

*Francesca Simorini  
Dipartimento di Farmacia  
Università di Pisa  
francesca.simorini@farm.unipi.it*

# L'IMPIEGO DELLA CRISTALLIZZAZIONE IN CHIMICA FARMACEUTICA

*Lo studio della nucleazione, il polymorph screening, il design di nuove forme cristalline, il monitoraggio delle forme solide durante l'intero ciclo produttivo consentono di ottenere cristalli di prodotti farmaceutici di qualità predeterminata, con implicazioni in termini di sicurezza, efficacia e proprietà intellettuale.*

Il tradizionale processo di cristallizzazione torna in primo piano nella letteratura scientifica e nell'industria farmaceutica, che propongono nuovi principi teorici e innovazioni tecnologiche.

Se da un lato le specifiche individuate da organismi regolatori richiedono un sempre maggiore impiego di risorse nella progettazione e caratterizzazione dello stato solido di ingredienti farmaceutici, dall'altro la possibilità di selezionare forme solide ottimali per lo sviluppo di un farmaco rappresenta un'opportunità di attribuzione di un valore aggiunto al prodotto. La maggior parte dei prodotti farmaceutici contiene sostanze bioattive ed eccipienti allo stato solido cristallino; la cristallizzazione è un processo importante per la separazione e purificazione degli intermedi e spesso rappresenta il processo finale nella produzione del principio attivo.

I principali metodi e i parametri termodinamici e cinetici della cristallizzazione sono stati ampiamente trattati in un recente articolo de *La*

*Chimica e l'Industria* [1]. Di seguito sono brevemente presentati alcuni dei temi-chiave di maggior attualità nel settore della cristallizzazione di prodotti farmaceutici, attraverso una rassegna dei recenti contributi della letteratura specialistica.

## La nucleazione a due stadi

Le condizioni di cristallizzazione sono scelte quasi esclusivamente su base empirica, ma molti ricercatori in questi anni si sono dedicati allo studio dei principi alla base del primo stadio della cristallizzazione, la nucleazione, proponendo una nuova teoria [2, 3]. La nucleazione è cruciale nel determinare la forma cristallina, la purezza e la distribuzione delle dimensioni dei cristalli, variabili che influenzano operazioni successive, quali filtrazione, essiccamento, macinazione, e determinano proprietà chimico-fisiche del solido, come velocità di dissoluzione e biodisponibilità. La teoria classica della nucleazione deriva dallo studio

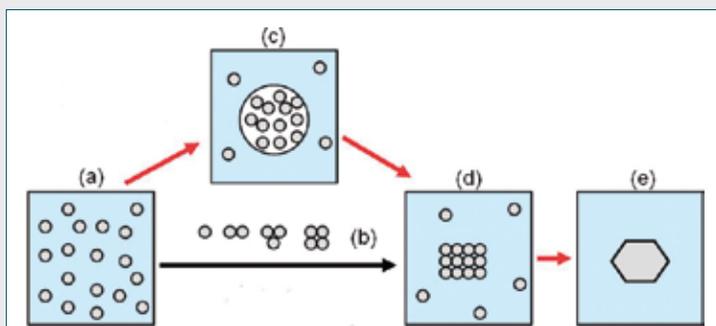


Fig. 1 - Vie alternative che portano dalla soluzione al cristallo solido: (a) soluzione sovrassatura; (b) *cluster* sub-critico di molecole di soluto (teoria classica della nucleazione); (c) *cluster* liquido-simili di molecole di soluto, densi precursori (nuova teoria) (d) nucleo cristallino ordinato; (e) cristallo solido [2]

della condensazione di vapori ed è applicata, per analogia, alla precipitazione da soluzione e alla cristallizzazione da fuso; essa enuncia che la comparsa di un piccolo nucleo di una seconda fase dipende dalla competizione tra diminuzione dell'energia libera per la trasformazione di fase  $\Delta G_v$  e aumento di quella richiesta per la formazione di una superficie  $\Delta G_s$ . Il primo fattore promuove la crescita, il secondo favorisce la dissoluzione e domina sui raggi piccoli, al di sotto di un "raggio critico" del nucleo cristallino. La difficoltà di studiare la nucleazione dal punto di vista sperimentale e computazionale deriva proprio dalle dimensioni del nucleo critico, tipicamente comprese nel range 10-1.000 molecole, e dall'intervallo temporale, che può variare da un secondo a giorni. Molte differenze tra predizioni teoriche e risultati sperimentali indicano le limitazioni della teoria classica e suggeriscono che la nucleazione dei solidi da soluzione segua un percorso più complesso [2]. Se il nucleo critico è nell'ordine dei nanometri, non sono valide assunzioni che assimilano lo stesso ad una gocciolina sferica di densità uniforme e la superficie a un piano infinito la cui curvatura, dipendente dalla tensione superficiale, è trascurata. Un'altra approssimazione della teoria è che la crescita di *cluster* abbia luogo per addizione di un monomero alla volta e che le molecole nel nucleo siano in un raggio ordinato con la stessa struttura del cristallo risultante; inoltre, la teoria trascura le possibili collisioni tra *cluster*, mentre studi computazionali hanno suggerito che queste possano influenzare il processo. Nella teoria classica le dimensioni restano così l'unico criterio per stabilire se l'aggregato diventerà critico o meno; ciò è insufficiente per la cristallizzazione da soluzione; infatti, in questo caso, almeno due parametri, densità e struttura periodica, sono necessari per distinguere la vecchia fase dalla nuova; inoltre, i *cluster* possono organizzarsi in modo diverso dal cristallo risultante. Altri studi hanno rivelato nella soluzione non satura la presenza di *cluster* di molecole, formati a seconda della capacità del solvente di disturbare o promuovere particolari reti di legami a idrogeno i quali sembrano orientare l'esito della cristallizzazione verso le diverse forme. Negli ultimi dieci anni, simulazioni, teorie, studi sperimentali hanno suggerito un meccanismo alternativo secondo il quale la fluttuazione della struttura segue ed è sovrapposta alle fluttuazioni di densità: la nucleazione a due stadi (Fig. 1) [2].

La teoria è stata proposta per la cristallizzazione di proteine da Veiklov e coautori [4] che hanno studiato la nucleazione di soluzioni di emoglobina con metodo interferenziale di contrasto differenziale (*Differential Interference Contrast*, DIC), osservando l'esistenza di una fase liquida densa ad elevata concentrazione di emoglobina in cui avveniva la nucleazione del polimero di deossiemoglobina S. Altri studi sperimentali con *light scattering* statico e dinamico, calorimetria differenziale a scansione e *scattering* con raggi X hanno suggerito che questo meccanismo sia conservato nella nucleazione di particelle colloidali e di piccole molecole organiche, le quali, in regime di aggregazione limitata dalla diffusione, formano rapidamente *cluster* frattali per poi riorganizzarsi progressivamente in strutture compatte ad uno stadio tardivo di aggregazione [2]. Conclusioni analoghe sono state tratte da uno studio di Garetz *et al.*: irradiando soluzioni acquose sovrassature di glicina con luce polarizzata linearmente o circolarmente è stato possibile ottenere diverse strutture cristalline, il polimorfo  $\gamma$  o il polimorfo  $\alpha$ , rispettivamente [5]. Ulteriore supporto alla teoria deriva da un lavoro computazionale di Wolde e Frenkel sulla nucleazione omogenea di un sistema Lennard-Jones usando un metodo Monte Carlo [6]. Nonostante i progressi teorici, non è stata ancora conseguita una chiara interpretazione meccanicistica della nucleazione che consenta lo sviluppo di processi di cristallizzazione robusti, in cui la distribuzione delle dimensioni dei cristalli e l'ottenimento di un polimorfo possano essere controllati o predetti; pertanto oggi è ancora essenziale eseguire studi di *screening* con una varietà di metodi sperimentali in condizioni diverse [7].

## Scelta e ottenimento delle forme solide

L'attività di generare e analizzare diverse forme solide di un ingrediente farmaceutico attivo è diventata parte essenziale dello sviluppo preclinico dei principi attivi e oggi rappresenta una procedura standard che offre l'opportunità di poter brevettare un nuovo farmaco e/o prolungare la durata di uno già esistente: per questo motivo il tema del polimorfismo è stato oggetto di un recente dossier proposto dalla presente rivista [8]. Per trovare la forma ottimale con le migliori caratteristiche per lo sviluppo è necessaria la conoscenza del maggior numero possibile di forme, della loro relativa stabilità e delle possibili trasformazioni enantiotropiche/monotropiche. Il *polymorph screening* si colloca nel sistema *Quality by Design* (QbD), in cui la qualità dei prodotti farmaceutici non è limitata alla verifica della performance di lotti di prova, ma è costruita insieme al prodotto per raggiungere obiettivi specifici. La scelta della forma da sviluppare è generalmente un compromesso tra le proprietà fisiche, chimiche e biofarmaceutiche. La forma più stabile è favorita rispetto alle altre per la sua minor tendenza alla trasformazione in fase solida, tuttavia le forme metastabili a volte sono deliberatamente scelte per la maggiore solubilità e quindi maggior biodisponibilità. La cristallizzazione da soluzione è la tecnica-chiave sperimentale per eseguire lo *screening* delle forme solide per diversi motivi: cambiando il sistema solvente, può essere scoperto un gran numero di polimorfi o pseudo-polimorfi (es. solvati); i solidi farmaceutici sono spesso esposti

a solventi diversi durante la lavorazione e la tendenza a formare solvati o idrati di principi attivi può condizionare la progettazione del sistema di fabbricazione. Anche la desolvatazione di solvati o disidratazione di idrati permettono di scoprire polimorfi. La selezione dei solventi prende in considerazione: (i) solventi con un'ampia distribuzione delle proprietà; (ii) solventi potenzialmente utilizzati nella sintesi, purificazione e trasformazione; (iii) solventi ed eccipienti utilizzati nella formulazione finale; (iv) acqua e miscele solvente-acqua normalmente impiegate per generare idrati. La semina normalmente orienta il processo verso la forma cristallina richiesta, promuovendo una nucleazione eterogenea o secondaria esente dalla mediazione di contaminanti sconosciuti; tuttavia, può essere utile provocare una nucleazione eterogenea mediata da vari additivi, che in tal caso fungono da elementi di diversità fornendo il potenziale per la scoperta di forme solide sconosciute. Tecniche come la cristallizzazione capillare, indotta da laser e da ultrasuoni promuovono la scoperta di forme cristalline alternative. L'innovazione tecnologica ha reso inoltre possibile eseguire *high-throughput screening* con sistemi completamente automatizzati in grado di eseguire moltissime cristallizzazioni a settimana con il consumo di pochi grammi di principio attivo; metodi computazionali possono essere utilizzati per razionalizzare le procedure sperimentali e capire se la forma stabile sia stata trovata o meno [7].

## Analisi delle forme solide

La *Food and Drug Administration* (FDA) richiede alle industrie farmaceutiche lo studio del polimorfismo dei farmaci sottoposti a test clinici e immessi sul mercato e un monitoraggio continuo del processo produttivo. L'Ufficio Brevetti Europeo (*European Patent Office*, EPO) per la deposizione del brevetto di un farmaco che si presenta come polvere cristallina richiede una caratterizzazione per diffrazione di raggi X. Anche la Farmacopea Italiana XII Ed. e la *European Pharmacopoeia* 7<sup>th</sup> Ed. trattano i possibili casi di polimorfismo cristallino, solvatazione, allotropia o presenza di solidi amorfi. La linea guida dell'*International Conference of Harmonization* ICH Q6A fornisce modelli predittivi (*decision trees*) con criteri-guida su come e quando le forme solide devono essere monitorate, prendendo in considerazione il potenziale di conversione in polimorfi del prodotto e l'eventuale impatto di questi cambiamenti sull'efficacia del farmaco.

È disponibile un'ampia varietà di tecniche analitiche dello stato solido per distinguere e caratterizzare i vari polimorfi, tuttavia il metodo di scelta dipende dal tipo e dal livello delle informazioni richieste.

Generalmente è raccomandato un approccio combinato con almeno due metodi complementari.

I metodi più comunemente utilizzati sono: diffrazione di raggi X di cristalli singoli o di polveri (*Single Crystal X-Ray Diffraction*, SCXRD, *X-Ray Powder Diffraction*, XRPD), metodi termogravimetrici (TGA), calorimetria differenziale a scansione (DSC), spettroscopia infrarossa con trasformata di Fourier (FT-IR) e microscopia. PXRD e SCXRD sono i metodi di scelta per l'analisi cristallografica; i metodi TGA sono comunemente usati per studiare la perdita/guadagno di peso nei solvati



Fig. 2 - Cristalli tubolari di carbamazepina ottenuti da toluene per evaporazione a temperatura ambiente [12]

e fornire indicazioni sulla stabilità del campione; metodi termici come DSC possono distinguere forme amorphe nanocristalline da sistemi cristallini disordinati, analisi in cui metodi spettroscopici e raggi X potrebbero fallire [7]. Altre tecniche utilizzate sono: spettroscopia Raman, spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS), risonanza magnetica nucleare dello stato solido (SS-NMR), spettroscopia pulsata terahertz (TPS). Due pubblicazioni forniscono esaurienti informazioni sul tema poiché riportano, rispettivamente, un'ampia panoramica sui vantaggi/svantaggi di ogni tecnica per la caratterizzazione delle forme solide e per il monitoraggio delle trasformazioni [9] e metodi di *Process Analytical Technology* (PAT) nello sviluppo e nella produzione delle forme solide [10].

## Cristalli multi-componente: co-cristalli e solvati

Un co-cristallo è definito come un cristallo a componente multipla in cui tutte le specie molecolari sono solide a temperatura ambiente allo stato puro [11]. Considerati sino a pochi anni fa una semplice curiosità cristallografica, i co-cristalli attualmente rappresentano potenziali forme per lo sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici, soprattutto nel caso di sostanze con limitazioni riguardo alla solubilità.

Una recente *review* raccoglie tutti i co-cristalli di interesse farmaceutico riportati nell'anno 2010: principi attivi associati in rapporto stechiometrico con altre molecole sono acetazolamide, alprazolam, carbamazepina, caffeina, indometacina, ibuprofene e molti altri [12].

Nei co-cristalli necessariamente il principio attivo è intimamente associato a livello molecolare ad un'altra sostanza: perciò una questione ancora irrisolta è se un co-cristallo possa essere definito una miscela fisica o se rappresenti una nuova entità chimica che richiede nuovi test tossicologici.

I benefici della co-cristallizzazione nello sviluppo di un nuovo prodotto dovranno quindi essere attentamente valutati in relazione alle eventuali implicazioni di tipo normativo.

Molti principi attivi formano solvati che potrebbero migliorare la cinetica

di dissoluzione del farmaco. Tuttavia, fatta eccezione per gli idrati, i solvati sono poco usati in chimica farmaceutica: la stabilità della forma solida e la tossicità del solvente sono le limitazioni principali al loro uso. La stabilità di un solvato, una volta rimosso dal suo solvente, dipende dalla temperatura e dalla pressione parziale nelle vicinanze del solido.

## Cristalli tubolari

Sono recentemente stati descritti cristalli di nuovo design di caffeina, carbamazepina, teofillina, aspirina, preparati per cristallizzazione evaporativa su una superficie e analizzati con microscopia elettronica a scansione (SEM) (Fig. 2) [13].

Si tratta di cristalli cavi, a forma di canna, con sezione esagonale o rettangolare e diametro dei pori di 0,1-25  $\mu\text{m}$ ; si ritiene che la loro formazione sia da attribuirsi a due fattori: una crescita cristallina altamente anisotropa e un alto livello di sovrasaturazione, con alta velocità di cristallizzazione e limitata possibilità di diffusione.

Il meccanismo di formazione sembra essere indipendente da proprietà chimiche particolari e potrebbe quindi essere applicato a qualsiasi materiale. L'ottenimento dei cristalli tubolari è determinato principalmente dalla scelta del solvente e si può ipotizzare che l'agitazione, eseguita di routine nei processi di cristallizzazione, incida negativamente, poiché essa ridurrebbe/eliminarrebbe il gradiente di concentrazione tra le facce dei cristalli in crescita necessario per la formazione di strutture tubolari. La maggior area superficiale e la minor densità dei cristalli cavi conferiscono proprietà come un'augmentata velocità di dissoluzione; inoltre, cristalli tubolari di un composto accettabile come ingrediente farmaceutico potrebbero essere usati come sistemi di rilascio per un principio attivo che possa essere incorporato al loro interno [13].

## Fase di scale-up

La gestione del trasferimento dei risultati conseguiti in laboratorio alla scala preparativa idonea per soddisfare il fabbisogno di materiali per le prove cliniche e successivamente per la produzione commerciale rappresenta una fase critica [3], per cui occorre considerare i seguenti fattori: (i) a causa del maggior volume dei materiali, il prodotto cristallizzato trascorre più tempo in sospensione prima della separazione solido-liquido, con aumento del rischio di trasformazioni indotte dal solvente in forme metastabili; (ii) il calore rilasciato o assorbito dall'aggiunta dei reattivi, non misurabile in piccola scala, deve essere monitorato, così come la stabilità del derivato cristallino, che deve essere predeterminata con studi TGA o di DSC; (iii) l'agitazione deve mantenere il solido sospeso minimizzando problemi come le nucleazioni secondarie, la rottura dei cristalli e la crescita sulle superfici del reattore, che diventano ancor più complessi per cristallizzazioni con antisolvente; (iv) è necessario un controllo dei materiali grezzi inviati alla cristallizzazione che possono subire trasformazioni in forme metastabili durante lo stoccaggio. Inoltre, spesso il processo deve essere adattato a dotazioni strumentali preesistenti. Altri aspetti da ottimizzare riguardano la filtrazione, la centrifugazione, l'essiccamento e il mantenimento di parametri come pH e contenuto d'acqua.

## Vantaggi/svantaggi dei processi continui

Attualmente, su scala industriale la maggior parte delle cristallizzazioni farmaceutiche, per raffreddamento, con antisolvente o reattive, è eseguita in lotti. Le metodologie sono ben note, ma la variabilità da lotto a lotto può riflettersi sui processi a valle dell'isolamento del materiale. I processi continui, sebbene più difficili da sviluppare, potrebbero offrire molti vantaggi. Una volta raggiunto uno stato stazionario, tutto il materiale cristallizzerebbe in condizioni uniformi determinate dalla configurazione del reattore: questo comporta maggior riproducibilità/controllo di caratteristiche chiave come la distribuzione delle dimensioni dei cristalli e le forme polimorfe, e previene eventuali azioni correttive a valle per l'ottenimento di un particolato uniforme, con minor rischio di indurre trasformazioni nello stato solido o degradazioni chimiche. I processi continui permettono inoltre una riduzione delle dimensioni degli impianti sino ad un 20% rispetto alla produzione discontinua, con significativi risparmi sul capitale di processo e sui costi operativi. D'altra parte, la produzione di lotti può assicurare una resa elevata perché si arresta ad uno stadio di equilibrio, mentre nel processo continuo ottenere rese equivalenti richiederebbe un appropriato sistema di riciclo.

Nell'ampia gamma di cristallizzatori continui a disposizione dell'industria chimica, le principali categorie per applicazioni farmaceutiche sono il *Mixed Suspension Mixed Product Removal* (MSMPR), in versione singola o multipla, e il *Plug Flow Reactor* (PFR).

MSMPR, generalmente preferito per lunghi tempi di permanenza, è caratterizzato da facilità di controllo della temperatura e manutenzione semplice e poco costosa, con lo svantaggio di una minor efficienza rispetto a PFR: quest'ultimo è idoneo per brevi tempi di permanenza e può funzionare a lungo senza manutenzione, che è però più costosa; ha lo svantaggio di una maggior difficoltà nella programmazione e controllo delle impostazioni e può presentare problemi di impaccamento. Nonostante i potenziali vantaggi, l'applicazione della cristallizzazione continua nella produzione farmaceutica non è molto sviluppata a causa di numerosi fattori sfavorevoli: (i) volumi relativamente piccoli di produzione ed eccesso di capacità delle attuali dotazioni per la produzione discontinua; (ii) interfaccia delle nuove apparecchiature per cristallizzazione con gli altri processi produttivi preesistenti; (iii) possibilità di impaccamento del materiale cristallino nei microcanali di collegamento; (iv) questioni di tipo normativo: FDA e altri organismi regolatori si riferiscono specificamente al lotto per l'assicurazione di qualità [3].

## Monitoraggio in situ

La FDA, sin dal 2004, anno di pubblicazione della *Guidance for Industry* inerente la PAT, promuove una modernizzazione delle tecnologie e l'intensificazione dell'uso di sensori per il monitoraggio *in situ* dei processi. Negli ultimi anni sono stati messi a punto molti dispositivi per la registrazione dell'andamento della cristallizzazione in ogni istante: tale controllo non sarebbe possibile con tecniche *off-line* che richiedono un campionamento; un esempio è il monitoraggio della trasformazione dell'acido glutammico dal polimorfo metastabile  $\alpha$  al polimorfo stabile

$\beta$ , seguita contemporaneamente con quattro tecniche sperimentali: un metodo a riflettanza laser, *Focused Beam Reflectance Measurement* (FBRM), un metodo di videomicroscopia con luce laser, *Particle Vision and Measurement* (PVM) e due metodi spettroscopici, Raman e FT-IR a riflettanza totale attenuata (ATR) (Fig. 3) [14]. È stato proposto l'uso di un nuovo sensore basato sulla tecnica UMC, *Ultrasonic Crystallization Monitoring* [15]: la velocità e l'attenuazione degli ultrasuoni sono correlabili a eventi che si verificano durante la cristallizzazione e ciò permette di analizzare simultaneamente la fase liquida e la fase solida, in particolare riguardo alla densità della sospensione, la dimensione media dei cristalli, la concentrazione nella fase liquida. Il metodo, che opera ad un'unica frequenza e richiede esperimenti di calibrazione, è vantaggioso poiché la maggior parte dei materiali è trasparente agli ultrasuoni. Recentemente è stato proposto un metodo di

*imaging* endoscopico-stroboscopico [16] con un sensore che utilizza una sorgente di luce pulsante capace di evidenziare la comparsa delle nuove particelle durante il processo di nucleazione e fornire informazioni sulla trasparenza, il colore, le dimensioni e la forma dei cristalli. Il monitoraggio del processo è utile anche per strategie di controllo *feed-back*, quali quella presentata per il composto AZD7009, potenziale farmaco antiaritmico [17], secondo una procedura assistita da analisi FBRM, FT-UV-vis e PVM. È stata applicata una programmazione automatica di cicli di riscaldamento/raffreddamento con numero di cicli, intervalli di temperatura, velocità di riscaldamento tali da mantenere il numero

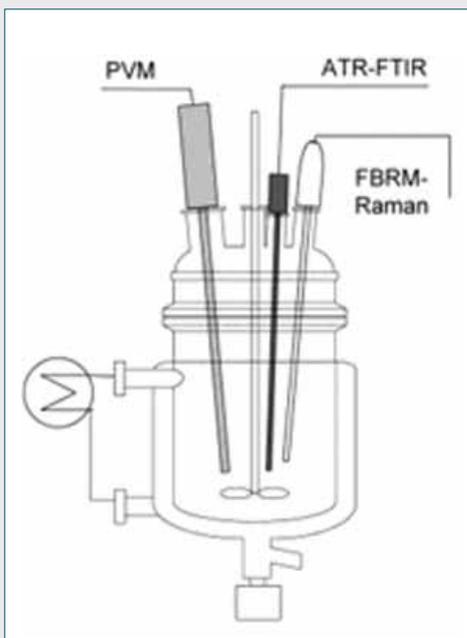


Fig. 3 - Set up di un esperimento di monitoraggio *in situ* usando quattro strumenti di diversa tecnologia [13]

di particelle del sistema in un *range* costante durante la cristallizzazione. Gli effetti dei cicli automatizzati di temperatura sono stati la deagglomerazione delle particelle, con eliminazione del solvente incorporato, e la formazione di cristalli più grandi, con migliori caratteristiche di scorrevolezza e comprimibilità.

## Conclusioni

Questa breve panoramica evidenzia come cambiamenti inerenti la normativa e il mercato dei farmaci abbiano profondamente modificato l'approccio al processo di cristallizzazione in ambito farmaceutico. L'aumento delle specifiche e la presenza, accanto ai farmaci di marca (*branded*), di nuovi farmaci generici, suscettibili di variabilità tra di loro e rispetto al farmaco di riferimento in termini di proprietà farmacocinetiche, rappresentano nuove realtà cui la ricerca risponde concentrando sull'ottimizzazione della cristallizzazione studi di carattere multidisciplinare che coinvolgono numerose aree tecnologiche. Il consolidarsi di applicazioni della PAT come il monitoraggio *on-line* della cristallizzazione e le strategie di controllo *feed-back* di processo, a fronte di consistenti investimenti, può rappresentare un punto di forza in termini di garanzie di qualità e di esclusività del prodotto solido finale.

Ringraziamenti: ringrazio Federica Di Battista, che ha discusso la tesi di laurea in controllo qualità del farmaco sulla caratterizzazione dello stato solido dei principi attivi nello sviluppo e nel controllo qualità di farmaci.

**Ringraziamenti:** ringrazio Federica Di Battista, che ha discusso la tesi di laurea in controllo qualità del farmaco sulla caratterizzazione dello stato solido dei principi attivi nello sviluppo e nel controllo qualità di farmaci.

## Bibliografia

- [1] F. Trifirò, *Chimica e Industria*, 2012, **4**, 46.
- [2] D. Erdemir *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 621.
- [3] J. Chen *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 887.
- [4] O. Galkin *et al.*, *PNAS*, 2002, **99**, 8479.
- [5] B.A. Garetz *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, 2002, **89**, 175501.
- [6] P.R. tenWolde, D. Frenkel, *Science*, 1997, **277**, 1975.
- [7] J. Aaltonen *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009, **71**, 23.
- [8] F. Trifirò, *Chimica e Industria*, 2012, **94**(6), 36.
- [9] N. Chieng *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2011, **55**, 618.
- [10] N.E. Sevel *et al.*, *Separation Science and Technology*, 2011, **10**, 827.
- [11] C.B. Aakeröy, D.J. Salmon, *CrystEngComm*, 2005, **7**, 439.
- [12] H.G. Brittain, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 1046.
- [13] M.D. Eddleston, W. Jones, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 365.
- [14] J. Scholl *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2006, **4**, 881.
- [15] T. Stelzer *et al.*, *J. Cryst. Growth*, 2011, doi: 10.1016/j.jcrysgr.2011.11.027.
- [16] L.L. Simon *et al.*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 2012, dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2012.03.023.
- [17] A.N. Saleemi *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 2012, **430**, 56.

# ABSTRACT

## Crystallization in Medicinal Chemistry

Current topics in pharmaceutical crystallization are briefly discussed in this paper. The study of nucleation, the polymorph screening, the design of new crystalline forms, the monitoring during the whole production cycle result in obtaining crystals of pharmaceutical products meeting quality acceptance criteria, with implications in terms of safety, efficacy of drugs and intellectual property issues.