



L'ORIGINALE, IL GENERICO O... IL POLIMORFO? VIAGGIO NELLA CRISTALLOCHIMICA DEI FARMACI

La maggior parte dei farmaci comunemente prodotti e commercializzati viene formulata con il principio farmacologicamente attivo in forma solida (cristallina o amorfa). La forma solida viene scelta con attenzione per le sue caratteristiche, per aumentare la stabilità del farmaco, facilitarne la formulazione, ottimizzarne il dosaggio e, non ultimo, semplificare la modalità di utilizzo. La ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci in ambito industriale hanno visto, negli ultimi anni, una rilevante crescita, anche occupazionale, collegata a tecniche analitiche e strutturali di tipo cristallografico, cui si stanno gradualmente adeguando, a livello globale, legislazioni brevettuali ed ulteriori aspetti forensi.



Secondo recenti stime, oltre l'80% dei medicinali presenti sul mercato sono formulati come solidi, e, quindi, contengono anche il principio attivo farmaceutico in forma solida, cristallina o amorfa. Le formulazioni solide sono generalmente preferite, rispetto ad un liquido, un gel o una soluzione, sia per la loro maggiore stabilità temporale, che per la maggiore facilità di utilizzo (e gradimento - il che porta ad una maggiore *compliance* di terapia) da parte dei pazienti. Le caratteristiche della forma solida del principio attivo impiegata nella formulazione, ed in particolare solubilità e velocità di dissoluzione, possono però influire su biodisponibilità, efficacia e rapidità di azione di un farmaco. In particolare, i principi attivi sviluppati negli ultimi anni sono costituiti da molecole sempre più complesse che spesso manifestano una limitata solubilità; ciò costringe di fatto il chimico farmaceutico a prendere in debita considerazione

ne il comportamento chimico-fisico (e non quello farmacologico) degli stessi, come le proprietà di dissoluzione del farmaco, e lo studio delle cause, e delle conseguenze, associate all'utilizzo delle diverse forme solide dello stesso.

Oltre alla solubilità, legata alla biodisponibilità e quindi all'efficacia del principio attivo *in vivo*, un'ulteriore caratteristica che può variare, anche drasticamente, da una forma solida all'altra è la stabilità. Infatti, le diverse forme solide possono mostrare una maggiore tendenza alla degradazione chimica, manifestando problemi legati alla *shelf-life* del farmaco formulato, o presentare insormontabili problemi durante l'isolamento, la purificazione o la formulazione.

Altre proprietà (tra le molte!) che possono variare da una forma solida all'altra di un principio attivo sono igroscopicità, reologia, forma e fragilità del cristallo (che complicano la formulazione nelle fasi di compressione, tableting e incapsulamento) e persino colore e gusto. Risulta quindi evidente che la scelta di quale forma utilizzare nel processo di formulazione riveste un'importanza considerevole, che può avere ripercussioni (o offrire soluzioni!) su aspetti molto diversi, dalla produzione alla formulazione, allo stoccaggio e addirittura all'impiego e gradimento di un farmaco. Le implicazioni che le diverse forme cristalline possono originare, e i metodi analitici che possono essere utilizzati per caratterizzarli, con risposte e livelli di accuratezza molto diversi, sono state oggetto di studio accademico e industriale, testimoniato dalla pubblicazione di monografie [1] e dall'organizzazione di conferenze dedicate [2].

I principi attivi farmaceutici: uno zoo molto popolato

Diverse sono le strategie di ottimizzazione delle proprietà di principi attivi, inizialmente intese al fine di migliorarne le caratteristiche di solubilità e stabilità. Impiegata fin dagli albori della chimica farmaceutica, la formazione di sali (per semplice reazione acido-base) di una molecola farmacologicamente attiva con gruppi amminici, carbossilici o altri gruppi funzionali, ha condotto a specie altamente cristalline, che possono essere preparate a basso costo e proposte come forme solide,

alternative alla molecola originale non salificata, e stabilizzate da forti interazioni elettrostatiche.

Più recentemente, ovvero dalla metà degli anni Novanta, anche le diverse forme cristalline di identica composizione chimica (*ma non isomeriche*) sono diventate oggetto di studio e interesse come opzioni formulabili, ed il termine "polimorfo" è entrato prepotentemente in auge anche in ambito industriale. Sebbene il termine "polimorfo", in ambito organico, si riferisca correttamente solo a forme cristalline differenti con uguali composizione chimica e connettività molecolare, tale termine viene spesso attribuito, *sensu lato*, a diverse "forme solide" dello stesso principio attivo farmaceutico; ciò accade soprattutto in ambito industriale e forense, in riferimento sia alle diverse forme cristalline della molecola tal quale, che alla sua forma amorfa, e spesso anche ad eventuali sali, solvati e co-cristalli. In termini farmaceutici, queste diverse forme solide sono tutte potenzialmente formulabili, se le loro caratteristiche le rendono adatte ad essere impiegate in un farmaco.

Con l'avvento di molecole sempre più complesse, il problema della solubilità dei principi attivi farmaceutici è diventato sempre più pressante e ha condotto all'utilizzo, nel processo di formulazione, di principi attivi in forma amorfa. L'assenza di ordine a lungo raggio, infatti, ne aumenta la solubilità (proprietà termodinamica) e la velocità di dissoluzione (proprietà cinetica), ma è spesso causa di instabilità chimica e/o di fenomeni di ricristallizzazione. La limitata stabilità chimica costituisce, ovviamente, un problema rilevante per garantire una prolungata *shelf-life* di un farmaco; anche la ricristallizzazione spontanea è un fenomeno assolutamente indesiderato, dato che può portare a variazioni significative del profilo di dissoluzione di un formulato, modificandone l'efficacia. Per questo motivo, sono state recentemente sviluppate numerose strategie di consolidamento della forma amorfa, come la preparazione di soluzioni solide di principi attivi amorfici ed eccipienti o l'utilizzo di additivi stabilizzanti. Per allargare ulteriormente il pool di forme solide da cui attingere, negli ultimi 15 anni sono stati presi in considerazione nuovi composti solidi, ovve-

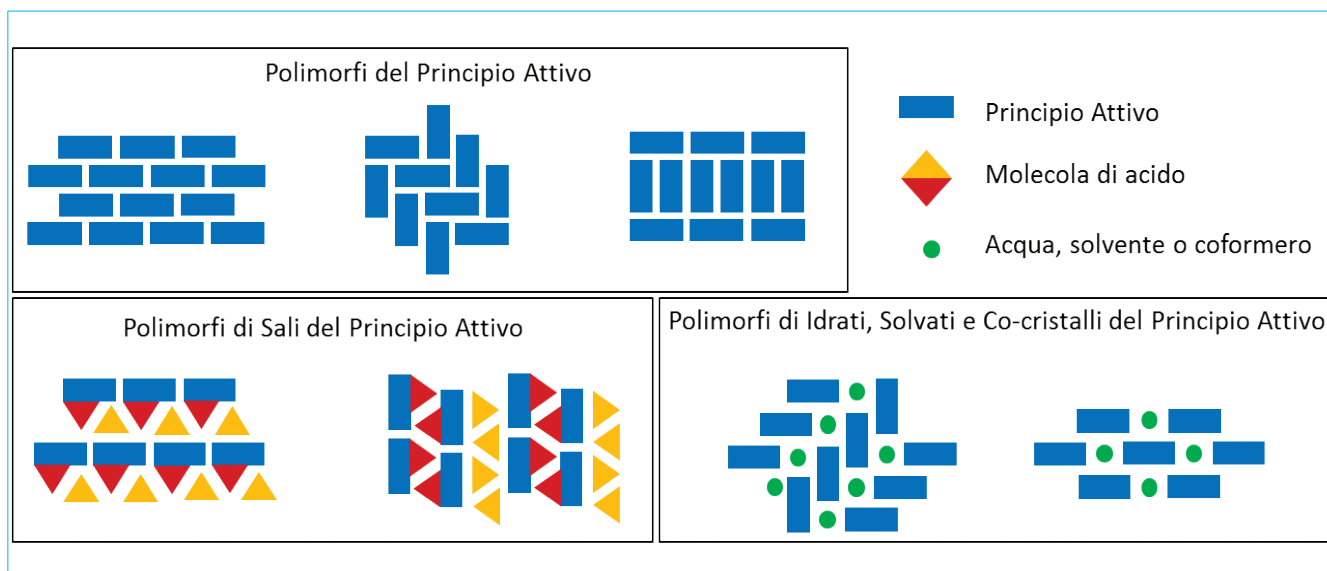


Fig. 1 - Relazioni chimico-strutturali tra i diversi solidi di interesse farmaceutico: polimorfi, idrati, solvati, sali, co-cristalli

ro i co-cristalli farmaceutici. Queste specie sono materiali cristallini, contenenti un principio attivo farmaceutico e una molecola neutra, il *coformero* (ovviamente farmacologicamente accettabile), solidi e stabili a temperatura ambiente. Caratteristica chiave di un co-cristallo è che la struttura cristallina sia tenuta insieme da deboli legami (per lo più ad idrogeno) e non da interazioni ioniche, ovvero che non sia avvenuto un proton-transfer completo tra il principio attivo e il coformero. Ovviamente, questo criterio risulta, in qualche caso, essere di difficile applicazione, dato che la corretta localizzazione degli atomi di idrogeno, spesso condivisi, è, con tecniche di diffrazione di raggi X, non garantita. Esistono, inoltre, documentati casi in cui il protone, all'interno di una buca di potenziale simmetrica, risulta esattamente condiviso, vanificando, pertanto, la distinzione tra sale e co-cristallo. Ciononostante, scegliendo opportunamente la molecola da affiancare al principio attivo, è possibile ottenere solidi con distinte caratteristiche di stabilità e solubilità.

Alla luce di quanto espresso, si può facilmente intuire che il confine tra solvati, sali e co-cristalli può diventare, in casi specifici, sfumato e indistinto, ed è spesso stato oggetto di controversie. A complicare ulteriormente la situazione, anche sali, solvati e co-cristalli possono a loro volta esistere in forme cristalline diverse, dando origine a poli-

morfi di sali, solvati e co-cristalli. Visto il crescente utilizzo di co-cristalli come strategia per modulare le caratteristiche di principi attivi all'interno di una nuova formulazione solida, enti regolatori come FDA ed EMEA hanno progressivamente definito dei parametri oggettivi per poter individuare la reale natura (sale o co-cristallo) del solido. La Fig. 1 rappresenta schematicamente la pluralità dei diversi casi e le relazioni chimico-strutturali presenti tra di essi.

La scelta della forma solida da inserire nella formulazione, però, non è l'unica strategia che può essere impiegata per modulare l'attività di un principio attivo o per modificarne le proprietà chimico-fisiche e reologiche. Nel tentativo di ottenere un'elevata solubilità della molecola, senza però inficiarne la stabilità chimica, si stanno gradualmente sfruttando le cosiddette caratteristiche microstrutturali delle particelle primarie del principio attivo (dimensioni, morfologia e, in particolare, il rapporto superficie-volume). A tale scopo, negli ultimi anni, si stanno sviluppando farmaci contenenti particelle di dimensioni sempre più ridotte, fino alla nanoscala; ciò permette di sfruttare le diverse proprietà esibite dalla porzione di materiale sulla superficie delle particelle, rispetto al materiale massivo, che spesso inducono performance di dissoluzione confrontabili con l'amorfo, pur trattandosi di specie (nano)cristalline, e pertanto caratte-

rizzate da indiscussi vantaggi di stabilità chimica. In questo vasto panorama, dal punto di vista sia regolatorio che brevettuale, sono state negli anni definite le linee guida e le limitazioni nella scelta di una forma solida. Ad esempio, un sale è considerato dall'americana FDA come entità chimica distinta dalla molecola libera; invece, una diversa forma cristallina (con formula chimica identica) o una forma idrata (ma non un generico solvato) costituiscono *uno stesso principio attivo*. In seguito alla scoperta, e all'uso, dei co-cristalli come strategia per ampliare il *solid-state landscape* di un principio attivo (e addirittura di co-cristalli di due principi attivi), si è reso necessario definire nuove norme e, per regolamentare le nuove frontiere dello stato solido farmaceutico, sono state di recente introdotte nuove linee guida [3], (necessariamente) destinate ad una revisione nel prossimo futuro.

Gli aspetti di proprietà intellettuale rivestono una grande importanza nella scelta della forma solida da inserire in una formulazione farmaceutica. Infatti, in molti Paesi (come USA e numerosi Paesi della Comunità Europea, mercati estremamente importanti per l'industria farmaceutica) è possibile ottenere una copertura brevettuale non solo per scoperta, sintesi, purificazione o isolamento della molecola del principio attivo, ma anche per specifiche forme solide (cristalline, co-cristalline o amorfie). Ciò è solitamente percorribile se sono *simultaneamente* verificate due distinte condizioni: i) le forme trovate risultano essere *nuove*, e ii) esse presentano *caratteristiche migliori* rispetto alle forme solide del principio attivo precedentemente note (le condizioni precise possono variare leggermente da un sistema brevettuale all'altro). Dal punto di vista industriale, questo può ovviamente rappresentare un vantaggio strategico notevole, dando la possibilità di limitare la libertà d'azione di concorrenti.

Alla luce di quanto sopra illustrato, risulta evidente che l'identificazione, la conoscenza e la più completa caratterizzazione delle diverse forme solide dei principi attivi sono fondamentali per favorire la selezione del "polimorfo" con le caratteristiche chimico-fisiche e biochimiche più adatte per ogni caso specifico.

Identificazione e caratterizzazione di forme solide

Le forme solide di un principio farmacologicamente attivo, se caratterizzate da polimorfismo, dalla presenza di solventi di cristallizzazione (*in primis*, acqua) o di ioni esogeni (cloridrati o solfati di gruppi amminici, ioni alcalini in sostituzione di forme acide o acidi organici per salificare gruppi basici), richiedono l'utilizzo di tecniche strumentali per (almeno) due fasi analitiche distinte: i) l'identificazione delle fasi cristalline e di eventuale materiale amorfo ed eventuale loro quantificazione (dal prodotto di reazione al formulato); ii) la loro *caratterizzazione*, nell'ottica di definire, e comprendere, le proprietà chimico-fisiche, reologiche e farmacologiche di ciascuna forma.

L'identificazione delle diverse fasi cristalline è materia di facile risoluzione con misure dirette e non distruttive del pattern di *diffrazione di raggi X da polveri* tramite strumenti di laboratorio, ora disponibili in forma compatta, facilmente rilocabili e senza vincoli di sorveglianza per esposizione a radiazioni ionizzanti. Dipendendo essenzialmente dalla struttura sovramolecolare, e non dal chimismo o dalla composizione elementare tipiche di una specie molecolare (così come viene normalmente intesa dal chimico sintetico o dal farmacologo), le informazioni così ottenute costituiscono un robusto, facile e veloce *fingerprinting* e, come tali, hanno permesso un notevole sviluppo della tecnica in diversi ambiti, non ultimo quello forense. Un esempio notevole, associato alla versatilità strutturale del principio attivo Bupropione cloridrato, è mostrato in Fig. 2.

Per rendere la fase di identificazione possibile e di facile utilizzo, oltre alla disponibilità di banche dati di riferimento allestite *ad hoc* da aziende del settore, la comunità scientifica si è dotata da anni di due banche dati *analitiche* di riferimento, il Powder Diffraction File (PDF) e il Crystallography Open Database (COD). Ulteriori banche dati che possono affiancare il PDF e il COD, ma che non contengono in maniera distinta le coppie d, Int [$d = \lambda / (2 \sin \theta)$ e $Int =$ intensità di picco, grandezze essenzialmente indipendenti dalla tipologia di esperimento condotto], sono le raccolte di dati *strutturali* presenti nel Cambridge Structural Da-

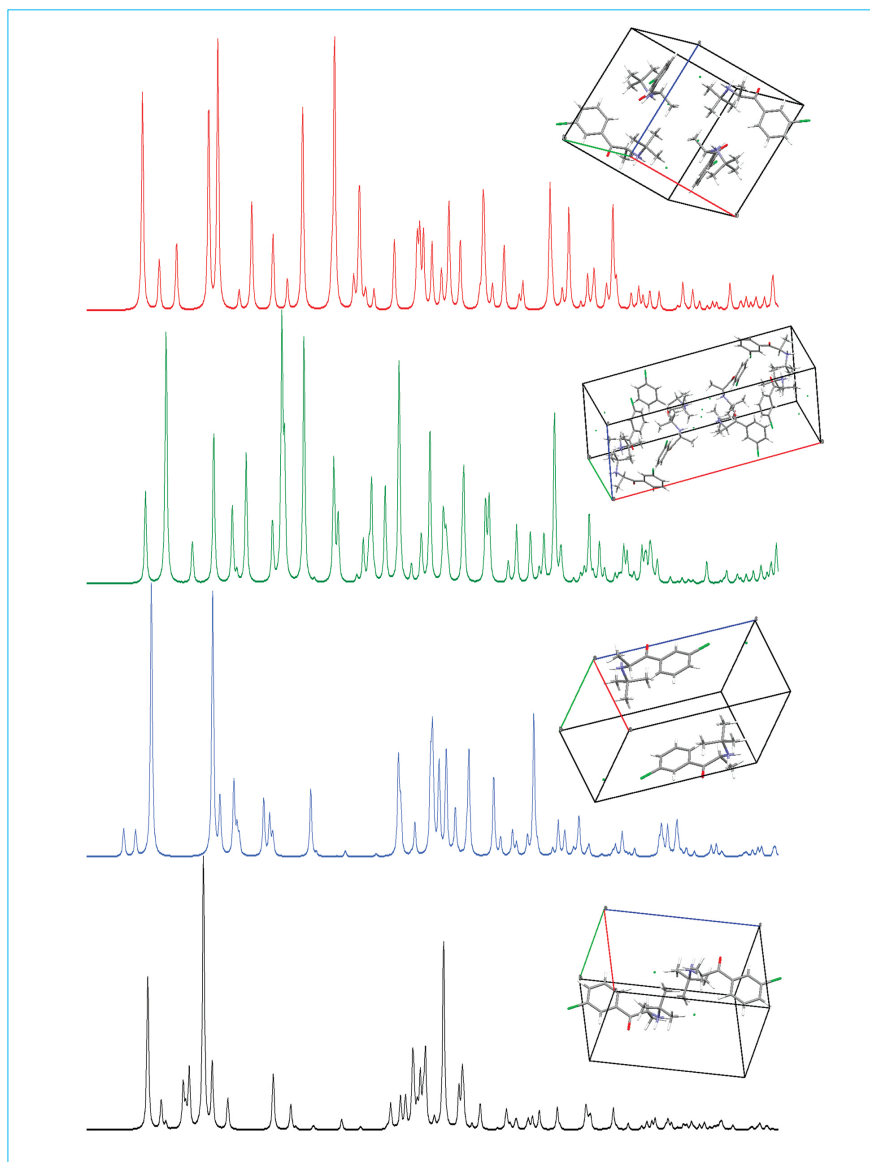


Fig. 2 - Pattern di diffrazione di 4 distinti polimorfi di Bupropione cloridrato, un antidepressivo normalmente commercializzato nella forma I (la prima dall'alto)

tabase (CSD, che ha recentemente superato il milione di schede) e l'Inorganic Chemistry Structural Database (ICSD, ca. 200.000 strutture).

Queste banche dati, importantissime dal punto di vista scientifico, trovano tuttavia minore applicazione a livello industriale, dato che, soprattutto in ambito farmaceutico, i dati su forme cristalline di principi attivi non sono abitualmente divulgati dalle aziende proprietarie. Inoltre, è raro il caso di avere miscele di composizione realmente incognita per cui non siano disponibili informazioni provenien-

ti da tecniche analitiche diverse. Molto differente è invece il discorso sulla quantificazione e la determinazione dei parametri LOQ e LOD (Level Of Quantification/Detection), soprattutto per quanto riguarda la quantificazione di una miscela di diverse forme solide di uno stesso principio attivo. Infatti, quando una o più forme solide sono protette da brevetti, la quantificazione di una forma in un'altra può diventare cruciale proprio da un punto di vista legale, per definire se e in che misura si sia commessa contraffazione.

Le procedure di quantificazione tramite diffrazione da polveri, per le quali esistono programmi di analisi sofisticati e metodi numerici innovativi che permettono anche la determinazione di eventuali componenti amorse [4], richiedono, nella fase di preparazione e allestimento del campione, la garanzia di una completa randomizzazione delle orientazioni dei vari cristalliti. Di difficile ottenimento per materiali intrinsecamente anisotropi (i cristalli non sono entità sferiche), con l'aiuto di diversi trucchi strumentali (tipologia e dimensioni del campione, presenza di disperdenti, utilizzo di detector bidimensionali, etc.) il disturbo indotto da fe-

nomeni di *orientazione preferenziale* può essere limitato. In genere, questo effetto "geometrico" costituisce la causa più comune per la distorsione, in termini di rapporto di intensità, dei pattern osservati rispetto a quelli teorici, ovvero pattern calcolabili nota la totalità delle disposizioni atomiche nella cella cristallina. Per la quantificazione in miscele polifasiche, valori relativi al di sotto di qualche per cento (in massa) sono normalmente considerati poco attendibili (LOQ > 1 wt%), mentre, anche con strumentazioni da laboratorio, nei

casi più fortunati, si possono raggiungere LOD 10 volte inferiori. *Ça va sans dire*, la preparazione del campione, di eventuali standard di riferimento e l'intera procedura analitica, in questi casi, dipendono in maniera significativa dalla rappresentatività della porzione di materiale illuminato dai raggi X che, non essendo omogeneo alla scala atomica (come una soluzione), rende la misura e i suoi risultati più che mai dipendenti dalle procedure di campionamento.

Per quanto riguarda la caratterizzazione strutturale *sensu lato*, ovvero la determinazione della composizione, della forma e della dinamica di una molecola all'interno di un solido cristallino, la tecnica d'elezione (*la diffrazione da cristallo singolo*) è stata affiancata, negli anni, da nuovi metodi di indagine strutturale, come *la diffrazione da polveri* [5] (valida per molecole di modesta complessità) e *la diffrazione da elettroni* [6] (su cristalli singoli di dimensioni nanometriche). Queste ultime due tecniche, in particolare, si stanno rivelando molto utili per fornire informazioni strutturali nei numerosissimi casi nei quali non è possibile ottenere cristalli di dimensioni e caratteristiche adeguate per un'analisi "classica" da cristallo singolo. Soprattutto in ambito farmaceutico, dove le caratteristiche delle diverse forme solide difficilmente consentono l'ottenimento di cristalli singoli di dimensioni e qualità adeguate, la possibilità di ottenere informazioni strutturali da polveri o cristalli molto piccoli è particolarmente utile.

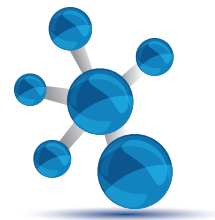
Infine, tecniche innovative di *NMR Crystallography* [7], applicate su polveri amorfe o cristalline, in cui viene identificato l'ordine a corto raggio delle interazioni dipolari fra nuclei (tipicamente di ^{13}C , ma non solo), hanno recentemente affiancato le tradizionali tecniche di diffrazione. Fornendo informazioni sulla simmetria cristallina e molecolare, sulla presenza, o assenza, di specifiche interazioni allo stato solido (versatilità conformazionale, isomerie configurazionali, tautomerie, etc.), queste tecniche, unite alle tecniche di Total Scattering più sotto illustrate, costituiscono la frontiera, ancora largamente inesplorata, dello studio di farmaci che si presentano, nell'arco della loro vita (dalla sintesi a isolamento e purificazione, formulazione, stoccaggio, vendita e... ingestione), in una o più for-

me solide distinte. Dopo l'avvento dei co-cristalli nel panorama farmaceutico, inoltre, le tecniche di NMR Crystallography sono state spesso utilizzate per determinare il grado di *proton-transfer* tra un principio attivo farmaceutico ad il suo coformero acido o basico, al fine di tentare di dare una risposta all'eterna diatriba "sale o co-cristallo?"

Un discorso a parte meritano le tecniche di *total scattering* [8], che, abbandonando il formalismo di Bragg (che ha permesso la determinazione della struttura di più di un milione di specie cristalline) ed affidandosi alla teoria di Debye sullo scattering o all'inversione numerica dei dati di diffrazione (corrispondente alla distribuzione radiale delle distanze interatomiche nel solido), favoriscono lo studio di materiali non ideali: sistemi disordinati, nano- e para-cristallini, aperiodici e amorfi che mostrano diversi gradi di ordine a corto e lungo raggio e fenomeni di correlazione spaziale e temporale delle posizioni atomiche. In forte sviluppo anche per sistemi 3D, queste tecniche hanno trovato diverse applicazioni soprattutto nell'analisi di tracce 1D raccolte con raggi X ad alta energia (disponibili con radiazione da sincrotrone su linee dedicate). Seppur ancora di diffusione limitata in ambito farmaceutico/industriale, queste tecniche hanno dimostrato la loro rilevanza nella determinazione quantitativa di polimorfi, nella caratterizzazione "strutturale" di principi attivi completamente amorfi, nella caratterizzazione di dimensioni e morfologia di materiali nanocristallini ottenuti per trattamento meccanochimico, etc. Vista l'importanza crescente della scala *nano* anche in ambito farmaceutico, si può supporre che l'utilizzo a livello industriale di tali tecniche analitiche possa crescere velocemente nei prossimi anni. Il lettore interessato potrà trovare soddisfazione alla sua curiosità sul tema riferendosi a quanto illustrato nei riferimenti in [8] e nel loro ricco corredo bibliografico.

L'importanza della conoscenza strutturale. Cui prodest?

La caratterizzazione strutturale di una fase cristallina comprende la determinazione della periodicità del sistema (*la cella unitaria*), degli elementi di simmetria puntuali e spaziali (*il gruppo spaziale*)



e dell'intera lista delle coordinate frazionarie degli atomi in cella (o nell'unità asimmetrica), accompagnata da descrittori della dinamica vibrazionale di ognuno di essi (i fattori termici).

La conoscenza di questi parametri, spesso ignorata, in ambito farmaceutico, in quanto considerata "curiosità scientifica senza vera utilità", costituisce invece una solida base di informazioni, utile a molti livelli:

a) le tecniche di analisi quantitativa di miscele di fasi cristalline si sono evolute nel tempo e, da qualche anno, si affidano in modo quasi esclusivo al metodo di Rietveld [9] e alle sue più recenti declinazioni. Questi metodi permettono di ottenere risultati più accurati che non la quantificazione su singolo picco (con standard interni o aggiunte successive) o dell'utilizzo di tecniche strumentali diverse come IR o Raman. Dato che per l'analisi full pattern risulta imprescindibile conoscere l'intera lista di atomi in cella e la loro periodicità tridimensionale (ovvero, la struttura), l'informazione strutturale, da inutile diventa essenziale. Anche per questo motivo, determinazioni strutturali di limitata risoluzione (come quelle ottenute da materiali policristallini non cristallizzabili sotto forma di monocristalli di adeguata qualità), sono diventate, in ambito farmaceutico, "utili" per semplici problemi analitici; se affiancate da modelli molecolari ottimizzati con meccanica molecolare, quanto-meccanica o semplice data-mining, tali determinazioni strutturali hanno raggiunto una maturità tale da assicurare modelli sufficientemente veritieri per procedere in maniera semiautomatica con software dedicato alla quantificazione di polimorfi o di eventuali contaminanti;

b) dato che esiste una corrispondenza biunivoca tra la struttura (in termini di distribuzione della densità elettronica nella cella unitaria) e il pattern da diffrazione (da cristallo singolo e da polveri), la conoscenza della struttura cristallina e molecolare permette la ricostruzione matematica di un pattern simulato; questo, se confrontato con un dato di diffrazione da polveri (di semplice acquisizione ed interpretazione anche da personale tecnico senza solide conoscenze cristallografiche, ma debitamente istruito), permette di valutare in modo rapido la presenza di contaminanti cristallini,

spesso causa di *patent infringement*. Infatti, la conoscenza almeno delle dimensioni della cella unitaria e del gruppo spaziale (anche in assenza delle coordinate atomiche) consente di determinare la posizione di ogni picco di diffrazione attribuibile ad una specifica forma cristallina. Questo è sicuramente il metodo più veloce ed affidabile per verificare con certezza se un campione è veramente monofasico, informazione di cruciale importanza e non banale come può sembrare, sia per una certificazione di qualità che in ambito brevettuale;

c) le proprietà della materia, a livello molecolare e supramolecolare, sono intrinsecamente dipendenti dalla disposizione relativa dei suoi costituenti (atomi, ioni e molecole); di conseguenza, la conoscenza della struttura tridimensionale dei solidi costituisce un prerequisito per evidenziare correlazioni struttura-proprietà e per la progettazione di materiali funzionali. Nel XX secolo, la cristallografia a raggi X si è imposta come la tecnica di elezione per la determinazione accurata di strutture molecolari di medie e, ad oggi, di grandi dimensioni (fino a migliaia di atomi nell'unità asimmetrica della cella), a risoluzione atomica [10]. L'informazione strutturale ottenuta tramite analisi cristallografica ha aperto la strada ad un rapido sviluppo di materiali avanzati (semi e superconduttori, leghe a memoria di forma, materiali ceramici, polimeri, sensori e dispositivi elettronici), con applicazioni in scienze dei materiali, chimica, fisica, mineralogia, geoscienze, scienze ambientali e biomediche. Analogamente, la conoscenza della struttura di principi farmacologicamente attivi è un prerequisito fondamentale per la progettazione di farmaci e per la sintesi di nuove specie chimiche nello sviluppo di nuove medicine. Ciò vale per supportare lo studio conformazionale di natura spettroscopica (accessibile in soluzione, con NMR), l'evidenza di isomerie configurazionali (determinazione della stereochimica relativa ed assoluta in molecole chirali, anche complesse - rifaximina, tassolo); tautomerie, presenza di idrogeni mobili, atropisomerie in mezzi di contrasto per TAC, etc., di difficile definizione con altre tecniche. Inoltre, un'accurata conoscenza della struttura permette uno studio comparativo di diversi solvati e/o polimorfi, che presentano differenti stabilità

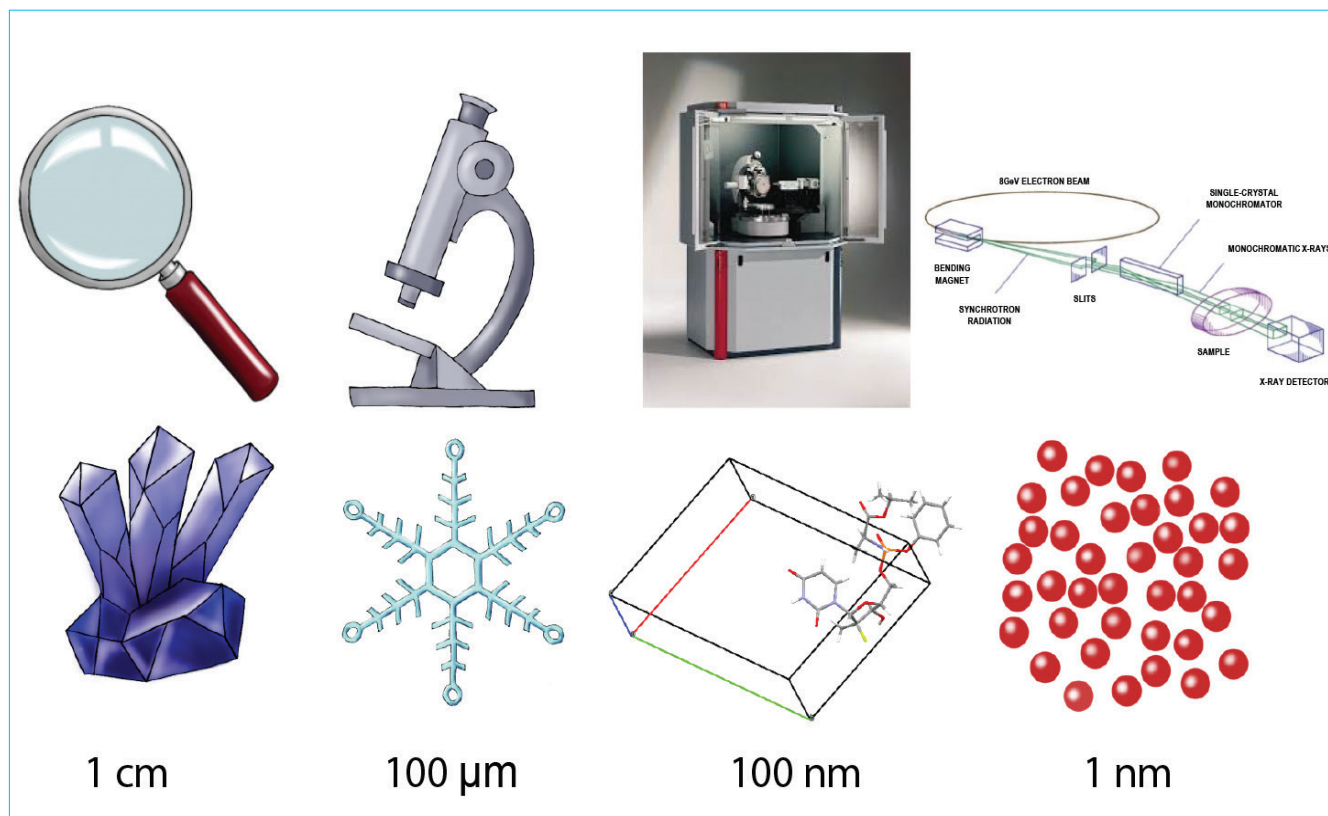


Fig. 3 - Schema dello sviluppo delle tecniche cristallografiche, con progressiva riduzione della scala dimensionale indagata

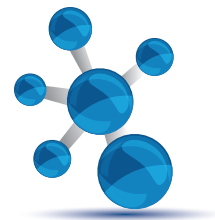
e processi di eliminazione del solvente altamente differenziati, per esempio di amorfizzazione o ricristallizzazioni selettive.

Non ultimo, la cristallografia a raggi X ha permesso di determinare la corretta connettività di molecole di interesse farmaceutico erroneamente attribuita sulla base delle procedure di sintesi e di misure spettroscopiche, evidentemente mal interpretate. Significativo è il caso dei due principi attivi per trattamenti oncologici, Bosutinib e Tic10, e che hanno superato (con una *formula di struttura* incorretta) il deposito brevettuale, diversi processi di certificazione e trial clinici fino alla loro immissione sul mercato [11]. Forse più preoccupante è quanto riportato da T.M. Peakman [12], ovvero che “*Pharmaceutical companies possess large numbers of compounds in their compound collection, typically between tens and hundreds of thousands. It is probably fair to say that in many of these collections, the number of samples with the wrong structure to that documented is 10-20%*”. Pertanto, soprattutto per principi farmacologica-

mente attivi in fase di sperimentazione avanzata e per alcuni composti la cui sintesi può indurre alla formazione di isomeri (spesso) insospettiti, la completa caratterizzazione strutturale costituisce un cardine, volto non solo a interpretare e progettare correttamente i loro derivati, ma anche a non incorrere in inutili spese di protezione intellettuale.

Conclusioni

Nel campo di interesse farmaceutico, ove gli aspetti tecnologici, scientifici, economici e di cura del paziente si mescolano in maniera indissolubile, lo sviluppo di nuovi farmaci e dei metodi di indagine degli stessi ha preso una decisa impennata. La recente pandemia di Covid-19 ha infatti portato all'attenzione del comune cittadino gli sforzi, le risorse economiche, gli aspetti scientifici e culturali e le necessità di rapido intervento in termini di salute pubblica, per lungo tempo negletti dalla scuola e dai media. Riconosciuta ora l'importanza della ricerca (volta a identificazione, preparazione e formulazione di nuovi farmaci) sia in ambito ac-



cademico che produttivo, al chimico farmaceutico e, ancor più, al chimico strutturale, è delegato il compito di trovare nuovi e rapidi metodi di indagine di forme solide, anche per quei componenti che “resistono” ad una caratterizzazione strutturale completa (si pensi a materiali nanocristallini, disordinati od amorfi). In quest’ottica, lo sviluppo di nuove teorie “cristallografiche”, di tecniche strumentali avanzate, di potenti algoritmi numerici di analisi dati (schematizzati nella loro evoluzione temporale in Fig. 3), costituisce la frontiera della conoscenza in quest’ambito, e, unito all’interesse del settore produttivo di un Paese, rappresenta un volano di conoscenza cui le giovani generazioni sono invitate ad accedere. Se nanocristalli e fasi amorfe hanno costituito per decenni un’insormontabile incognita (*al buio, tutti i gatti sono grigi*), al giorno d’oggi sincrotroni, potenza di calcolo e nuovi approcci al problema strutturale in ambito farmaceutico iniziano ad illuminare la notte della cristallochimica organica [13]. Ancora una volta, la Frontiera è mobile.

BIBLIOGRAFIA

- [1] H.G. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2009, CRC Press, Boca Raton, FL; R. Hilfiker, M. von Raumer, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*, 2019, Wiley, New York, NY.
- [2] *Pharmaceutical Powder Diffraction Conference (ICDD, USA)*, Solvias Science Days (Solvias, CH), CrystalForms@Bo (Polycrystalline, IT).
- [3] *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals - Guidance for Industry*, FDA, Febbraio 2018.
- [4] N.V.Y. Scarlett *et al.*, *Powder Diffr.*, 2006, **21**(4), 278; T. Davis *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2013, **13**, 4239; D. Hasa *et al.*, *Mol. Pharm.* 2016, **13**, 3034.
- [5] R. Černý, *Crystals*, 2017, **7**, 142.
- [6] P.P. Dias *et al.*, *Org. Process. Res. Dev.*, 2018, **22**, 1365; M. Gemmi *et al.*, *ACS Cent. Sci.*, 2019, **5**, 1315.
- [7] D.L. Bryce, *IUCrJ.*, 2017, **4**, 2050.
- [8] M. Sardo *et al.*, *Characterization of Pharmaceutical Solids Combining NMR, X-ray Diffraction and Computer Modelling*, in *Biophysical techniques in drug discovery*, A. Canales (Ed.), 2018, RSC Publishing, London, UK; S.J.L. Billinge, *Nanomed.*, 2015, **10**, 2473.
- [9] R.E. Dinnebier *et al.*, *Rietveld Refinement: Practical Powder Diffraction Pattern Analysis using TOPAS*, 2019, Degruyter, Berlin, DE.
- [10] A.D. Bond, *Single-Crystal X-ray Diffraction*, in *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*, A. Müllertz, Y. Perrie, T. Rades (Eds.), 2016, Springer, New York, NY.
- [11] S. Borman, *Tug of War Over Promising Cancer Drug Candidate*, *Chem. Eng. News*, 2014, **92**, 7; S. Borman, *Structure Error Caused Cancer Drug Mix-Up*, *Chem. Eng. News*, 2014, **92**, 51.
- [12] T.M. Peakman, in *NMR In Pharmaceutical Sciences*, J.R. Everett, R.K. Harris *et al.* (Eds.), 2015, Wiley, New York, NY.
- [13] N. Masciocchi, A. Guagliardi (Eds.), *Crystallography in Health and Biosciences*, 2012, Insubria University Press, Varese, IT.

Original, Generic or... Polymorphic? A Journey into the Crystal Chemistry of Drugs

The vast majority of widely marketed drugs is nowadays formulated using pharmaceutically active ingredients in their solid (crystalline or amorphous) state. The specific solid form is carefully chosen to increase the solubility of the drug, to facilitate its formulation, to optimize the dosage and, last but not least, to simplify its usage. In the last years, research and development of new drugs in the industrial environment have seen a significant ascent (also in terms of job increment), linked to analytical and structural crystallographic techniques, to which, at the global level, patent legislations and further forensic aspects are progressively conforming.