

# NMR ALLO STATO SOLIDO: UNA TECNICA FONDAMENTALE PER LO STUDIO DI FARMACI E MATERIALI

LA SPETTROSCOPIA NMR ALLO STATO SOLIDO È UNA TECNICA ESTREMAMENTE POTENTE PER LO STUDIO DI PROPRIETÀ STRUTTURALI E DINAMICHE DI SISTEMI SOLIDI. IN QUESTO ARTICOLO, DOPO UNA BREVE INTRODUZIONE, SONO PRESENTATI ALCUNI ESEMPI DI APPLICAZIONI ALLO STUDIO DI FARMACI E MATERIALI

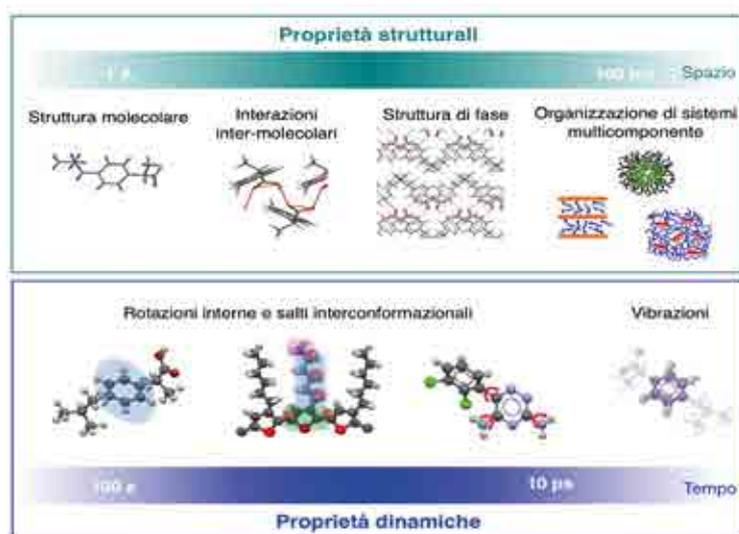


Fig. 1  
Esempi di proprietà strutturali e moti molecolari caratterizzabili mediante SSNMR

La Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare allo Stato Solido (SSNMR) è oggi una delle tecniche più potenti per la caratterizzazione di sistemi in fase solida. Essa appartiene alla "famiglia" delle tecniche di Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), i cui esempi più noti, rispettivamente in ambito chimico e medico, sono la spettroscopia NMR in soluzione e la risonanza magnetica nucleare per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Pur originando dallo stesso fenomeno fisico, queste tre tecniche presentano caratteristiche molto diverse. Mentre l'MRI è una tecnica che permette di ottenere immagini, sia l'NMR in soluzione che l'SSNMR sono tecniche spettroscopiche che forniscono informazioni "di bulk". Inoltre, l'operare su campioni in soluzione o allo stato solido rende l'NMR in soluzione e l'SSNMR due tecniche a loro volta molto diverse, sia dal punto di vista teorico che pratico. L'NMR in soluzione è diffusamente utilizzata per la caratterizzazione della struttura chimica di molecole e macromolecole disciolte in un solvente. L'SSNMR consente invece di ottenere informazioni detta-



gliate sulle proprietà strutturali e dinamiche di sistemi in fase solida su ampie scale spaziali (0,1-100 nm) e temporali (10 ps-100 s) (Fig. 1). È una tecnica non distruttiva, applicabile a qualsiasi tipo di sistema solido (cristallino, amorfo, in forma di polvere, film, vetro, gomma ecc.) che viene analizzato tal quale (Fig. 2). Pur trovando all'estero ampia applicazione nella ricerca sia accademica che industriale, in Italia la conoscenza e la diffusione di questa tecnica sono ancora relativamente limitate. Ciononostante nel nostro Paese sono presenti alcuni gruppi di ricerca, tra cui il nostro, specializzati nello sviluppo e applicazione dell'SSNMR, che si caratterizzano per una notevole produzione scientifica di livello internazionale e collaborazioni sia accademiche che industriali in Italia e all'estero. In questo articolo, dopo una breve presentazione dell'SSNMR, parleremo delle sue possibili applicazioni negli ambiti farmaceutico e dei materiali, attraverso esempi prevalentemente tratti da studi realizzati dal nostro gruppo di ricerca. Per una descrizione completa degli aspetti teorici dell'SSNMR, nonché per una casistica di studi completa si rimanda a libri di testo e alla letteratura scientifica del settore [1-4].

### Breve introduzione all'SSNMR

Alla base dell'NMR vi sono transizioni tra stati di spin nucleare, in presenza di un campo magnetico esterno, indotte da radiazione elettromagnetica a bassa energia (onde radio, con frequenze tipicamente da 10 a 1.000 MHz). Questo fenomeno di *risonanza* genera negli spettri un segnale alla frequenza della radiazione assorbita (frequenza di Larmor). Il primo requisito per poter effettuare un esperimento NMR è quindi che il campione possieda dei nuclei con spin ( $I$ ) diverso da zero, condizione facilmente soddisfatta dato che praticamente ogni elemento chimico possiede almeno un isotopo con spin non nullo.

In sistemi reali la frequenza di risonanza di un certo nucleo è fortemente influenzata dal suo intorno locale attraverso le interazioni di spin, quali lo schermo chimico, le interazioni dipolari e scalari con gli altri nuclei e, per i nuclei con  $I > 1/2$ , l'interazione quadrupolare. Negli spettri in soluzione l'interazione di schermo chimico permette di distinguere i nuclei della stessa specie (ad esempio  $^1\text{H}$ ) chimicamente non equivalenti presenti in una molecola. Allo stato solido tutte le interazioni di spin sono presenti con la loro anisotropia,

ossia con la loro dipendenza dall'orientazione della molecola o del frammento molecolare rispetto alla direzione del campo magnetico esterno. Questa è una differenza fondamentale rispetto allo stato liquido, in cui l'anisotropia delle interazioni viene invece mediata a zero dai moti molecolari isotropi e veloci. Quindi, se come succede nella maggior parte dei casi il campione solido da esaminare non è un cristallo singolo ma un campione comunemente detto di *polvere* (cioè un solido con una distribuzione isotropa di orientazioni molecolari), l'anisotropia delle interazioni di spin determina un enorme allargamento dei

sovrapposizione di segnali irrisolti. Se oggi l'SSNMR è una tecnica estremamente potente lo si deve soprattutto allo sviluppo di tecniche, dette in *alta risoluzione*, in grado di rimuovere l'anisotropia delle interazioni di spin, permettendo di ottenere spettri risolti. È opportuno a questo punto fare una distinzione tra nuclei con  $I = 1/2$  e  $I > 1/2$  (quadrupolari): tra essi esistono importanti differenze teoriche e sperimentali e per semplicità parleremo quasi solo dei primi. Tra i nuclei con spin  $1/2$  ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{19}\text{F}$ , per citare solo alcuni dei più studiati) è inoltre opportuno distinguere tra nuclei rari e abbondanti. Limitandoci a



Fig. 2

Esempi di sistemi solidi investigabili mediante SSNMR. Nella foto piccola è mostrata una parte della strumentazione e alcuni rotori cilindrici che contengono i campioni per le misure in alta risoluzione. In generale è possibile utilizzare rotori con una capacità da 0,3 a 240  $\mu\text{L}$ , in grado di raggiungere frequenze massime di rotazione MAS rispettivamente di 110 e 7 kHz

segnali. Ad esempio l'anisotropia di schermo chimico fa sì che lo stesso nucleo in molecole diversamente orientate dia luogo ad una distribuzione di segnali, larga anche diversi kHz, ognuno con un chemical shift corrispondente ad una precisa orientazione molecolare rispetto al campo magnetico. Considerata la presenza, in un sistema reale, di molti nuclei chimicamente non equivalenti e di diverse interazioni, lo spettro SSNMR diventa una

campioni non isotopicamente arricchiti, si considerano *rari* nuclei caratterizzati da una bassa abbondanza isotopica naturale e quelli che appartengono ad un elemento scarsamente concentrato nel campione (ad esempio il  $^{31}\text{P}$ , che ha un'abbondanza isotopica naturale del 100%, in una molecola che contenga un solo atomo di fosforo). Nel caso di nuclei rari ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$ , ecc.) la combinazione di Magic Angle Spinning (MAS) e disaccoppiamento in

alta potenza (HPD) dai quasi onnipresenti nuclei  $^1\text{H}$  permette di eliminare le più importanti cause di allargamento di riga e ottenere quindi spettri in alta risoluzione, caratterizzati dalla presenza di segnali stretti ai valori isotropi di chemical shift. Il MAS consiste nella rotazione del campione a frequenze elevatissime, decine di kHz, attorno ad un asse inclinato di un *angolo magico* ( $54,74^\circ$ ) rispetto alla direzione del campo magnetico esterno, mentre l'HPD prevede l'irraggiamento ad alta potenza alla frequenza di Larmor dei nuclei  $^1\text{H}$ . L'utilizzo di una terza tecnica, la Cross Polarization (CP), permette inoltre di aumentare molto la sensibilità dei nuclei rari ed è complementare ai più lunghi esperimenti di Direct Excitation (DE), generalmente utilizzati per ottenere spettri quantitativi.

I nuclei abbondanti (il cui esempio più comune è il nucleo  $^1\text{H}$ ) sono caratterizzati invece da forti interazioni dipolari omonucleari che fanno sì che l'ottenimento di spettri in alta risoluzione richieda l'applicazione di esperimenti più sofisticati.

Oltre alle proprietà spettrali risultano di grande utilità i tempi di rilassamento nucleari, tempi caratteristici che descrivono il ritorno all'equilibrio del sistema di spin in seguito ad una perturbazione. Questi sono fortemente legati ai moti molecolari, essenzialmente interconformazionali, attivi allo stato solido. La misura dei tempi di rilassamento e/o di alcune proprietà spettrali in funzione della temperatura e/o della frequenza e la loro analisi attraverso opportuni modelli teorici permettono una caratterizzazione dettagliata

dei moti in termini di geometria, tempi di correlazione e energie di attivazione.

Oltre all'SSNMR in alta risoluzione, è possibile anche un approccio in bassa risoluzione, che tuttora trova peculiari e importanti applicazioni. Lavorare in bassa risoluzione significa mantenere l'anisotropia delle interazioni, rinunciando alla possibilità di riconoscere segnali di siti chimicamente non equivalenti. Le applicazioni di questo approccio sono essenzialmente:

- i) lo studio delle forme di riga di nuclei presenti come siti isolati in un campione, per ottenere informazioni strutturali e dinamiche;
- ii) lo studio di campioni con orientazione omogenea (ad esempio, cristalli singoli o fibre o film con un allineamento molecolare preferenziale);
- iii) la misura di tempi di rilassamento, generalmente di nuclei abbondanti, effettuabile anche mediante strumenti Fast Field Cycling, che permettono di variare molto velocemente la frequenza di Larmor.

È opportuno infine precisare alcuni aspetti pratici. L'SSNMR richiede l'utilizzo di strumentazione dedicata, abbastanza complessa e costosa; in particolare sono necessarie elevate potenze di radiazione e, per le tecniche in alta risoluzione, apparati appositi (probe CP/MAS, sistema pneumatico per MAS, ecc.). I tempi sperimentali sono generalmente abbastanza lunghi e raramente sono disponibili protocolli di analisi standard, di facile e veloce applicazione da parte dell'utente occasionale.

### Applicazioni a farmaci

Le applicazioni della spettroscopia SSNMR di interesse per il settore farmaceutico sono molteplici e, soprattutto all'estero, questo è l'ambito che ha visto la maggior diffusione di questa tecnica a livello industriale.

La problematica più diffusamente indagata è quella del polimorfismo (esistenza di diverse forme cristalline) e pseudopolimorfismo (esistenza di forme amorfe e solvati) dei principi attivi (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs). Polimorfi diversi di un API hanno, in generale, proprietà chimiche e fisiche diverse, che possono determinare comportamenti diversi nei processi produttivi, nonché differenze nelle proprietà delle formulazioni farmaceutiche finali, quali biodisponibilità, stabilità, ma anche efficacia e sicurezza. Nello sviluppo di un farmaco è quindi fondamentale conoscerne accuratamente l'eventuale polimorfismo, come raccomandato ad esempio da EMA (European Medicine Agency) e FDA (Food and Drug Administration), che indicano anche l'SSNMR tra le tecniche adatte a chiarire questo aspetto [5, 6]. L'SSNMR è infatti uno strumento estremamente efficace per lo studio del polimorfismo: lo spettro  $^{13}\text{C}$  (ma anche  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ , ecc.) SSNMR di un polimorfo ne costituisce una sorta di impronta digitale, grazie alla sensibilità del chemical shift isotropo all'intorno locale del nucleo, che varia al variare della conformazione molecolare, dell'impaccamento delle molecole nel reticolo cristallino, e di altri fattori. Nella letteratura scientifica esistono moltissimi esempi di polimorfismo di farmaci rivelato e studiato mediante SSNMR. Recentemente, combinando l'SSNMR con altre tecniche, quali DSC, PXRD e TGA, abbiamo mostrato l'esistenza di un nuovo polimorfo di Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), uno degli antiretrovirali più usati nel trattamento dell'AIDS. In Fig. 3 sono riportati gli spettri  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  SSNMR di TDF registrati da 25 a 80 °C. L'evoluzione degli spettri  $^{31}\text{P}$  mostra che per il TDF le molecole nell'unità asimmetrica del cristallo sono una a temperatura ambiente e due in seguito a riscaldamento. Gli spettri  $^{13}\text{C}$ , oltre a confermare questa evidenza, hanno permesso di ottenere informazioni aggiuntive sul polimorfo che si forma a seguito del riscaldamento [7]. Un altro esempio interessante di polimorfismo rivelato da spettri  $^{13}\text{C}$  SSNMR è quello del sale sodico di Ibuprofen, uno dei più comuni farmaci anti-infiammatori non steroidei.

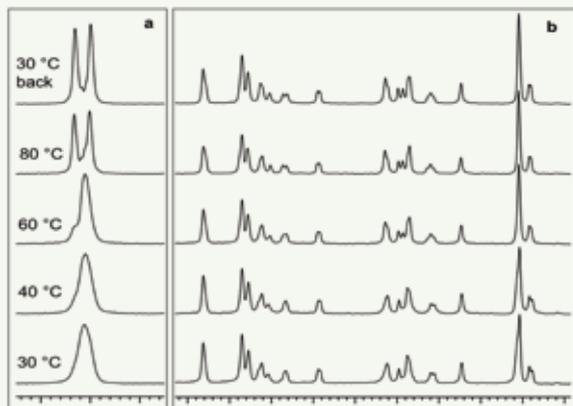


Fig. 3  
Spettri a)  $^{31}\text{P}$  DE-MAS e b)  $^{13}\text{C}$  CP-MAS di Tenofovir Disoproxil Fumarato, registrati a temperatura variabile, con HPD e ad una frequenza MAS di 17 kHz

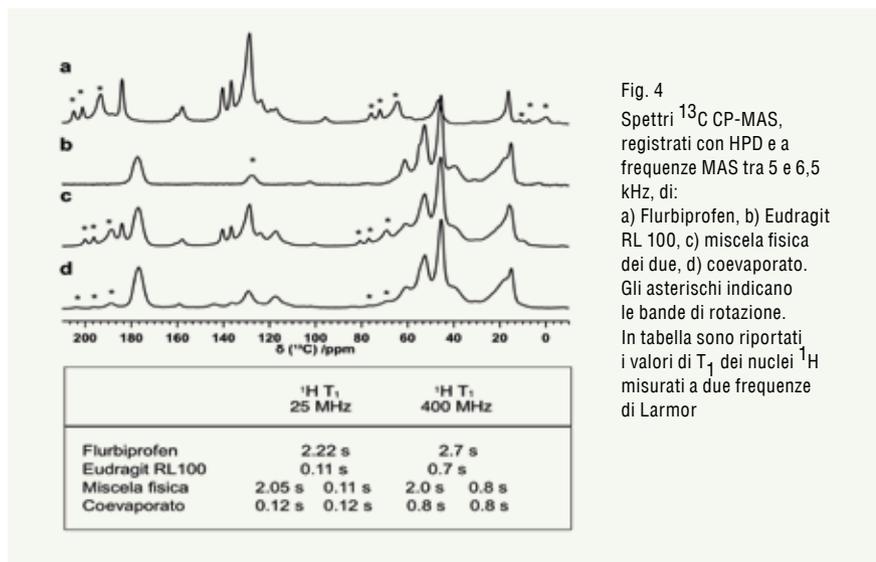


Fig. 4  
Spettri <sup>13</sup>C CP-MAS, registrati con HPD e a frequenze MAS tra 5 e 6,5 kHz, di:  
a) Flurbiprofen, b) Eudragit RL 100, c) miscela fisica dei due, d) coevaporato. Gli asterischi indicano le bande di rotazione. In tabella sono riportati i valori di T<sub>1</sub> dei nuclei <sup>1</sup>H misurati a due frequenze di Larmor

È stato osservato che la disidratazione della forma cristallina più stabile a temperatura ambiente, ossia il bi-idrato racemo (R,S-IBU), porta alla formazione del conglomerato racemo anidro [8]. Recentemente, continuando questo studio, è emerso che questa forma anidra dà luogo a sua volta a polimorfismo se sottoposta a riscaldamento. I risultati relativi alla caratterizzazione di questo nuovo polimorfo sono stati presentati al XLIII Congresso Nazionale delle Risonanze Magnetiche (Bari, Settembre 2014) [9].

Un'altra tematica importante in ambito farmaceutico è quella delle forme amorphe. L'amorfizzazione di un farmaco può essere il risultato di trattamenti meccanici, termici ecc. Le forme amorphe presentano caratteristiche spesso molto diverse da quelle cristalline, quali, ad esempio, una maggior solubilità e velocità di dissoluzione, una più elevata igroscopicità e reattività allo stato solido. La possibilità di ottenere forme amorphe è un aspetto che deve essere indagato e caratterizzato nello sviluppo di un API e, di nuovo, lo spettro <sup>13</sup>C SSNMR costituisce uno strumento efficace. Lo spettro di un solido amorfo (a temperature inferiori alla temperatura di transizione vetrosa T<sub>g</sub>) è caratterizzato da una peculiare larghezza di riga di tutti i segnali che deriva dalla distribuzione di valori di chemical shift isotropo, a sua volta dovuta all'assenza di ordine a lungo raggio e alla presenza di una distribuzione ampia di conformazioni, intorno e interazioni molecolari. Nel caso di miscele di

più fasi cristalline o di fasi cristalline e amorphe è inoltre possibile quantificare le diverse fasi presenti.

Quanto finora descritto sulla caratterizzazione del polimorfismo degli API si estende anche agli eccipienti utilizzati per la preparazione di formulazioni farmaceutiche, che, a loro volta, possono mostrare polimorfismo [10], come pure alle formulazioni finali stesse. In Fig. 4 sono mostrati gli spettri <sup>13</sup>C SSNMR di Flurbiprofen, un comune antiinfiammatorio, di Eudragit RL100, un polimero acrilico utilizzato come eccipiente, della loro miscela fisica e del loro coevaporato. Dal confronto tra gli spettri emerge come il Flurbiprofen, cristallino, si mantenga pressoché invariato nella miscela fisica con Eudragit RL100, mentre subisca una notevole amorfizzazione, indicata dall'allargamento dei suoi segnali, nel passaggio al coevaporato [11].

Trattando di formulazioni API/eccipiente, due altri aspetti di interesse che possono essere indagati mediante SSNMR sono il grado di mescolamento e le interazioni farmaco-eccipiente. L'SSNMR consente di indagare il grado di mescolamento di due composti su una scala dell'ordine di 1-10 nm sfruttando il fenomeno della spin-diffusion tra nuclei abbondanti della stessa specie, generalmente <sup>1</sup>H. Questo fenomeno ha l'importante effetto di tendere a mediare ad un unico valore i tempi di rilassamento spin-reticolo (T<sub>1</sub>) e spin-reticolo nel sistema rotante (T<sub>1ρ</sub>) dei nuclei <sup>1</sup>H dei due componenti di una miscela se questi sono

mescolati "intimamente", ossia su una scala di circa 10 nm per il T<sub>1</sub> e 1 nm per il T<sub>1ρ</sub>. Nel caso delle formulazioni Flurbiprofen/Eudragit RL100 la misura dei T<sub>1</sub> (<sup>1</sup>H) ha evidenziato un mescolamento intimo di farmaco e eccipiente nel coevaporato, ma non nella miscela fisica (Fig. 4). Per quanto riguarda le interazioni, ad esempio tra farmaco e eccipiente, tra due eccipienti, tra i componenti di un cocristallo [12], l'SSNMR mostra sicuramente dei vantaggi rispetto ad altre tecniche complementari, quali la PXRD o le calorimetrie: la possibilità di assegnare univocamente un segnale di uno spettro ad un sito molecolare specifico consente di caratterizzare i cambiamenti dovuti all'instaurarsi di interazioni. Inoltre, applicando esperimenti bidimensionali di correlazione è possibile evidenziare prossimità spaziali tra nuclei (dell'ordine di qualche Å) che possono fornire informazioni sulle interazioni intra- e inter-molecolari presenti [12, 13], nonché sulle proprietà conformazionali [11].

Aumentando il livello di complessità sia degli esperimenti che dell'analisi dei dati, e spesso utilizzando il supporto di calcoli teorici di strutture e chemical shift, è possibile realizzare studi strutturali estremamente raffinati quali, ad esempio, caratterizzazioni di conformazioni, di arrangiamenti e interazioni in un reticolo cristallino e misure di distanze internucleari. Ad esempio, combinando esperimenti mono e bidimensionali multinucleari con calcoli teorici di chemical shift, è stato possibile evidenziare cambiamenti caratteristici nei chemical shift dei nuclei <sup>1</sup>H del farmaco Naproxen dovuti a effetti di correnti di anello, a loro volta causati da un peculiare arrangiamento delle molecole nei cristalli [14]. L'insieme di questi studi più avanzati, indicato oggi col nome di *NMR Crystallography* [15], dà in generale ottimi risultati su composti a peso molecolare non troppo elevato in fasi cristalline. Sebbene attualmente l'SSNMR non possa sostituire gli studi di diffrazione di raggi X su cristallo singolo, è tuttavia cresciuto moltissimo il potenziale di questa tecnica nelle determinazioni strutturali, che risulta di grande importanza soprattutto quando sia particolarmente difficile o impossibile l'ottenimento di cristalli singoli di dimensioni adeguate ad un'analisi ai raggi X.

Infine l'SSNMR si rivela unica per la caratterizzazione dei moti interconformazionali a stato solido, in particolare per API a basso peso molecolare. Ad esempio nel nostro gruppo,

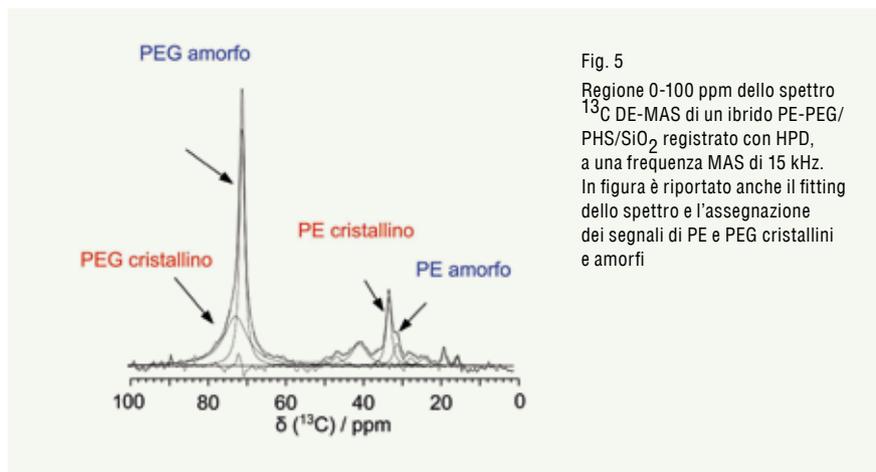


Fig. 5  
Regione 0-100 ppm dello spettro  $^{13}\text{C}$  DE-MAS di un ibrido PE-PEG/PHS/SiO<sub>2</sub> registrato con HPD, a una frequenza MAS di 15 kHz. In figura è riportato anche il fitting dello spettro e l'assegnazione dei segnali di PE e PEG cristallini e amorfi

attraverso la misura di diverse osservabili realizzata combinando vari esperimenti SSNMR e l'applicazione di opportuni modelli teorici, è stato possibile arrivare alla caratterizzazione dettagliata di tutti i moti interconformazionali (rotazioni dei gruppi metilici, isobutilici, flip dell'anello aromatico, ecc.) attivi nei cristalli di Ibuprofen, in forma di acido e di sale sodico, evidenziando importanti differenze tra le due forme [16-18].

### Applicazioni a materiali

Passare dal mondo dei farmaci a quello dei materiali significa spesso aumentare il grado di complessità del sistema da analizzare. Materiali per le più svariate applicazioni sono spesso caratterizzati dalla presenza di macromolecole o dalla copresenza di componenti chimicamente diverse, da una scarsa o assente cristallinità, da un notevole grado di

eterogeneità su scala nanometrica, ecc. Uno dei più importanti punti di forza dell'SSNMR risiede nella possibilità di investigare le proprietà non solo di materiali "ordinati", ma anche di sistemi che presentano un notevole grado di complessità e disordine. In particolare possono essere studiati materiali completamente organici, quali polimeri, biopolimeri e loro blend, sistemi inorganici, come silici, silicati (ad esempio argille), zeoliti, fosfati, cementi, e ibridi o compositi organici-inorganici, quali micro- e nano-particelle organiche-inorganiche, micro- e nano-compositi a base polimerica, materiali ibridi ottenuti mediante processi sol-gel, sistemi host-guest. In generale una caratterizzazione SSNMR completa di un materiale richiede l'osservazione di diversi nuclei, la misura di varie proprietà nucleari e l'analisi sinergica dei risultati ottenuti [19, 20]. Questo tipo di studio richiede



Apparato per misure SSNMR in bassa risoluzione, dotato di un campo magnetico di 0,5 T (pari ad una frequenza di Larmor dei nuclei  $^1\text{H}$  di 21 MHz)

generalmente un notevole impegno in termini di tempo e risorse; in molti casi, invece, può essere di interesse andare ad indagare specifiche proprietà di un materiale, obiettivo raggiungibile con un'opportuna selezione di esperimenti. Di seguito cercheremo di fare una panoramica su alcune proprietà di materiali organici, inorganici e ibridi o compositi organici-inorganici che possono essere caratterizzate mediante SSNMR, attraverso esempi di studi realizzati dal nostro gruppo. I materiali organici si prestano alla realizzazione di molti esperimenti SSNMR, che passano generalmente dall'osservazione dei nuclei  $^{13}\text{C}$ . In primo luogo spettri  $^{13}\text{C}$  SSNMR possono essere usati per la determinazione della struttura chimica di materiali organici insolubili. Sfruttando diverse proprietà nucleari, chemical shift isotropo e interazioni dipolari in primis, è possibile inoltre ottenere informazioni sulle proprietà conformazionali: particolarmente esemplificativo è il caso delle catene alchiliche  $-(\text{CH}_2)_n-$ , i cui  $^{13}\text{C}$  danno luogo a segnali a diverso chemical shift se le catene si trovano in conformazione *all-trans* (33 ppm) o scambiano velocemente tra conformazioni *trans* e *gauche* (31 ppm). Questo effetto è stato ad esempio ampiamente utilizzato per caratterizzare surfattanti intercalati in argille [21] e fasi stazionarie cromatografiche [22]. La sensibilità del chemical shift alle proprietà conformazionali rende inoltre possibile il riconoscimento di diverse fasi di un materiale. L'esempio classico è quello del polietilene, le cui fasi cristalline e amorphe (sopra la  $T_g$ ), in cui le catene  $-(\text{CH}_2)_n-$  si trovano, rispettivamente nelle conformazioni *all-trans* e *trans-gauche*, danno luogo nello spettro  $^{13}\text{C}$  a segnali a 33 e 31 ppm. Un punto di forza dell'SSNMR consiste nella possibilità di rilevare domini cristallini o amorfi anche di dimensioni nanometriche, superando spesso tecniche più comunemente usate, quali la DSC. Un esempio è rappresentato dallo studio di sistemi ibridi complessi costituiti da un oligomero polietilene-polietilenglicol (PE-PEG), silice e poliidrossistirene, preparati mediante processo sol-gel. L'analisi degli spettri  $^{13}\text{C}$  MAS quantitativi, di cui in Fig. 5 è riportato un esempio, ha permesso di evidenziare la presenza, sia per PE che per PEG, di due segnali attribuibili ai loro domini cristallini e amorfi, di dimensione nanometrica, non rilevati dalla DSC, le cui quantità sono risultate correlate in modo interessante alle proprietà di barriera all'ossigeno degli ibridi [23].

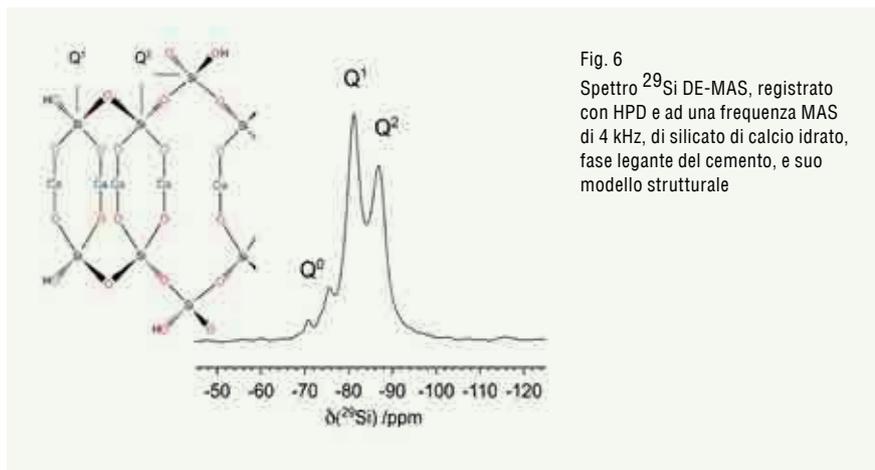


Fig. 6 Spettro  $^{29}\text{Si}$  DE-MAS, registrato con HPD e ad una frequenza MAS di 4 kHz, di silicato di calcio idrato, fase legante del cemento, e suo modello strutturale

Un'altra possibilità offerta dall'SSNMR è quella di sfruttare alcune proprietà nucleari per ottenere spettri che contengano selettivamente segnali di domini caratterizzati da un'elevata rigidità (ad esempio fasi cristalline) o mobilità molecolare (fasi amorphe sopra la  $T_g$ ). In analogia a quanto già detto per i sistemi farmaceutici, la caratterizzazione delle proprietà dinamiche anche di materiali organici polimerici è un tipo di indagine che può essere efficacemente condotta mediante SSNMR con la complicazione, sperimentale e di interpretazione, che deriva dalla maggior complessità dei sistemi in esame. Recentemente abbiamo condotto uno studio che, attraverso la misura ed analisi combinata di diversi tempi di rilassamento nucleari, ha portato alla caratterizzazione dettagliata dei moti rotazionali interni attivi nel poli(3-esiltiofene) in blend utilizzate per la preparazione di celle solari organiche [24]. Una metodologia semplice e rapida per lo studio delle proprietà di fase e dinamiche di materiali organici è quella dell'analisi dei Free Induction Decay (FID) protonici registrati a basso campo magnetico in condizioni di risonanza. L'analisi consiste nel determinare la combinazione lineare di funzioni analitiche che meglio riproduce il FID sperimentale, avendo come parametri da ottimizzare per ogni funzione il tempo di rilassamento spin-spin  $T_2$  ed un peso proporzionale alla frazione di protoni del campione rappresentati da quella data funzione. La determinazione della miglior combinazione lineare di funzioni, dei valori dei  $T_2$  e dei pesi delle funzioni può essere fatta sostanzialmente seguendo due approcci, uno che si basa sulla scelta del minor

numero di funzioni (scelte tra esponenziali, Gaussiane, Pake, ecc.) necessarie per ottenere il miglior fitting del FID sperimentale, l'altro che consiste nell'operare una *trasformata numerica inversa di Laplace* del FID sperimentale, determinando una distribuzione continua di funzioni esponenziali. Il confronto analitico tra le due metodologie è stato recentemente oggetto di uno studio presentato al XLIII Congresso Nazionale delle Risonanze Magnetiche [25]. La metodologia di analisi di FID ha permesso ad esempio di caratterizzare in dettaglio le proprietà di fase di materiali per applicazioni di food-packaging, consentendo, in combinazione con misure di fluorescenza, di formulare un modello esplicativo del loro comportamento termoresponsivo [26]. Passando a materiali inorganici, la maggior parte delle caratterizzazioni realizzabili con SSNMR sono di tipo strutturale e spesso coinvolgono l'osservazione di nuclei quadrupolari ( $^{27}\text{Al}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^7\text{Li}$ , ecc.) che richiedono un approccio sperimentale e teorico abbastanza diverso da quello utilizzato per i nuclei a spin 1/2, ma costituiscono un'importantissima fonte di informazioni sulle proprietà strutturali del loro intorno (ad esempio sul tipo di coordinazione). Un nucleo a spin 1/2 che consente di ottenere utili informazioni strutturali su sistemi inorganici è il  $^{29}\text{Si}$ , utile per indagare in dettaglio la struttura, ad esempio, di silicati e silici. Il chemical shift isotropo del  $^{29}\text{Si}$ , estremamente sensibile all'intorno locale del nucleo, permette infatti di identificare atomi di silicio in base al numero di legami Si-O e Si-O-Si formati. In Fig. 6 è mostrato lo spettro  $^{29}\text{Si}$  DE-MAS del silicato di calcio

idrato (CSH), fase legante del cemento, ottenuto per idratazione del silicato tricalcico ( $\text{C}_3\text{S}$ ), nel quale possono essere riconosciuti i segnali dei nuclei di silicio ( $\text{Q}^0$ ) del  $\text{C}_3\text{S}$  non reagito e i diversi siti ( $\text{Q}^1$  e  $\text{Q}^2$ ) di CSH.

Per quanto riguarda la vastissima famiglia dei materiali multicomponente organici-inorganici, è possibile investigare separatamente le loro componenti organiche e inorganiche come finora descritto, sfruttando anche la presenza di nuclei diversi nelle diverse componenti. Una regione molto importante in sistemi ibridi è quella dell'interfaccia organica-inorganica, che può essere caratterizzata mediante diversi esperimenti SSNMR. In casi fortunati, in cui l'interfaccia si presenti come una regione relativamente omogenea, ordinata e abbastanza semplice dal punto di vista chimico e fisico, è possibile applicare con successo esperimenti di correlazione (es. HETCOR) che permettono di rivelare prossimità spaziali tra nuclei appartenenti a componenti diverse. Nei casi più frequenti, in cui l'interfaccia si presenta come una regione eterogenea, disordinata e complessa, è comunque possibile ottenere informazioni dettagliate, ad esempio sulle interazioni chimiche e fisiche esistenti tra le varie componenti. Un caso comune è quello di silici o silicati modificati per reazione con alcossisilani, in cui viene sfruttata la sensibilità del chemical shift isotropo del  $^{29}\text{Si}$  alla coordinazione dell'atomo di silicio. In Fig. 7 sono riportati spettri  $^{29}\text{Si}$  di nanoparticelle di silice mesoporosa modificate con tre diversi alcossisilani. I segnali indicati con  $\text{Q}^1$  ( $\text{Si}(\text{OSi})_1(\text{OH})_{4-1}$ ),  $\text{T}^1$  ( $\text{RSi}(\text{OSi})_1(\text{OH}/\text{OR})_{3-1}$ ) e  $\text{M}^1$  ( $\text{R}_3\text{Si}(\text{OSi})_1(\text{OH}/\text{OR})_{1-1}$ ) derivano dai nuclei  $^{29}\text{Si}$  della silice, dei trialcossisilani (APTES e MPTMS) e del monoalcossisilano (ETMS) [27]. Altre interazioni interfacciali caratterizzabili mediante SSNMR sono i legami a idrogeno, la cui forza e omogeneità influenzano molto, rispettivamente, il chemical shift isotropo e la larghezza di riga del segnale SSNMR dei nuclei  $^1\text{H}$  coinvolti.

In conclusione, la spettroscopia SSNMR si pone oggi come una delle tecniche più potenti e versatili per la caratterizzazione di una grande varietà di proprietà strutturali e dinamiche di sistemi solidi, e, come parzialmente mostrato dagli esempi riportati in questo articolo, risulta di particolare utilità nei settori farmaceutico e dei materiali, sia a livello di ricerca accademica che industriale.

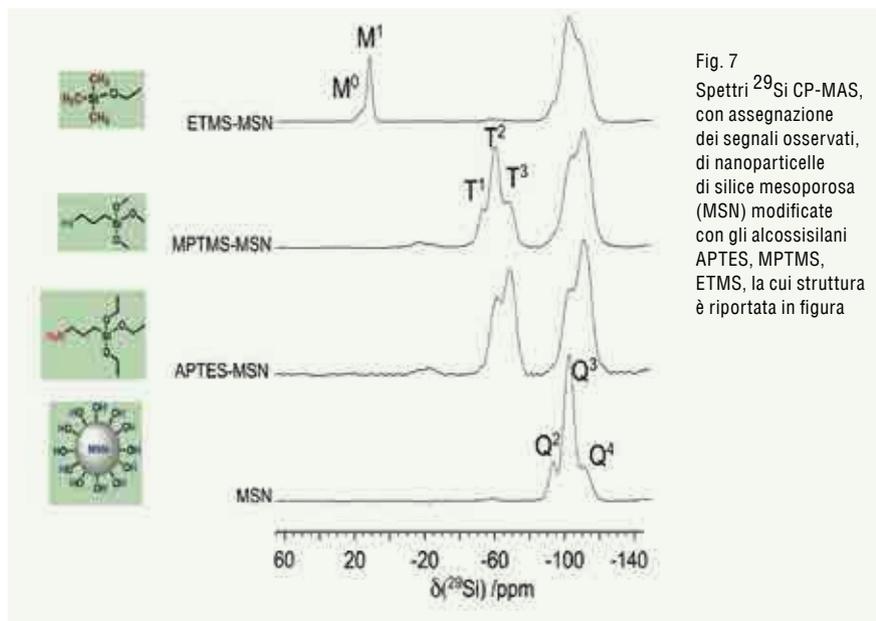
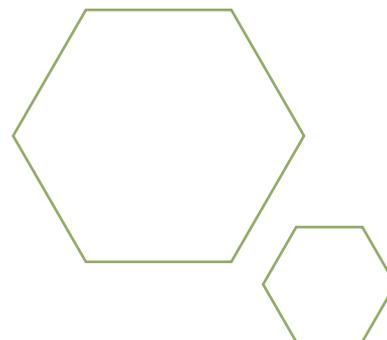


Fig. 7  
Spettri  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS, con assegnazione dei segnali osservati, di nanoparticelle di silice mesoporosa (MSN) modificate con gli alcossisilani APTES, MPTMS, ETMS, la cui struttura è riportata in figura



## BIBLIOGRAFIA

- [1] M.J. Duer, *Solid state NMR spectroscopy: principles and applications*. Blackwell Science, Oxford, 2002.
- [2] D.C. Apperley *et al.*, *Solid State NMR*, Momentum Press, New York, 2012.
- [3] K. Schmidt-Rohr, H.W. Spiess, *Multidimensional Solid-State NMR and Polymers*. Academic Press Ltd, London, 1994.
- [4] eMagRes, John Wiley & Sons Ltd, DOI:10.1002/9780470034590.
- [5] [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf).
- [6] [www.fda.gov/Cder/guidance/7590fnl.pdf](http://www.fda.gov/Cder/guidance/7590fnl.pdf).
- [7] E.C. de L. Gomes *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2015, **15**, 1915.
- [8] P. Rossi *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 2441.
- [9] M. Bonaccorsi *et al.*, poster presentato al XLIII Congresso Nazionale delle Risonanze Magnetiche, Bari, 2014.
- [10] M. Paris *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, 1999, **39**, 327.
- [11] G. Mollica *et al.*, *Pharm. Res.*, 2006, **23**, 2129.
- [12] F.G. Vogt *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 921.
- [13] O. Policianova *et al.*, *Mol. Pharm.*, 2014, **11**, 516.
- [14] E. Carignani *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2013, **117**, 17731.
- [15] R.K. Harris *et al.*, *NMR Crystallography*, John Wiley & Sons Ltd, 2009.
- [16] E. Carignani *et al.*, *ChemPhysChem*, 2011, **12**, 974.
- [17] E. Carignani *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 8783.
- [18] M. Concistrè *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2014, **5**, 512.
- [19] M. Geppi *et al.*, *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2008, **44**, 1.
- [20] M. Geppi *et al.*, *eMagRes*, 2008, DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm1014.
- [21] S. Borsacchi *et al.*, *Langmuir*, 2007, **23**, 3953.
- [22] M. Pursch *et al.*, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 1997, **9**, 191.
- [23] S. Borsacchi *et al.*, *Polymer*, 2011, **52**, 4545.
- [24] F. Martini *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2012, **117**, 131.
- [25] M. Mais, M. Geppi, poster presentato al XLIII Congresso Nazionale delle Risonanze Magnetiche, Bari, 2014.
- [26] F. Martini *et al.*, *Polym. Chem.*, 2013, **5**, 828.
- [27] C. Malba *et al.*, *Dalton T.*, 2014, **43**, 16183.

## Solid State NMR: a Crucial Technique to Study Pharmaceuticals and Materials

Solid State NMR spectroscopy is a very powerful technique for the characterization of the structural and dynamic properties of solid systems. In this paper, after a brief introduction, several examples of applications to the study of pharmaceutical systems and materials are presented.

SILVIA BORSACCHI<sup>1</sup>, MARTA BONACCORSI<sup>2</sup>, MARCO MAIS<sup>2</sup>, LUCIA CALUCCI<sup>1</sup>, ELISA CARIGNANI<sup>2</sup>, FRANCESCA MARTINI<sup>1</sup>, MARCO GEPPI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ISTITUTO DI CHIMICA DEI COMPOSTI ORGANOMETALLICI DEL CNR, PISA

<sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI CHIMICA E CHIMICA INDUSTRIALE UNIVERSITÀ DI PISA

MARCO.GEPPI@UNIPI.IT



## PIÙ OPPORTUNITÀ PER LE AZIENDE ITALIANE: IL "PATTO" DI REMTECH CON L'INDUSTRIA E LA CHIMICA

*DAL 23 AL 25 SETTEMBRE, ALLA FIERA DI FERRARA, INDUSTRIA E CHIMICA  
PROTAGONISTE DELLA IX EDIZIONE DI REM TECH (WWW.REMTECHEXPO.COM),  
IL PRINCIPALE EVENTO IN ITALIA SULLA TUTELA DEL TERRITORIO.*

La centralità dei due comparti è testimoniata dalla presenza e i contributi che Confindustria e aziende quali Enel, Eni, Syndial e Q8 porteranno alla manifestazione di Ferrara Fiere (partner la Regione Emilia-Romagna, sponsor Eni Saipem) sin dal convegno inaugurale "L'Italia delle opportunità: industria, ambiente, territorio, grandi opere, sostenibilità", cui interverranno anche il Consiglio dei Ministri e il Ministero dell'Ambiente.

Nello stesso solco, la "Conferenza Nazionale dell'Industria sull'Ambiente e sulle Bonifiche - Direttiva IED e semplificazioni rete carburanti" (23 Settembre), promossa con Confindustria e con la partecipazione di Federchimica, Unione Petroliera,

MATM e ISPR.

Questi "stati generali" dell'Industria rientrano nel "Progetto Confindustria-RemTech", per rendere sistemica e continuativa la collaborazione tra il mondo imprenditoriale e l'evento di Ferrara Fiere, eletto al ruolo di problem-solver permanente delle numerose questioni ambientali che le imprese devono affrontare. Senza contare che Confindustria e RemTech stanno redigendo il primo "Position Paper sulle bonifiche dei siti contaminati".

Non meno focale il ruolo di Confindustria nell'esposizione di Ferrara dove, in partnership con UP, ospiterà la "Mostra Fotografica sui Siti Industriali", cui è collegato un premio per l'azienda che meglio avrà saputo esprimere i concetti di operosità e sostenibilità ambientale.

A RemTech, l'Industria parlerà, inoltre, per voce dei maggiori general contractor (Anas, Astaldi, Autostrade, Condotte, Expo 2015, Impregilo, Terna) che, coordinati da Italferr, il 25 Settembre prenderanno parte al convegno sulla "Sostenibilità Ambientale delle Opere Pubbliche". Sempre con il supporto di Italferr, è stato istituito il "Premio per la Sostenibilità delle Opere", per la stazione appaltante più "green".

Al servizio dell'Industria, poi, il Progetto di Internazionalizzazione di RemTech, cofinanziato dalla RER, per favorire l'incontro fra domanda e offerta, e creare occasioni di business: B2B, promozione degli strumenti tecnologicamente più avanzati, formazione degli operatori e apertura di nuove strade verso i mercati emergenti.

