

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

**Milano, 23 Aprile 2015**

## **Influenza della granulometria e della forma delle particelle sulla performance di forme solide orali**

**Marco Adami – AFI**

**Paolo Gatti – Research Fellow – Adare Pharmaceuticals S.r.l.**

# Indice Presentazione

## ➤ Introduzione

➤ Case Study # 1 – Magnesio stearato e dissoluzione

➤ Case Study # 2 – Acido Acetilsalicilico

➤ Considerazioni conclusive

# Sviluppo Formulativo

- Processo attraverso il quale il formulatore assicura che un prodotto medicinale veicoli al paziente il corretto quantitativo di principio attivo, nella forma più adatta, in un determinato tempo e ad una determinata velocità, nel luogo desiderato, mantenendo la sua integrità chimica per tutto il periodo di validità

**Questo dipende dalla capacità del prodotto a «resistere» ai cambiamenti delle sue proprietà nel corso del tempo**

- ✓ Cambiamenti delle proprietà di un prodotto dipendono da vari parametri input, tra cui variabilità
  - **API**
  - **Eccipienti**
  - **Parametri di processo**

# Excipients: Traditional Vs. QbD Approach

## ➤ Traditional

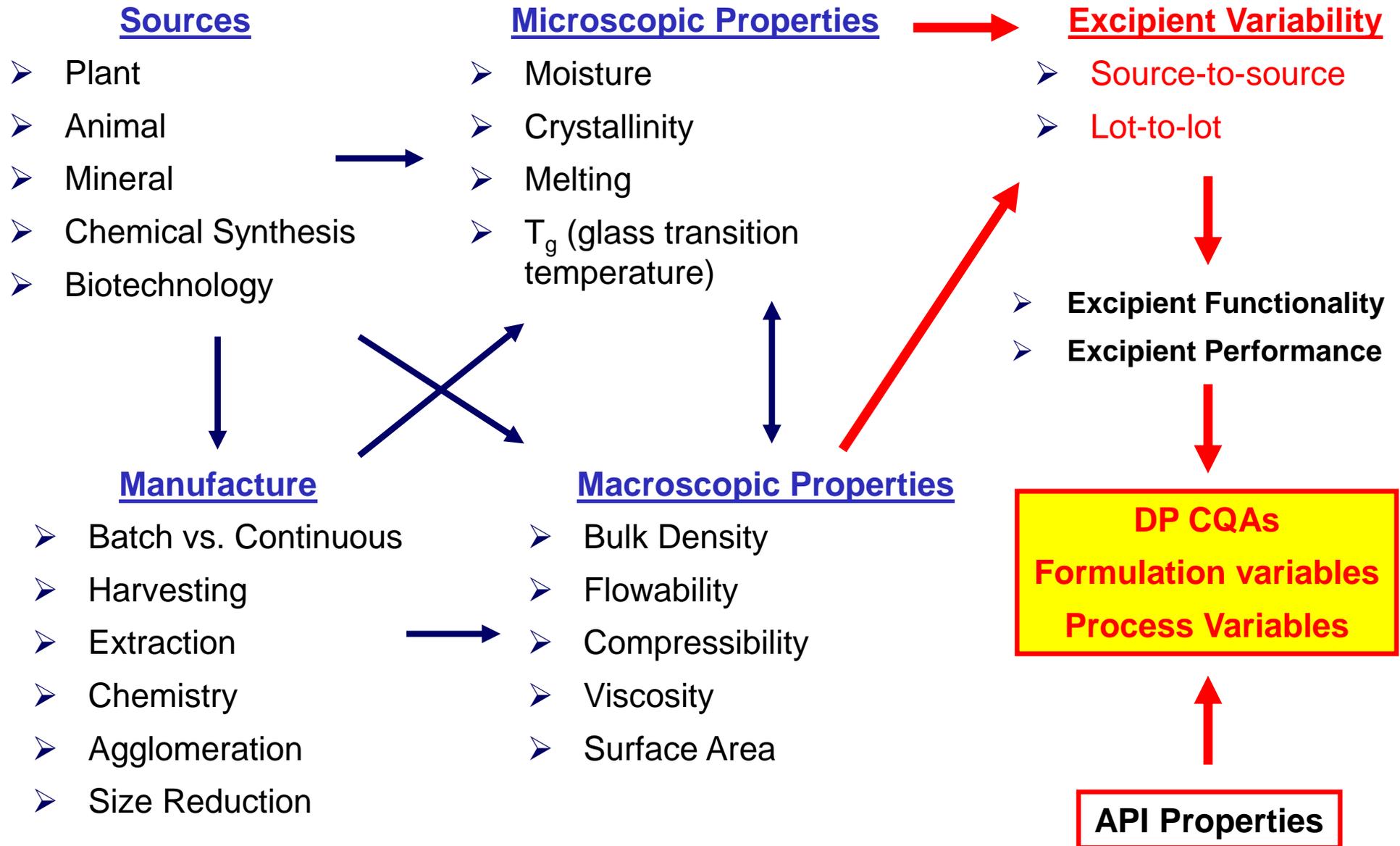
- ✓ Often one source and one lot
- ✓ “Optimized” formulation and “frozen” processes
- ✓ Compendial specifications

## ➤ QbD

- ✓ Understanding variation of excipient properties as they relate to product CQAs
- ✓ Building robustness and flexibility into the manufacturing process
- ✓ Control of excipients appropriate to ensure product quality

- **All products and processes have an inherent variability**
- **A ROBUST formulation may be defined as a formulation that is able to accommodate the typical variability seen in API, excipients, and processes without compromising the manufacture, stability, performance or any other attribute of the product critical to the patient’s care or well being**

# Excipient Variability → DP CQAs



# Indice Presentazione

- Introduzione
- **Case Study # 1 – Magnesio stearato e dissoluzione**
- Case Study # 2 – Acido Acetilsalicilico
- Considerazioni conclusive

# Case Study # 1- Mg Stearato e dissoluzione

- Nonostante il magnesio stearato rappresenti il lubrificante più impiegato nella formulazione di capsule e compresse, sono ben noti gli svantaggi legati ad un impiego inappropriato, conseguenza della sua idrofobicità
- Distribuendosi attorno alle particelle da lubrificare, si può avere:
  - ✓ Diminuzione delle proprietà di legame (< durezza e > friabilità di compresse)
  - ✓ Diminuzione della capacità di penetrazione dell'acqua (prolungamento del tempo di disaggregazione e ridotta "performance" della dissoluzione)

# Mg Stearato e dissoluzione

- Razionalizzare i fornitori di Ampicillina anidra e di magnesio stearato a seguito di un cambio di sito di fabbricazione conseguente ad un processo di “fusione aziendale”
- Capsule contenenti Ampicillina anidra DC (500 mg) e magnesio stearato (15 mg)
  - ✓ Valutazione della dissoluzione: non meno del 75% (Q) di p.a. in soluzione dopo 45 minuti (USP, Apparato 1, H<sub>2</sub>O, 37°C, 100 rpm)
  - ✓ Lotti e fornitori diversi di principio attivo e di magnesio stearato

# Test di dissoluzione su capsule di Ampicillina anidra

Lotto Ampicillina anidra	Fornitore	% p.a. in soluzione dopo 45'
1	A	91,2 (88,5 – 93,8)
2	A	76,5 (72,3 – 83,1)
3	A	75,9 (73,8 – 77,7)
4	B	101,7 (99,2 – 106,1)
5	B	101,5 (100,0 – 104,6)
6	C	39,0 (36,9 – 41,5)
7	C	32,2 (29,2 – 34,6)

In funzione del fornitore e del lotto di Ampicillina impiegato si può avere **non** rispondenza alle specifiche di dissoluzione

# Mg Stearato e dissoluzione

- Caratterizzazione fisico-farmaceutica dell'Ampicillina anidra
  - ✓ Dimensione particelle e area superficiale mediante porosimetria a mercurio
  - ✓ Struttura cristallina mediante DSC
- Caratterizzazione fisico-farmaceutica del magnesio stearato (amorfo e cristallino)
  - ✓ Area superficiale mediante porosimetria a mercurio
- Dissoluzione su capsule riempite manualmente e senza granulazione, contenenti solo Ampicillina anidra o la miscela completa

# Influenza granulometria p.a. e tipo di magnesio stearato sulla dissoluzione

Lotto p.a./Fornitore	A.S. p.a. (m <sup>2</sup> /g)	Granulometria p.a. (µm)			% p.a. in soluzione (45')		
		D <sub>50%</sub>	D <sub>max</sub>	D <sub>min</sub>	(1)	(2)	(3)
1 / A	0,79	13,1	75,0	0,6	100,2	94,6	102,8
3 / A	0,61	19,5	66,0	0,5	100,4	71,3	101,8
4 / B	4,12	3,1	28,0	0,1	100,0	98,8	100,6
6 / C	0,36	33,0	79,0	1,0	100,4	70,3	102,3

- (1) Capsule riempite manualmente, contenenti solo il p.a.
- (2) Capsule riempite manualmente, contenenti la miscela completa, con Mg stearato di tipo “amorfo” con area superficiale 3,31 m<sup>2</sup>/g
- (3) Capsule riempite manualmente, contenenti la miscela completa, con Mg stearato di tipo “cristallino” con area superficiale 1,85 m<sup>2</sup>/g

# Mg Stearato e dissoluzione: Conclusioni

- La granulometria e l'area superficiale dei vari lotti di Ampicillina anidra variano sensibilmente da fornitore a fornitore
- La dissoluzione dell'Ampicillina anidra materia prima è indipendente dalla sua granulometria e dalla sua area superficiale
- A parità di lotto di Ampicillina anidra, le caratteristiche fisiche del magnesio stearato influenzano significativamente la dissoluzione del principio attivo
- A risentire maggiormente dell'effetto idrofobizzante del magnesio stearato amorfo, con elevata area superficiale, sono i lotti di Ampicillina anidra con granulometria relativamente grossolana e basso sviluppo superficiale

# Mg Stearato e dissoluzione: Conclusioni

- Sono risultati concettualmente analoghi a quelli descritti che, riportati in numerosi lavori di letteratura, hanno indotto la USP26/NF21 a introdurre nella monografia del magnesio stearato un “test di funzionalità” riferito proprio all’area superficiale
  - ✓ Specific surface area <846> - [Note – In cases where there are no functionality-related concerns regarding the specific surface area of this article, this test may be omitted]. Where the labeling states the specific surface area, determine the specific surface area value as directed in the chapter in the  $P/P_0$  range of 0.05 to 0.15, and using outgassing conditions of 2 hours at 40°C.

# Indice Presentazione

- Introduzione
- Case Study # 1 – Magnesio stearato e dissoluzione
- **Case Study # 2 – Acido Acetilsalicilico**
- Considerazioni conclusive

# Case Study # 2- Acido Acetilsalicilico

- Principio attivo rivestito da X e venduto come intermedio per la produzione di capsule o compresse
- Processo di selezione di un fornitore alternativo
  - ✓ Criteri commerciali: costo, tempi di consegna, flessibilità, ecc.
  - ✓ Criterio tecnico: specifiche per il rilascio e accettazione dei lotti di ASA acquistati dal primo fornitore
    - Corrispondenza ai test standard di farmacopea per l'ASA
    - Test "tecnologico" interno: Granulometria con setacci vibranti
      - < 15% sotto ai 250  $\mu\text{m}$
      - 80-100% tra 250 e 710  $\mu\text{m}$
      - < 5% sopra a 710  $\mu\text{m}$
- Tutti i fornitori valutati disponevano di materiali soddisfacenti i criteri tecnici definiti
- Scelto il fornitore Y: prodotto con il miglior rapporto qualità/prezzo

# Problema e Azioni per sua risoluzione

- Dopo l'introduzione del nuovo fornitore, X riceve alcuni reclami da clienti che lamentano problemi di comprimibilità delle miscele prodotte con ASA rivestito.
  - ✓ Le miscele che hanno dato problemi sono tutte ad elevato drug load (>70%)
  - ✓ Nessuna segnalazione di problemi dai clienti produttori di capsule
- X avvia un'investigazione interna:
  - ✓ Solo l'ASA rivestito prodotto con l'attivo fornito da Y ha dato problemi di comprimibilità
  - ✓ Nessuno dei lotti forniti da Y era fuori specifica in nessuno dei test di release
  - ✓ Nessuno dei lotti rilasciati da X era fuori specifica
- X coinvolge il proprio Sviluppo Farmaceutico nell'investigazione
  - ✓ Definito pacchetto di caratterizzazione "extra-specifiche"
    - Osservazione al microscopio ottico
    - Analisi granulometrica mediante laser diffraction
    - Densità apparente
    - Densità reale
    - Studio di comprimibilità

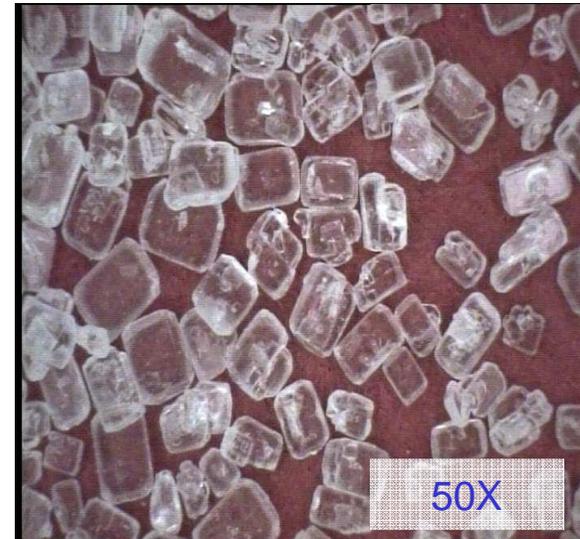
# Caratterizzazione API

## ➤ Osservazione al microscopio ottico

Fornitore originale



Fornitore alternativo Y

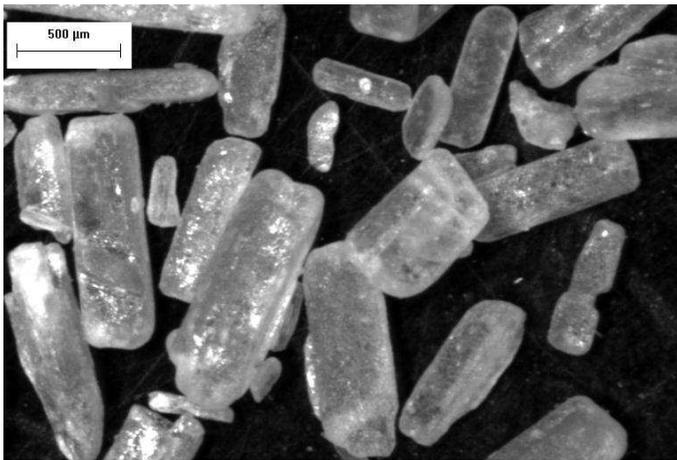


- ✓ **E' evidente la differente struttura dei cristalli della materia prima dei due produttori**
- ✓ **I cristalli cubici hanno caratteristiche meno adatte alla compressione**

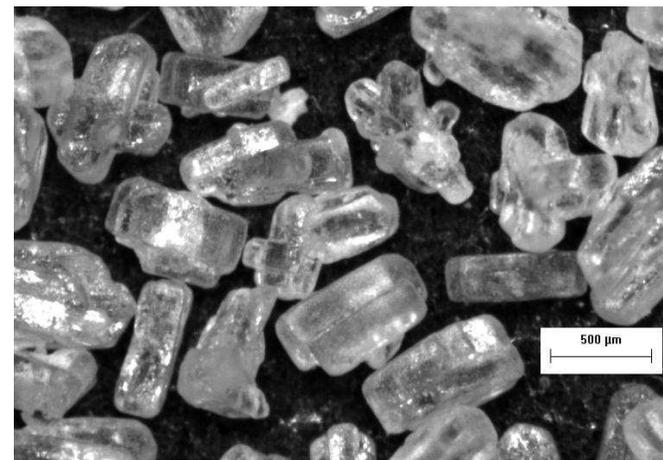
# Caratterizzazione API

- Scelto nuovo fornitore alternativo Z
- Caratterizzati e confrontati lotti di API Z vs. Fornitore originale
  - a) Microscopia ottica

**Fornitore originale**



**Fornitore alternativo Z**



- **Morfologia dei due tipi di cristalli confrontabile**

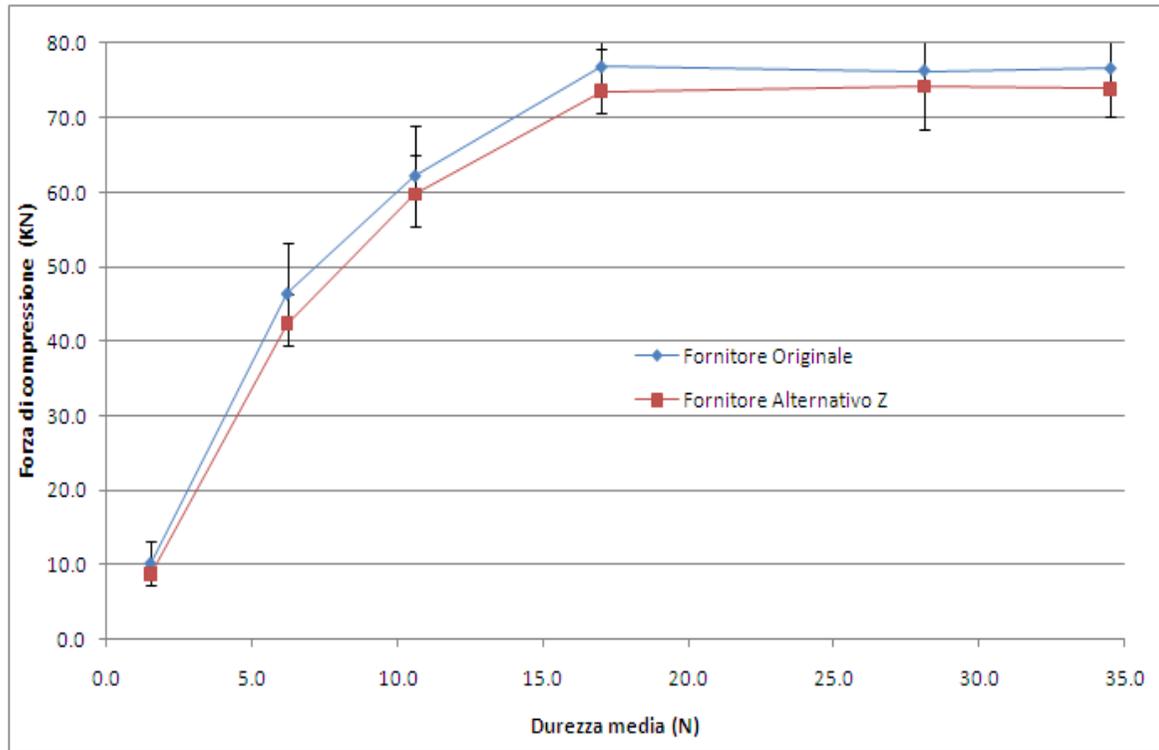
# Caratterizzazione API

## b) Densità apparente, scorrevolezza, granulometria

		Fornitore Originale		Fornitore "Z"	
Densità apparente al versamento (g/mL)		0,742		0,745	
Densità apparente impaccata (g/mL)		0,787		0,784	
Indice di Carr		5,7		5,0	
Scorrevolezza (g/min)		752		749	
Particle Size Distribution (% trattenuta su ciascuna rete)	Luce netta (µm)	Lotto 1	Lotto 2	Lotto 1	Lotto 2
	1000	0	0	0	0
	710	2,1	1,8	0,2	0
	500	24,6	23,7	20,7	18,6
	355	51,9	52,2	43,5	41,6
	250	17,0	16,9	28,0	30,3
	180	3,5	3,2	7,6	8,2
	125	0,3	2,1	0	1,2
	Fondo	0,6	0,1	0	0,1
Diametro medio (µm)		448	442	414	402
		445		408	

# Caratterizzazione API

## c) Curve di compattazione



**Compressine tonde biconvesse**  
**Peso: ~ 500 mg**  
**90% API**

Fornitore	Forza di compressione (KN)	1,5	6,2	10,6	17,0	28,1	34,5
Originale	Media (n=40) (N)	10,3	46,4	62,2	76,8	76,3	76,6
	Deviazione Standard	2,9	6,9	6,7	6,1	7,9	6,5
"Z"	Media (n=40) (N)	8,8	42,4	59,7	73,6	74,2	73,9
	Deviazione Standard	0,9	4,0	5,2	5,7	8,2	7,3

# Indice Presentazione

- Introduzione
- Case Study # 1 – Magnesio stearato e dissoluzione
- Case Study # 2 – Acido Acetilsalicilico
- **Considerazioni conclusive**

# Punti di partenza per minimizzare i problemi pratici di processo

1. Definire le caratteristiche critiche del prodotto **(CQA)**
2. Specifiche delle materie prime
  - Specifiche inadeguate sono spesso causa di problemi di processo
    - ✓ Maggiore enfasi ai controlli chimici rispetto a quelli fisici
    - ✓ Enfasi sulla “rispondenza” agli standard di qualità regolatori
  - ⇒ Non si includono test fisici adeguati “semplicemente” perché questo non è richiesto **(Approccio molto poco lungimirante)**
3. Preparare un diagramma di flusso del processo e definire i parametri critici di processo **(CPP)**

# Proposta: SOP «Material Evaluation» (ME)

- Obiettivo: garantire che tutti i materiali utilizzati nei prodotti farmaceutici siano appropriatamente valutati, caratterizzati e giustificati
- Razionale per un sistema ME
- Diagramma di flusso per ME
- Comitato ME e responsabilità

# Grazie a tutti per l'attenzione



m\_adami@alice.it

paolo.gatti@adarepharma.com