Homar M, Kerč J, Srčić S. Microparticle size control and glimepiride microencapsulation using spray congealing technology. *Int J Pharm*. 2009; 381(2): 176–183. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.05.011.
- Passerini N, Perissutti B, Albertini B, Voinovich D, Moneghini M, Rodriguez L. Controlled release of verapamil hydrochloride from waxy microparticles prepared by spray congealing. *J Control Release*. 2003; 88(2): 263–275. doi:10.1016/S0168-3659(03)00009-9.
- Duarte Í, Andrade R, Pinto JF, Temtem M. Green production of cocrystals using a new solvent-free approach by spray congealing. *Int J Pharm*. 2016; 506(1–2): 68–78. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.010.