FEDERCHIMICA
ASCHIMFARMA

Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

La caratterizzazione dello stato solido degli API

Milano, 23 aprile 2013
c/o Auditorium Federchimica
Via Giovanni da Procida, 11 - Milano

IL PROFILO BIOFARMACEUTICO/TECNOLOGICO DEGLI API

Andrea Gazzaniga
Università degli Studi di Milano

Il successo di un trattamento farmacologico non dipende esclusivamente dalla presenza del principio attivo ma anche da una sua corretta formulazione dal punto di vista tecnico e biofarmaceutico.

TECNOLOGIA

BIOFARMACEUTICA

corretta formulazione

corretta scelta della forma fisica (caratteristiche fisico-tecnologiche) dell'A.P.I.

La riproducibilità della prestazione terapeutica
(biodisponibilità comparabile/bioequivalenza dei diversi lotti)

la riproducibilità tecnologica

la costanza delle caratteristiche fisico-tecnologiche dell'A.P.I.

PRINCIPIO ATTIVO

ECCIPIENTI

definizione delle specifiche e proprietà del solido

la costanza delle caratteristiche fisico-tecnologiche dell'A.P.I.

PRINCIPIO ATTIVO

PUREZZA

CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE

possono e/o devono essere definite di volta in volta in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

quindi potenzialmente diverse da utilizzatore a utilizzatore (o da preparato a preparato)

... armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo

... per essere avanguardia

*vale anche le NCE per le quali non è sufficiente che l'attivo sia semplicemente **disponibile** dalla forma di dosaggio; è invece importante, da un punto di vista etico ed economico, che la **risposta utile** sia raggiunta con la **minima quantità** possibile di principio attivo.*

*il profilo fisico-tecnologico del principio attivo assume grande importanza nel caso dei prodotti generici per i quali é essenziale l'ottenimento della **bioequivalenza.***

SENSIBILITA' alle CONDIZIONI imposte dal PROCESSO PRODUTTIVO

CRITICITA' ai fini della QUALITA' TECNOLOGICA e BIOFARMACEUTICA

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

prestazione terapeutica
(comportamento biologico della forma di dosaggio)

stabilita' (mantenimento nel tempo della prestazione terapeutica)

ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA

FONDAMENTALI

dipendono dalle caratteristiche molecolari

struttura molecolare;

solubilità, bagnabilità, grado di cristallinità, abito cristallino, polimorfismo, igroscopicità, compattazione, ...

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

DERIVATE

dipendono dalle caratteristiche particellari del solido

forma e grado di suddivisione;

granulometria, area superficiale specifica,, scorrevolezza, tendenza alla compattazione ...

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

implicazioni

BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

granulometria /area superficiale specifica

densita' apparente

forma cristallina [polimorfi e solvati]

abito cristallino

… … …

Misura della Velocità ed Efficienza di assorbimento dal sito di somministrazione al circolo sistemico.

BIODISPONIBILITA'

PROCESSABILITA'

Forme di dosaggio, identiche per tipologia e composizione quali-quantitativa, che differiscono solo per le proprietà dello stato solido dell'attivo, non determinano necessariamente la stessa risposta terapeutica

... per avere da due distinte forme di dosaggio una risposta terapeutica sovrapponibile è essenziale che l'attivo sia assorbito ad una velocità e in quantità non significativamente differenti

Misura della Velocità ed Efficienza di assorbimento dal sito di somministrazione al circolo sistemico.

BIODISPONIBILITA'

PROCESSABILITA'

Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]

Volume apparente [ripartizione polveri/stoccaggio]

Proprieta' meccaniche [durezza/forza tensile]

Capacita' di compattazione [produzione compresse]

Proprieta' di superficie [energia libera superficiale/coesione]

Attitudine alla filtrazione

Stabilita' fisica e chimica in process [transizioni di fase]

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione

↳ step limitante l'assorbimento

- *griseofulvina* (1962)
- *digossina* (1974)
- *cloramfenicolo* (1962)
- *tetraciclina (alcuni sali)* (1959)

i problemi biofarmaceutici legati al *particle size* sono potenzialmente associabili a tutti i farmaci con limitata solubilita'

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

CRITICITA' inversamente proporzionale alla SOLUBILITA'

Principi attivi in E.P.

32% Cs < 0,1 mg/ml

40% Cs < 1 mg/ml

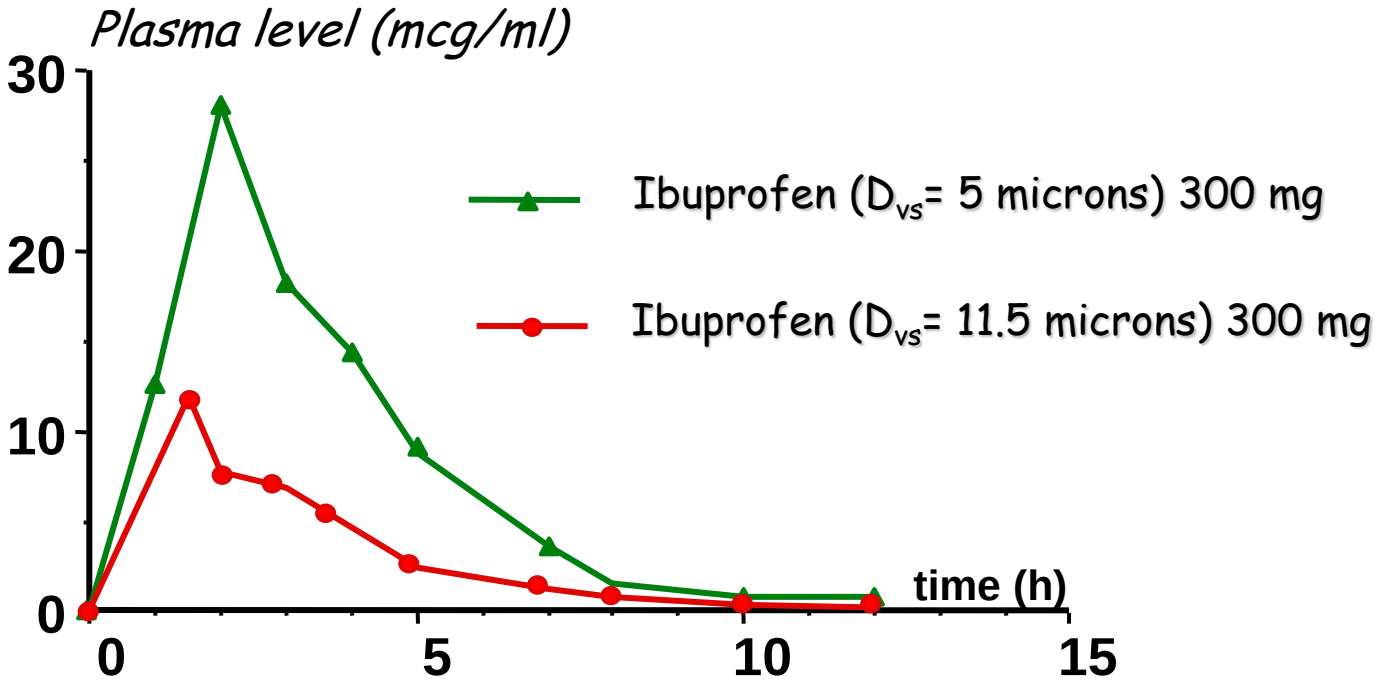
solubilità > 10 mg/ml (generalmente sali)

PIU' DEL 70% PRESENTANO PROBLEMI LEGATI ALLA SCARSA SOLUBILITA'

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'



- IBUPROFEN TABLETS

M.E. Sangalli et al. –manuscript in preparation

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Granulometria / Particle size

SCORREVOLEZZA

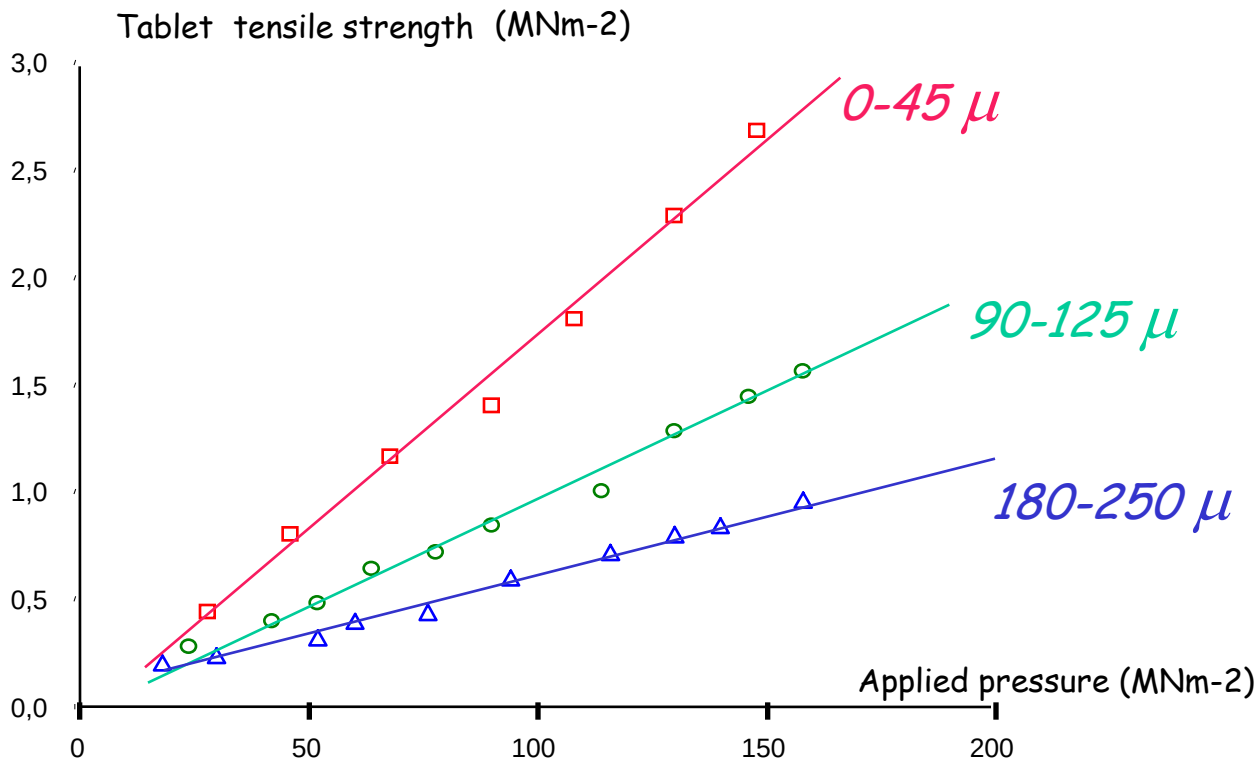
particle size [microns]	scorrevolezza
2000-250	buono (salvo interferenze di forma)
<250	in qualche caso problematico
<100	generalmente problematico
<10	**generalmente molto scarso**

Modificato da: Russel et al., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. II, Marcel Dekker Inc., New York, 1981.

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Granulometria / Particle size

COMPATTAZIONE

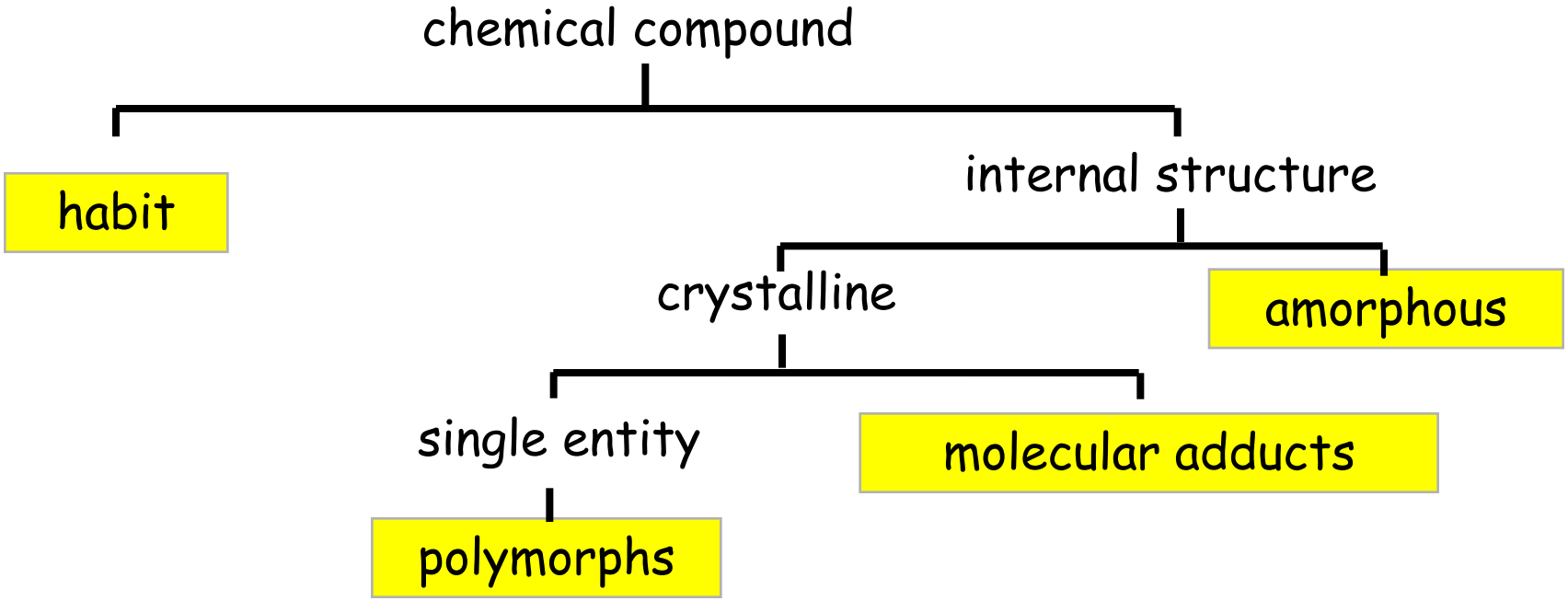


Relation between applied pressure and tensile strength of tablets prepared from different size fractions of a powdered compound.

(adapted from McKenna A. et al., J.Pharm. Pharmacol., 34, 347 (1981)

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

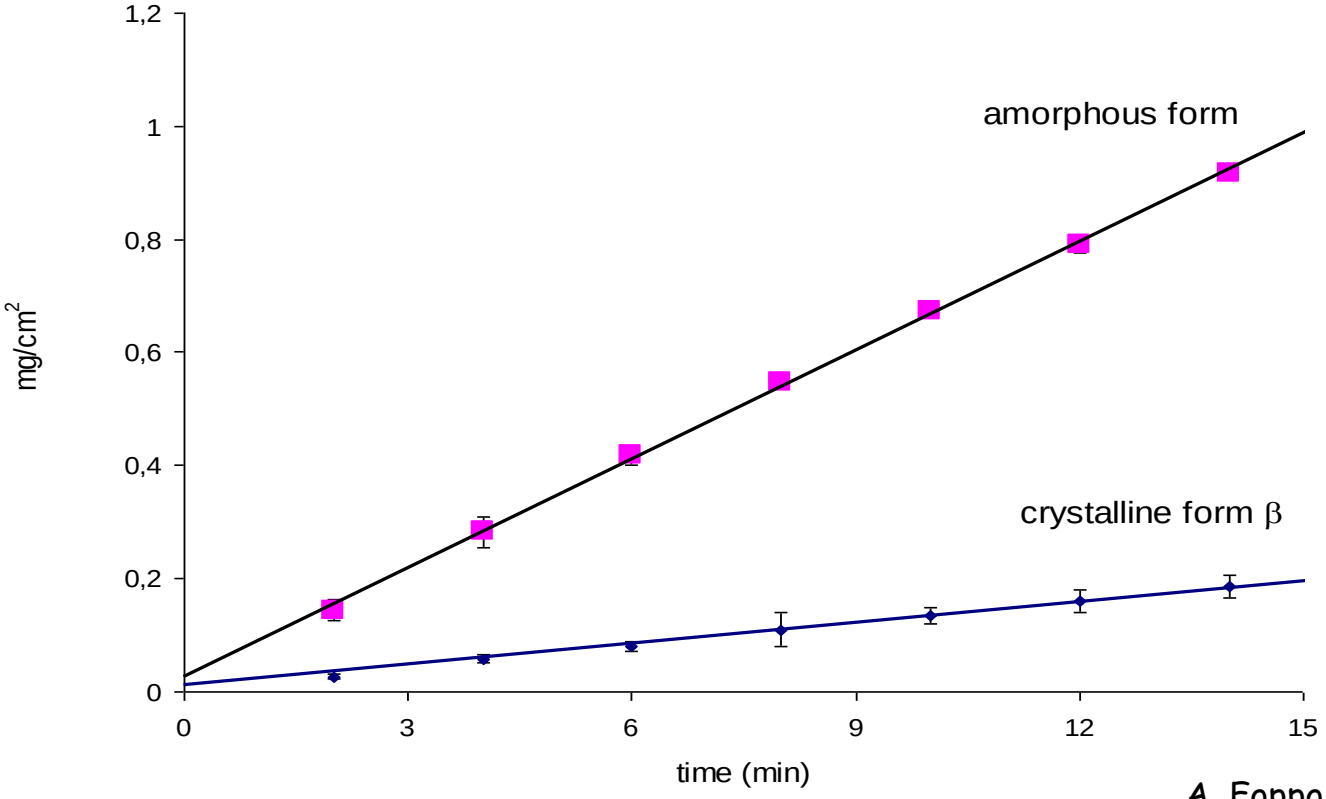


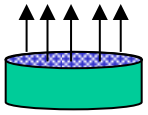
PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

BA

IDR of cefuroxime axetil (exposed area 1.26 cm^2)





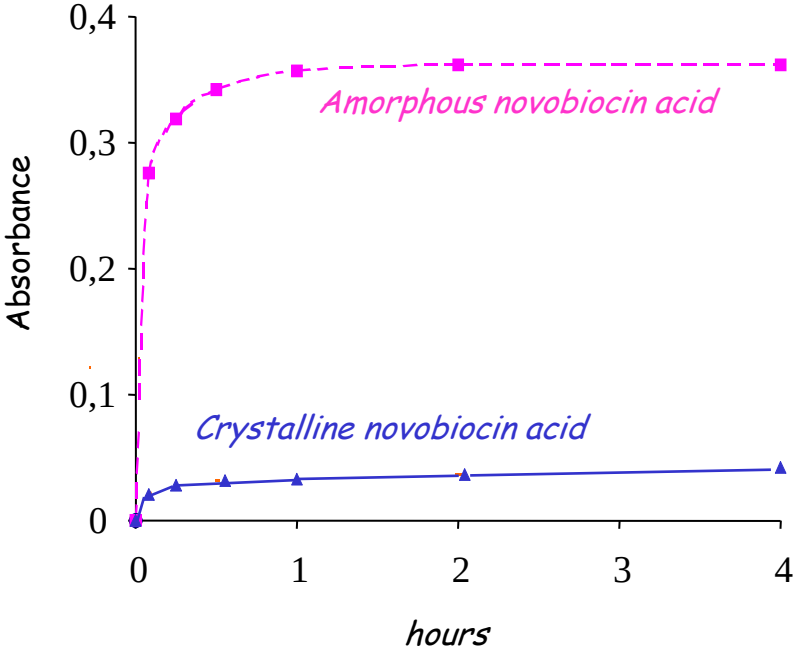
IDR

A. Foppoli et al. –manuscript in preparation

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

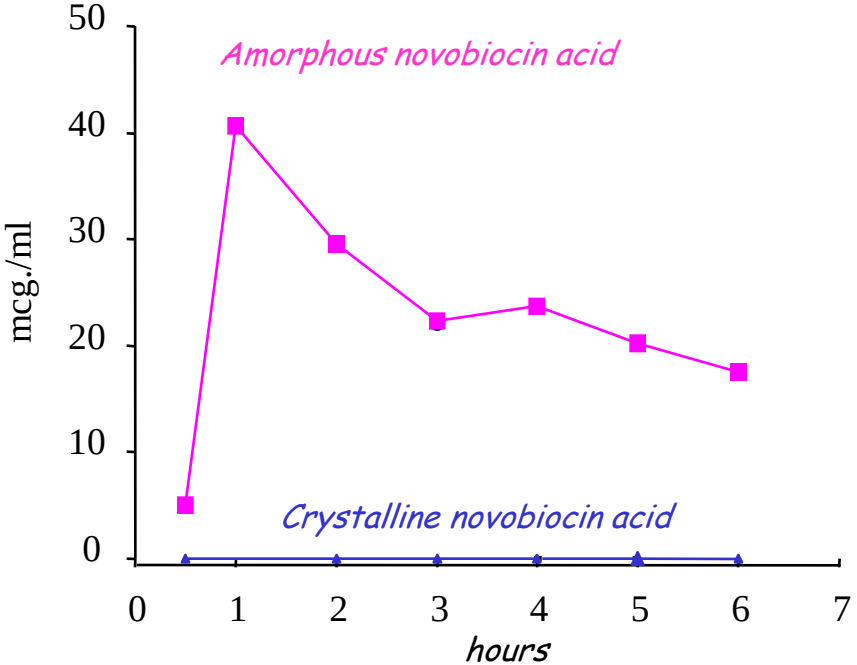
Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

BA



Novobiocina (1960)

in vivo



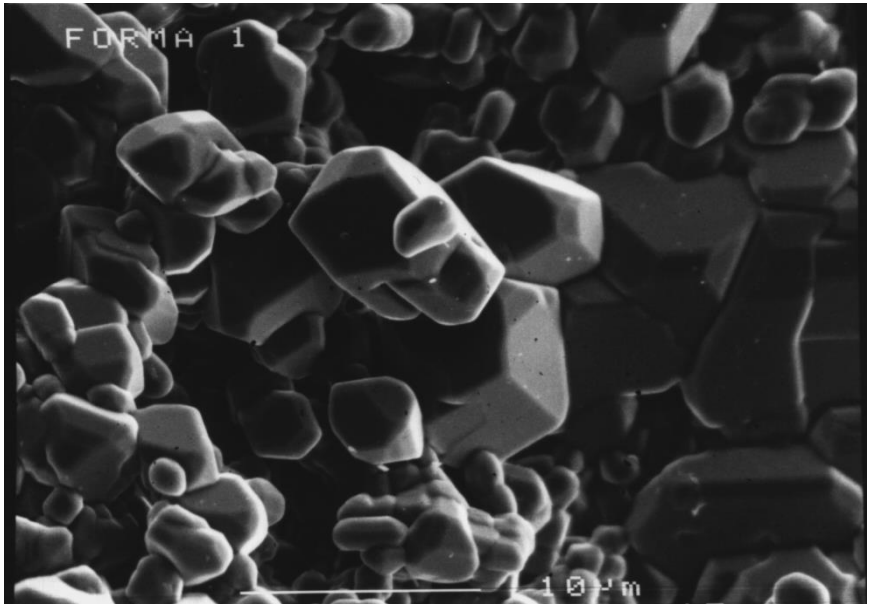
Adapted from: J.D. Mullins and T.J. Macek, J. Pharm. Sci. **49**, 245, 1960

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

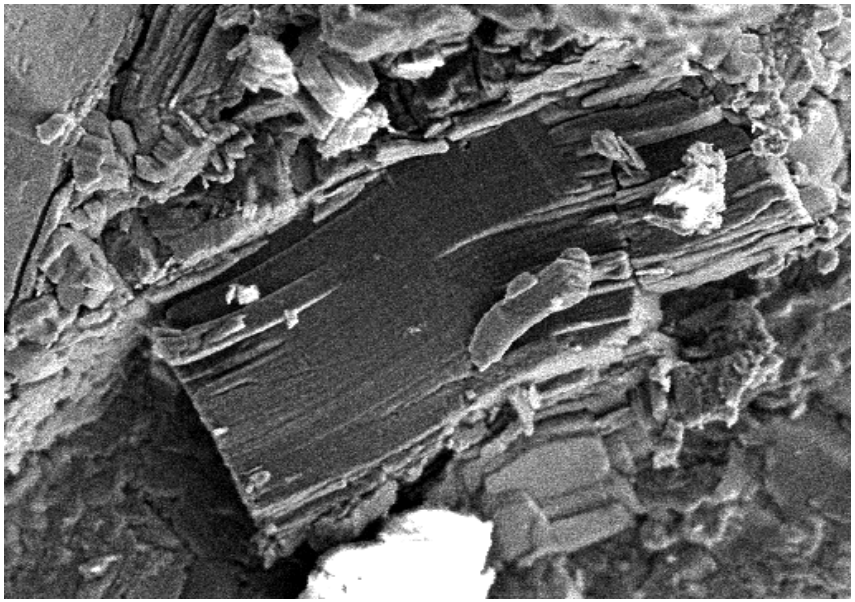
Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

polimorfismo & compattazione

Paracetamolo → *noti due polimorfi: forme I e II. Pessime proprieta' di compattazione della forma in commercio [forma I monoclina]*



forma I



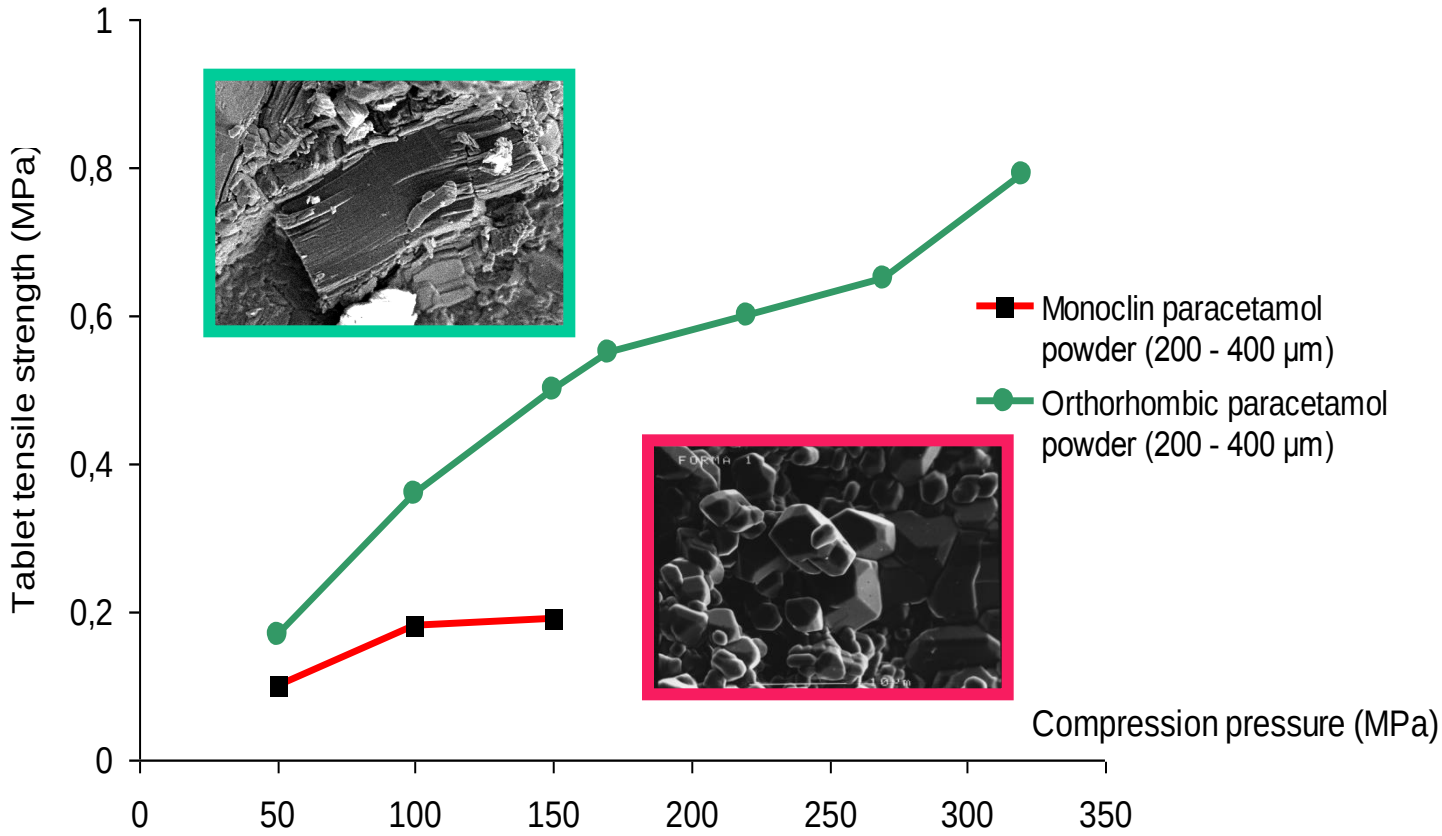
forma I I

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

polimorfismo & compattazione

Paracetamolo → *noti due polimorfi: forme I e II.]*



Redrawn from E.J. Joiris et al., Pham. Research, 15 (7), 1122 (1998)

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

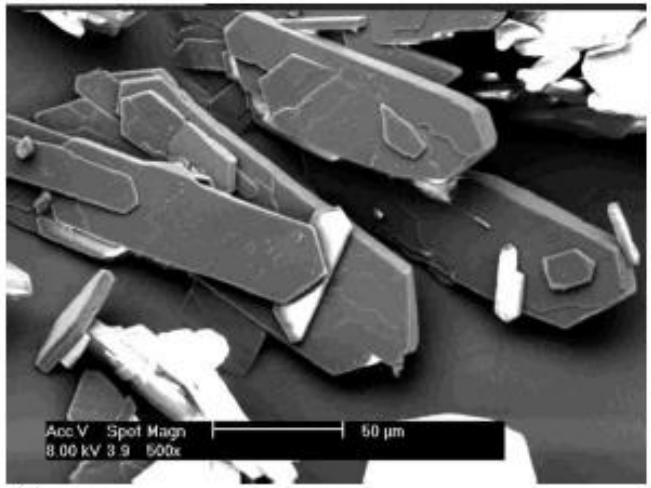
Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

habitus & compattazione

Ibuprofene → *Crystal habit and tableting behavior*
R.Rasenack and B.W.Muller., Int. J. Pharm.,244, 45-57 (2002)

(a)

Habit I (commercial)



(b)

Habit II

Habit I scarse proprieta' di compattazione

Habit II buone proprieta' di compattazione

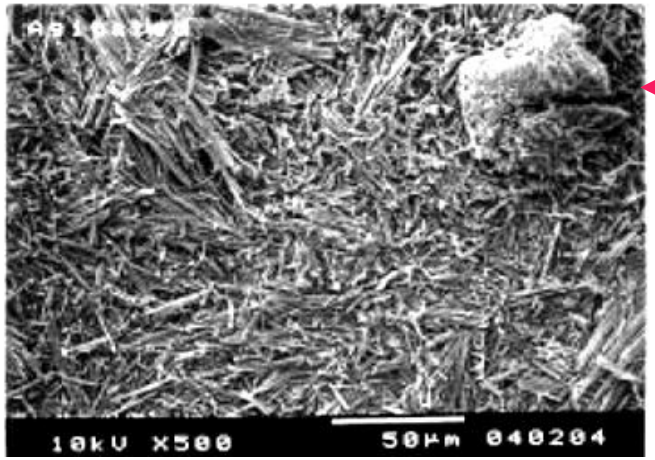
PXRD, DSC e densità vera indicano identica struttura cristallina

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

Forma fisica / amorfi-polimorfi-solvati-habitus

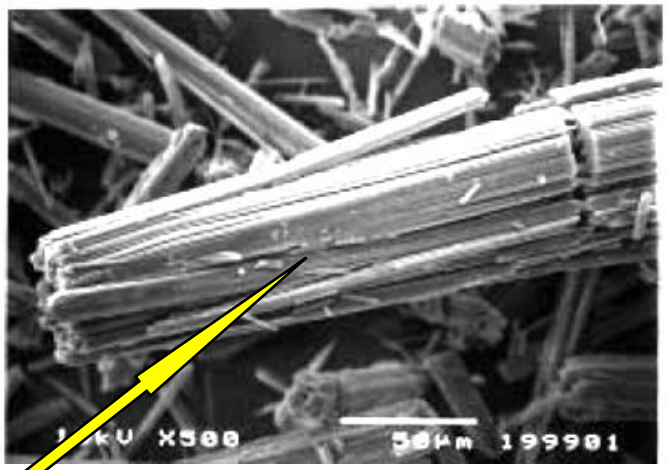
habitus & processabilità

Aspartame → *Characterization of Aspartame Crystals*
A. Kishishita et al., Ind.Eng.Chem. Res.,38(5), 2166-2170 (1999)



needle-like crystals -SEARLE

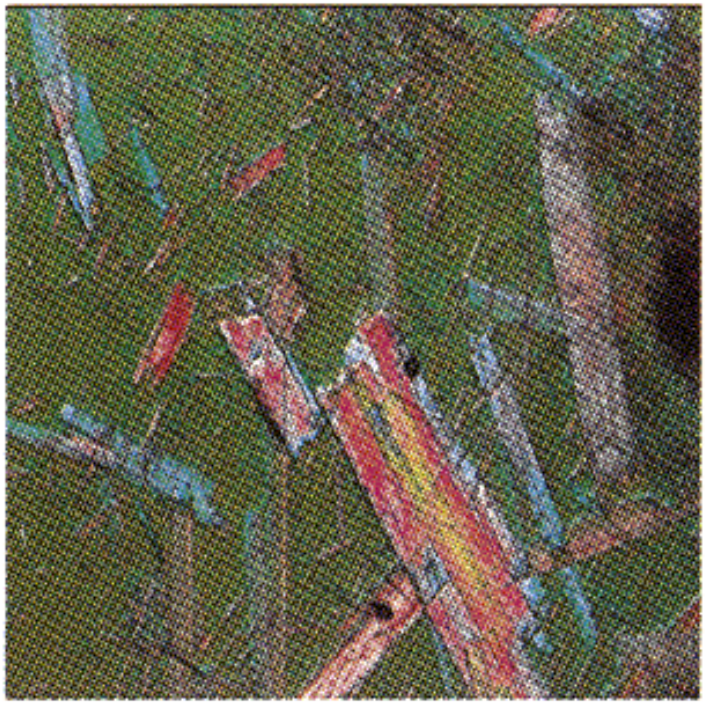
AJIMOTO- bundle-like crystals



stessa forma cristallina diverso habitus !

NORVIR [Ritonavir]

STATO SOLIDO e BIODISPONIBILITA'



Forma I

Forma II

MEDWATCH THE FDA MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM July 28, 1998 (Health Professional Letter) - Abbott

SCRIP N° 2359 August 7th 1998 p 12