

 FEDERCHIMICA  
ASCHIMFARMA

 BFI  
Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Processo di cristallizzazione e proprietà fisico-tecnologiche di un API

Milano, 23 aprile 2015  
c/o Auditorium Federchimica  
Via Giovanni da Procida, 11 - Milano

Segreteria organizzativa:

 Sviluppo chimica 

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*



*Andrea Gazzaniga*  
*Università degli Studi di Milano*



 FEDERCHIMICA  
ASCHIMFARMA

 BFI  
Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica

## Processo di cristallizzazione e proprietà fisico-tecnologiche di un API

Milano, 23 aprile 2015  
c/o Auditorium Federchimica  
Via Giovanni da Procida, 11 - Milano

Segreteria organizzativa:



Sviluppo chimica

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*



*Andrea Gazzaniga  
Università degli Studi di Milano*



*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*... facile ?*

*... difficile ?*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*... facile ?*

*... difficile ?*

*... talvolta abbastanza complicato*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*... facile ?*

*... difficile ?*

*... talvolta abbastanza complicato*

*... ma perché ?*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*... facile ?*

*... difficile ?*

*... talvolta abbastanza complicato*

*... ma perché ?*

*... chi opera nel settore chimico in alcuni casi fatica a comprendere le esigenze  
di chi deve formulare e/o allestire una forma di dosaggio*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

*... facile ?*

*... difficile ?*

*... talvolta abbastanza complicato*

*... ma perché ?*

*... chi opera nel settore chimico in alcuni casi fatica a comprendere le esigenze  
di chi deve formulare e/o allestire una forma di dosaggio*

*... si tratta di scoprire l'altra faccia della luna*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... intanto c'è dialogo ?*

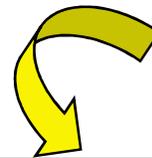
*... facile ?*

*... difficile ?*

*... talvolta abbastanza complicato*

*... ma perché ?*

*... chi opera nel settore chimico in alcuni casi fatica a comprendere le esigenze  
di chi deve formulare e/o allestire una forma di dosaggio*

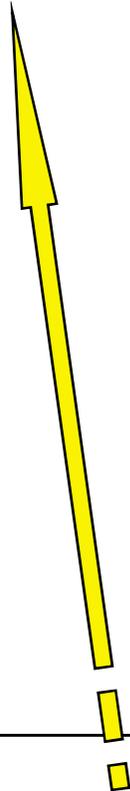


*... si tratta di scoprire l'altra faccia della luna*

*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante  
iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

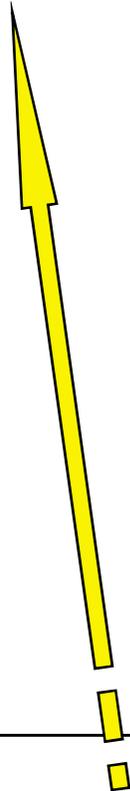


*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante  
iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*



*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante  
iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... sia crea da subito un deficit di conoscenze che risulterà per tutti difficile da colmare,*

*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... sia crea da subito un deficit di conoscenze che risulterà per tutti difficile da colmare,*

*l'ideale sarebbe che, su entrambi i versanti, si arrivasse a padroneggiare pienamente anche i determinanti farmaceutici che impattano sulla performance complessiva dei medicinali*

*... entrambe le figure sono comunque accomunate da una rilevante iniziale asimmetria di conoscenze fra "versante chimico" e "versante formulativo/produttivo"*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... sia crea da subito un deficit di conoscenze che risulterà per tutti difficile da colmare,*

*l'ideale sarebbe che, su entrambi i versanti, si arrivasse a padroneggiare pienamente anche i determinanti farmaceutici che impattano sulla performance complessiva dei medicinali*

*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... sia crea da subito un deficit di conoscenze che risulterà per tutti difficile da colmare,*

*l'ideale sarebbe che, su entrambi i versanti, si arrivasse a padroneggiare pienamente anche i determinanti farmaceutici che impattano sulla performance complessiva dei medicinali*

*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

*è necessaria una sana autocritica*

*... questa asimmetria culturale ha radici lontane, prende forma già all'università*

*... sia nei Corsi di Laurea **CHIMICI** che in quelli **FARMACEUTICI** prevale una formazione largamente sbilanciata verso gli aspetti chimico-molecolari del principio attivo*

*... sia crea da subito un deficit di conoscenze che risulterà per tutti difficile da colmare,*

*l'ideale sarebbe che, su entrambi i versanti, si arrivasse a padroneggiare pienamente anche i determinanti farmaceutici che impattano sulla performance complessiva dei medicinali*

*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione*

*...che integri aspetti chimici, tecnologici e biofarmaceutici*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

... è uno degli obiettivi di oggi

*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione*

*...che integri aspetti chimici, tecnologici e biofarmaceutici*

*Definizione delle proprietà  
fisiche di un API: dialogo tra  
chimico e formulatore*

prendendola un po' alla larga ...

... è uno degli obiettivi di oggi



*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione*

*...che integri aspetti chimici, tecnologici e biofarmaceutici*

*Il successo di un trattamento farmacologico non dipende esclusivamente dalla presenza del principio attivo ma anche da una sua corretta formulazione*

... è uno degli obiettivi di oggi

*... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni*

*... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione*

*...che integri aspetti chimici, tecnologici e biofarmaceutici*

*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.*

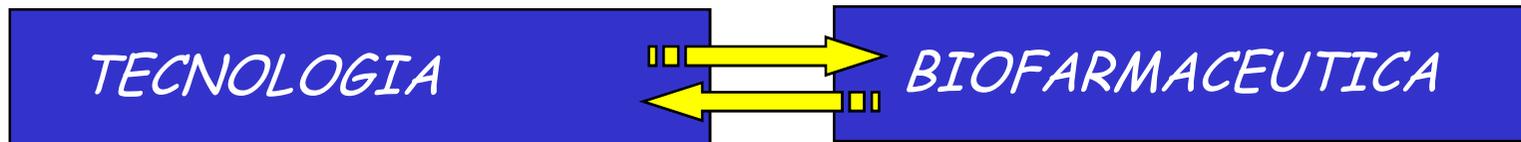
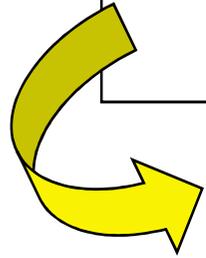
... è uno degli obiettivi di oggi

... da qui qualche evidente difficoltà nello scambio di informazioni

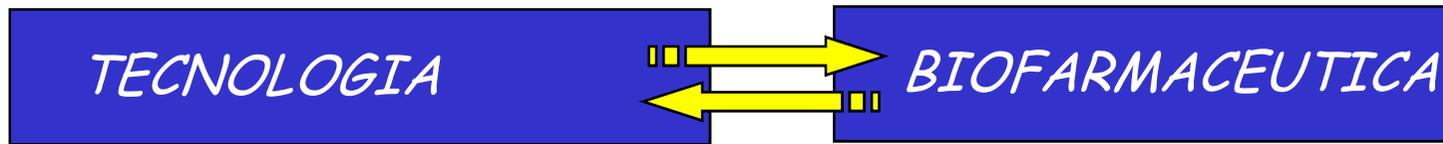
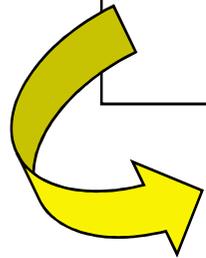
... e la necessità di un adeguato lavoro di formazione

...che integri aspetti chimici, tecnologici e biofarmaceutici

*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.*

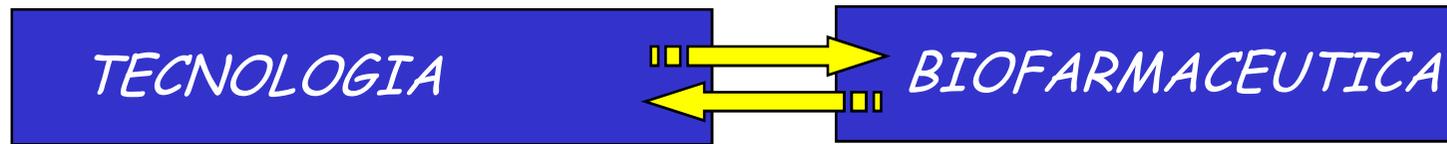
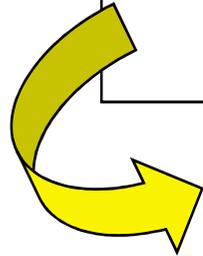


*Il successo di un trattamento farmacologico non dipende esclusivamente dalla presenza del principio attivo ma anche da una sua corretta formulazione dal punto di vista tecnico e biofarmaceutico.*



*disciplina che  
si interessa  
delle  
relazioni tra  
formulazione  
e  
performance  
"in vivo"*

*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.*



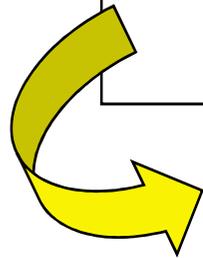
*disciplina che si interessa delle relazioni tra formulazione e performance "in vivo"*



**NUOVA**  
**ASPIRINA**  
DOLORE E INFIAMMAZIONE

2 volte più veloce contro il dolore  
Con tecnologia microactive grazie alle particelle di micro dimensioni si assorbe più rapidamente.  
Rispetto ad una compressa di aspirina classica 500 mg

*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**

*disciplina che si interessa delle relazioni tra formulazione e performance "in vivo"*

*..nel caso specifico [oggi]...*

**corretta formulazione**

*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*

*disciplina che si interessa delle relazioni tra formulazione e performance "in vivo"*

*..nel caso specifico [oggi]...*

*corretta formulazione*

*corretta scelta della forma fisica  
(caratteristiche fisico-tecnologiche) dell'API*

*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

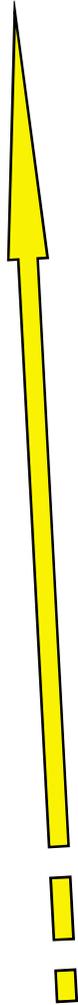
disciplina che si interessa delle relazioni tra formulazione e performance "in vivo"

..nel caso specifico [oggi]...

corretta formulazione

corretta scelta della forma fisica (caratteristiche fisico-tecnologiche) dell'API (che rimane l'unico elemento/componente imprescindibile della formulazione)

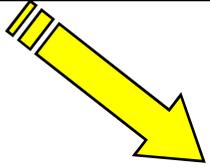
*in che modo si integrano gli aspetti biofarmaceutici e tecnologici?*



*corretta formulazione*

*corretta scelta della forma fisica  
(caratteristiche fisico-tecnologiche) dell'API (che rimane  
l'unico elemento/componente imprescindibile della formulazione)*

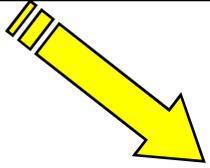
*in che modo si integrano gli aspetti biofarmaceutici e tecnologici?*



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

*passa necessariamente attraverso*

*in che modo si integrano gli aspetti biofarmaceutici e tecnologici?*



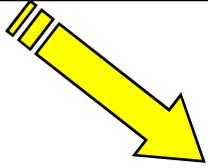
*La riproducibilità della prestazione terapeutica  
(biodisponibilità comparabile/bioequivalenza dei diversi lotti)*

*passa necessariamente attraverso*

*la riproducibilità tecnologica*

*per la quale é generalmente indispensabile*

*in che modo si integrano gli aspetti biofarmaceutici e tecnologici?*



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

*passa necessariamente attraverso*

*la riproducibilità tecnologica*

*per la quale é generalmente indispensabile*

*la costanza delle caratteristiche  
fisico-tecnologiche dell'API*

*definizione delle specifiche e proprietà del solido*

*grande attenzione*

*la costanza delle caratteristiche  
fisico-tecnologiche dell'API*

*PRINCIPIO ATTIVO*

*ECCIPIENTI*

*definizione delle specifiche e proprietà del solido*

*la costanza delle caratteristiche  
fisico-tecnologiche dell'API*

*grande attenzione*

*PRINCIPIO ATTIVO*

*PRINCIPIO ATTIVO*

*CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)*

*costanza in termini di*



*PRINCIPIO ATTIVO*

*costanza in termini di*



*CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)*

approcci consolidati - processi e metodi  
di analisi IPERconvalidati - Specifiche  
certe - Normativa diffusa e applicata

# PRINCIPIO ATTIVO

*costanza in termini di*



*CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)*

*CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE*

approcci consolidati - processi e metodi  
di analisi IPERconvalidati - Specifiche  
certe - Normativa diffusa e applicata

# PRINCIPIO ATTIVO

*costanza in termini di*



*CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)*

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

*CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE*

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

# PRINCIPIO ATTIVO

costanza in termini di

CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

*diversamente dalle specifiche chimiche quelle fisico-tecnologiche*

non possono essere **univoche**, devono essere definite di volta in volta in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

# PRINCIPIO ATTIVO

*costanza in termini di*

*CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)*

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

*CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE*

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

*diversamente dalle specifiche chimiche quelle fisico-tecnologiche*

non possono essere **univoche**, devono essere definite **di volta in volta** in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

# PRINCIPIO ATTIVO

costanza in termini di

CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

*diversamente dalle specifiche chimiche quelle fisico-tecnologiche*

non possono essere **univoche**, devono essere definite **di volta in volta** in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

*quindi caratteristiche (attributi critici) **potenzialmente diverse** da utilizzatore a utilizzatore (o da preparato a preparato)*

# PRINCIPIO ATTIVO

costanza in termini di

CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

*diversamente dalle specifiche chimiche quelle fisico-tecnologiche*

non possono essere **univoche**, devono essere definite **di volta in volta** in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

*quindi caratteristiche (attributi critici) **potenzialmente diverse** da utilizzatore a utilizzatore (o da preparato a preparato)*

*Grandi (nuove) sfide*

# PRINCIPIO ATTIVO

costanza in termini di

CARATTERISTICHE CHIMICHE (purezza)

approcci consolidati - processi e metodi di analisi IPERconvalidati - Specifiche certe - Normativa diffusa e applicata

CARATTERISTICHE FISICO-TECNOLOGICHE

spesso misure semiquantitative - mancanze di specifiche compendiali condivise - Normativa incerta

*diversamente dalle specifiche chimiche quelle fisico-tecnologiche*

non possono essere **univoche**, devono essere definite **di volta in volta** in funzione del tipo di processo tecnologico/produttivo al quale il principio attivo dovrà essere sottoposto

*quindi caratteristiche (attributi critici) **potenzialmente diverse** da utilizzatore a utilizzatore (o da preparato a preparato)*

*Grandi (nuove) sfide ma anche GRANDI **OPPORTUNITA'** (finissaggio adattato al cliente)*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*Grandi (nuove) sfide ma anche GRANDI OPPORTUNITA' (finissaggio adattato al cliente)*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e... una nuova attitudine*

*Grandi (nuove) sfide ma anche GRANDI OPPORTUNITA' (finissaggio adattato al cliente)*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e... una nuova attitudine*

*... diventa indispensabile l'armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo*

*Grandi (nuove) sfide ma anche GRANDI OPPORTUNITA' (finissaggio adattato al cliente)*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e ... una nuova attitudine*

*... diventa indispensabile l'armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo*

*es. **GENERICI** :*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e ... una nuova attitudine*

*... diventa indispensabile l'armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo*

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

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e... una nuova attitudine*

*... diventa indispensabile l'armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo*

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

*es. **NCE** :*

*... OPPORTUNITA' per ambire ad essere avanguardia nel settore*

*...servono però una nuova sensibilità ...e ... una nuova attitudine*

*... diventa indispensabile l'armonizzazione delle competenze chimiche, formulative, biofarmaceutiche e di processo*

*es. **GENERICI** : il profilo fisico-tecnologico del principio attivo assume grande importanza nel caso dei medicinali **generici** per i quali è essenziale l'ottenimento della **bioequivalenza**.*

*es. **NCE** : vale anche per 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.*



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

es. **NCE** : vale anche per 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.

riassumendo

→ **ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA**

prestazione terapeutica  
(comportamento biologico della forma di dosaggio)

*volte a garantire*

*ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA*

**prestazione terapeutica**  
(comportamento biologico della forma di dosaggio)

**stabilità** (mantenimento nel tempo  
della prestazione terapeutica)

*volte a garantire*

**ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA**

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*dalle  
non possono prescindere*

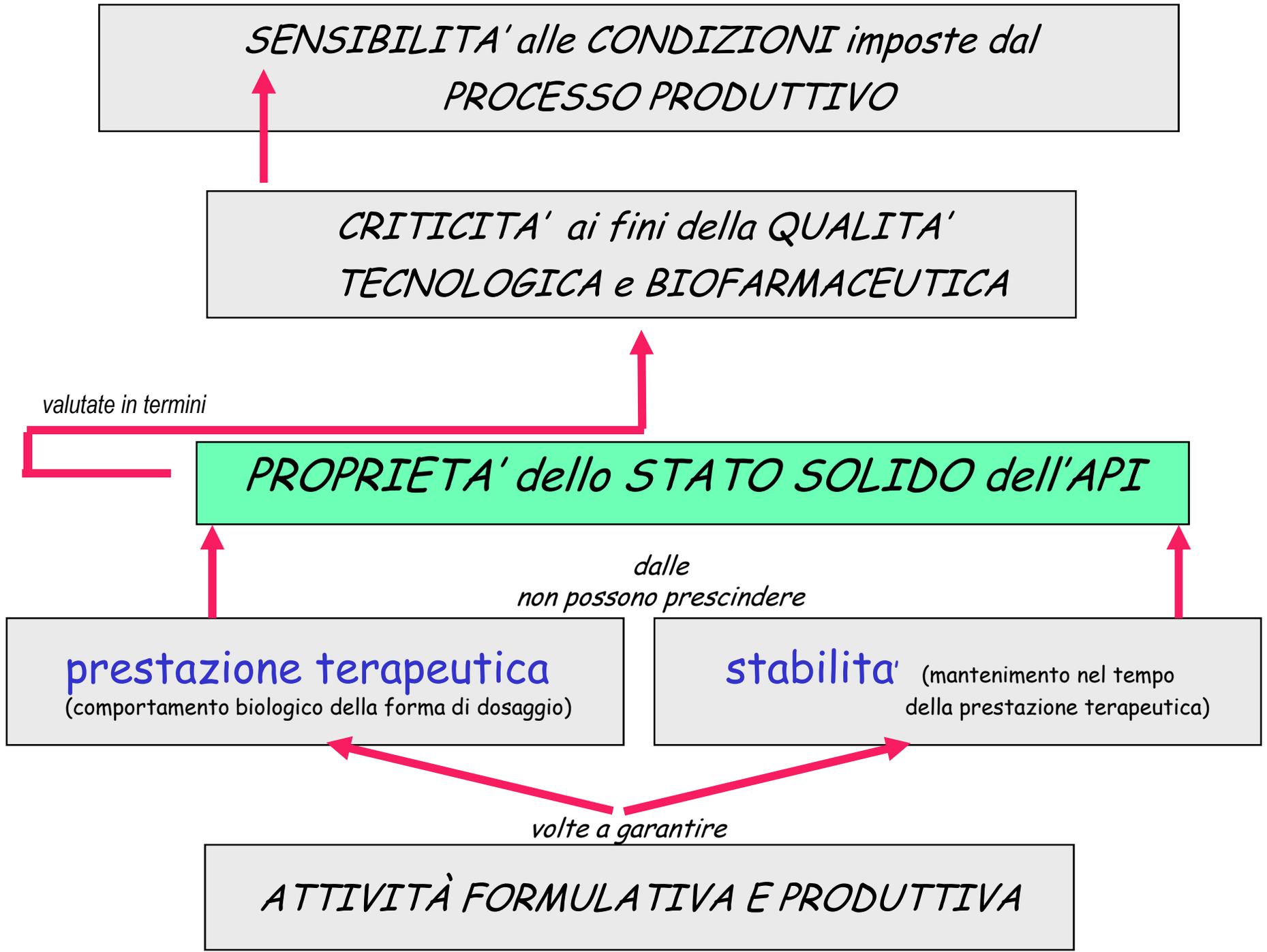
**prestazione terapeutica**  
(comportamento biologico della forma di dosaggio)

**stabilita'** (mantenimento nel tempo  
della prestazione terapeutica)

*volte a garantire*

*ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA*





*SENSIBILITA' alle CONDIZIONI imposte dal  
PROCESSO PRODUTTIVO*

*CRITICITA' ai fini della QUALITA'  
TECNOLOGICA e BIOFARMACEUTICA*

*valutate in termini*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*dalle  
non possono prescindere*

**prestazione terapeutica**  
(comportamento biologico della forma di dosaggio)

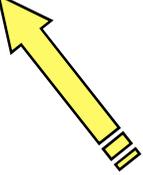
**stabilità** (mantenimento nel tempo  
della prestazione terapeutica)

*volte a garantire*

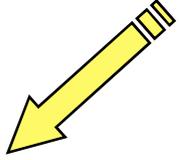
*ATTIVITÀ FORMULATIVA E PRODUTTIVA*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

FONDAMENTALI



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



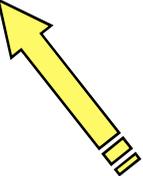
DERIVATE

FONDAMENTALI

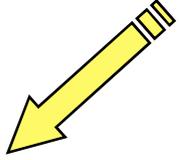
*dipendono dalle caratteristiche molecolari*



*struttura molecolare*



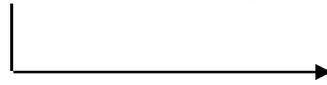
*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



DERIVATE

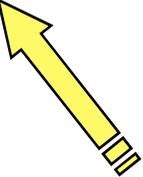
FO  
ND  
AM  
EN  
TA  
LI

*dipendono dalle caratteristiche molecolari*

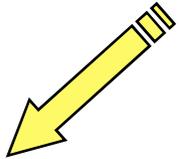


*struttura molecolare*

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



**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**



DERIVATE

FO  
ND  
AM  
EN  
TA  
LI

*dipendono dalle caratteristiche molecolari*

*struttura molecolare*

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

**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**

DER  
IVA  
TE

*dipendono dalle caratteristiche particellari del solido*

*forma e grado di suddivisione*

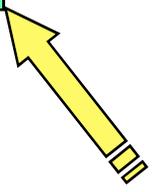
FO  
ND  
AM  
EN  
TA  
LI

*dipendono dalle caratteristiche molecolari*

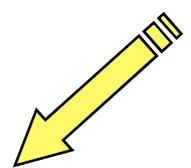


*struttura molecolare*

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



**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**



DER  
IVA  
TE

*dipendono dalle caratteristiche particellari del solido*



*forma e grado di suddivisione*

*granulometria, area superficiale specifica, scorrevolezza, volume apparente, tendenza alla compattazione ...*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di **ambiti***

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

**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**

*granulometria, area superficiale specifica, scorrevolezza, volume apparente, tendenza alla compattazione ...*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di **ambiti***

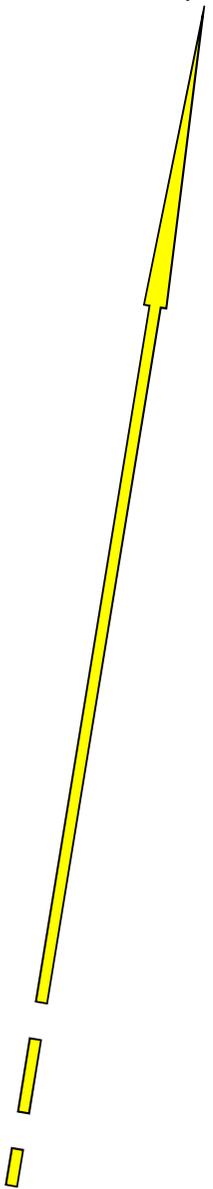
*solubilità, bagnabilità, polimorfismo, grado di cristallinità, abito cristallino, igroscopicità, **tendenza alla compattazione** ...*

## **PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**

*granulometria, area superficiale specifica, scorrevolezza, volume apparente, **tendenza alla compattazione** ...*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di ambiti*

*nella pratica alcune sono più frequentemente individuate e oggetto di valutazione e richiesta*



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di ambiti*

*nella pratica alcune sono più frequentemente individuate e oggetto di valutazione e richiesta*

***PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API***

*determinata*

*granulometria /area superficiale specifica*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di ambiti*

*nella pratica alcune sono più frequentemente individuate e oggetto di valutazione e richiesta*

## *PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*granulometria /area superficiale specifica*

*volume/densita' apparente*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di ambiti*

*nella pratica alcune sono più frequentemente individuate e oggetto di valutazione e richiesta*

## *PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*granulometria /area superficiale specifica*

*volume/densita' apparente*

*forma cristallina [polimorfi e solvati]*

*... tutte importanti, con una certa tendenza a sovrapposizione di ambiti*

*nella pratica alcune sono più frequentemente individuate e oggetto di valutazione e richiesta*

## *PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*granulometria /area superficiale specifica*

*volume/densita' apparente*

*forma cristallina [polimorfi e solvati]*

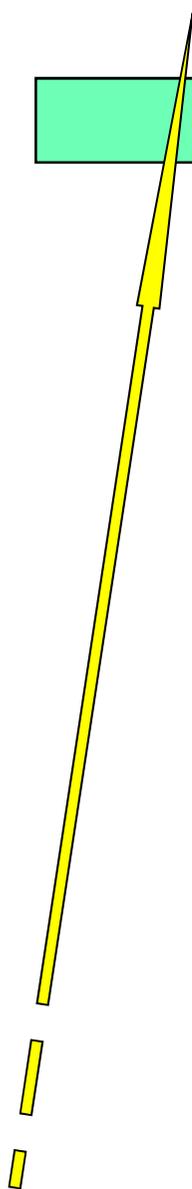
*abito cristallino*

*... ..*

*... tutte potenzialmente con*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*



... ..

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*BIODISPONIBILITA'*

*PROCESSABILITA'*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*BIODISPONIBILITA'*

*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*BIODISPONIBILITA'*

*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]  
Volume apparente [ripartizione polveri/stoccaggio]*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*BIODISPONIBILITA'*

*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]  
Volume apparente [ripartizione polveri/stoccaggio]  
Proprieta' meccaniche [durezza/forza tensile]*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*BIODISPONIBILITA'*

*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]  
Volume apparente [ripartizione polveri/stoccaggio]  
Proprieta' meccaniche [durezza/forza tensile]  
Capacita' di compattazione [produzione compresse]*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*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]*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*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*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*implicazioni*

*BIOFARMACEUTICHE e/o TECNOLOGICHE-PRODUTTIVE*

*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*

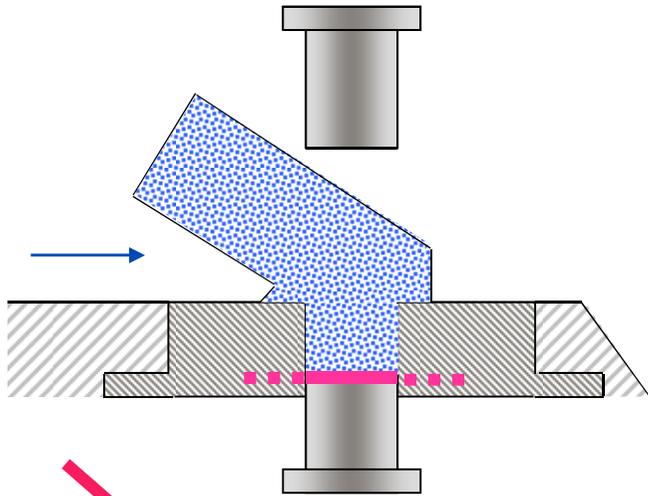
*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*... proprietà assolutamente non banale*

*--- > particolarmente importante per API altodosati*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



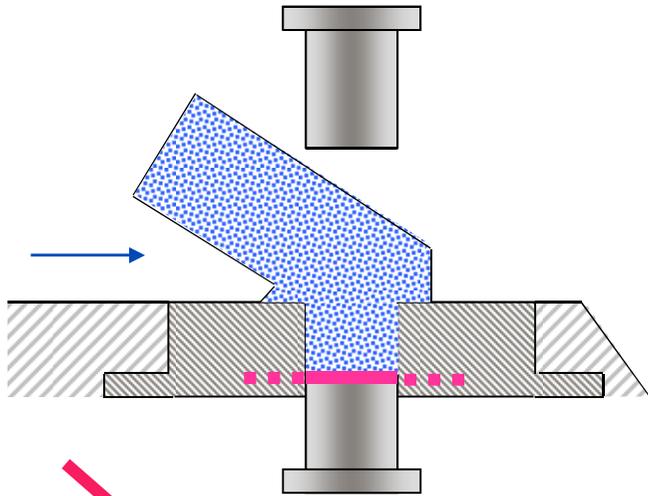
*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica*

*--- > particolarmente importante per API altodosati*

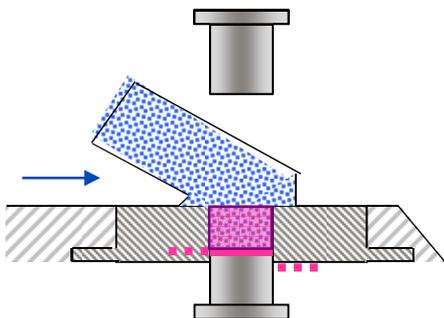
PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API



PROCESSABILITA'

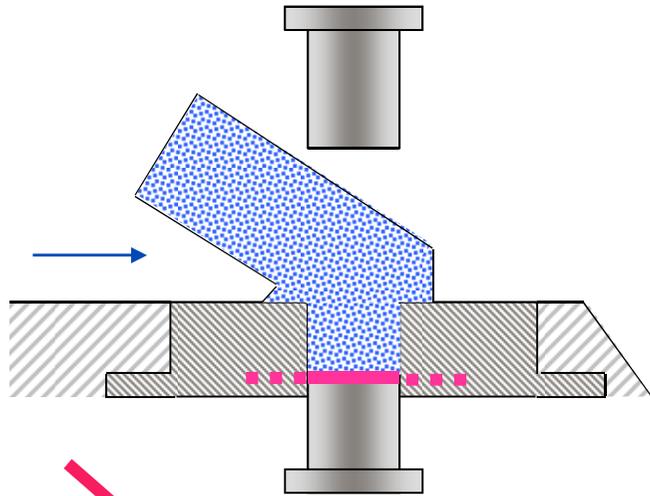
Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (comprese)



--- > particolarmente importante per API altodosati

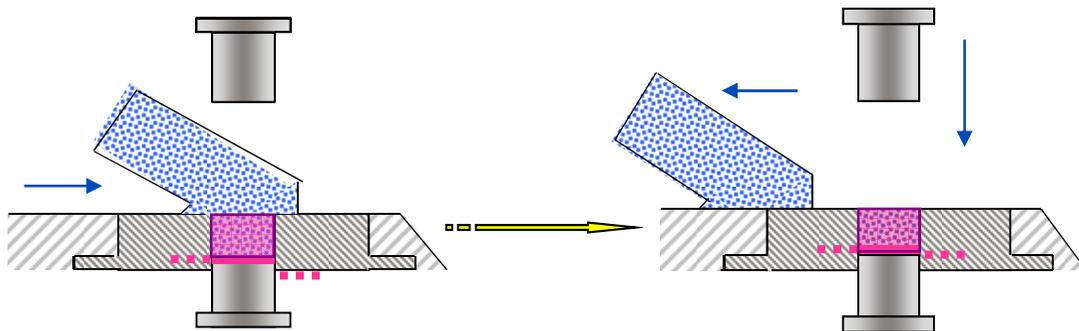
*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



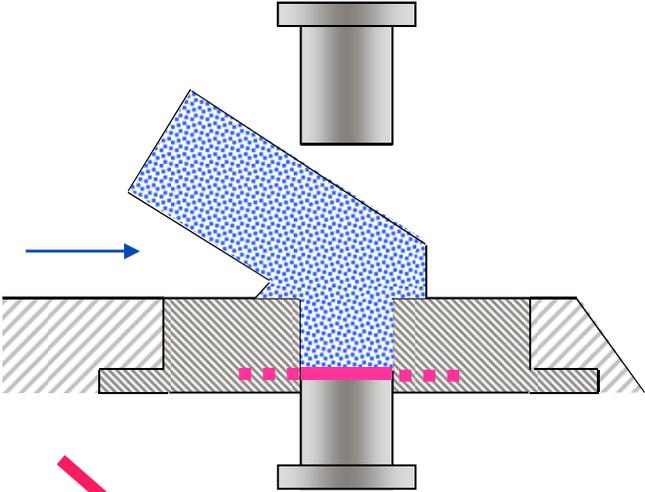
*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (comprese)*



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

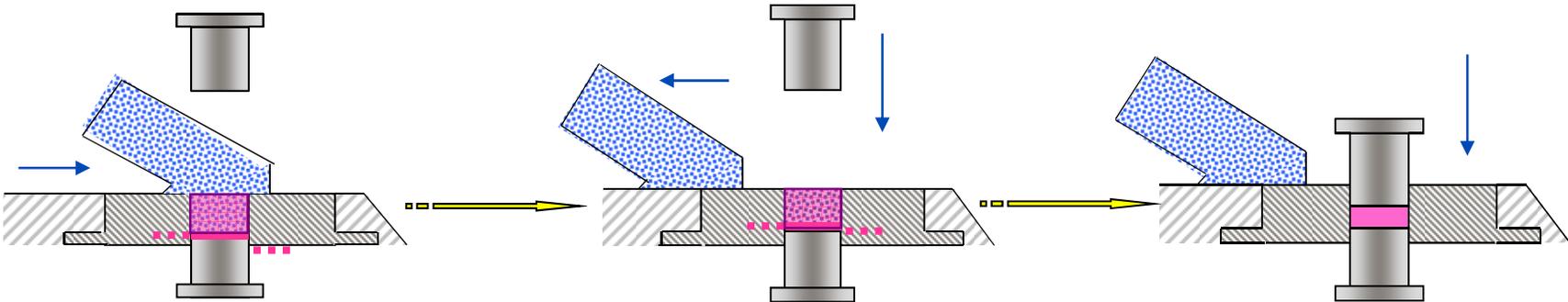


*PROCESSABILITA'*

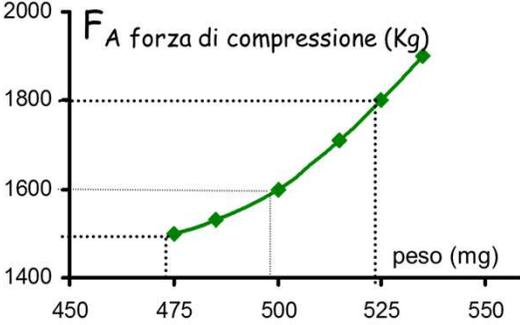
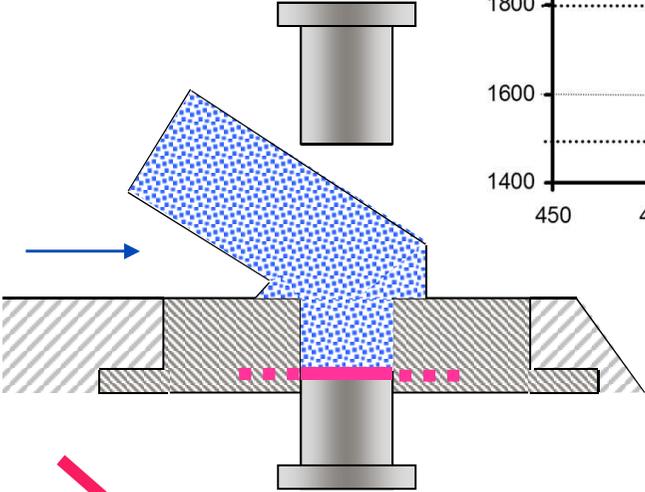


*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (comprese)*



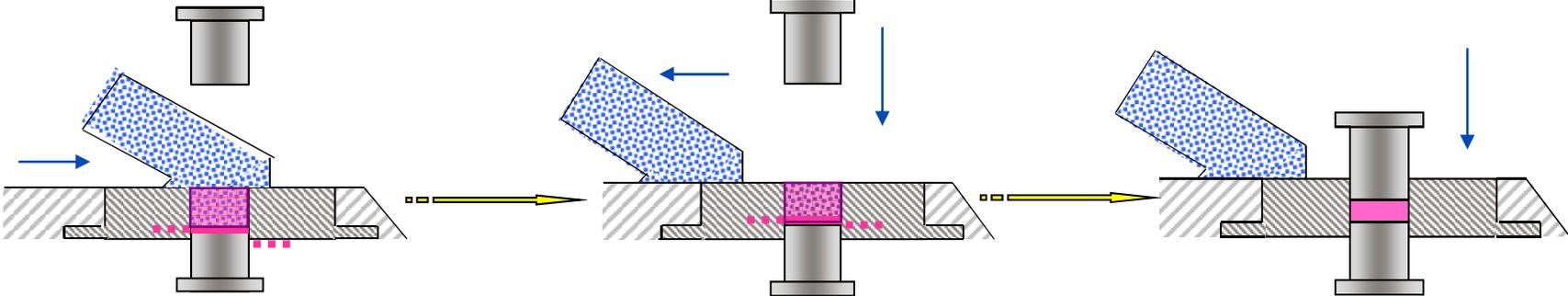
*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



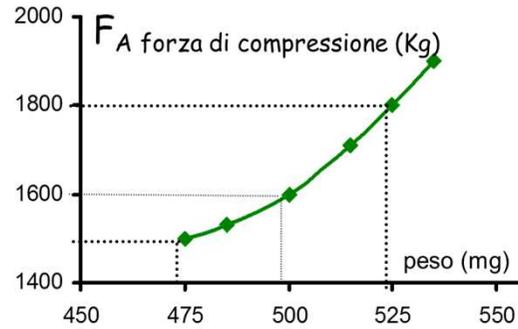
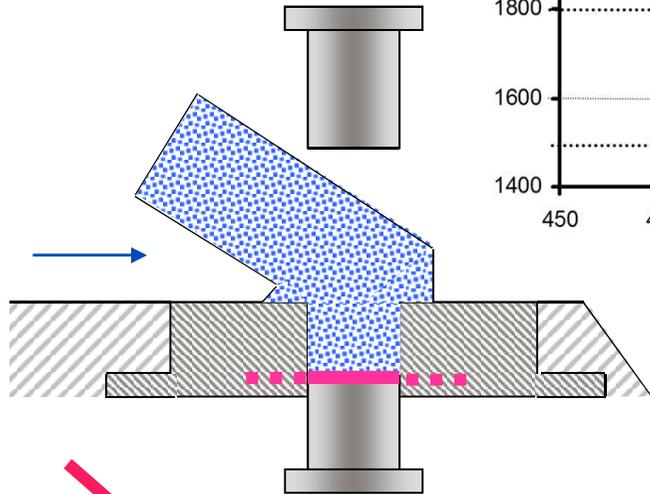
*PROCESSABILITA'*

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

*... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (comprese)*



**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**

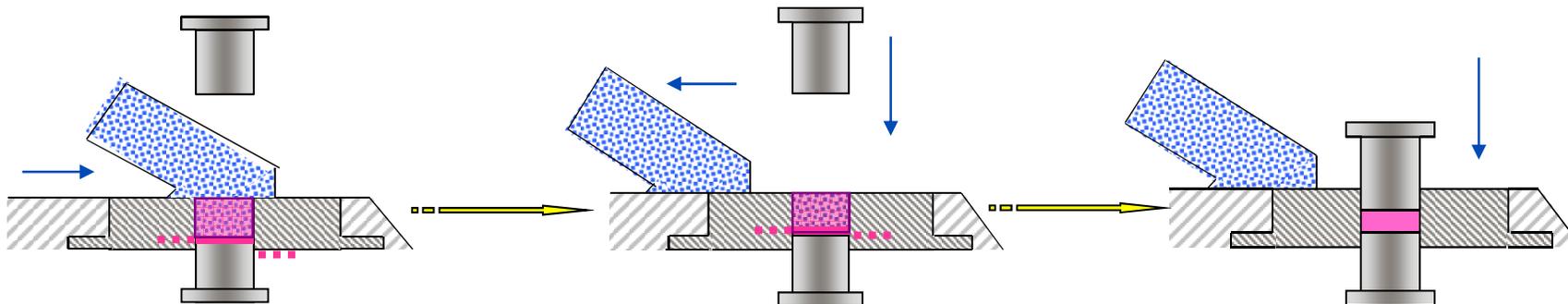


... a causa di insufficiente scorrevolezza non solo compresse di insufficiente riproducibilità in termini di peso ma anche di durezza, porosità, disgregazione, dissoluzione ...

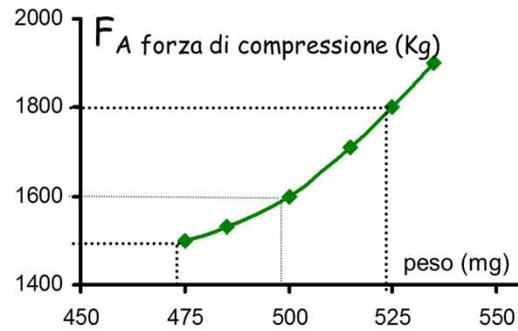
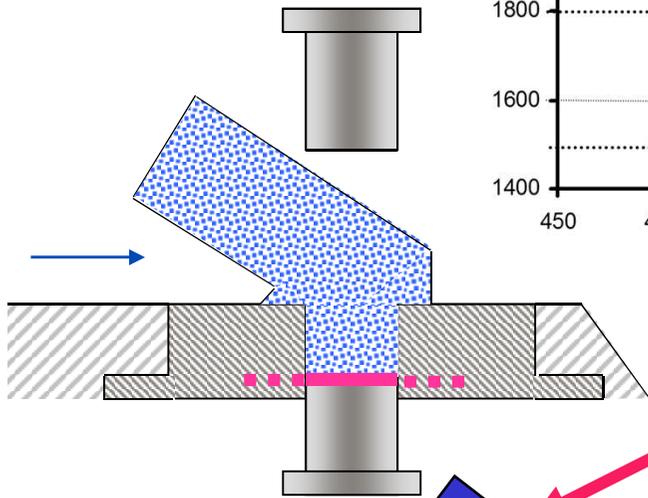
**PROCESSABILITA'**

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (comprese)



**PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API**



... a causa di insufficiente scorrevolezza non solo compresse di insufficiente riproducibilità in termini di peso ma anche di durezza, porosità, disgregazione, dissoluzione ...

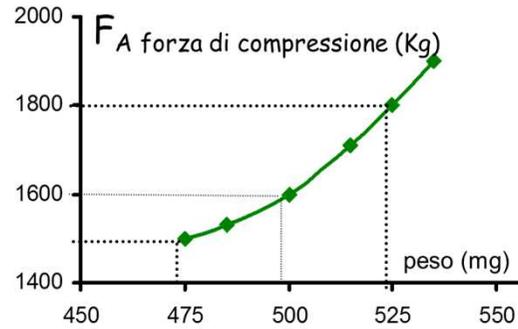
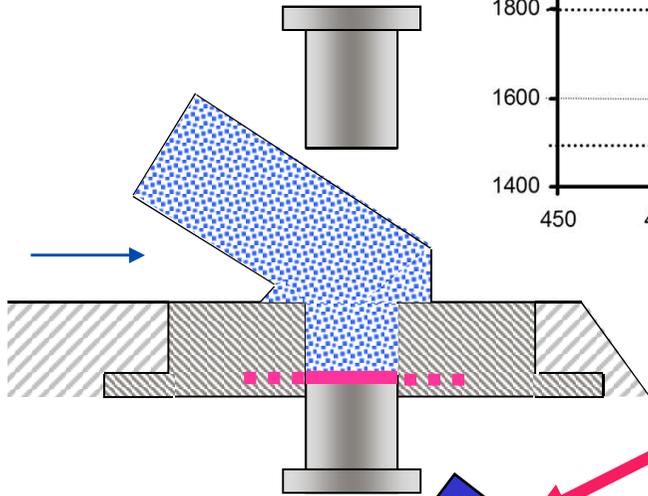
**PROCESSABILITA'**

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (compresse)

... ma da cosa dipende la scorrevolezza?

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*



... a causa di insufficiente scorrevolezza non solo compresse di insufficiente riproducibilità in termini di peso ma anche di durezza, porosità, disgregazione, dissoluzione ...

*PROCESSABILITA'*

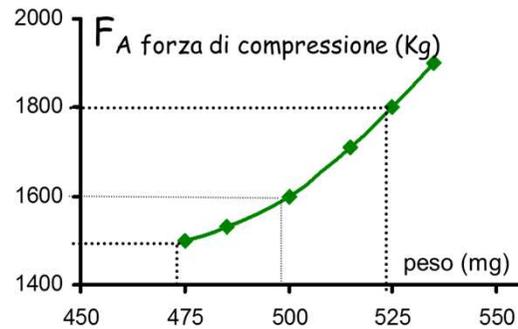
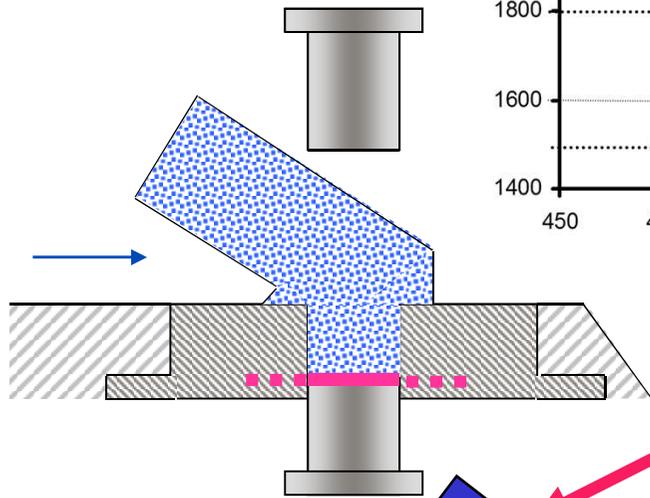
*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (compresse)

*particle size [microns]*

... ma da cosa dipende la scorrevolezza?

## PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API



... a causa di insufficiente scorrevolezza non solo compresse di insufficiente riproducibilità in termini di peso ma anche di durezza, porosità, disgregazione, dissoluzione ...

**PROCESSABILITA'**

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (compresse)

*particle size [microns] > 250 -----> buona scorrevolezza*

*< 250 -----> in qualche caso problematica*

*< 100 -----> generalmente problematica*

*< 10 -----> molto scarsa*

... ma da cosa dipende la scorrevolezza?

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

SCORREVOLEZZA

*Granulometria / Particle size*

PROCESSABILITA'

*Scorrevolezza [ripartizione polveri/mescolazione]*

... proprietà assolutamente non banale --- > ripartizione su base volumetrica  
--- > uniformità di massa forma finita (*comprese*)

*particle size [microns] > 250 -----> buona scorrevolezza*

*< 250 -----> in qualche caso problematica*

*< 100 -----> generalmente problematica*

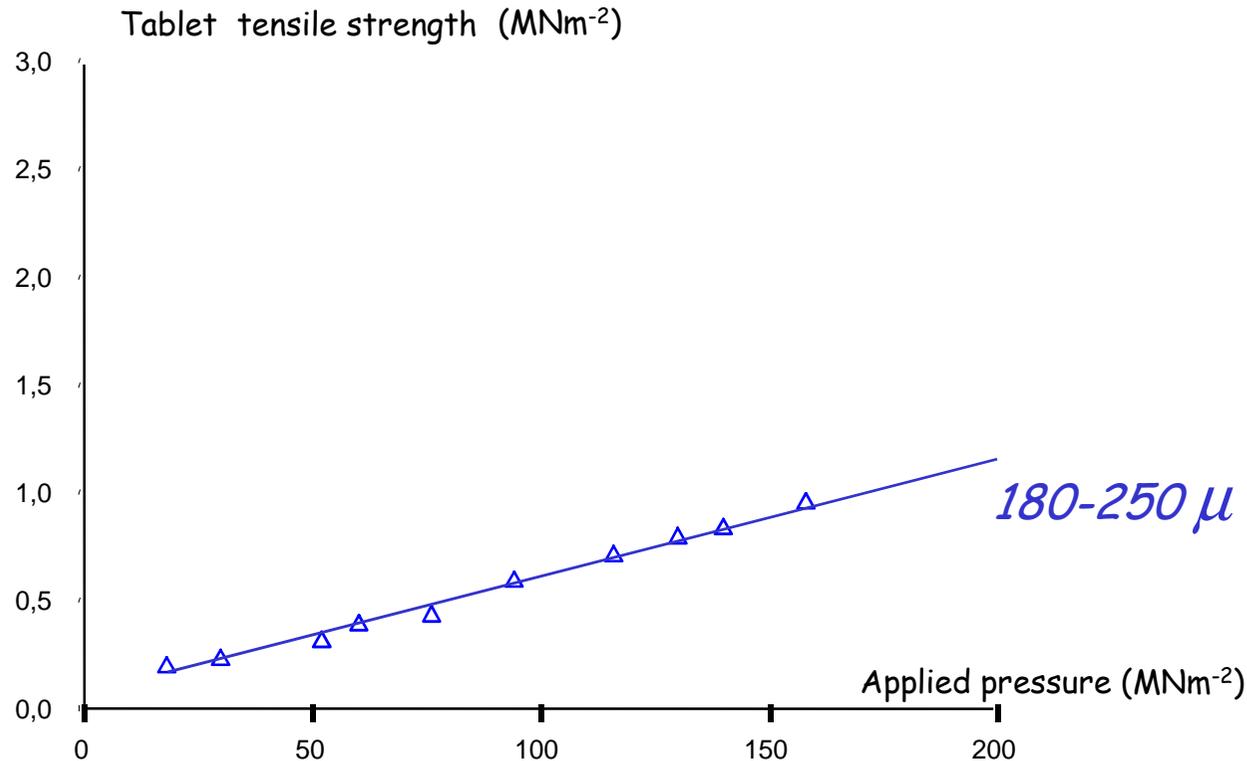
*< 10 -----> molto scarsa*

... ma da cosa dipende la scorrevolezza?

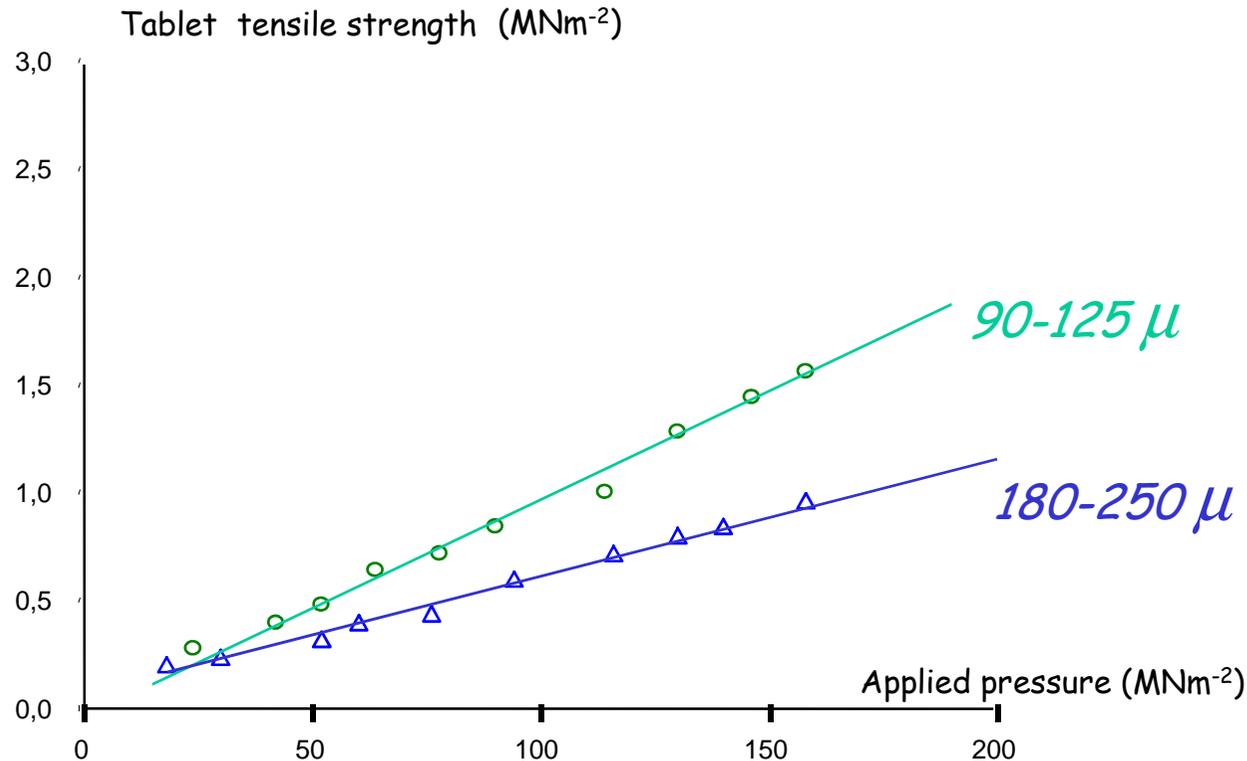
*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*COMPATTAZIONE*

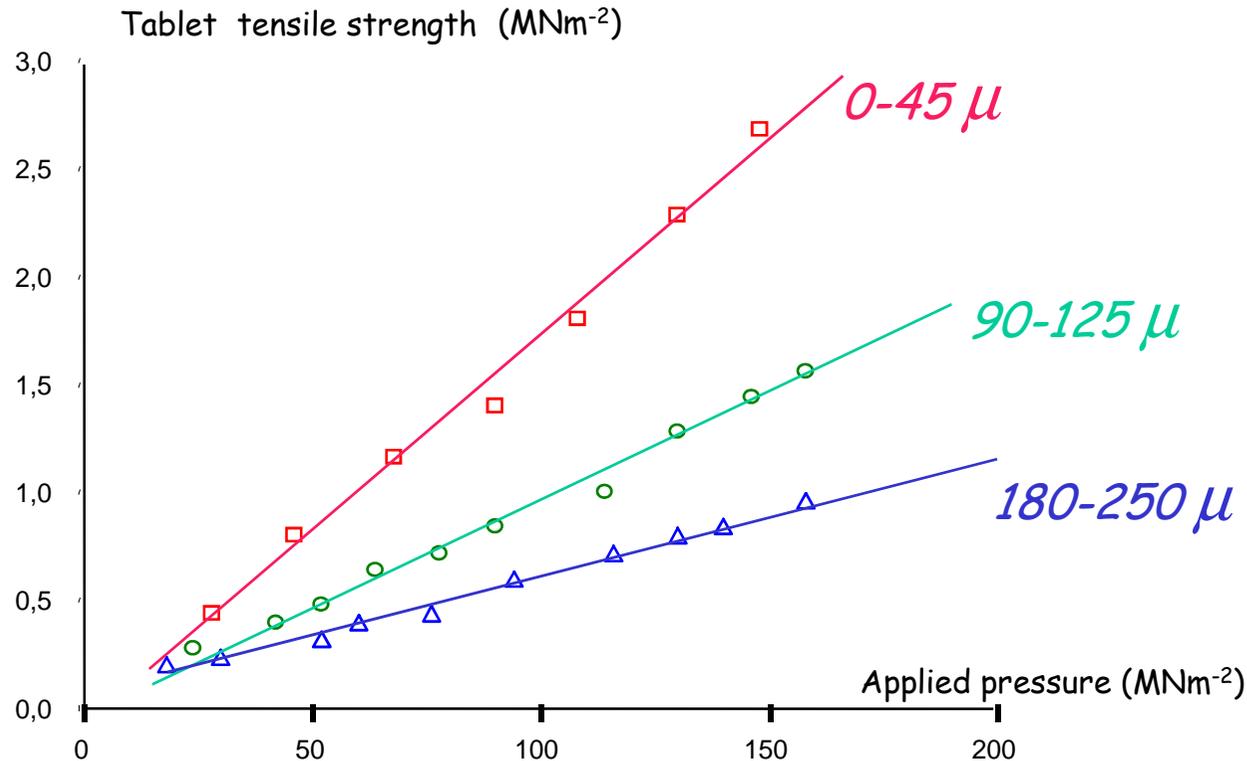
*Granulometria / Particle size*



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



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



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

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*PELLETIZZAZIONE*

*Granulometria / Particle size*

*Shape*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*PELLETIZZAZIONE*

*Granulometria / Particle size*

*Shape*

*5-ASA (acido 5-aminosalicilico)*

**Obiettivo:** realizzazione per E/S di pellets altodosati

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

PELLETIZZAZIONE

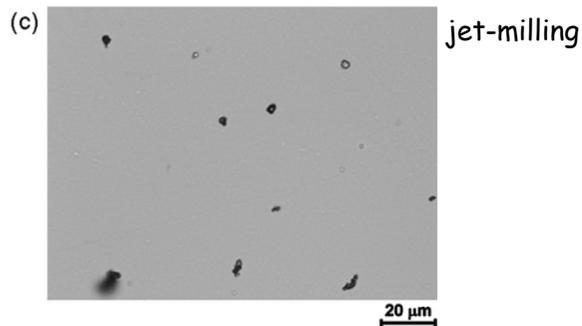
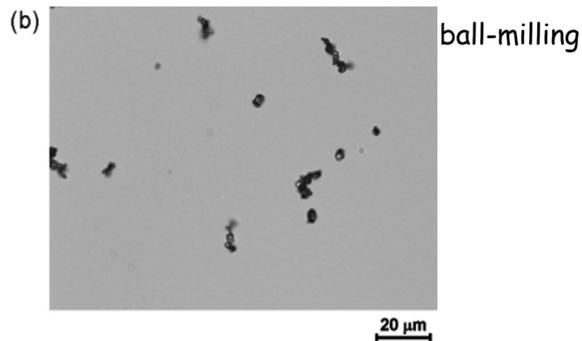
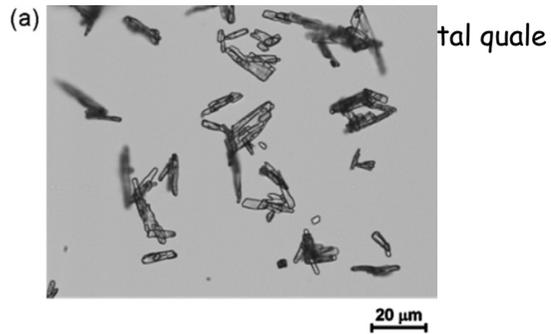
Granulometria / Particle size

Shape

5-ASA (acido 5-aminosalicilico)

Obiettivo: realizzazione per E/S di pellets altodosati

solo un particolare grado di 5-ASA (particle size /aspect ratio) **ADATTO**



PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

PELLETIZZAZIONE

Granulometria / Particle size

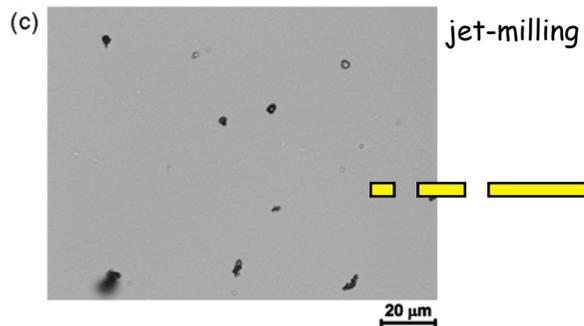
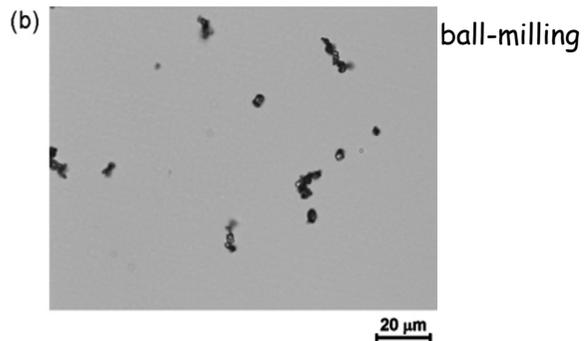
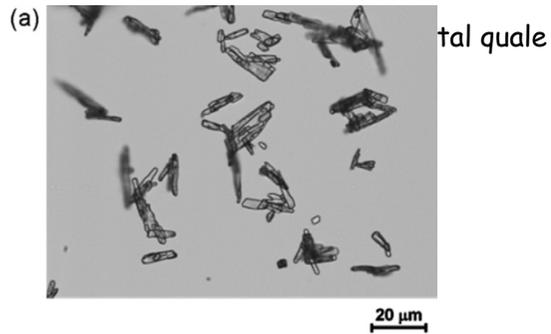
Shape

5-ASA (acido 5-aminosalicilico)

Obiettivo: realizzazione per E/S di pellets altodosati

solo un particolare grado di 5-ASA (particle size /aspect ratio) ADATTO

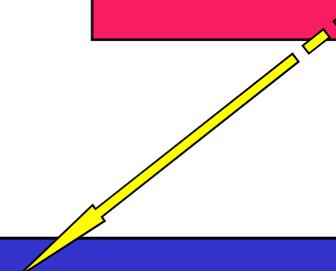
----> pellets al 95% di attivo



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

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

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

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

*si deve far riferimento contemporaneamente sia alla quantità (extent) che alla velocità (rate) alla quale il farmaco entra nel torrente circolatorio.*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*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.*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*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.*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*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.*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*in letteratura... esempi datati ... prime consapevolezze*

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

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*in letteratura... esempi datati ... prime consapevolezze*

- *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 solubilità'*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*CRITICITA' inversamente proporzionale alla SOLUBILITA'*

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

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*CRITICITA' inversamente proporzionale alla SOLUBILITA'*

*Principi attivi in E.P.*

*32%  $C_s < 0,1$  mg/ml*

*40%  $C_s < 1$  mg/ml*

*solubilità  $> 10$  mg/ml (generalmente sali)*

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

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

*CRITICITA' inversamente proporzionale alla SOLUBILITA'*

*Principi attivi in E.P.*

*32%  $C_s < 0,1$  mg/ml*

*40%  $C_s < 1$  mg/ml*

*solubilità  $> 10$  mg/ml (generalmente sali)*

*PIU' DEL 70% PRESENTANO PROBLEMI DI BIODISPONIBILITA' LEGATI ALLA SCARSA SOLUBILITA'*

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

Esempio: due preparazioni in compresse di Nimesulide (100mg) con API micronizzato

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

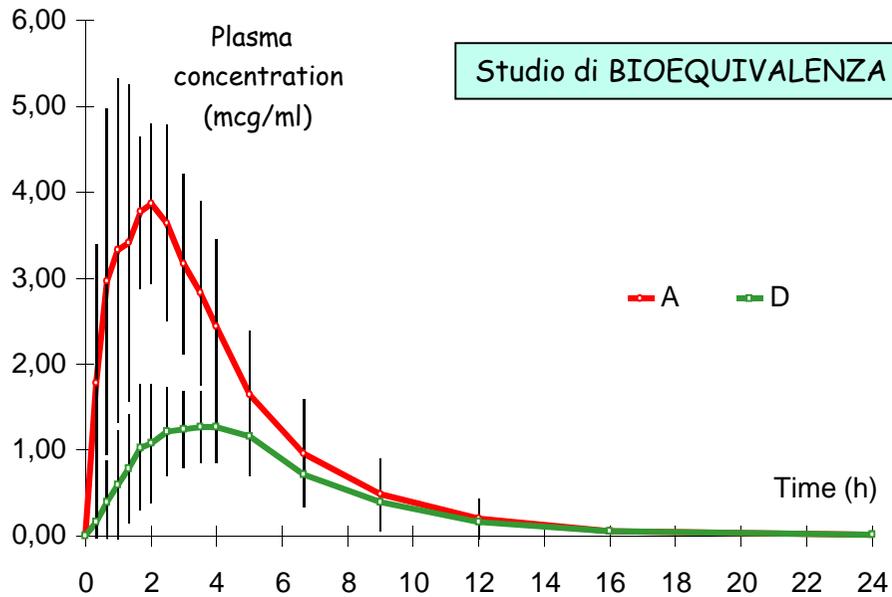
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Nimesulide (100mg) con API micronizzato



Plasma concentrations following oral administration of two different tablet preparations (arithmetic means  $\pm$ SD, n=18)

Redrawn from V. Hutt et al. Clin. Drug Invest. 21,361 (2001)

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

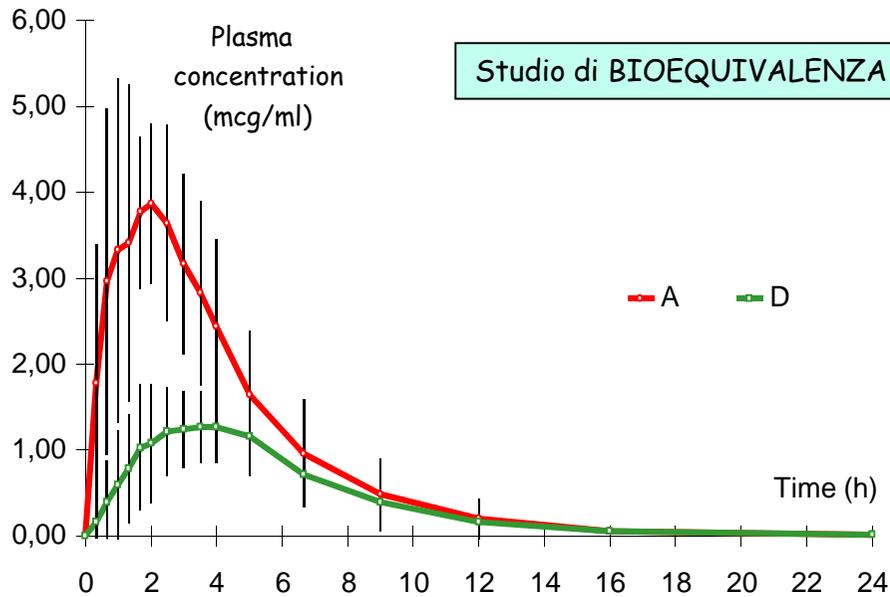
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Nimesulide (100mg) con API micronizzato



Caso Italiano

Generico **NON BIOEQUIVALENTE**  
all' Originatore

Plasma concentrations following oral administration of two different tablet preparations (arithmetic means  $\pm$ SD, n=18)

Redrawn from V. Hutt et al. Clin. Drug Invest. 21,361 (2001)

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

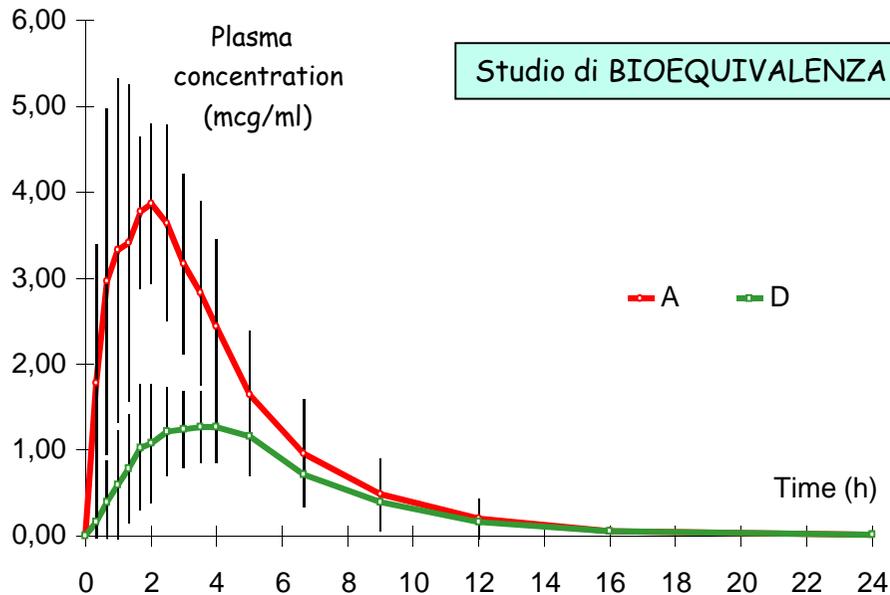
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Nimesulide (100mg) con API micronizzato



Plasma concentrations following oral administration of two different tablet preparations (arithmetic means  $\pm$ SD, n=18)

Caso Italiano

Generico **NON BIOEQUIVALENTE**  
all' Originatore

... causa diverso grado di micronizzazione

Redrawn from V. Hutt et al. Clin. Drug Invest. 21,361 (2001)

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

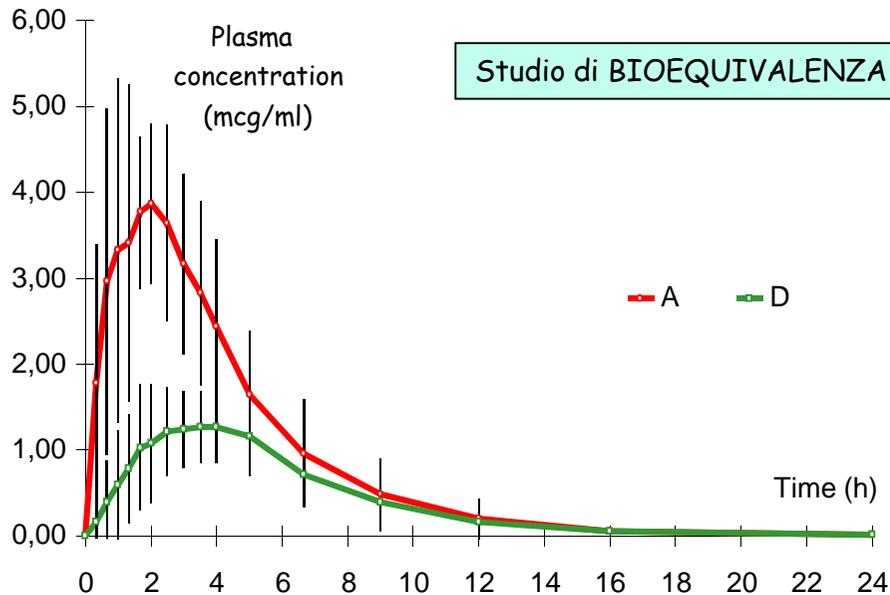
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Nimesulide (100mg) con API micronizzato



Plasma concentrations following oral administration of two different tablet preparations (arithmetic means  $\pm$ SD, n=18)

Caso Italiano

Generico **NON BIOEQUIVALENTE**  
all' Originatore

... causa diverso grado di micronizzazione

ritirato dal mercato

Redrawn from V. Hutt et al. Clin. Drug Invest. 21,361 (2001)

*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

*BIODISPONIBILITA'*

*BIODISPONIBILITA'*

*velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento*

Esempio: due preparazioni in compresse di Ibuprofene (300mg) con API micronizzato

PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

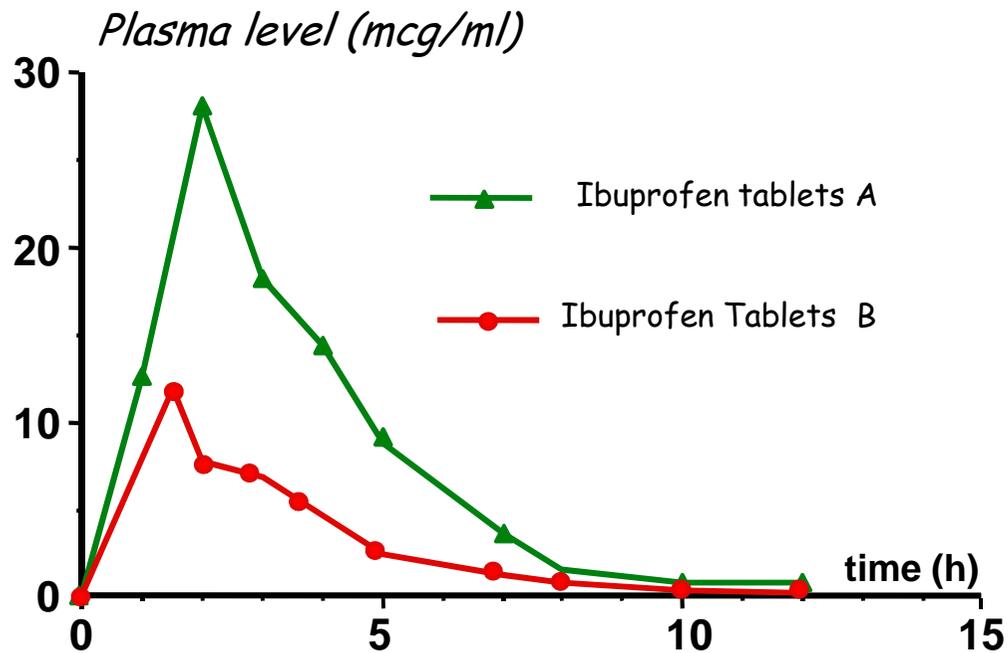
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Ibuprofene (300mg) con API micronizzato



PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

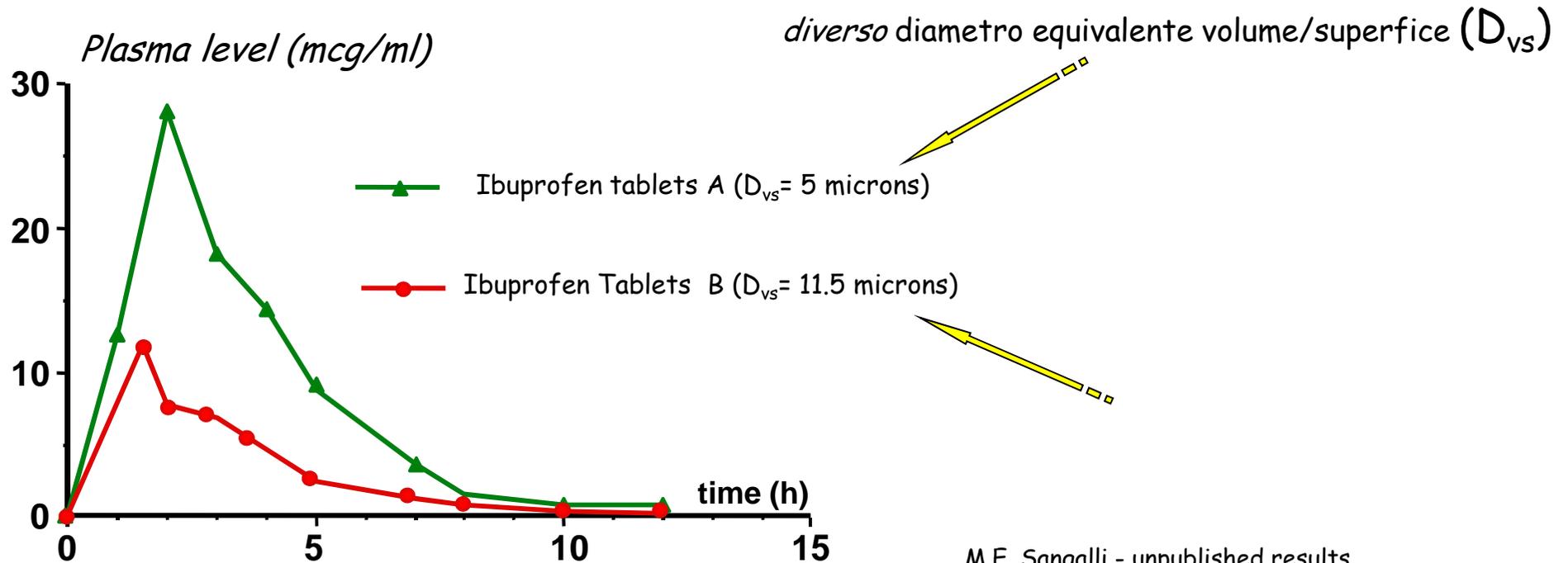
Granulometria / Particle size

BIODISPONIBILITA'

BIODISPONIBILITA'

velocità di passaggio in soluzione  
---> step limitante l'assorbimento

Esempio: due preparazioni in compresse di Ibuprofene (300mg) con API micronizzato



M.E. Sangalli - unpublished results



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

*Granulometria / Particle size*

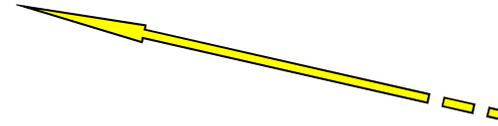
*diverso diametro equivalente volume/superficie ( $D_{vs}$ )*



*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

## *Granulometria / Particle size*

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti** e/o **statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?



*diverso diametro equivalente volume/superficie ( $D_{vs}$ )*

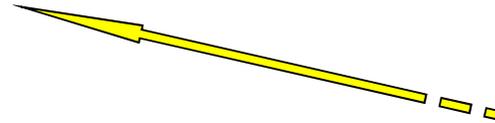


*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

## *Granulometria / Particle size*

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti** e/o **statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?





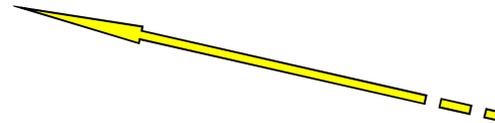
*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

## *Granulometria / Particle size*

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti e/o statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**





*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

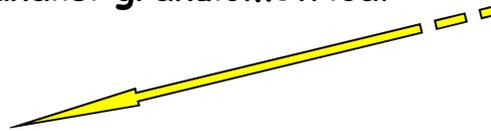
## *Granulometria / Particle size*

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti** e/o **statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

- primo e ultimo setaccio ?





*PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API*

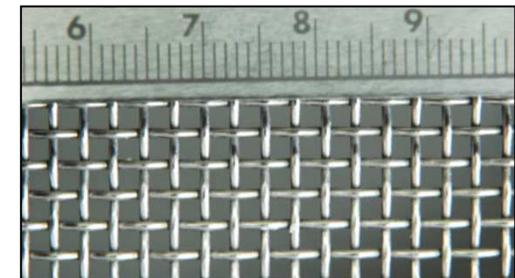
## *Granulometria / Particle size*

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti e/o statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

- primo e ultimo setaccio ?
- lato delle maglie in ragione di  $\sqrt{2}$  o  $4\sqrt{2}$  ?
- area apertura delle maglie in progressione geometrica ?





PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

## Granulometria / Particle size

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti** e/o **statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

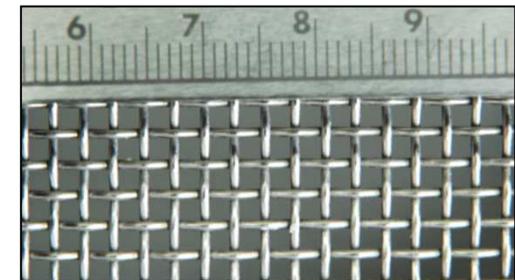
... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

- primo e ultimo setaccio ?
- lato delle maglie in ragione di  $\sqrt{2}$  o  $4\sqrt{2}$  ?
- area apertura delle maglie in progressione geometrica ?
- perchè sequenze di questo tipo e non altre ?

sequenza  
lato maglia  
micron

2000  
1400  
1000  
710  
500  
355  
250  
180  
125  
90  
63  
45





PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

## Granulometria / Particle size

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti** e/o **statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

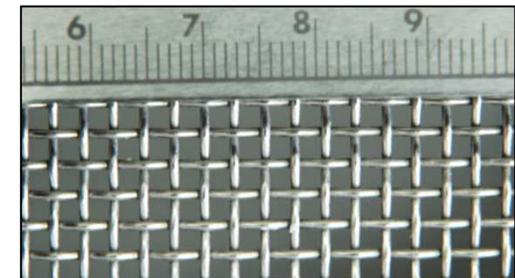
... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

- primo e ultimo setaccio ?
- lato delle maglie in ragione di  $\sqrt{2}$  o  $4\sqrt{2}$  ?
- area apertura delle maglie in progressione geometrica ?
- perchè sequenze di questo tipo e non altre ?

... c'è una logica stringente, non modificabile, che non si può forzare

sequenza  
lato maglia  
micron

2000  
1400  
1000  
710  
500  
355  
250  
180  
125  
90  
63  
45





PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

## Granulometria / Particle size

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti e/o statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

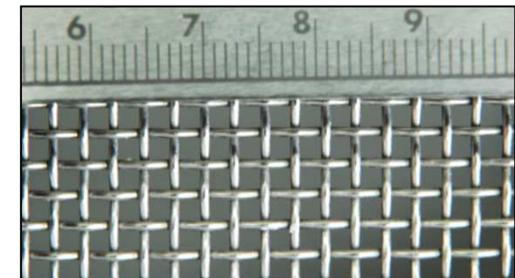
- primo e ultimo setaccio ?
- lato delle maglie in ragione di  $\sqrt{2}$  o  $4\sqrt{2}$  ?
- area apertura delle maglie in progressione geometrica ?
- perchè sequenze di questo tipo e non altre ?

... c'è una logica stringente, non modificabile, che non si può forzare

ogni disattenzione si può configurare come possibile/probabile fonte di contenzioso

sequenza  
lato maglia  
micron

2000  
1400  
1000  
710  
500  
355  
250  
180  
125  
90  
63  
45





PROPRIETA' dello STATO SOLIDO dell'API

## Granulometria / Particle size

... che familiarità media abbiamo con i **diametri medi equivalenti e/o statistici**, ci indirizziamo verso quelli giusti?

... che familiarità media abbiamo con le misure di **ASS** (Area Superficiale Specifica) come analisi di routine?

... *andando verso aspetti più comuni*: che familiarità abbiamo con una operazione semplice come quella della scelta della **sequenza dei setacci nell'analisi granulometrica?**

- primo e ultimo setaccio ?
- lato delle maglie in ragione di  $\sqrt{2}$  o  $4\sqrt{2}$  ?
- area apertura delle maglie in progressione geometrica ?
- perchè sequenze di questo tipo e non altre ?

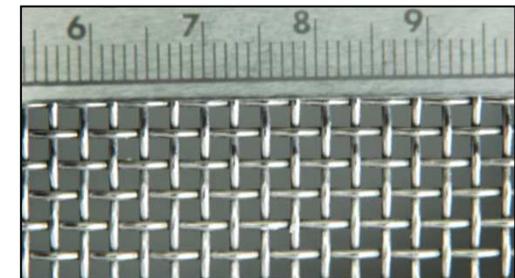
... c'è una logica stringente, non modificabile, che non si può forzare

ogni disattenzione si può configurare come possibile/probabile fonte di contenzioso

è solo un piccolo esempio di ambito in cui c'è spazio per lavorare e migliorare

sequenza  
lato maglia  
micron

2000  
1400  
1000  
710  
500  
355  
250  
180  
125  
90  
63  
45



*... prima di concludere ....*

*a sostegno della tesi portata avanti:*

*... prima di concludere ....*

*a sostegno della tesi portata avanti:*

**--- > manca una solida e sistematica  
educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università**

*... prima di concludere ....*

*a sostegno della tesi portata avanti:*

**--- > manca una solida e sistematica**

**educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università**

*--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici*

*... prima di concludere ....*

*a sostegno della tesi portata avanti:*

**--- > manca una solida e sistematica**

**educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università**

*--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici*



*perla --- > **Bioequivalenza di Generici***

... prima di concludere ...

a sostegno della tesi portata avanti:

--- > manca una solida e sistematica

educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università

--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici



perla --- > **Bioequivalenza di Generici**

definizione di BE --- >

... due preparati sono definiti **BIOEQUIVALENTI** quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax di uno [test] ricadano in un intervallo di  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori presentati dall'altro [reference]

... prima di concludere ...

a sostegno della tesi portata avanti:

--- > manca una solida e sistematica

**educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università**

--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici

▶▶▶ perla --- > **Bioequivalenza di Generici**

definizione di BE --- >

... due preparati sono definiti **BIOEQUIVALENTI** quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax di uno [test] ricadano in un intervallo di  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori presentati dall'altro [reference]

da **Prima Pagina** **Radio tre (target alto)**

... prima di concludere ...

a sostegno della tesi portata avanti:

--- > manca una solida e sistematica

educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università

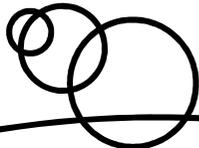
--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici

perla --- > **Bioequivalenza di Generici**

definizione di BE --- >

... due preparati sono definiti **BIOEQUIVALENTI** quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax di uno [test] ricadano in un intervallo di  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori presentati dall'altro [reference]

da Prima Pagina Radio tre (target alto)



Mi chiamo ... e chiamo da ....

Senta volevo toccare un argomento che forse è secondario per la mattinata, però credo sia di importanza e anche lei lo sottolineava. ... il discorso dei farmaci generici o equivalenti.

Io sono un medico e per il mio lavoro di consulenza mi sono occupato spesso del problema, e voglio fare una premessa: i farmaci equivalenti sono utili ed il trend è sicuramente virtuoso, sia per la salute che per le tasche dei pazienti, però c'è da migliorare il discorso perchè attualmente la legislazione permette la variabilità nel contenuto del principio attivo pari al 20% di un generico rispetto al al brand, al marchio famoso.

Se questo 20% in più o in meno lo si rapporta a due generici diversi, cioè ognuno di loro può avere una differenza del 20% rispetto al marchio famoso ... ma, tra di loro, ci può essere una differenza del 40%

....

... prima di concludere ...

a sostegno della tesi portata avanti:

--- > manca una solida e sistematica

educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università

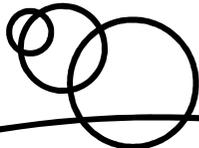
--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici

perla --- > **Bioequivalenza di Generici**

definizione di BE --- >

... due preparati sono definiti **BIOEQUIVALENTI** quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax di uno [test] ricadano in un intervallo di  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori presentati dall'altro [reference]

da Prima Pagina Radio tre (target alto)



Mi chiamo ... e chiamo da ....

Senta volevo toccare un argomento che forse è secondario per la mattinata, però credo sia di importanza e anche lei lo sottolineava. ... il discorso dei farmaci generici o equivalenti.

Io sono un medico e per il mio lavoro di consulenza mi sono occupato spesso del problema, e voglio fare una premessa: i farmaci equivalenti sono utili ed il trend è sicuramente virtuoso, sia per la salute che per le tasche dei pazienti, però c'è da migliorare il discorso perchè attualmente la legislazione permette la variabilità nel contenuto del principio attivo pari al 20% di un generico rispetto al al brand, al marchio famoso.

Se questo 20% in più o in meno lo si rapporta a due generici diversi, cioè ognuno di loro può avere una differenza del 20% rispetto al marchio famoso ... ma, tra di loro, ci può essere una differenza del 40%

... è la posizione forse più rappresentata anche fra gli addetti ai lavori (una vera e propria leggenda metropolitana)

... prima di concludere ...

a sostegno della tesi portata avanti:

--- > manca una solida e sistematica

educazione farmaceutica dentro e fuori l'Università

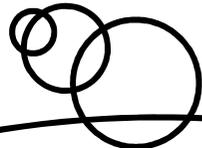
--- > che si estende a tutta la filiera del farmaco fino a lambire anche i medici

perla --- > **Bioequivalenza di Generici**

definizione di BE --- >

... due preparati sono definiti **BIOEQUIVALENTI** quando su base statistica e' possibile stimare che esistano non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e Cmax di uno [test] ricadano in un intervallo di  $\pm 20\%$  dei corrispondenti valori presentati dall'altro [reference]

da Prima Pagina Radio tre (target alto)



Mi chiamo ... e chiamo da ....

Senta volevo toccare un argomento che forse è secondario per la mattinata, però credo sia di importanza e anche lei lo sottolineava. ... il discorso dei farmaci generici o equivalenti.

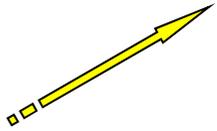
Io sono un medico e per il mio lavoro di consulenza mi sono occupato spesso del problema, e voglio fare una premessa: i farmaci equivalenti sono utili ed il trend è sicuramente virtuoso, sia per la salute che per le tasche dei pazienti, però c'è da migliorare il discorso perchè attualmente la legislazione permette la variabilità nel contenuto del principio attivo pari al 20% di un generico rispetto al al brand, al marchio famoso.

Se questo 20% in più o in meno lo si rapporta a due generici diversi, cioè ognuno di loro può avere una differenza del 20% rispetto al marchio famoso ... ma, tra di loro, ci può essere una differenza del 40%

... è la posizione forse più rappresentata anche fra gli addetti ai lavori (una vera e propria leggenda metropolitana)

si nega qualunque valenza/portata biofarmaceutica del problema per rifugiarsi in una comoda posizione legata ad un errore tecnico improponibile

# CONCLUSIONI

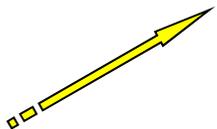


*... è la posizione forse più rappresentata anche fra gli addetti ai lavori (una vera e propria leggenda metropolitana)*

*si nega qualunque valenza/portata biofarmaceutica del problema per rifugiarsi in una comoda posizione legata ad un errore tecnico improponibile*

# CONCLUSIONI

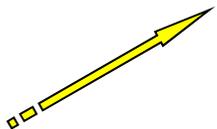
--- > richiamando il titolo della relazione



Definizione delle proprietà fisiche di un API: *dialogo tra chimico e formulatore*

# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione



Definizione delle proprietà fisiche di un API: *dialogo tra chimico e formulatore*

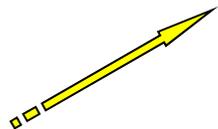


*Le cose vanno meglio se confrontate al passato?*

# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: *dialogo tra chimico e formulatore*



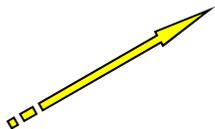
*Meglio, c'è più consapevolezza maturata sul campo*

*Le cose vanno meglio se confrontate al passato?*

# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: *dialogo tra chimico e formulatore*



*Le cose vanno meglio se confrontate al passato?*

*Meglio, c'è più consapevolezza maturata sul campo*

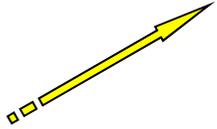
*Purtroppo però l'Università, tranne poche eccezioni, non ha modificato atteggiamento e programmi*



# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: **dialogo tra chimico e formulatore**



*Le cose vanno meglio se confrontate al passato?*

*Meglio, c'è più consapevolezza maturata sul campo*

*Purtroppo però l'Università, tranne poche eccezioni, non ha modificato atteggiamento e programmi*

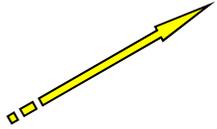
*L'approccio è ancora **principioattivo**centrico, ancora si **trascurano** gli aspetti fisico-tecnologici, ricerca di tecnologia "classica" se ne fa **poca** ... **scarse** possibilità di esperienza sul campo,*



# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: **dialogo tra chimico e formulatore**



*Le cose vanno **meglio** se confrontate al passato?*

*Meglio, c'è più **consapevolezza** maturata sul campo*

*Purtroppo però l'**Università**, tranne poche eccezioni, **non ha modificato** atteggiamento e programmi*

*L'approccio è ancora **principioattivo**centrico, ancora si **trascurano** gli aspetti fisico-tecnologici, ricerca di tecnologia "classica" se ne fa **poca** ... **scarse** possibilità di esperienza sul campo,*

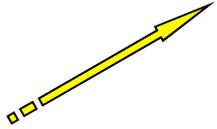
*Da registrare in questi ultimi anni un altro aspetto piuttosto **preoccupante**: le aziende farmaceutiche, pur a fronte di una notevole e aumentata capacità di produttiva (2° posto nel rank comunitario), hanno **chiuso** o ridotto ai minimi termini la grande maggioranza delle sezioni e/o **laboratori di tecnica farmaceutica**, che costituivano la vera scuola pratica*



# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: **dialogo tra chimico e formulatore**



*Le cose vanno **meglio** se confrontate al passato?*

***Meglio**, c'è più **consapevolezza** maturata sul campo*

*Purtroppo però l'**Università**, tranne poche eccezioni, **non ha modificato** atteggiamento e programmi*

*L'approccio è ancora **principioattivo**centrico, ancora si **trascurano** gli aspetti **fisico-tecnologici**, ricerca di tecnologia "classica" se ne fa **poca** ... **scarse** possibilità di esperienza sul campo,*

*Da registrare in questi ultimi anni un altro aspetto piuttosto **preoccupante**: le aziende farmaceutiche, pur a fronte di una notevole e aumentata capacità di produttiva (2° posto nel rank comunitario), hanno **chiuso** o ridotto ai minimi termini la grande maggioranza delle sezioni e/o **laboratori di tecnica farmaceutica**, che costituivano la vera scuola pratica*

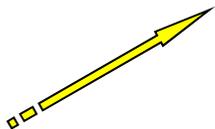
***Fortunatamente** però, grazie soprattutto all'imporsi di **nuovi approcci** nel **manufacturing** farmaceutico, quale il **Quality by Design**, si intercettano segnali **positivi** di ravvedimento, segnali di una **rivalutazione** di figure che sappiano destreggiarsi e davvero gettare un **ponte** fra "sponda" **chimica** e "sponda" **tecnologica***



# CONCLUSIONI

--- > richiamando il titolo della relazione

Definizione delle proprietà fisiche di un API: **dialogo tra chimico e formulatore**



*Le cose vanno **meglio** se confrontate al passato?*

***Meglio**, c'è più **consapevolezza** maturata sul campo*

*Purtroppo però l'**Università**, tranne poche eccezioni, **non ha modificato** atteggiamento e programmi*

*L'approccio è ancora **principioattivo**centrico, ancora si **trascurano** gli aspetti **fisico-tecnologici**, ricerca di tecnologia "classica" se ne fa **poca** ... **scarse** possibilità di esperienza sul campo,*

*Da registrare in questi ultimi anni un altro aspetto piuttosto **preoccupante**: le aziende farmaceutiche, pur a fronte di una notevole e aumentata capacità di produttiva (2° posto nel rank comunitario), hanno **chiuso** o ridotto ai minimi termini la grande maggioranza delle sezioni e/o **laboratori di tecnica farmaceutica**, che costituivano la vera scuola pratica*

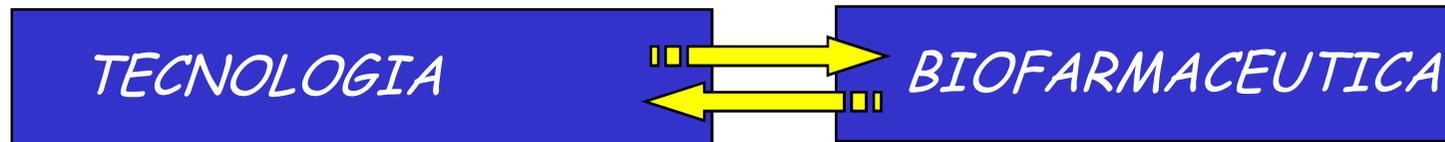
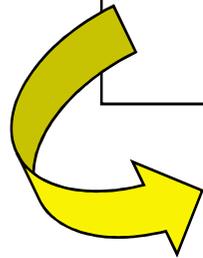
***Fortunatamente** però, grazie soprattutto all'imporsi di **nuovi approcci** nel **manufacturing** farmaceutico, quale il **Quality by Design**, si intercettano segnali **positivi** di ravvedimento, segnali di una **rivalutazione** di figure che sappiano destreggiarsi e davvero gettare un **ponte** fra "sponda" **chimica** e "sponda" **tecnologica***

*Le caratteristiche **fisico-tecnologiche** dell'API saranno sempre più **centrali** nel disegno sperimentale, e ciò non potrà che spingere verso un **dialogo** più convinto*





*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.*



*disciplina che si interessa delle relazioni tra formulazione e performance "in vivo"*

**NUOVA**  
**ASPIRINA**  
DOLORE E INFIAMMAZIONE

2 volte più veloce contro il dolore  
Con tecnologia microactive grazie alle particelle di micro dimensioni si assorbe più rapidamente.  
Rispetto ad una compressa di aspirina classica 500 mg

**NUOVA**

# ASPIRINA

DOLORE E INFIAMMAZIONE



**2 volte più veloce contro il dolore**  
**Con tecnologia microactive grazie alle particelle di micro dimensioni si assorbe più rapidamente.**  
**Rispetto ad una compressa di aspirina classica 500 mg**

