

Uloga polimera u procesu kokristalizacije

Cader, Mateja

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:714484>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mateja Cader

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Uloga polimera u procesu kokristalizacije

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za anorgansku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Mirta Rubčić

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 17.8.2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 10.9.2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Mirta Rubčić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Supramolekulska kemija i kristalno inženjerstvo.....	1
1.2. Kokristali	3
1.3. Polimeri.....	7
§ 2. ULOGA POLIMERA U PROCESU KOKRISTALIZACIJE	8
2.1. Metode „suhe“ kokristalizacije	8
2.1.1. Priprava kokristala polimerom potpomognutim mljevenjem.....	8
2.1.2. Priprava kokristala mokrim granuliranjem uz dodatak polimera.....	10
2.1.3. Priprava kokristala ekstruzijom taljenjem uz dodatak polimera.....	12
2.1.4. Priprava kokristala u amorfnom polimeru sorpcijom vode.....	14
2.2. Priprava kokristala kristalizacijom iz otopine	15
2.2.1. Kokristalizacija hlađenjem i isparavanjem otapala u otopini koja sadrži polimere.....	15
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XX

§ Sažetak

Kokristal je tvar koja u svojoj kristalnoj strukturi sadrži dvije ili više neutralnih molekula (koformera) pri čemu svaki od koformera mora tvoriti zasebne kristalne faze. Kokristale je u odgovarajućim uvjetima moguće ciljano pripremiti vodeći se principima supramolekulske kemije i kristalnog inženjerstva. Metode pripreme kokristala ugrubo se dijele na kokristalizaciju iz otopine i mehanokemijsku (suhu) kokristalizaciju. Jedna od novijih metoda kokristalizacije uključuje uporabu polimera, molekula velike molarne mase građenih od monomernih jedinica koje su povezane kovalentnim vezama. Uporaba polimera u procesu kokristalizacije razvila se iz potrebe za dodatnim modificiranjem svojstava kokristala koji sadrže farmaceutski aktivne tvari (API-je) te zbog nastojanja da se svaka metoda prilagodi skupinama API-ja s različitim svojstvima i ako je moguće skalira na što efikasniji nivo industrijske proizvodnje. Cilj ovog rada je predstaviti i opisati one metode kokristalizacije u kojima se koriste polimeri te objasniti ulogu polimera u tim procesima.

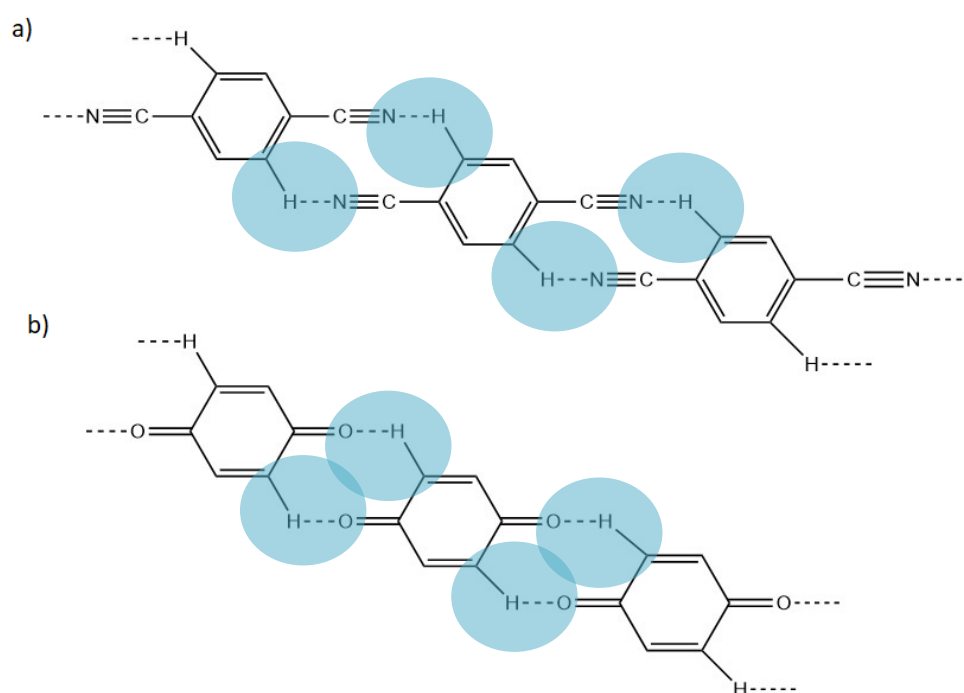
§ 1. UVOD

Posljednjih tridesetak godina bilježi se kontinuirani rast broja radova koji obuhvaćaju strategije dizajniranja kokristala, nove metode kokristalizacije i usavršavanje starih metoda kokristalizacije.¹ Istraživanje kokristala intenziviralo se paralelno se s njihovom primjenom u farmaceutskoj industriji, gdje su postali „oruđem“ za prilagođavanje svojstava farmaceutski aktivnih tvari u svrhu lakše industrijske obrade, skladištenja i poboljšanja lakoće njihove konzumacije kao i njihovog biološkog djelovanja. Kako bi se različite aktivne tvari, koje se odlikuju različitim kemijskim i fizikalnim svojstvima moglo podvrgnuti kokristalizaciji potrebno je bilo razviti niz metoda kokristalizacije za njihovu pripravu. U ovome radu dan je pregled metoda kokristalizacije, koje uključuju primjenu, odnosno dodatak polimernih aditiva.

1.1. Supramolekulska kemija i kristalno inženjerstvo

Supramolekulska kemija razvila se u široko interdisciplinarno područje koje je temeljeno na analogiji s organskom kemijom. Naime, moglo bi se reći kako su *supermolekule spram molekula i intermolekularnih interakcija ono što su molekule spram atoma i kovalentnih veza*.² Struktura i karakteristična svojstva supermolekula razlikuju se od obilježja agregata molekula sastavnica. Shodno tome, kristal organskog spoja savršena je supermolekula. Kristali, tj. supermolekule u krutom stanju građeni su od molekula koje se međusobno povezuju međumolekulskim interakcijama. Sintoni su niža gradivna jedinica od supermolekula, a mogu se sintetizirati znanim sintetskim putevima uzimajući u obzir prostorna uređenja te intermolekularne interakcije u kojima sudjeluju njihove funkcijske skupine.⁴ Oni ne odražavaju samo kemijsku prirodu pojedinih funkcionalnih skupina već i položaj tj. sterički doprinos svih funkcionalnih skupina sadržanih u supermolekuli. Shodno tome kristalna struktura ne može se predvidjeti samo fokusiranjem na pojedine funkcijske skupine i njihova svojstva, već je nužno istovremeno promatrati sve funkcijske skupine i njihov prostorni razmještaj koji su temeljni faktori za međusobno prepoznavanje molekula. Tim se pristupom mogu identificirati sintoni kao ponavljajući motivi interakcija nastali međumolekulskim prepoznavanjima.⁵ Primjer sintona prikazan je na slici 1. Zadaća kristalnog inženjerstva je prepoznati i „dizajnirati“ sintone koji su dovoljno izdržljivi kako bi se mogli prenijeti iz jedne kristalne strukture u drugu.² Važno

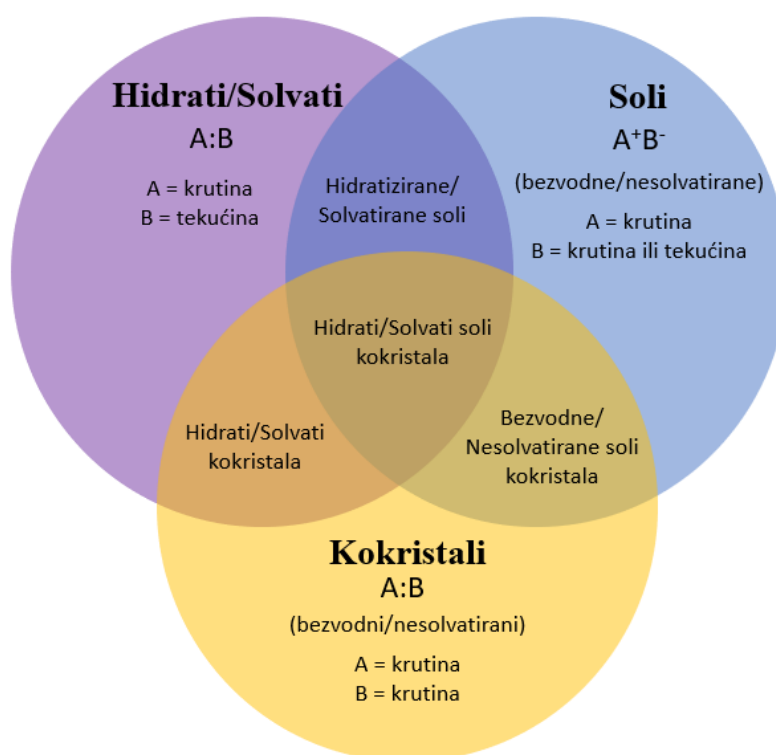
je istaknuti kako kristalno inženjerstvo obuhvaća dizajn i pripravu kristalnih materijala predvidljive kristalne strukture, željenih fizikalnih i kemijskih svojstava.³ Za razliku od organske sinteze koja se bavi nastankom kovalentnih veza u molekulama, kristalno inženjerstvo bavi se nastankom kristala, „pravilima“ i motivima povezivanja molekula u kristalu koji mogu biti različiti (vrpce, listovi, slojevi, kanalići, cjevčice, šupljine i mreže). Kristalno inženjerstvo temelji se na znanju i pretpostavkama o svojstvima gradivnih jedinica (molekula) i njihovom povezivanju međumolekulskim interakcijama.⁴



Slika 1. Motivi u kristalnim strukturama a) 1,4-dicijanobenzena b) *p*-benzokinona (supermolekula) sa istaknutim C–H···O i C–H···N interakcijama.²

1.2. Kokristali

Molekulski kristali su uređene krutine čija stabilnost i struktura ovise o kompleksnoj mreži međumolekulskih interakcija između molekula od kojih su građeni. Prema sastavu se dijele na jednokomponentne i višekomponentne kristale. Jednokomponentni sustavi sastoje se od samo jedne vrste molekula koje su povezane u odgovarajuće motive (primjerice lance, slojeve ili mreže), dok se višekomponentni sustavi sastoje od dvije ili više vrsta molekula. Višekomponentne sustave moguće je razdijeliti na solvate, kokristale i soli. Na slici 2 dana je podjela višekomponentnih kristalnih vrsta.⁴



Slika 2. Višekomponentne kristalne vrste (prilagođeno prema izvorniku).⁴

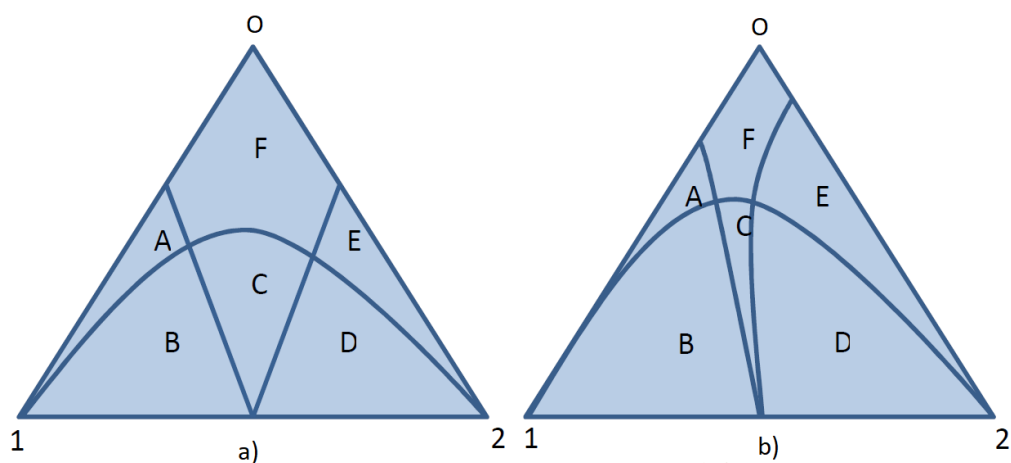
Kokristal je tvar koja u svojoj kristalnoj strukturi sadrži dvije ili više neutralnih molekula (koformera) uz uvjet da svaki od tih spojeva kristalizira zasebno.⁶ Kristalna struktura kokristala različita je od kristalnih struktura koformera koji ga sačinjavaju iz čega proizlazi da su fizikalna i kemijska svojstva kokristala različita od svojstava koformera kao zasebnih faza. Koformeri u kokristalima mogu biti prisutni u različitim množniskim omjerima.⁷ Kokristali, isto kao

jednokomponenti materijali, mogu tvoriti polimorfe koji se također međusobno razlikuju po svojim fizikalno-kemijskim svojstvima.⁸

„Dizajn“ kokristala temelji se na predviđanju uzoraka usmjerenih nekovalentnih interakcija, kao što su vodikove ili halogenske veze, koje su pokretački faktor za tvorbu sintona i formiranje kristalne strukture.⁹ Kokristali se priređuju i „dizajniraju“ na temeljima, kako je već bilo spomenuto, supramolekulske kemije i kristalnog inženjerstva.¹⁰

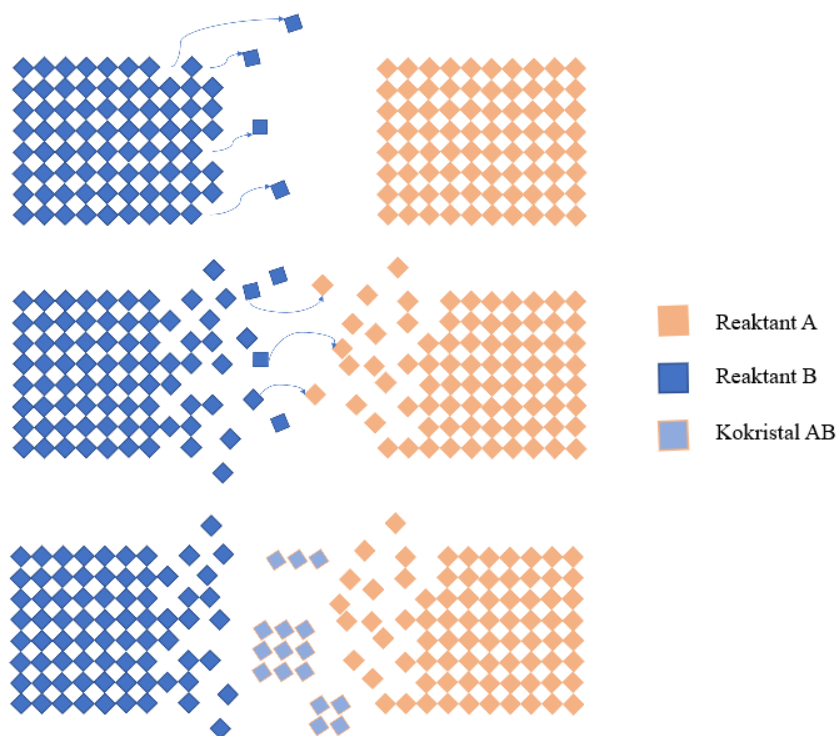
Kokristalizacija je relativno nova tehnika koja se sve češće koristi u farmaceutskoj industriji u svrhu ugađanja fizikalno-kemijskih svojstava farmaceutski aktivnih tvari (API-ja). Kokristalizacijom iz otopine ili mehanokemijskom kokristalizacijom API-ja s izabranim koformerom direktno se utječe na topljivost, stabilnost, biološku raspoloživost, maskiranje okusa, kontrolu otpuštanja API-ja i ostala njegova svojstva bez narušavanja molekulske strukture.⁷

Kada je riječ o kokristalizaciji iz otopine pokretački faktor tog procesa je prezasićenost iste. Pri tome treba uzeti u obzir kako otopina može biti (pre)zasićena s obzirom na koformer(e) i (pre)zasićena s obzirom na kokristal. Topljivost kokristala najbolje se da prikazati ternarnim dijagramom (slika 3). Kokristal može postojati između dviju eutektičkih točaka; točke stabilne smjese krutina kokristala i jednog od koformera i točke stabilne smjese krutina kokristala i drugog koformera. Obje točke podrazumijevaju otopinu gdje je prisutnost otapala minimalna s obzirom na topljivost komponenata. Iako je kokristalizacija iz otopine česta metoda pripreve kokristala, nedostatak ove metode je uporaba velike količine često ekološki neprihvatljivih otapala.



Slika 3. Primjeri izotermnih ternarnih dijagrama pod a) sličnih topljivosti koformera 1 i 2 u otapalu O i pod b) različitih topljivosti koformera 1 i 2 u otapalu O. Regije u dijagramu: A, koformer 1 i otopina; B, koformer 1 i kokristal; C, kokristal; D, koformer 2 i kokristal; E, koformer 2 i otopina; F, otapalo.⁷

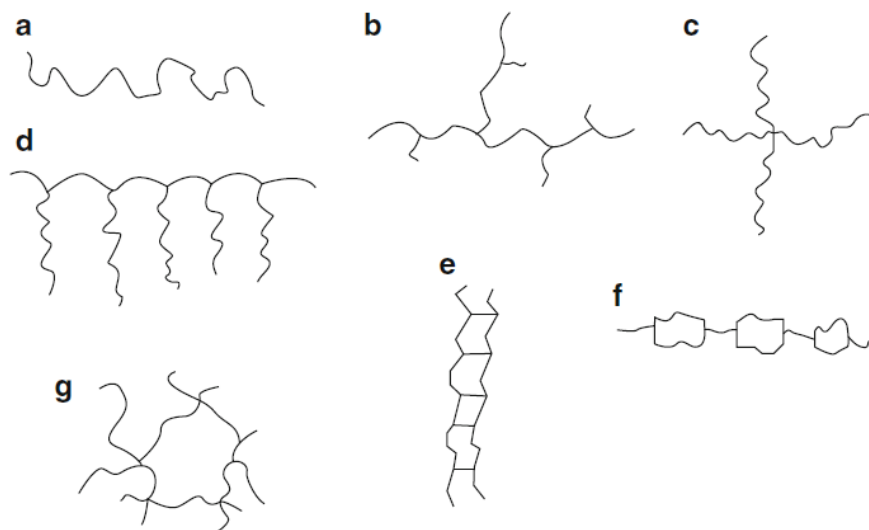
„Suhe“ metode kokristalizacije (slika 4) efikasnije su od metoda kokristalizacije iz otopina jer se ništa početnog materijala i kokristala ne gubi zaostajanjem u otapalu. Ipak, nedostaci ove skupine metoda uključuju mogući nepotpuni nastanak kokristala, nastanak amorfnih produkta kao i onih kristalnih s prisutnim defektima. Iako se metode zovu „suhima“, nerijetko se rabe male, substehiometrijske količine otapala koja omogućuje bolje miješanje koformera.⁷



Slika 4. Pojednostavljeni prikaz „suhe“ kokristalizacije (prilagođeno prema izvorniku).⁷

1.3. Polimeri

Polimeri su molekule velike molarne mase građene od ponavljajućih jedinica (monomera) međusobno povezanih kovalentnim vezama. To povezivanje se može ostvariti na više načina kako je prikazano na slici 5.



Slika 5. Podjela polimernih molekula prema njihovoj građi a) linearni polimeri b) razgranati polimeri c) polimeri zvjezdastog oblika d) polimeri češljastog oblika e) ljestvičasti polimeri f) semiljestvičasti polimeri g) mrežasti polimeri.¹¹

Na fizikalna svojstva polimera kao što su talište, točka mekšanja, topljivost i viskoznost utječe njihova građa, molekulska masa, priroda interakcija koje ostvaruju te simetričnost, uniformnost njihove molekulske strukture kao i njihova kristalnost ili amorfnost.

Razlikujemo kristalne i amorfne polimere. Amorfni polimeri osim u krutom stanju mogu postojati i kao viskozne tekućine. Kristalni polimeri u svojoj strukturi mogu imati amorfne regije te svi prelaze u amorfne polimere (kapljevine) iznad tališta (T_t). Dovoljno ohlađeni amorfni polimeri nalikuju staklu. Iznad temperature staklastog prijelaza (T_g) amorfni polimeri prelaze iz materijala nalik staklu u gumasti, elastični materijal.

Polimeri se otapaju u dva stupnja, prvo nabubre i tvore gelove potom gel prelazi u homogenu otopinu. Ovisno o građi neki polimeri tvore samo gelove i ne prelaze u otopine. Kao i kod svih tvari topljivost ovisi o svojstvima polimera i otapala te raste povećanjem molekulske mase polimera.¹¹

§ 2. ULOGA POLIMERA U PROCESU KOKRISTALIZACIJE

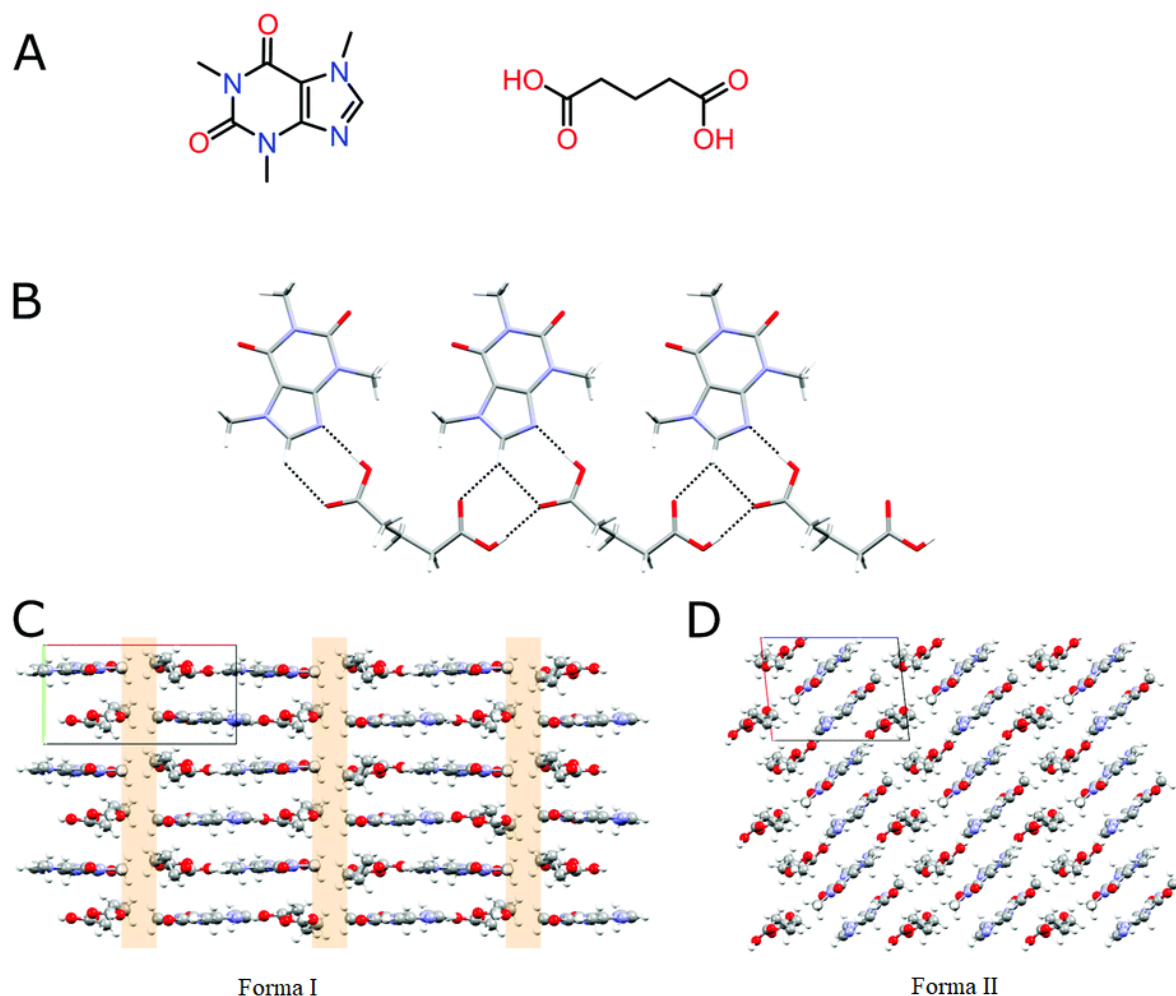
2.1. Metode „suhe“ kokristalizacije

2.1.1. Priprava kokristala polimerom potpomognutim mljevenjem

Mehanokemijska sinteza kokristala iz početnih koformera provodi se u kugličnom mlinu. Mlinovi su uređaji koji se koriste za brzo drobljenje materijala do koloidne finoće (približno 1 μm i manje). Mljevenje se vrši u posudicama koje su opremljene kuglicama, pri čemu su i posudice i kuglice izrađene od materijala željenih karakteristika (čelik, ahaf, teflon ili neki drugi materijal), u koje se dodaju polazni materijali za sintezu.¹² Kada se u smjesi koja se podvrgava mljevenju nalaze samo koformeri (kao krutine) koji tvore kokristal metoda obrade zove se suhim mljevenjem. Kada se u smjesu koformera dodaje i substehiometrijska količina otapala koje služi kao lubrikant prilikom procesa kokristalizacije radi se o otapalom potpomognutom mljevenju (engl. *liquid assisted grinding*, LAG). U slučaju dodatka polimera korištena je metoda polimerom potpomognutog mljevenja.

W. Jones i suradnici proučavali su utjecaj veličine polimera etilen-glikola na nastajanje forme I ili forme II kokristala kafeina i glutarne kiseline u množinskom omjeru 1:1 (slika 6).¹³ Forma I je metastabilna u vlažnoj atmosferi prelazi u formu II. Obje forme mogle su se pripremiti iz otopine, a suhim mljevenjem produkt je bila forma I kokristala. Dodatkom etilen-glikola velike molekulske mase nastaje forma I, a dodatkom etilen-glikola male mase nastaje forma II kokristala. Korištenjem polimera umjesto male količine otapala izbjegnut je nastanak solvata.⁸

D. Hasa i suradnici pratili su vremensku ovisnost formiranja kokristala kafeina i glutarne kiseline omjera 1:1 o dodanim polimerima polietilen glikola različitih molekulskih masa.¹³ Dodatak prevelike količine polimera spram ostatke smjese sprječavao je formiranje kokristala, dok se dodatkom male količine polimera znatno smanjilo vrijeme potrebno za početak kokristalizacije u odnosu na suho mljevenje, ali ga produljilo spram otapalom potpomognutog mljevenja. Molekulska masa polimera gotovo uopće nije utjecalo na brzinu kokristalizacije.¹³



Slika 6. A) strukturne formule kafeina i glutarne kiseline B) sinton karakterističan za oba polimorfa kokristala kafeina i glutarne kiseline C) kristalna struktura forme I s narančasto označenim nepolarnim plohami D) kristalna struktura forme II. Prilagođeno prema izvorniku.¹⁴

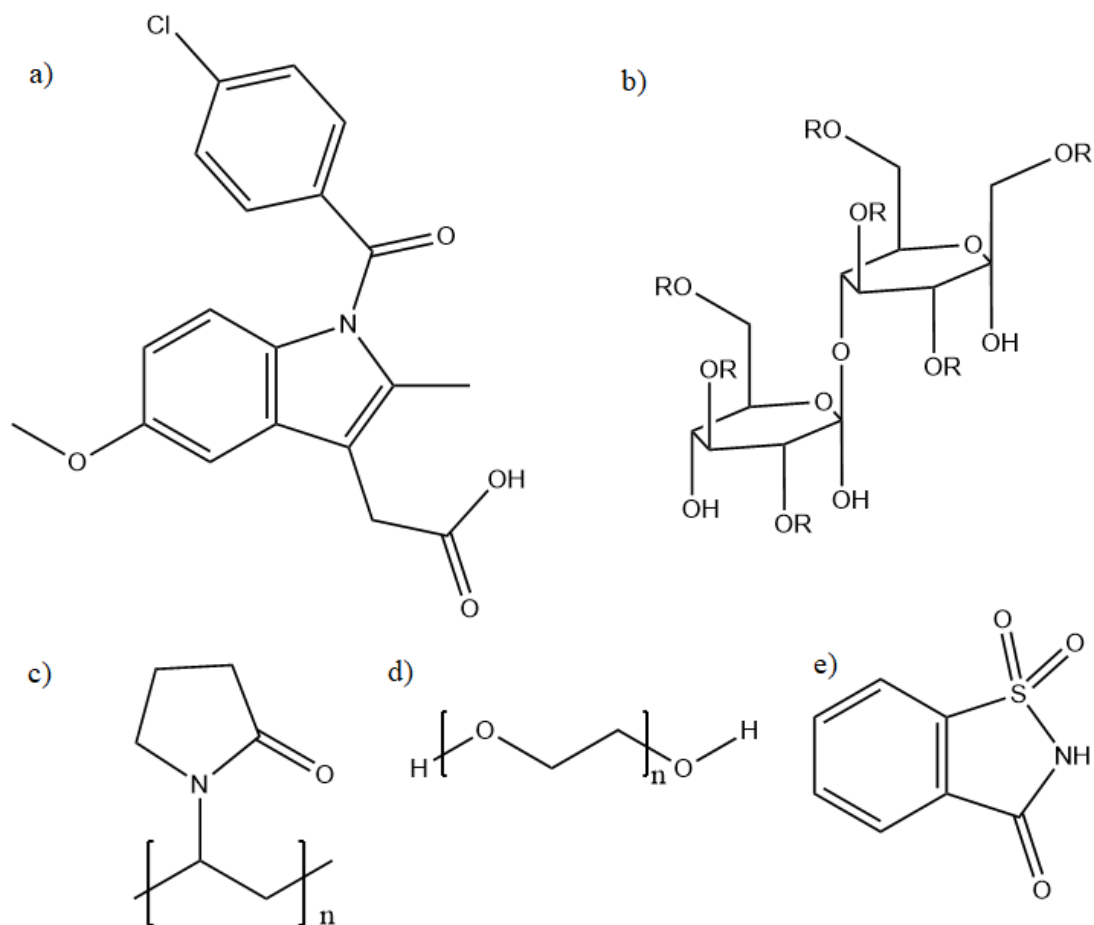
Polimerom potpomognutim mljevenjem moguće je kontrolirati nastajanje željenog polimorfa i stabilizirati metastabilne forme kokristala.^{8, 14} Kontrola polimorfije vezana je uz promjenu polarnosti sustava dodatkom polimera različite molekulske mase. Mogućnost kontrole polimorfije sustava putem polimerom potpomognutog mljevenja izuzetno je važna, osobito zato što ne postoji skup metoda kojima bi se ciljano mogli prirediti svi polimorfi jednog kokristala.⁸ Agregacijsko stanje polimera utječe na veličinu čestica dobivenog praškastog uzorka kokristala. Naime, dodatkom tekućeg polimera dobivale su se veće čestice kokristala, dok su u slučaju dodatka krutog polimera bile manje. Dodatak prevelike količine polimera sprječava formiranje kokristala zbog smanjene mobilnosti molekula polimera i posljedično smanjenog miješanja komponenata. Neke od prednosti korištenja polimera u odnosu na

korištenje malih količina otapala pri mljevenju su širi izbor aditiva (odabiru se polimeri na temelju iste monomerne jedinice i različite molekulske mase) te sprječavanje nastajanja solvata. I polimeri i male količine otapala imaju ulogu katalizatora u procesu mehanokemijskog dobivanja kokristala, no nije razjašnjeno je li mehanizam djelovanja identičan.¹⁴ Upotreba polimera koji drugačije zadržavaju, apsorbiraju te otpuštaju toplinu i vlagu čime utječu na proces kokristalizacije tijekom mljevenja pruža nove aspekte i pristupe proučavanju mehanizma mehanokemijskog dobivanja kokristala.^{13,14} Nedostatak metode polimerom potpomognutog mljevenja je otežano uklanjanje polimera iz reakcijske smjese nakon formiranja kokristala. No, u slučaju korištenja bio-kompatibilnih polimera, to ne predstavlja problem budući da je cilj poboljšanje topljivosti i biodostupnosti aktivne tvari ne proizvodnja čistog kokristala.¹⁴

2.1.2. Priprava kokristala mokrim granuliranjem uz dodatak polimera

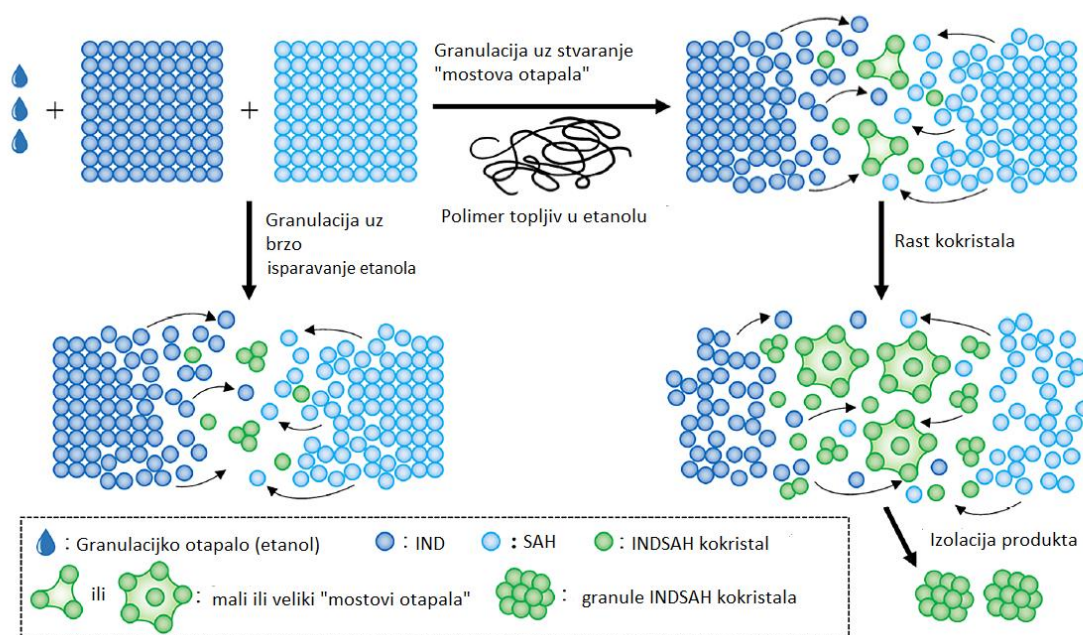
Ova metoda uključuje aglomeraciju čestica praha pomoću male količine otapala uz prisutnost vezivnog sredstva. Cijeli proces provodi se u granulatoru u kojem se smjesa izlaže poprečnoj sili koju na nju vrše propeleri i sjekači. Mehanizam nastanka kokristala ovom metodom obrade nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da je sličan mehanizmu otapalom potpomognutim mljevenjem. Faktori koji utječu na iskorištenje nastajanja kokristala su: volumen upotrijebljenog otapala, brzina propelera, vrsta vezivnog sredstva i topljivost komponenata kokristala u granulacijskom otapalu.⁷ Ovu metodu isplativo je primjenjivati samo u slučaju dobre topljivosti komponenata u otapalu. U slučaju slabije topljivih komponenata dodatak veće količine otapala nije moguć jer rezultira prevelikim granulama smjese.

R. Suryanarayanan i suradnici sintetizirali su kokristale indometacina i saharina metodom mokrog granuliranja korištenjem polimera kao vezivnog sredstva. Indometacin (IND) je slabo topljiva aktivna tvar, dok je saharin (SAH) koformer za tvorbu kokristala.¹⁵ Svrha istraživanja bila je procijeniti utjecaj polimera na kinetiku kokristalizacije i utvrditi mehanizam djelovanja polimera u reakciji. Korišteni su polimeri polivinilpirolidon, hidroksipropil celuloza i polietilen oksid, dok je kao otapalo korišten etanol. Strukturne formule korištenih koformera i polimera prikazane su na slici 7. Iskorištenje reakcije uz dodatak polimera u odnosu sa sintezom u kojoj nije korišten polimer bilo je veće dodatkom bilo kojeg od korištenih polimera, dok je dodatkom polietilen oksida postignuto maksimalno iskorištenje.



Slika 7. Strukturne formule a) indometacina, b) hidroksipropil celuloze, c) polivinilpirolidona, d) polietilen oksida i e) saharina.

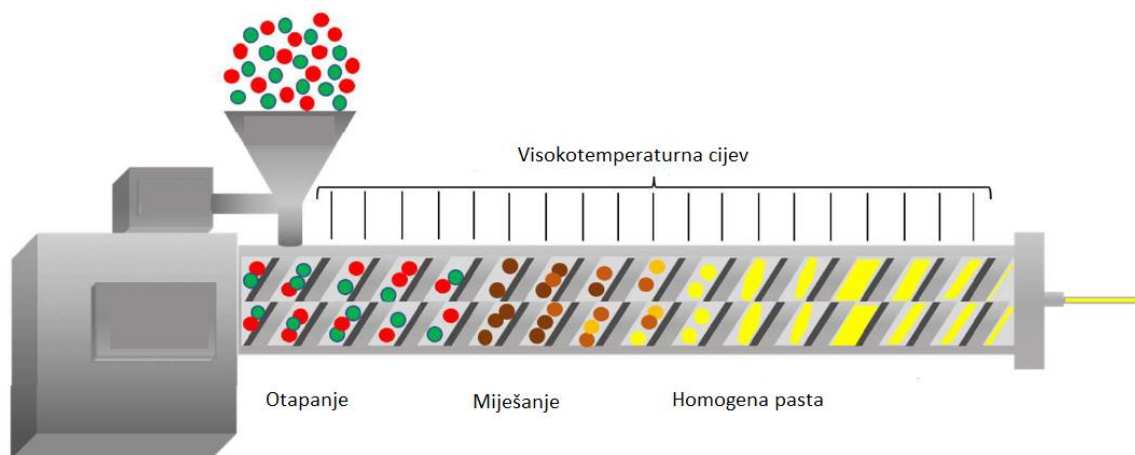
Utvrđeno je kako iskorištenje reakcije raste povećanjem koncentracije polimera, a ukoliko nema značajnih elektrostatskih interakcija između polimera i komponenata kokristala moguće je i gotovo kvantitativno iskorištenje (u slučaju INDSAH kokristala > 96%). Molekule polimera bubre otapajući se u granulacijskom otapalu time stvarajući „mostove otapala“ u smjesi koji služe kao medij za reakciju. Polimeri vežu granulacijsko otapalo i smanjuju njegovo hlapljenje, time ga zadržavaju u smjesi dovoljno dugo da nastanu kokristali. U nedostatku polimera otapalo se ne zadržava u sustavu dovoljno dugo da bi netopljive komponente stigle pomiješati i kokristalizirati (slika 8). Dodatkom polimera u početnu reakcijsku smjesu koformera koja se obrađuje tehnikom mokrog granuliranja koformeri mogu biti slabo topljivi i svejedno kokristalizirati.



Slika 8. Formiranje kokristala metodom mokre granulacije bez i s dodatkom polimera (prilagođeno prema izvorniku).¹⁵

2.1.3. Priprava kokristala ekstruzijom taljenjem uz dodatak polimera

Ekstruzija taljenjem je metoda kokristalizacije koja se može skalirati na nivo industrijske proizvodnje za razliku od drugih procesa kao što su kokristalizacija iz otopine i suspenzije te mehanokemijska kokristalizacija potpomognuta otapalom. Najveći nedostatak metode je visoko posmično naprezanje tijekom obrade suhih i krutih kristalnih materijala što povećava utrošenu energiju i mehaničko trošenje materijala (vijaka).¹⁶ Ova metoda kombinira simultano taljenje i miješanje materijala pomoću grijanog ekstrudera s vijcima (slika 8). Kokristalizacija se odvija u talini koformera, a produkt se kontinuirano izolira.⁷ Brzina unosa početnih materijala u ekstruder, njegova temperatura i brzina okretaja vijaka su proizvoljne, dok je moment sile koju vijak vrši na smjesu zavisna varijabla i mjeri se tokom procesa proizvodnje. Ekstruzijska temperatura kritični je parametar prilikom kokristalizacije ovom metodom.¹⁷



Slika 9. Pojednostavljeni prikaz ekstrudera, prilagođeno prema izvoriku.⁷

B. Karolewicz i suradnici istraživali su mogućnost primjene niza polimera kokristalizacijom slabo topljive flufenaminske kiseline i nikotinamida pomoću semikristalnih i amorfni polimernih matrica.¹⁶ Izabrani polimeri imali su različita tališta i temperature staklastog prijelaza.

Dodatak polimera osim što utječe na topljivost, protok praškastih uzoraka i kompresibilnost također potiče miješanje komponenata kokristala, smanjuje posmično naprezanje tokom obrade i solvatira komponentne kokristala kako ne bi zasebno taložile. Vrsta dodanog polimera utjecat će na prirodu i kristaliničnost kokristala. Potrebno je stoga pomno analizirati moguće interakcije funkcionalnih skupina polimera s komponentama kokristala, jer je potencijalno moguć nastanak višekomponentnog amornog sustava ili smjese početnih materijala učahurenih u matricu polimera.

U spomenutim se postupcima obično biraju polimeri koji su termodinamički stabilni pri ekstruzijskim temperaturama tj. polimeri s temperaturom taljenja ili mekšanja u rasponu od 50 °C do 180 °C, slabo higroskopni i koji posjeduju termoplastična svojstva. Polimeri s temperaturom taljenja za 30-60 °C nižom od temperature obrade mogu uzrokovati nastajanje trokomponentne amorfne smjese pri nižim koncentracijama polimera ili nastajanje kokristala učahurenih u kapsulu polimerne matrice pri višim koncentracijama polimera u sustavu. U slučaju širokog raspona temperature mekšanja dodanog polimera koji obuhvaća i temperaturu obrade nastaju kokristali učahureni u matrici polimera. Prilikom korištenja amorfni polimera

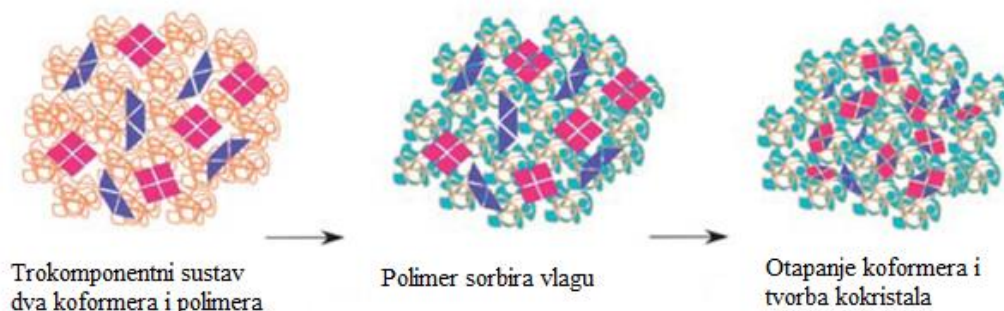
struktura produkta djelomično je amorfna, dok korištenje semikristalnih polimera koji su termodinamički stabilni pri ekstruzijskim temperaturama potiče kokristalizaciju.¹⁶

2.1.4. Priprava kokristala u amorfnom polimeru sorpcijom vode

Formiranje kokristala sorpcijom vode spada u kontaktni postupak pripreme kokristala. Početna smjesa reaktanata mehanički se obrađuje kako bi se povećala kontaktna površina među reaktantima, mljevenje u ovom slučaju nije pokretač procesa kokristalizacije već korak koji ubrzava proces kokristalizacije potaknut drugom metodom. Koraci formiranja kokristala sorpcijom vode su redom: „navlačenje“ vlage, otapanje komponenata, nastanak prezasićene otopine, nukleacija kokristala i rast kokristala.⁷

N. Rodriguez-Hornedo i suradnici istraživali su utjecaj vodene pare vezane i otopljene u amorfnom polimeru na formiranje i termodinamičku stabilnost kokristala otopljenih u vezanoj vodi.¹⁸ Koristili su hidrofobnu aktivnu tvar karbazepin, hidrofilni koformer nikotinamid te amorfni polimer polivinipirolidon.

Ključan faktor za formiranje kokristala u amorfnom polimeru je nejednoliko otapanje koformera u sorbiranoj vodi što dovodi do stalne zasićenosti otopine nastalim kokristalom. Prilikom provođenja ove metode potrebno je kontrolirati relativnu vlažnost atmosfere jer polimer može navući preveliku količinu vode koja će razrijediti otopinu koformera i onemogućiti kokristalizaciju. Relativna termodinamička stabilnost kokristala ovisi o otapalu te o udjelu komponenata kokristala i eventualnim aditivima u otopini. Utjecaj aditiva na njihovu stabilnost potiče od različitih interakcija aditiva s komponentama kokristala u otopini. Polimer ima ulogu kokristalizacijskog medija zbog na njega čvrsto vezane vode u kojoj nastaju kokristali.



Slika 10. Pojednostavljeni prikaz formacije kokristala iz prezasićene otopine nastale sorpcijom i vezanjem vode u amorfnom polimeru (prilagođeno prema izvorniku).¹⁸

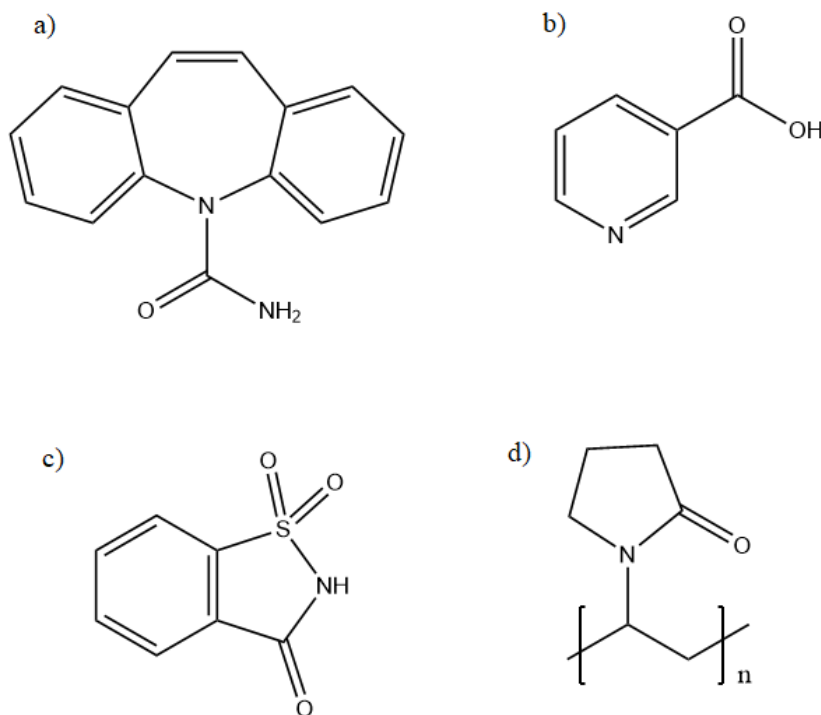
Brzina nastanka kokristala raste s količinom sorbirane vlage, sa smanjenjem molekulske mase polimera i povećanjem njegova udjela u reakcijskoj smjesi. Ovakva opažanja objašnjavaju se povećanom pokretljivošću vode i polimera polivinilpirolidona koja omogućuje efikasnije miješanje komponenata i veću prezasićenost otopine kokristalom.¹⁸ Voda čvrsto vezana za polimer ostaje vezana i na temperaturama iznad temperature staklastog prijelaza polimera, tako da se poznavanjem količine čvrsto vezane vode može regulirati količina vode u trokomponentnom sustavu polimera, aktivne tvari i koformera što je izuzetno korisno u farmaceutskoj industriji.¹⁹

2.2. Priprava kokristala kristalizacijom iz otopine

2.2.1. Kokristalizacija hlađenjem i isparavanjem otapala u otopini koja sadrži polimere

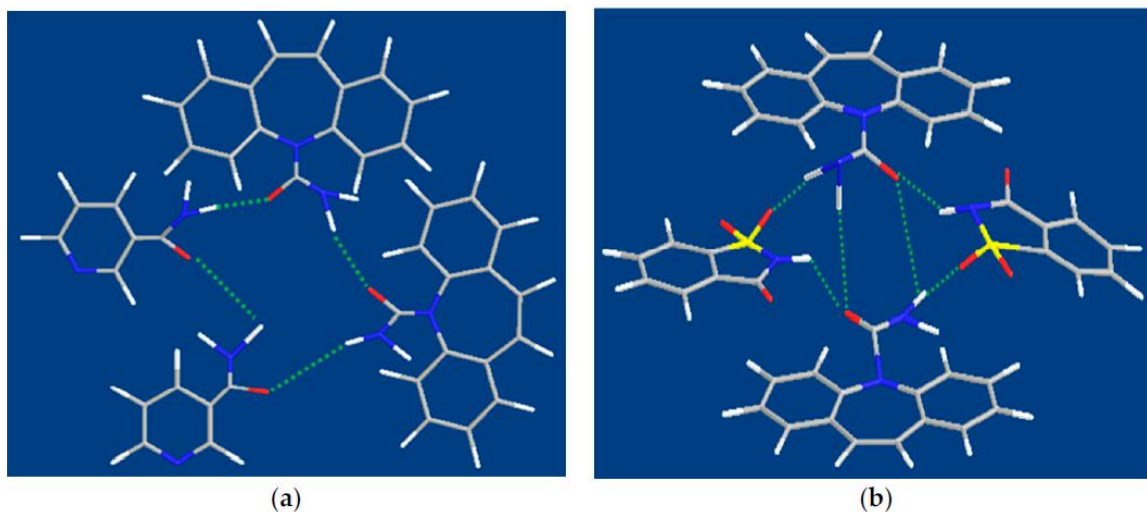
Kokristalizacija isparavanjem (hlapljenjem) otapala uobičajena je metoda pripreme kokristala za koju je ključan faktor odabir otapala. U ovome pristupu često se koriste i smjese otapala kako bi se smanjile razlike u topljivosti koformera. Metoda se najčešće primjenjuje za pripravu jediničnih kristala koji se koriste u daljnjim difrakcijskim istraživanjima kojima je cilj određivanje strukture novih materijala. Prilikom kokristalizacije isparavanjem poželjno je što sporije isparavanje otapala što ovu metodu ne čini povoljnom za skaliranje na industrijski nivo proizvodnje.⁷

L. Gao i suradnici proveli su istraživanje u kojem su proučavali utjecaj polimera na proces kokristalizacije iz otopine.¹⁰ Pripravili su kokristale karbamazepina i nikotinamida te karbamazepina i saharina iz otopine etanola i vode, u omjeru 1:1 uz dodatak polivinilpirolidona. Polivinilpirolidon, koji je bio u potpunosti otopljen. Strukturne formule korištenih koformera i polimera prikazane su na slici 11.



Slika 11. Strukturne formule a) karbamazepin, b) nikotinamida, c) saharina i d) polivinilpirolidona.

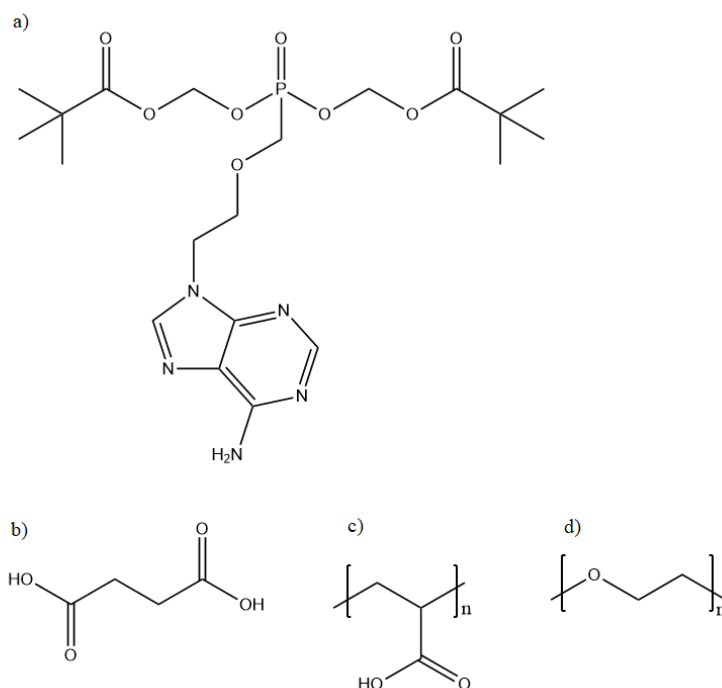
Iz otopine etanola i vode bez dodatka polimera taložili su kokristali karbamazepina i nikotinamida, dok kokristali karbamazepina i saharina nisu. Dodatak polivinilpirolidona u otopinu inhibirao je formiranje kokristala karbamazepina i nikotinamida, a potaknuo nastajanje kokristala karbamazepina i saharina. Polivinilpirolidon povećao je topljivost koformera u oba slučaja. Uzrok inhibicije formiranja kokristala karbamazepina i nikotinamida su međumolekulske interakcije prstena polivinilpirolidona i amidne skupine nikotinamida. Uspješnija kokristalizacija karbamazepina i saharina posljedica je povoljnog djelovanja polivinilpirolidona na nukleaciju kokristala. Kristalne strukture karbamazepina i nikotinamida te karbamazepina i saharina otkrivaju vrlo zanimljive supramolekulske sintone koji su prikazani na slici 12.



Slika 12. Prikaz kristalne strukture s istaknutim vodikovim vezama u kokristalima (a) karbamazepina i nikotinamida te (b) karbamazepina i saharina.¹⁰

Utjecaj polivinilpirolidona na kokristalizaciju kombinacija je njegova svojstva da povećava topljivost komponenata u otopini te njegove interakcije s molekulama koje ulaze u sastav kokristala kokristala. Ovdje treba imati na umu kako su polimeri makromolekule čija svojstva variraju s obzirom na vrstu monomerne jedinice koja ih gradi, dipolni moment, molekulsku masu, prostornu građu i druge faktore te će svaki tvoriti jedinstvene interakcije s molekulama koformera. Njihov je utjecaj na proces kokristalizacije, koji je uvjetovan svojstvima svih komponenata sustava i njihovim međusobnim interakcijama, izuzetno kompleksan i nemoguće ga je unaprijed predvidjeti..¹⁰

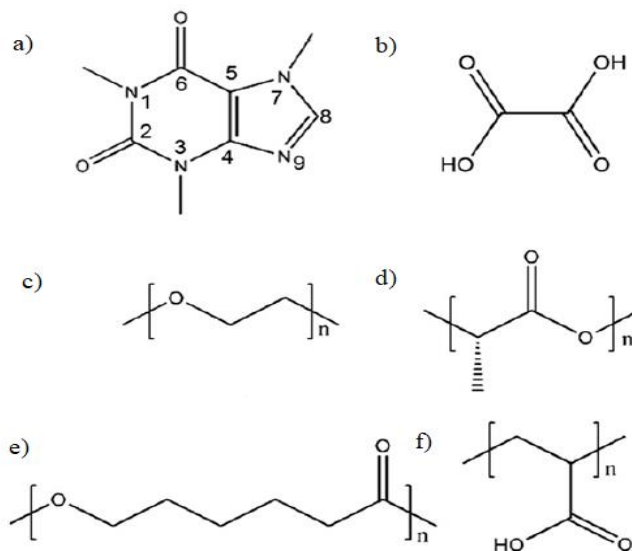
W. Kim i suradnici proveli su kokristalizaciju adefovira i jantarne kiseline hlađenjem uz dodatak polimernih aditiva, poliakrilne kiseline i polietilen glikola.²⁰ Strukturne formule korištenih koformera i polimera prikazane su na slici 13.



Slika 13. Strukturne formule a) adefovir dipivoksila, b) jantarne kiseline, c) poliakrilne kiseline i d) polietilen glikola.²⁰

Bez aditiva kokristali adefovir dipivoksila i jantarne kiseline davali su kristale mješance dviju formi kokristala, metastabilne forme I i termodinamički stabilne forme II. Forma I kristalizirala je prva (kinetički kontrolirana faza), kako su autori objasnili, zbog uspostavljanja jačih vodikovih veza između adefovir dipivoksila i jantarne kiseline koje potiču nukleaciju te je potom prelazila u stabilnu formu II. Dodatkom poliakrilne kiseline kinetički je inhibiran prelazak forme I u formu II, dok je dodatak polietilen glikola pogodovao kokristalu kombiniranih formi koji prelazi u kokristal forme II. Bez poliakrilne kiseline bilo bi gotovo nemoguće odrediti kristalnu strukturu forme I jer se regije forme II pojavljuju unutar manje od jednog dana. Ovo istraživanje ukazuje na prednosti kontrole polimorfije pomoću polimera kokristalizacijom iz otopine, no također ukazuje da je odabir polimera pri tome ključan faktor.²⁰

U drugom radu proučavali su utjecaj četiri polimera: polietilen glikola, polikaprolaktona, poli(L-laktida) i poliakrilne kiseline na kokristalizaciju kafeina i oksalne kiseline isparavanjem otapala.²¹ Otapalo je sadržavalo kloroform i metanol u omjeru 7:2.



Slika 14. strukturne formule a) kafeina, b) oksalne kiseline, c) polietilen glikola, d) poli(L-laktida), e) polikaprolaktona i f) poliakrilne kiseline

Autori navode kako dodatkom polietilen glikola nije došlo ni do kakve značajne promjene osim što su kokristali postali nešto veći u usporedbi s onima dobivenim iz otopine bez aditiva. Veći kokristali najvjerojatnije su posljedica veće viskoznosti otopine uzrokovane otopljenim polimerom. Dodatkom poli(L-laktida) i polikaprolaktona umjesto pločastih kokristala formirali su se igličasti kokristali. Dodatak poliakrilne kiseline nije utjecao samo na oblik već je i drastično promijenio veličinu kokristalića rezultirajući formiranjem nakupina nanokristala. Dodatak polimernih aditiva u sustav nije toliko utjecao na kristalnu strukturu koliko je utjecao na morfološku građu kokristala, no dodatak poliakrilne kiseline je smanjio kristalnost produkta za 20 %.²¹

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. N. Schultheiss, A. Newman, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009.) 2950-2967.
2. G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34** (1995.) 2311-2327.
3. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 2009, str. 442
4. M. Vitković, *Kristalno inženjerstvo kokristala iminâ s novim motivima halogenske veze*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016, str. 2,8.
5. G. R. Desiraju, urednici F. Vogtle, J. F. Stoddart i M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001), 7477-7477
6. N. Shan, M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*. **13** (2008) 440-446
7. M. Karimi-Jafari, L. Padrela, G. M. Walker, D. M. Croker, *Cryst. Growth Des.* **18** (2018) 6370–6387.
8. D. Hasa, E. Carlino, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016), 1772–1779.
9. T. Friščić, W. Jones, *J. Pharm. Pharmacol.* **62** (2010), 1547-1559.
10. H. Zhang , Y. Zhu, N. Qiao, Y. Chen, L. Gao, *Pharmaceutics*. **9** (2017)
11. A. Ravve, *Principles of Polymer Chemistry*, Springer, New York, 2000, str.2,17,21,34,48
12. <https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=kugli%C4%8Dni+mliin> (datum pristupa 4. kolovoza 2020.)
13. L. S. Germann, S. T. Emmerling, M. Wilke, R. E. Dinnebier, M. Moneghini, D. Hasa, *ChemCommun*, **62** (2020), 8743-8746
14. D. Hasa, G. S. Rauber, D. Voinovich, W. Jones, *Angew. Chem.*, **127** (2015), 7479 –7483
15. R. Tanaka, N. K. Duggirala, Y. Hattori, M. Otsuka, R. Suryanarayanan, *Mol. Pharmaceutics*, **17** (2020), 274-283
16. M. Gajda, K. P. Nartowski, J. Pluta, B. Karolewicz, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, **131** (2018), 48-59
17. A. Butreddy, S. Sarabu, S. Bandari, N. Dumpa, F. Zhang, M. A. Repka, *Cryst. Growth Des.*, **20** (2020), 4335-4345
18. D. Good, C. Mirandaac, N. Rodríguez-Hornedo, *CrystEngComm*, **13** (2011), 1181–1189
19. B. C. Hancock, G. Zografi, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **86** (1997), 1-12
20. S. Jung , J. M. Ha, W. Kim, *Polymers*, **6** (2014), 1-11
21. J. Chung, W. Kim, *J. Cryst. Growth*, **335** (2011), 106-109