



PREFORMULAZIONE, FISICA FARMACEUTICA E BIOFARMACEUTICA

(8 crediti, 48 ore frontali+ 24 ORE laboratorio)

Docenti: Prof.ssa Beatrice Perissutti,
Prof. Massimiliano P. Di Cagno,
Dr Ilenia D'Abbrunzo (laboratorio)

bperissutti@units.it

tel. 040-5583106

stanza 171, Dip. Scienze Chimiche e
Farmaceutiche

Ed.A (p.le Europa1)

Ricevimento: meglio previa richiesta via mail
via Teams o di persona

• LEZIONI :

Lunedì 11,15-13 (con pausa) *aula piccola C6*

Martedì 11,15-13 *aula Z dell'edificio G*

Dal 6 novembre anche:

Giovedì 9,15-11 *aula Z dell'edificio G*

• **Ospite**: dr Maja Bjelošević Ziberna (Università di Lubiana)



Al termine delle lezioni teoriche

Laboratorio 24 h

Due turni

- 1-5 dicembre h 14-18,30
- 15-19 dicembre h 14-18,30

(lavorerete in 4 gruppi a turno)



PROGRAMMA

<https://units.coursecatalogue.cineca.it/insegnamenti/2025/119844/2023/9999/10708?coorte=2023&schemaid=13197>

- Caratteristiche strutturali dei solidi e principali metodi di caratterizzazione dello stato solido.
- Proprietà fondamentali delle particelle: dimensione, area e forma e metodi per la determinazione della proprietà.
- Biofarmaceutica: Sistema di classificazione biofarmaceutico, assorbimento orale del farmaco e biodisponibilità.
- Diffusione, trasporto, partizione ($\log P$ e $\log D$) e permeabilità dei farmaci. Solubilità e dissoluzione.
- Solubilizzazione.
- Metodi di misurazione della permeabilità e dissoluzione/permeazione Stabilità dei medicinali
- Aspetti avanzati di Nanotecnologia formulativa Interazioni fisico-chimiche e incompatibilità
- Fenomeni interfacciali, legge di Stokes, Teoria DLVO. Forze non DLVO. Legge di Stokes.
- Colloidi.
- Polymer Science: proprietà e applicazioni farmaceutiche dei polimeri.
- Reologia: classificazione dei fluidi di impiego farmaceutico e misurazione delle proprietà reologiche.

ESAME

Quaderno di laboratorio
(8 punti)

Orale (fino a 22 punti)

ORALE

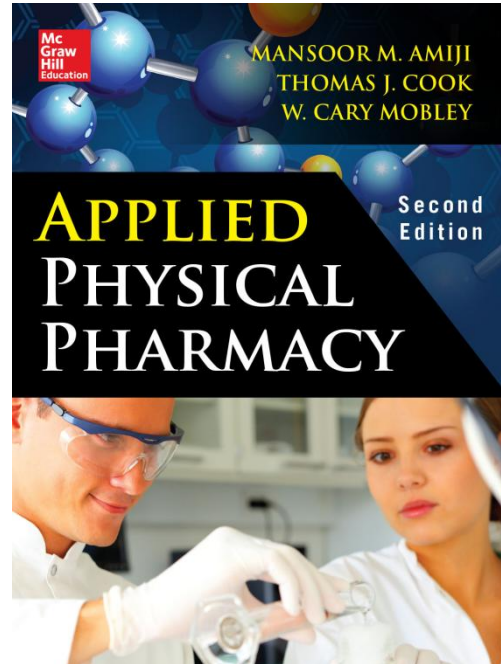
- almeno 3 argomenti diversi
(anche con esercizi)



Testi consigliati



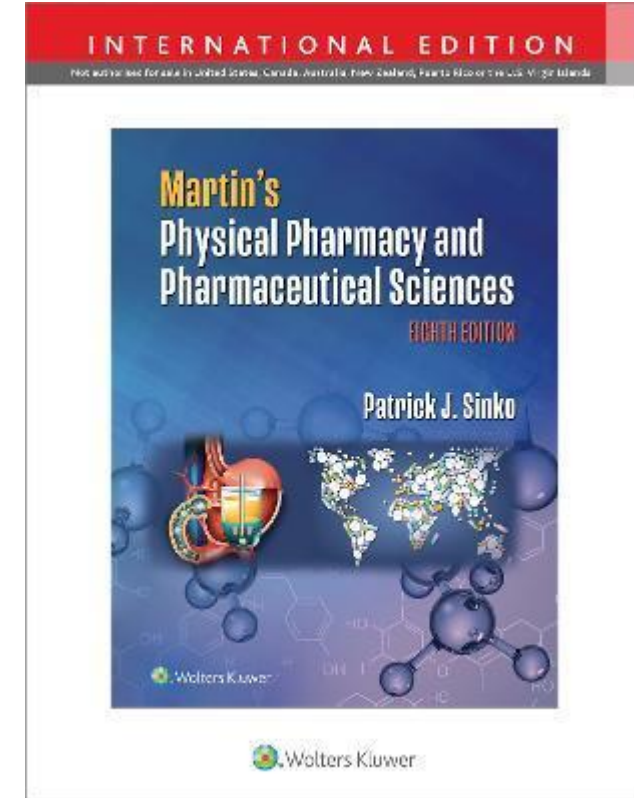
A.T. Florence e D. Atwood
**Le basi chimico fisiche
della tecnologia
farmaceutica**
Edises



M.Amiji, T.Cook, W.C. Mobley
Applied Physical Pharmacy
(2° ed.) McGraw Hill



Aulton - Taylor
Tecnologie Farmaceutiche
**Progettazione e allestimento
dei medicinali**
EDRA



Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
di Patrick J. Sinko (Autore)
Wolters Kluwer Health

obiettivo

La Fisica Farmaceutica
fornisce le basi **chimico-fisiche**
della **tecnologia farmaceutica**
(e della cosmetica).

La tecnologia farmaceutica ha lo scopo di:

1. elaborare nuove forme farmaceutiche o modificare quelle note in funzione di un differente obiettivo da raggiungere
2. Allestire una formulazione a rilascio immediato o ritardato, migliorare l' assorbimento e selezionare il sito di rilascio del principio attivo
3. dedicarsi alla produzione trasferendo le preparazioni dalla fase di laboratorio alla scala industriale, mettendo a punto nuovi procedimenti e perfezionando le tecniche di produzione.

Definizioni

1. elaborare nuove **forme farmaceutiche** o modificare quelle note in funzione di un differente obiettivo da raggiungere
2. Allestire una formulazione a rilascio immediato o ritardato, migliorare l' assorbimento e selezionare il sito di rilascio del **principio attivo**
3. dedicarsi alla produzione trasferendo le preparazioni dalla fase di laboratorio alla scala industriale, mettendo a punto nuovi procedimenti e perfezionando le tecniche di produzione.

medicinale

ogni sostanza o associazione di sostanze
presentata come avente proprietà **curative o profilattiche** delle
malattie umane,
che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo
scopo di **ripristinare, correggere o modificare funzioni
fisiologiche** esercitando un'azione farmacologica, immunologica o
metabolica
ovvero di stabilire una **diagnosi medica**.

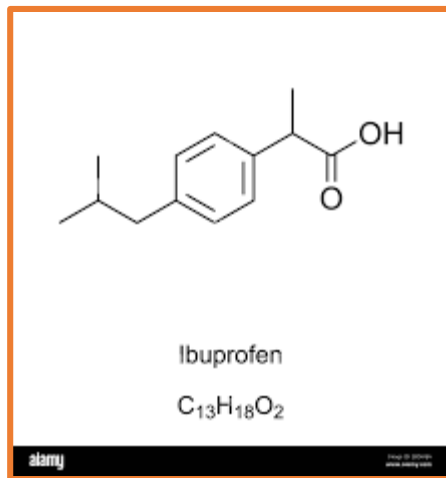
medicinale

La **SOSTANZA ATTIVA (principio attivo)** è il componente destinato a conferire attività farmacologica o altro effetto diretto di diagnosi, trattamento o prevenzione di malattie oppure ad agire farmacologicamente sulla struttura o sulle funzioni del corpo umano o animale.

Un **ECCIPIENTE** è qualunque componente, diverso dal/dai principio/i attivo/i presente in una preparazione medicinale o usato nella produzione della preparazione.
La funzione di un eccipiente è quella di contribuire alle caratteristiche del prodotto, come stabilità, profilo biofarmaceutico, aspetto e gradimento da parte del paziente e di facilitare l'allestimento della preparazione.

Veicolo → Nelle formulazioni liquide

Base → Nelle formulazioni semisolide



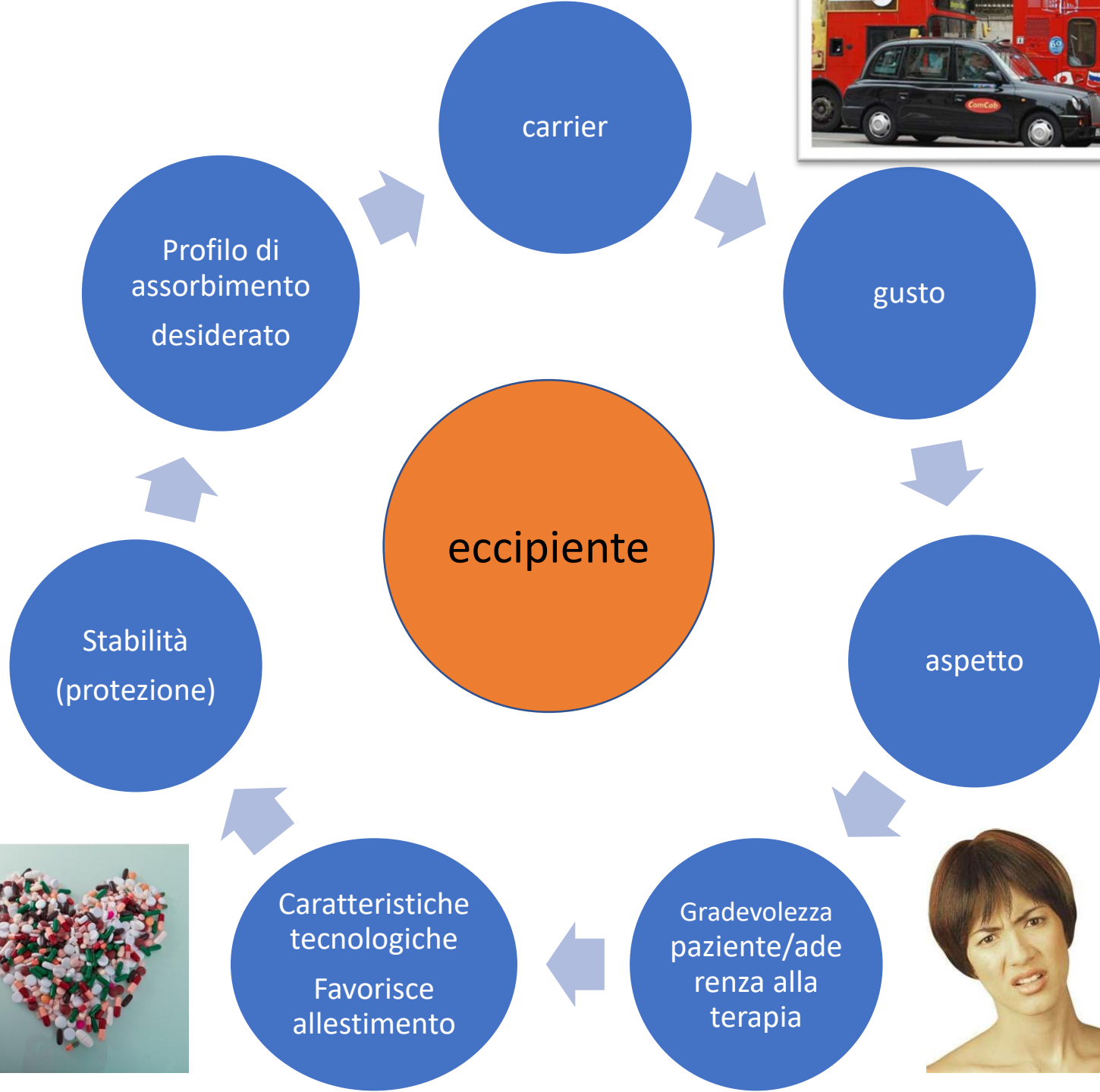
Il principio attivo è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, etc..



viene sottoposto a **trasformazioni** al fine di poter assumere caratteristiche che ne consentano la **somministrazione nell'uomo o nell'animale.**



La somministrazione del p.a. avviene mediante **forme farmaceutiche** fabbricate con l'impiego di sostanze ausiliarie, o eccipienti, in grado di favorirne la preparazione.



funzione di un eccipiente

è quella di operare come **vettore** del principio attivo e contribuire alle caratteristiche del prodotto:

- stabilità,
- profilo biofarmaceutico,
- proprietà organolettiche,
- gradimento da parte del paziente,
- facilitare l'allestimento della preparazione...

eccipiente

```
graph TD; A[eccipiente] --> B[INERTE]; B --> C[PRESENTE NELLA PREPARAZIONE]; B --> D[USATO NELLA PREPARAZIONE];
```

INERTE

PRESENTE
NELLA
PREPARAZIONE

USATO NELLA
PREPARAZIONE

Eccipienti sempre inerti?

Benché gli eccipienti siano farmacologicamente inerti, è comunque possibile che possano provocare **alcuni effetti negativi** sulle persone che assumono farmaci

Per questo **l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)**, ha redatto le *«Linee guida sugli eccipienti»* in cui è riportato ed aggiornato un elenco di eccipienti con le particolari attenzioni da riportare in etichetta e sul foglietto illustrativo.

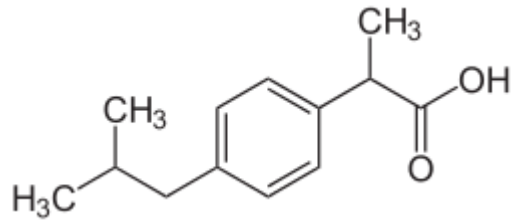
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_it.pdf

Eccipienti e Informazioni per il Foglio Illustrativo

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
Aprotinina		Topica	Zero	Può causare ipersensibilità o gravi reazioni allergiche.	La via topica in questo caso si riferisce ai siti attraverso i quali è possibile l'accesso alla circolazione sanguigna (ad. es. ferite, cavità del corpo etc.).
Olio di arachidi raffinato		Tutte	Zero	<Medicinale> contiene olio di arachidi. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.	L'olio di arachidi raffinato può contenere proteine dell'arachide. La monografia della Farmacopea Europea non prevede un saggio per le proteine residue. RCP: controindicazione.
Aspartame (E 951)	09/10/2017	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.
Coloranti azoici Per esempio: Tartrazina (E 102) Giallo tramonto FCF (E 110) Azorubina, carmoisina (E 122) Amaranto (E 123) Ponceau 4R, Rosso cocciniglia A (E 124) Nero Brillante BN, Nero PN (E 151)		Orale	Zero	Può causare reazioni allergiche.	
Balsamo del Perù		Topica	Zero	Può causare reazioni sulla pelle.	
Benzalconio cloruro	09/10/2017	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di benzalconio cloruro per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	

Compito del TECNOLOGO FARMACEUTICO

è dunque quello di progettare e realizzare forme farmaceutiche (medicinali) che siano somministrabili al paziente e che possiedano ben specifiche caratteristiche



+ eccipienti



Principio attivo

Forma farmaceutica

cioè trovare per ciascun principio attivo la formulazione più adatta al trattamento di una data patologia garantendo

QUALITA', EFFICACIA E SICUREZZA

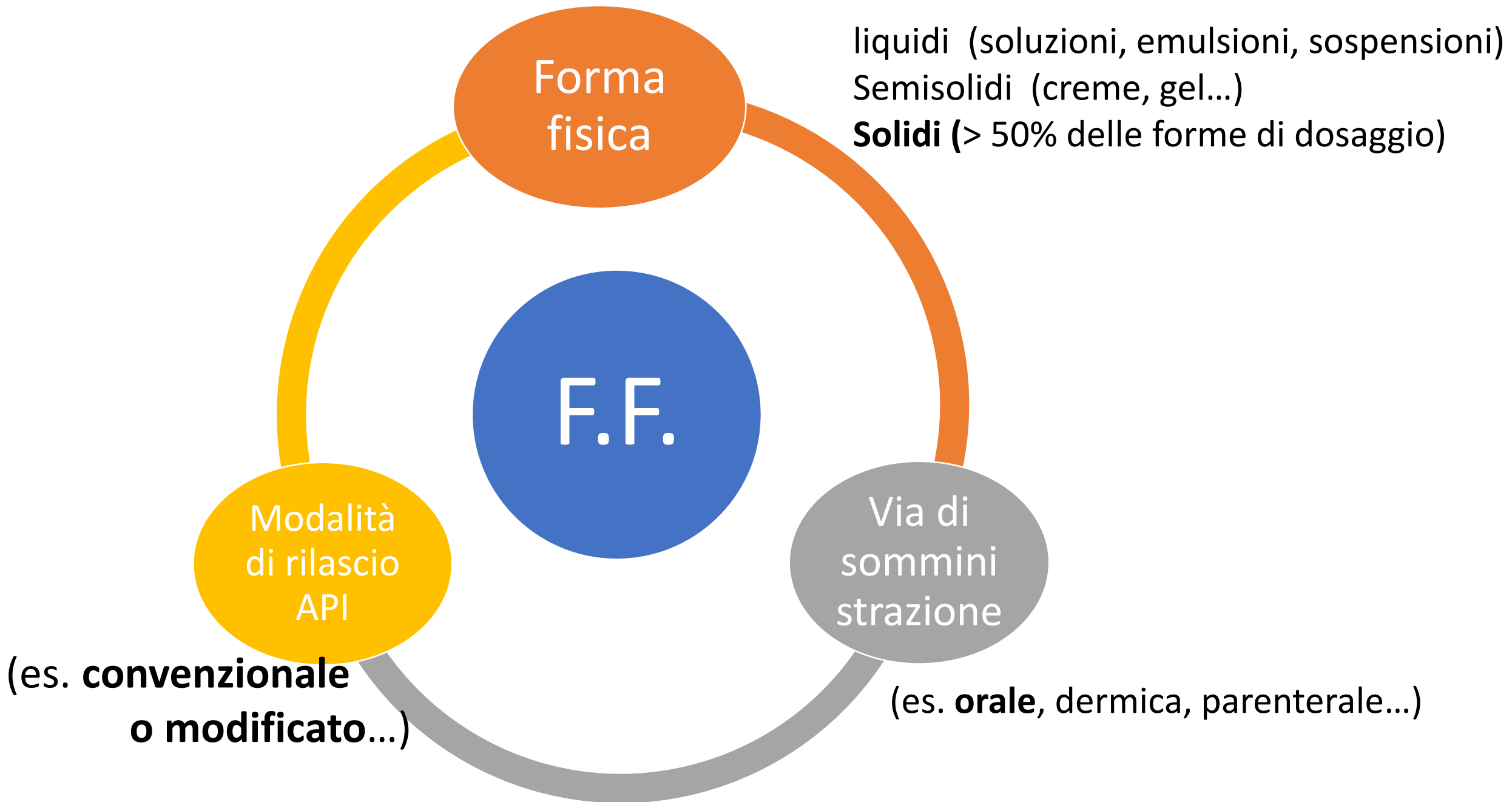
Spettano al Tecnologo Farmaceutico anche i controlli sui medicinali prodotti

FORMA FARMACEUTICA

- La **forma farmaceutica** è la presentazione del farmaco conseguente a una trasformazione che lo renda idoneo a un certo tipo di somministrazione:



- Per essere veicolato, il farmaco deve essere trattato in modo adeguato al tipo di assunzione e per questo scopo **trasformato in forme idonee**, per esempio in capsule, compresse, granulati, soluzioni, sospensioni, schiume e supposte.



DOMANDE:

quali sono i vantaggi:
delle F.F. SOLIDE?

E gli svantaggi (per es.
compressa)?



FORMA SOLIDA:

La più rappresentata è la **forma solida**;

I principali vantaggi delle forme solide sono rappresentati:

- da un facile impiego,
- da un dosaggio preciso,
- da una buona conservabilità del prodotto
- una forma elegante.

RILASCIO DEL PRINCIPIO ATTIVO

- Per **forme farmaceutiche a rilascio convenzionale** si intendono quelle preparazioni in cui il rilascio delle sostanze attive veicolate *non è stato deliberatamente modificato* per mezzo di un progetto particolare di formulazione e/o da metodo di preparazione.

Nel caso di una forma farmaceutica solida, il profilo di dissoluzione del principio attivo *dipende essenzialmente dalle sue proprietà intrinseche.*

RILASCIO DEL PRINCIPIO ATTIVO

- Con il termine di **forme farmaceutiche a rilascio modificato** si intendono quelle preparazioni in cui parametri di **velocità e/o sito di rilascio** del principio attivo sono differenti da quelli di una forma farmaceutica convenzionale somministrata per la medesima via.
- **attraverso formulazioni speciali e/o con particolari metodi di preparazione**
- Queste forme di dosaggio a rilascio modificato includono le forme di dosaggio a rilascio accelerato, prolungato, ritardato , ripetuto (o pulsante).

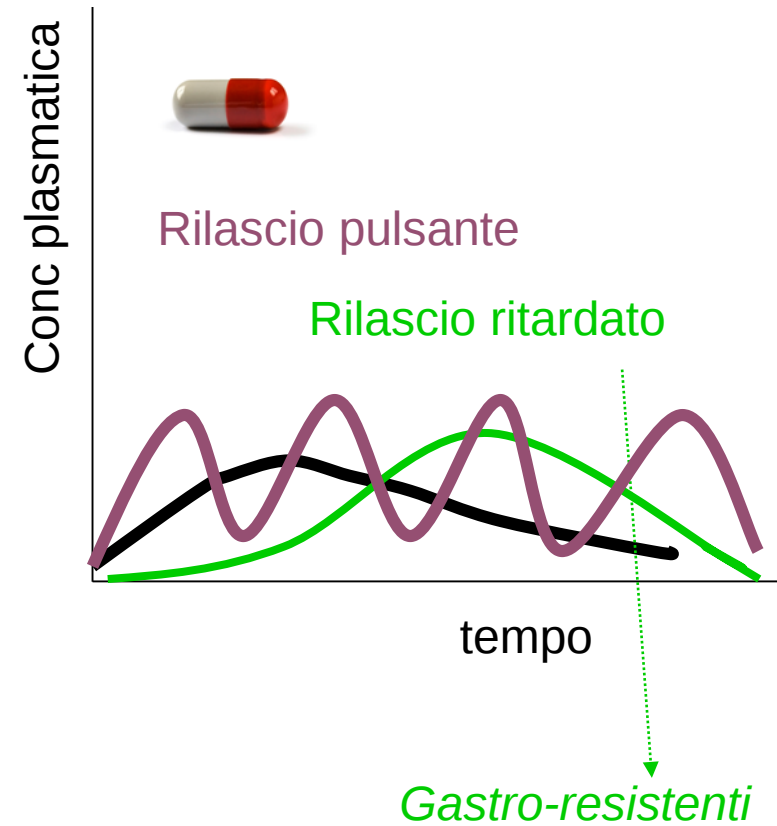
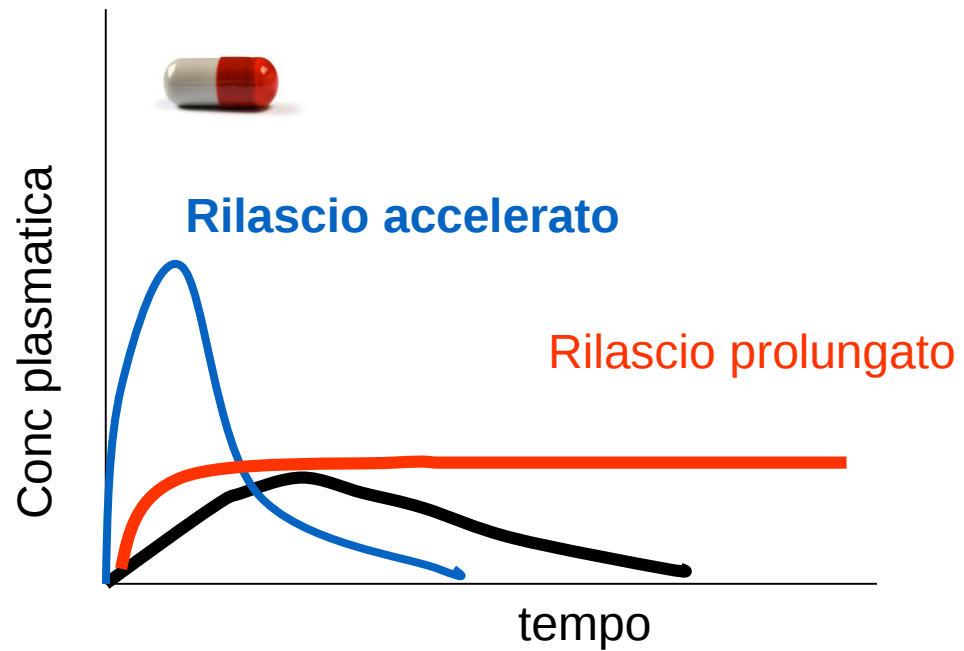
Rilascio convenzionale



Rilascio modificato



Esempi di rilascio modificato

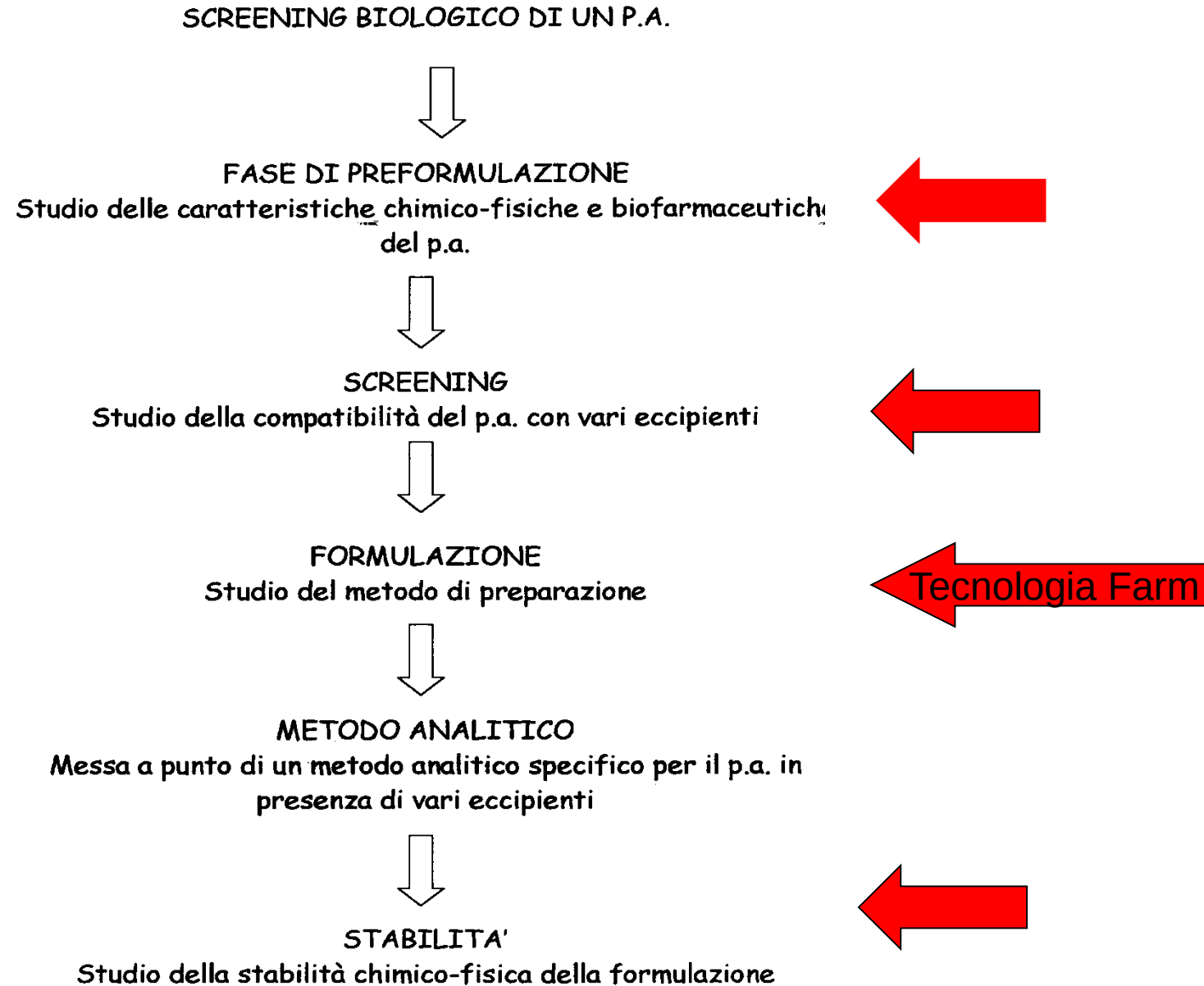


Fasi di studio per la realizzazione di un medicinale

Dal laboratorio al paziente

Fase	Gruppo in studio	Scopo	Lunghezza
Studi preclinici			
	Ambienti di laboratorio (come colture cellulari e animali)	Stabilire le caratteristiche chimiche e fisiche del farmaco e valutarne la sicurezza e gli effetti in organismi viventi	2-6,5 anni
Studi clinici			
Fase 1	20-80 volontari sani	Stabilire la sicurezza e i livelli nel sangue di base raggiunti con dosi di farmaco diverse	1,5 anni
Fase 2	Fino a 100 soggetti che sono affetti o potrebbero sviluppare la patologia in studio	Stabilire l'efficacia e il range di dosaggio del farmaco e identificare gli effetti collaterali	2 anni
Fase 3	300-30.000 soggetti affetti dalla patologia in studio	Confermare il regime posologico più efficace per ottenere ulteriori informazioni sull'efficacia e sugli effetti collaterali del farmaco non rilevati nell'ambito delle fasi 1 e 2, e confrontare il farmaco con farmaci esistenti, con placebo o entrambi	3,5 anni
Valutazione della FDA			
	Valutazione del governo federale di tutte le informazioni relative agli studi preclinici e agli studi clinici	Stabilire se il farmaco abbia dimostrato di essere efficace e sicuro	0,5-1 anno
Fase 4 (sorveglianza post-commercializzazione)			
	Tutti i soggetti trattati con il farmaco, in particolare sottogruppi come donne gravide, bambini e anziani	Rilevare eventuali problemi che non si erano verificati nelle fasi 1, 2 o 3, come disturbi a esordio tardivo o raro	Continuo

FASI DI STUDIO NELLA REALIZZAZIONE DI UNA F.F.



PREFORMULAZIONE

- La preformulazione è lo stadio del processo di sviluppo di un farmaco durante il quale vengono determinate le

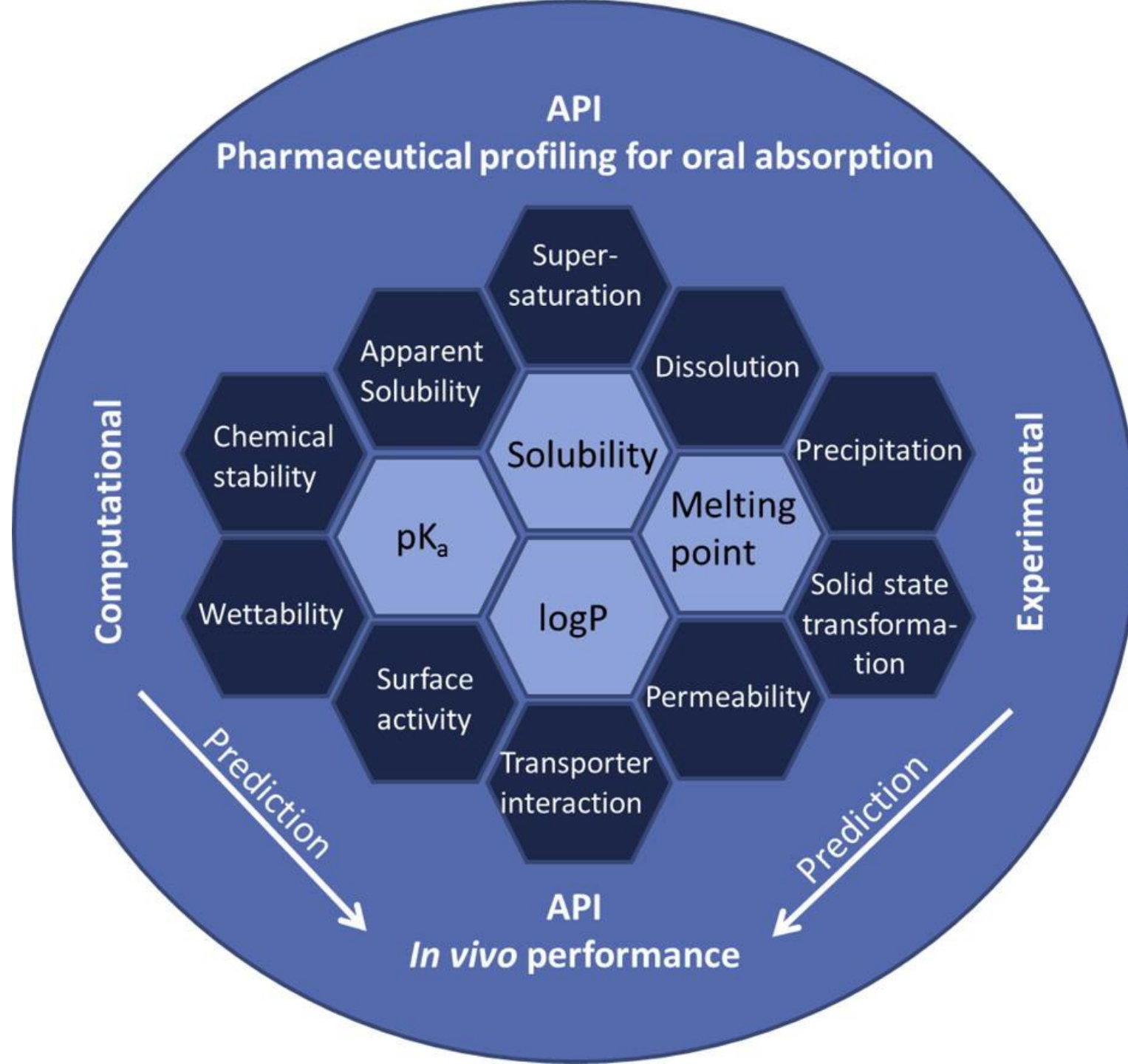
proprietà chimico-fisiche e biofarmaceutiche

che possono influenzare la disponibilità biologica (e quindi l'efficacia e la tossicità) del principio attivo.



Perché serve la preformulazione?

Conoscere queste proprietà è
fondamentale ai fini della messa a
punto di una forma farmaceutica
efficace,
sicura
e stabile.



Programma di caratterizzazione

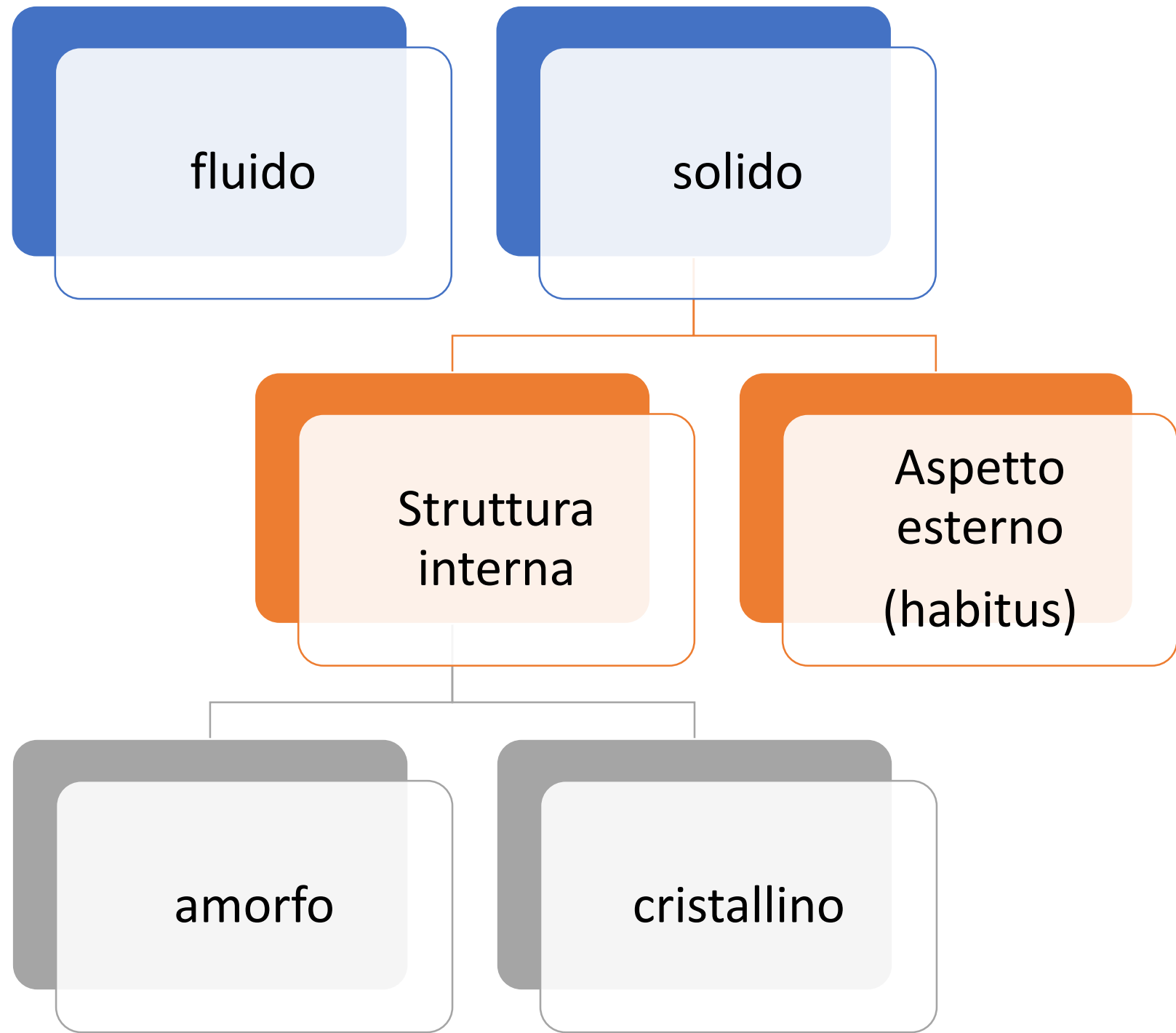
I principali parametri fisico-chimici e fisico-meccanici da determinare sono:

- Struttura cristallina (es. Diffrattometria ai raggi X)
- forma e dimensioni delle particelle (es. microscopia)
- polimorfi, idrati, solvati (Punto di fusione e calorimetria differenziale a scansione - DSC)
- Metodiche analitiche (tlc, HPLC, UV)
- Solubilità
 - in acqua, effetto del pH
 - misura del pKa
 - formazione di sali
 - utilizzo di solventi (veicoli o solventi per estrazione)
 - coefficiente di partizione (lipofilicità)
- Stabilità allo stato solido ed in soluzione (stabilità termica, in soluzione, idrolisi, ossidazione, fotolisi)
- Dissoluzione
- Proprietà di scorrimento del solido
- Proprietà di compressione del solido
- Compatibilità con gli eccipienti
- Indagini preliminari in vivo sull'animale riguardanti l'assorbimento, il metabolismo, il legame alle proteine, la distribuzione e l'eliminazione del principio attivo nel formulato in sviluppo.

Programma di caratterizzazione

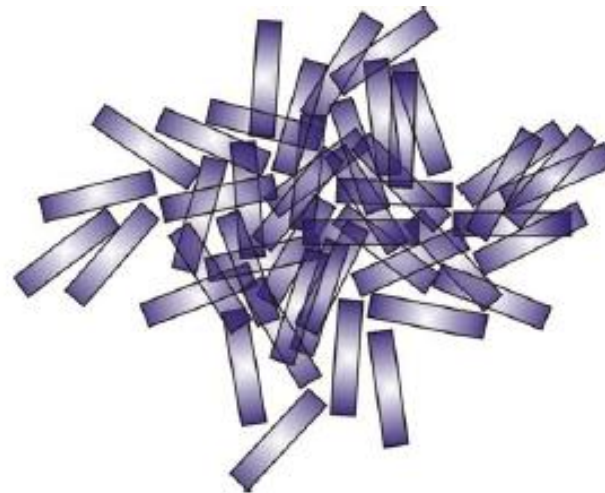
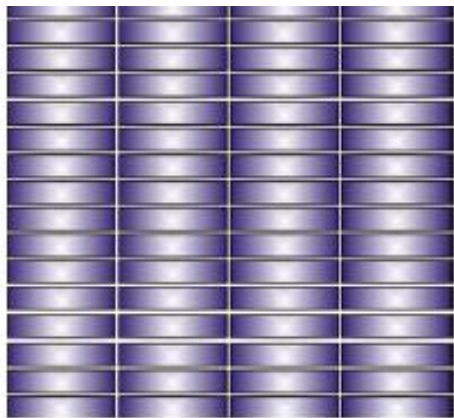
I principali parametri fisico-chimici e fisico-meccanici da determinare sono:

- **Struttura cristallina** (es. Diffrattometria ai raggi X)
- **forma e dimensioni delle particelle** (es. microscopia)
- **polimorfi, idrati, solvati** (Punto di fusione e calorimetria differenziale a scansione - DSC)
- Metodiche analitiche (tlc, HPLC, UV)
- Solubilità
 - in acqua, effetto del pH
 - misura del pKa
 - formazione di sali
 - utilizzo di solventi (veicoli o solventi per estrazione)
 - coefficiente di partizione (lipofilicità)
- Stabilità allo stato solido ed in soluzione (stabilità termica, in soluzione, idrolisi, ossidazione, fotolisi)
- Dissoluzione
- Proprietà di scorrimento del solido
- Proprietà di compressione del solido
- Compatibilità con gli eccipienti
- Indagini preliminari in vivo sull'animale riguardanti l'assorbimento, il metabolismo, il legame alle proteine, la distribuzione e l'eliminazione del principio attivo nel formulato in sviluppo.

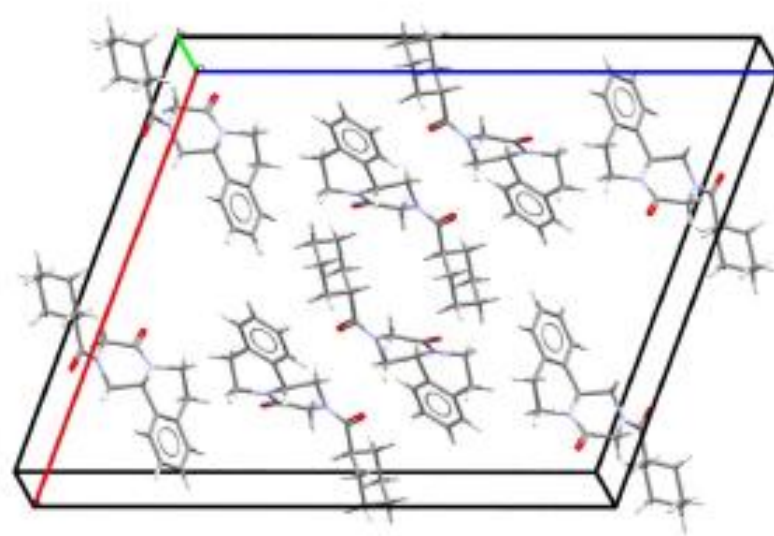


Stato cristallino e stato amorfo

- Solido con molecole/atomi/ioni che assumono posizioni regolari ed ordinate
 - Ripetizione nelle tre dimensioni della cella elementare (reticolo cristallino)
 - ordine a lungo raggio
- Solido con elevato disordine nella disposizione delle molecole/atomi/ioni
 - non c'è ordine a lungo raggio nelle posizioni degli atomi o delle molecole o ioni che lo costituiscono
 - Assenza della cella elementare
 - Stato energetico alto
 - Ordine a corto raggio



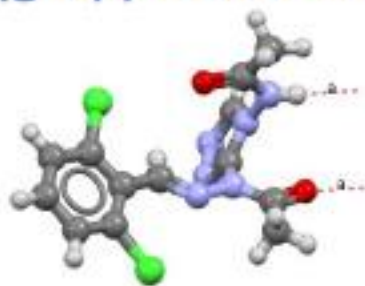
La gran parte degli API (active pharmaceutical ingredients) **sono in forma cristallina** perché sono di qualità superiore e hanno maggiore stabilità fisica rispetto al corrispondente amorfo.



Es. API in forma cristallina

Stato cristallino

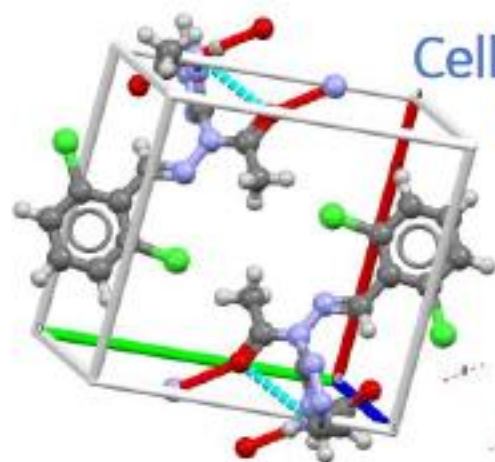
Molecola
(gruppi funzionali)



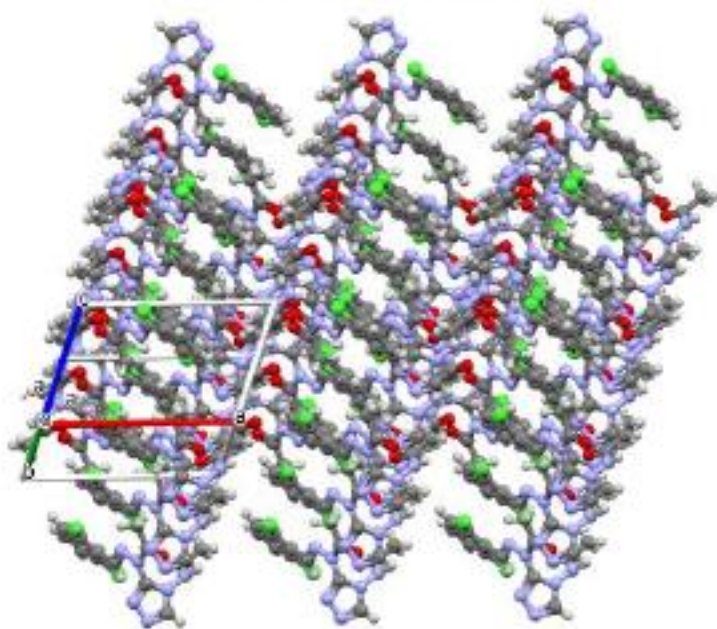
Interazioni intra e intermolecolari (legami H)



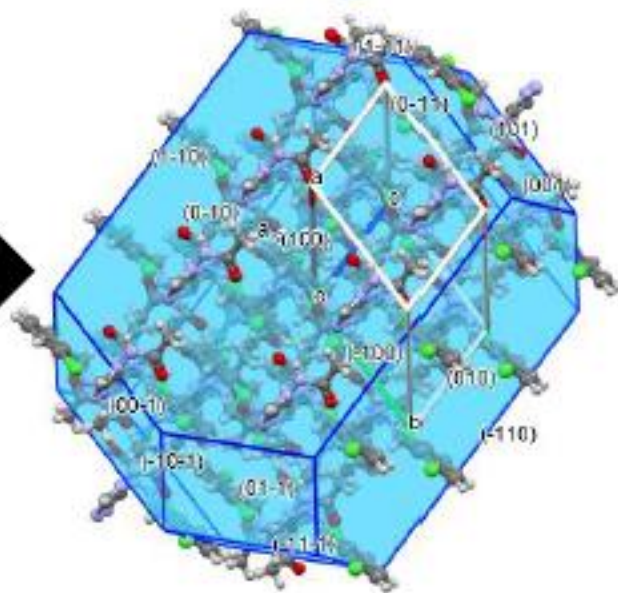
Cella elementare
cristallina



Packing cristallografico



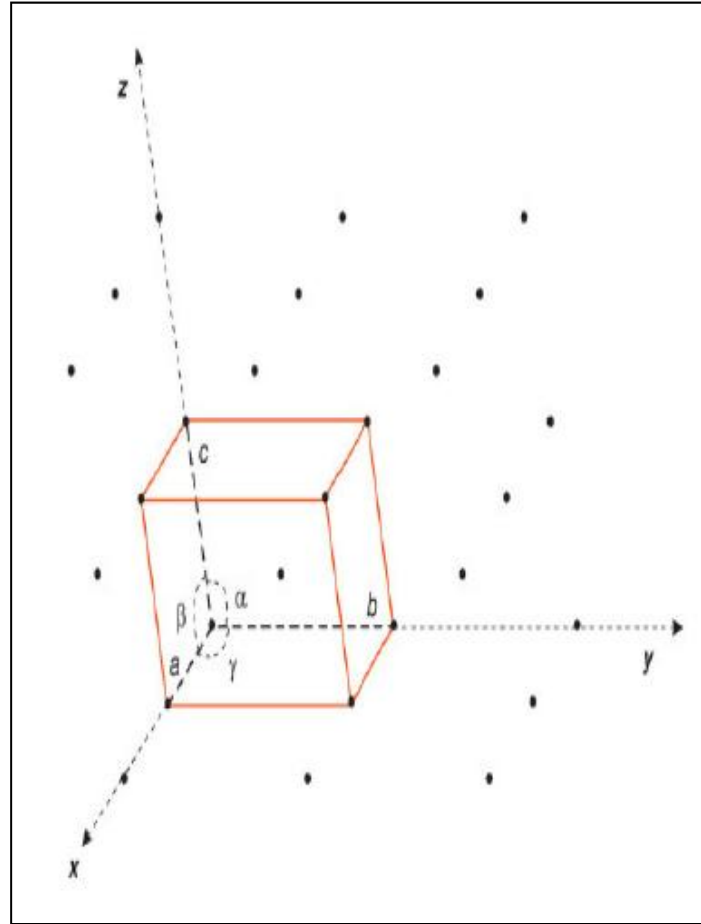
Morfologia



Solido cristallino

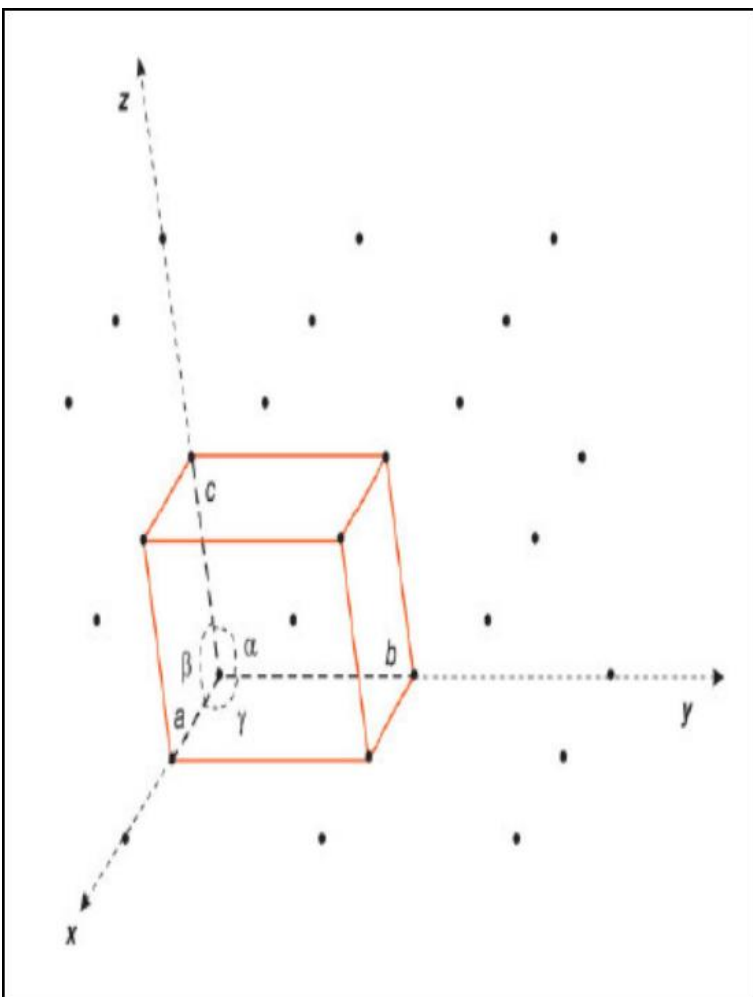


CELLA CRISTALLINA



Caratteristica dei SOLIDI cristallini è la **CELLA ELEMENTARE**, vale a dire **l'unità strutturale minima** che si ripete nelle tre dimensioni dello spazio

https://s.deascuola.it/minisiti/genesis/reticoli_cristallini/



La **cella elementare** è l'unità più piccola del reticolo che, ripetuta nelle tre dimensioni dello spazio genera l'intero cristallo.

Le celle elementari si distinguono in base alle costanti cristallografiche:

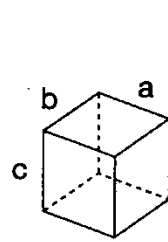
- La lunghezza degli spigoli (**a, b, c**)
- e gli angoli tra loro **α , β e γ**

La cella elementare è l'unità più piccola di una sostanza che possiede ancora le **proprietà caratteristiche** della sostanza stessa.

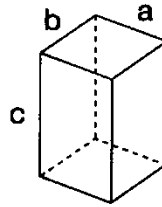
Reticolo cristallino

deriva dalla **traslazione nelle tre direzioni dello spazio della cella elementare**, l'unità strutturale di base dell'intero edificio rappresentata dal **parallelepipedo definito dai tre vettori a , b , c e dai tre angoli α , β , γ** .

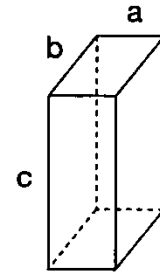
Sono conosciute **sette celle elementari** primitive dei rispettivi sistemi cristallini:



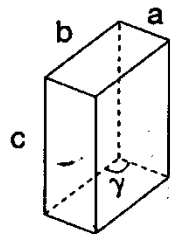
Cubico
 $a=b=c$
 $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$



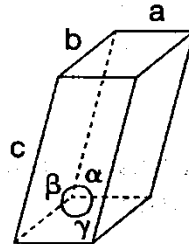
Tetragonale
 $a=b \neq c$
 $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$



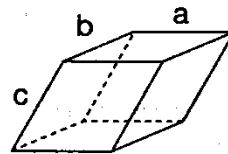
Rombico
 $a \neq b \neq c$
 $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$



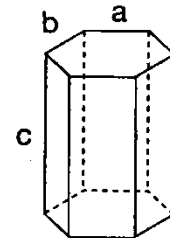
Monoclino
 $a \neq b \neq c$
 $\alpha=\beta=90^\circ$
 $\gamma \neq 90^\circ$



Triclino
 $a \neq b \neq c$
 $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$



Trigonale
 $a=b=c$
 $\alpha=\beta=\gamma \neq 90^\circ$



Esagonale
 $a=b \neq c$
 $\alpha=\beta=90^\circ$
 $\gamma=120^\circ$

Tipi di celle elementari

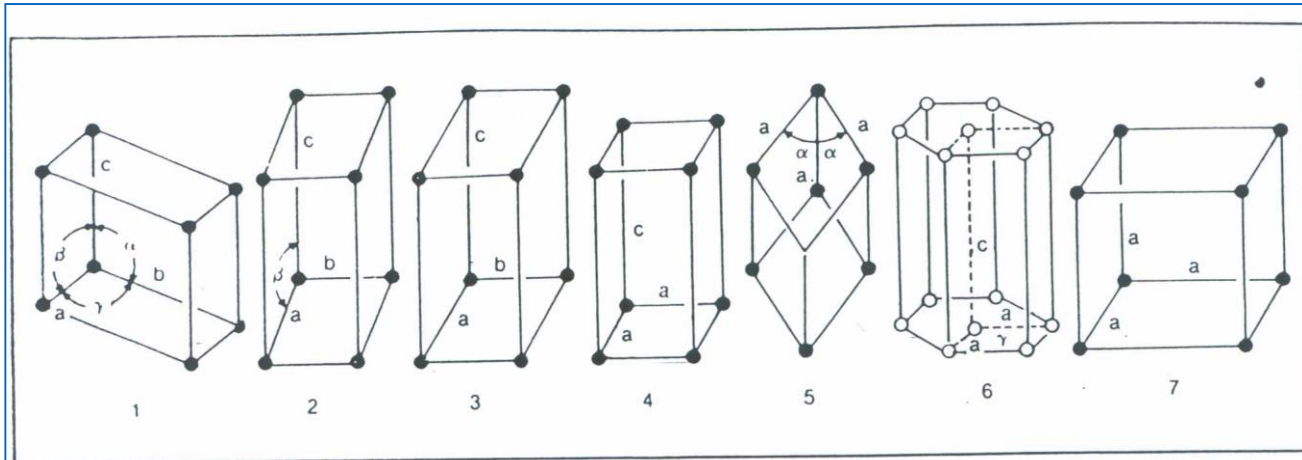


Fig. 2 - Celle elementari primitive. 1: triclina ($a_0 \neq b_0 \neq c_0$; $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$); 2: monoclina ($a_0 \neq b_0 \neq c_0$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta \neq 90^\circ$); 3: rombica ($a_0 \neq b_0 \neq c_0$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$); 4: tetragonale ($a_0 = b_0 \neq c_0$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$); 5: romboedrica trigonale ($a_0 = b_0 = c_0$; $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$); 6: esagonale ($a_0 = b_0 \neq c_0$; $\alpha = \beta = 90^\circ$; $\gamma = 120^\circ$); 7: cubica ($a_0 = b_0 = c_0$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$). Le prime tre sono le più comuni tra i composti farmaceutici.

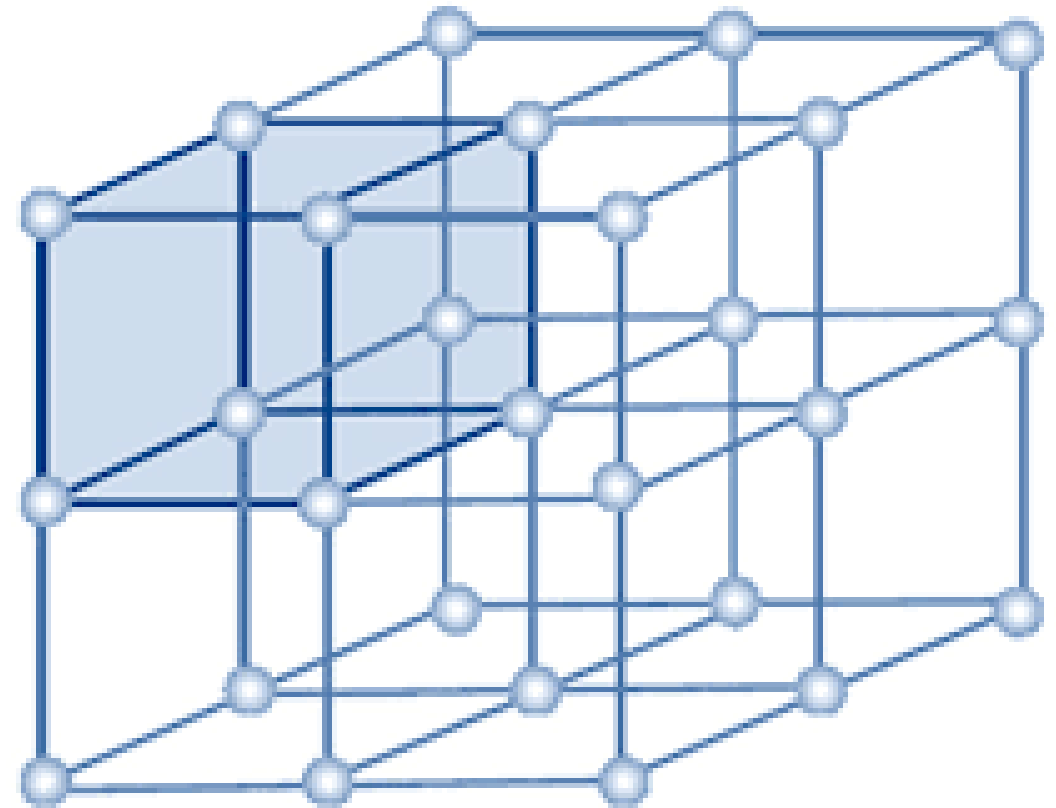
TABELLA I. SISTEMI CRISTALLINI

Triclino	$a:b:c$; $\alpha \neq \beta \neq \gamma = 90^\circ$	} gruppo trimetrico
Monoclino	$a:b:c$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta \neq 90^\circ$	
Rombico	$a:b:c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	
Tetragonale	$a:a:c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	} gruppo dimetrico
Trigonale	$a:a:c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$	
Esagonale	$a:a:c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$	
Cubico	$a:a:a$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	gruppo monometrico

I più comuni per quanto riguarda i farmaci sono:

- Triclina
- Monoclina
- Ortorombica

Un reticolo cristallino è costituito dalla ripetizione regolare lungo le tre direzioni della cella elementare



Rappresentazione di una cella in un reticolo

14 reticoli di Bravais

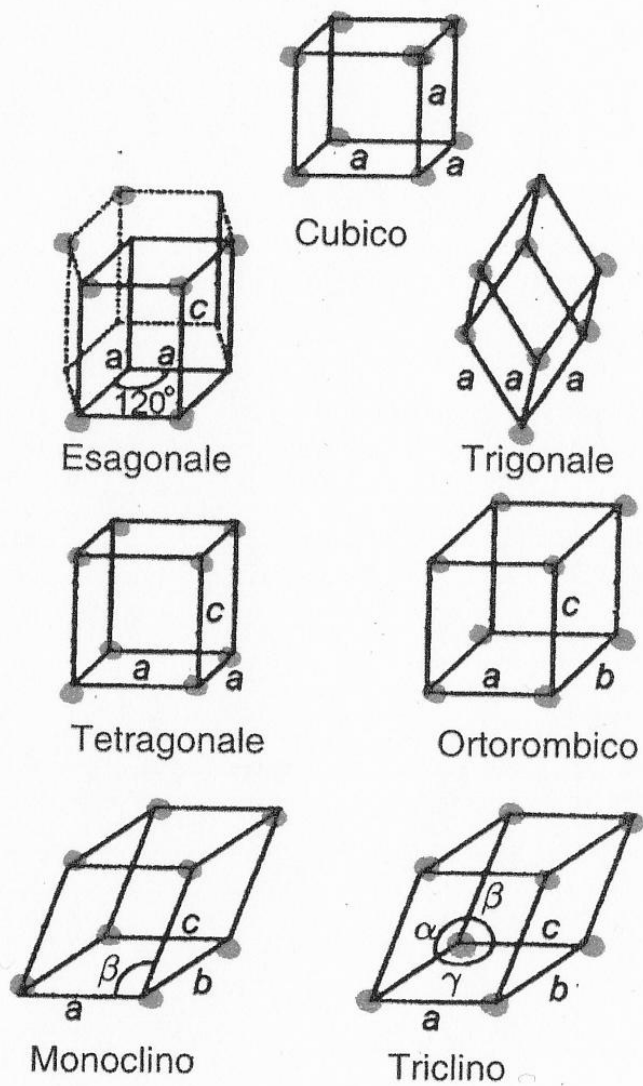
Pur nella varietà dei reticoli possibili, questi sono tutti riconducibili a 7 forme della cella elementare, cui corrispondono 7 sistemi cristallini.

Bravais dimostrò che a queste sette **ne andavano aggiunte altre 7**, differenti non per geometria ma **per il numero di particelle contenute nella cella**.

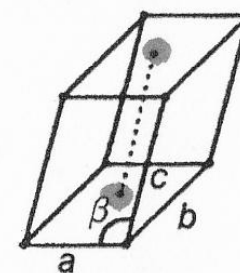
Queste 14 celle, reticoli di Bravais, permettono di spiegare le strutture dei cristalli, dalle più semplici fino a quelle più complesse.

Sono possibili 14 reticoli di Bravais

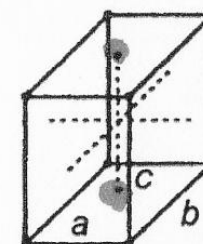
- Celle unitarie di base che hanno atomi o mlc o ioni **agli angoli**
- Celle unitarie con gli atomi o mlc o ioni al centro delle **facce superiori e inferiori** (a lati centrati)
- Celle unitarie con gli atomi o mlc o ioni al centro delle **facce** (a facce centrate)
- Celle unitarie con un singolo atomo o mlc o ione al **centro del cristallo** (corpo centrato)



Lato-centrato

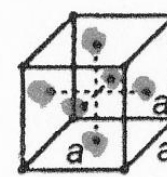


Monoclinio

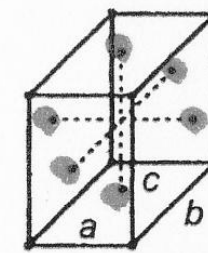


Ortorombico

Faccia-centrata

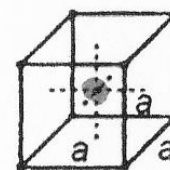


Cubico

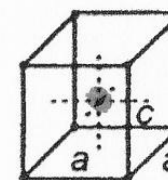


Ortorombico

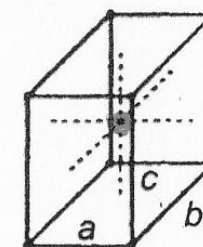
Corpo-centrato



Cubico



Tetragonale



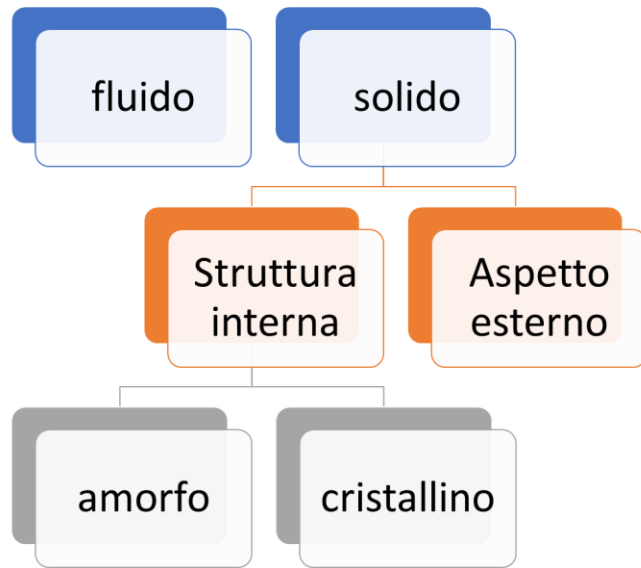
Ortorombico

Atomi o ioni o mlc agli angoli

Solido Cristallino

Proprietà fisiche dei solidi come ad es. :

- durezza,
 - rigidità,
 - punto di fusione ad un determinato valore di temperatura,
- dipendono da quest'organizzazione interna.



HABITUS CRISTALLINO

Rappresenta la morfologia del cristallo, la sua geometria o forma esterna

Habitus e reticolo cristallino

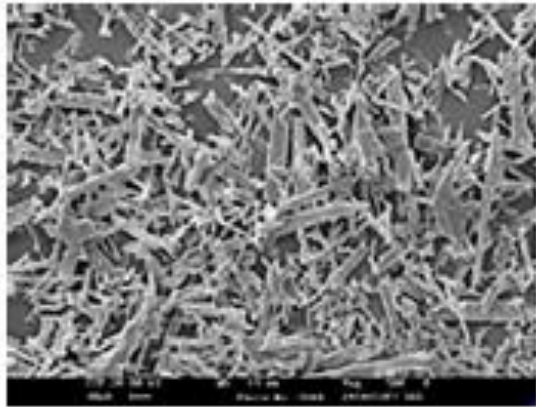
- Habitus



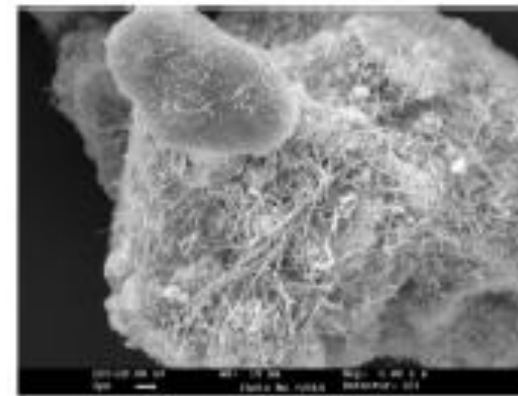
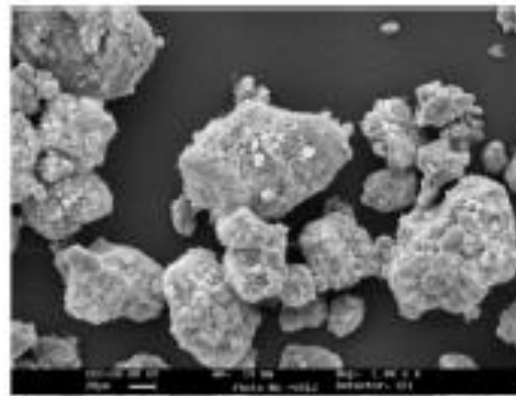
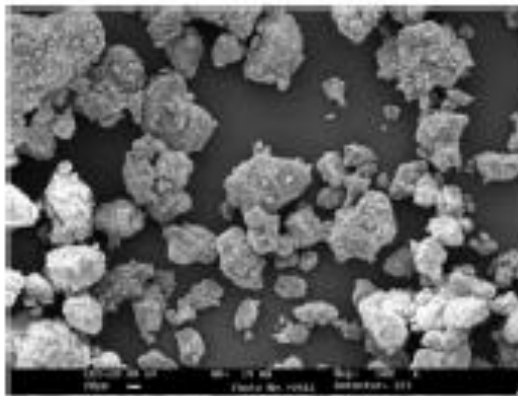
reticolo cristallino



Esempi di Habitus diversi



aciculare

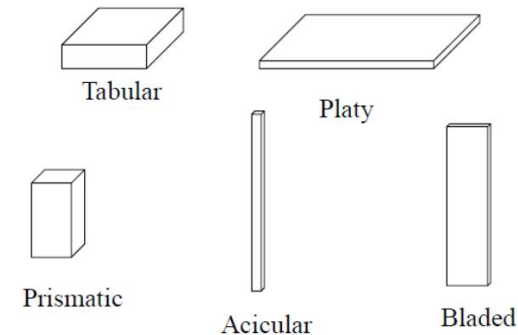


Agglomerati di fini whiskers (=barba sottile)

Habitus cristallino: la forma del cristallo

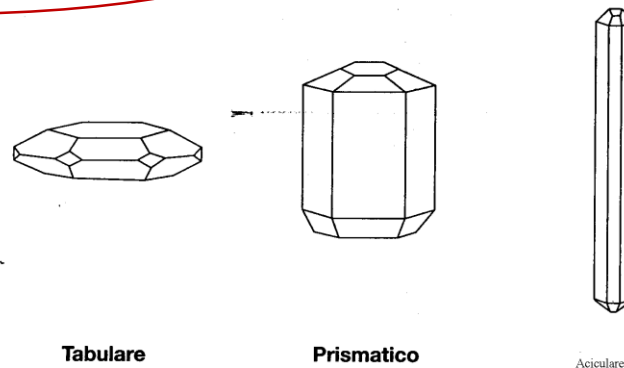
L'abito definisce la forma del cristallo in termini piuttosto generali e comprende i tipi, come:

- aciculare (aghiforme),
- prismatico,
- piramidale,
- tabulare
- Lamellare

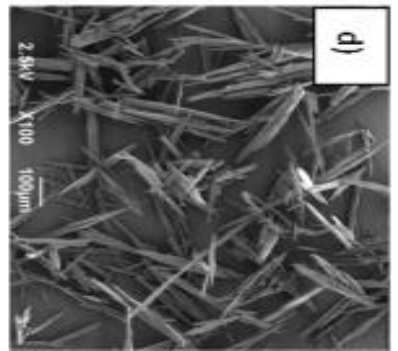
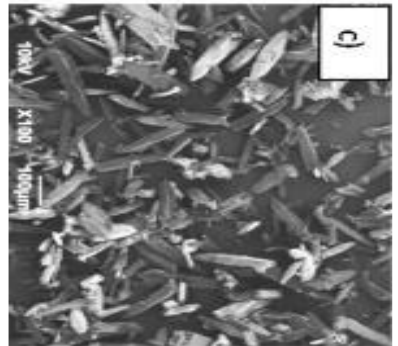
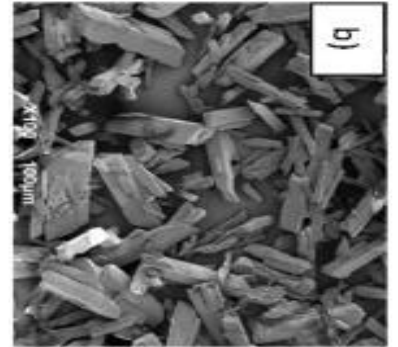
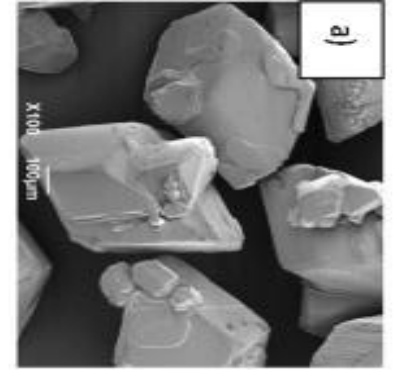


I cristalli di una determinata sostanza, pur derivando dalla stessa cella elementare, possono variare:

- nelle dimensioni,
- nello sviluppo relativo di alcune facce
- nel numero e tipo di facce (cioè forme) presenti,
- essi possono avere differenti *abiti* cristallini.



- Per es. lo stesso cristallo appartenente al sistema esagonale può avere un habitus **tabulare**, **prismatico** o **aciculare**



Diversi habitus si possono ottenere:

per es. variando solvente, temperatura o velocità di evaporazione del solvente

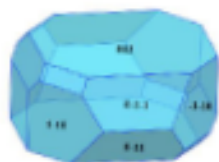
perché variano le velocità di accrescimento delle varie facce

Per es. l'**acido acetilsalicilico** è presente
nei prodotti commerciali in **cristalli prismatici**
allungati e spessi,
ma
se ricristallizzato da acqua: lamelle sottilissime
se ricristallizzato da diossano: aghi sottili

I preparati hanno la stessa struttura interna (**stessa cella**) ma
presentano **differenze**:
nella velocità di dissoluzione (maggiore per le lamelle e minore per i
cristalli prismatici spessi),
nelle caratteristiche di compattazione
nella biodisponibilità.

QUINDI L'HABITUS PUO' CONDIZIONARE LE PROPRIETA' DEL PRODOTTO!!!!

Habitus e caratteristiche geometriche

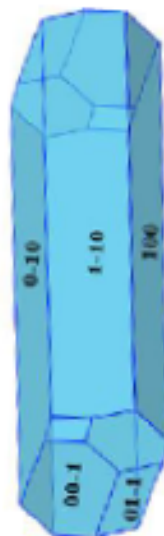


SFERA

Raggio $20\text{ }\mu\text{m}$

Volume $33515\text{ }\mu\text{m}^3$

Area superficiale $5027\text{ }\mu\text{m}^2$

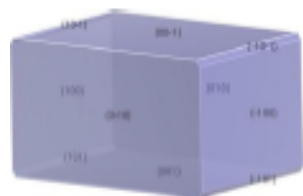


ago

Lunghezza $335\text{ }\mu\text{m}$, larghezza e spessore $10\text{ }\mu\text{m}$

Volume $33500\text{ }\mu\text{m}^3$

Area superficiale $13600\text{ }\mu\text{m}^2$



cubo

Lunghezza, larghezza e spessore $32,2\text{ }\mu\text{m}$

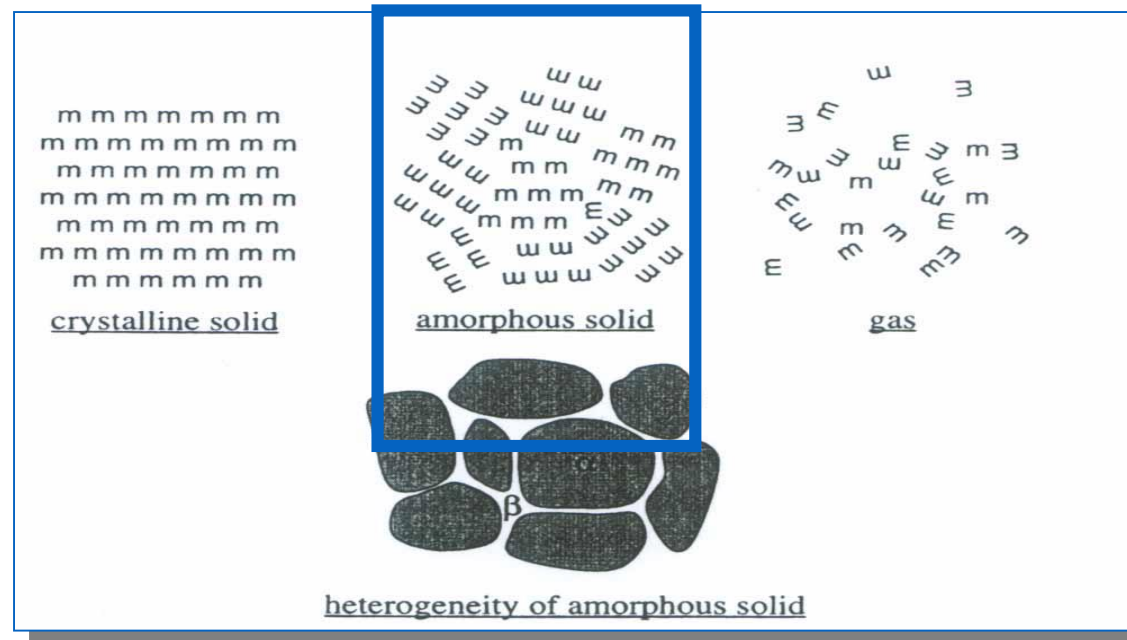
Volume $33386\text{ }\mu\text{m}^3$

Area superficiale $6221\text{ }\mu\text{m}^2$

Area superficiale relativa di una sfera, di un cubo e di un ago, partendo da volumi simili di materiale

Stato cristallino e stato amorfo

- Solido con molecole che assumono posizioni regolari ed ordinate
 - Ripetizione nelle tre dimensioni della cella elementare (reticolo cristallino)
 - Ordine a lungo raggio
- Solido con elevato disordine nella disposizione delle molecole/IONI/ATOMI
 - non c'è ordine a lungo raggio nelle posizioni degli atomi o delle molecole o ioni che lo costituiscono
 - Assenza della cella elementare
 - Stato energetico alto
 - Ordine a corto raggio

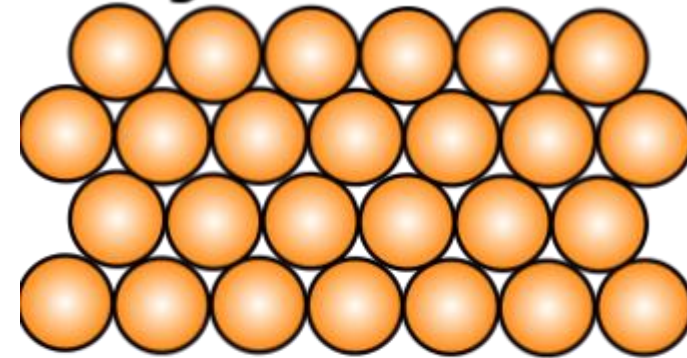


Amorfismo

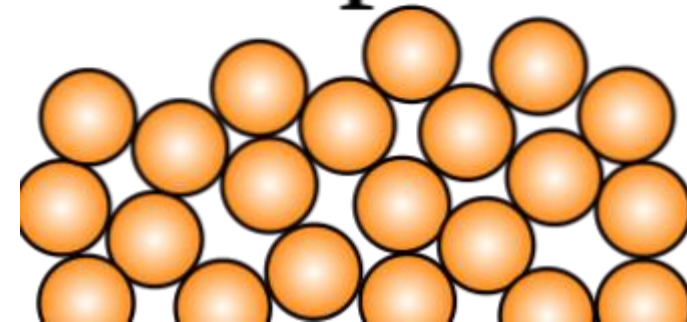
Una sostanza amorfa o non cristallina ha:

- l'aspetto, un certo grado di durezza e di rigidità proprie dei solidi
- ma **manca di quella disposizione interna geometricamente ordinata e regolare caratteristica dei cristalli.**
- Nell'amorfo la distribuzione delle unità costituenti è disordinata, non periodica e non riferibile né ad un modello geometrico **né ad alcuna simmetria.**

crystalline



amorphous



Queste caratteristiche rendono una sostanza amorfa priva di:

- **habitus cristallino**
- **punto di fusione**

Per riscaldamento, le sostanze amorfe a una certa temperatura rammolliscono ma non fondono!

Alcuni esempi di solidi amorfi di comune impiego

- Polimeri
- Vetro
- Piccole molecole (farmaci) se sottoposti a certi processi

Le sostanze in forma amorfa

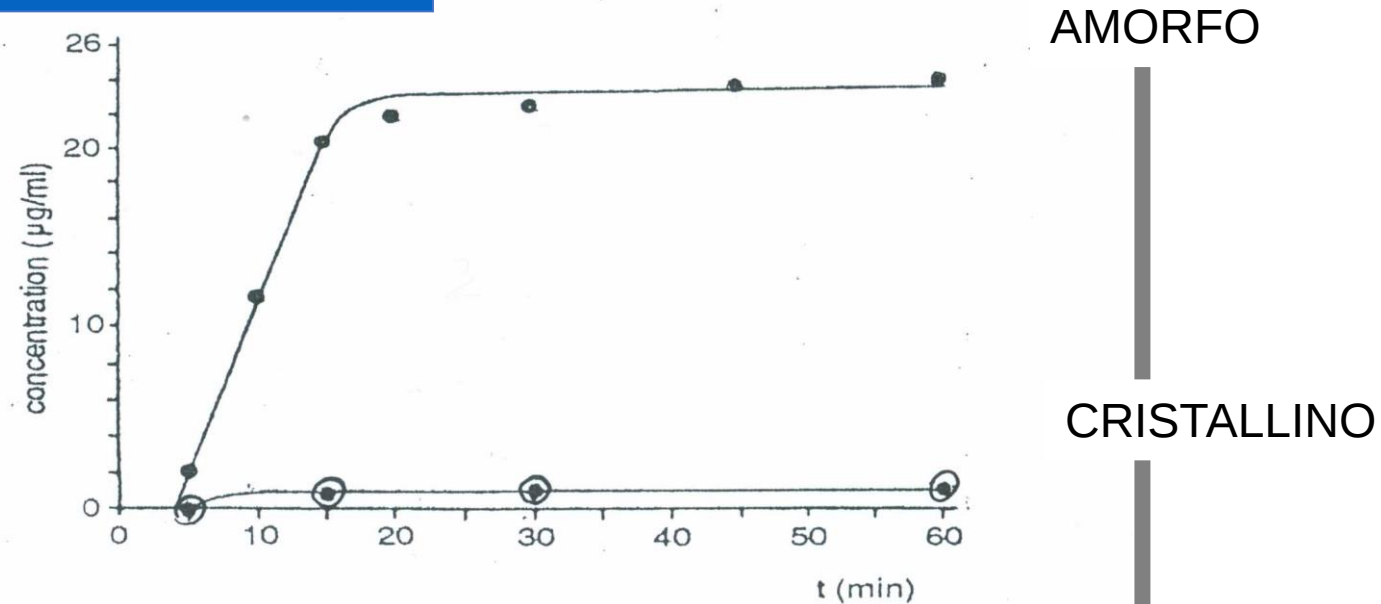
rispetto alle corrispondenti forme cristalline presentano caratteristiche peculiari legate al loro “disordine” interno:

- maggiore solubilità (apparente)/velocità di dissoluzione
- tendenza alla cristallizzazione (per loro natura sono instabili)
- maggiore reattività allo stato solido
- maggiore igroscopicità

solido AMORFO
meno stabile del cristallino...
più simile al liquido...
quindi..

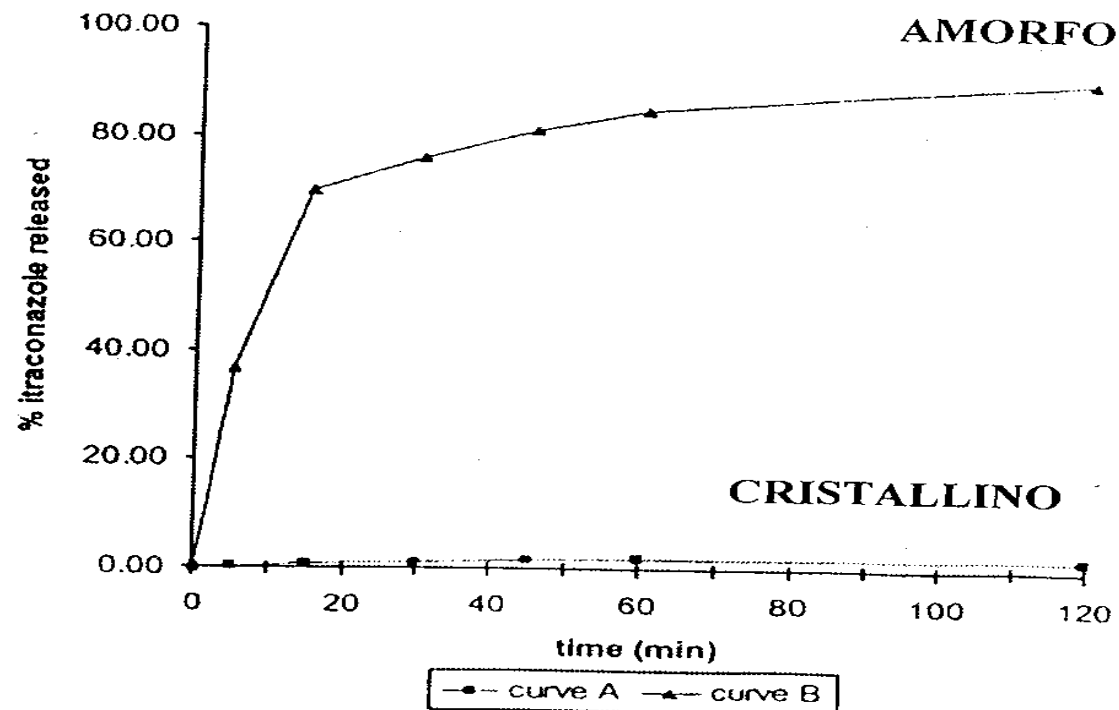
più rapida la sua dissoluzione!

Eritromicina estolato



Dissolution performance of erythromycin estolate
○: Crystalline form; ●: Amorphous form

Itraconazolo (p.a. poco solubile)



Solvatazione

Perché un solido si sciogla, occorre allontanare le molecole tra loro, rompendo tutte le interazioni attrattive che tengono insieme l'edificio cristallino.

Occorre quindi vincere le forze di attrazione tra le molecole, e per far questo bisogna fornire energia.

Questa energia deriva in parte dall'azione del solvente:

quando un solido si scioglie,

significa che le molecole del solvente sono in grado di rimpiazzare le interazioni attrattive soluto-soluto con interazioni soluto-solvente.

Questo processo si chiama solvatazione.

Fusione/solvatazione

Fuso e sciolto non sono la stessa cosa!!!!



Nota bene:

Le differenze nella solubilità e
velocità di dissoluzione di un p.a.
tra la sua forma solida amorfa e cristallina sono tanto
più evidenti tanto meno è solubile il p.a.!!!!

Esempi fatti:

Itraconazolo o Eritromicina estolato sono API poco solubili



Una caratteristica peculiare dello stato amorfo è:

L' INSTABILITA' TERMODINAMICA

Quindi: l'amorfo tenderà nel tempo a ritrasformarsi nel solido cristallino

(che è più stabile) corrispondente -se esiste-

(polimeri, vetro, sono «eccezioni»)

(anche sistemi ternari)

forma farmaceutica

efficace,
sicura
e stabile.



L'impiego di un API in forma amorfo è consentito a patto che esso sia stabile fino alla data di scadenza

Perciò è necessario l'impiego di sostanze stabilizzanti (1 o più eccipienti che stabilizzano lo stato amorfo): stabilizzando lo stato amorfo, anche l'alta solubilità del principio attivo viene mantenuta nel tempo.



Review

Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs

P. Kanaujia ^{a,*}, P. Poovizhi ^{a,b}, W.K. Ng ^{a,c}, R.B.H. Tan ^{a,b,*}^a Institute of Chemical and Engineering Sciences, 1, Pesek Road, Jurong Island, Singapore^b Department of Chemical and Biomolecular Engineering, National University of Singapore, Singapore^c Department of Pharmacy, National University of Singapore, Singapore

Table 5

Pharmaceutical products developed and marketed as solid dispersion.

Product (API)	Polymer	Method used	Company
Lacrisert® (ophthalmic insert)	HPMC	Melt extrusion	Merck
Gris-PEG® (griseofulvin)	PEG 6000	Crystalline dispersion	Pedimol Pharmaceutical Inc.
Norvir® (ritonavir)	PVP-VA	Meltex® (Amorphous dispersion)	* Abbvie
Kaletra® (ritonavir/lopinavir)	PVP-VA	Meltex® (amorphous dispersion)	Abbvie
Fenoglide® (LCP-fenofibrate)	PEG 6000 and Poloxamer 188	MeltDose® (solid dispersion)	Salix Inc.
Envarsus® (LCP-tacrolimus)	PEG 6000 and Poloxamer 188	MeltDose® (solid dispersion)	Veloxis Pharma.
Isoptin SR-E® (verapamil) alcohol resistant sustained release	HPC/HPMC	MeltDose® (solid dispersion)	Abbvie
Prograf® (tacrolimus capsules)	HPMC	Spray drying	Astellas Pharma
Sporonox® (itraconazole capsule)	HPMC and sugars	Fluidized bed drying	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Cesamet® (nabilone)	PVP	Solvent evaporation	Eli Lilly
Certican® (everolimus)	HPMC	Solvent evaporation	Novartis
Intelenza® (etravirine)	HPMC	Melt extrusion	Johnson & Johnson
Nivadil® (nivadipine)	HPC/HPMC	Solvent evaporation	Astellas Pharma

*Brevetti che prevedono impiego di API in forma amorfa e che sono usati in F.F. in commercio



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Unraveling the complexity of amorphous solid as direct ingredient for conventional oral solid dosage form: The story of Elagolix Sodium

Raimundo Ho^{a,*}, Richard S. Hong^a, Joseph Kalkowski^a, Kevin C. Spence^b, Albert W. Kruger^b, Jayanthi Jayanth^c, Nandkishor K. Nere^a, Samrat Mukherjee^b, Ahmad Y. Sheikh^a, Shailendra V. Bordawekar^a

^a Small Molecule CMC Development, AbbVie Inc., 1 N Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

^b Operations Product Development Science & Technology, AbbVie Inc., 1 N Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

^c CMC Strategy & Portfolio Leadership, AbbVie Inc., 1 N Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

ABSTRACT

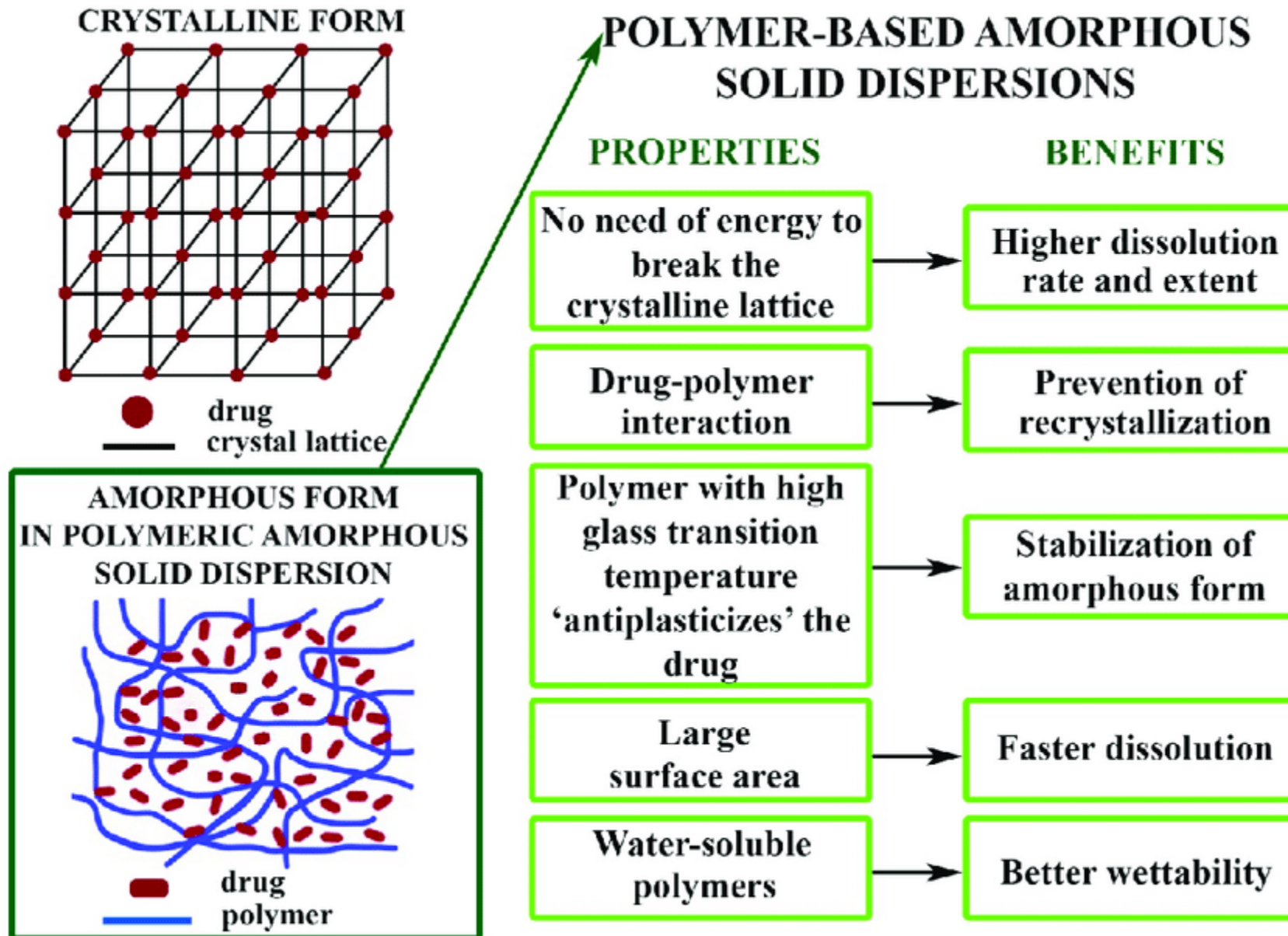
Conventional solid oral dosage form development is not typically challenged by reliance on an amorphous drug

Elagolix is a first-in-class, non-peptide, orally active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist that was discovered by Neurocrine Biosciences (Chen et al., 2008) and later co-developed with AbbVie (formerly Abbott Laboratories). It was approved in 2018 for the treatment of pain associated with Endometriosis (EM), and in 2020 as the first oral medication for the management of heavy menstrual bleeding due to Uterine Fibroids (UF) in premenopausal women.

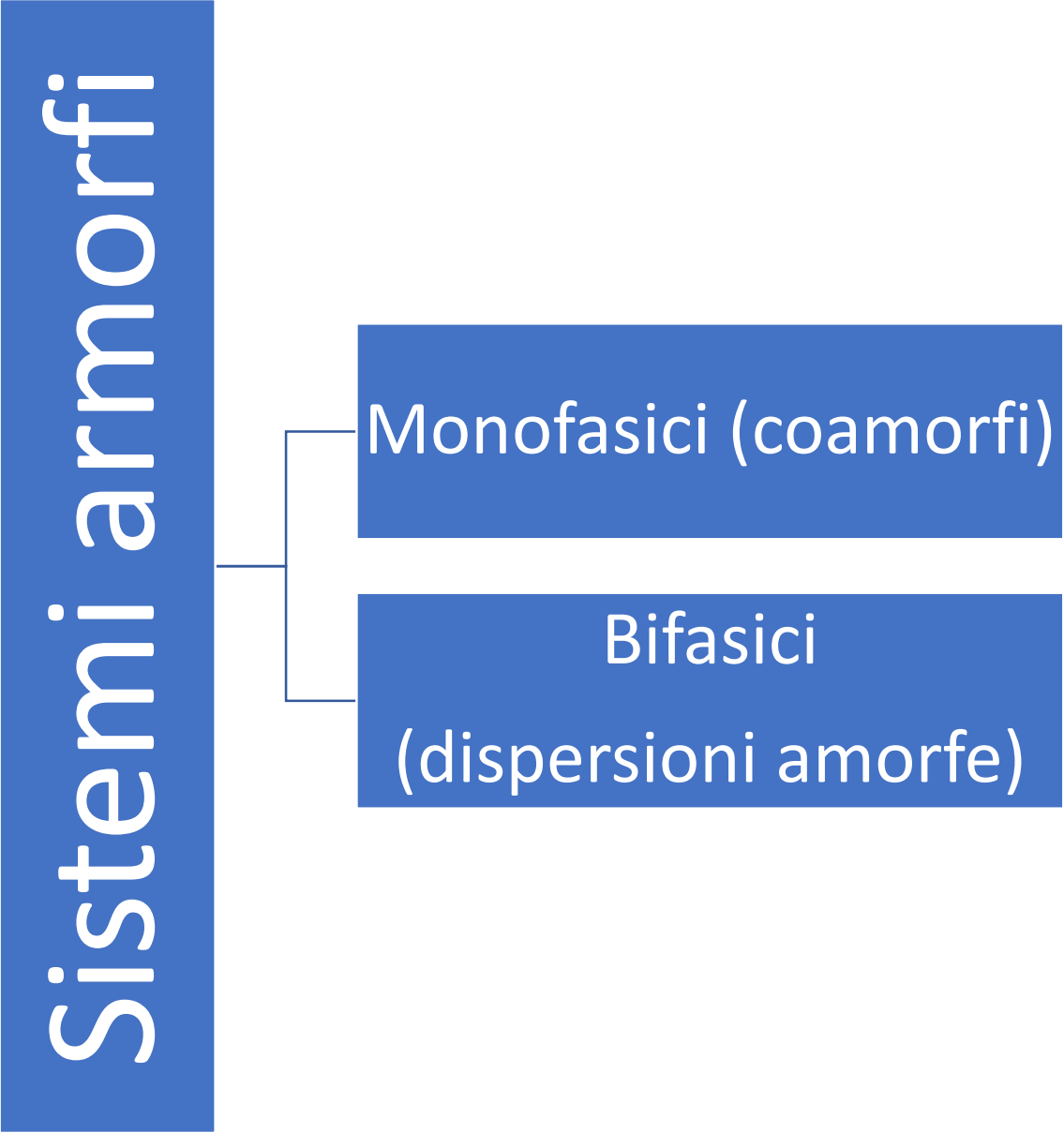


The use of the glassy state as an active ingredient has significant novelty in the development of medicine suitable for human use.

The final design of the API isolation process along with appropriate manufacturing controls enable the consistent manufacture of a porous, non-sintered amorphous API powder, and is further protected in sealed, metalized foil bags along with desiccant to enhance physical stability over shelf-life



Sistemi amorfi



```
graph LR; A[Sistemi amorfi] --> B[Monofasici (coamorfi)]; A --> C[Bifasici (dispersioni amorse)];
```

Monofasici (coamorfi)

Bifasici
(dispersioni amorse)

coamorphous

```
graph TD; A[coamorphous] --- B[Drug-drug]; A --- C[Sistemi ternari]; A --- D[Drug-excipients];
```

Drug-drug

(per es. Co-somministrazione di API,
Aumento biodisponibilità, stabilizzazione
tramite interazione dei due API..)

Sistemi
ternari

(per es. stabilizzazione tramite interazione
dei due API (anche ionica vd Sali coamorfi),
aumento biodisponibilità per uso di
eccipienti idrofili, premiscele API-
eccipienti...)

Drug-
excipients

Analyze search results

< Back to results

Export Print Email

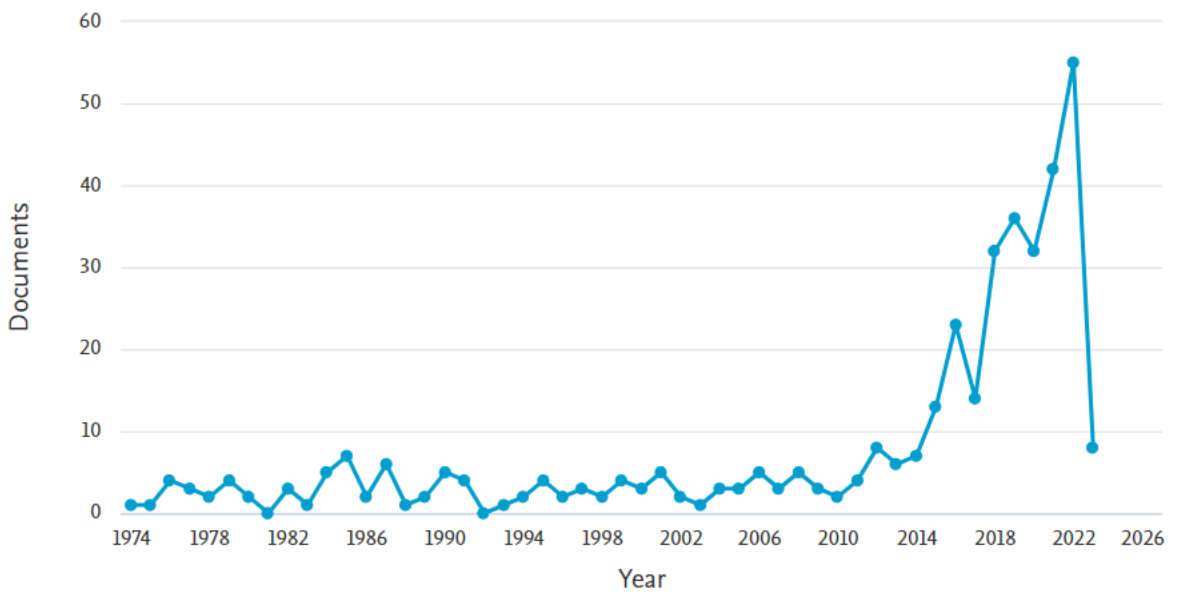
TITLE-ABS-KEY (co-amorphous)

386 document results

Select year range to analyze: 1974 to 2023 Analyze

Year ↓	Documents ↑
2023	8
2022	55
2021	42
2020	32
2019	36
2018	32
2017	14
2016	23
2015	13
2014	7

Documents by year



Fattori che possono determinare la trasformazione di un solido cristallino in uno amorfo:

- Solidificazione del fuso
- Riduzione delle dimensioni particellari (macinazione)
- Rimozione del solvente da fasi solvate
- Rapida precipitazione di acidi o basi per variazione del pH o aggiunta di un antisolvente
- Spray-drying, freeze-drying
- Estrusione
- Miscelazione con eccipienti

Es. Amorfizzazione durante la macinazione

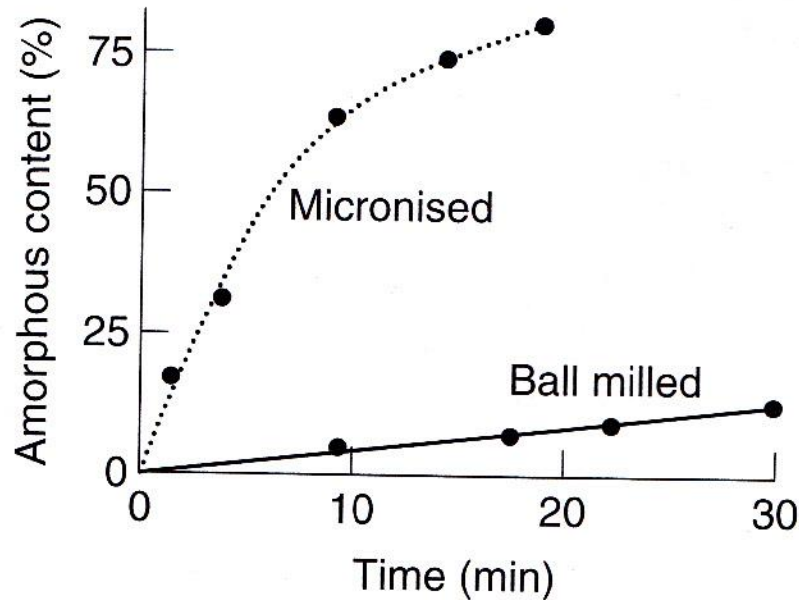


Fig. 9.9 The amorphous content of a model drug substance following milling in a ball mill and a micronizer. (Redrawn from Ahmed et al 1996, with permission.)

Dopo 20 minuti a seconda del mulino impiegatosi ha una % di amorfo diversa)

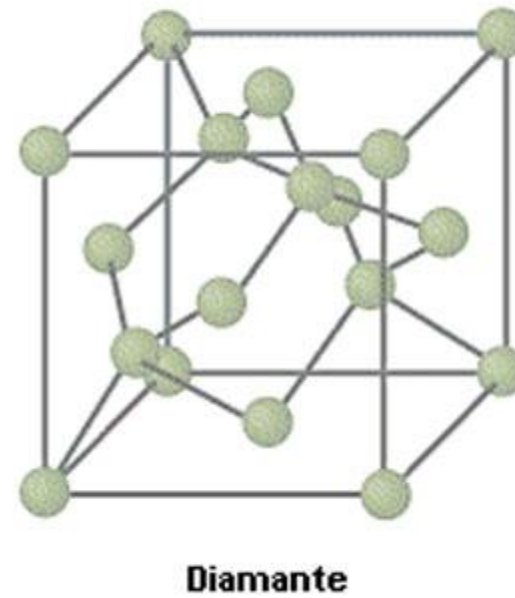
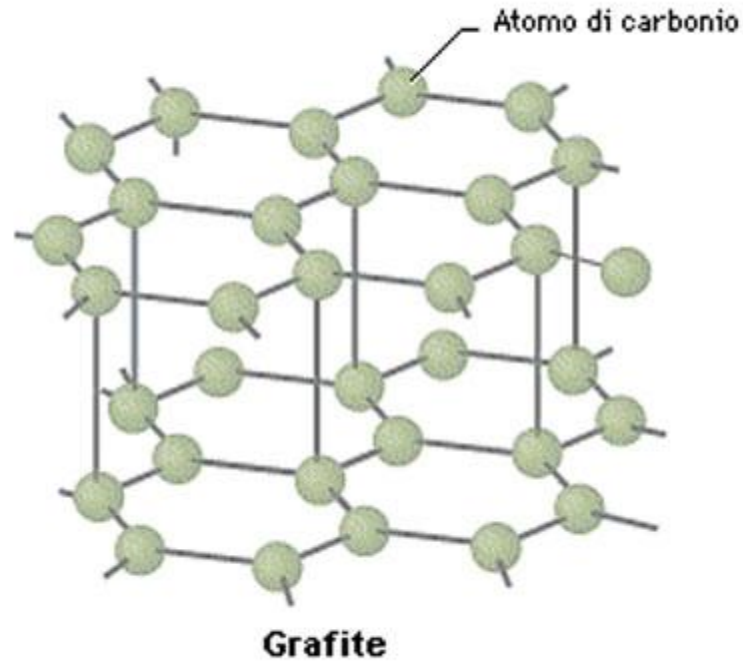
La trasformazione di un solido da cristallino ad amorfo può non essere completa e quindi posso avere nel campione solido parte di solido cristallino e parte amorfo:

$\text{Grado di cristallinità} = \% \text{ solido cristallino}$

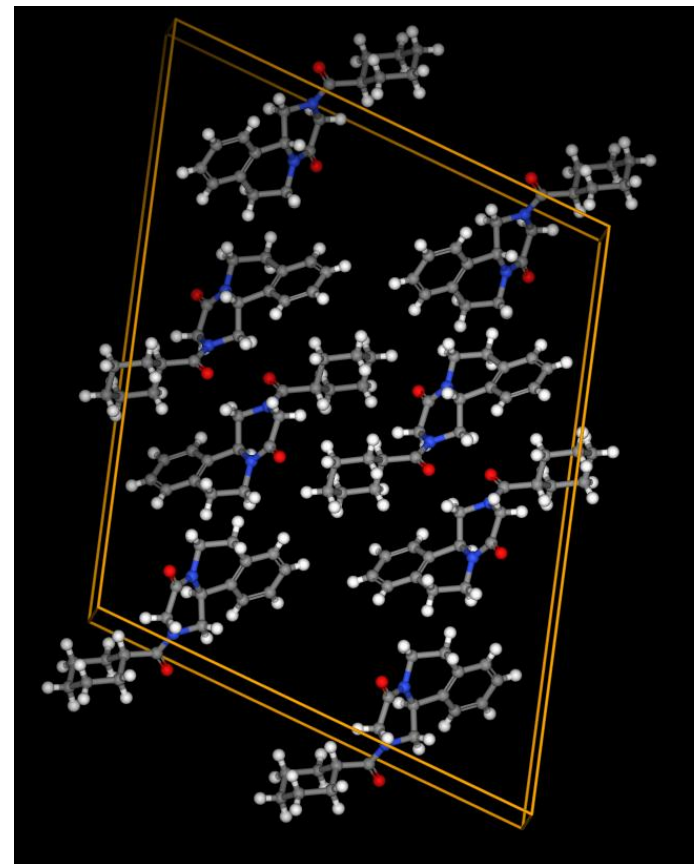
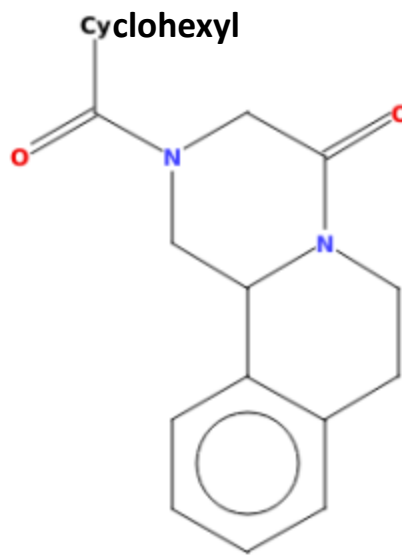
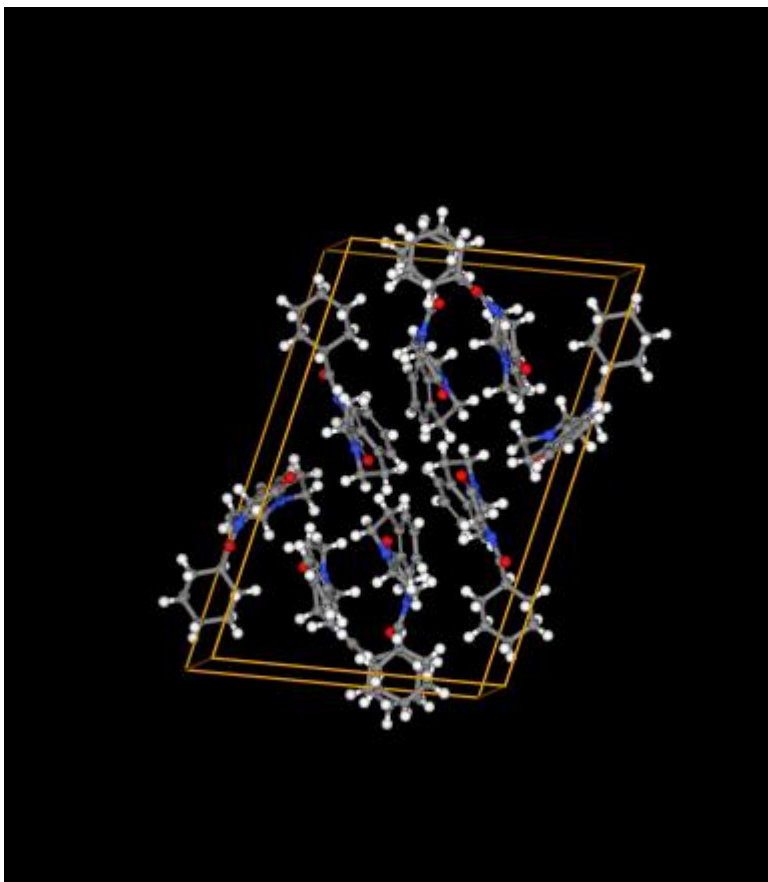
Polimorfismo

Capacità di una sostanza di esistere in almeno due
fasi cristalline CHIMICAMENTE IDENTICHE
ma differenti
nella disposizione
e/o nella conformazione
delle molecole (ioni, atomi) nella cella elementare

(allotropia nei solidi elementari)



STESSA FORMULA CHIMICA ma diversi polimorfi



2 Polimorfi del PRAZIQUANTEL (API antielmintico)

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Compound=praziquantel&DatabaseToSearch=Published>

Diversa disposizione

PARACETAMOLO

interlocked:
forma più stabile

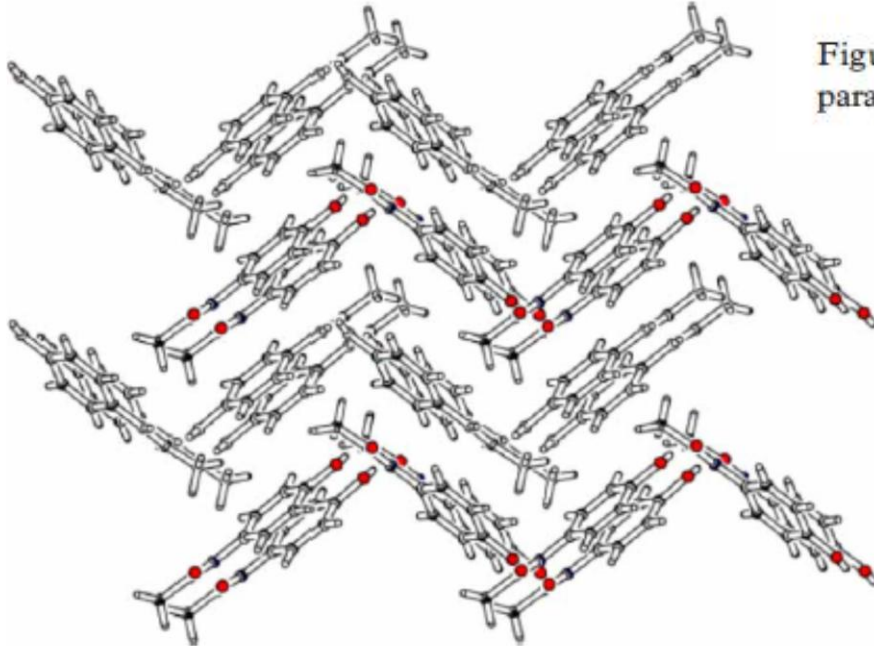


Figure 2. Crystal structure of the monoclinic form of paracetamol viewed down the c axis showing the interlocking herringbone pattern.

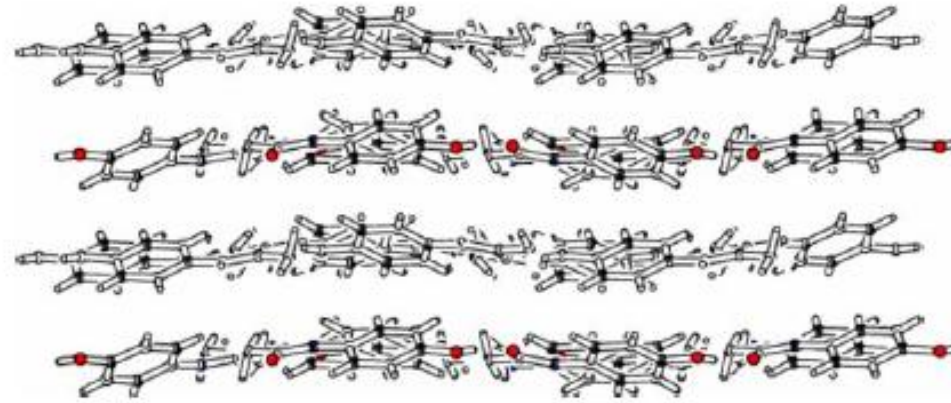
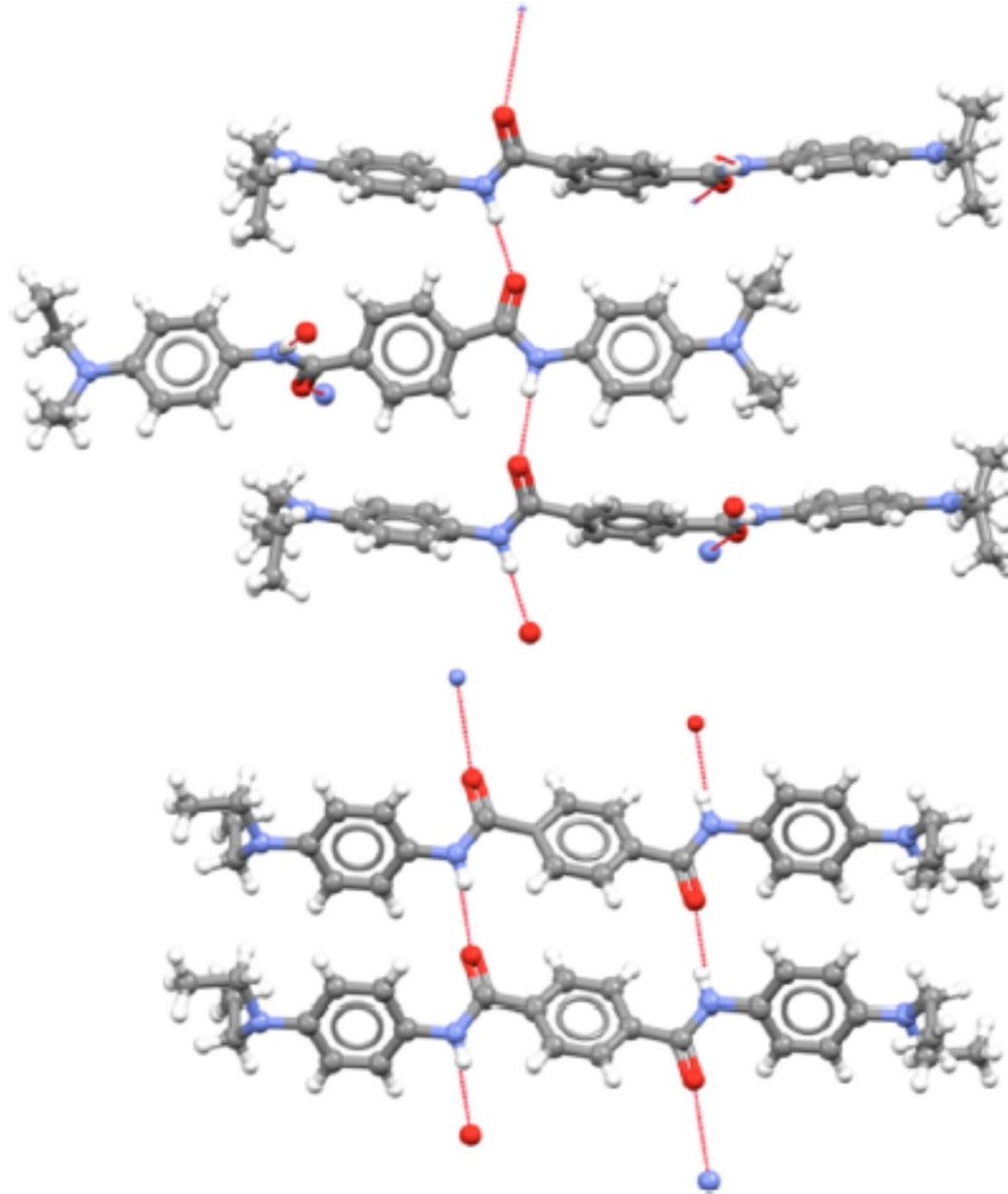


Figure 3. Crystal structure of the orthorhombic form of paracetamol viewed along the b axis showing slip planes.

Slip planes:
legami idrogeno in orizzontale

Capacità di una sostanza di esistere in almeno due fasi cristalline CHIMICAMENTE IDENTICHE ma differenti nella disposizione e/o nella conformazione delle molecole (ioni, atomi) nella cella elementare

Diversa conformazione



Capacità di una sostanza di esistere in almeno due
fasi cristalline CHIMICAMENTE IDENTICHE
ma differenti
nella disposizione
e/o nella conformazione
delle molecole (ioni, atomi) nella cella elementare

Figure 18. Example of high-energy conformational adjustment for (top) KUQLEO01 (25 kJ/mol) and (bottom) KUQLEO (11 kJ/mol).

Processi che possono indurre transizione di fase (da un polimorfo ad un altro)

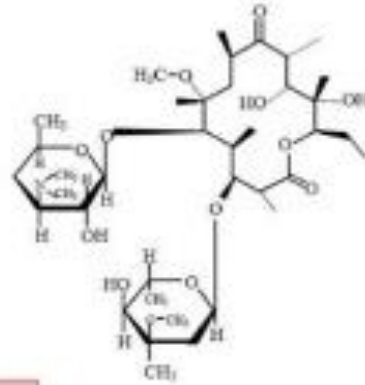
- Macinazione
- Ricristallizzazione da solvente
- Compressione
- Trattamenti termici (es. essiccamento, freeze-drying...)
- aggiunta di impurezze
- Cristallizzazione del fuso
- Granulazione...

Esempio: claritromicina

Graphical Abstract

Nozawa et al

Clarithromycin

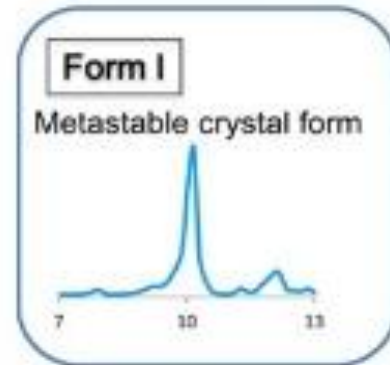


Polysorbate 80
Polyoxyl 40 stearate
Polyethylene glycol 400

Polysorbate 80
Polyoxyl 40 stearate

Promote

Promote



Water

Ethanol

←

Ethanol

Form II
Stable crystal form

Suppress

Polyethylene glycol 400



Dato che i polimorfi hanno reticoli cristallini differenti cambiano anche i loro contenuti energetici!!!

La forma polimorfa a più bassa energia libera a quella temperatura sarà la più stabile, e gli altri polimorfi tenderanno a trasformarsi in essa.

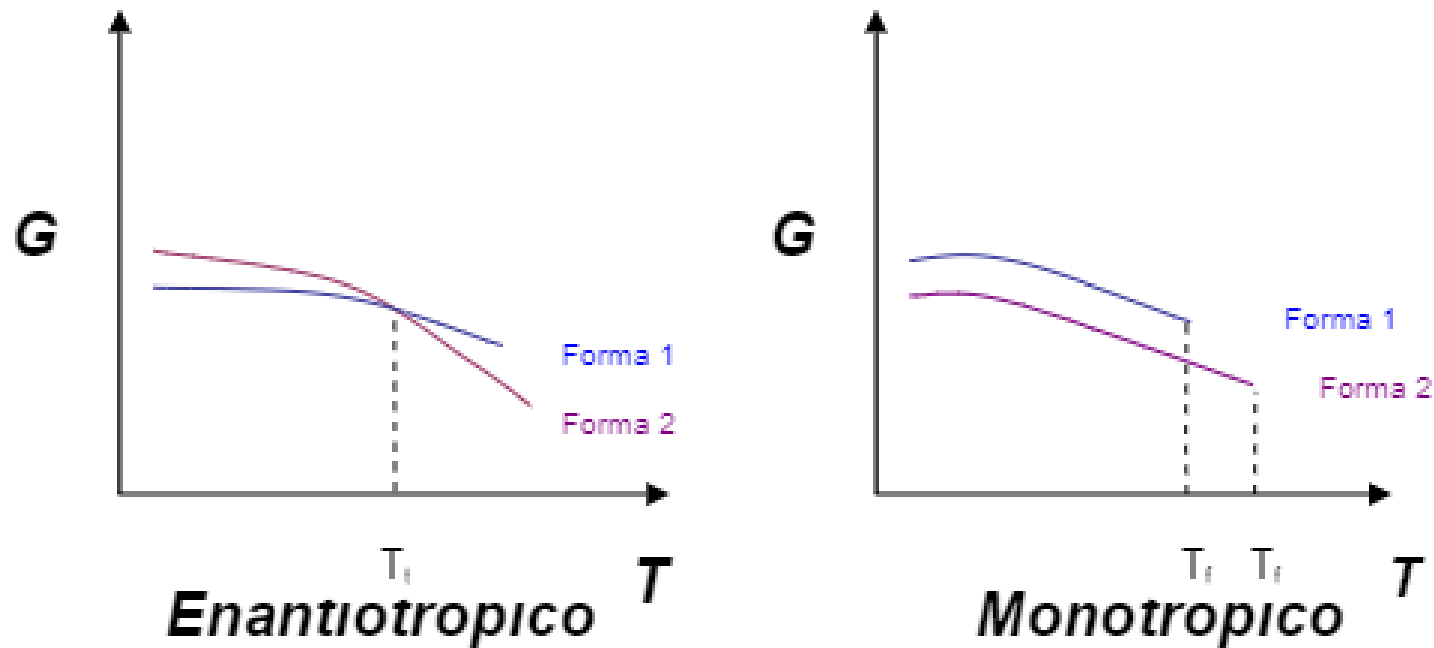


Figura 3. Grafici di energia libera in funzione della temperatura per un sistema a) enantiotropico e b) monotropico.

La forma avente l'energia libera più bassa è quella più stabile.

Esempi di categorie di API in cui si trova con frequenza il polimorfismo

BARBITURICI

- Dei barbiturici utilizzati in medicina, circa il **70 %** mostra polimorfismo. Un numero abbastanza elevato di barbiturici possiede 4 o 5 modificazioni polimorfe.
- Per es. fenobarbital: sono state isolate **otto** modificazioni cristalline di fenobarbital

STEROIDI

- Gli steroidi possiedono modificazioni polimorfe, il testosterone ne ha quattro.

SOLFONAMMIDI: circa il **65%** esiste in forme polimorfe diverse.

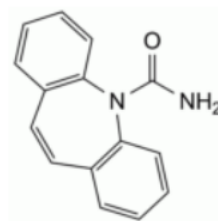
Come è possibile assicurarsi che un prodotto non abbia altre forme cristalline, oltre a quelle già note?

“Chi si occupa di polimorfismo raggiunge rapidamente la conclusione che tutti i composti, organici e inorganici, possono dare forme polimorfe, il cui numero è direttamente proporzionale all’impegno dedicato.”

(W.C. McCrone, 1957)

CARBAMAZEPINE

Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$

[298-46-4]

DEFINITION

5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: very slightly soluble in water, freely soluble in methylene chloride, sparingly soluble in acetone and in ethanol (96 per cent).

It shows polymorphism (5.9). The acceptable crystalline form corresponds to carbamazepine CRS.

IDENTIFICATION

A. Melting point (2.2.14): 189 °C to 193 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

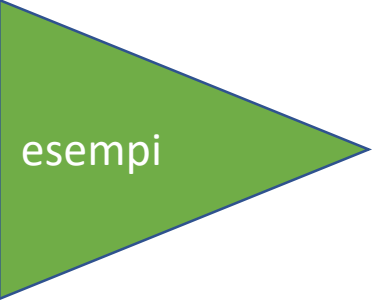
Comparison: carbamazepine CRS.

Preparation: examine the substances as discs without prior treatment.

M_r 236.3

Polimorfi: **presentano differenze nelle proprietà fisiche**

- Impaccamento: **densità**, igroscopicità, volume molare, conduttività elettrica e termica...
- Proprietà termodinamiche: **T. di fusione**, T.di sublimazione, entalpia, Capacità termica, Entropia, Energia libera, Tensione di vapore e solubilità
- Proprietà cinetiche: **vel. di dissoluzione**, vel. di reazione allo stato solido, stabilità
- Proprietà di superficie: tensione superficiale, **habitus cristallino**, energia libera superficiale
- Proprietà meccaniche: durezza, forza tensile, compattabilità...



POLIMORFI con Punto di fusione diverso

Le modificazioni cristalline di **fenobarbital**
hanno punti di fusione variabili
da **176 a 112° C**.

Quindi in base al p.f. posso distinguere
diversi polimorfi, chimicamente identici!

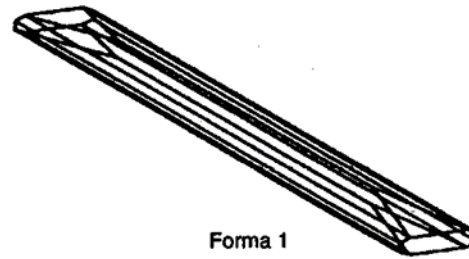
Polimorfi con Habitus e p.f. diversi

spironolattone

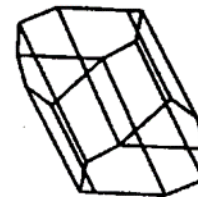
un diuretico a struttura steroidica
che cristallizza

(a seconda del solvente e della
temperatura):

in 2 forme polimorfe



- p.f. 205°C

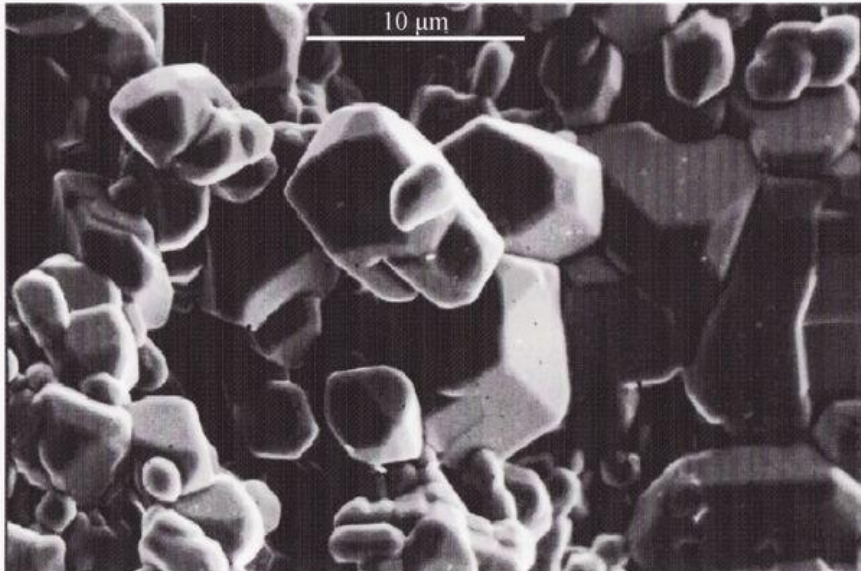


- p.f. 210°C.

Forme cristalline di spironolattone. Dal riferimento bibliografico 4 con autorizzazione

Polimorfi con diverse PROPRIETA' DI COMPATTAZIONE

Paracetamolo **Forma I**

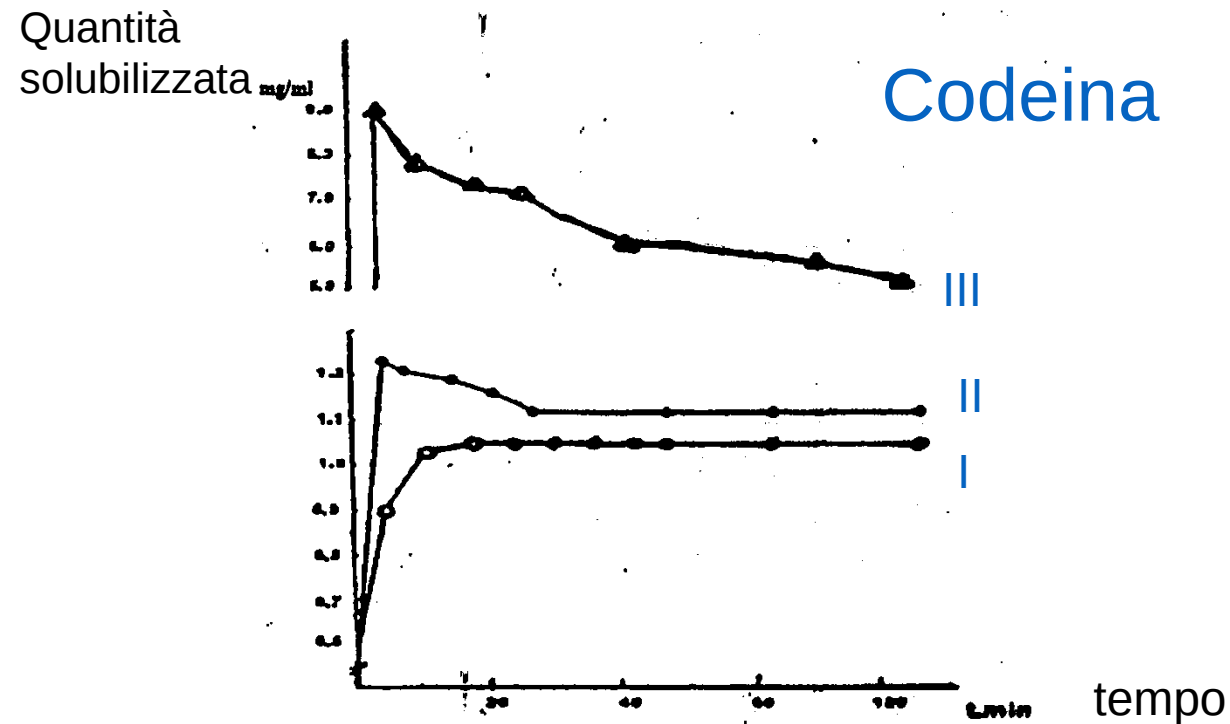


Paracetamolo **Forma II**



In commercio c'è la **forma I-monoclinica** ma in realtà solo la **forma II ortorombica** è direttamente comprimibile

Influenza del polimorfismo sulla solubilità

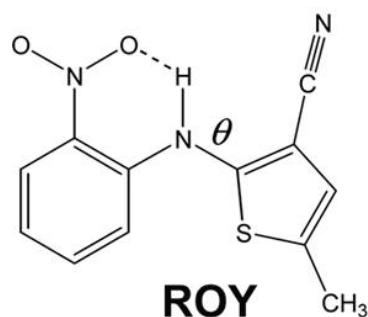


- Curve di solubilità delle tre forme cristalline della [codeina I, II, III](#)
- La forma III presenta una solubilità inizialmente 10 volte superiore alle forme I e II

Tabella 1.2 Punti di fusione di alcune forme polimorfe di barbiturici, steroidi, solfonammidi e riboflavina*

Forma e/o punto di fusione (°C)					
<i>Barbiturici:</i>					
ciclobarbitale	(I) 173	(II) 161			
acido 5,5-dipropilbarbiturico	(I) 148	(II) 146	(III) 126	(IV) 120	(V) 110
pentobarbitale	(I) 129	(II) 114	(III) 108		
<i>Steroidi polimorfi:</i>					
corticosterone	(I) 180–186	(II) 175–179	(III) 163–168		(IV) 155–160
β-estradiolo	178	169			
estradiolo	225	223			
testosterone	155	148	144		
metilprednisolone	I (205, solubilità acquosa <u>0.075 mg cm⁻³</u>) II (230, solubilità acquosa <u>0.16 mg cm⁻³</u>)				143
<i>Solfonammidi polimorfe:</i>					
sulfafurazolo	190–195	131–133			
acetazolamide	258–260	248–250			
tolbutamide	127	117	106		
<i>Altri:</i>					
riboflavina	I (291, solubilità acquosa <u>60 mg cm⁻³</u>) II (278, solubilità acquosa <u>80 mg cm⁻³</u>) III (183, solubilità acquosa <u>1200 mg cm⁻³</u>)				

One molecule → Many polymorphs



Red prisms

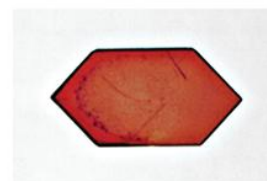


Orange needles



Yellow needles

Orange-red
plates



Orange plates



Yellow prisms



Yellow
prisms 2

5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile, known as ROY for its red, orange, and yellow crystals, has seven polymorphs with solved structures, the largest number in the Cambridge Structural Database

One molecule -> many polymorphs

TABLE 1. Crystal Structures and Selected Properties of ROY Polymorphs^a

form	Y	YT04	R	OP	ON	YN	ORP
crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic	triclinic	orthorhombic
space group [No.]	$P2_1/n$ [14]	$P2_1/n$ [14]	$P\bar{1}$ [2]	$P2_1/n$ [14]	$P2_1/c$ [14]	$P\bar{1}$ [2]	$Pbca$ [61]
description	yellow prism	yellow prism	red prism	orange plate	orange needle	yellow needle	orange-red plate
<i>a</i> , Å	8.5001	8.2324	7.4918	7.9760	3.9453	4.5918	13.177
<i>b</i> , Å	16.413	11.8173	7.7902	13.319	18.685	11.249	8.0209
<i>c</i> , Å	8.5371	12.3121	11.9110	11.676	16.3948	12.315	22.801
α , deg	90	90	75.494	90	90	71.194	90
β , deg	91.767	102.505	77.806	104.683	93.830	89.852	90
γ , deg	90	90	63.617	90	90	88.174	90
<i>Z</i>	4	4	2	4	4	2	8
D_{calc} , g cm ⁻³	1.447	1.473	1.438	1.435	1.428	1.431	1.429
θ (deg)	104.7	112.8	21.7	46.1	52.6	104.1	39.4
$\nu_{\text{C=O}}$, cm ⁻¹	2231	2224	2212	2226	2224	2222	2217
mp, °C	109.8	106.9	106.2	112.7	114.8	99	97
ΔH_m , kJ/mol	27.2	26.6	26.0	25.5	25.1	24.2	24.2
$H - H_c$, kJ/mol ^b	0	0.9	1.4	1.9	2.6	3.0	4.1

^a Empirical formula $C_{12}H_9N_3O_2S$. MW = 259.29. The structures were determined at 20–23 °C. ^b From fitting melting and eutectic melting data.^{4,6,7}

Quindi....

I polimorfi hanno reticoli cristallini differenti ed i loro contenuti energetici possono essere abbastanza diversi tanto da influenzare il loro comportamento biofarmaceutico (solubilità, dissoluz., assorbimento...) e la loro stabilità. ..

Differenze nella BIODISPONIBILITÀ:

- La conseguenza più importante del polimorfismo è la possibile **differenza di biodisponibilità** delle diverse forme polimorfe di un farmaco, in particolare quando il farmaco è poco solubile.

La **velocità/entità di assorbimento** di un tale farmaco è spesso dipendente dalla sua velocità di dissoluzione.

Cloramfenicolo palmitato

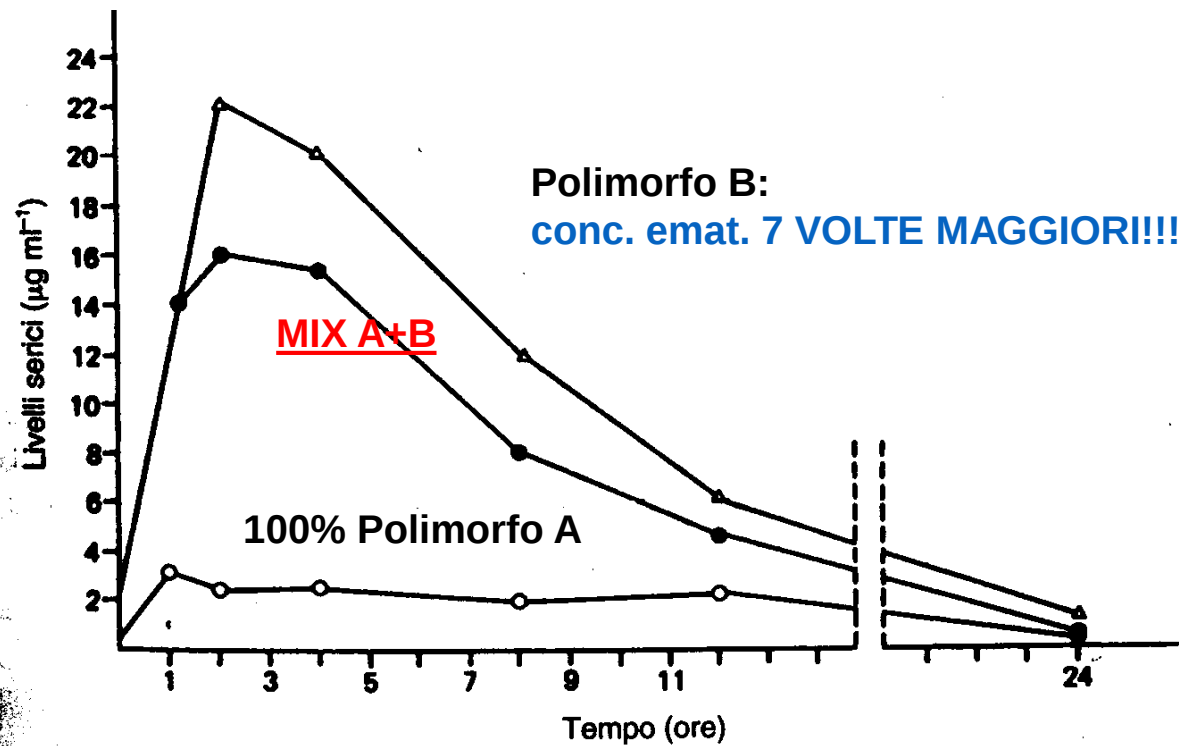


Figura 1.10 Confronto dei livelli serici ottenuti con sospensioni di cloramfenicolo palmitato dopo somministrazione orale di una dose equivalente a 1.5 g di cloramfenicolo: Δ , 100% della forma B; $\bullet$, 50% della forma A e 50% della forma B; $\circ$, 100% della forma A

transizione del **cloramfenicolo palmitato** forma B alla forma A:
 G_{B-A} è -3.24 kJmol^{-1} ; ΔH è $-27.32 \text{ kJmol}^{-1}$.

Solo quando le differenze di energia libera tra i polimorfi sono piccole non hanno ripercussioni sul comportamento biofarmaceutico

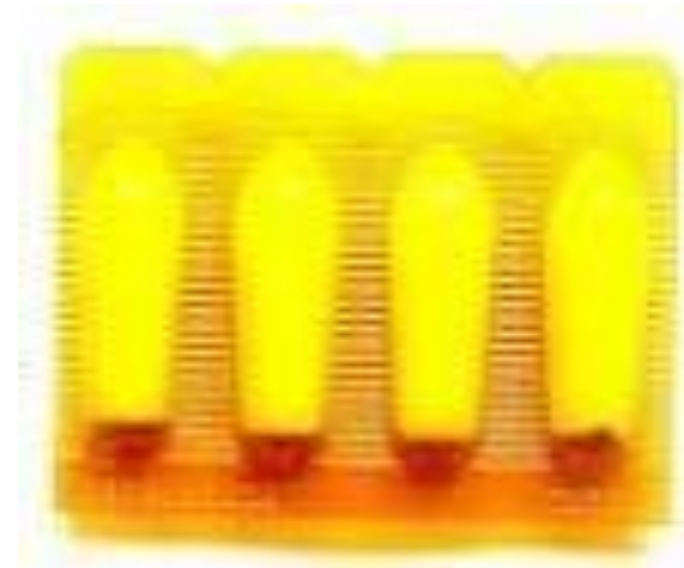
es. acido mefenamico

Polimorfismo crea problemi di formulazione

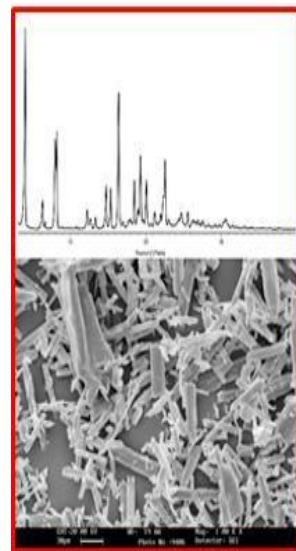
POLIMORFISMO DI ECCIPIENTI:

modificazioni di forme polimorfe di VEICOLI,
quali burro di cacao, usato per preparare supposte,
possono comportare la formazione di prodotti con caratteristiche
di fusione differenti e inaccettabili.

	Phase	Melting Point		
Increasing density due to more compact chain packing 	I	16-18°C	 m.p. of phases V, VI are close to body temperature (37°C), so that chocolate 'melts in the mouth'	
	II	22-24°C		
	III	24-26°C		
	IV	26-28°C		
	V	32-34°C		
	VI	34-36°C		
			Least stable	Most stable

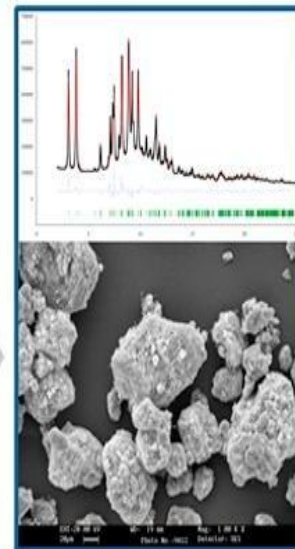


Quante proprietà diverse!



COMMERCIAL
PRAZIQUANTEL

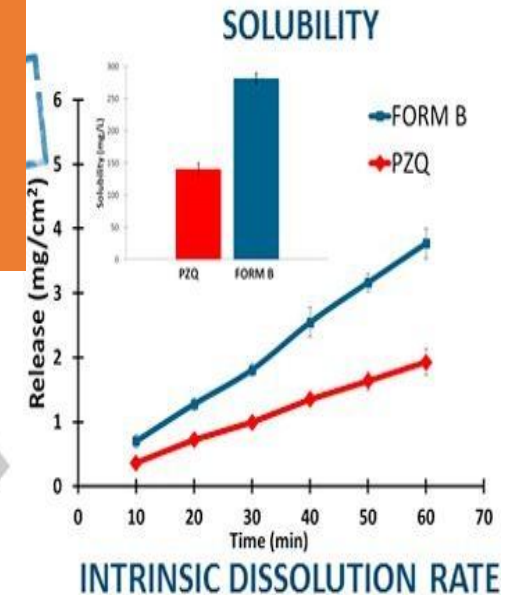
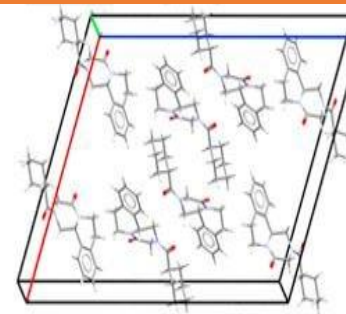
NEAT
GRINDING



CRYSTALLINE
POLYMORPH
FORM B

Praziquantel=PZQ

Forma B= un altro
polimorfo



PHYSICAL
STABILITY

2017
1 year
stable

BIOACTIVITY

Sample	<i>In vitro</i> IC50 (72h) <i>S. mansoni</i> (µg/ml)	<i>In vivo</i> (mice) % worm burden reduction after 49 days treatment (1x 400 po)
PZQ	0.165	96.8
FORM B	0.135	100



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Brevetti chimici

Nel settore farmaceutico, i brevetti relativi a **nuove forme cristalline** di sostanze note possiedono un'elevata importanza economica. I farmaci polimorfi sono brevettabili se:
presentano proprietà vantaggiose nei confronti dei composti di partenza come, per esempio,

- un aumento della stabilità
- o della solubilità.

(altri casi particolari: enantiomeri)

Esempio brevetto Praziquantel

- **Praziquantel crystal B substance, its preparation method and its applications in medicines and healthcare products
CN 102786519 A**
- **ESTRATTO**
- The invention discloses a praziquantel crystal B substance with the structure represented by formula (I), a preparation method of a praziquantel crystal B sample, products prepared through treating the praziquantel crystal B substance as an active component, and applications of the praziquantel crystal B in the disease control and the healthcare, wherein the products comprise medicines and healthcare products.
- **DESCRIZIONE** tradotto da: [Cinese](#)
- 口比喹酮晶B型物质及制备方法与在药品和保健品中应用 Mouth than methaqualone crystal type B substances and preparation method and the application of drugs and health products

- 0034] 2.3 praziquantel present invention still further provides a crystalline preparation of type B sample, characterized by using as the starting material was prepared sample praziquantel and using physical and mechanical damage and molecular rearrangement lattice crystal transformation prepared type B crystal obtained solid substance, or by changing the physical pressure conditions, temperature conditions, type B crystals was prepared to obtain praziquantel chemical solid material.

Idrati/solvati cristallini

- Quando alcuni composti cristallizzano, possono **trattenere nella struttura cristallina parte di solvente.**
(cambia quindi anche la composizione chimica)
- I cristalli che contengono solvente di cristallizzazione sono chiamati *solvati* cristallini.
- *Idrati* cristallini nel caso in cui è l'acqua il solvente di cristallizzazione.

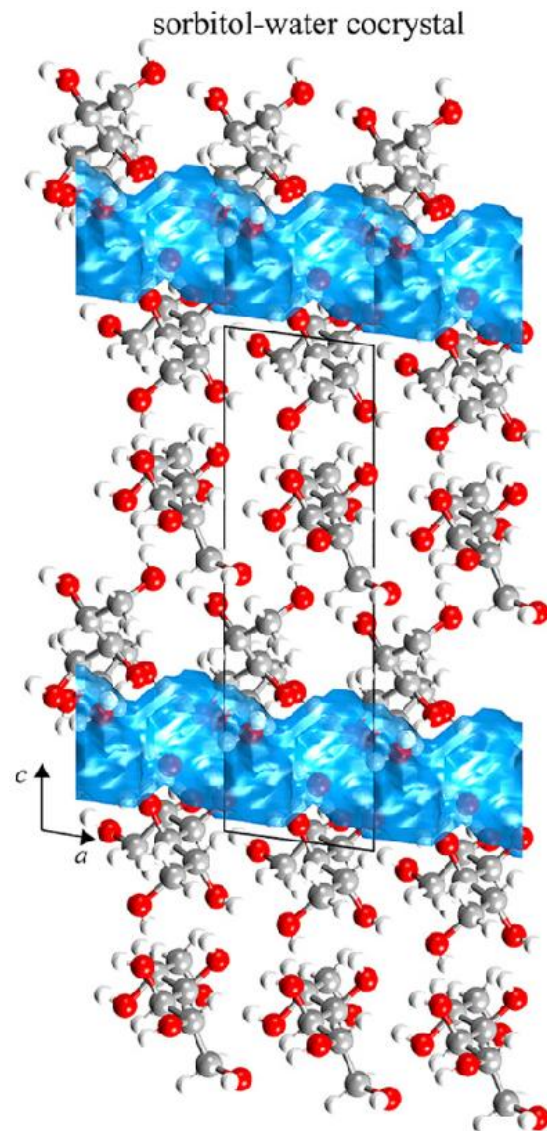
Solventi coinvolti nei solvati

Acqua.....	61.4
Cloruro di metilene.....	5.9
Benzene.....	4.7
Metanolo.....	4.1
Acetone.....	2.8
Cloroformio.....	2.8
Etanolo.....	2.6
Tetraidrofurano.....	2.3
Toluene.....	2.2
Altri.....	11.2

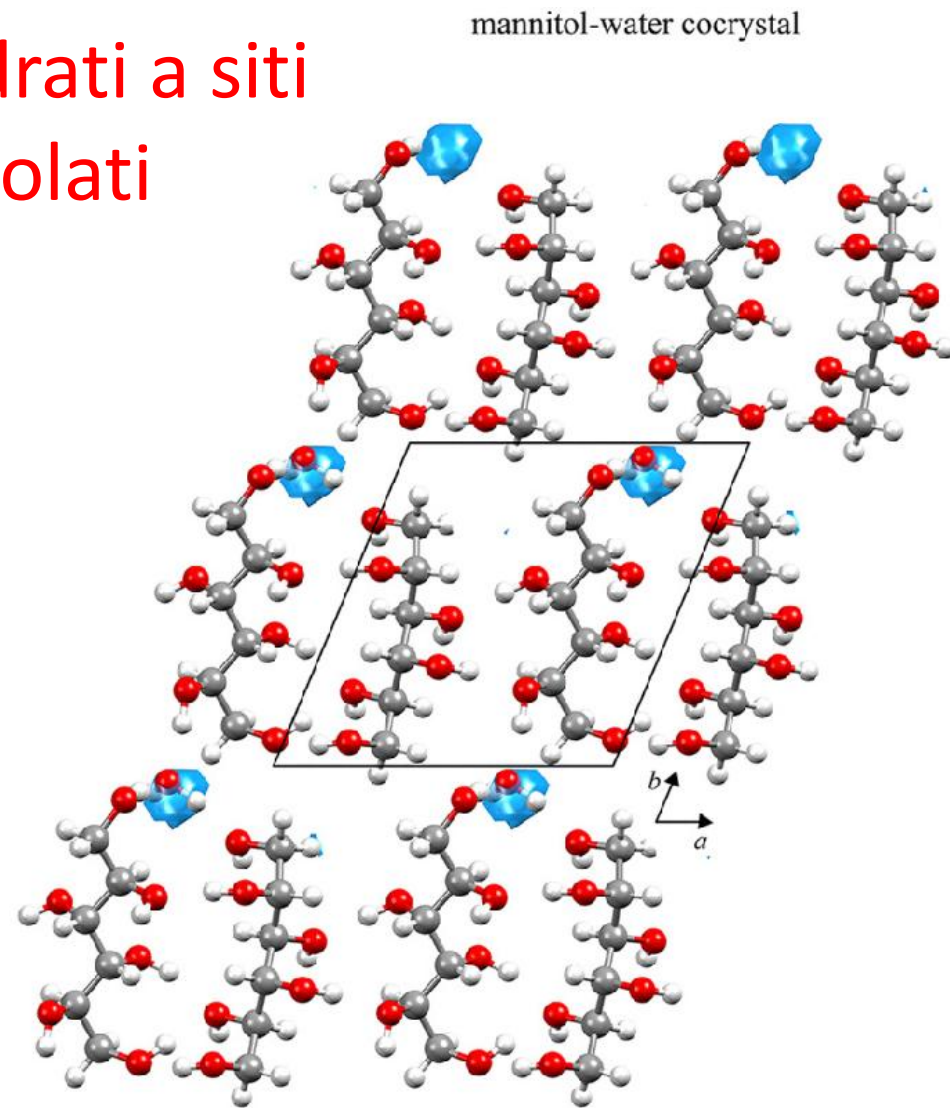
Solvati e idrati si possono formare

- Per cristallizzazione da solvente (di sintesi, di cristallizzazione, estrazione...)
- Durante processi tecnologici che implicano solventi (per es granulazione a umido, macinazione in presenza di solventi...)
- In formulazioni già pronte (solidi in sospensioni, ...) durante la conservazione (se in contatto con umidità...).

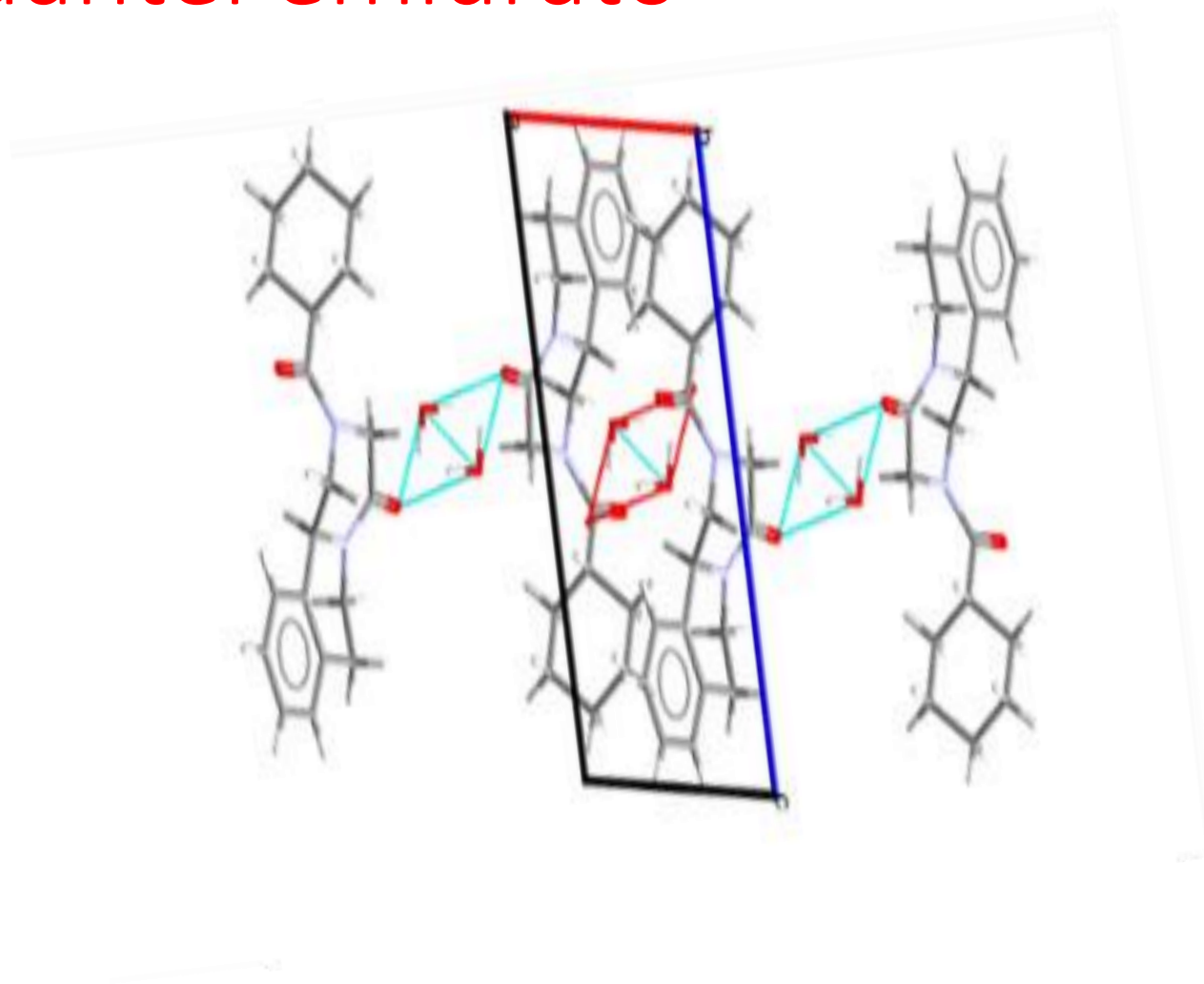
Idrati a
canale



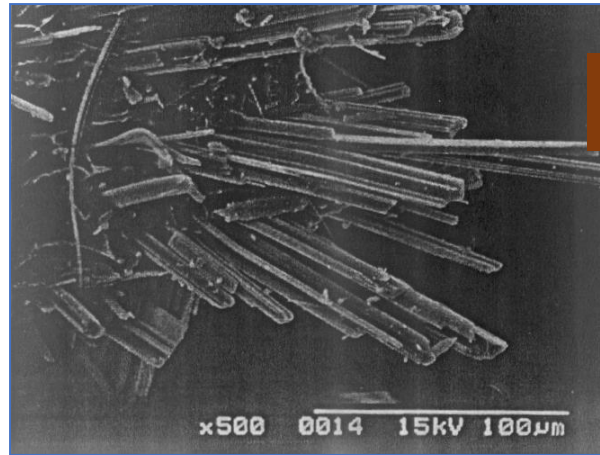
Idrati a siti
isolati



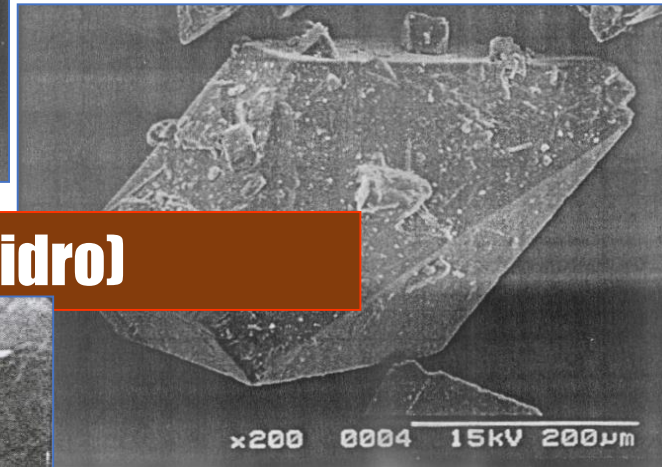
Praziquantel emidrato



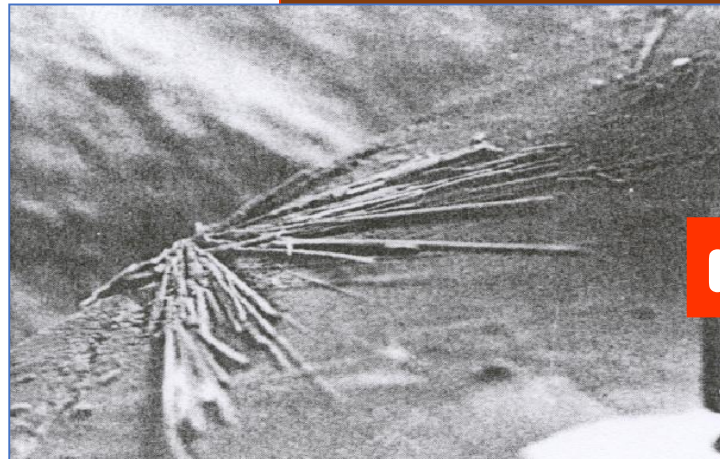
Habitus della carbamazepina



Trigonale (anidro)



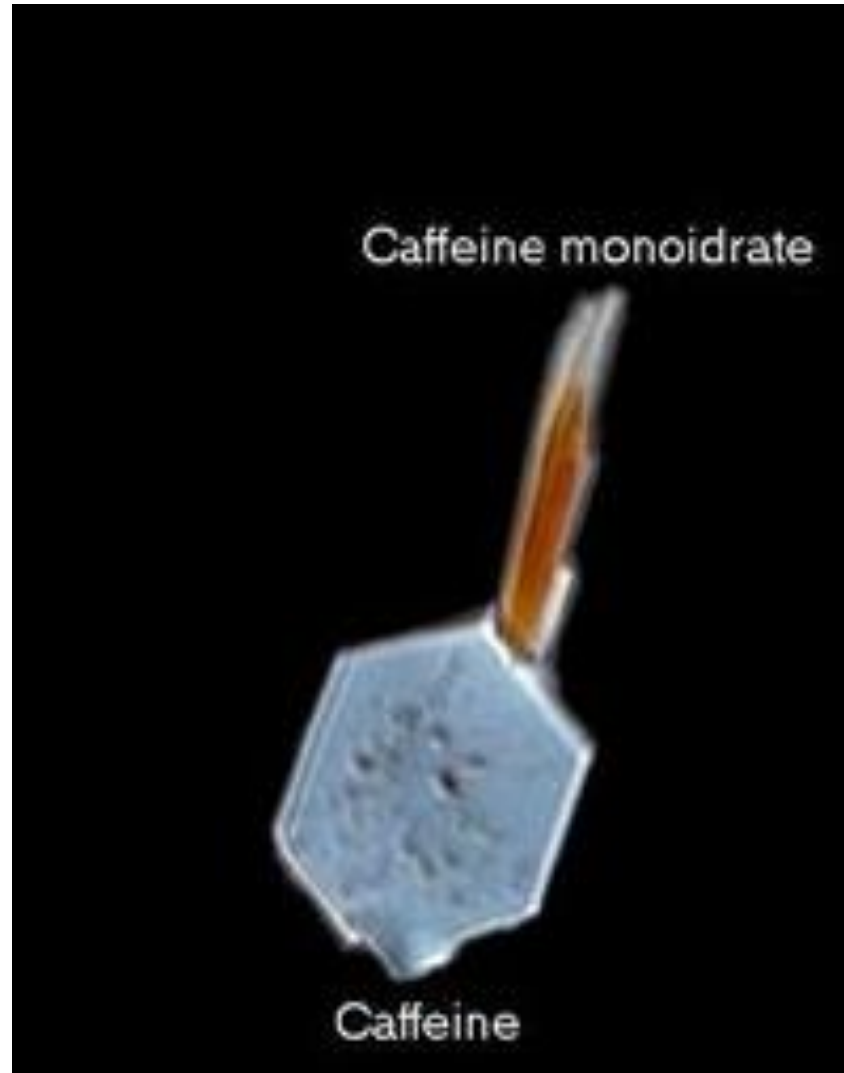
monoclina (anidro)



diidrato

(Cambia anche se il solido
è idrato o solvato)

Caffeina e caffeina monoidrato



Immagini ottenute con
microscopio a luce
polarizzata

Il caso dello spironolattone.

- Oltre ai due polimorfi anidri (già visti), questo composto possiede anche **quattro solvati**, a seconda se viene cristallizzato **dall'acetonitrile, etanolo, etilacetato o metanolo**.
- Ciascuno di questi solvati viene trasformato nella Forma **polimorfa 2** per riscaldamento.

Conseguenze farmaceutiche della formazione di solvati

Le forme idrate ed anidre di un farmaco possono avere :
punti di fusione e solubilità diversi
così da influenzare il loro comportamento farmaceutico.

- Per esempio, la glutetimide esiste:
in forma anidra
(p.f. 83°C, solubilità 0,042 per cento a 25°C)
idrata
(p.f. 68°C, solubilità 0,026 per cento a 25°C).

Table 1.4 Intrinsic dissolution rates of the crystal forms of oxyphenbutazone^a

Sample	Intrinsic dissolution rate ^b ($\mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$)
Solvate C	21.05 ± 0.02
Solvate B	18.54 ± 0.47
Anhydrate	14.91 ± 0.47
Hemihydrate	17.01 ± 0.78
Monohydrate	9.13 ± 0.23

^a Reproduced from Lotter AP, van der Walt JG, *J Pharm Sci*, 1988; 77: 1047.

^b Mean $\pm$ range of uncertainty of two determinations.

- Le forme **anidre** della **caffeina, teofillina, e colesterolo** mostrano solubilità e velocità di dissoluzione più alte rispetto alle loro forme idrate.

• Perché????

Possibili spiegazioni

- L'idrato ha interagito con l'acqua (il solvente) e pertanto l'energia rilasciata per decomposizione del cristallo in seguito all'interazione dell'idrato con il solvente è minore di quella in gioco per il materiale anidro.
- Eccezioni (casi di idrati più solubili): La presenza dell'acqua nel reticolo porta ad un reticolo meno stabile dell'anidro e quindi più solubile (es. eritromicina idrata, es. praziquantel emidrato)

Tra solvati e idrati?

- I solvati non acquosi *tendono* ad essere più solubili in acqua rispetto ai non-solvati (anidri).
- L'energia libera negativa rilasciata durante la dissoluzione del solvato (dovuta all'energia di mixing del solvente) contribuisce all'energia libera di soluzione del solvato, facendo da driving force per la dissoluzione del solvato stesso.

Quindi...

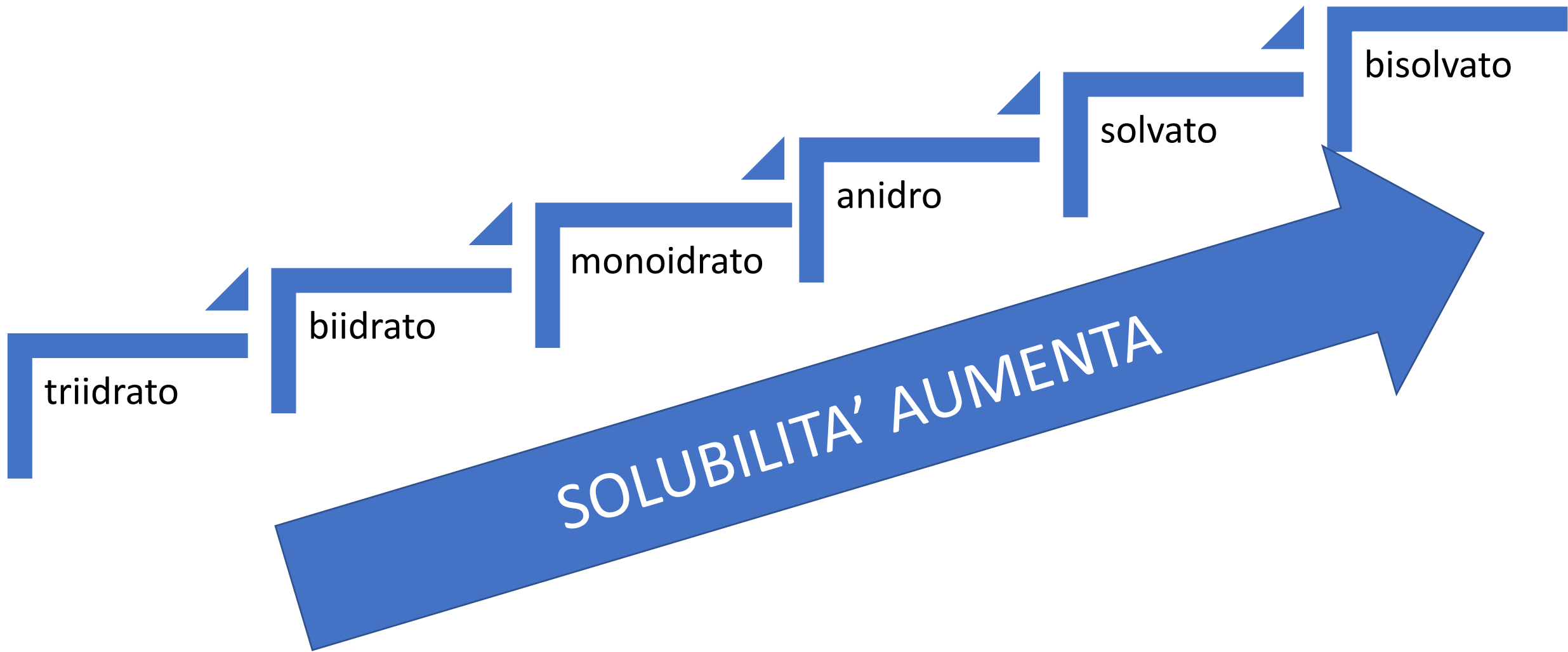


Table 1.3 Solubility of theophylline and glutethimide forms at various temperatures^a

	Temperature (°C)	Solubility	
		Hydrate (mg cm ⁻³)	Anhydrate (mg cm ⁻³)
Theophylline	25	6.25	12.5
	35	10.4	18.5
	45	17.6	27.0
	55	30	38
Glutethimide		(%w/v)	(%w/v)
	25	0.0263	0.042
	32	0.0421	0.0604
	40	0.07	0.094

^a Reproduced from Eriksen SP, *Am J Pharm Educ*, 1964; 28: 47.

Come cambiano anche i livelli ematici

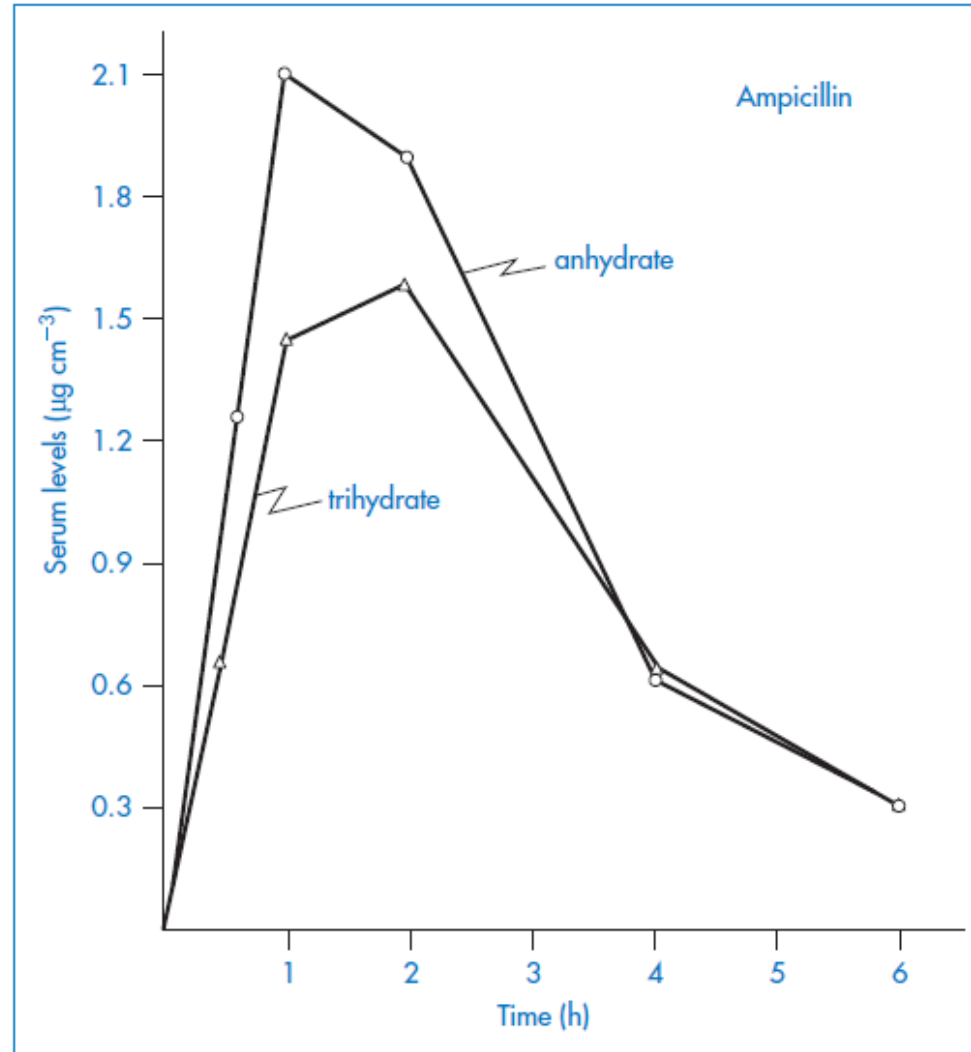


Figure 1.15 Serum levels ($\mu\text{g cm}^{-3}$) obtained after oral administration of a suspension containing 250 mg ampicillin as the anhydrate and as the trihydrate.

Reproduced from Poole JW et al, *Curr Ther Res*, 1968; 10: 292.

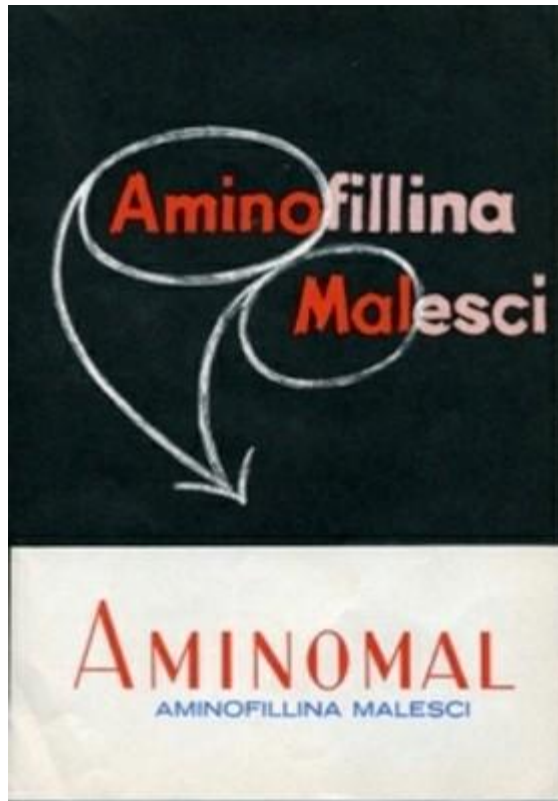
Anidro e solvato

Table 1.5 Absorption rate of hydrocortisone tertiary butyl acetate and prednisolone tertiary butyl acetate ($\text{mg h}^{-1} \text{cm}^{-2}$)^a

Compound	Absorption rate ($\text{mg h}^{-1} \text{cm}^{-2}$)
<i>Prednisolone tertiary butyl acetate</i>	
Anhydrous	1.84 ± 10^{-3}
Monoethanol solvate	8.7 ± 10^{-3}
Hemiacetone solvate	2.2 ± 10^{-1}
<i>Hydrocortisone tertiary butyl acetate</i>	
Anhydrous	4.74 ± 10^{-3}
Monoethanol solvate	1.83 ± 10^{-3}
Hemichloroform solvate	7.40 ± 10^{-1}

^a Modified from Ballard BE, Biles J, *Steroids*, 1964; 4: 273.

IDRATI IN COMMERCIO



AMINOFILLINA
DIIDRATA

(Antiasmatico)

Eccipiente:
Lattosio
monidrato





SOLVATI IN COMMERCIO

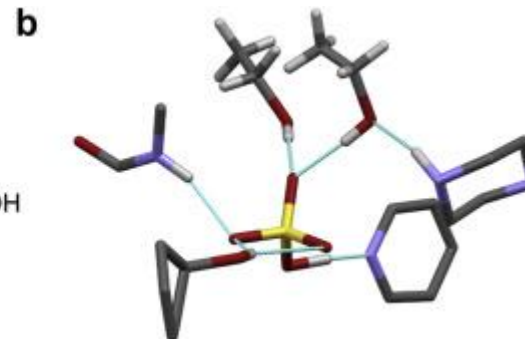
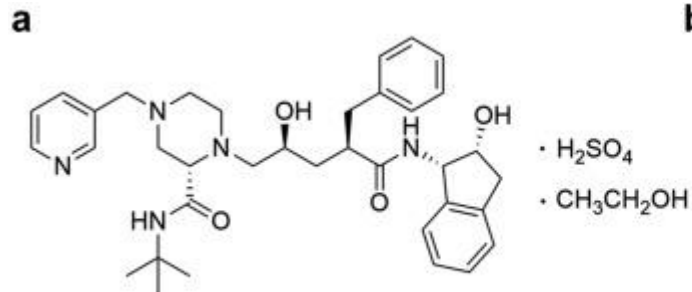


PREZISTA®

Nome commerciale del darunavir
(etanolato (1:1))

CRIXIVAN®

Nome commerciale del INDINAVIR SULFATE- ETANOLATO
(etanolato (1:1))



Darunavir etanolato

Under commercial synthesis conditions, darunavir is isolated as a crystalline ethanolate (1:1 solvate).

It can exist as a non-solvated amorphous form and as a hydrate form as well. Investigations of conditions under which inter-conversion between the different polymorphs occur showed that the hydrate form can be formed under conditions of high relative humidity and that both solvates can be converted into the amorphous form when subject to heat and/or extremely low relative humidity.

Detailed information on quality/control of materials used in the synthesis, as well as on the synthesis itself, has been provided by the way of an active substance master file (ASMF).



25 November 2022
EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Corr.*
Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents

Step 5

Transmission to CHMP	30 April 2020
Adoption by CHMP	30 April 2020
Release for public consultation	4 May 2020
Deadline for comments	30 July 2020
Final adoption by CHMP	20 May 2021
Date for coming into effect	20 November 2021

Il solvente presente nel solvato è considerato dalle autorità competenti solvente residuo e quindi sono normati

- il tipo di solvente
- e le rispettive quantità ammessi.

(bisognerà anche tener conto della dose terapeutica dell'API e del rapporto stechiometrico API: solvente)

Sali

- Un sale farmaceutico comprende **un principio attivo (API) cationico o anionico** e un **controione** organico o inorganico (salt former).
- Diverse forme salificate dello stesso API sono considerate come principi attivi differenti:
ciò è dovuto alla capacità dei diversi controioni di conferire un vantaggio unico e specifico all'API rispetto alla sua forma libera originaria.
- Circa la metà delle nuove entità molecolari approvate dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti sono **sali farmaceutici**.

perché si ricorre alla forma salina?

- Aumentare solubilità (in vivo e nelle formulazioni)
- (meno frequente): diminuire solubilità e trasformare in solido un API
- per variare distribuzione nell'organismo
- ...

Difetti:

- Deliquescenza dei Sali
- Per es. effetto ione comune dei Sali con Cl^- nei fluidi gastrici
- Disproporzionamento in soluzione

Sali

- API acidi ➔ Sali sodici



Naprossene sodico

API basici ➔ cloridrati



Prometazina cloridrato

Basic drugs			Acidic drugs		
Anion	pK_a	(%) Usage*	Cation	pK_a	(%) Usage*
Hydrochloride	-6.10	43	Potassium	16.00	10.8
Sulphate	-3.00, 1.96	7.5	Sodium	14.77	62
Tosylate	-1.34	0.1	Lithium	13.82	1.6
Mesylate	-1.20	2.0	Calcium	12.90	10.5
Napsylate	0.17	0.3	Magnesium	11.42	1.3
Besylate	0.70	0.3	Diethanolamine	9.65	1.0
Maleate	1.92, 6.23	3.0	Zinc	8.96	3.0
Phosphate	2.15, 7.20, 12.38	3.2	Choline	8.90	0.3
Salicylate	3.00	0.9	Aluminium	5.00	0.7
Tartrate	3.00	3.5	Alternatives		8.8
Lactate	3.10	0.8			
Citrate	3.13, 4.76, 6.40	3.0			
Benzoate	4.20	0.5			
Succinate	4.21, 5.64	0.4			
Acetate	4.76	1.3			
Alternatives		30.2			

tipicamente: API acidi Sali sodici
API basici cloridrati

* Martindale (1982)

tipicamente: **API acidi** Sali sodici
API basici cloridrati

Table 2
Salt forms of new chemical entities (NCEs) approved by the FDA from 1995 to 2006^a

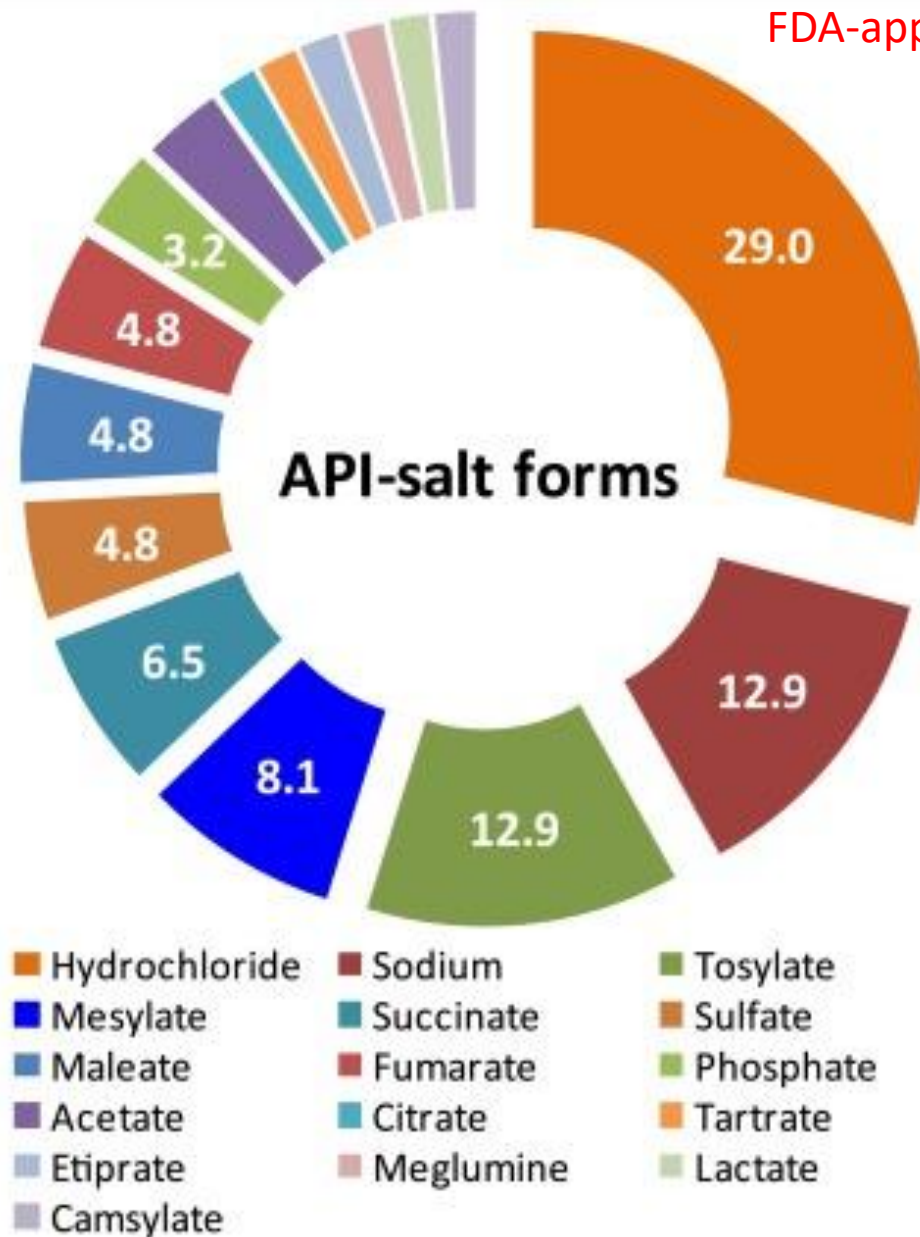
Salts of basic drugs	Total number
Hydrochloride	54
Methanesulfonate (mesylate)	10
Hydrobromide/bromide	8
Acetate	5
Fumarate	5
Sulfate/bisulfate	3
Succinate	3
Citrate	2
Phosphate	2
Maleate	2
Nitrate	2
Tartrate	2
Benzoate	1
Carbonate	1
Pamoate	1
Total of all salts of basic drugs	101

Salts of acidic drugs	Total number
Sodium	12
Calcium	4
Potassium	2
Tromethamine	1
Total of all salts of acidic drugs	19

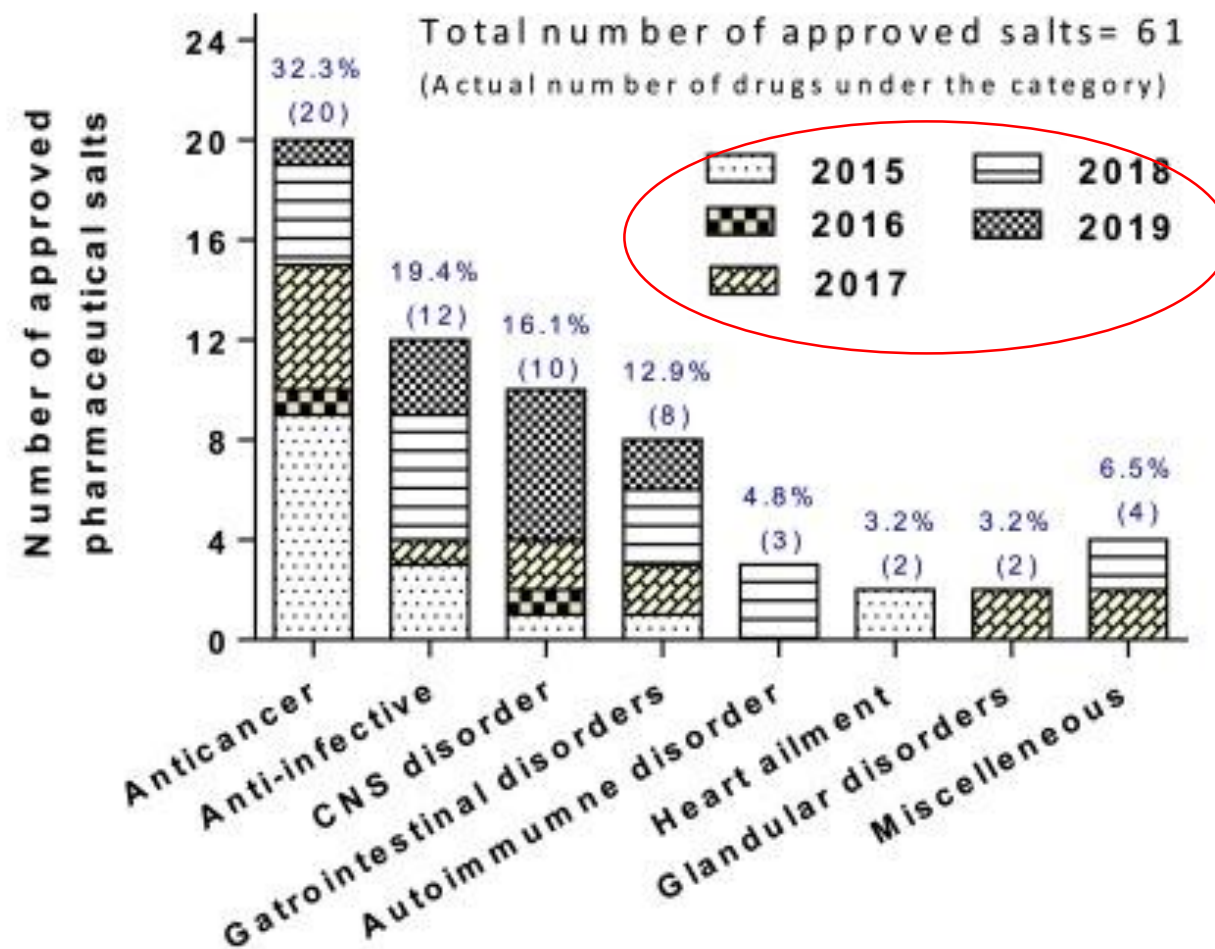
^a Sources: D.A. Hussar, New drugs of 1995, J. Am. Pharm. Assoc. 36 (1996) 158–188; D.A. Hussar, New drugs of 1996, J. Am. Pharm. Assoc. 37 (1997) 192–234; D.A. Hussar, New drugs of 1997, J. Am. Pharm. Assoc. 38 (1998) 155–198; D.A. Hussar, New drugs of 1998, J. Am. Pharm. Assoc. 39 (1999) 151–206; D.A. Hussar, New drugs of 1999, J. Am. Pharm. Assoc. 40 (2000) 181–231; D.A. Hussar, New drugs of 2000, J. Am. Pharm. Assoc. 41 (2001) 229–272; D.A. Hussar, New drugs of 2001, J. Am. Pharm. Assoc. 42 (2002) 227–266; D.A. Hussar, New drugs of 2002, J. Am. Pharm. Assoc. 43 (2003) 207–248; D.A. Hussar, New drugs of 2003, J. Am. Pharm. Assoc. 44 (2004) 168–210; D.A. Hussar, New drugs of 2004, J. Am. Pharm. Assoc. 45 (2005) 185–217; New drugs and biologic product approval, 2005, AJHP News, February 15, 2006 (www.ashp.org); New drugs and biologic product approval, 2006, AJHP News, February 15, 2007 (www.ashp.org).

- Screening per la scelta del **contro ione** da parte delle industrie: fatta poco, più su base tradizionale, economica, di reperibilità, e poi mai cambiata, anche se magari nuovi contro-ioni sarebbero molto efficaci (o più stabili o più solubili etc...).

FDA-approved pharmaceutical salts from 2015 to 2019

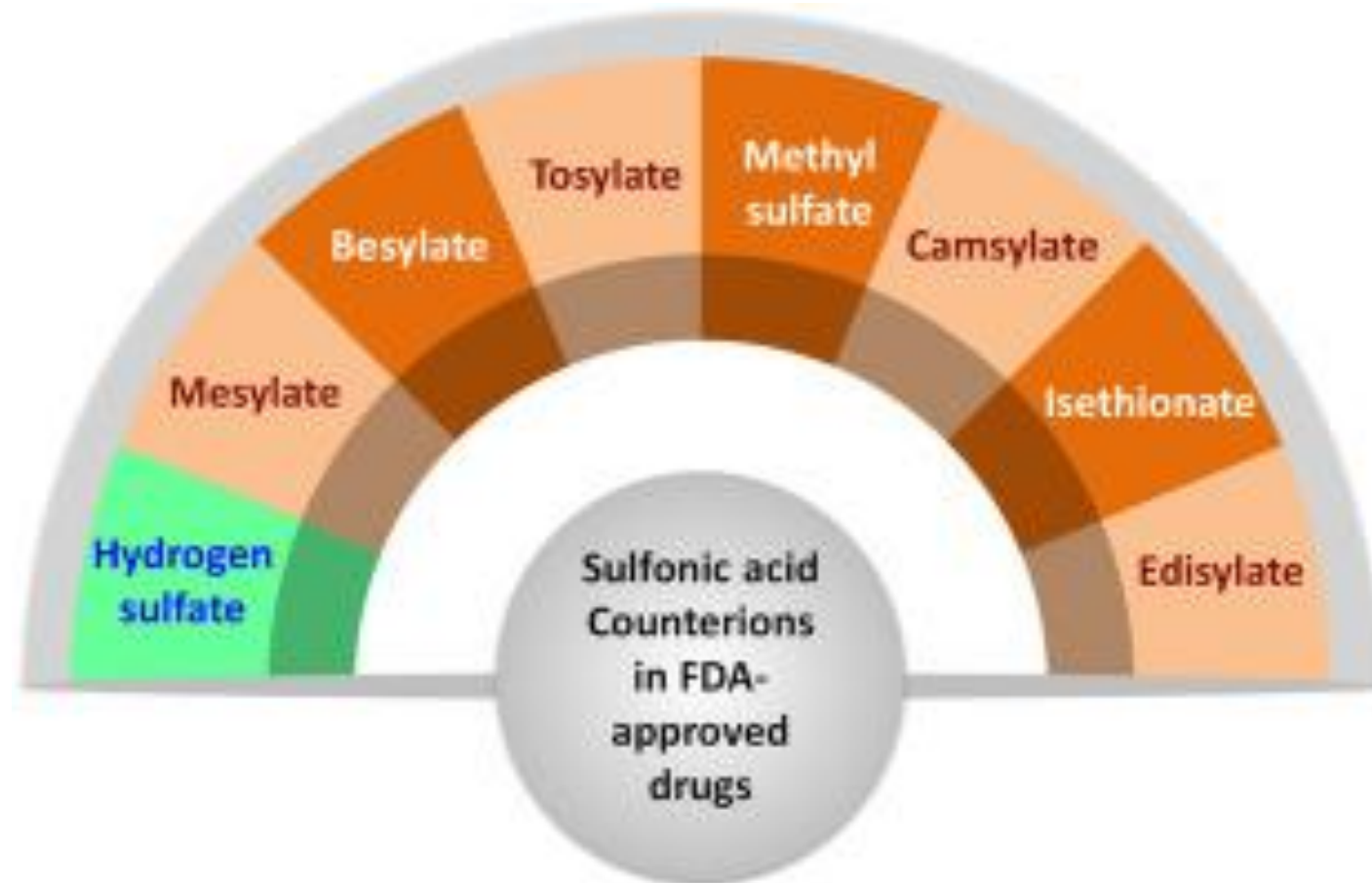


(a)



(b)

Di recente molti controioni sulfonici



Cocristalli

Cocristallo = cristallo multicomponente, contenente due o più composti

- **solidi** a pressione e temperatura ambiente
- presenti in rapporto stechiometrico
- legati tra loro tramite **interazioni non covalenti, come legami idrogeno e legami di coordinazione (non ioniche!)**

Il coformero che forma il cocristallo con l'API perchè il cocristallo possa essere considerato per cocristallizzazione farmaceutica:

should be from the FDA's **Everything Added to Food in the United States (EAFUS)** list
or be recognized as **Generally Recognized as Safe (GRAS)**

Cocristalli molecolari

- contengono solo componenti neutri e sono solitamente sostenuti da legami idrogeno o legami ad alogeni,

Cocristalli ionici

- comprendono almeno un **coformero allo stato ionico**, sotto forma di sale, e sono tipicamente sostenuti da legami idrogeno e legami di coordinazione

Cocristalli molecolari e ionici

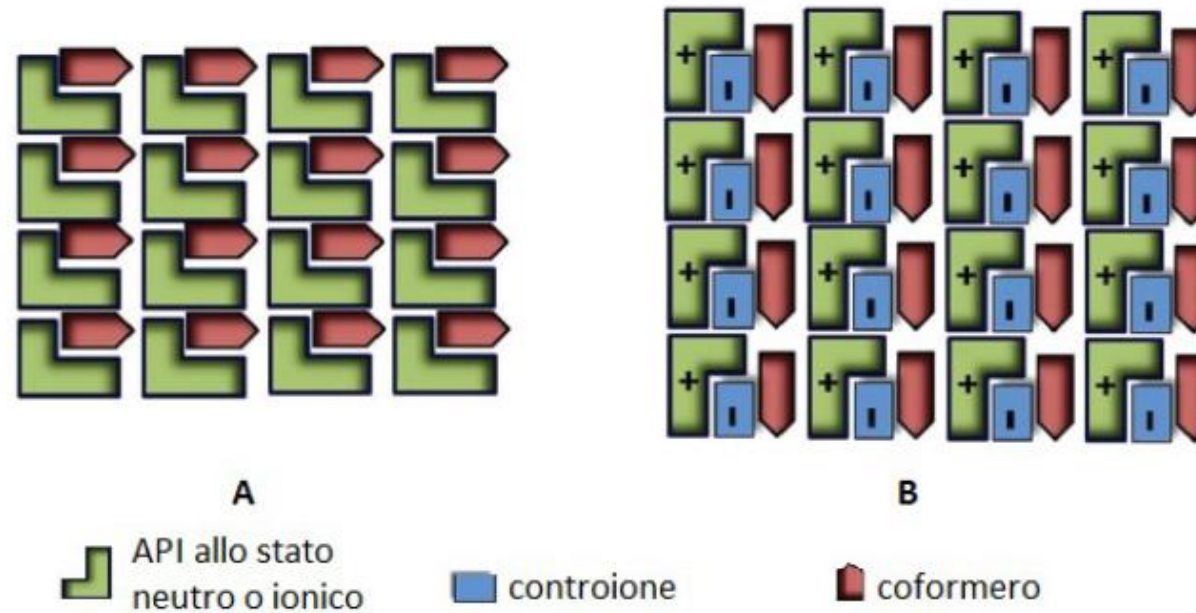


Figura 1: rappresentazione di: (A) un cocristallo molecolare in rapporto stechiometrico 1:1, (B) un cocristallo ionico in rapporto stechiometrico 1:1. (Duggirala et al., 2016)

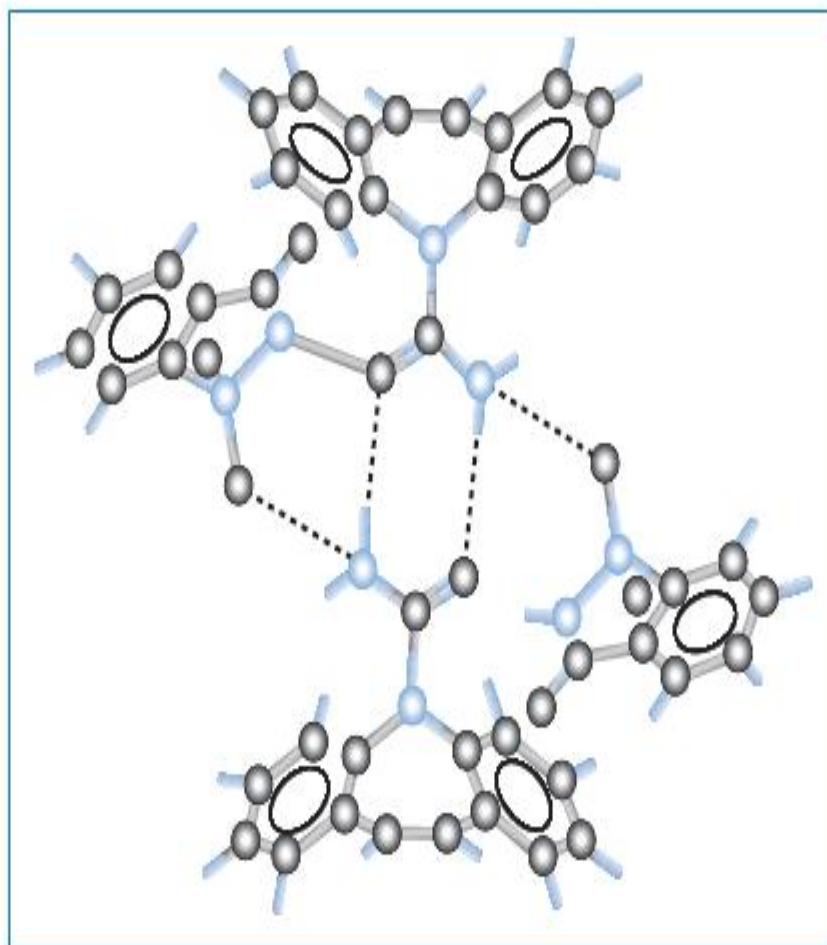


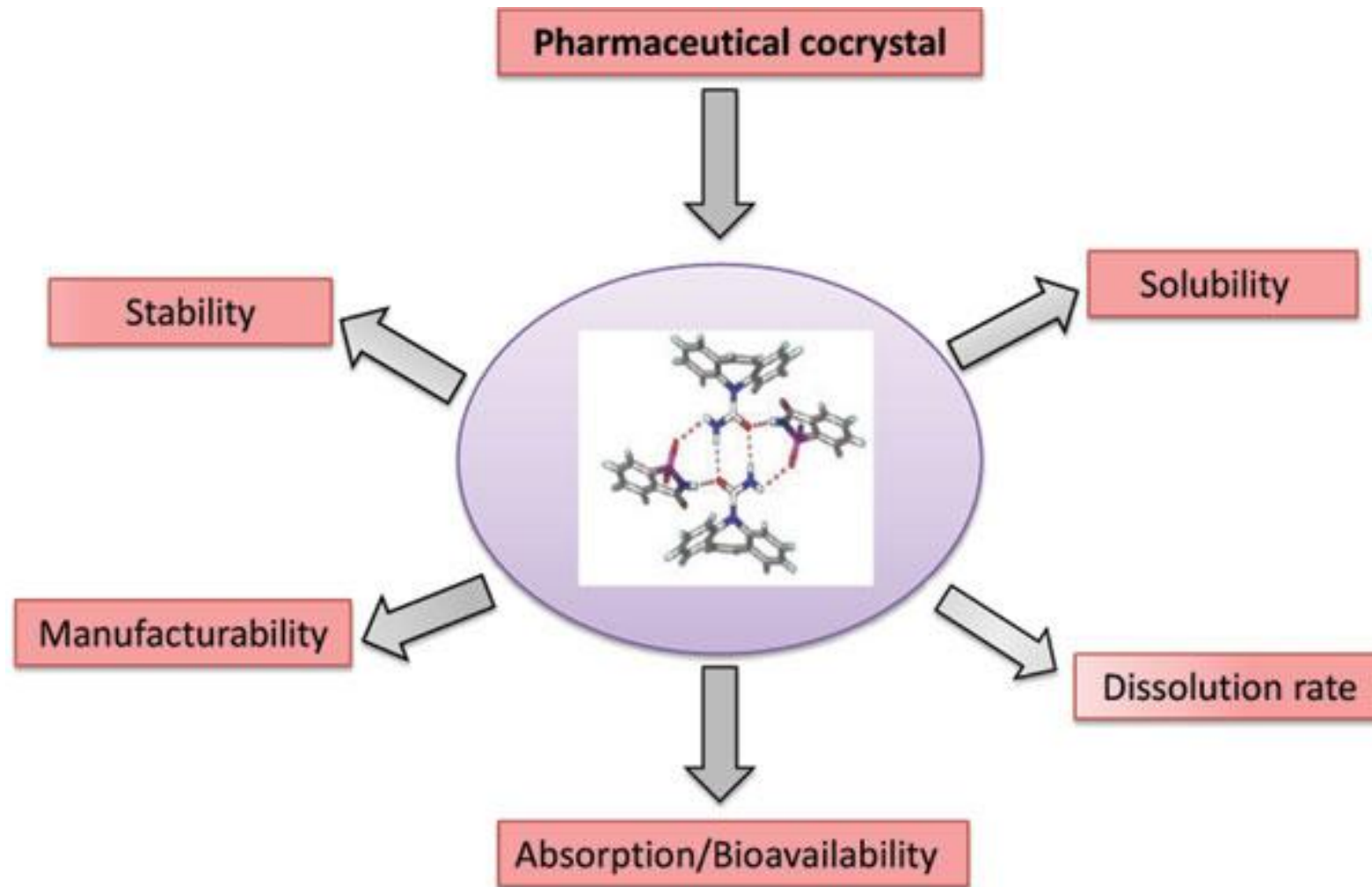
Figure 1.16 Packing of molecules in co-crystals of carbamazepine and saccharin. The dashed lines indicate hydrogen bonding of carbamazepine molecules to each other to form a dimer and the formation of double hydrogen bonds between saccharin and N–H donor and O acceptor atoms on the dimer.

Reproduced from Fleischman SG *et al.*, *Cryst Growth Des*, 2003; 3: 909.

Motivi di ricorso a un cocristallo:

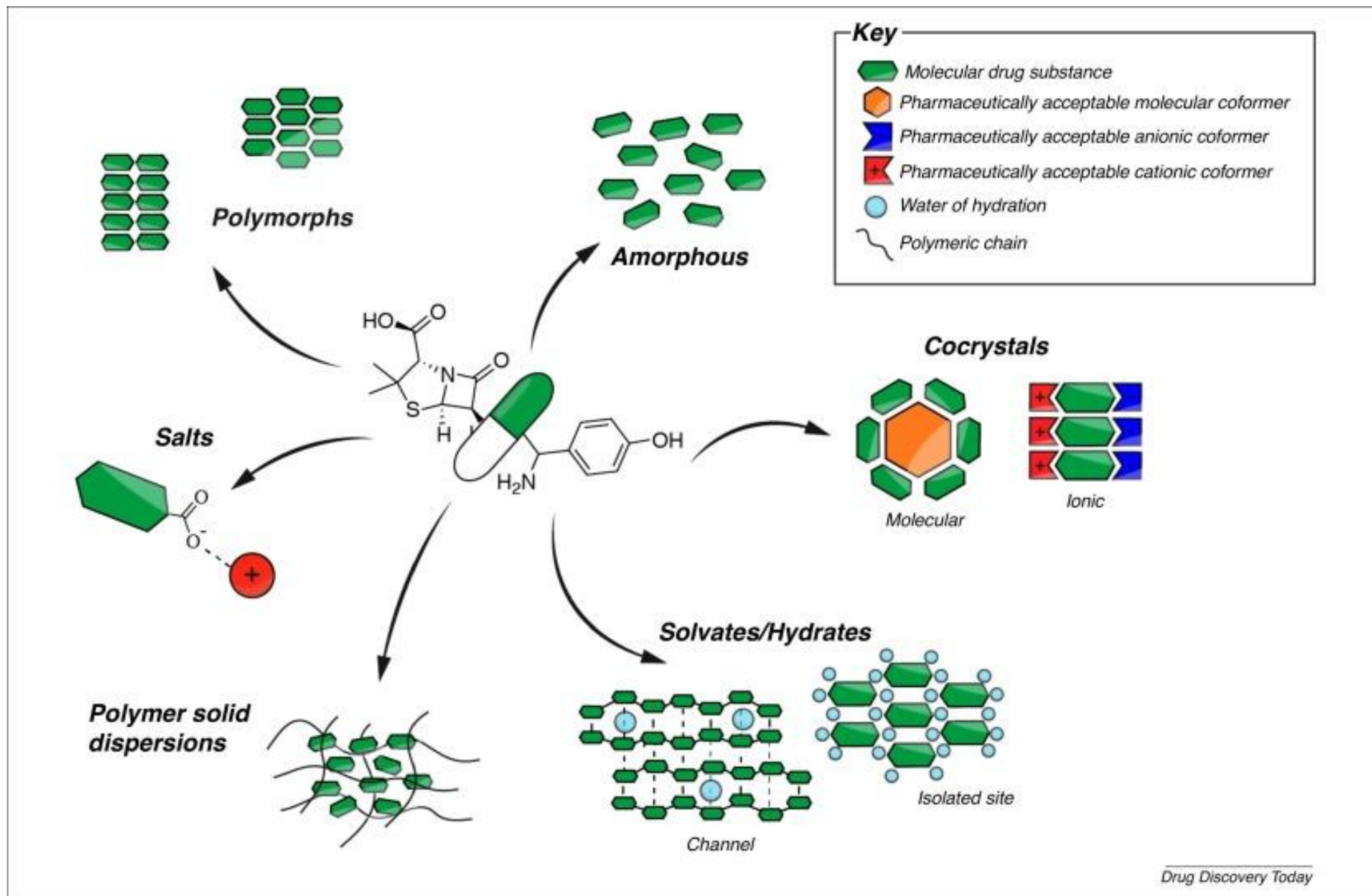
Variare:

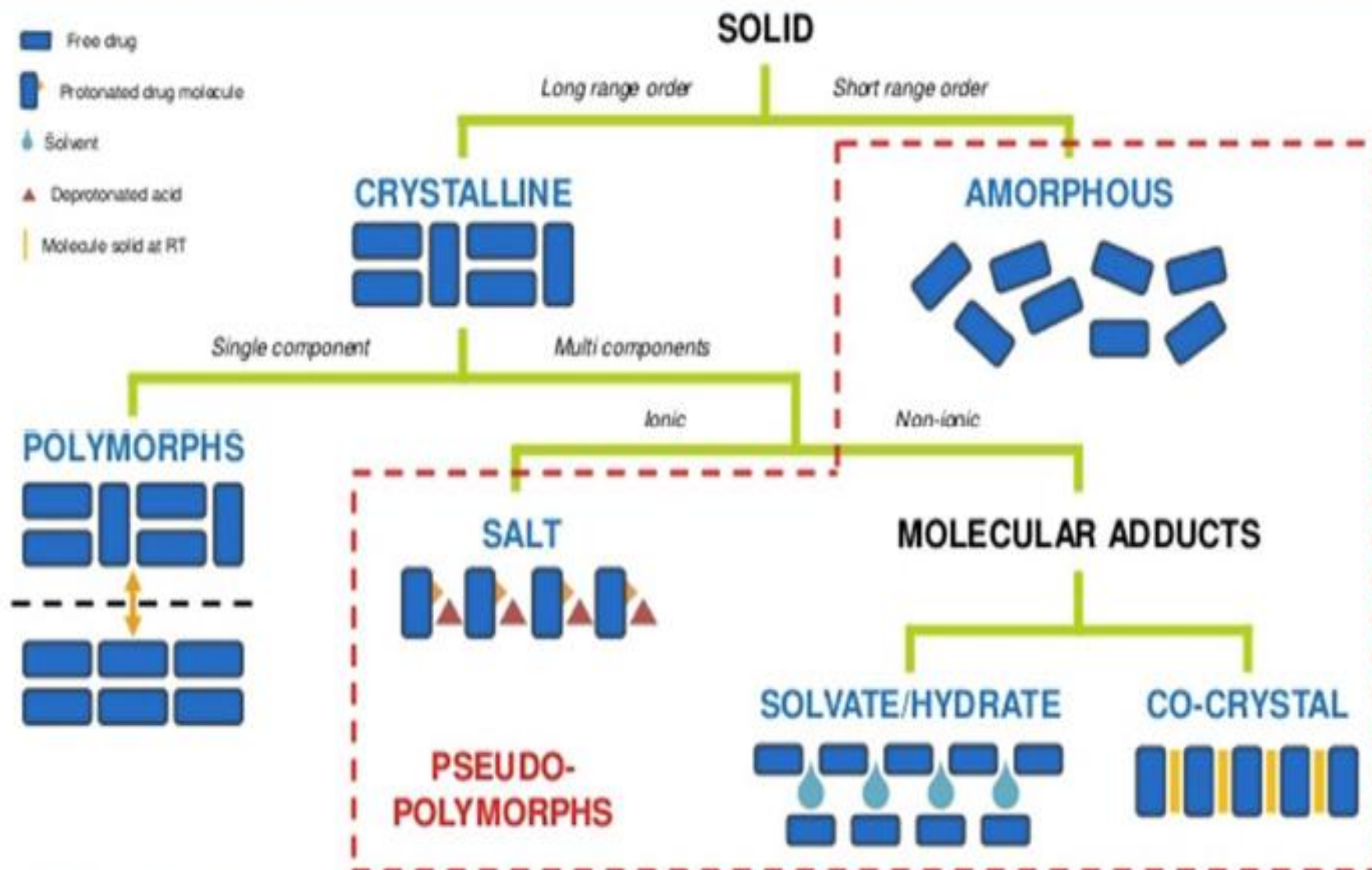
- la solubilità
- La stabilità
- L'assorbimento
- La distribuzione nell'organismo
- Veicolo due API insieme
- Nuovi brevetti
- ...



COCRISTALLI IN COMMERCIO

Drug	Date of FDA approval	Components	Indication
Beta-Chlor [®]	1963	Chloral hydrate···betaine	Sedation
Depakote [®]	1983	Valproic acid···[valproate sodium]	Epilepsy
Cafcit [®]	1999	Caffeine···[citric acid]	Infantile apnoea
Lexapro [®]	2002	[Escitalopram oxalate]···Oxalic acid	Depression
Suglat [®]	2014	Ipragliflozin···L-proline	Diabetes
Entresto [®]	2015	[Valsartan sodium]···[sacubitril sodium]	Heart failure
Odomzo [®]	2015	[Sonidegib monophosphate]···phosphoric acid	Basal cell carcinoma
Steglatro [®]	2017	Ertugliflozin···L-pyroglutamic acid	Diabetes





Sistemi cristallini multicomponente



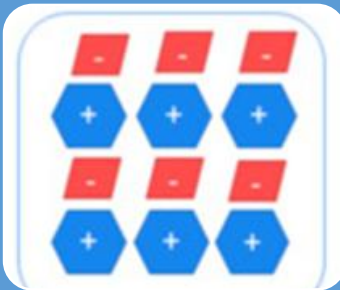
Idrati/solvati A:B

- A solido
- B liquido



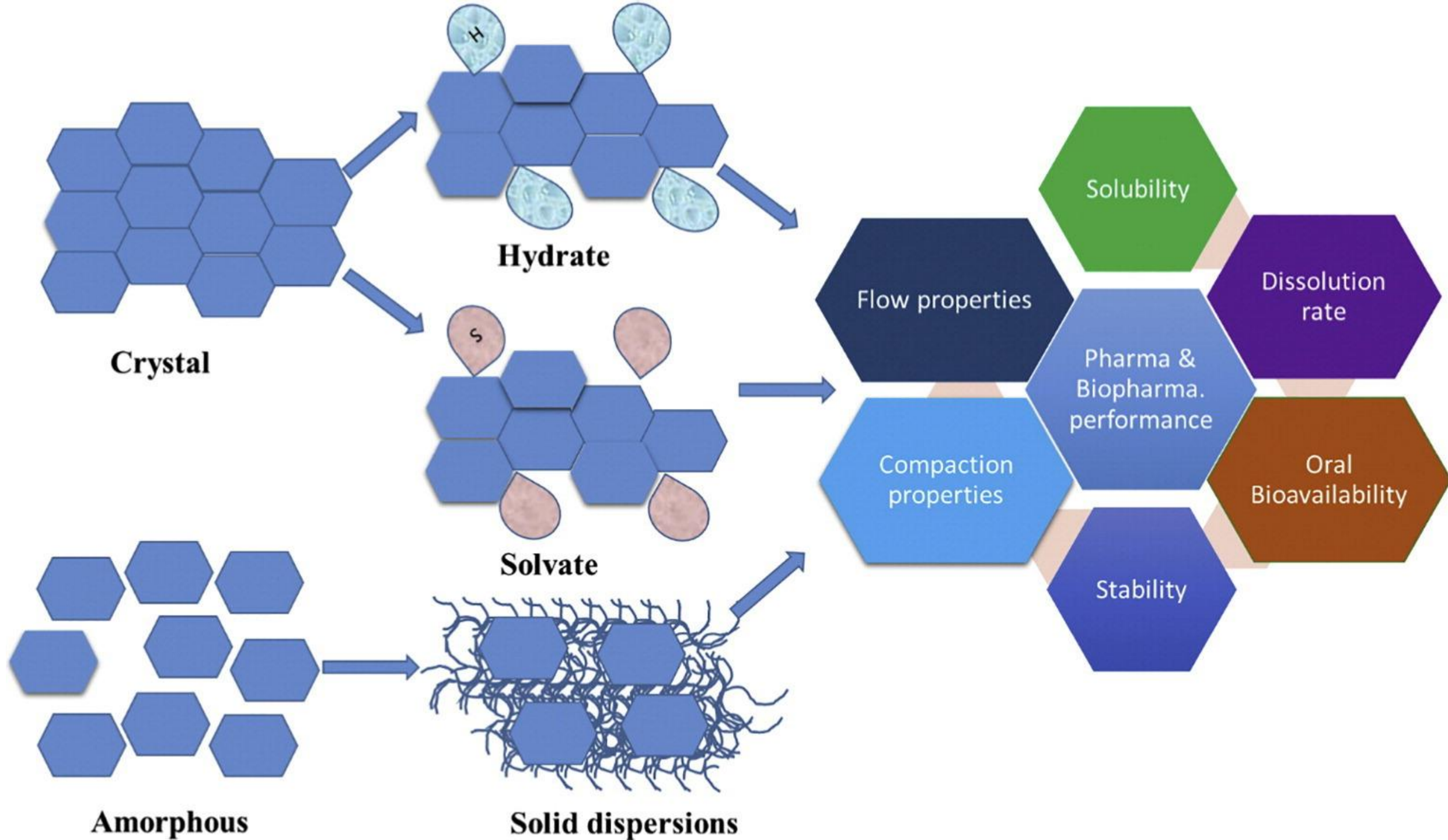
Cocristalli A:B

- A solido
- B solido



Sali A+B-

- A+ solido
- B- generalmente solido o liquido





Dubbi?



MEDWATCH

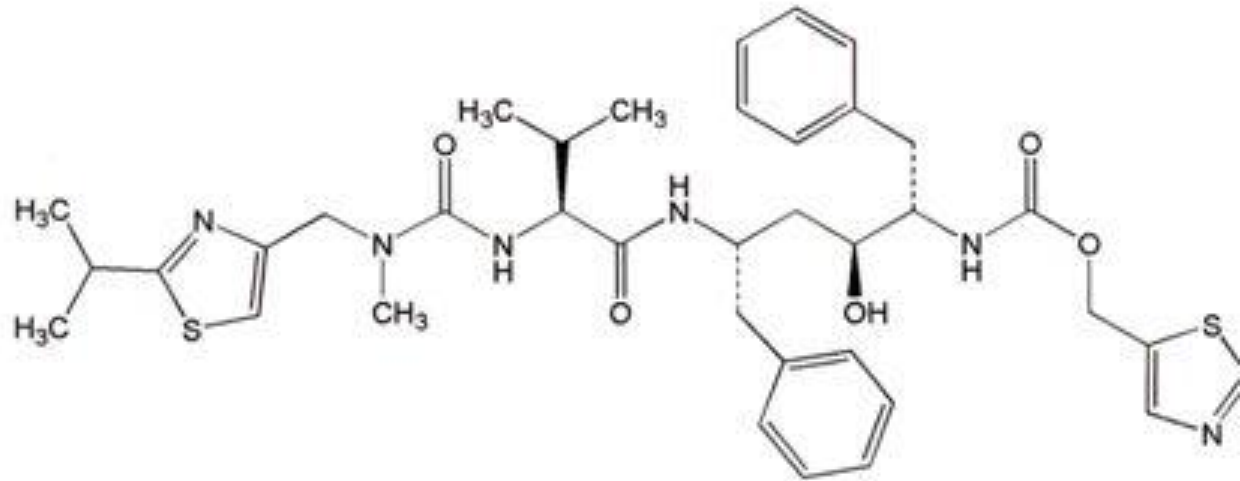
THE FDA MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM

Norvir (Ritonavir)

Abbott informs healthcare professionals about manufacturing difficulties with the capsule formulation of their HIV protease inhibitor, Norvir, which will result in a shortage of capsules. *The company has encountered an undesired formation of a Norvir crystalline structure that affects how the capsule form of Norvir dissolves.* Their plan is to supply Norvir oral solution (liquid) to provide continued Norvir therapy for patients.

July 28, 1998 (Health Professional Letter) - Abbott

Background del Ritonavir



- 1992** ▪ Scoperta di ABT-538
- 1996** ▪ Commercializzazione di capsule/polimorfo I
- 1998** ▪ Comparsa del Polimorfo II, più stabile
 <50% solubilità
- 1998 - 1999** ▪ Impegno per recuperare le capsule orali
- 1999** ▪ Commercializzazione di capsule molli riformulat
 da conservare in frigorifero

NORVIR[®]

(ritonavir capsules) Soft Gelatin
(ritonavir oral solution)
Rx only

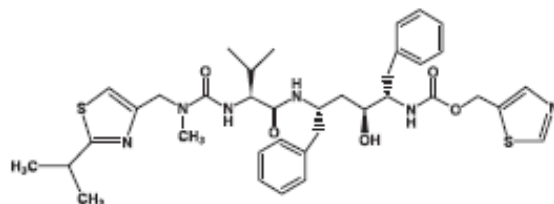
WARNING

CO-ADMINISTRATION OF NORVIR WITH SEDATIVE HYPNOTICS, ANTIARRHYTHMICS, OR ERGOT ALKALOID PREPARATIONS MAY RESULT IN POTENTIALLY SERIOUS AND/OR LIFE-THREATENING ADVERSE EVENTS DUE TO POSSIBLE EFFECTS OF NORVIR ON THE HEPATIC METABOLISM OF CERTAIN DRUGS. SEE **CONTRAINDICATIONS** AND **PRECAUTIONS** SECTIONS.

DESCRIPTION

NORVIR (ritonavir) is an inhibitor of HIV protease with activity against the Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Ritonavir is chemically designated as 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Its molecular formula is $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, and its molecular weight is 720.95. Ritonavir has the following structural formula:



Ritonavir is a white-to-light-tan powder. Ritonavir has a bitter metallic taste. It is freely soluble in methanol and ethanol, soluble in isopropanol and practically insoluble in water.

NORVIR soft gelatin capsules are available for oral administration in a strength of 100 mg ritonavir with the following inactive ingredients: Butylated hydroxytoluene, ethanol, gelatin, iron oxide, oleic acid, polyoxyl 35 castor oil, and titanium dioxide.

NORVIR oral solution is available for oral administration as 80 mg/mL of ritonavir in a peppermint and caramel flavored vehicle. Each 8-ounce bottle contains 19.2 grams of ritonavir. NORVIR oral solution also contains ethanol, water, polyoxyl 35 castor oil, propylene glycol, anhydrous citric acid to adjust pH, saccharin sodium, peppermint oil, creamy caramel flavoring, and FD&C Yellow No. 6.

New Kaletra tablet formulation (meltrex) approved by FDA

13 December 2005. Related: [Antiretrovirals](#).

On 28 October 2005, the Food and Drug Administration (FDA) approved a new formulation of Kaletra. Kaletra (lopinavir/ritonavir) is now available in the US as a film-coated tablet (200mg/50mg) that provides advantages over the currently marketed capsule formulation for HIV-1 infected patients. Specifically, the tablet formulation:

- does not require refrigeration
- can be administered without regard to meals
- does not require dose adjustments for concomitant use with certain NNRTIs and PIs in treatment-naïve patients
- has a decreased pill burden compared to the capsule formulation (2 tablets twice daily or 4 tablets once daily in treatment-naïve patients only vs 3 capsules twice daily or 6 capsules once daily in treatment-naïve patients only)

Selected changes to the SPC for the tablet formulation are included below. Please refer to the full SPC for full details of the changes.

- Two 200/50 mg lopinavir/r tablets are similar to three 133.3/33.3 mg KALETRA



► [GSK closes phase 3 studies of its CCR5 inhibitor aplaviroc and terminates development programme](#)

◄ [Tibotec discontinues TMC125 study C227: phase III studies continue](#)

EARLY ACCESS

[CROI 2022: LEAP Workshop online: research into long-acting drugs](#)

1 MARCH 2022

[WHO webinars: COVID-19 Global Research and Innovation Forum](#)

1 MARCH 2022

[Timing of menopause: experiences of women in Swiss HIV Cohort](#)

1 MARCH 2022

[Major review finds little benefit of remdesivir in people hospitalised with COVID-19](#)

1 MARCH 2022

[All early access reports](#)



Review

Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs

P. Kanaujia^{a,*}, P. Poovizhi^{a,b}, W.K. Ng^{a,c}, R.B.H. Tan^{a,b,*}^a Institute of Chemical and Engineering Sciences, 1, Pesek Road, Jurong Island, Singapore^b Department of Chemical and Biomolecular Engineering, National University of Singapore, Singapore^c Department of Pharmacy, National University of Singapore, Singapore**Table 5**

Pharmaceutical products developed and marketed as solid dispersion.

Product (API)	Polymer	Method used	Company
Lacrisert® (ophthalmic insert)	HPMC	Melt extrusion	Merck
Gris-PEG® (griseofulvin)	PEG 6000	Crystalline dispersion	Pedinal Pharmacal Inc.
Norvir® (ritonavir)	PVP-VA	Meltex® (Amorphous dispersion)	Abbvie
Kaletra® (ritonavir/lopinavir)	PVP-VA	Meltex® (amorphous dispersion)	Abbvie
Fenoglide® (LCP-fenofibrate)	PEG 6000 and Poloxamer 188	MeltDose® (solid dispersion)	Salix Inc.
Envarsus® (LCP-tacrolimus)	PEG 6000 and Poloxamer 188	MeltDose® (solid dispersion)	Veloxis Pharma.
Isopstin SR-E® (verapamil) alcohol resistant sustained release	HPC/HPMC	MeltDose® (solid dispersion)	Abbvie
Prograf® (tacrolimus capsules)	HPMC	Spray drying	Astellas Pharma
Sporonax® (itraconazole capsule)	HPMC and sugars	Fluidized bed drying	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Cesamet® (nabilone)	PVP	Solvent evaporation	Eli Lilly
Certican® (everolimus)	HPMC	Solvent evaporation	Novartis
Intelence® (etravirine)	HPMC	Melt extrusion	Johnson & Johnson
Nivadi® (nifedipine)	HPC/HPMC	Solvent evaporation	Astellas Pharma

Rotigotina (Neupro C)

(Antiparkinson e per la sindrome delle gambe senza riposo)

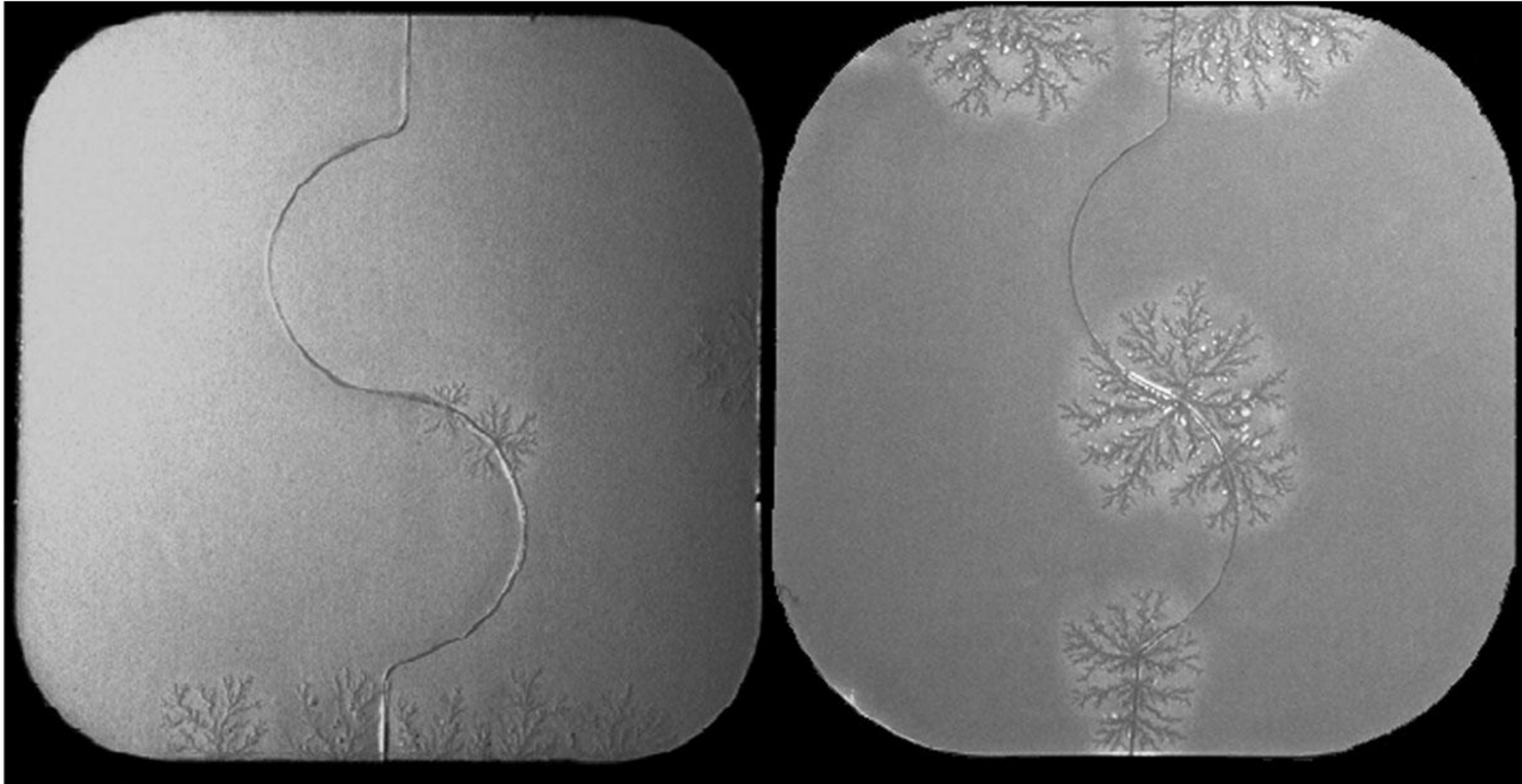
In commercio dal 2006

Ritirato in tutto il mondo nel 2008:

nel cerotto si forma il polimorfo II, stabile a temperatura ambiente.



Photographs of NeuproTM patches demonstrating the growth of snowflake-like crystals of the less soluble polymorph of rotigotine during storage



- l'API rotigotina era noto da metà degli anni ottanta!
- E nessuno sapeva che c'era l'altro polimorfo
- Inizialmente pensarono si trattasse di una coppia enantiotropica poi invece hanno capito che erano monotropi
- Forse l'errore è avvenuto perché la forma I metastabile della rotigotina era stabile per vari mesi, perciò è avvenuto l'errore!

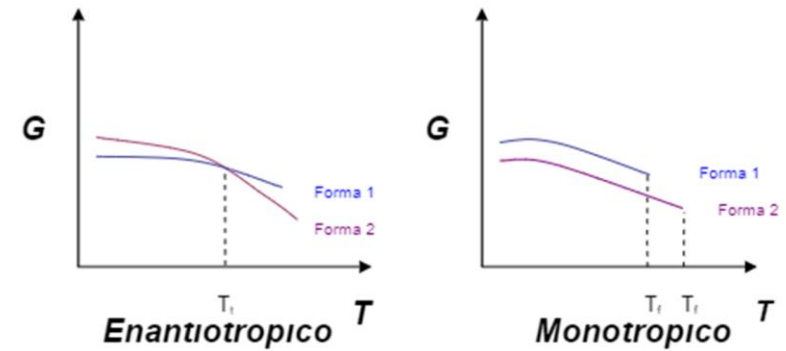


Figura 3. Grafici di energia libera in funzione della temperatura per un sistema a) enantiotropico e b) monotropico.
La forma avente l'energia libera più bassa è quella più stabile.

Commento di uno scienziato francese:

“Ironically, increased awareness after the dramatic case of ritonavir did not prevent Nemesis from striking again.”



Perché serve la preformulazione?

Conoscere queste proprietà è fondamentale ai fini della messa a punto di una forma farmaceutica

efficace, sicura e stabile.