



PHOTOFINISH

MESSER - GAS E TECNOLOGIE a cura di Elena Barassi

Polveri 'facili'

Il processo VarioSol® sviluppato da Messer offre possibilità completamente nuove per la produzione di polveri fini. VarioSol® è adatto sia a piccole quantità che a cambi di produzione variabili ed è impiegato nelle industrie alimentari, chimiche e farmaceutiche

Un processo innovativo “solvent free” per l'industria farmaceutica e biotecnologica

Il processo Variosol, alla base del quale vi è lo sfruttamento delle proprietà fisico chimiche peculiari dell'anidride carbonica, si rivolge ai settori farmaceutico e biotecnologico ed alimentare. Il processo permette di ottenere microsfele partendo da materie prime solide o liquide senza utilizzare solventi. VarioSol utilizza l'Anidride Carbonica in condizioni near-critical, (in corrispondenza o leggermente al di sotto del punto critico) per atomizzare e cristallizzare il prodotto di interesse.

L'applicazione

Le prime applicazioni del processo hanno riguardato l'industria alimentare, settore nel quale alcuni ingredienti trasformati in polveri molto fini offrono indiscutibili vantaggi per la facilità di manipolazione e per la semplicità di dosaggio. Nella produzione di salse, minestre e prodotti istantanei è crescente l'interesse per prodotti a matrice lipidica micronizzati o miscele di prodotti in polvere. L'industria farmaceutica e biotecnologica hanno da sempre mostrato notevole interesse verso il processo. Nelle applicazioni farmaceutiche la molecola attiva viene incorporata in una matrice liquida o semi-solida, e la dispersione viene convogliata, sotto pressione, in una camera di atomizzazione in cui avviene il contatto con la CO₂ che nebulizza e cristallizza il materiale a bassa temperatura.

In queste condizioni la CO₂ presenta le caratteristiche fisiche più favorevoli come agente nebulizzante (spraying agent) e refrigerante. Nel processo il prodotto (principio attivo) da atomizzare è fuso, disperso o disciolto in un recipiente di alimentazione a temperatura controllata e successivamente veicolato, a pressione controllata ed attraverso speciali ugelli, ad un reattore (spray tower) dove entra in contatto con l'anidride

carbonica rilasciata a pressione atmosferica o leggermente superiore, dalla pressione di stoccaggio (near-critical o supercritical).

L'espansione del fluido con il conseguente cambio della sua densità, consente l'atomizzazione del prodotto nebulizzato in particelle molto fini le quali vengono rapidamente raffreddate ad una temperatura molto inferiore agli 0°C. Le dimensioni del particolato così ottenuto si attestano nel range fra 5-10 µm e 80-100 µm, con una stretta distribuzione dimensionale. Le caratteristiche del particolato possono variare in funzione dei parametri di processo e delle caratteristiche del prodotto.

Il processo presenta molti vantaggi rispetto alle tecnologie di spraying convenzionali. Innanzitutto la CO₂ liquida come agente nebulizzante e refrigerante permette di lavorare con prodotti, miscele e principi attivi con basso punto di fusione (<40°C). Ciò significa la possibilità di sviluppo di prodotti in forma solida con migliori caratteristiche di stabilità e rilascio di principio attivo (p.e.



Messer è un'azienda multinazionale tedesca leader nella produzione di gas industriali e nello sviluppo e di tecnologie per il loro impiego. Da oltre 100 anni la società opera con competenza e professionalità nel settore dei gas industriali mediante lo sviluppo e l'applicazione di tecnologie e processi innovativi per tutti i settori produttivi. Il Gruppo si propone come importante riferimento per le aziende che necessitano di soluzioni tecniche funzionali, economiche ma innovative, orientando l'approccio tecnico al problem solving.

miscele lipide-polimero, polimeri con basso Tg). Importante è anche sottolineare che le condizioni criogeniche favoriscono la formulazione di molecole termolabili, come le proteine, o molecole di piccole dimensioni altrimenti danneggiate da processi ad alta temperatura (p.e. melt extrusion), inoltre, il contatto diretto del mezzo refrigerante (CO₂) con il prodotto assicura l'ottimale utilizzazione del fluido e riduce al minimo le perdite. Infine sono disponibili impianti pilota per lo svolgimento di test con lotti variabili da 1 kg a 50 g, ed in caso di materiale biologico, fino a 5 g grazie alle dimensioni contenute ed ai costi di investimento limitati.

Il processo permette quindi di produrre microsfele di forma regolare e distribuzione dimensionale controllata e permette l'incorporazione di quantità rilevanti di principio attivo. L'utilizzo di materiali carrier differenti e il controllo delle condizioni di processo permettono lo sviluppo di formulazioni per rilascio controllato o per taste-masking.²

Il prodotto ottenuto può essere immediatamente inserito nelle fasi di produzione, miscelato o confezionato in atmosfera modificata utilizzando l'anidride carbonica proveniente dal processo.

Le apparecchiature da laboratorio per l'impiego del processo sono estremamente versatili, user friendly e con ingombro ridotto. L'apparecchiatura può essere realizzata su misura in base alle esigenze del cliente ed il dimensionamento dipende dalla quantità di prodotto che si intende processare, a partire da 1 fino a 1000 litri/ora; inoltre può essere facilmente integrata nel processo di produzione industriale.

Per queste ragioni il processo può diventare un importante strumento laddove si devono realizzare piccole produzioni o nei progetti di ricerca.

Vantaggi del processo

La temperatura di cristallizzazione del farmaco e degli eccipienti può essere modificata, variando il rapporto fra massa del prodotto e fluido criogenico. A differenza della tecnologia tradizionale, è possibile cristallizzare le sostanze a base lipidica con basso



L'apparecchiatura VarioSol

punto di fusione permettendo lo sviluppo di prodotti solidi con aumentate capacità di rilascio del farmaco e maggior stabilità.

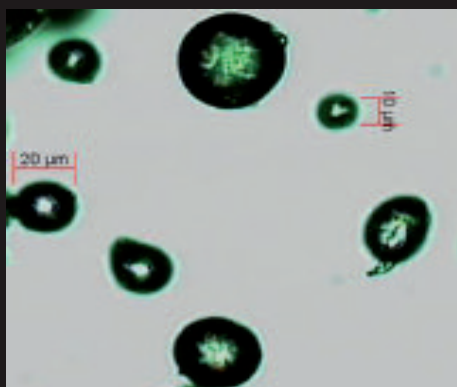
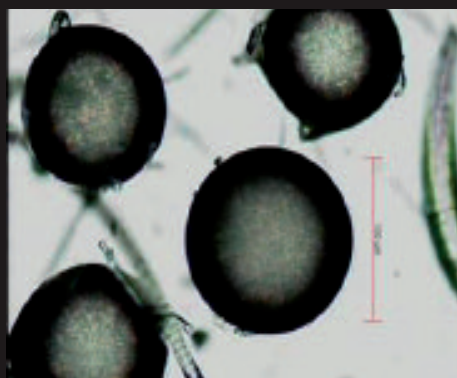
Il processo può facilitare la formulazione di molecole termolabili, che possono venire danneggiate da processi ad alte temperature. Ciò è reso possibile attraverso l'impiego della CO_2 .

I particolati possono essere prodotti senza l'impiego di solventi organici nel processo. Le dimensioni normalmente variano fra 5-10 μ fino a 80-100 μ . Le proprietà del particolato possono essere modificate in base alle caratteristiche del prodotto specifico e al tipo di dosaggio.

Il processo è rapido e consente un'elevata

resa. La possibilità di realizzare un'apparecchiatura dimensionata alle esigenze del laboratorio (Lab-scale equipment size) permette di processare lotti del peso di circa 5g fino ad 1Kg, in spazi limitati e con ridotti costi di investimento.

I risultati più eclatanti delle applicazioni farmaceutiche del processo sono il miglioramento della solubilizzazione e dell'assorbimento di farmaci a bassa solubilità (BCS Class II), e bassa assorbibilità (BCS Class III), la dissoluzione e rilascio controllato, per frequenza di dosaggio ridotta, la microincapsulazione e distribuzione di principi attivi e infine lo studio nello sviluppo di formulazione di prodotti per inalazione.



Molecole lipidiche ottenute con processo VarioSol. Analisi al microscopio ottico (ingr. 20x10)





Produzione di polveri con VarioSol

Una proficua collaborazione

La proprietà intellettuale del processo VarioSol è di Messer Group GmbH, mentre la licenziataria per il territorio italiano è la Società **SiTec Consulting**, con sede a Colletterto Giacosa (TO) presso il Bioindustry Park del Canavese, che offre alle società del settore farmaceutico e biotecnologico numerosi servizi nell'ambito della preformulazione e sviluppo di sostanze farmaceutiche fornendo altresì supporto strategico ed operativo alle aziende in fase di start-up. L'azienda in particolare, opera a stretto contatto con Messer Italia per lo sviluppo di preparati nel settore biofarmaceutico.

Grazie all'accordo ed alla stretta collaborazione fra Messer e Sitec Consulting si è sviluppata la cooperazione con l'Università del Piemonte Orientale di Novara, e in particolare con DISCAFF (Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche) che sta attualmente impiegando la tecnologia Variosol per ricerche su

determinati tipi di molecole che presentano alcuni svantaggi tipici delle sostanze farmaceutiche, quali la ridotta solubilità e stabilità. Il DISCAFF sta anche conducendo ricerche su microcapsule per il rilascio controllato del farmaco con lo scopo di estenderne l'efficacia terapeutica.

Un importante riconoscimento della positiva collaborazione fra Messer Italia, SiTec Consulting e DISCAFF è giunto in occasione dell'ultimo Simposio AFI (Associazione Farmaceutici Industria) tenutosi a Rimini lo scorso Giugno, nel corso del quale è stato ottenuto il premio per la miglior presentazione scientifica della sessione poster. Il poster riportava i risultati relativi alla produzione di formulazioni farmaceutiche contenenti Metoclopramide attraverso l'impiego del processo Variosol. Il risultato, che è giunto alla conclusione di un importante lavoro svolto nel corso di diversi mesi, ha confermato l'efficacia del processo sviluppato da Messer e pone le basi per ulteriori applicazioni della tecnologia.

SITEC CONSULTING

SiTec Consulting nasce nel 1996, sulla base di una lunga esperienza condotta nell'ambito dell'attività di ricerca e sviluppo farmaceutica. Ha sviluppato una notevole esperienza nella collaborazione con società farmaceutiche e biotecnologiche negli Stati Uniti e in Europa, alle quali offre un vasto numero di servizi nel campo della preformulazione, sviluppo di farmaci, valutazione di tecnologie per la formulazione e la somministrazione del farmaco e compliance cGMP/cGMP. Fornisce altresì supporto strategico ed operativo alle aziende in fase di start-up. Oltre alla sede di Barcellona, possiede una sede operativa presso il Bioindustry Park Canavese di Colletterto Giacosa (TO) dove dispone di laboratori e apparecchiature tecnologicamente avanzate. Ha inoltre accesso ai laboratori delle più qualificate università europee dove conduce e gestisce l'aspetto sperimentale dei progetti sulla base delle esigenze dei clienti. SiTec è rappresentante del Center for Professional Advancement, un'istituzione privata mondiale che si occupa di fornire educazione continua tecnica e scientifica a livello professionale.



La sede presso il Bioindustry Park Canavese

Fonti

[1] Variosol: a novel solvent-free supercritical fluid technology for drug delivery Galli L, Danan H, Esposito P

[2] Impiego del processo VarioSol per la realizzazione di microsfele veicolanti Metoclopramide Segale L, Giovannelli L, Danan H, Galli L, Esposito P, Pattarino F.