



Novità nelle formulazioni di farmaci in forma solida

Alla fiera sugli "Intermedi per la farmaceutica" (CPHI worldwide), tenutasi a Parigi lo scorso ottobre, sono state organizzate due mattinate di conferenze dedicate alla formulazione di farmaci in forma solida (pasticche, granulati, capsule, inalati in polvere ecc.) che costituisce quella maggiormente utilizzata. Le conferenze sono state introdotte da Pierre Gilles de Gennes, premio Nobel per la Fisica, che ha descritto i principi fisici dell'adesione, evidenziando come le proprietà chimiche sono necessarie, ma non sufficienti a spiegare le forti forze in gioco. Le novità presentate nelle diverse conferenze (il cui logo era "Learn more about the science behind your business") sono state incentrate sulle tecnologie per produrre polveri da miscele di solidi e liquidi e sulla natura e proprietà degli eccipienti utilizzati per ottenere un farmaco in forma solida con le proprietà desiderate. Agli eccipienti per produrre farmaci da somministrare sotto forma solida non viene più solo richiesto di fornire un'ottima resistenza meccanica al formulato, ma molteplici addizionali proprietà. Sono qui riportati quattro esempi diversi di successo nelle tecnologie di formulazione.

Spray drying criogenico, una nuova tecnologia per ottenere formulati solidi (Sabine Gruner dell'Adalbert Raps Research Center, Freising Weihenstephan, Germany). Le tecnologie ideali per la miscelazione di polveri e liquidi sono quelle realizzate in spray drying o in letti fluidi. Un limite all'utilizzo di queste tecniche si presenta quando occorre polverizzare sostanze sensibili al calore, che, a causa del flusso di aria calda, degradano o volatilizzano, e quando i liquidi sono vischiosi. È stata messa a punto una nuova tecnologia chiamata CPF (Concentrated Powder Form) che consiste in uno spray drying ad alta pressione con CO₂ supercritica, che permette di ottenere da liquidi, anche viscosi, polveri fini in condizioni più blande. I principi del processo sono di seguito descritti. In una prima fase CO₂ in condizione supercritica viene introdotta nel liquido da polverizzare ($T > 31\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P > 74\text{ bar}$) e questo provoca una riduzione della viscosità e della tensione superficiale del liquido, facilitando la formazione di gocce. Successivamente la soluzione satura con il gas viene rapidamente depressurizzata attraverso un orifizio, e così si formano piccole gocce del liquido e contemporaneamente avviene un abbassamento della temperatura, per effetto Joule-Thomson, dovuto all'espansione del gas. Le gocce di liquido vengono introdotte nella torre di spray, dove sono immerse anche le polveri del componente solido ed avviene un loro rapido ed efficace mescolamento. Il liquido si "lega" al solido sia per adsorbimento sulla sua superficie o per agglomerazione sia per diffusione per capillarità nel suo sistema poroso. Infine la polvere ottenuta viene separata dal gas per sedimentazione, filtrazione, con cicloni o precipitatori elettrostatici. La fluidizzazione può essere condotta anche in gas inerte, evitando così un'eventuale ossidazione di alcuni componenti del formulato. Si può ottenere con questa tecnologia una polvere con una concentrazione di liquido fino all'80%. Questa tecnica permette di utilizzare liquidi molto vischiosi, lipofili o idrofili, soluzio-

ni acquose o oleose, quindi di poterli formulare indipendentemente dalla loro viscosità, polarità, volatilità, sensibilità e composizione. I liquidi utilizzati nelle diverse prove dimostrative sono stati i seguenti: estratti di piante, oli e grassi naturali, oli silicici, aromi e fragranze, vitamine, soluzioni acquose e alcoliche. Come eccipienti solidi (carrier) sono stati utilizzati: amidi (di grano, patate, mais e riso), cellulosa (in polvere, microscristallina o modificata) fibre di vegetali e di frutta, maltodestrine, destrine, gomma arabica, polimeri, acido silicico, ossido di titanio, bentonite e sodio cloruro. Le particelle del solido utilizzate nelle diverse prove hanno presentato dimensione da 5 μm a 2 mm ed una bulk density da 50 kg/m³ a 850 kg/m³. (Riferimenti: [1] B. Weinreich *et al.*, WO 099/17868, April 1999; [2] F. Otto *et al.*, CPF Process for Powder Generation from Liquids Application in Food Industry, 13th International Symposium on Microencapsulation, Angers (F), 5-7 September 2001).

Un nuovo polimero per film protettivi (Bernhard Fussnegger, Strategic Marketing Pharma Solutions, Basf, Ludwigshafen, Germany). Molti farmaci utilizzati in forma solida presentano un rivestimento superficiale protettivo, che, nella maggioranza dei casi, è a base di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC). Questo prodotto presenta difficoltà nelle applicazioni dove è necessario l'utilizzo di spray drying o letti fluidi, a causa della sua elevata viscosità. È stato messo a punto dalla Basf un nuovo polimero (copolimero ad innesto) a base alcool polivinilico (75%) ed etilene glicole (25%). Il polimero formato presenta un peso molecolare di 45.000 Da, la sua solubilità in soluzioni acquose è indipendente dal pH e può arrivare fino a concentrazioni di polimero in soluzione del 40%. Questo polimero presenta una viscosità molto più bassa dell'HPMC e quindi una più facile lavorabilità in spray drying o letti fluidi e le proprietà del film ottenuto sono migliori. La velocità di dissoluzione del film è più elevata, quindi ideale per un "instant release" del farmaco, rispetto a quella del film ottenuto con HPMC e presenta una maggiore flessibilità ed un'elongazione a sforzo superiore a quella presentata dai film di HPMC. Nel film protettivo l'alcool polivinilico agisce come plastificante aumentandone così la flessibilità ed, essendo legato con legami covalenti al polimero, non viene volatilizzato o rilasciato, come avviene per i plastificanti aggiunti ai polimeri convenzionali. Inoltre l'umidità non ha nessuna influenza sulle proprietà meccaniche dei film ottenuti con questo copolimero ed è possibile aggiungere facilmente coloranti per la rapida identificazione del farmaco. È stato assicurato, infine, durante la presentazione, che è molto facile lo scale-up del prodotto dal laboratorio all'impianto industriale e la velocità di processo è molto elevata e può arrivare a produrre fino a 250 kg per batch.

Lo sviluppo di eccipienti fragili per formulati per inalatori di polveri a secco (Evelien Camelot- Nijman, DMV International, Veghel, Nederland). Nelle formulazioni per inalatori di polveri a secco di farmaci è utilizzato un eccipiente (carrier) la cui funzione è di aumentare le proprietà di flusso della polvere, di facilita-

re la dispersione e la riproducibilità della dose, di ridurre l'agglomerazione del principio attivo, mantenere la stabilità fisica ed aumentare la flessibilità della dose. Un'ulteriore proprietà importante è quella di limitare l'adesione del principio attivo, che deve staccarsi durante l'inalazione, ma non deve segregare prima. L'ideale per questo comportamento è di avere particelle del "carrier" le cui superfici si disintegrano facilmente e questa è una caratteristica dell' α -lattosio. La DMV international ha messo a punto diversi prodotti a partire dall' α -lattosio monoidrato comprimibile direttamente, che presentano tutte le proprietà ottimali per questa applicazione. La possibilità di una diretta compressione evita gli stadi preventivi di granulazione e di essiccamento e tutto questo riduce i costi di produzione. Le proprietà di comportamento di questo prodotto dipendono da una serie di caratteristiche che discendono dal suo metodo di preparazione. Queste caratteristiche sono la distribuzione delle dimensioni delle particelle solide, la loro superficie, forma e morfologia e la quantità di frazioni amorphe presenti. È possibile avere a disposizione quattro tipi di lattosio utilizzabili a seconda delle applicazioni: il lattosio spray dried, che consiste di particelle sferiche cristalline con distribuzione uniforme di dimensioni, proprietà queste che conferiscono ottime proprietà di scorrevolezza, e che presenta frazioni di amorfo fino al 15% che contribuiscono ad aumentare la resistenza meccanica; il lattosio granulato, che può essere ottenuto con diversa distribuzione delle dimensioni delle particelle ed ha una superficie irregolare che comporta una distribuzione diversa del principio attivo; il lattosio anidro (ottenuto per perdita

dell'acqua di cristallizzazione ed è costituito in gran parte dalla forma β , che è più solubile), che ha un maggior contenuto di particelle fini ed è la scelta ottimale per principi attivi sensibili all'acqua, presenta una maggiore area superficiale e quindi maggiore capacità di legame; il lattosio "compound", costituito da 95% di lattosio amorfo e 5% di un additivo per conferire una più elevata resistenza meccanica, ha un'elevata capacità di diluizione e quindi permette il carico di maggiore principio attivo.

Nuove applicazioni delle resine scambiatrici di ioni nella farmaceutica (Lyn Hughes, Rhom and Haas Research Laboratories, Spring House, PA, Usa). Le resine scambiatrici di ioni che presentano gruppi funzionali, in particolare resine Amberlite e Ambersynth, con una dimensione delle particelle di 25-150 μm , insolubili in tutti i solventi e pH e non adsorbiti dal corpo umano, hanno già da tempo un utilizzo nel veicolare farmaci. Sono state proposte recentemente nuove applicazioni di queste resine per realizzare un rilascio controllato o prolungato del principio attivo, per aumentare la velocità di dissoluzione di farmaci poco ionizzabili rallentare la solubilità nel liquido gastrico, e per eliminare i problemi dovuti alla deliquescenza di alcuni farmaci, evitando così l'utilizzo di apparecchiature complesse o atmosfera controllata. Le proprietà delle resine sono state variate giocando principalmente sulle dimensioni delle particelle, sul pKa e sulla quantità di principio attivo caricato. Sono stati portati esempi per diversi principi attivi come il Diclofenac, l'Indomethacin e l'Acido Valproico.