Universita' degli Studi di Milano

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Tecnologia e Legislazione farmaceutiche II- 9 CFU

slides Dott.ssa Anastasia Foppoli

Prof. Andrea Gazzaniga

Rilascio Modificato via Orale – Fast (?) Release

gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

obiettivi

- ***Aumento della biodisponibilità***
- ***Controllo temporale e spaziale del rilascio***

gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

Controllo del rilascio

velocità **- riduzione della velocità di rilascio**
(forme farmaceutiche a rilascio prolungato)

- aumento della velocità di rilascio
(forme farmaceutiche *"fast release"*)

tempo **- rilascio ritardato, ripetuto e pulsante**

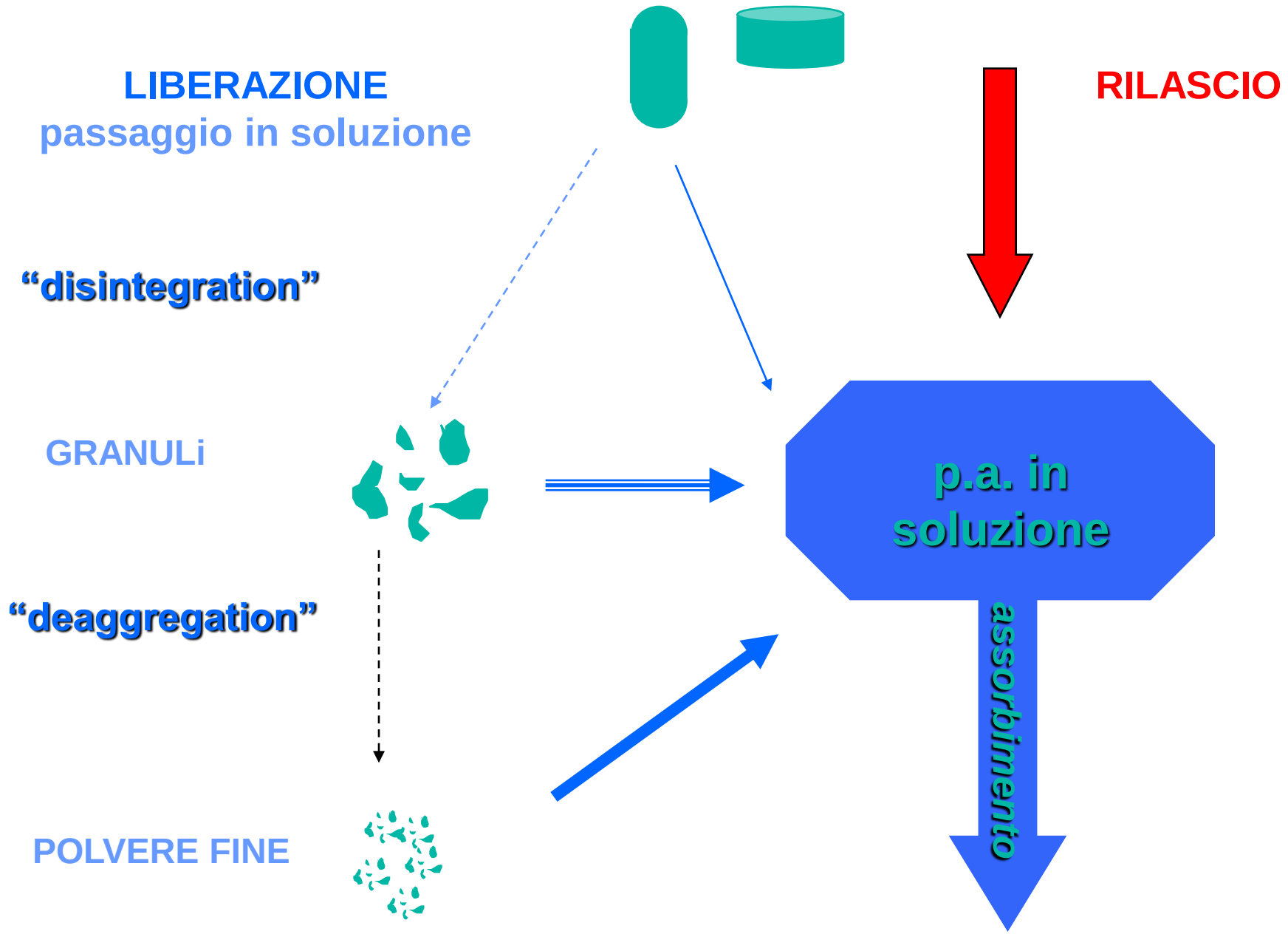
sito **- diminuzione della velocità di transito G.I.**
(es. sistemi bioadesivi, flottanti)

- rilascio in specifiche regioni del tratto G.I.
(es. forme farmaceutiche per il rilascio al colon)

gazza

Forme farmaceutiche solide orali convenzionali

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato



gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

Controllo del rilascio

velocità **- riduzione della velocità di rilascio**
(forme farmaceutiche a rilascio prolungato)

- aumento della velocità di *passaggio in soluzione*
(forme farmaceutiche *"fast release"*)

tempo **- rilascio ritardato, ripetuto e pulsante**

sito **- diminuzione della velocità di transito G.I.**
(es. sistemi bioadesivi, flottanti)

- rilascio in specifiche regioni del tratto G.I.
(es. forme farmaceutiche per il rilascio al colon)

gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

Controllo del rilascio

velocità - aumento della velocità di passaggio in soluzione

deliberatamente realizzato attraverso una particolare attivita' formulativa, di design o produttiva.

Aumento della velocità di assorbimento

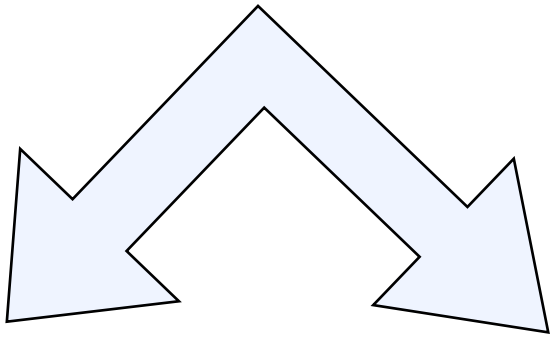
Aumento della biodisponibilità

gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

Controllo del rilascio

velocità - aumento della velocità di passaggio in soluzione

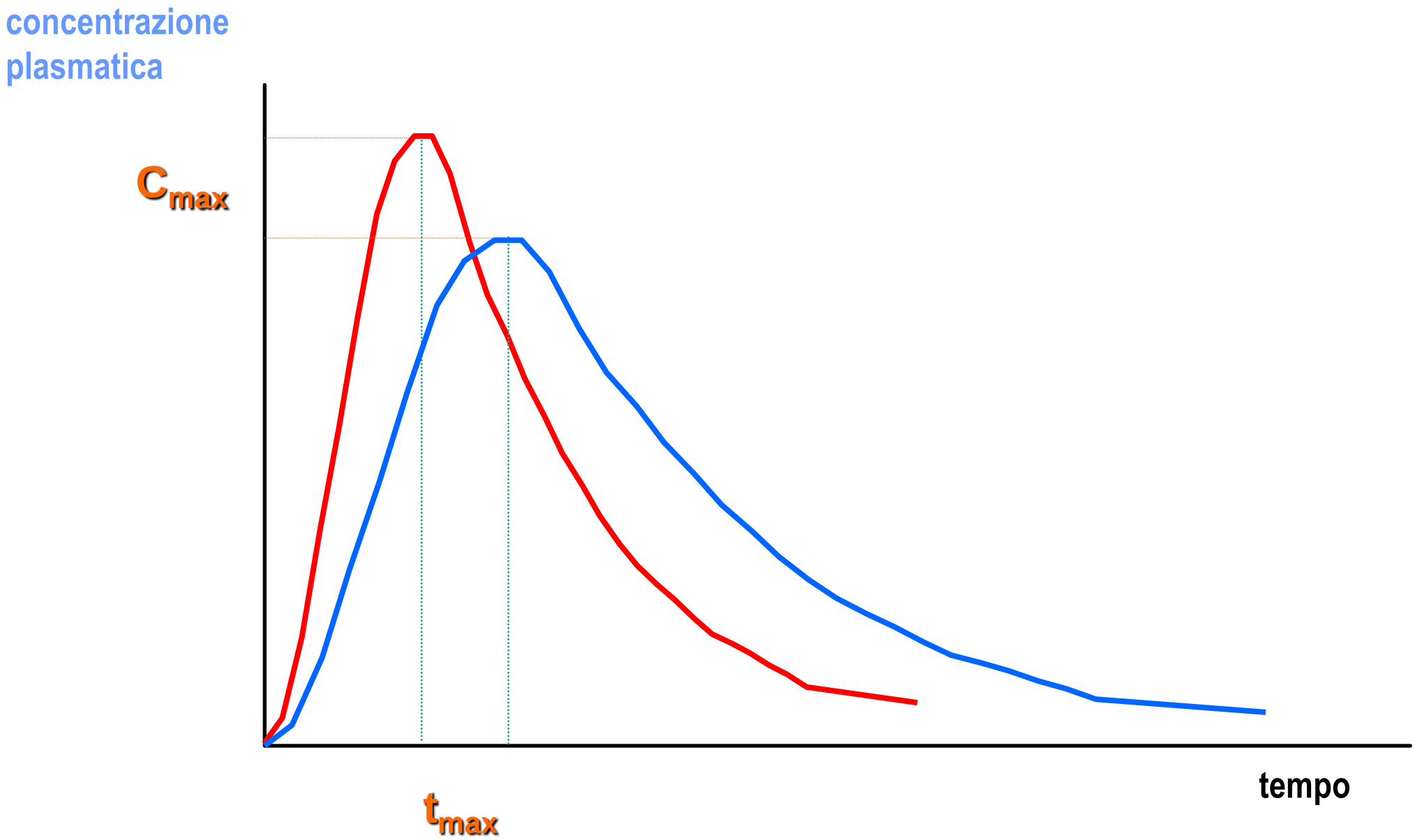


Aumento della biodisponibilità

Aumento della velocità di assorbimento

- ***Forme farmaceutiche "fast release"***

gazza



gazza

Farmaci per i quali esiste un razionale per il “fast release”

analgesici

antiemicranici

antipsicotici/ansiolitici

antiepilettici

terapia del Parkinson

farmaci impiegati nella terapia delle disfunzioni erettili

antistaminici

antidiarroici

antiemetici

...

gazza

Forme orali convenzionali

Progettate per determinare una pronta e totale liberazione del principio attivo, cioé per renderlo immediatamente disponibile all'assorbimento.

Le caratteristiche complessive di design della forma farmaceutica, per definizione, non devono rappresentare lo step limitante della velocità di assorbimento.

La velocità di comparsa (C_{max}, T_{max}) del principio attivo nel torrente circolatorio dipende esclusivamente dalle sue proprietà chimico-fisiche e dalle caratteristiche della membrana che deve attraversare.

Forme orali "fast release"

Progettate per rilasciare il principio attivo e renderlo disponibile all'assorbimento piu' velocemente rispetto alle forme convenzionali.

La velocità di rilascio rappresenta lo step determinante la velocità di assorbimento.

La velocità di comparsa (C_{max}, T_{max}) del principio attivo nel torrente circolatorio, per definizione, deve dipendere dal pattern di rilascio.

gazza

Approcci tecnologico-formulativi per l'ottenimento del "fast release"

- **Forme solide "*fast-dissolving*" *per somministrazione buccale***
  - **Orally fast-dispersing/dissolving systems (ODT)**
- **Formulazione con ciclodestrine**
- **Formulazione in *softgel***

gazza

TACHIPIRINA FLASHTAB 500

rapidità d'azione

si **scioglie** *rapidamente*
(entro 20 secondi) (1)

ha un **rapido** *assorbimento*
(Tmax di 30 minuti) (2)

efficacia clinica documentata

(4,5)

praticità d'uso

non serve l'*acqua* (3)

ha sapore **gradevole**

posologia

1 o 2 compresse da ripetere
se necessario dopo non meno di 4 ore,
fino ad un massimo
di sei compresse al giorno

buona tollerabilità

(4,6)

Lista degli eccipienti: mannitolo, crospovidone, aspartame, aroma di ribes, stearato di magnesio, polimetacrilati, silice colloidale idrofoba. Cristalli di paracetamolo rivestiti da una dispersione di polimetacrilati e di silice coll. idrofoba.

gazza

NIMEDEX

COMPOSIZIONE

Una bustina contiene:

Principio attivo: **nimesulide - betaciclodestrina** 400mg (corrispondenti a 100mg di nimesulide)

Eccipienti: **sorbitolo, silice colloidale, aspartame, aroma arancio.**

gazza

Softgel

(capsule gelatina molle)

Forme farmaceutiche solide contenenti una soluzione dell'attivo, generalmente idrofobo, in un solvente idrofilo.

BUSCOFEN® CAPSULE
ibuprofene

COMPOSIZIONE
Una capsula di gelatina molle contiene:
Principio attivo: ibuprofene 200 mg
Eccipienti: **polietilenglicole 600, potassio idrossido, acqua depurata, gelatina, sorbitolo soluzione speciale.**

gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

Controllo del rilascio

velocità - aumento della velocità di passaggio in soluzione

deliberatamente realizzato attraverso una particolare attivita' formulativa, di design o produttiva.

Aumento della velocità di assorbimento

Aumento della biodisponibilità

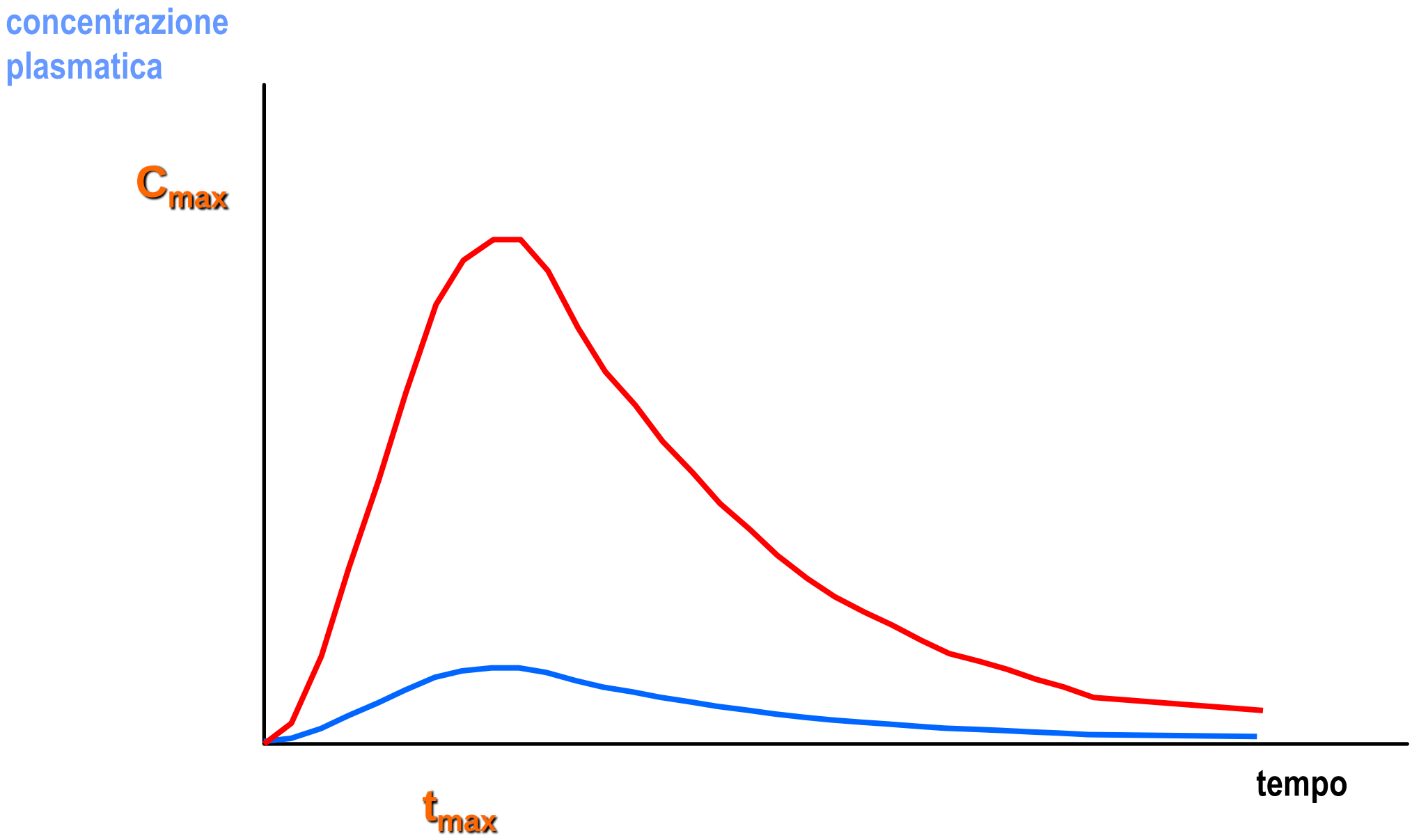
gazza

Aumento della biodisponibilità

problemi legati a

- ***Solubilità (molecole a basso PM)***
- ***Permeabilità (peptidi e proteine)***
- ***Stabilità (peptidi e proteine)***

gazza

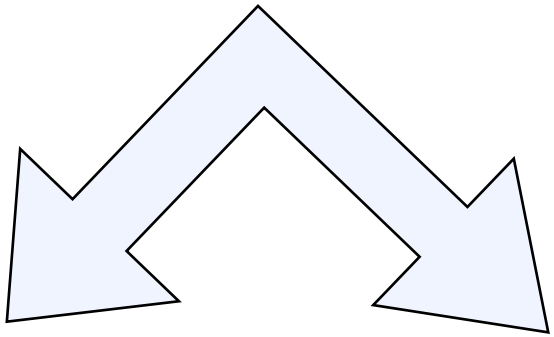


gazza

Forme farmaceutiche orali a rilascio modificato

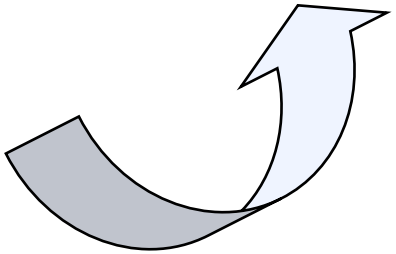
Controllo del rilascio

velocità - aumento della velocità di passaggio in soluzione



Aumento della biodisponibilità

Aumento della velocità di assorbimento



- ***Forme farmaceutiche "fast release"***

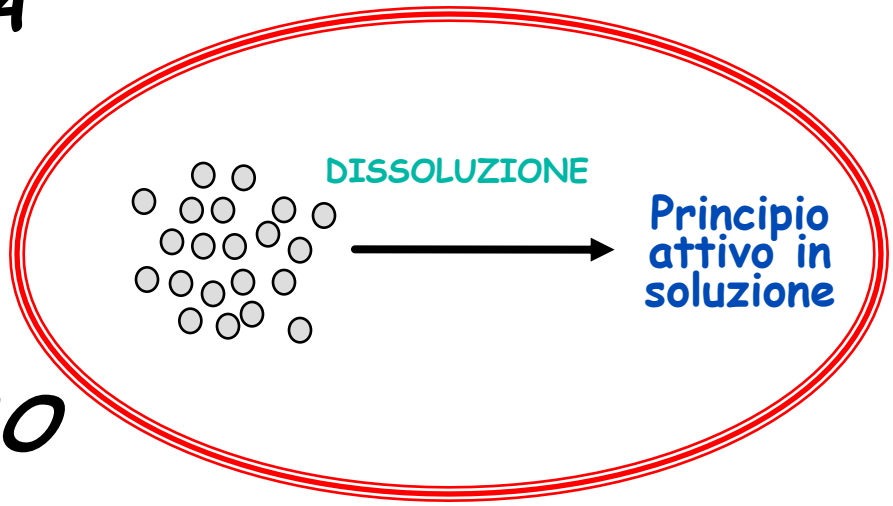
gazza

PARTICLE SIZE

SOLUBILITA'

MORFOLOGIA

Log P



pKa

POLIMORFISMO

BAGNABILITA'

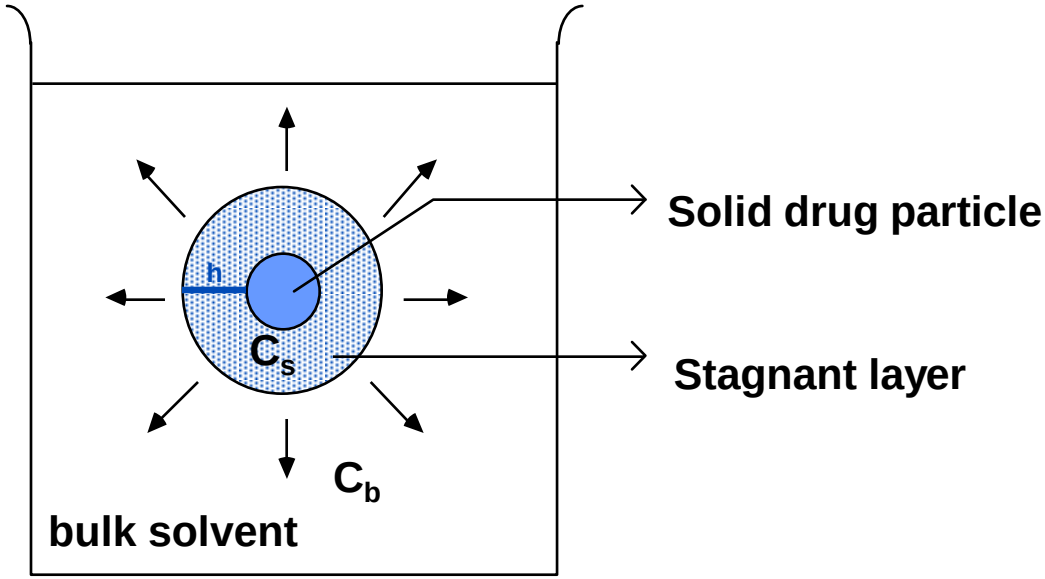
PESO MOLECOLARE

Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract.
D. Horter, J.B. Dressman. Adv. Drug. Del. Rev. 25, 3, (1997)

gazza

velocita' di passaggio in soluzione

modello ed equazione Noyes-Whitney



$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

D= coefficiente di diffusione
A = superficie del solido
h= spessore dello strato stazionario

C_s = solubilità del solido
C_b = concentrazione del solido nel bulk

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

aumentare la **solubilità apparente** nello strato stazionario

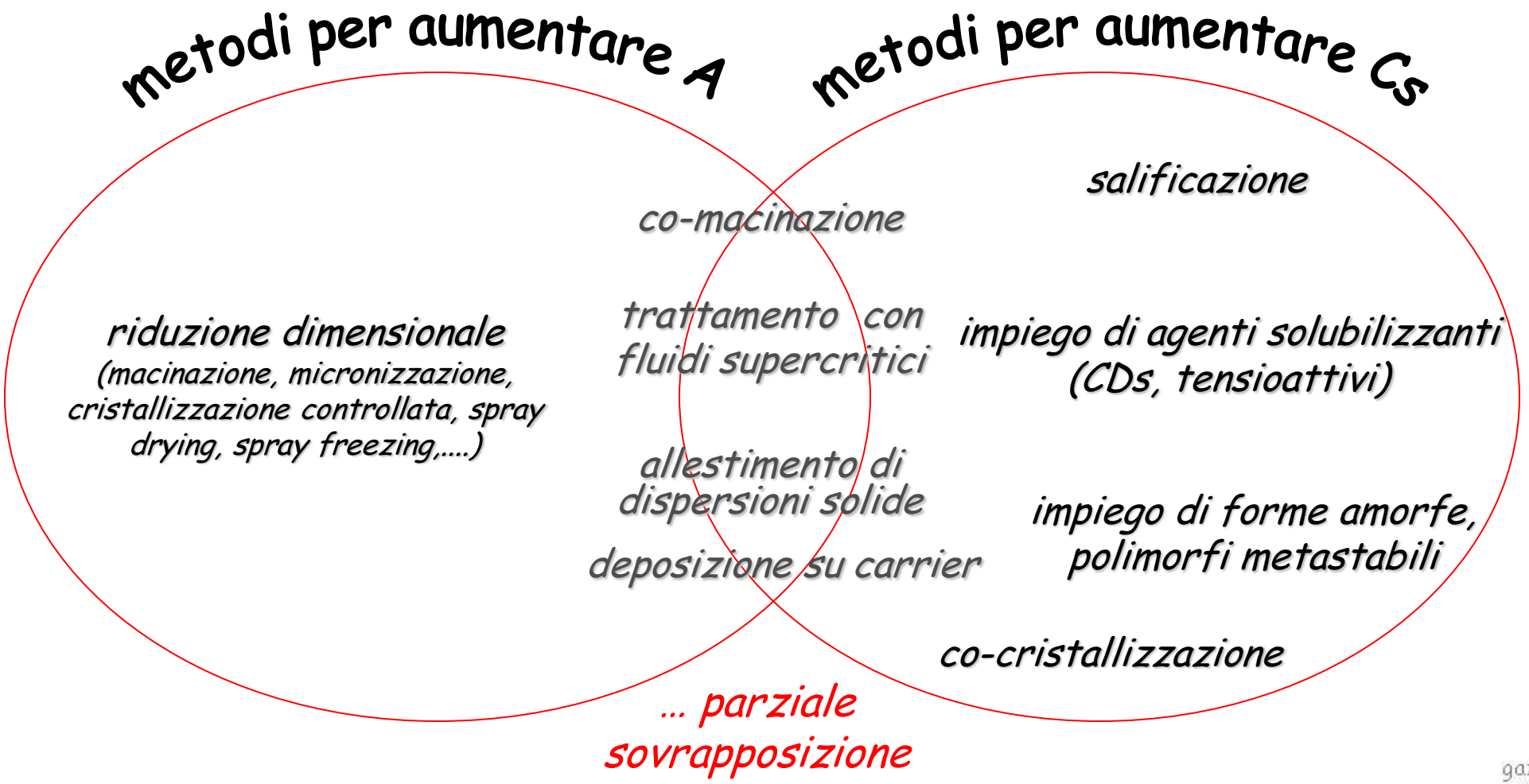
$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

aumentare la **superficie esposta** al mezzo di dissoluzione

gazza

… come aumentare la velocita' di passaggio in soluzione

…. in realtà non è possibile una classificazione "rigida" dei vari metodi……



gazza

... senza tralasciare la possibilità di impiegare sistemi in cui il principio attivo è già in soluzione

...in solventi organici, miscele di solventi, miscele di tensioattivi, ecc.

soft gel capsules

- ✓ soluzioni in solventi idrofili
- ✓ soluzioni in veicolo oleoso
- ✓ (micro) emulsioni
- ✓ sistemi auto-microemulsionanti
- ✓ SLN
- ✓ .....

Formulazioni a base di lipidi

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

*Per aumentare la **solubilità apparente** nello strato stazionario*

- *Salificazione dell'attivo [direttamente o attraverso sistemi tampone nella formulazione]*
- *Tensioattivi [solidi o liquidi in granulazione ad umido]*
- *Agenti complessanti [composti di interazione/inclusione]*
- *Amorfismo /polimorfismo [nuove fasi solide amorfe o cristalline]*
- *Co- cristallizzazione dell'attivo*

gazza

Salificazione

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

Compound	solubility in water (mg/mL^{-1})
Tetracycline (base)	1.7
Tetracycline hydrochloride	10.9
Tetracycline phosphate	15.9

S.L. Lin et al. J. Phar. Sci., 61(9), 1481, (1972); L.M.Walmsley et al. Biopharm. Drug Dispos., 7(4) 327, (1986)

gazza

Salificazione *"in situ"*

attraverso l'impiego nella formulazione

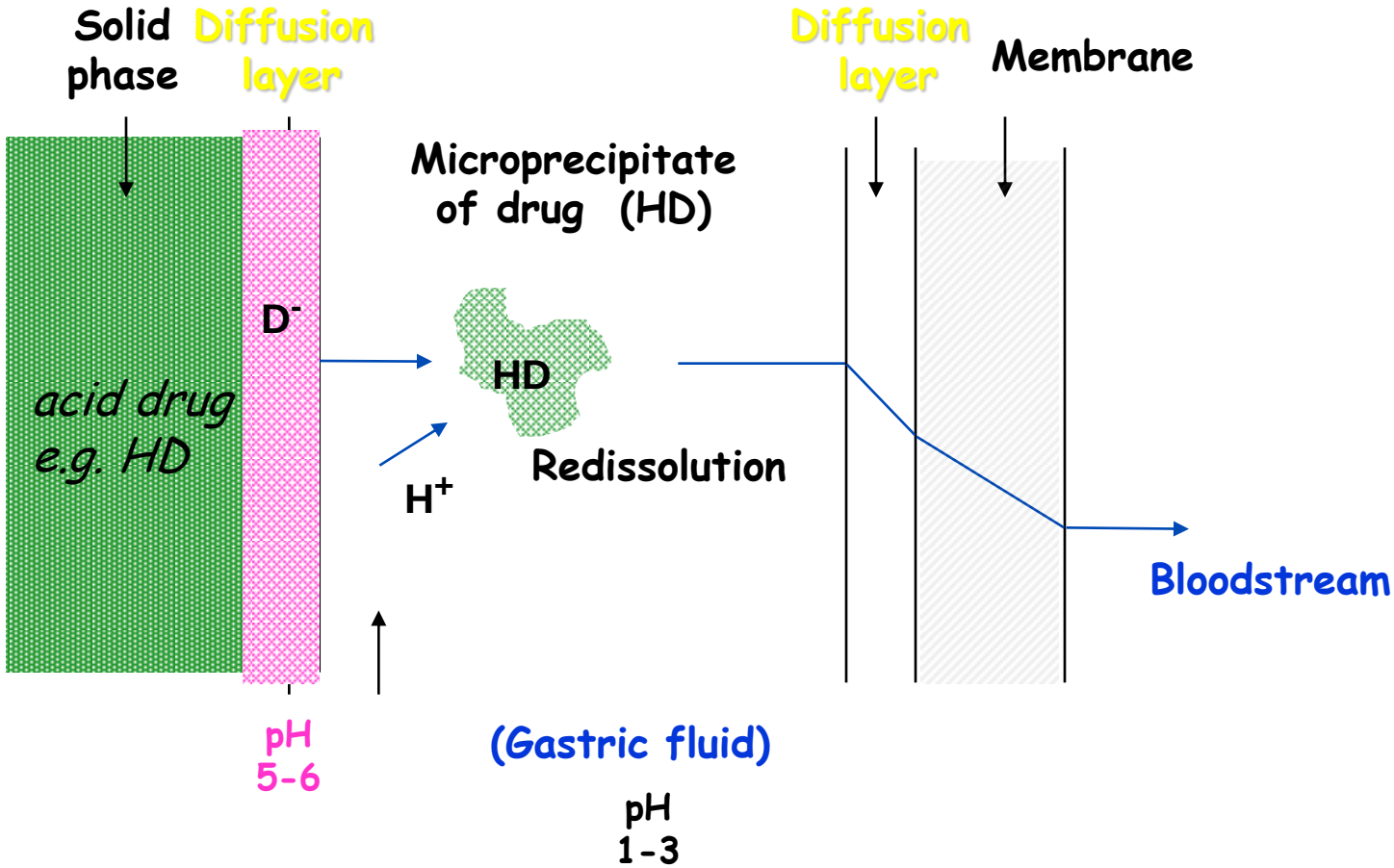
di **agenti modificatori del pH**

nel microambiente che circonda le

particelle di solido

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$



Impatto sull'assorbimento:

↑ velocità di dissoluzione ↑ *Cs* ↑ *bagnabilità (A)*

↑ permeabilità complessazione, alterazione delle caratteristiche di membrana

altro interazione con i fluidi luminali, alterazione del transito

Mechanisms of Surfactant Effects on Drug Absorption. M. Gibaldi, S. Feldman. J. Pharm. Sci., 59(5), 579, (1970)

gazza

Tensioattivi

- solidi

  sodiolaurilsolfato,

  sodiodocusato

- liquidi

  Tween 80, Cremophor, …

miscelazione

granulazione

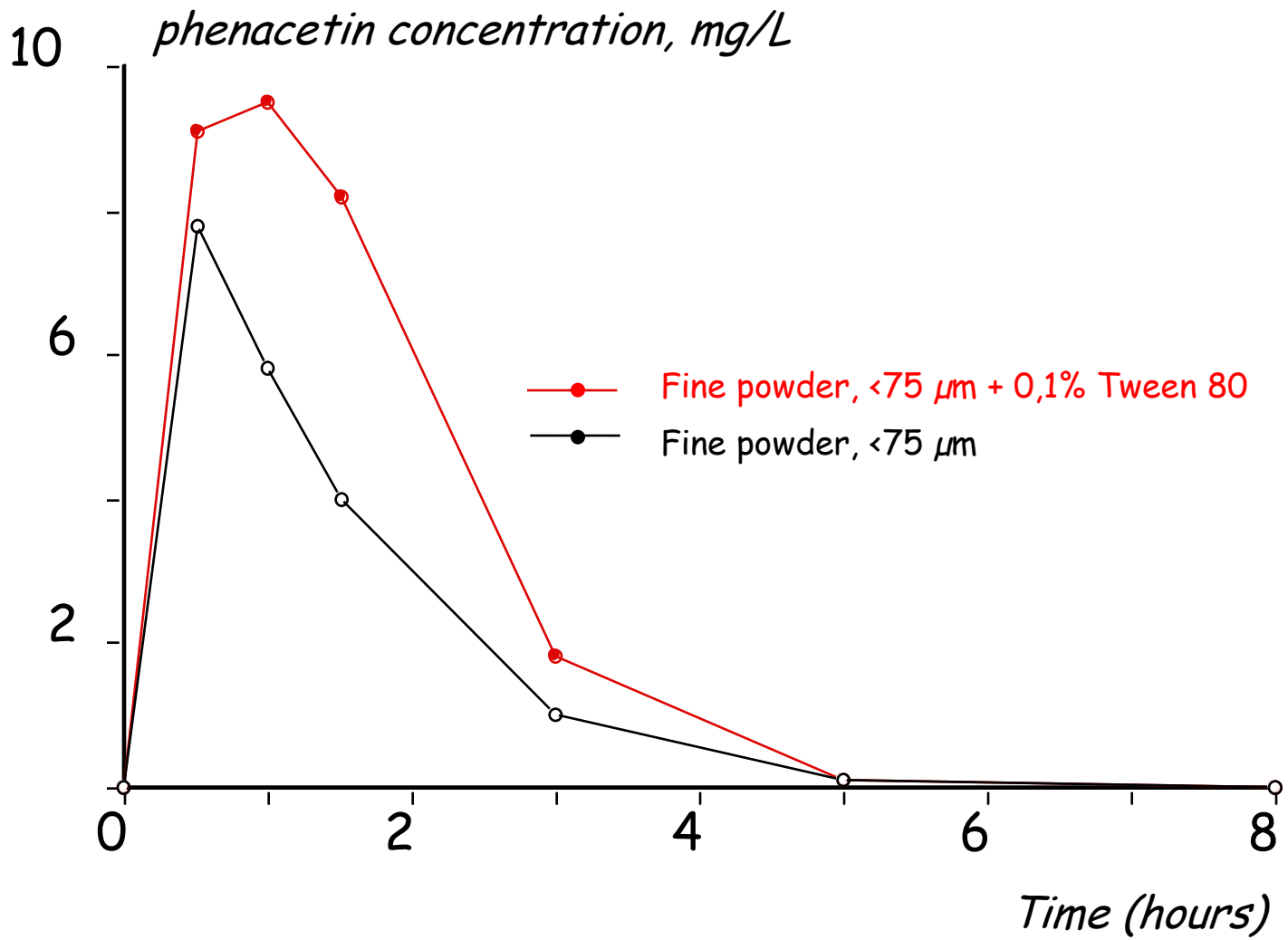
miglioramento della **bagnabilità** delle particelle solide del p.a.

particolarmente importante per polveri fini

Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders. B.C. Lippold, A. Ohm. Int. J. Pharm., 28, 67, (1986)

gazza

Tensioattivi

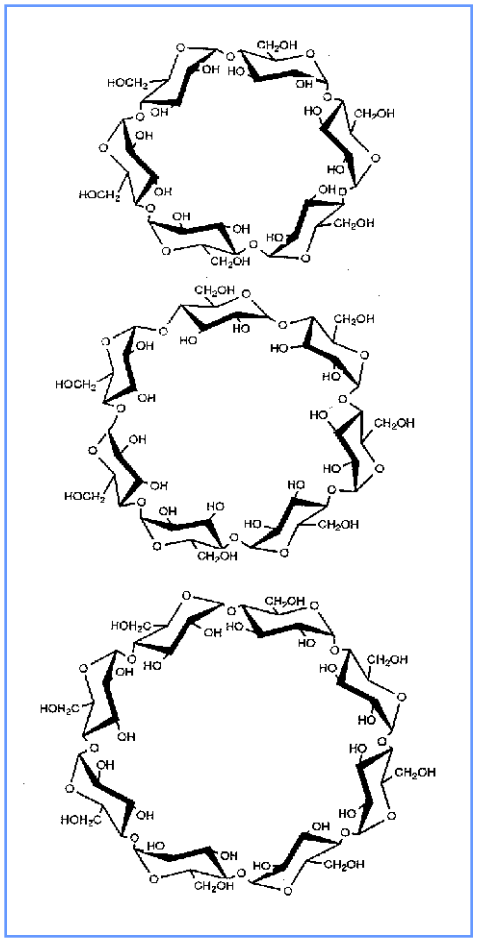


The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man. L.F. Prescott, R.F. Steel, W.R. Ferrier. Clin. Pharmacol. Ther., 11, 496, (1970)

gazza

Natural Cyclodextrins

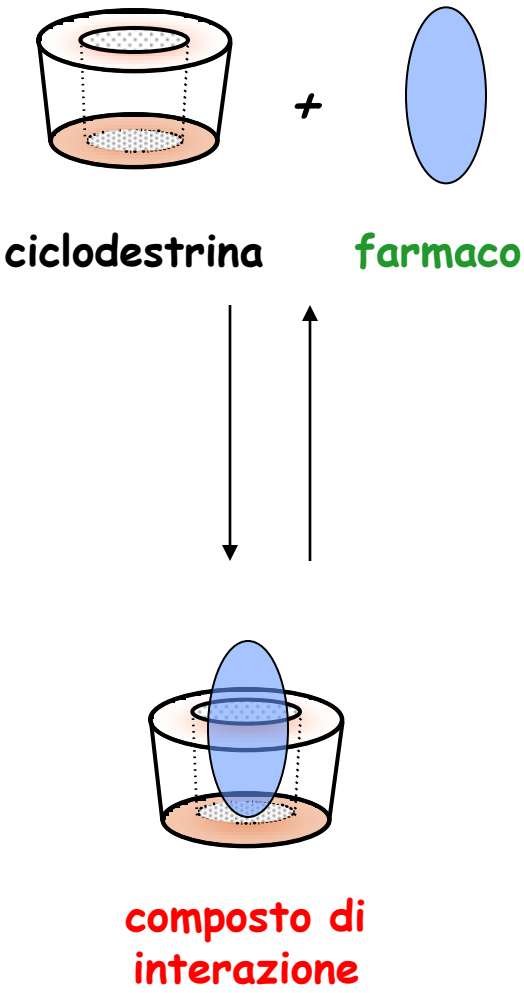
$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$



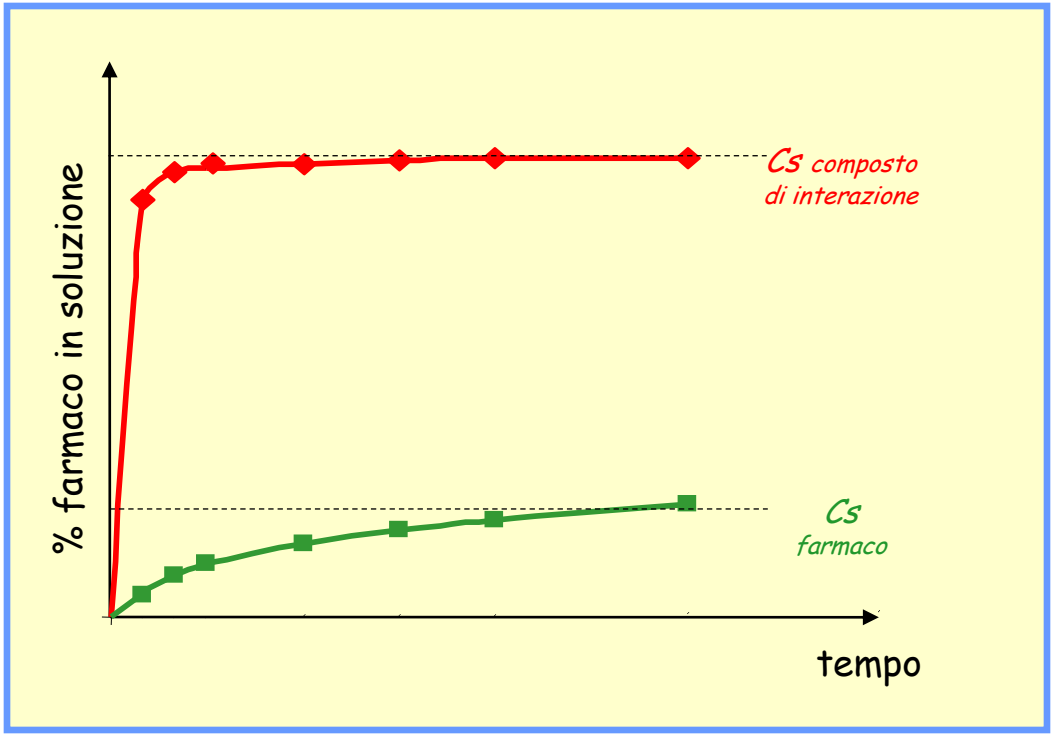
CD type	molecular weight	glucose units	H_2O solubility g/100 mL r.t.	cavity Ø (Å)
α-CD	972	6	14.5	4.7-5.3
β-CD	1135	7	1.85	6.0-6.5
γ-CD	1297	8	23.2	7.5-8.3

gazza

Composti di interazione farmaco-ciclodestrina



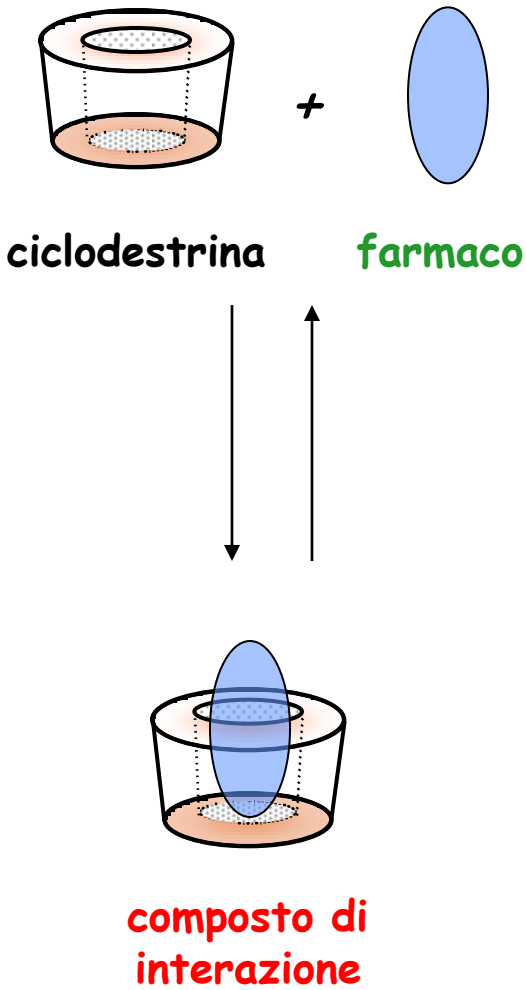
in vitro



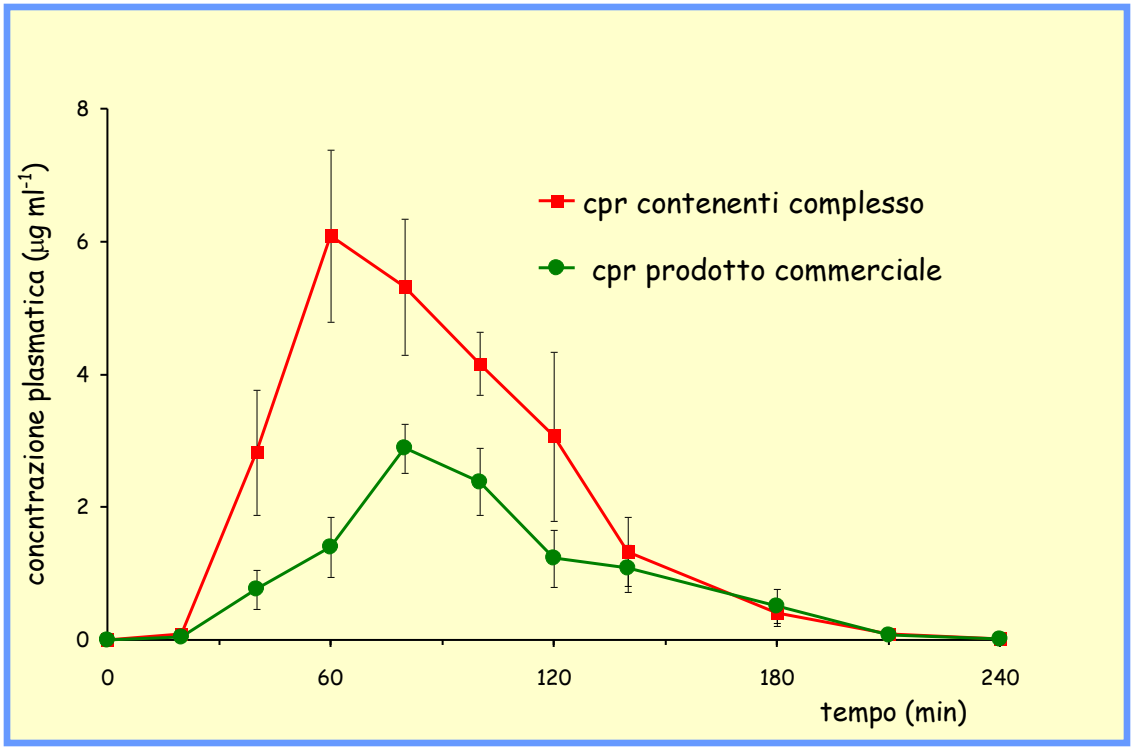
[Adattato da Pharm. Res., 31(3/4), 205, 1995]

gazza

Composti di interazione farmaco-ciclodestrina



in vivo



Profili di concentrazione plasmatica di acido ursodesossicolico (UDCA) in 6 volontari sani in seguito a somministrazione orale di (□) compresse contenenti complesso UDCA-HPβCD (pari a 425 mg UDCA) o comprese di un prodotto commerciale (450 mg UDCA).

[Adattato da Pharm. Res., 31(3/4), 205, 1995]

gazza

Composti di interazione farmaco-ciclodestrina

limiti dell'approccio

Cyclodextrins can only be applied to drugs that possess high to medium potency

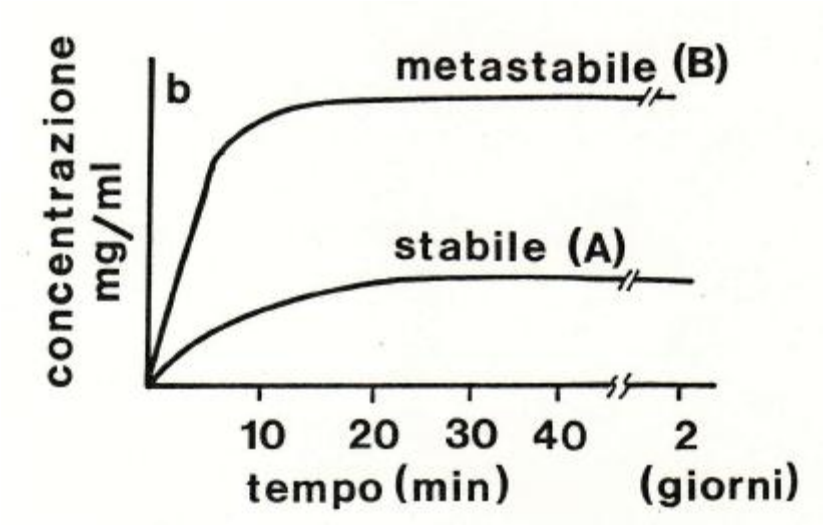
	Potency (dose/weight)		
	High 0.1 mg/kg	Medium 1 mg/kg	Low 10 mg/kg
Dose in tablet	7 mg	70 mg	700 mg
Amount of complex in tablet*	32 mg	320 mg	3200 mg

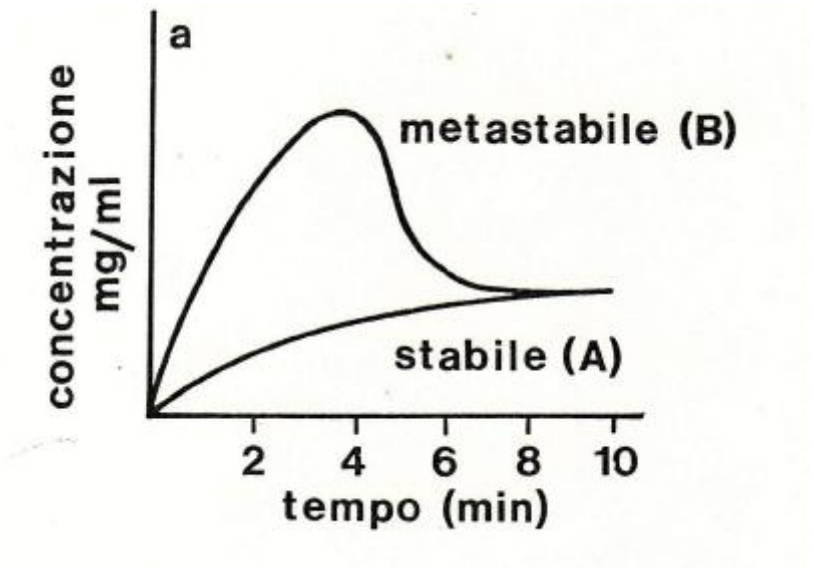
* Assuming:
1) Drug with a MW of 400 and CD with a MW of 1400.
2) 1:1 drug/CD complex formation and very high complexation efficiency.

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

Forme amorfe e polimorfe





gazza

Novobiocina (1960)

CAF palmitato (1967)

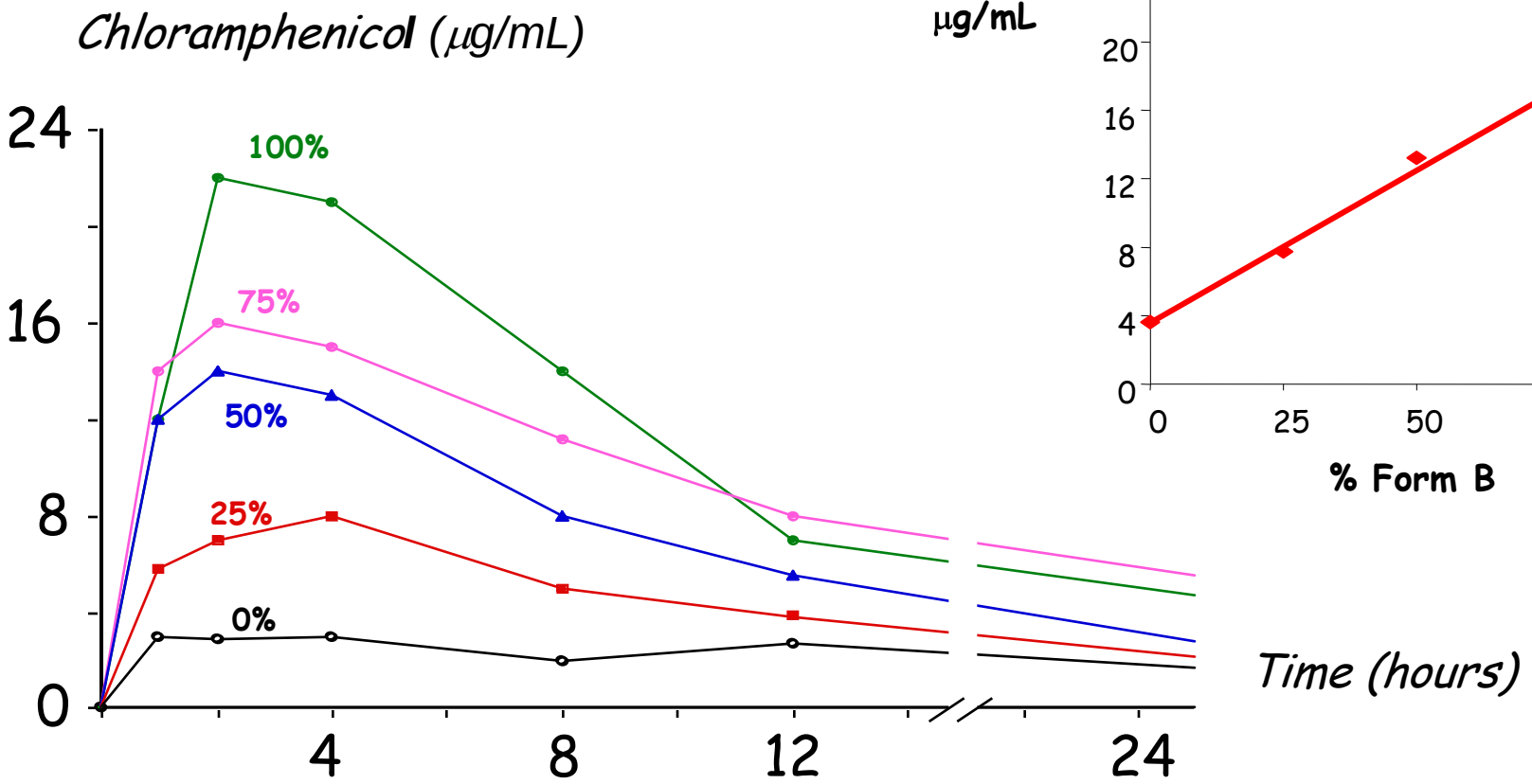
Ampicillina (1968)

Indometacina (1987)

Carbamazepina (1992, 2000, 2003)

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$



Sospensioni di cloramfenicolo palmitato contenenti miscele di polimorfo alfa e beta polimorfo (la % rappresenta il contenuto di forma beta)

gazza

Forme amorfe e polimorfe

carbamazepina

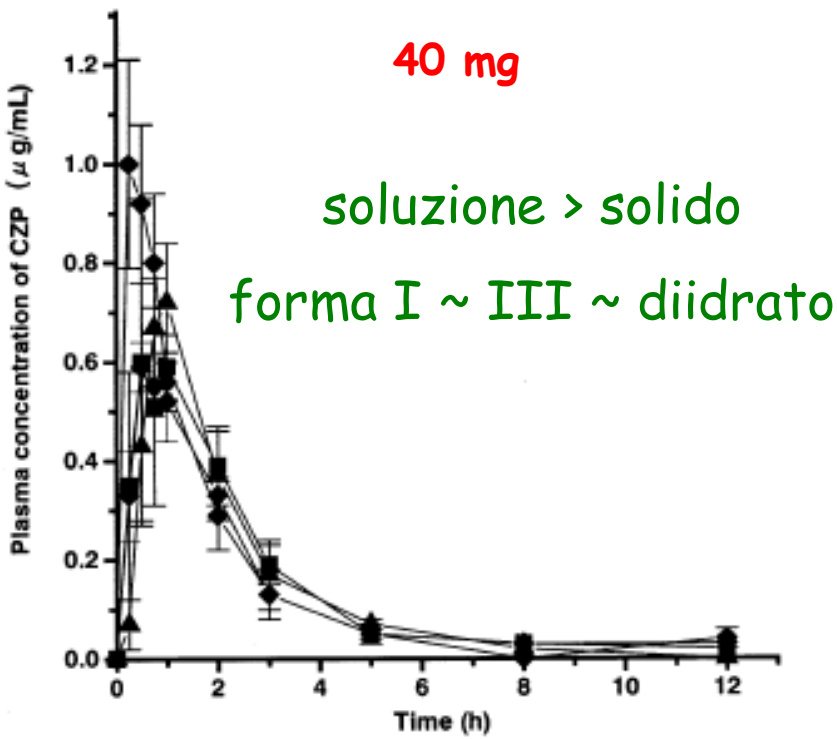


Fig. 9. Plasma concentration–time curves of CZP polymorphs and dihydrate after oral administration to dogs ($n = 4$; mean ± S.E.). Dose: 40 mg/body, ◆: solution, ■: form I, ●: form III, ▲: dihydrate.

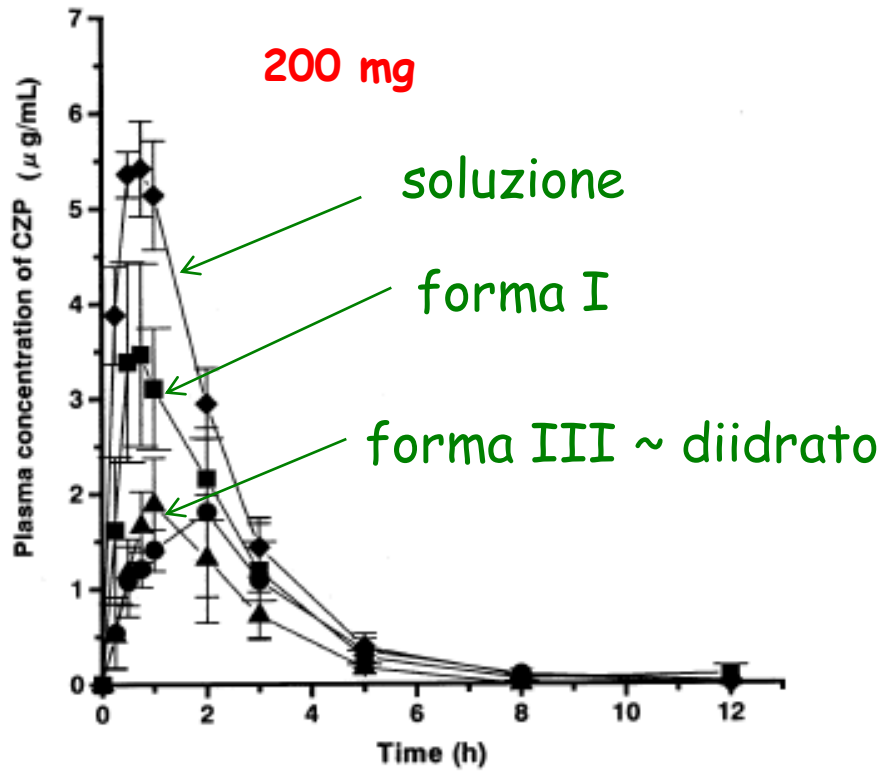


Fig. 10. Plasma concentration–time curves of CZP polymorphs and dihydrate after oral administration to dogs ($n = 4$; mean ± S.E.). Dose: 200 mg/body, ◆: solution, ■: form I, ●: form III, ▲: dihydrate.

Physicochemical properties and bioavalability of carbamazepine polymorphs and dihydrate
A.L.Grzesiak, et al. J.Pharm.Sci., 92(11), 2260-2271, (2003),

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

Co-Cristalli

solidi cristallini costituiti da un API e da un'altra sostanza (co-crystal former CCF) accettabile da un punto di vista farmaceutico

- *CFF deve essere solido a t.a.*
- *l'interazione tra API e CCF è dovuta a legami a H, interazioni di van der Waals, π stacking, ecc.*

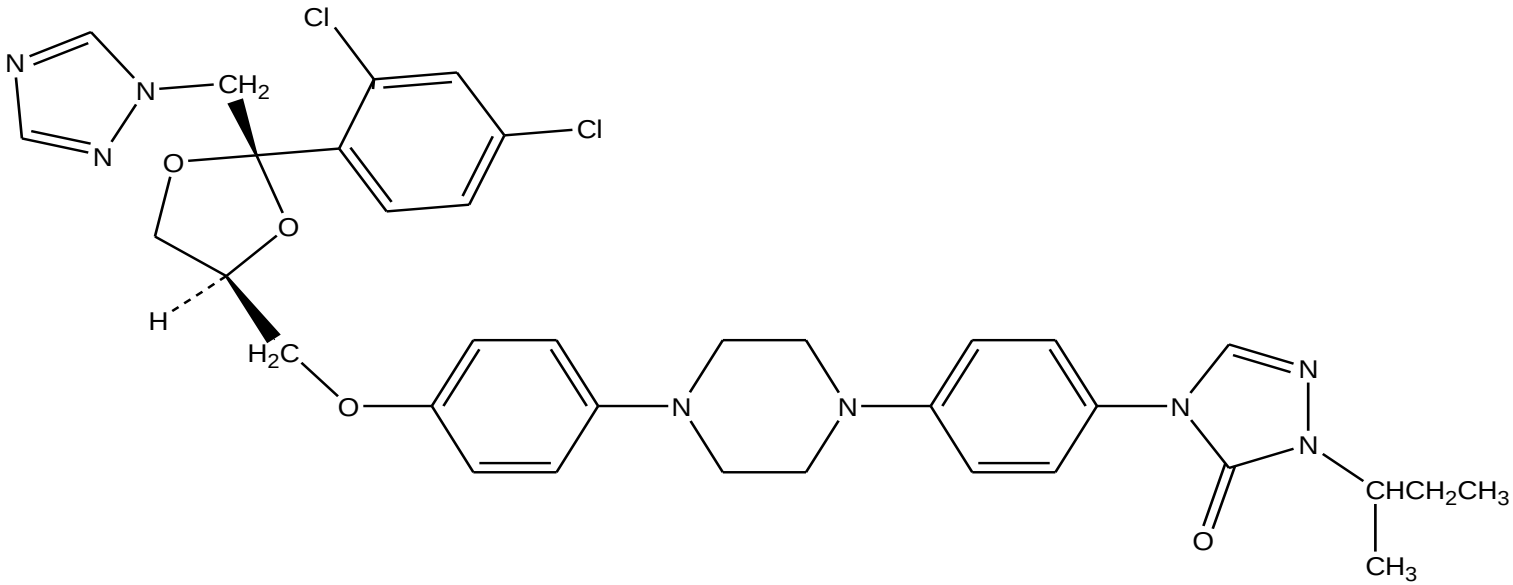
gazza

Potenzialità dei co-cristalli

- incremento di solubilità e velocità di dissoluzione
- modifica dell'igroscopicità
- purificazione, isolamento e formulazione di composti amorfi
- modificazione della morfologia dei cristalli (per avere migliore filtrabilità, scorrevolezza,…)
- miglioramento della stabilità fisica
- somministrazione contemporanea di API diversi in un'unica fase solida
- nuovi brevetti

Pharmaceutical cocrystals: an emerging approach to physical property enhancement
William Jones, W.D. Samuel Motherwell, Andrew V. Trask. *MRS Bulletin, 31,875, (2006)*

itraconazolo



- antifungino
- praticamente insolubile in acqua
- prodotto in commercio: *Sporanox® capsule, 100 mg*

gazza

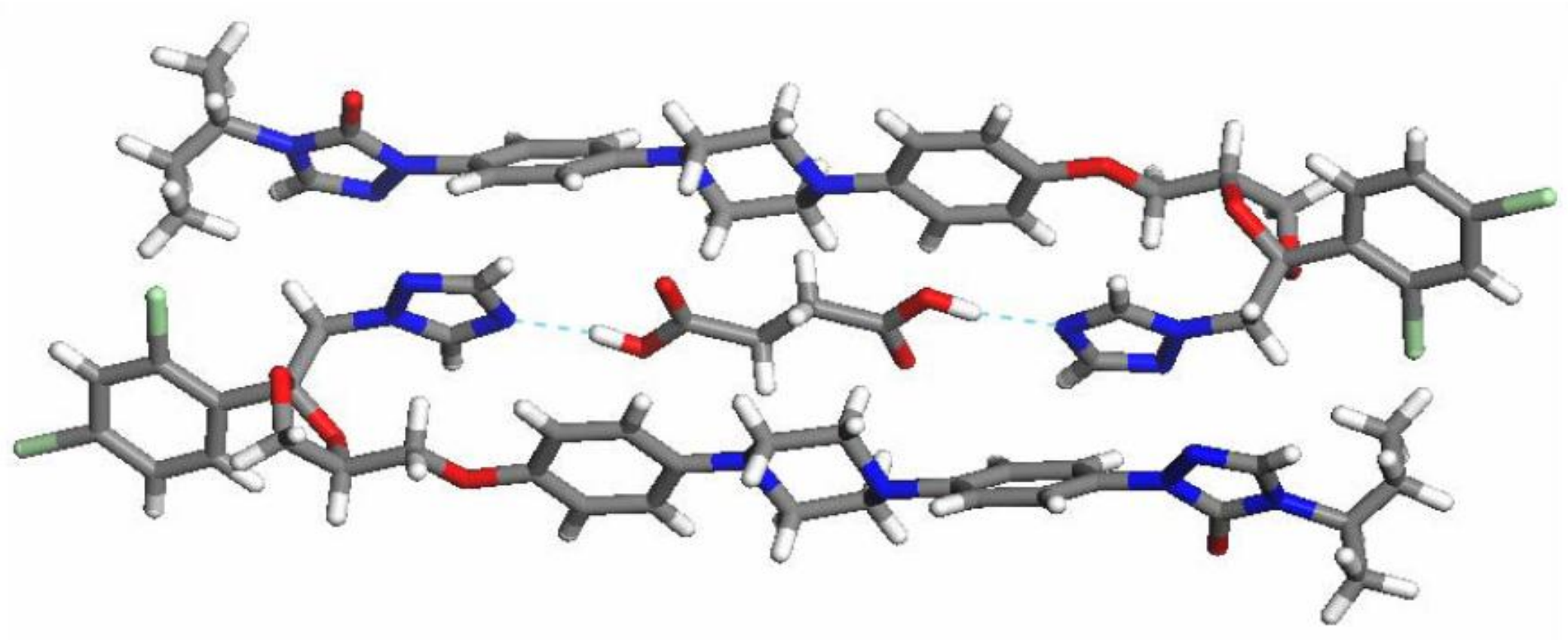
Non sono descritti sali cristallini con acidi forti.

In alternativa, è stata studiata la formazione di co-cristalli con acidi organici deboli, (in teoria non in grado di dare sali), utilizzando procedimenti HTC

itraconazolo + acido { fumarico, succinico, L-malico, L-,D-,DL-tartarico }

gazza

co-cristalli di itraconazolo-acido succinico 2:1, mol:mol

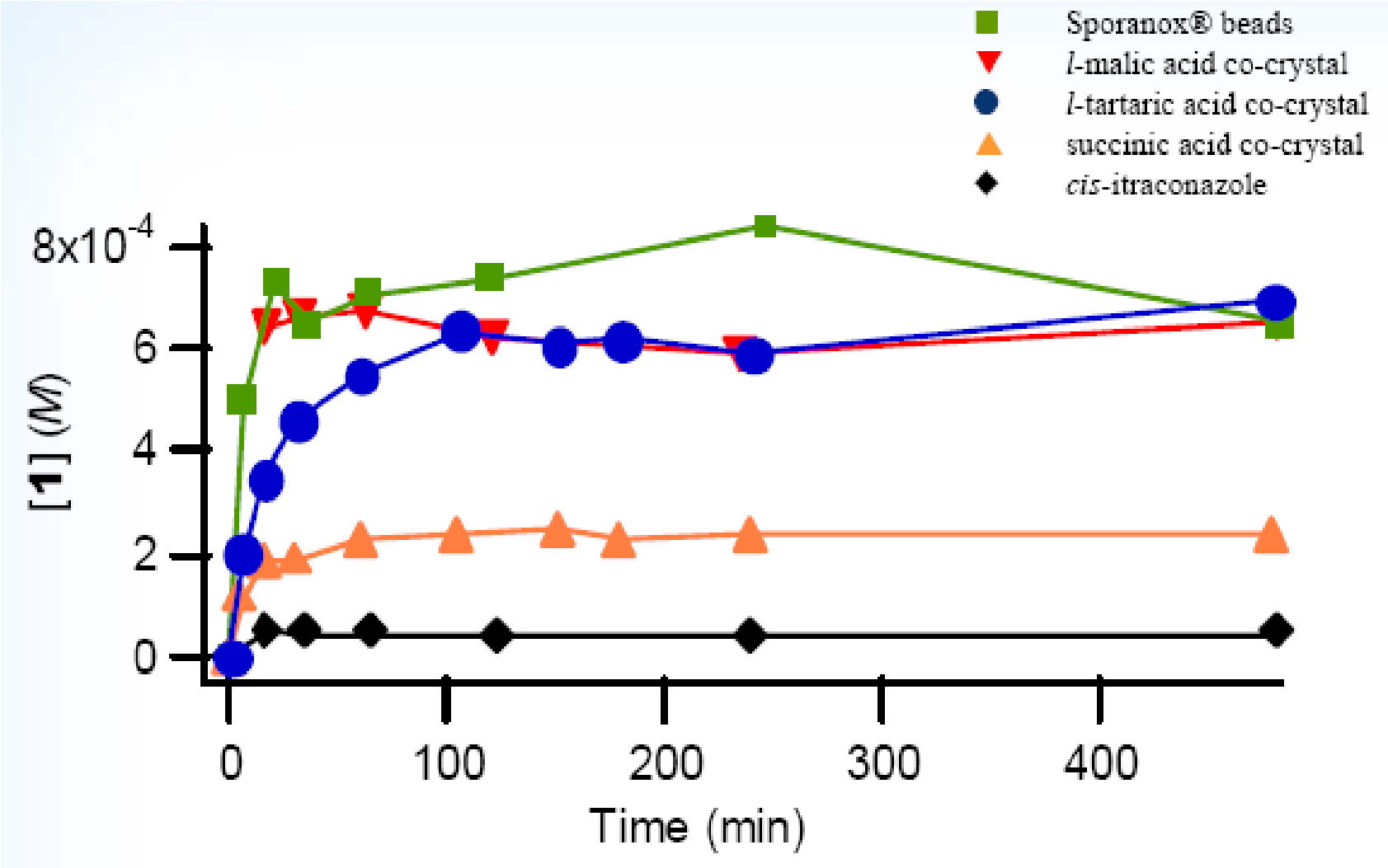


a=30.145(4)Å
b=5.7435(7)Å
c=21.580(3)Å

$P2_1/c$
β=105.133(2)°

gazza

velocità di dissoluzione in FGS



J.F.. Remenar et al., J.Am.Chem.Soc., 125, 8456-8457, 2003

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

Per aumentare la superficie di contatto tra solido e mezzo di dissoluzione

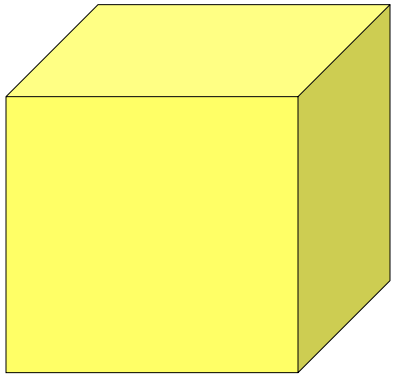
- *riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo*

- *impiego di tensioattivi [come agenti bagnati]*

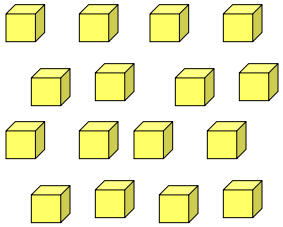
gazza

riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo

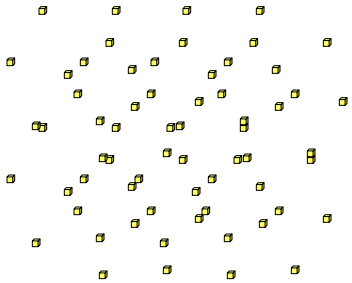
particella
500 μm



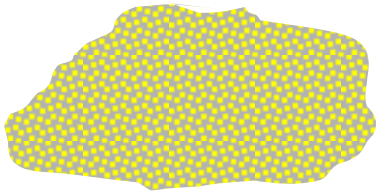
microparticella
5 μm



nanoparticella
500 nm



dispersioni molecolari (Å)



massima superficie esponibile

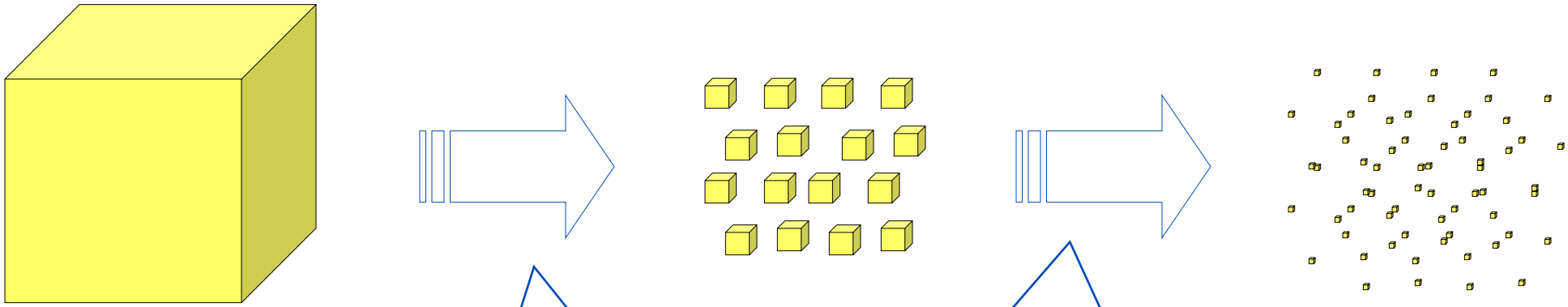
gazza

riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo

particella
500 μm

microparticella
5 μm

nanoparticella
500 nm



macinazione
micronizzazione

processi di riduzione dimensionale "ad umido" (pearl milling
High Pressure Homogeneization)

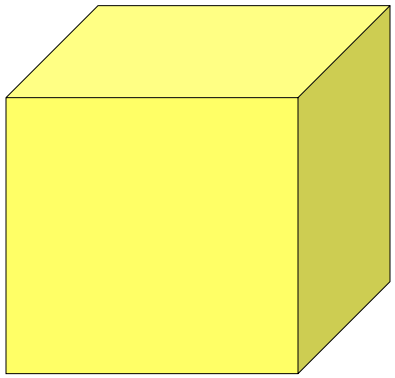
gazza

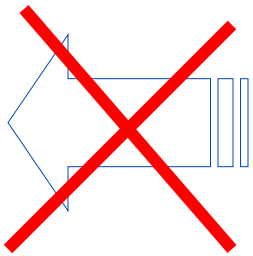
riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo

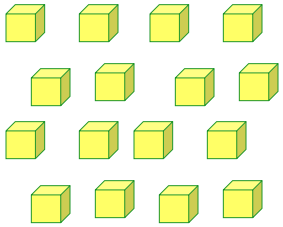
particella
500 μm

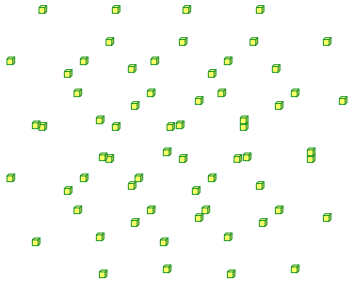
microparticella
5 μm

nanoparticella
500 nm

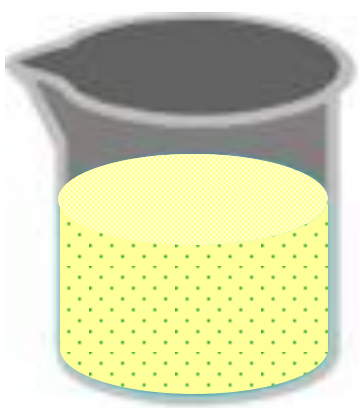








cristallizzazione controllata
spray drying
spray freezing
SCF technologies
……

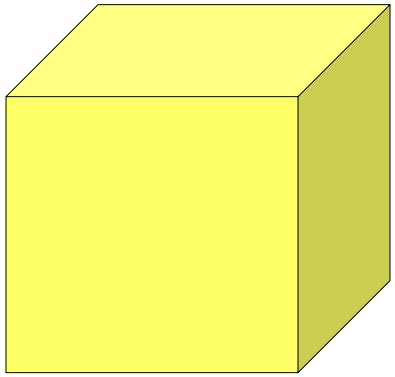


p.a. in soluzione (solvente o SCF)

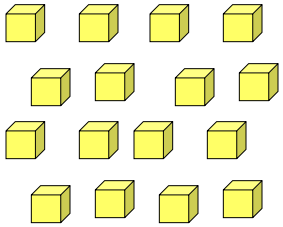
gazza

riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo

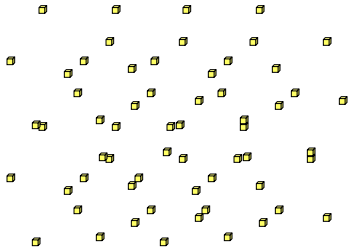
particella
500 µm



microparticella
5 µm

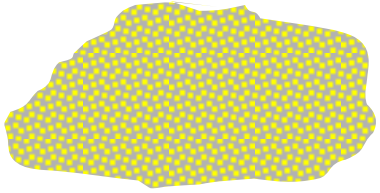


nanoparticella
500 nm



allestimento di dispersioni solide
(evaporazione del solvente, co-fusione)
stratificazione su carriers

dispersioni molecolari (Å)



massima superficie esponibile

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

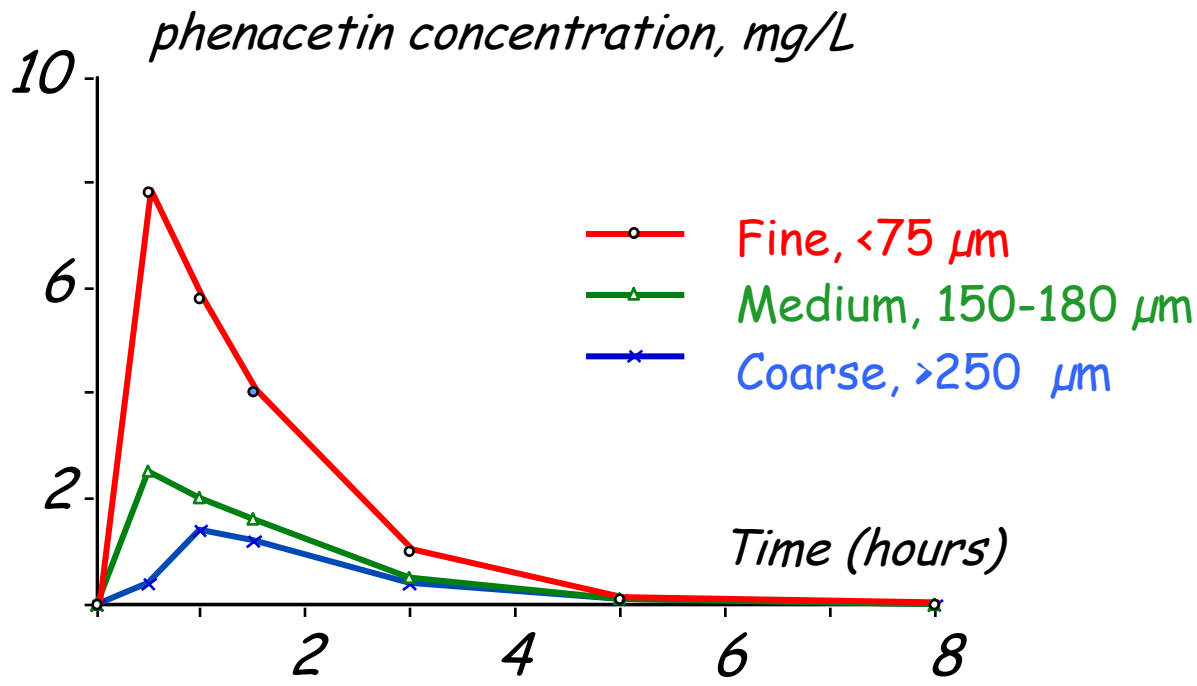
riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo

- macinazione/micronizzazione
- processi a umido (pearl milling, High Pressure Homogeneization)
- spray drying, spray freezing
- cristallizzazione controllata
- metodi di preparazione delle dispersioni solide
- stratificazione su carriers
- ……..

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

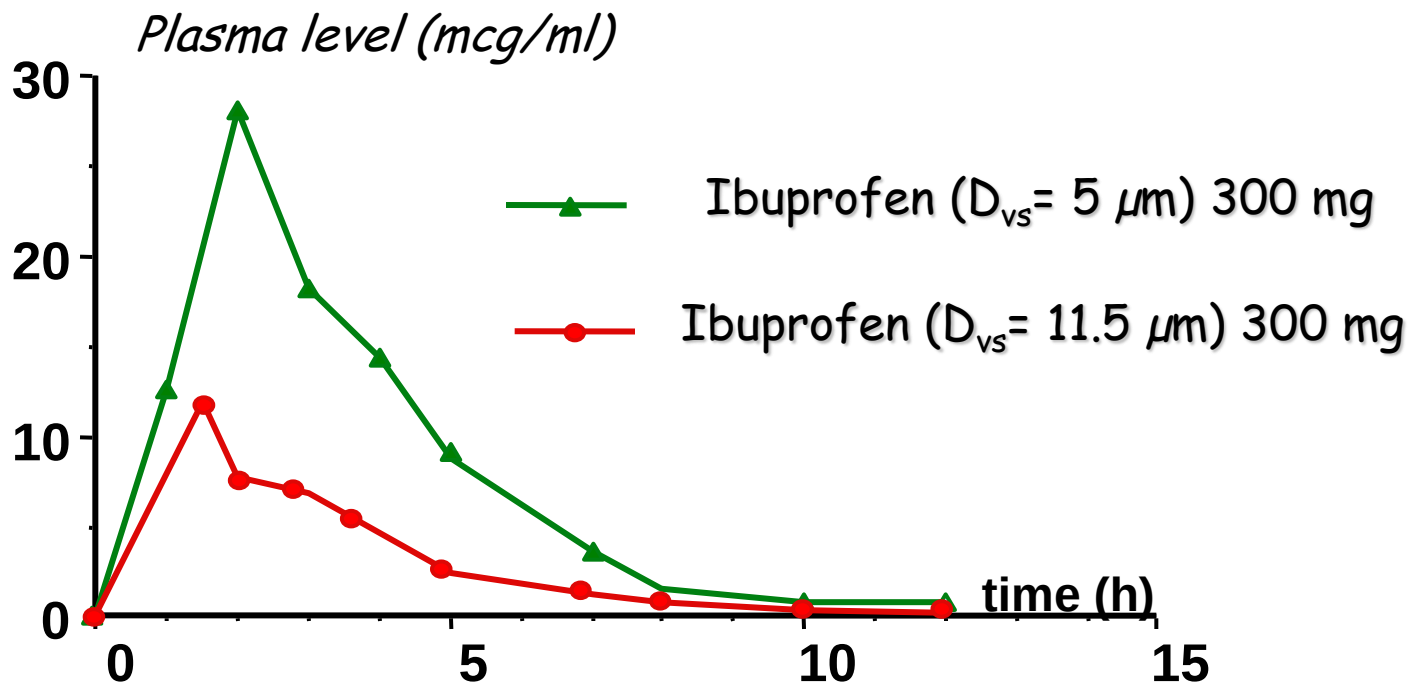
macinazione/micronizzazione



gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

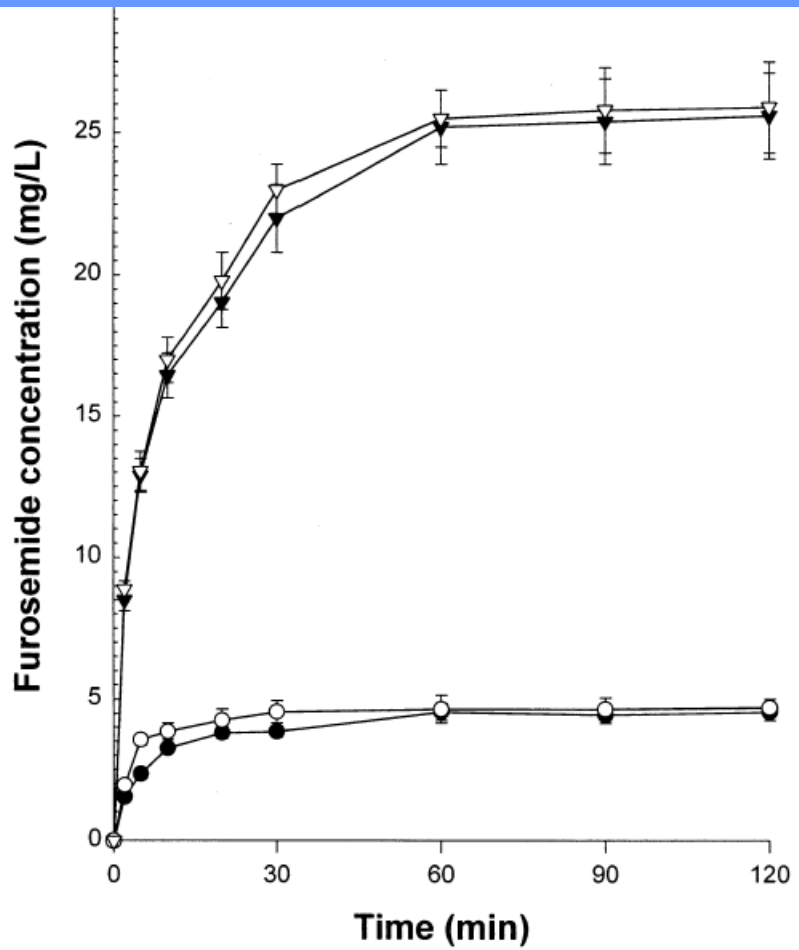
macinazione/micronizzazione



gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

co-macinazione



- ● *pure furosemide*
- ○ *1:2 furosemide-crospovidone physical mixture*
- ▼ *1:2 furosemide-crospovidone coprecipitate*
- ▽ *1:2 furosemide-crospovidone ground mixture*

Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone
Int. J. Pharm., 175(1), 17, 1998.

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

co-macinazione

il miglioramento della velocità di dissoluzione dell'attivo può essere riconducibile anche a più effetti:

riduzione dimensionale delle particelle

aumento dell'area "effettiva" delle particelle di solido

interazione farmaco-eccipiente (es ciclodestrine e polimeri idrofili)

amorfizzazione

gazza

macinazione ad umido: pearl milling

dispersione acquosa **tensioattivata** di attivo
(≤100 μm)

rapporto ponderale t.a: p.a.
da 1:20 a 1:0.5

grinding

in presenza di

particelle di vetro o di ZrO stabilizzate

< 40°C, 20 PSI

dispersione di particelle

Spray-drying in presenza di substrato (mannitolo, lattosio)

POLVERE

Limiti: pearl contamination, tempi di lavorazione → rischio di contaminazione microbiologica

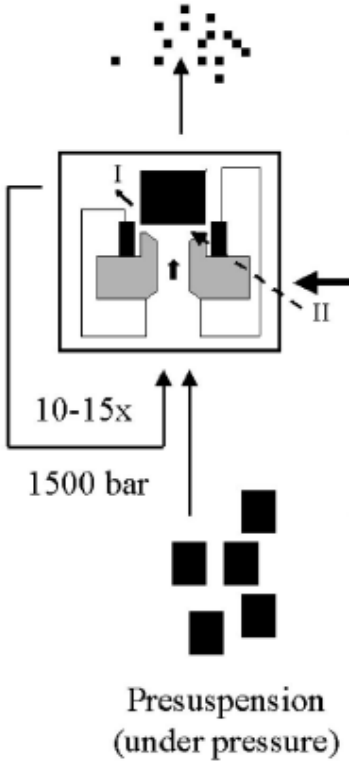
macinazione ad umido: high pressure homogeneization

dispersione acquosa
tensioattivata di attivo
(≤100 μm)

gap width 25 μm
1500 bar, 20cicli

dispersione di particelle

POLVERE

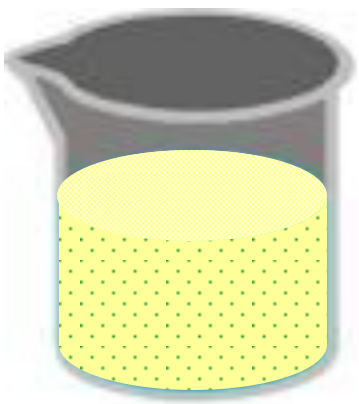


Limiti: parziale amorfizzazione, variabilità batch-to-batch nel grado di cristallinità

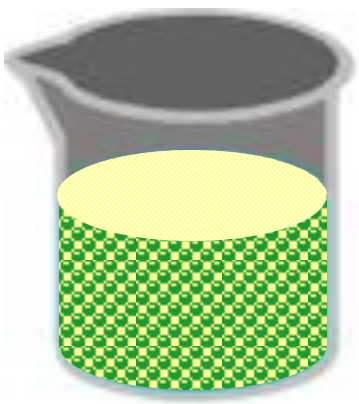
gazza

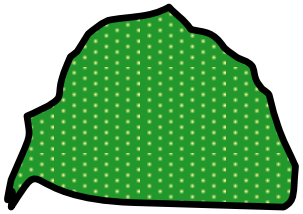
$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

cristallizzazione controllata



Temperatura
pH
Antisolvente
Sali
……





soluzione

sospensione

solido
(polvere)

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

cristallizzazione controllata

Controllo delle caratteristiche del prodotto in termini di:

dimensioni

forma cristallina

habitus cristallino

gazza

soluzione organica dell'attivo
(solvente miscibile con H_2O)

+

soluzione acquosa dello
stabilizzante (HPMC)

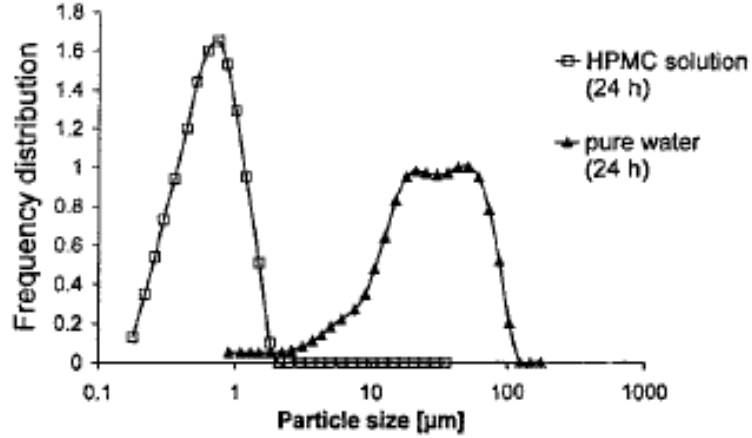
⇓

dispersione di particelle fini

spray drying

⇓

polvere



Particle size distribution of itraconazole 24 h after precipitation with pure water respectively. HPMC solution.

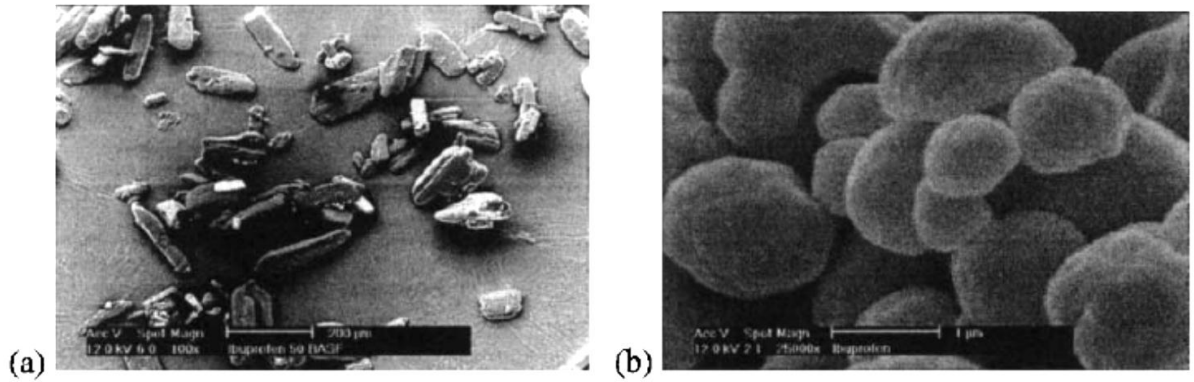


Fig. 5. Scanning electron micrograph of ibuprofen. (a) common crystals; (b) micronized drug.

Dissolution rate enhancement by in situ micronization of poorly water-soluble drugs.
N.Rasenack, B.W. Muller, Pharm. Res., 19(12), 1894, (2002)

gazza

Caratterizzazione del prodotto

↑ *area superficiale specifica*

Table I. Specific Surface Area [m^2/g] (±S.D.)

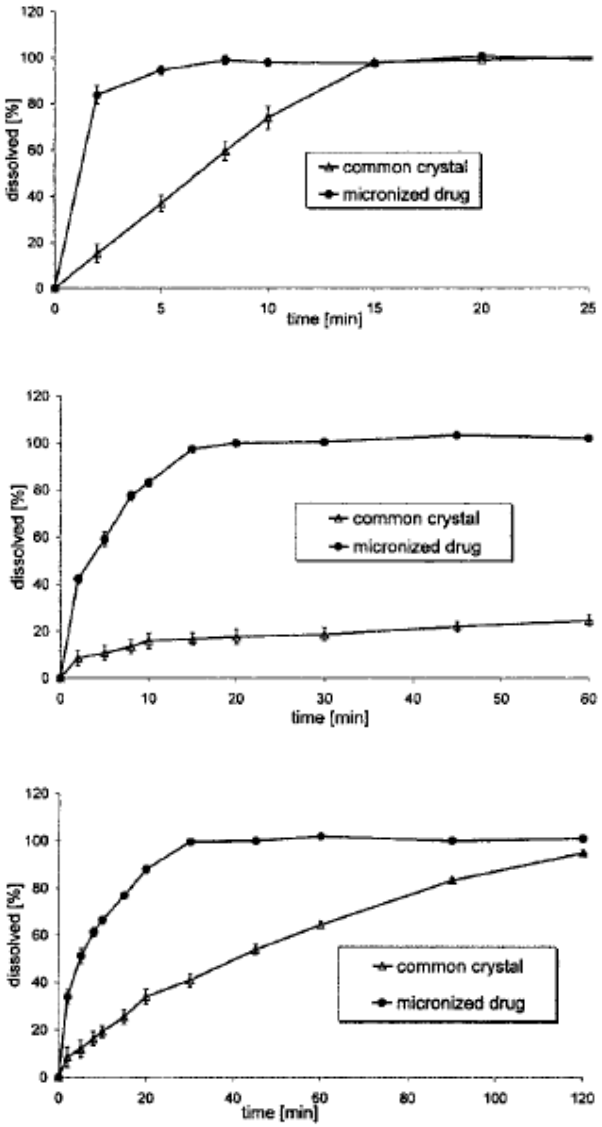
	Common crystal	Micronized drug
Ibuprofen	0.11 ± 0.01	2.00 ± 0.09
Itraconazole	0.21 ± 0.02	4.03 ± 0.10
Ketoconazole	0.18 ± 0.02	3.01 ± 0.09

↓ *angolo di contatto*

Table II. Contact Angle [°] (±S.D.)

	Common crystal		Micronized drug	
	$t_1 = 0$ s	$t_2 = 180$ s	$t_1 = 0$ s	$t_2 = 180$ s
Ibuprofen	63.9 ± 1.5	62.3 ± 1.4	42.3 ± 1.6	33.0 ± 1.5
Itraconazole	48.2 ± 1.3	47.2 ± 1.0	39.1 ± 1.4	30.1 ± 1.3
Ketoconazole	44.6 ± 1.1	42.8 ± 1.3	38.2 ± 1.3	29.8 ± 1.1

↑ *velocità di dissoluzione*



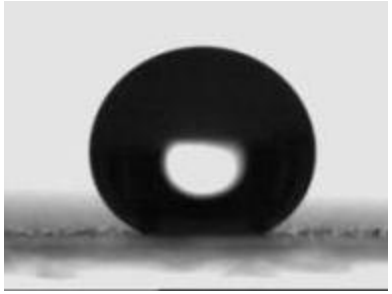
[a]

[b]

[c]

Powder dissolution. (a) ibuprofen; (b) itraconazole; (c) ketoconazole.

gazza



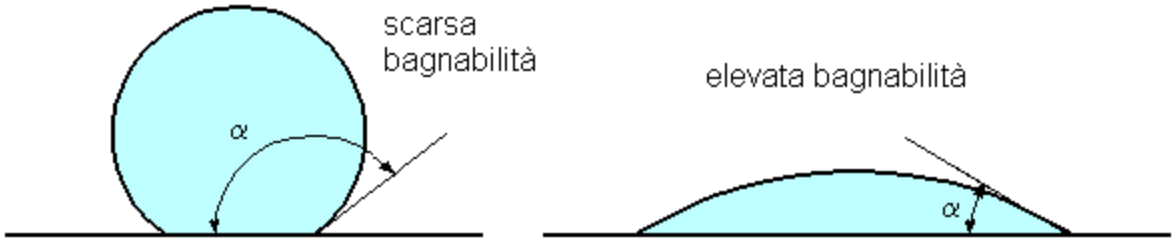


Figura 10 - L'angolo di contatto di un liquido con un solido viene utilizzato come indice di bagnabilità. Per $\alpha < 90°$ il liquido bagna la parete (es: acqua su vetro), per $\alpha > 90°$ il liquido non bagna la parete (es: mercurio su vetro). Se $\alpha = 0°$ si dice che il liquido bagna perfettamente la parete.

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

spray drying

LIMITI/SVANTAGGI

- possibilità di cambiamento della struttura cristallina
- non adatto per prodotti termolabili
- possono essere necessari elevati volumi di solvente/i
- restrizioni nel caso di solventi organici

gazza

spray freezing

cryogenic spray processes

Famiglia di tecniche basate sulla nebulizzazione di un liquido (p.a. fuso o in soluzione) e il successivo congelamento

- ✓ Atmospheric spray-freeze-drying
  (cryogenic air)
- ✓ Spray Freezing into Liquid Process (SFL)
  (N_2, liquid/vapor halocarbon refrigerants)

gazza

spray drying/freezing

il miglioramento della velocità di dissoluzione dell'attivo può essere riconducibile anche a più effetti:

riduzione dimensionale delle particelle

aumento dell'area "effettiva" delle particelle di solido
(porosità, caratteristiche di superficie, presenza di eccipienti)

amorfizzazione

gazza

tecnologie basate sull'impiego dei fluidi supercritici (SFC)

- GAS (Precipitation with Gaseous Antisolvent)
- PCA (Precipitation with a Compressed Antisolvent (compressed liquid or supercritical fluid CO_2))

CO_2 antisolvente

- RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)

CO_2 solvente

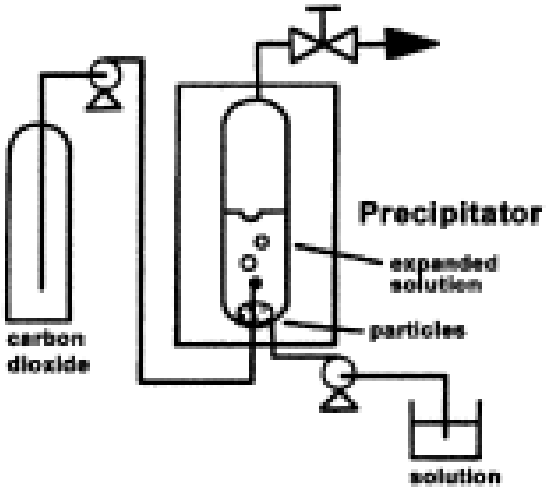
Pharmaceutical processing with Supercritical Carbon Dioxide. B. Subramaniam, R.A. Rajewski, K. Snavely. J. Pharm. Sci. 86(8), 885 (1997)

gazza

tecnologie basate sull'impiego dei fluidi supercritici (SFC)

CO_2 antisolvente

- *GAS (Precipitation with Gaseous Antisolvent)*



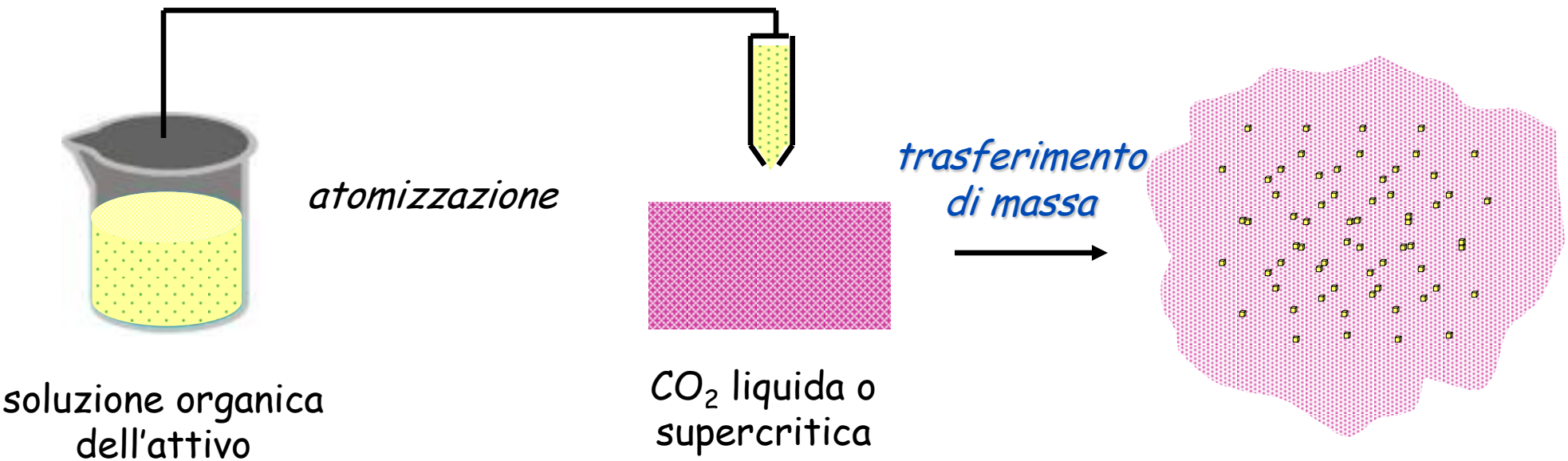
tecnologie basate sull'impiego dei fluidi supercritici (SFC)

CO_2 antisolvente

- PCA (Precipitation with a Compressed Antisolvent)

  - SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids)

  - SAS (Supercritical Antisolvent)



gazza

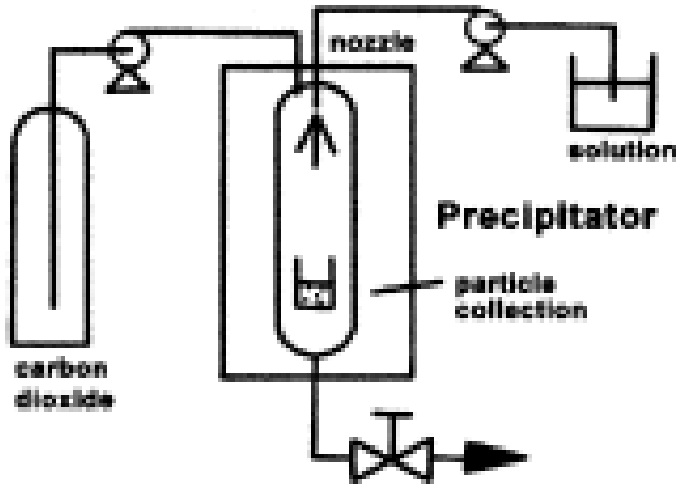
tecnologie basate sull'impiego dei fluidi supercritici (SFC)

CO_2 antisolvente

- PCA (Precipitation with a Compressed Antisolvent)

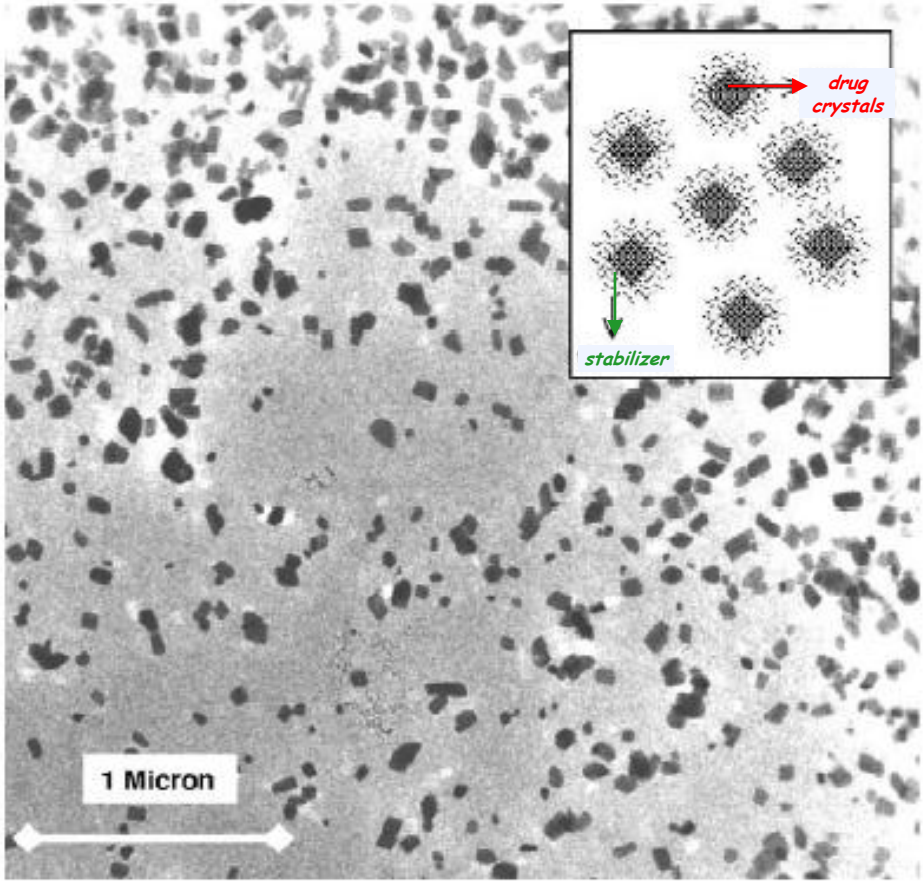
  - SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids)

  - SAS (Supercritical Antisolvent)



$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

Sistemi nanoparticellari



dispersioni colloidali :

- *acqua*
- *principio attivo*
- *tensioattivo*
- *altri additivi*

gazza

$$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$$

Sistemi nanoparticellari

effetto sull'assorbimento dovuto a:

- dimensioni (A); (C_s)
- bagnabilità (tensioattivo)
- permeabilità intrinseca

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma M}{2.303RT\rho r}$$

S= solubilità particelle piccole
S_0= solubilità particelle grandi
M= peso molecolare
γ= tensione interfacciale
R= costante dei gas
T= temperatura
ρ = densità del solido
r= raggio particelle piccole

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

dispersioni solide

Miscele eutetticali

Soluzioni solide

Soluzioni/sospensioni vetrose

Precipitati amorfi in carriers cristallini

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

dispersioni solide

Meccanismi proposti

Riduzione del particle size

Amorfizzazione

Aumento della bagnabilità

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

dispersioni solide

Metodi di preparazione

basati sull'impiego di solventi
(coevaporazione coprecipitazione)

basati sulla fusione

gazza

$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

dispersioni solide

Carriers

PEG

PVP

Copolimeri PVA-PVP

PVP-CL

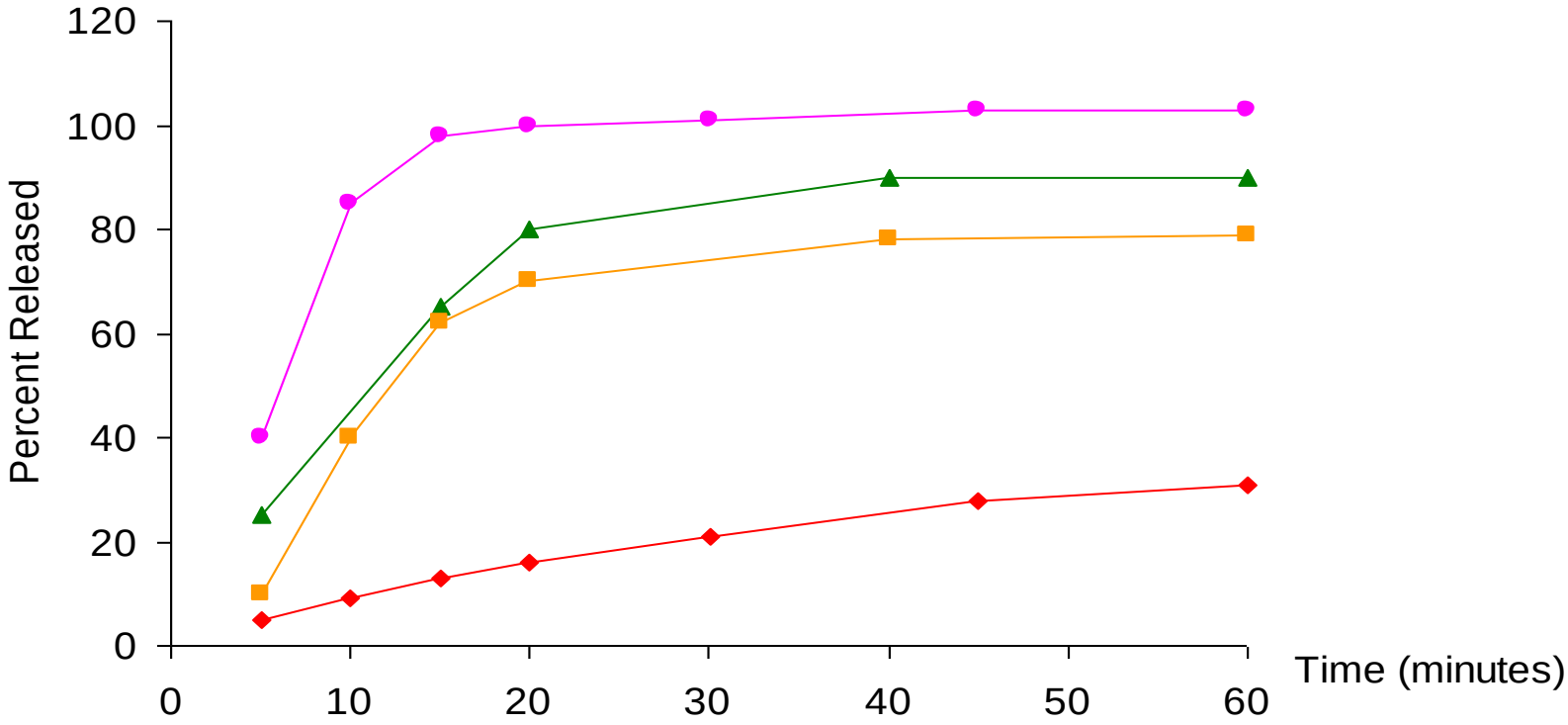
Derivati della cellulosa (HPMC, HPC, CMC, HPMCCP)

Poliacrilati, poilmetacrilati

Zuccheri

.....

gazza



In vitro dissolution *(USP I method, 50 rpm, 37°C)* in 0.1N HCl of

- ritonavir-PEG 10:90 physical mixture
- amorphous ritonavir in PEG solid dispersion at concentration of 10%
- amorphous ritonavir in PEG solid dispersion at concentration of 20%
- amorphous ritonavir in PEG solid dispersion at concentration of 30%

gazza

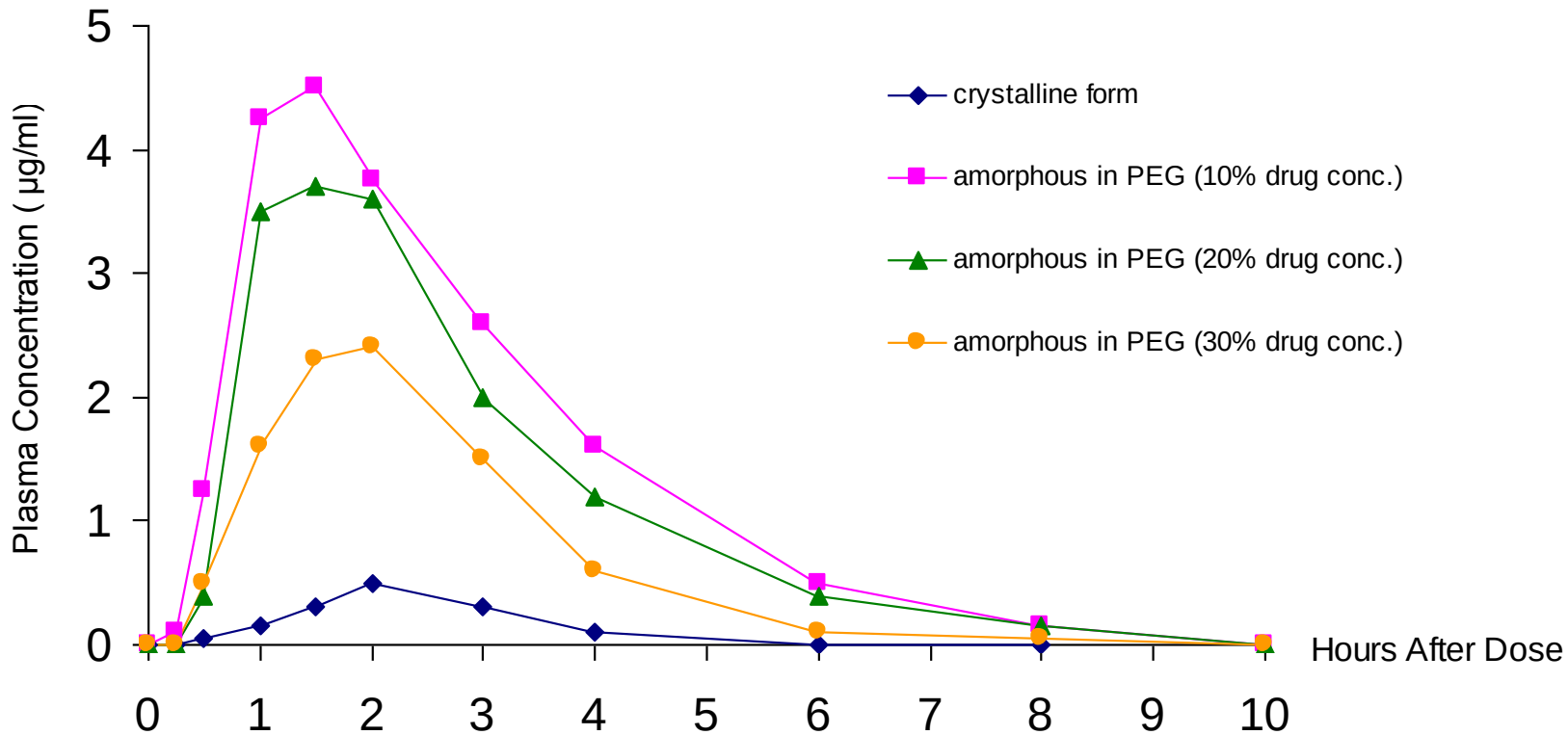


Figure 4. Mean plasma concentration–time profiles of ritonavir after a single oral dose to beagle dogs. Ritonavir was administered in (a) the crystalline form or the amorphous in PEG solid dispersions at concentrations of (b) 10%, (c) 20%, and (d) 30% (w/w).

gazza

dispersioni solide

- sistemi semplici, efficaci nel migliorare le caratteristiche di dissoluzione

- dose di attivo veicolabile
- stabilità

- industrializzazione

Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersion: a technical report. AAPS PharmSciTech, 7(4) article 87 (2006)

gazza