



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIMICHE

CICLO XXVII

COORDINATORE Prof. Carlo Alberto Bignozzi

Molecular cocrystals
of pharmaceutical interest

Settore Scientifico Disciplinare CHIM/02

Dottorando

Dott. Cvetkovski Aleksandar

Tutore

Prof. Gilli Paola

Anni 2012/2014



Sezioni

Dottorati di ricerca

Il tuo indirizzo e-mail

cvtlsn@unife.it

Oggetto:

Dichiarazione di conformità della tesi di Dottorato

Io sottoscritto Dott. (Cognome e Nome)

Cvetkovski Aleksandar

Nato a:

Kumanovo

Provincia:

Macedonia

Il giorno:

13/05/1971

Avendo frequentato il Dottorato di Ricerca in:

Scienze Chimiche

Ciclo di Dottorato

27

Titolo della tesi:

Molecular cocrystals of pharmaceutical interest

Titolo della tesi (traduzione):

Cocristalli molecolari di interesse farmaceutico

Tutore: Prof. (Cognome e Nome)

Gilli Paola

Settore Scientifico Disciplinare (S.S.D.)

CHIM/02

Parole chiave della tesi (max 10):

Pharmaceutical cocrystals, Metformin, Hydrogen bond, Crystal structure determination, X-ray crystallography, Cocristalli farmaceutici, Metformina, Legame ad idrogeno, Determinazione della struttura cristallina molecolare, Cristallografia a raggi-X

Consapevole, dichiara

CONSAPEVOLE: (1) del fatto che in caso di dichiarazioni mendaci, oltre alle sanzioni previste dal codice penale e dalle Leggi speciali per l'ipotesi di falsità in atti ed uso di atti falsi, decade fin dall'inizio e senza necessità di alcuna formalità dai benefici conseguenti al provvedimento emanato sulla base di tali dichiarazioni; (2) dell'obbligo per l'Università di provvedere al deposito di legge delle tesi di dottorato al fine di assicurarne la conservazione e la consultabilità da parte di terzi; (3) della procedura adottata dall'Università di Ferrara ove si richiede che la tesi sia consegnata dal dottorando in 2 copie, di cui una in formato cartaceo e una in formato pdf non modificabile su idonei supporti (CD-ROM, DVD) secondo le istruzioni pubblicate sul sito : <http://www.unife.it/studenti/dottorato> alla voce ESAME FINALE – disposizioni e modulistica; (4) del fatto che l'Università, sulla base dei dati forniti, archiverà e renderà consultabile in rete il testo completo della tesi di dottorato di cui alla presente dichiarazione attraverso l'Archivio istituzionale ad accesso aperto "EPRINTS.unife.it" oltre che attraverso i Cataloghi delle Biblioteche Nazionali Centrali di Roma e Firenze. DICHIARO SOTTO LA MIA RESPONSABILITA': (1) che la copia della tesi depositata presso l'Università di Ferrara in formato cartaceo è del tutto identica a quella presentata in formato elettronico (CD-ROM, DVD), a quelle da inviare ai Commissari di esame finale e alla copia che produrrà in seduta d'esame finale. Di conseguenza va esclusa qualsiasi responsabilità dell'Ateneo stesso per quanto riguarda eventuali

errori, imprecisioni o omissioni nei contenuti della tesi; (2) di prendere atto che la tesi in formato cartaceo è l'unica alla quale farà riferimento l'Università per rilasciare, a mia richiesta, la dichiarazione di conformità di eventuali copie.
PER ACCETTAZIONE DI QUANTO SOPRA RIPORTATO

Dichiarazione per embargo

36 mesi

Richiesta motivata embargo

5. Tutela della proprietà intellettuale

Liberatoria consultazione dati Eprints

Consapevole del fatto che attraverso l'Archivio istituzionale ad accesso aperto "EPRINTS.unife.it" saranno comunque accessibili i metadati relativi alla tesi (titolo, autore, abstract, ecc.)

Firma del dottorando

Ferrara, il __9/4/2015__ (data) Firma del Dottorando *Antonello Lombardi*

Firma del Tutore

Visto: Il Tutore Si approva Firma del Tutore *Paola Gubbi*

ABSTRACT

L'enorme varietà delle forme cristalline (cocristalli, polimorfi, sali, idrati e solvati) è tutt'oggi una sfida scientifica con importanti implicazioni pratiche nell'industria farmaceutica, nello stadio finale di sviluppo di un farmaco o di una formulazione farmaceutica e negli stadi iniziali di sintesi ed isolamento di un API (principio attivo) in una definita forma cristallina favorevole. La scelta della forma cristallina ottimale di un API che influisca indisputabilmente sul programma di sviluppo del farmaco è direttamente relata alla solubilità dell'API in acqua. Siccome la solubilità in acqua di un API è il banco di prova per il trasporto e l'assorbimento del farmaco, attraverso un processo di screening, ottimizzazione e selezione è possibile controllare la velocità di dissoluzione dell'API e determinare l'entità della sua biodisponibilità e il profilo farmacocinetico, che sono strettamente relati alla solubilità ed alla forma cristallina. Pertanto comprendere le forze dell'impacchettamento cristallino ed il loro impatto sulle proprietà chimico-fisiche delle diverse forme cristalline dà accesso al controllo delle performance dell'API. L'ampia gamma di forme cristalline in cui il cristallo molecolare dell'API può esistere prevale sui suoi possibili polimorfi, sali, solvati e idrati in virtù del vasto numero di potenziali coformer, che non solo superano il limitato numero di controioni per la formazione di sali, ma sono anche molto più versatili e possono dare origine a più complesse interazioni molecolari basate su diversi legami ad idrogeno con l'API che portano a cambiamenti conformazionali e flessibilità per l'impacchettamento cristallino nel processo di cocristallizzazione. I cristalli molecolari di interesse farmaceutico sono propensi a superare la transizione di fase dell'API che dà luogo al polimorfismo. Ma d'altro canto, per la flessibilità conformazionale causata dal riconoscimento intermolecolare basato sul legame ad idrogeno, sfruttano le nuove forme polimorfe dell'API che possono essere stabilizzate in presenza di coformer opportunamente scelti. Un altro vantaggio dei cristalli molecolari cocristallizzati con appropriati coformer è il controllo della risoluzione stereoselettiva degli API racemici.

Il concetto di modificare le proprietà dell'API mediante formazione di cristalli molecolari che contengono un singolo API in combinazione con un coformer che può essere un altro API oppure un eccipiente funzionale capace di migliorarne le performance nel drug delivery o nelle formulazioni rispetto al cristallo dell'API originario è diventato un paradigma emergente per i programmi di sviluppo dei farmaci. Anche se le combinazioni di formulazioni a dose fissa vengono frequentemente prescritte in terapia, i cristalli molecolari multi-API o "farmaco-farmaco" sono forme solide dell'API relativamente poco sfruttate. Questi cristalli

molecolari nei quali sono cocristallizzati API di natura diversa ma complementari in termini di effetto farmacologico o di meccanismo di azione hanno importanza potenziale per migliorare le proprietà chimico-fisiche di entrambi gli API, la loro performance biofarmaceutica e la sinergia della risposta farmacologica.

Lo screening delle forme cristalline della metformina ha prodotto due gruppi di sali molecolari. Il primo gruppo comprende i sali molecolari della metformina con un'ampia gamma di acidi organici riconosciuti innocui come additivi alimentari, il secondo sali molecolari di metformina cocristallizzati con coformers che sono essi stessi API (diclofenac, acido dicloroacetico, acido glicolico e acido salicilico) ed eccipienti funzionali (saccarina ed acesulfame).

Prove preliminari per determinare la citotossicità dei cocristalli di metformina con acido dicloroacetico indicano una maggiore attività antitumorale in confronto all'effetto esercitato dai singoli farmaci e dalla loro miscela fisica.

ABSTRACT

Crystal form (cocrystals, polymorphs, salts, hydrates and solvates) assortment remains a scientific challenge that implicates practical issues in the pharmaceutical industry at the late stage of drug development of pharmaceutical formulations and in early stage of synthesis and isolation of an API in favorable defined crystalline form. Indeed, the selection of the optimal crystal form of an API that indisputably impacts the drug development program is directly related to the API's aqueous solubility. Since the aqueous solubility of an API is the benchmark for its drug delivery and absorption, by crystal form screening, optimization and selection it is possible to control the dissolution rate of API, and thus to determine the extent of its bioavailability and pharmacokinetics profile which are intricately interrelated to solubility and crystal forms. Therefore, understanding the crystal packing forces and their impact upon physicochemical properties of different crystal forms is threshold for controlling the performance of the API. The array of crystal forms in which molecular crystal of API may exist prevails over its possible polymorphs, salts, solvates and hydrates due to the vast number of potential cofomers which, not only extend over the limited counterions for salt formation, but also they are much more versatile in nature and thus imply for more complex intermolecular interactions based on different H-bonding with API that lead to conformational changes and flexibility for crystal packing in process of cocrystallization. Molecular crystals of pharmaceutical interest are amenable to excel the phase transition in API which exert polymorphism. But on the other hand, due to the conformational flexibility caused by intermolecular recognition based on hydrogen bonding, they exploit the new polymorphic forms of the API that might be stabilized in the presence of favorable selected cofomers. Another benefit of the molecular crystals cocrystallized with appropriate cofomers is controlling the stereoselective resolution of the racemic APIs.

The concept of modifying the properties of the API by the forming the molecular crystals containing single API in combination with cofomer that is another API or functional excipient that improves the performance of the drug delivery or in the formulations, compared to the native API crystal, has become emerging paradigm for drug development programs. Moreover the combination of fixed-doses formulation have been frequently prescribed for therapy, the multi-API or "drug-drug" molecular crystals are relatively unexploited solid forms of APIs. This molecular crystals cocrystallized of the different by nature API, but complementary in terms of pharmacological effect or their mechanism of action have potential

relevance for improving the physicochemical properties of both APIs, their biopharmaceutical performance and synergy in pharmacological response.

Crystal form screening of metformin yields two groups of molecular salts. The one comprises the molecular salts of metformin with a wide range of organic acids recognized as safe for food additives, the other is referred to molecular salts of metformin cocrystallized with cofomers which are APIs (diclofenac, dichloroacetic acid, glycolic acid, and salicylic acid) and functional excipients (saccharin and acesulfame).

Preliminary testing of cytotoxicity of the molecular crystals of metformin with dichloroacetic acid indicate an increased anticancer effect comparing to the effect exerted by the native drugs.



Università degli Studi di Ferrara

UFFICIO DOTTORATI DI RICERCA

AL MAGNIFICO RETTORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
UFFICIO DOTTORATO
Via delle Scienze, n. 41/B – 44121 Ferrara

Richiesta di embargo della tesi di dottorato oltre i 12 mesi (da allegare alla dichiarazione di conformità)			
Nome e cognome del dottorando:	Aleksandar Cvetkovski		
Corso di dottorato:	Scienze Chimiche		
Matricola:	109879		
Ciclo:	27		
E-mail per contatti:	cvtlsn@unife.it		
Anno dell'esame finale:	2015		
Nome e cognome del Tutore:	Paola Gilli		
Titolo della tesi:			
Molecular cocrystals of pharmaceutical interest			
Periodo di secretazione:	<input type="checkbox"/> 18 mesi	<input type="checkbox"/> 24 mesi	<input checked="" type="checkbox"/> 36 mesi
Motivo dell'embargo:			
Tesi in corso di pubblicazione	<input type="checkbox"/>	Tesi già sottoposte a un editore che non consenta l'accesso aperto prima dell'avvenuta pubblicazione	
Motivi di pubblica sicurezza	<input type="checkbox"/>	Quando la tesi può mettere a rischio la sicurezza pubblica e/o nazionale o per motivi di rispetto della Legge vigente	
Tutela della proprietà intellettuale	<input checked="" type="checkbox"/>	Diritto d'autore, brevetti, copyright etc.	
Tesi previo accordo con terze parti	<input type="checkbox"/>	Lavoro prodotto nell'ambito di un progetto di ricerca per il quale sia stato stipulato un accordo con un ente di ricerca esterno o con un ente finanziatore che preveda la divulgazione della tesi solo dopo il completamento dell'intero progetto di ricerca	
Privacy	<input type="checkbox"/>	Qualora la ricerca verta su una o più persone per cui si tema di violare il diritto alla riservatezza	
Descrizione dettagliata della richiesta di secretazione:			
<i>Indicare in modo esaustivo le ragioni per cui si chiede l'embargo, citando gli estremi di eventuali accordi editoriali, contratti commerciali, progetti di ricerca etc. per cui sia richiesta la non accessibilità temporanea ai contenuti del lavoro</i> I risultati riportati nella tesi non sono ancora stati pubblicati. La loro divulgazione permetterebbe ad altri di riprodurre il lavoro sperimentale ed eventualmente pubblicarlo prima del dottorando. Inoltre alcuni composti, attualmente in fase di valutazione, potrebbero trovare applicazione in campo biomedico e dare luogo a brevetti.			
Data:	8 Aprile 2015		
Firma del dottorando:			
Firma del Tutore:			
Come previsto dal Regolamento in materia di Dottorato di Ricerca dell'Università di Ferrara, che stabilisce l'obbligo di deposito delle tesi di Dottorato nell'archivio istituzionale d'Ateneo ad accesso aperto, la presente istanza dovrà essere sottoposta all'eventuale approvazione da parte del Consiglio di "IUSS Ferrara 1391"			