

***Proprietà dello stato solido di interesse per la
formulazione di forme di dosaggio solide***

Proprietà dello stato solido

Stati di aggregazione della materia:

➤ Gassoso

➤ Liquido

➤ **Solido**

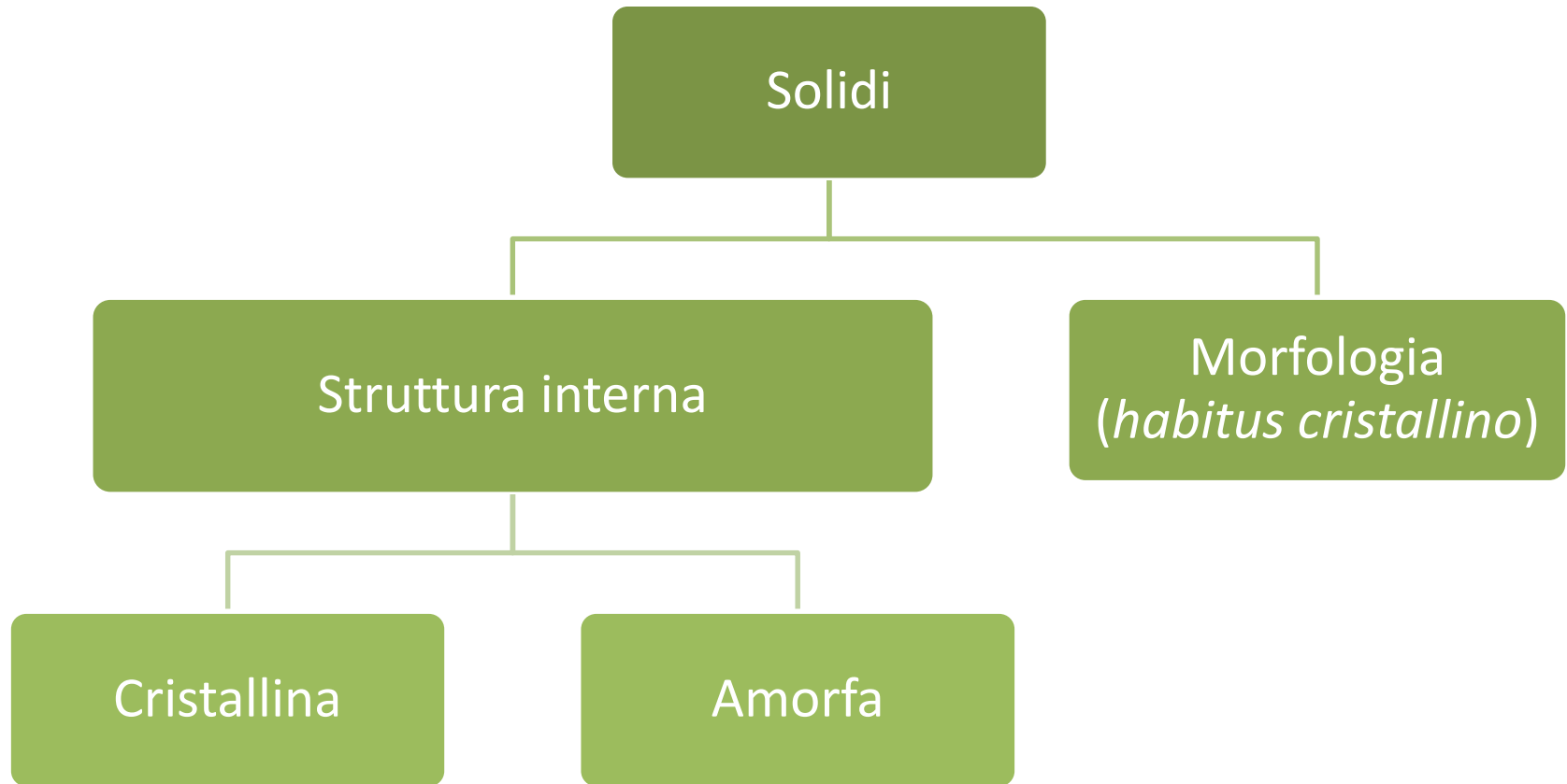


Molecole (anche atomi o ioni) sono strettamente legate da forze attrattive che prevalgono sull'effetto dell'energia termica.

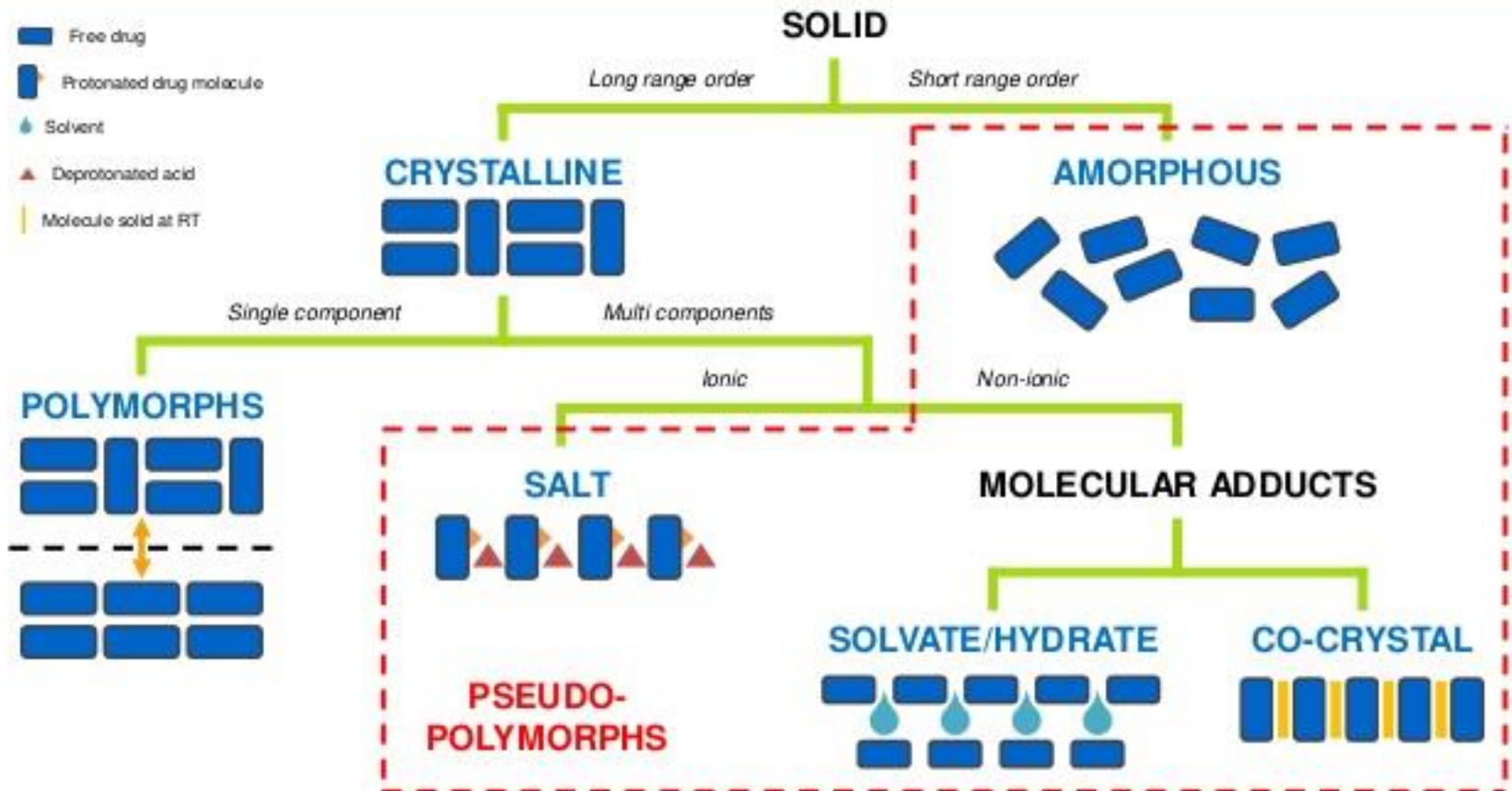
CARATTERISTICHE

- Forma e volume propri
- Densità maggiore rispetto ai gas
- Rigidezza e incomprimibilità
- Non tendono a diffondere

Proprietà dello stato solido



Struttura interna di un solido



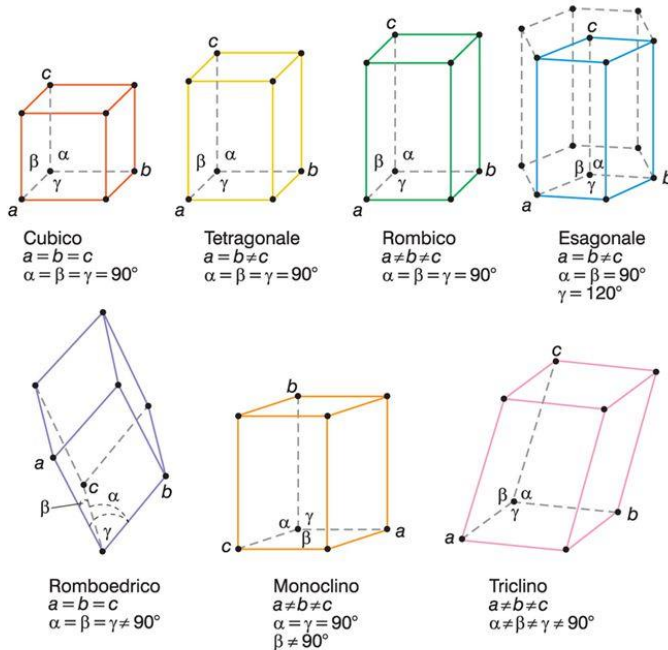
Proprietà dello stato solido

struttura
interna

cristallina

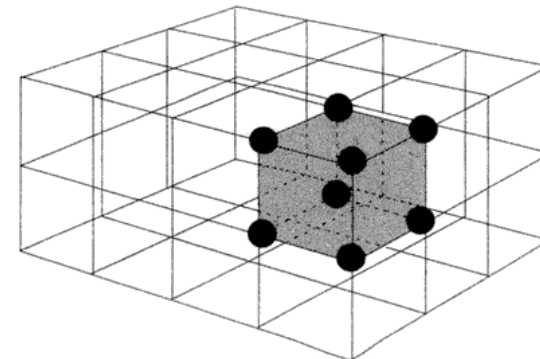
Nelle forme cristalline, le unità costituenti (molecole, atomi o ioni) sono disposte in un ordine definito e periodico.

Celle elementari primitive dei 7 sistemi cristallini



La **cella elementare** è l'unità più piccola di una sostanza che possiede ancora le proprietà caratteristiche della sostanza stessa.

Un **reticolo cristallino** è costituito dalla ripetizione regolare lungo le tre direzioni della cella elementare



Proprietà dello stato solido

struttura
interna

cristallina

Preparazione dei cristalli:

- Raffreddamento di una sostanza fusa al di sotto del suo punto di fusione
- Precipitazione da una soluzione *sovrasatura* della sostanza
 - Rimozione del solvente per evaporazione
 - Raffreddamento della soluzione
 - Aggiunta di un liquido miscibile con la soluzione ma dove il soluto abbia bassa solubilità

Proprietà dello stato solido

struttura
interna

cristallina

Polimorfismo

capacità di una sostanza di esistere in almeno due fasi cristalline **chimicamente identiche** ma differenti nella disposizione e/o nella conformazione delle molecole nella cella elementare

Proprietà dello stato solido

Proprietà fisiche dei polimorfi da considerare durante la formulazione di forme di dosaggio solide

- Temperatura di fusione
- Velocità di dissoluzione
- Igroscopicità
- Compattazione

Proprietà dello stato solido

Morfologia o *habitus* cristallino

- Rappresenta la forma esteriore della particella nel suo complesso, la sua geometria.
- Dipende dalla velocità di accrescimento delle varie facce del cristallo

Proprietà dello stato solido

Morfologia o *habitus* cristallino

Aspartame

Dolcificante artificiale (con potere dolcificante 100-200 volte superiore a quello del saccarosio)

Il metodo di cristallizzazione inizialmente impiegato portava alla formazione di ***cristalli aghiformi***, di piccole dimensioni (10 micron), con scarsa resistenza meccanica, igroscopici

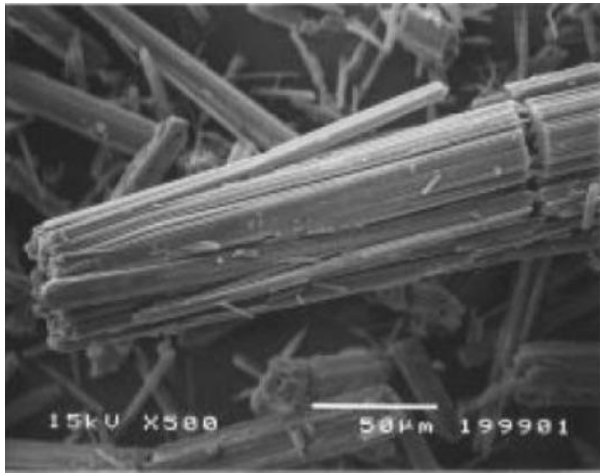


Problemi nelle operazioni di filtrazione ed essiccamento e, in generale, nella lavorazione di questo materiale

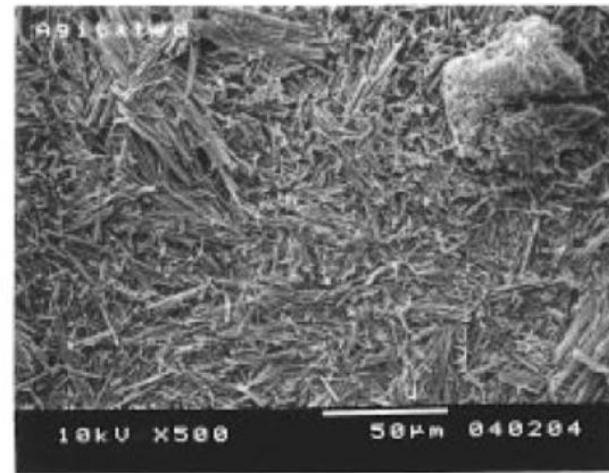
Proprietà dello stato solido

Morfologia o *habitus* cristallino

Un nuovo metodo di cristallizzazione dell'aspartame prevede il raffreddamento di una soluzione acquosa di aspartame SENZA agitazione. In questo modo si possono ottenere cristalli più grandi, cosiddetti «**bundle-like crystal aggregates**», più resistenti e con migliore lavorabilità. il nuovo aspartame non è una nuova forma cristallina, bensì un diverso **habitus** dello stesso polimorfo.



bundle-like crystals



needle-like crystals

Proprietà dello stato solido

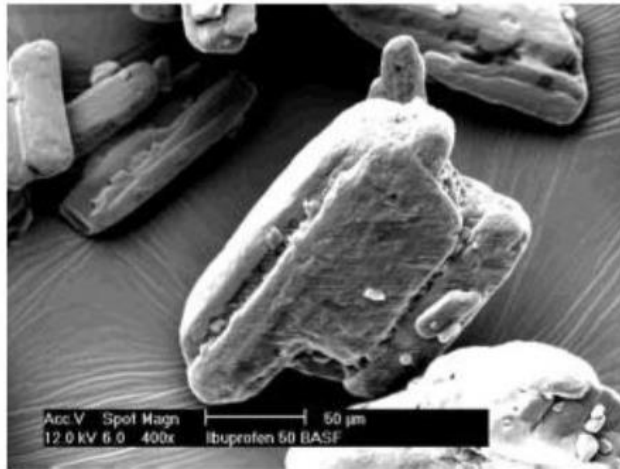
Morfologia o *habitus* cristallino

Ibuprofene (antinfiammatorio non steroideo, analgesico)

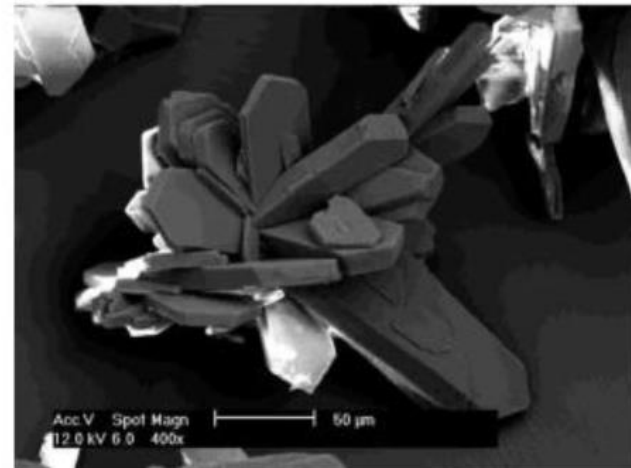
cattive caratteristiche di compattazione

Modificando le condizioni di cristallizzazione è stato possibile ottenere la stessa struttura interna ma con un *habitus* cristallino diverso

Habit I (commercial)



Habit II



Proprietà dello stato solido

Morfologia o *habitus* cristallino

Caratterizzazione fisica de due habitus dell'Ibuprofene

	Habit I (commercial)	Habit II
Flowability	cohesive	free flowing, not cohesive
Sticking to the punches	adhesive	non adhesive
Elastic recovery (%)	24	19
F_{max} (kN)	16	15
Total energy (J)	4,2	4,9
Crushing strenght (N)	32	55

Proprietà dello stato solido

struttura
interna

amorfa

- solido con elevato disordine nella disposizione delle molecole
- assenza della cella elementare

Le sostanze in forma amorfa rispetto alle corrispondenti forme cristalline presentano caratteristiche peculiari legate al loro “disordine” interno:

- maggiore solubilità (apparente)/velocità di dissoluzione
- tendenza alla cristallizzazione
- maggiore reattività allo stato solido
- maggiore igroscopicità

Proprietà dello stato solido

Temperatura di transizione vetrosa (T_g)

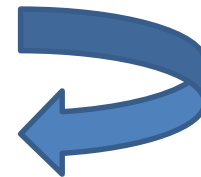
È la temperatura alla quale cambiano le caratteristiche meccaniche di un solido allo stato amorfo.

A temperature inferiori alla T_g il solido amorfo assume caratteristiche meccaniche (rigidità, durezza e fragilità) simili a quelle del vetro. A temperature superiori diventano deformabili e plastici, con caratteristiche simili alla gomma.

Esempio dell'utilità pratica di questo concetto:

I polimeri impiegati per il rivestimento con film sono solidi amorfi
La temperatura utilizzata durante il processo di rivestimento con i film è inferiore alla T_g di questi polimeri

Utilizzo di un plasticizzante che diminuisca la T_g del polimero

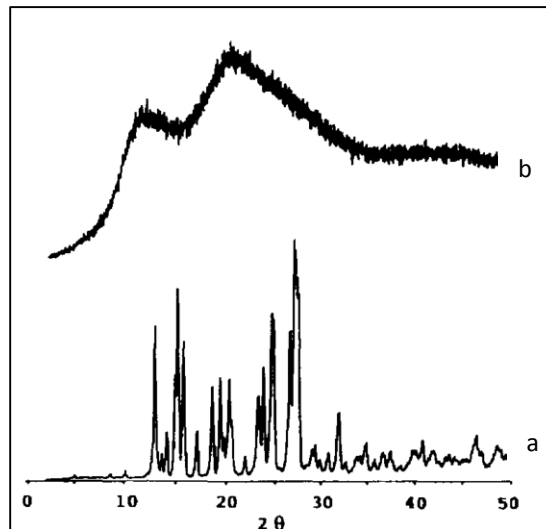


I plasticizzanti influenzano i legami intermolecolari tra le catene polimeriche, rendendole più mobili di conseguenza cambiano le proprietà del film, rendendoli più flessibili e resistenti

Proprietà dello stato solido

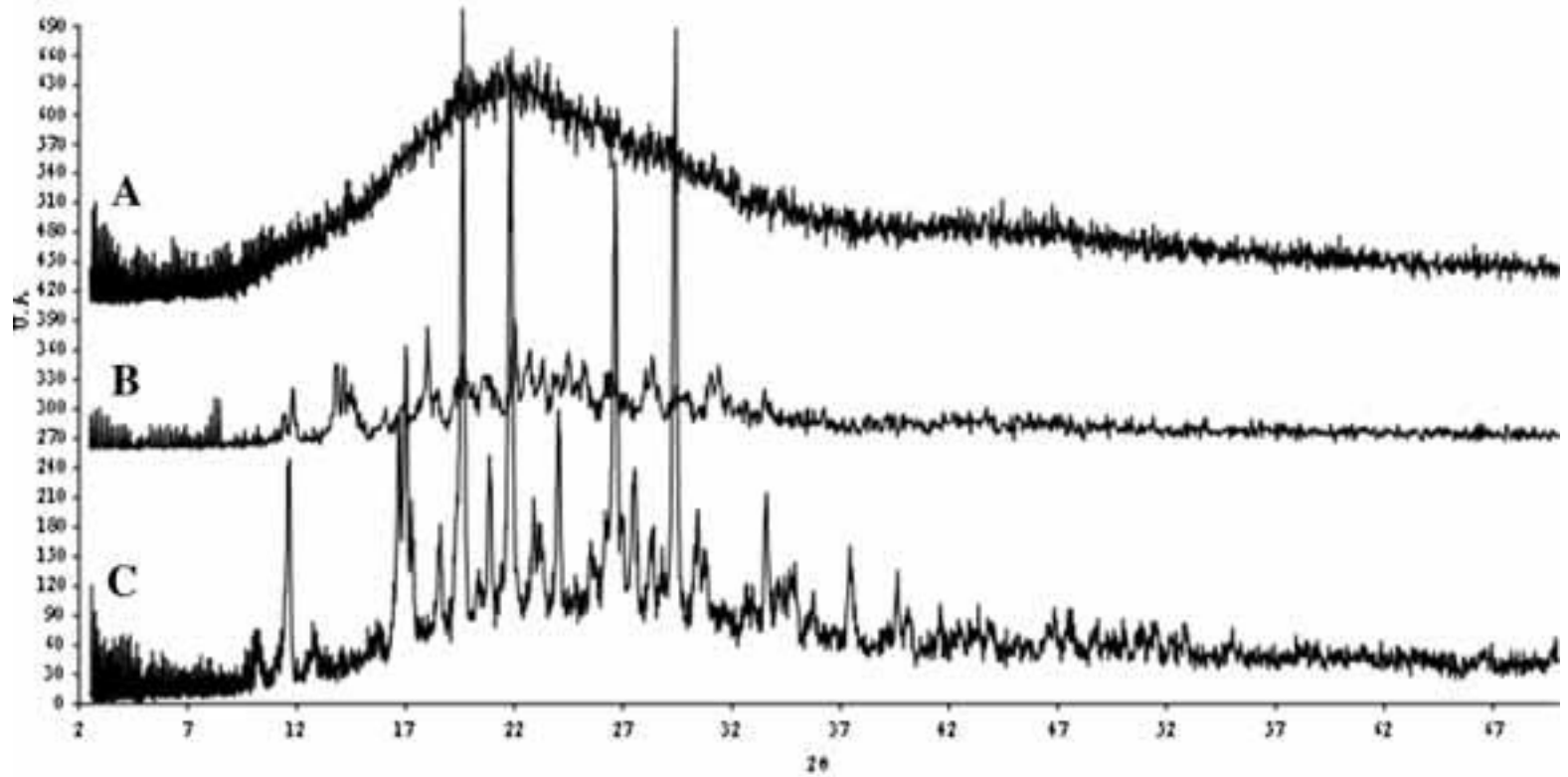
Differenze fra lo stato cristallino e quello amorfo

- La forma cristallina presenta un determinato **punto di fusione**, la forma amorfa non ha un punto di fusione definito ma è caratterizzata da una specifica T_g (temperatura di transizione vetrosa)
- Un solido cristallino è caratterizzato da un particolare spettro di diffrazione dei raggi X, con dei picchi ben definiti. Le forme amorse invece presentano solo una o due bande molto allargate



Spettro di diffrazione dei raggi x di un solido cristallino (a) e di una sostanza amorfa (b)

X-ray diffraction pattern of Indomethacin



A: amorpho

B: forma alfa

C: forma gamma

In fase pre-formulativa:

Quante forme polimorfiche ci sono?

Quanto stabili sono le forme metastabili?

Esiste una forma amorfa?

Una forma metastabile può essere stabilizzata?

Una forma più solubile può essere stabile durante tutto il periodo di stoccaggio?