

# Progetto di TESI DI LAUREA MAGISTRALE in Chimica Clinica Forense e dello Sport

**Argomento:** PREPARAZIONE DI COCRISTALLI E POLIMORFI PER MIGLIORARE LE PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE DI COMPOSTI FARMACEUTICI

**Proponente:** Prof. Chierotti

**Eventuali partnership:** Aziende farmaceutiche .

**Contesto conoscitivo/applicativo di riferimento:** più del 60-70% dei farmaci è venduto e somministrato allo stato solido in pastiglie o polveri. La biodisponibilità di un farmaco dipende dal suo impaccamento cristallino (amorfo, tipo di polimorfo, cocrystallo...), dalle interazioni deboli presenti nel cristallo (legami a idrogeno, forze di van der Waals), dalla grandezza dei cristalli... Modificare le proprietà microscopiche del farmaco (impaccamento , interazioni deboli...) porta ad un cambiamento delle sue proprietà macroscopiche.

**Obiettivi scientifici:** preparazioni “solvent free” di cocristalli e polimorfi attraverso un approccio supramolecolare e di ingegneria cristallina ai fini di migliorare la stabilità termica e la biodisponibilità di molecole di interesse farmaceutico che presentano un bassa solubilità.

**Metodologie di lavoro:** reazioni “solvent free”, reazioni meccanochimiche, NMR allo stato solido, raggi X di polveri, Raman ed IR, calorimetrie (DSC eTGA).

# FORME CRISTALLINE E CRYSTAL ENGINEERING

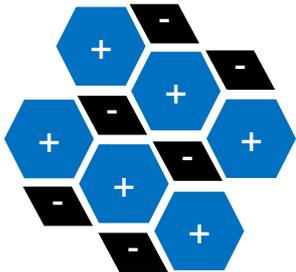


 = counter ion

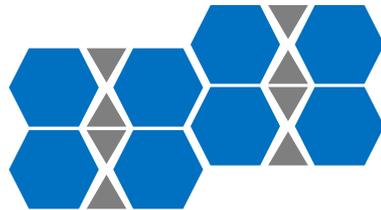
 = solvent/H<sub>2</sub>O

 = coformer

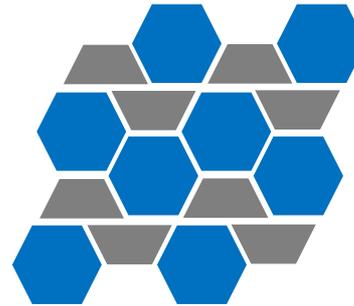
salts



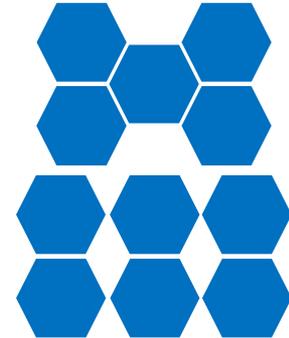
solvates/hydrates



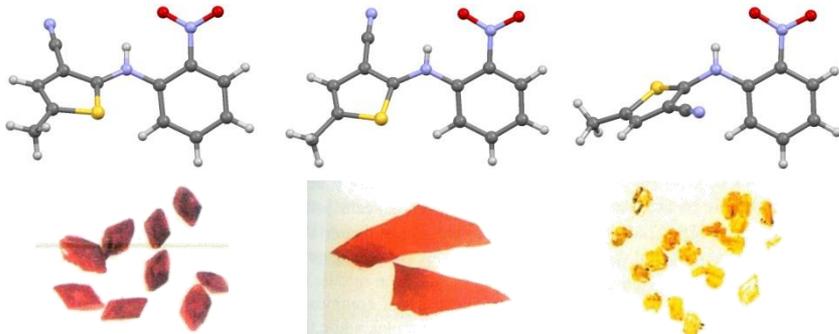
cocrystals



polymorphs



FORME CRISTALLINE DELLA STESSA MOLECOLA POSSIEDONO PROPRIETA' DIVERSE (velocità di dissoluzione, stabilità, colore, proprietà meccaniche...)

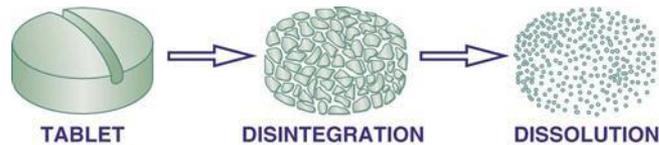
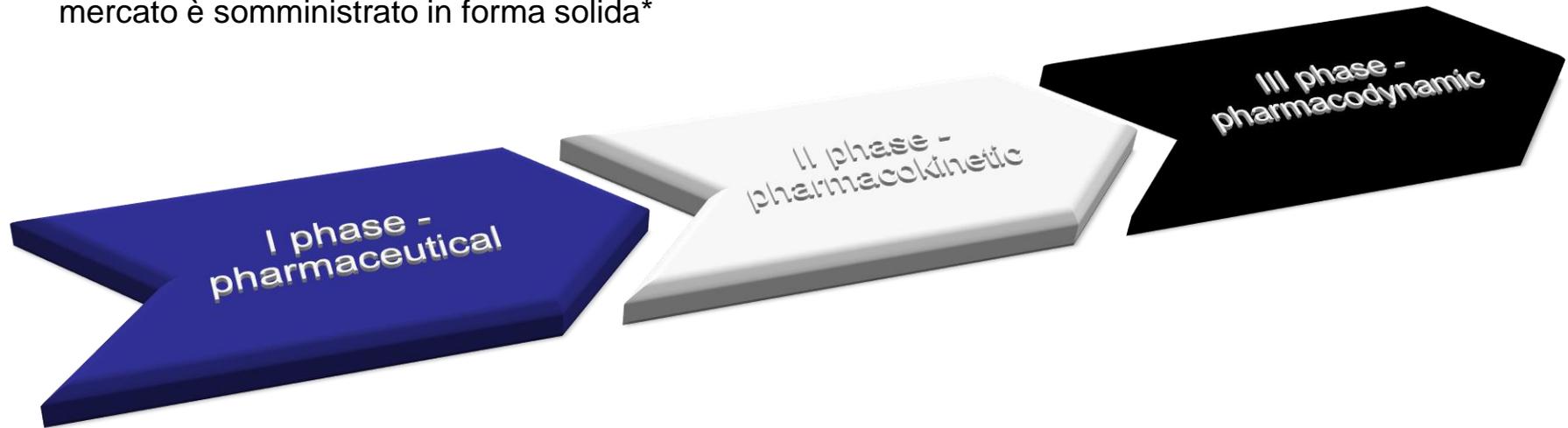


## applicazioni

industria farmaceutica, industria dei pigmenti, industria alimentare, industria degli esplosivi

# FARMACI E FORME CRISTALLINE

Circa il 60–70% dei composti farmaceutici sul mercato è somministrato in forma solida\*

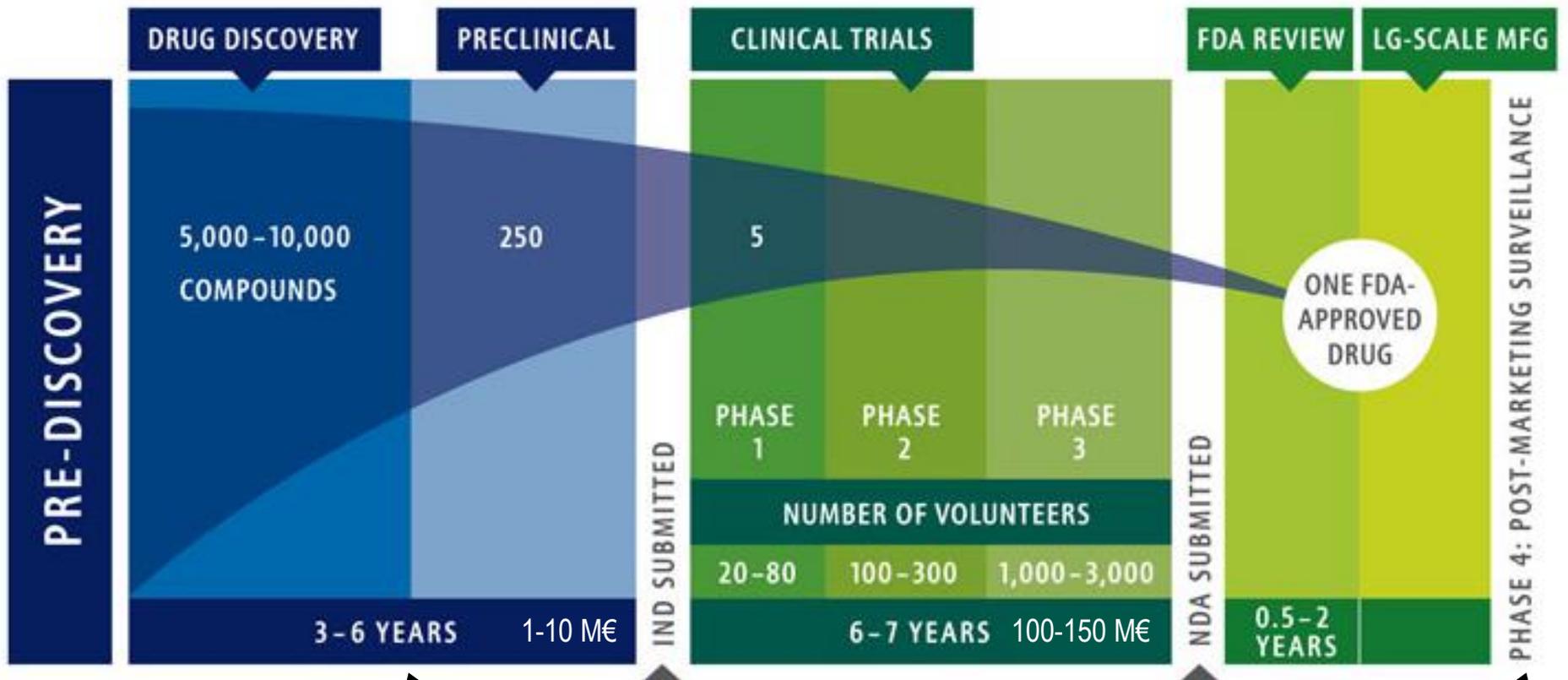


proprietà di processo  
stabilità  
solubilità (biodisponibilità)

\*Bugay et al. *J. Pharm. Sci.* 2003, 92, 441

Hilfiker et al. in *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH, 2006

# PROCESSO DI SVILUPPO DI PRICIPIO ATTIVO



## CRYSTAL FORM SCREENING

- identification of the relative thermodynamic stability of the various forms
- physical characterization of the crystal forms with as many analytical techniques as possible
  - Investigate of salts, solvates, cocrystal and metastable forms when appropriate
- find the "best candidate" (polymorph, solvate, amorphous) for development

## CRYSTAL FORM ASSESSMENT

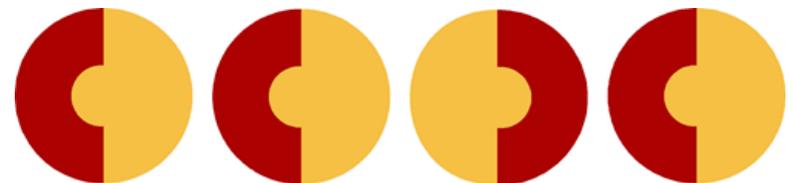
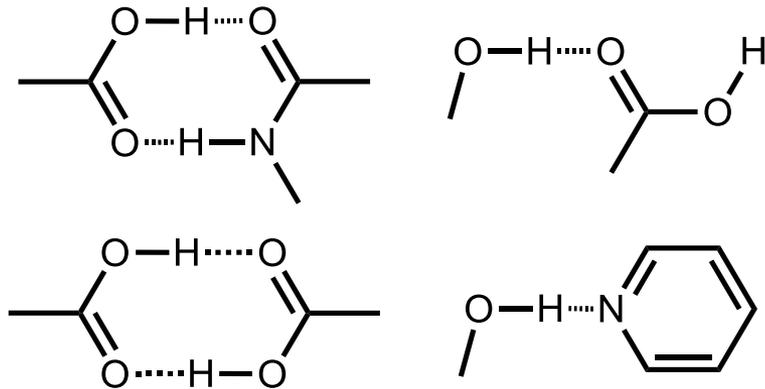
- Monitoring (marketing and distribution)
- monitoring of phase transformations and of chemical stability
  - watch out for unexpected crystal forms

# FORME CRISTALLINE E CRYSTAL ENGINEERING

CRYSTAL ENGINEERING = DESIGN RAZIONALE DI FORME CRISTALLINE  
CON PROPRIETA' DESIDERATE

## PROGETTAZIONE

- Analisi dei gruppi funzionali (accettori e donatori di legami a idrogeno) presenti nella molecola di interesse e dei possibili sintoni supramolecolari che si possono formare (*Crystal Engineering*)
- Ricerca bibliografica e sul *Cambridge Structural Database* (CSD) e utilizzo (sviluppo) di software di predizione



Cambridge Crystallographic  
Data Centre

# FORME CRISTALLINE E CRYSTAL ENGINEERING

CRYSTAL ENGINEERING = DESIGN RAZIONALE DI FORME CRISTALLINE  
CON PROPRIETA' DESIDERATE

## SINTESI

- Tecniche meccanochimiche: macinazione a secco e con quantità catalitiche di solvente. Approccio «green» (ridotto uso di solventi e di energia, alte rese, alte velocità di conversione)
- Cristallizzazioni da soluzione: *slow evaporation*, *slurry*. Controllo cinetico e termodinamico con conseguente possibilità di ottenere cristalli idonei alle analisi di diffrazione di raggi X

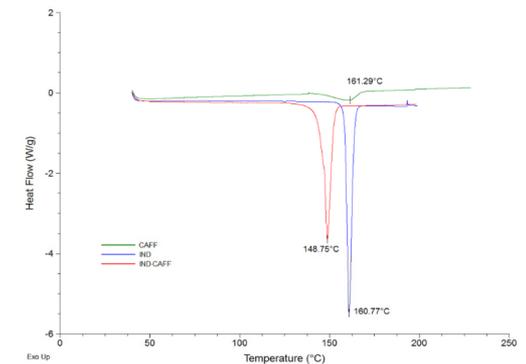
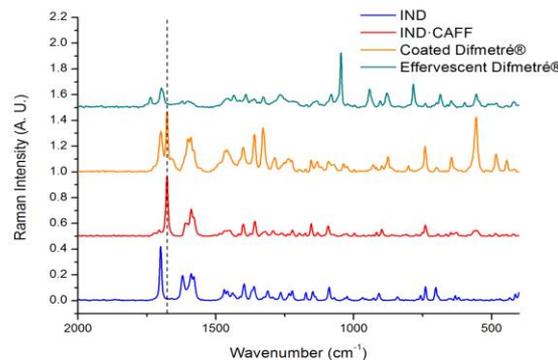
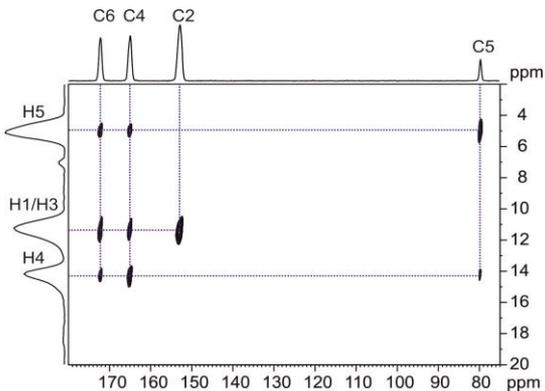
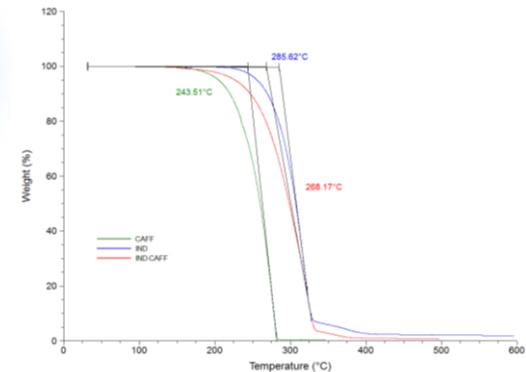
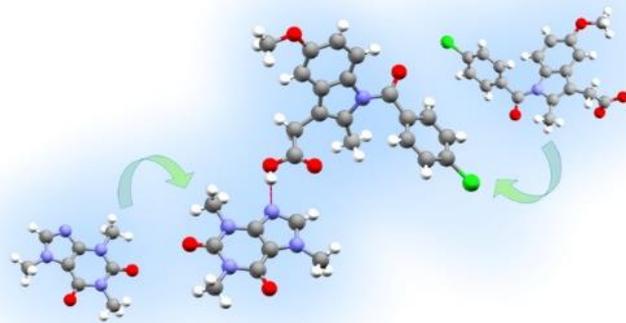
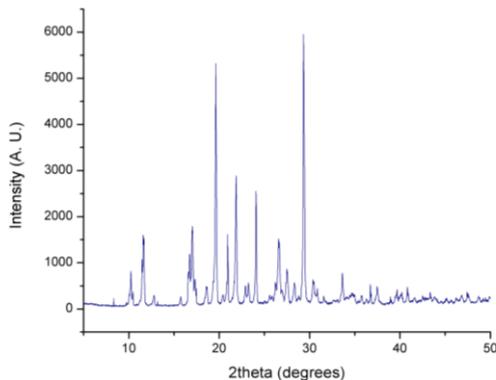


# FORME CRISTALLINE E CRYSTAL ENGINEERING

CRYSTAL ENGINEERING = DESIGN RAZIONALE DI FORME CRISTALLINE  
CON PROPRIETA' DESIDERATE

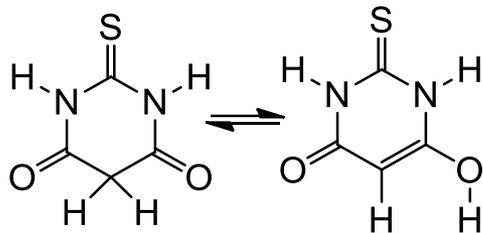
## CARATTERIZZAZIONE

- Diffrazione di raggi X (polvere e cristallo singolo)
- NMR allo stato solido
- Spettroscopie vibrazionali (IR e Raman)
- Calorimetrie (DSC e TGA)
- Misure di solubilità

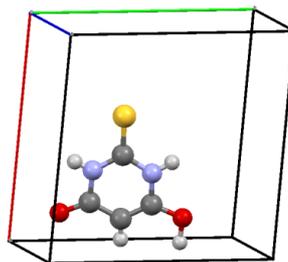


# IDENTIFICAZIONE DI FORME CRISTALLINE

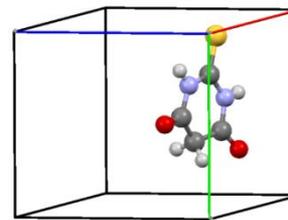
2-thiobarbituric acid



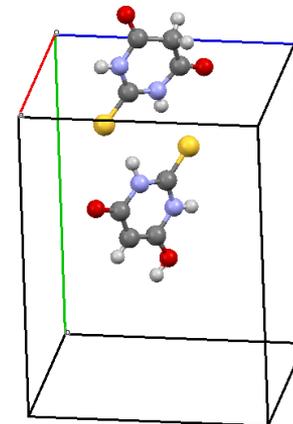
form II (enol)



form III (keto)

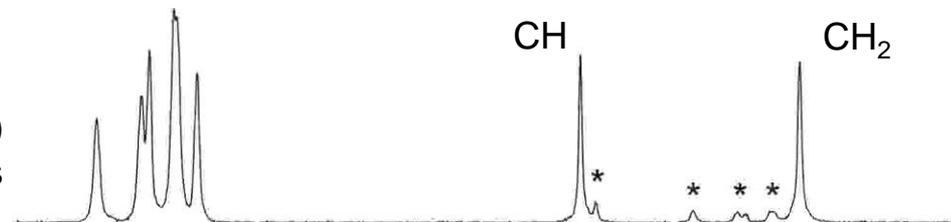


form IV (keto-enol)

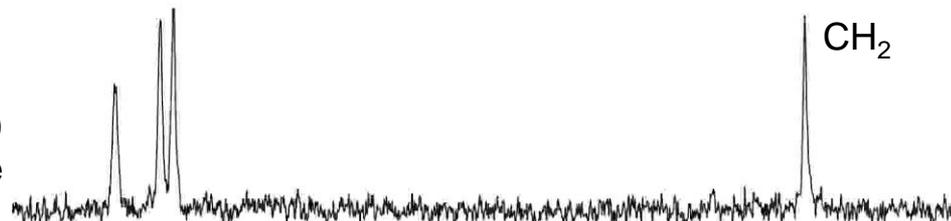


$^{13}\text{C}$  CPMAS

form IV (keto-enol)  
two independent molecules



form III (keto)  
one independent molecule



form II (enol)  
one independent molecule

