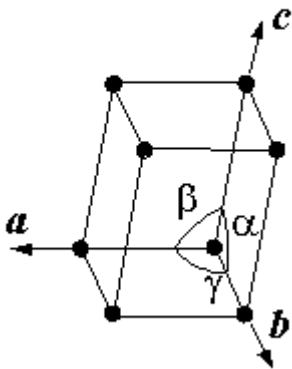


## I SOLIDI CRISTALLINI ED IL RETICOLO CRISTALLINO

A differenza dei solidi amorfi, caratterizzati da disordine spaziale delle particelle (atomi o molecole) e isotropia delle proprietà fisiche, il solido cristallino è caratterizzato da ordine spaziale periodico e ripetitivo delle particelle ed anisotropia delle proprietà fisiche.

La struttura spaziale ordinata delle particelle costituenti un cristallo può essere descritta come un insieme di punti (corrispondenti alle rispettive posizioni degli atomi o degli ioni) distribuiti regolarmente nelle tre dimensioni, in altre parole con una rappresentazione del reticolo cristallino.

Il reticolo cristallino è formato dalla ripetizione di un'unità strutturale (cella elementare) avente una forma geometrica semplice (per esempio, di cubo o parallelepipedo, ma non solo) e caratterizzata dalla lunghezza degli spigoli  $a$ ,  $b$  e  $c$ , paralleli a tre assi di riferimento  $x$ ,  $y$  e  $z$  (assi cristallografici) e dal valore degli angoli  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  individuati coppia a coppia dai tre spigoli. Gli spigoli  $a$ ,  $b$ ,  $c$  (espressi in Å) e  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (espressi in °) sono dette costanti cristallografiche.

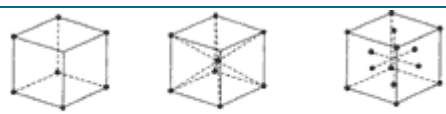
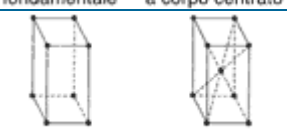

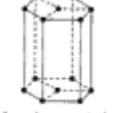
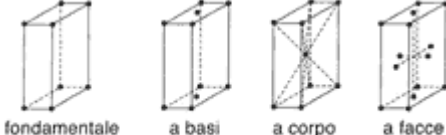
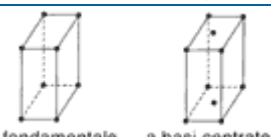
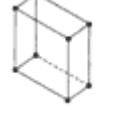


Le particelle che si susseguono in una direzione qualunque costituiscono un filare, mentre la posizione delle particelle in una cella è detta nodo.

Il mineralogista francese A. Bravais (1811-63) dimostrò nel 1848 che, identificando le celle, e quindi i reticoli, in base alle costanti cristallografiche ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), nello spazio tridimensionale sono possibili soltanto 14 tipi di celle elementari, 7 fondamentali e 7 da questi derivati. Le 7 celle fondamentali individuano 7 sistemi cristallini. I sistemi a loro volta si suddividono in tre gruppi (monometrico, dimetrico e trimetrico) che si caratterizzano per i valori dei loro periodi ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ). I 7 sistemi cristallini con i 14 reticoli di Bravais sono mostrati in tabella, dove sono anche riportate le relazioni esistenti tra le costanti reticolari

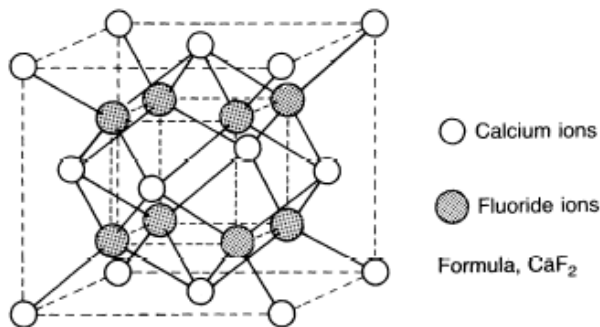
TABELLA: I SISTEMI CRISTALLINI

I SISTEMI CRISTALLINI

gruppo	sistema	costanti cristallografiche	reticolo
monometrico $a = b = c$	cubico	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	 fondamentale    a corpo centrato    a facce centrate
	tetragonale	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	 fondamentale    a corpo centrato
dimetrico $a = b \neq c$	trigonale romboedrico	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	 fondamentale
	esagonale	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ$ $\gamma = 120^\circ$	 fondamentale
	rombico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	 fondamentale    a basi centrate    a corpo centrato    a facce centrate
trimetrico $a \neq b \neq c$	monoclino	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ$ $\beta \neq 90^\circ$	 fondamentale    a basi centrate
	triclinico	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	 fondamentale

Le 14 celle elementari e multiple a cui si rifanno i corpi solidi cristallini vengono raggruppate in 3 gruppi suddivisi in 7 sistemi che si differenziano in base alla lunghezza  $a$ ,  $b$ ,  $c$  dei tre spigoli fondamentali e agli angoli  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  che essi formano tra loro.

Si considerino ora nuovamente i cristalli reali: essi si possono sempre pensare come costituiti da piú reticoli di Bravais incorporati gli uni negli altri. Consideriamo, ad esempio, la struttura del  $\text{CaF}_2$ : il suo reticolo è costituito da due reticoli di Bravais, uno cubico semplice ( $\text{F}^-$ ) ed uno cubico a facce centrate ( $\text{Ca}^{2+}$ )

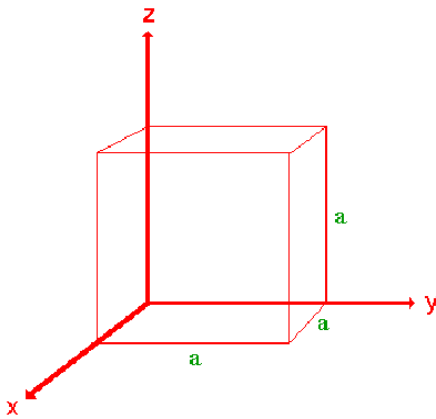


## GLI INDICI DI MILLER

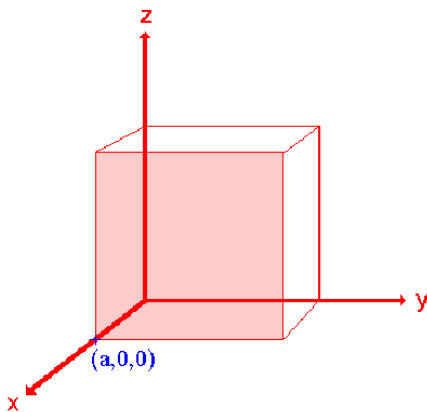
Gli Indici di Miller sono una terna di numeri interi (genericamente indicati dalle lettere h k l) che servono ad identificare i piani di atomi o ioni presenti nel cristallo. Tali numeri interi possono essere ottenuti dalle intercette di tali piani con gli assi cristallografici, seguendo la procedura sotto riportata.

Per il caso di un cristallo a simmetria cubica, volendo trovare gli indici di Miller del piano di atomi parallelo agli assi y e z, e che taglia x alla distanza a:

1 – Considerare la cella cristallina di dimensioni a,a,a



2 – Valutare le intercette del piano in esame (rosa) con gli assi: esse sono a,  $\infty$ ,  $\infty$



3 – Specificare le intercette in coordinate relative

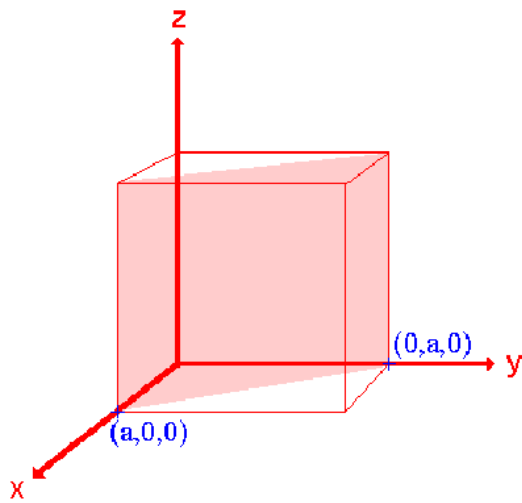
$$a/a, \infty/a, \infty/a \rightarrow 1, \infty, \infty$$

4 – Fare il reciproco delle coordinate relative

$$\rightarrow (1 \ 0 \ 0)$$

La superficie o il piano considerato è il piano (1 0 0) del cristallo cubico ed ha indici di Miller 1 0 0

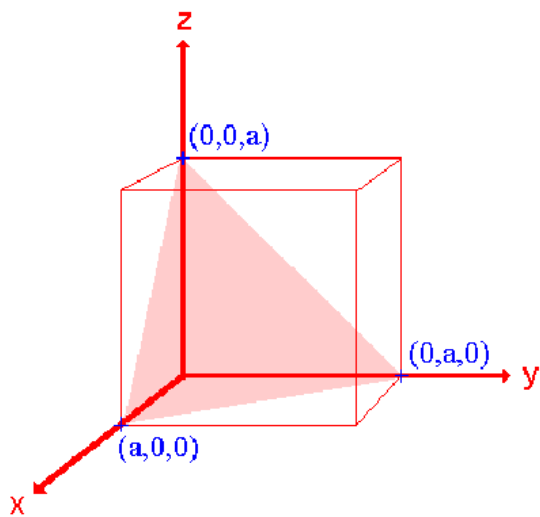
Altri esempi:



Intercette :  $a , a , \infty$

Coordinate relative :  $1 , 1 , \infty$

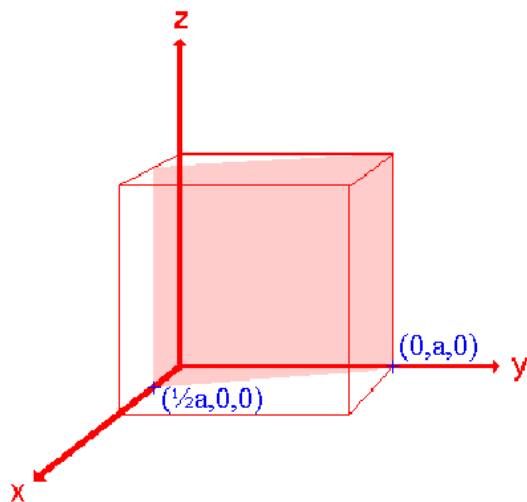
Indici di Miller : **(110)**



Intercette :  $a , a , a$

Coordinate relative :  $1 , 1 , 1$

Indici di Miller : **(111)**



Intercette :  $a/2 , a , \infty$

Coordinate relative :  $1/2 , 1 , \infty$

Indici di Miller : **(210)**

## EMISSIONE DI RAGGI X

I raggi X sono delle radiazioni analoghe a quelle luminose, ma più penetranti, in quanto caratterizzate da più alta energia. Essi si ottengono bombardando un metallo con elettroni veloci. L'energia degli elettroni accelerati eccita gli elettroni dell'atomo del metallo, estraendo da questo gli elettroni dei livelli più interni (livello K). La lacuna elettronica che si viene a creare viene colmata dagli elettroni dei livelli più esterni con un fenomeno a "cascata" al quale corrisponde l'emissione di una radiazione ad alto contenuto energetico, di lunghezza d'onda caratteristica dei raggi X.

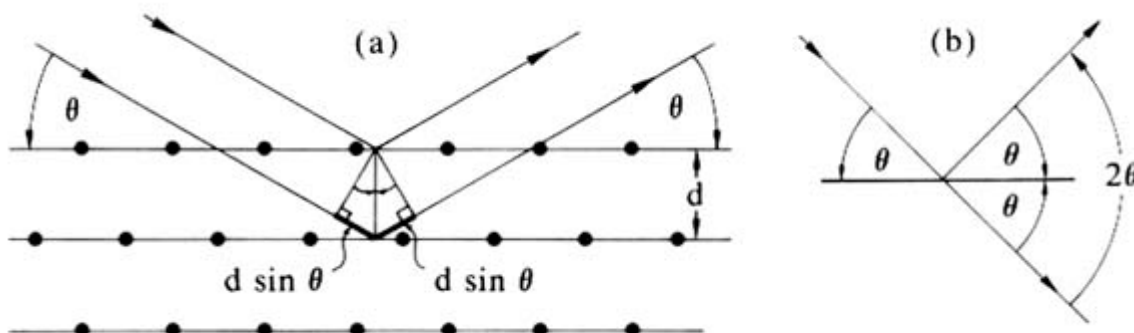
## LA LEGGE DI BRAGG

Il reticolo cristallino è un ottimo reticolo di diffrazione per radiazioni elettromagnetiche con lunghezze d'onda dell'ordine di grandezza delle distanze tra i filari del reticolo, quali sono i Raggi X.

Un fascio di luce, quando attraversa un reticolo ottico formato, per esempio, da una lastra di vetro sulla quale si alternano strisce opache e trasparenti, viene in parte diffratto, determinando su uno schermo (per fenomeni di interferenza) figure di diffrazione, e in parte viene riflesso. Un fascio di raggi X che attraversa un cristallo si comporta nello stesso modo: le fenditure del reticolo ottico sono sostituite dai filari di particelle del reticolo cristallino che, intersecandosi tra di loro, danno origine a figure di diffrazione più complesse di quelle dei reticoli ottici.

Inoltre, il fascio di raggi X, attraversando il cristallo, viene in parte riflesso dai piani di particelle sottostanti e, se l'angolo di incidenza è tale che le onde riflesse siano in fase, si ha un rafforzamento della radiazione, se invece l'angolo è tale che le onde siano in opposizione di fase, esse si elidono e si ha oscurità.

Bragg assunse che i raggi X incidenti fossero riflessi specularmente (cioè l'angolo di incidenza fosse uguale all'angolo di riflessione) da parte di **piani paralleli di atomi** (Figura a).



Inoltre, ogni piano di atomi deve riflettere solo una piccola frazione della radiazione incidente (fatto consistente con la grande profondità di penetrazione dei raggi X). Quindi, effetti di diffrazione vengono osservati quando i raggi provenienti da piani adiacenti si sommano costruttivamente. La geometria del fenomeno (Figura a) richiede che la differenza di cammino tra raggi riflessi specularmente da due piani paralleli, che si trovano a distanza  $d$ , sia  $2d \sin \theta$ . Quando questa differenza è un numero intero di lunghezze d'onda si osserva interferenza costruttiva. Pertanto l'effetto di diffrazione da parte dei piani di particelle del cristallo si osserverà solo per i valori di angolo  $\theta$  per cui vale la Legge di Bragg:

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

con  $d$  che rappresenta la distanza tra i piani in esame (tra loro paralleli) ed  $n$  l'ordine della riflessione. Poichè  $\sin\theta \leq 1$  ne segue che  $\lambda \leq 2d$ , e quindi è fissato il valore massimo che può avere la lunghezza d'onda della radiazione X utilizzabile. E' ovvio quindi che radiazioni del tipo UV-visibile non possono essere utilizzate in questo contesto.

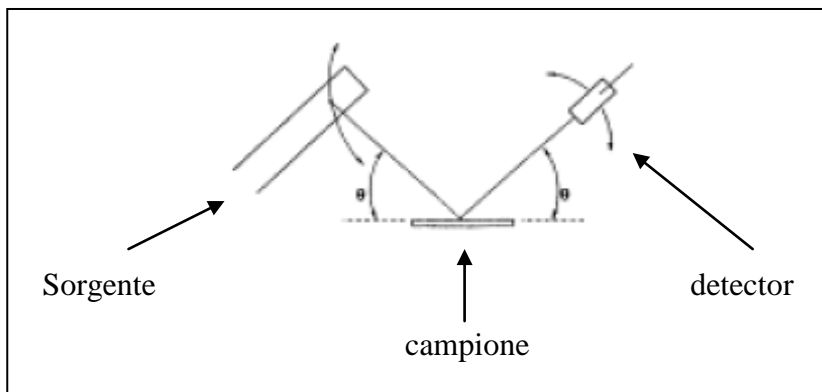
L'angolo di Bragg può essere determinato sperimentalmente come la metà dell'angolo tra la direzione incidente e quella riflessa, Figura (b). Dall'equazione di Bragg si ha che per  $n = 2$  misureremo un valore maggiore di  $\theta$  che per  $n = 1$ . L'angolo corrispondente a  $n = 2$  si riferisce a piani cristallografici interni al cristallo.

## LA DIFFRAZIONE DI RAGGI X DI SOLIDI CRISTALLINI IN POLVERI: PARTE SPERIMENTALE

La diffrazione di raggi X si può effettuare su cristalli singoli, se sufficientemente grandi (0.1-2mm), o su polveri. In particolare ci occuperemo della strumentazione e delle analisi su polveri.

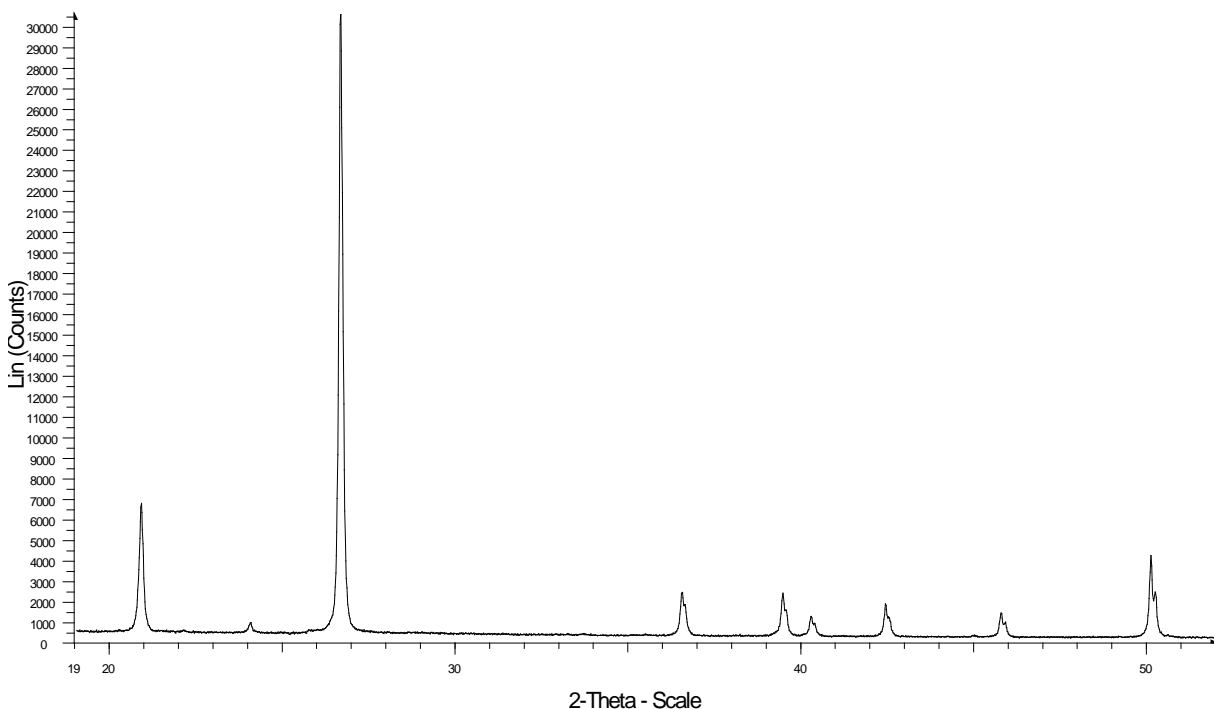
1 - Lo strumento: il diffrattometro con geometria Bragg-Brentano.

E' costituito da una camera di diffrazione al centro della quale è situato il porta campione, nel quale inserire la polvere da analizzare (NB: la tecnica della diffrazione di raggi X non è distruttiva!). La sorgente dei Raggi X ed il rivelatore sono posti ai bordi della camera su bracci mobili che si muovono in modo sincronizzato, in modo da trovarsi sempre entrambi a formare lo stesso angolo  $\theta$  con il piano contenente il campione.



2 - Il segnale misurato: il diffrattogramma.

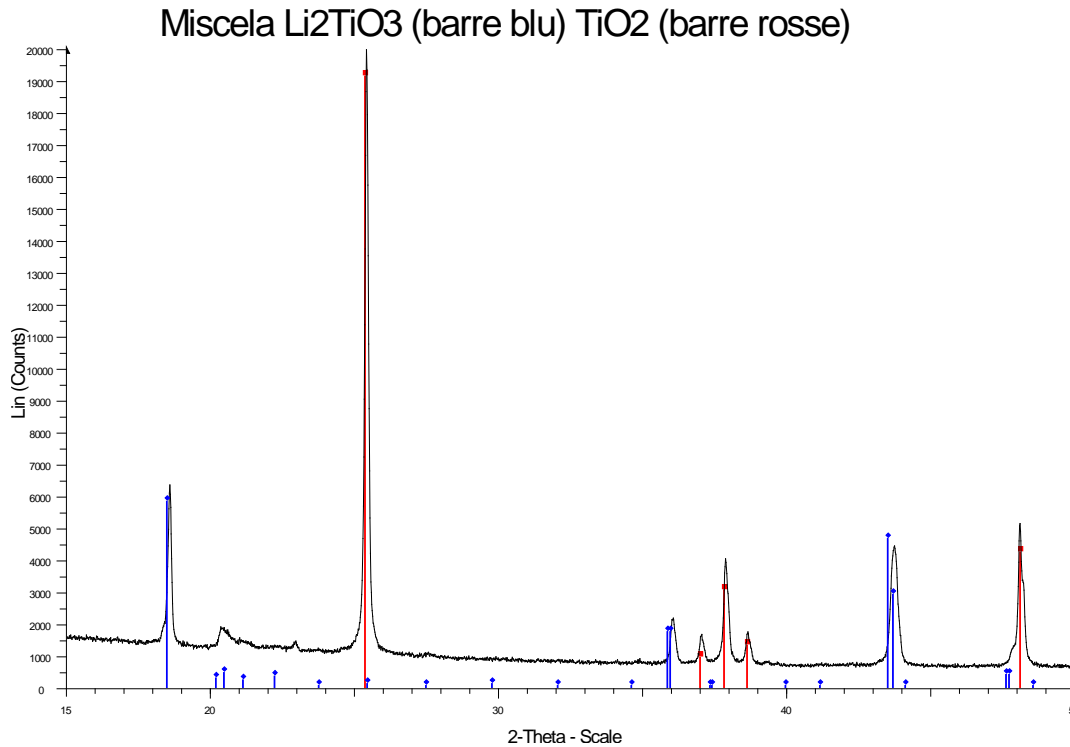
Si registra l'andamento dell'intensità diffratta in funzione dell'angolo ( $2\theta$ ) di raccolta dei dati.



### 3 - Quali informazioni si ottengono dal diffrattogramma?

- a) la posizione dei picchi di diffrazione e la loro intensità sono una “impronta digitale” della sostanza cristallina che si sta analizzando. Dal confronto di queste due informazioni con schede presenti in Banche Dati è possibile identificare i composti presenti nella polvere in esame e la loro forma cristallina.

Esempio: miscela di  $\text{TiO}_2$  (anatasio) –  $\text{Li}_2\text{TiO}_3$



Il confronto del diffrattogramma con posizione ed intensità dei picchi di diffrazione disponibili nella banca dati per i due composti (barre) permette di caratterizzare la miscela.

- b) dalla posizione angolare dei picchi di diffrazione, attraverso la legge di Bragg, è possibile risalire alla distanza interplanare  $d$  dei piani degli atomi responsabili dell'effetto di diffrazione; noti gli indici di Miller di tali piani, è possibile risalire alle costanti cristallografiche del composto in esame.(vedi appendice 1)
- c) dalla larghezza a metà altezza del picco di diffrazione è possibile determinare la dimensione dei cristallini che costituiscono la polvere: larghezza a metà altezza e dimensione dei cristallini sono inversamente proporzionali.(vedi appendice 2)
- d) Dalle intensità dei picchi di diffrazione è possibile risalire alla struttura dei cristalli e alla posizione degli atomi o ioni nella cella cristallina.
- e) Dall'intensità dei picchi di diffrazione caratteristici di due o più forme cristalline presenti in miscela nel campione, è possibile determinare la percentuale in peso di tali componenti nella polvere esaminata.



## LA DIFFRAZIONE DI RAGGI X DI POLVERI DI INTERESSE FARMACEUTICO

### 1 - Le problematiche

Dopo la preparazione di una molecola di interesse in campo farmaceutico occorre mettere a punto una serie di analisi chimiche e fisiche atte a caratterizzarne la purezza. Oltre alle tecniche analitiche qualitative e quantitative e spettroscopiche che permettono di verificare l'ottenimento della molecola desiderata, è di rilevante importanza anche la verifica della forma cristallina ottenuta, in quanto molti solidi di molecole organiche, come anche inorganiche, possono cristallizzare in differenti forme cristalline, dando origine al cosiddetto fenomeno del **polimorfismo**.

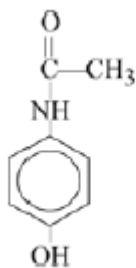
Per polimorfismo si intende la possibilità di una fase solida di organizzarsi in un reticolo cristallino in modo diverso, dando origine a forme cristalline differenti. Circa i 2/3 delle sostanze organiche presentano il fenomeno del polimorfismo. Le differenti forme cristalline possono provocare comportamenti diversi per l'assorbimento, la fusione, la solubilità, ecc. E' quindi prevedibile che una forma cristallina di un certo tipo possa influenzare l'attività di un farmaco nell'organismo. Ovviamente ciò si riferisce alle forme farmaceutiche solide, ma può interessare anche le soluzioni, soprattutto quelle sature, in quanto, per esempio, per una variazione di temperatura, queste possono produrre precipitati polimorfi poco solubili rallentando così l'assorbimento.

Le cause del differente arrangiamento della struttura cristallina, possono essere dovute a:

- forme di risonanza;
- libera rotazione attorno a legami semplici;
- interazioni tra molecole dello stesso tipo;
- presenza del solvente
- condizioni di sintesi (temperatura, pressione, solvente di cristallizzazione...).

All'interno di questa problematica, la tecnica di diffrazione di raggi X risulta di rilevante importanza nel valutare se il polimorfo ottenuto è quello con le caratteristiche desiderate per l'applicazione farmaceutica.

### 2 - Un esempio di polimorfismo in campo farmaceutico: il paracetamolo



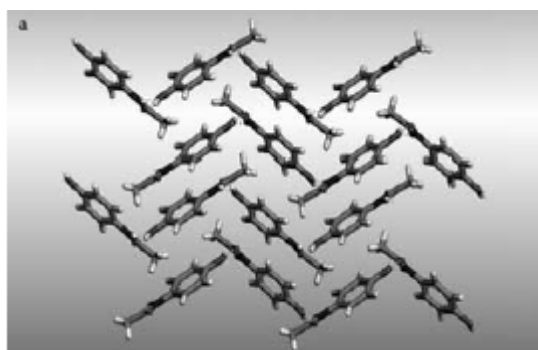
Structure formula of paracetamol

Esiste in due forme polimorfiche: la forma I e la forma II

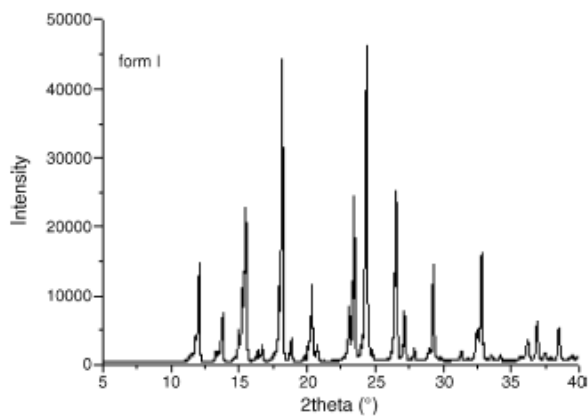
Forma I: struttura monoclinica,  $a = 7.106 \text{ \AA}$ ,  $b = 9.382 \text{ \AA}$ ,  $c = 11.704 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.36^\circ$

Forma II: struttura ortorombica,  $a = 17.156 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.831 \text{ \AA}$ ,  $c = 7.405 \text{ \AA}$

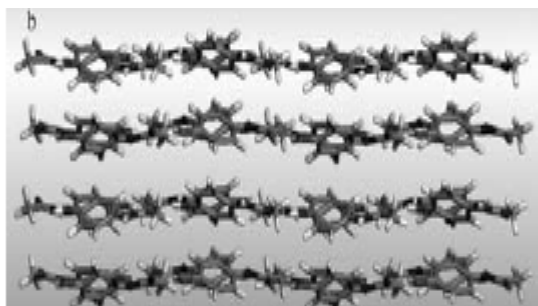
I due polimorfi mostrano un impaccamento delle molecole nelle celle cristalline diverso, e mostrano un differente diffrattogramma



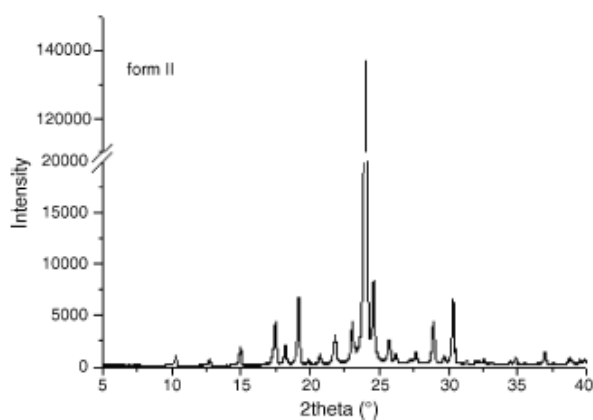
Struttura della forma I



Diffratogramma della forma I



Struttura della forma II

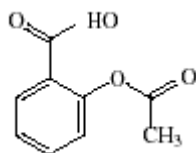


Diffratogramma della forma II

Dall'analisi diffrattometrica è quindi possibile valutare la forma cristallina ottenuta dalla sintesi.

### 3 - Verifica della forma cristallina e della purezza dell'aspirina sintetizzata in laboratorio

#### La molecola

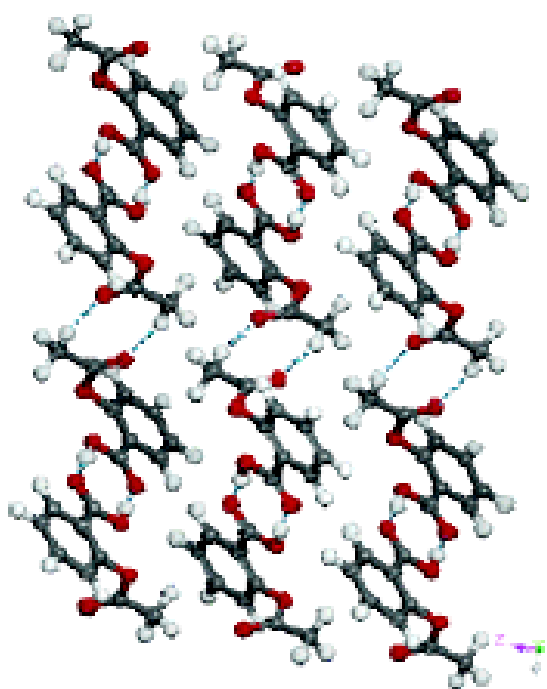


L'acido acetilsalicilico cristallizza in una forma cristallina monoclina.

Forma I:  $a = 11.233\text{\AA}$ ,  $b = 6.544\text{\AA}$ ,  $c = 11.231\text{\AA}$ ,  $\beta = 95.89^\circ$

Studi recenti, ancora in corso, suggeriscono che si possa ottenere anche un secondo polimorfo, ancora monoclinico ( $a = 12.095\text{\AA}$ ,  $b = 6.491\text{\AA}$ ,  $c = 11.323\text{\AA}$ ,  $\beta = 111.509^\circ$ )

## L'impaccamento delle molecole nella Forma I

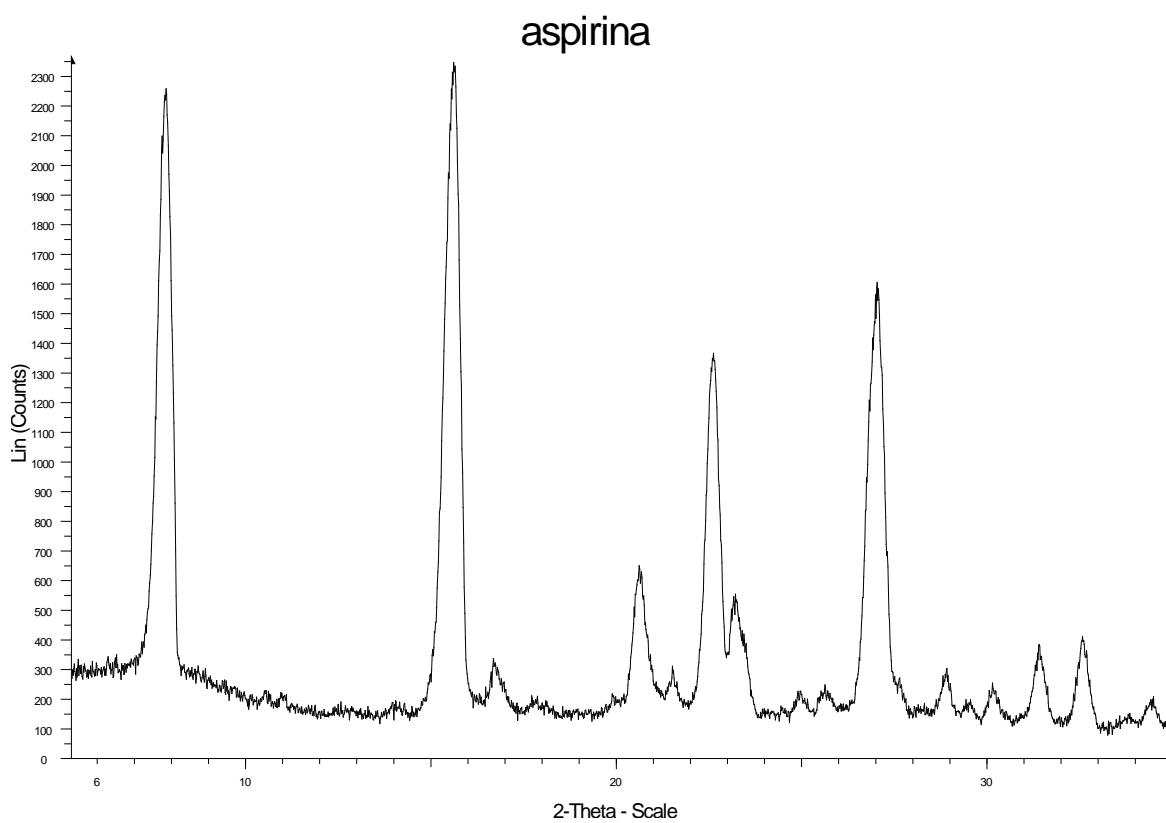


**(a)**

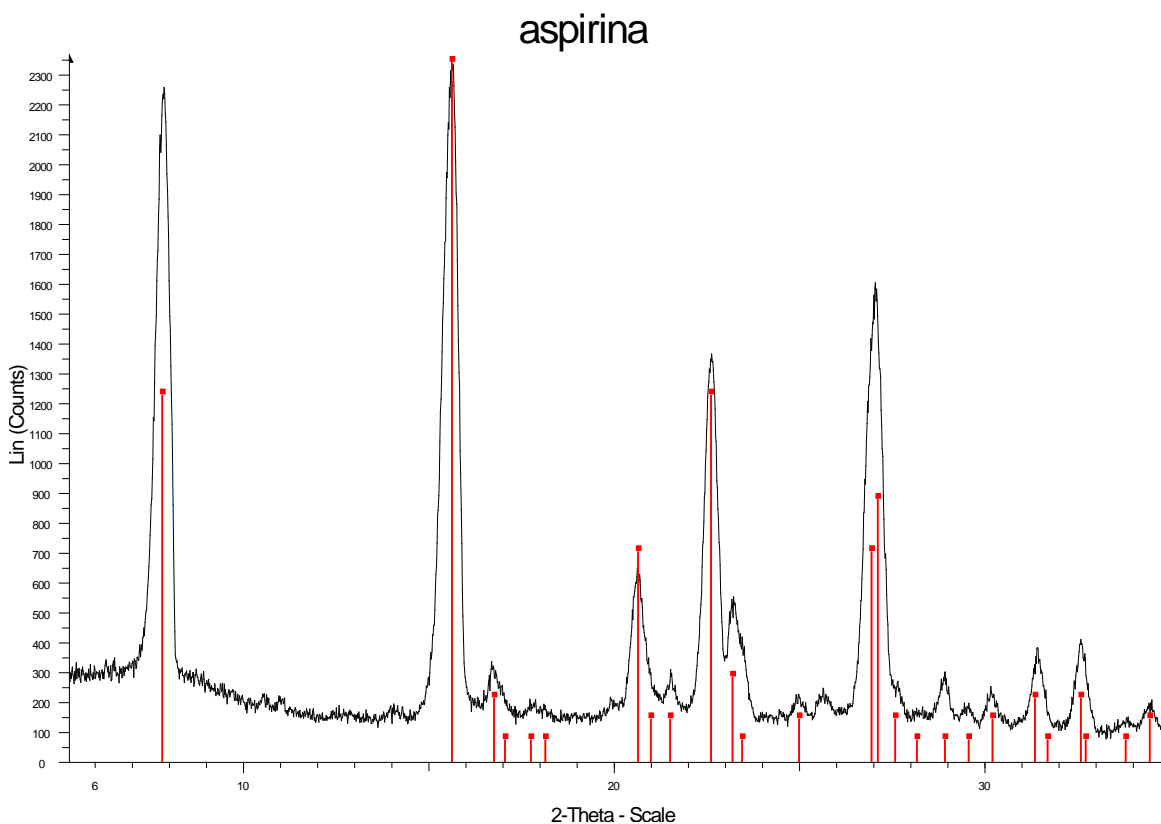
Forma I

Le molecole si dispongono a zig-zag interagendo tra loro attraverso legami a ponte di idrogeno

## La nostra analisi: il diffrattogramma



La comparazione con la scheda presente in Banca Dati (barre rosse)



L'aspirina sintetizzata è nella forma cristallina desiderata ed ha un elevato grado di purezza.

La scheda dell'aspirina della banca dati

12-0850		Wavelength= 1.5405						*			
C9H8O4		2 $\theta$	Int	h	k	l	2 $\theta$	Int	h	k	l
Aspirin		7.748	35	1	0	0	32.727	2	2	2	1
		15.587	100	0	0	2	33.821	2	4	0	2
		16.745	6	1	0	2	34.465	4	2	2	2
		17.037	2	1	1	1	35.934	4	4	1	1
		17.723	2	1	1	1	36.069	4	3	2	0
		18.125	2	1	0	2	36.524	6	4	1	2
		20.638	20	0	1	2	37.472	2	3	2	1
		20.983	4	2	0	2	39.238	2	4	1	2
		21.497	4	2	1	1	40.113	2	4	1	3
		22.605	35	2	1	1	40.489	4	3	2	2
		23.204	8	2	0	2	41.844	6	0	3	1
		23.452	2	3	0	0	42.089	4	4	2	1
		24.991	4	2	1	2	42.462	2	1	3	1
		26.913	20	3	0	2	42.694	2	7	0	4
		27.079	25	3	1	0	43.514	2	5	1	1
		27.592	4	3	1	1	44.162	2	0	3	2
		28.125	2	1	2	0	44.597	2	2	3	1
		28.965	2	1	1	3	46.156	2	4	2	2
		29.553	2	3	0	2	46.583	2	3	1	5
		30.198	4	3	1	2	47.832	2	0	3	3
		31.382	6	0	2	2	48.676	4	7	2	5
		31.702	2	1	0	4	49.581	<1	1	0	6
		32.604	6	3	1	2	50.731	<1	3	1	5

2 $\theta$	Int	h	k	l
51.496	<1	6	1	1
52.679	2	5	2	2
55.401	<1	4	2	4
58.353	2	5	3	1
59.133	<1	1	4	2
59.722	<1	4	3	3
61.117	<1	2	4	2



## APPENDICE

### 1) RELAZIONI DISTANZA INTERPLANARE - COSTANTE CRISTALLOGRAFICA – INDICI DI MILLER

NB: si riportano solo i casi più semplici, dove  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

$$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a^2} \quad \text{cubico}$$

$$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} \quad \text{tetragonale}$$

$$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \frac{h^2 + hk + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} \quad \text{ortorombico}$$

### 2) EQUAZIONE DI DEBYE-SCHERRER PER LA DETERMINAZIONE DELLA DIMENSIONE DEI CRISTALLITI DALLA LARGHEZZA A METÀ ALTEZZA DEI PICCHI DI DIFFRAZIONE

$$D = 0.9 \frac{\lambda}{\cos \theta \cdot W}$$

D=dimensione dei cristalliti in Å

$\lambda$  = lunghezza d'onda della radiazione X utilizzata per la misura in Å

$\theta$  = angolo del picco di diffrazione in °

W = larghezza a metà altezza del picco di diffrazione in radianti

NB: questa formula fornisce buoni risultati per dimensioni di particelle piccole (picchi di diffrazione larghi), fino a 600-700Å, per dimensioni maggiori occorre utilizzare metodologie specifiche che esulano dall'ambito di questo laboratorio.