Fattori formulativo/produttivi che influenzano maggiormente la **biodisponibilità**

- **Caratteristiche materie prime (fitocomplesso)**
- **Formulazione**
- **Metodi e processi di fabbricazione**

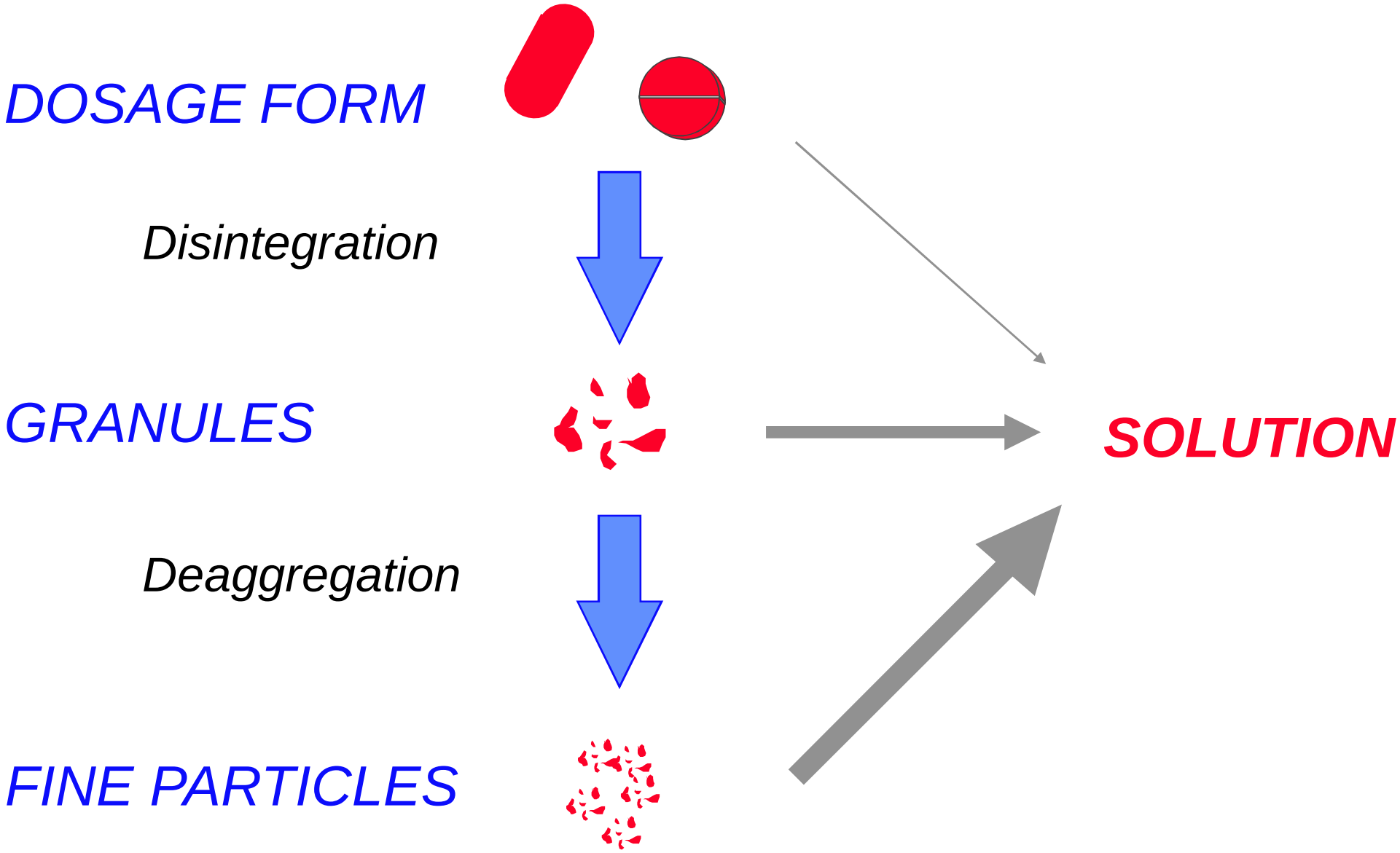
particolarmente critiche

Forme di dosaggio **solide**

*o che prevedono un **passaggio in soluzione** del principio attivo*

- Compresse
- Capsule
- Granulati
- Polveri
- Pastiglie
- …

- Sospensioni


DOSAGE FORM
Disintegration
GRANULES
Deaggregation
FINE PARTICLES
SOLUTION

➢ Caratteristiche materie prime (fitocomplesso)

Proprietà chimico-fisiche del principio attivo che influenzano la biodisponibilità

- Velocità di dissoluzione
- Lipofilia
- pKa
- Dimensioni molecolari
- Stabilità chimica

Formulazione

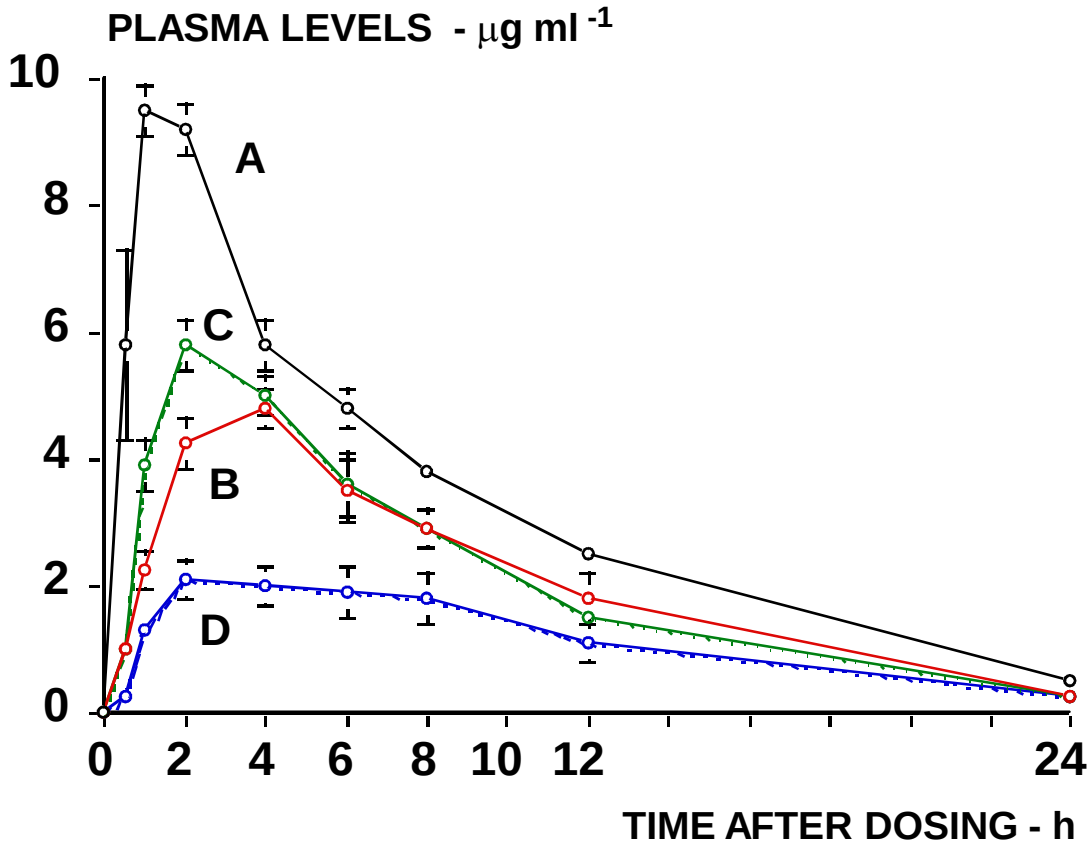
Fattori che possono, **a parità di caratteristiche del principio attivo** (fisiche e chimico-fisiche), determinare la prestazione biofarmaceutica e quindi la biodisponibilità:

- proprietà di **disgregazione**
  - ***tipo*** *di disgregante*
  - ***concentrazione*** *del disgregante*
  - *mantenimento dell'efficienza del disgregante (stabilità)*
- *caratteristiche di* ***bagnabilità*** *complessiva della formulazione*

Proprietà di disgregazione

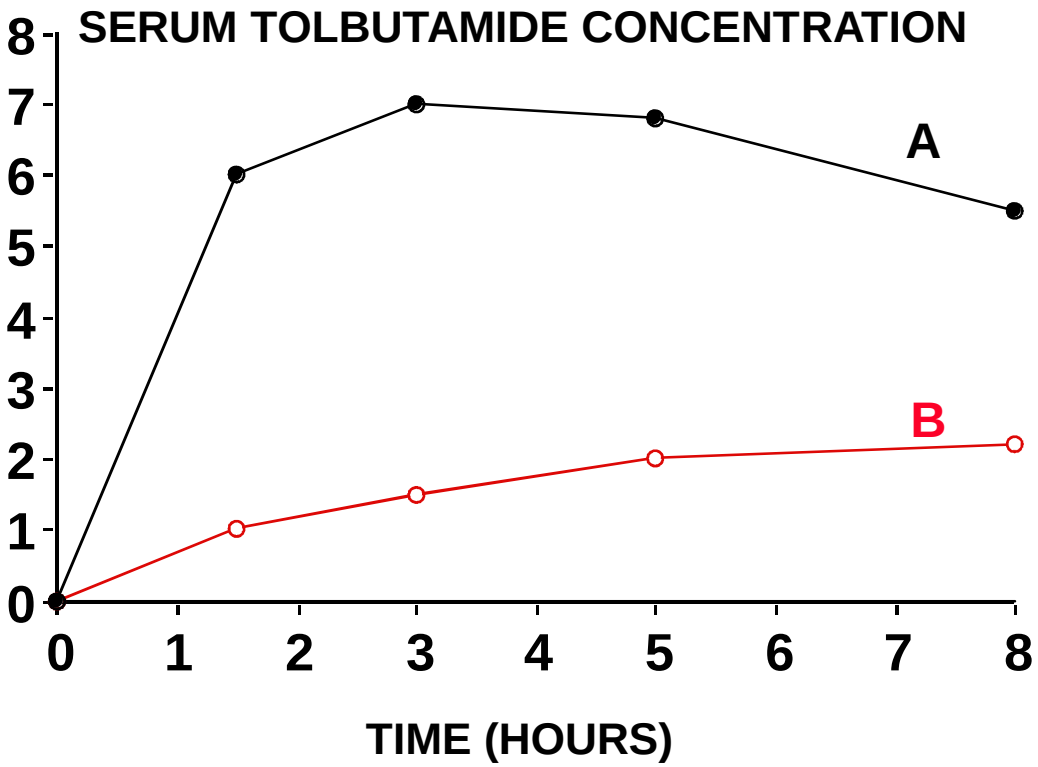
In vivo:

livelli plasmatici di *cloramfenicolo* in seguito a somministrazione di capsule provenienti da 4 produttori diversi



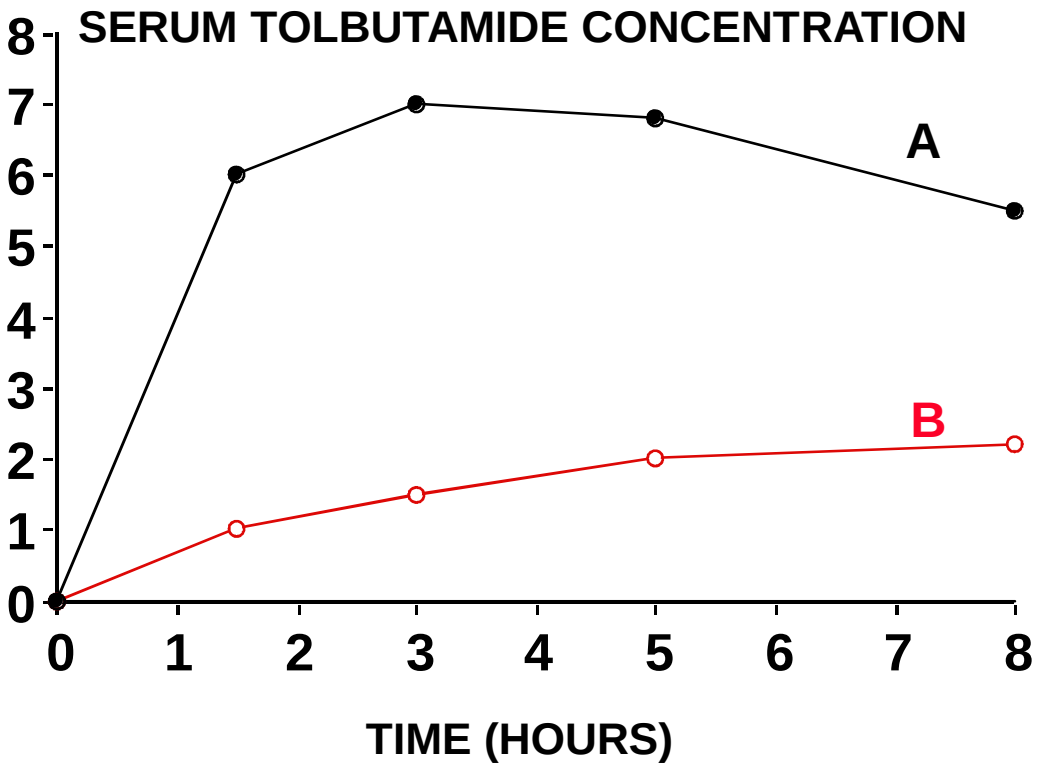
In vitro:

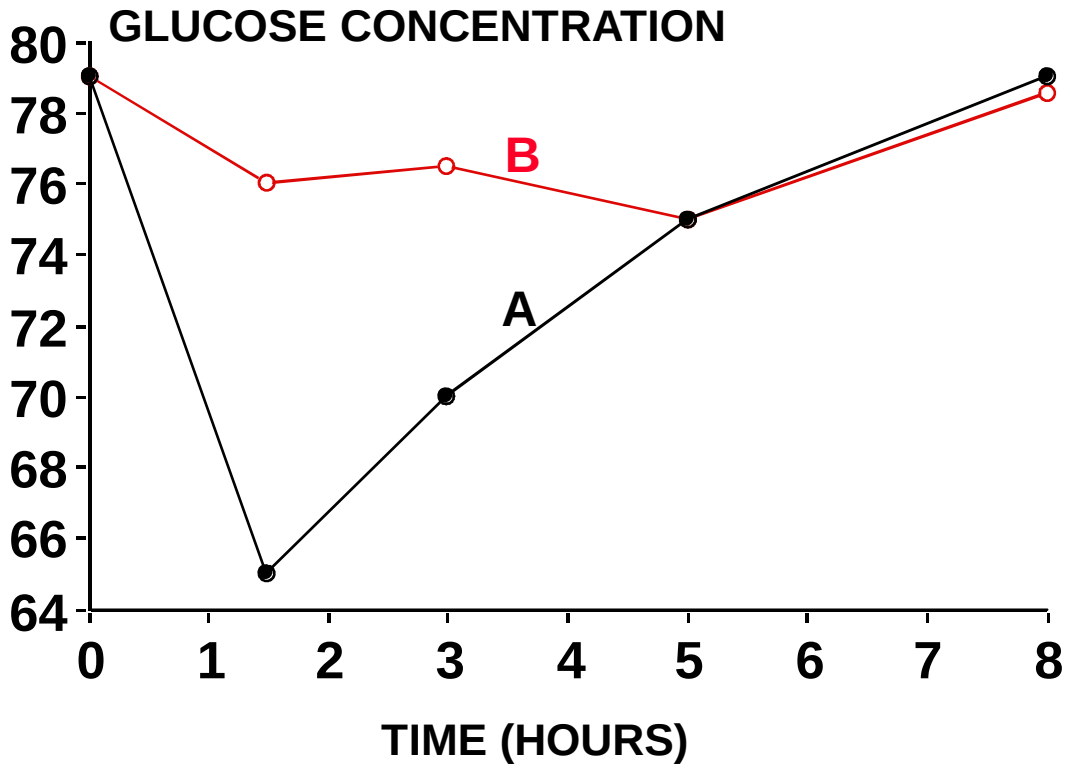
il tempo di disgregazione diminuisce nell'ordine: D<C ~ B<A



Le **compresse A** contengono **disgregante** in **quantità doppia** rispetto alle **compresse B**.

Modificato da: Varley, *J. Am. Med. Assoc.*, 206,1745 (1968)



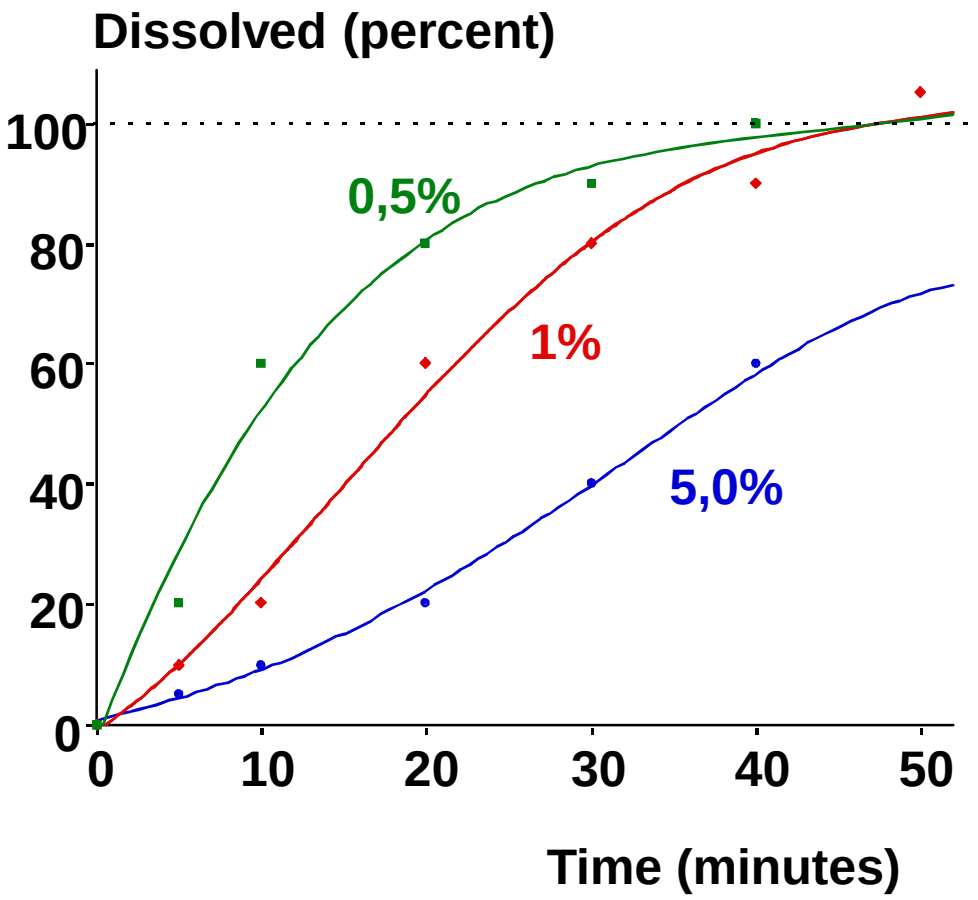


Le **compresse A** contengono **disgregante** in **quantità doppia** rispetto alle **compresse B**.

Modificato da: Varley, *J. Am. Med. Assoc.*, 206,1745 (1968)

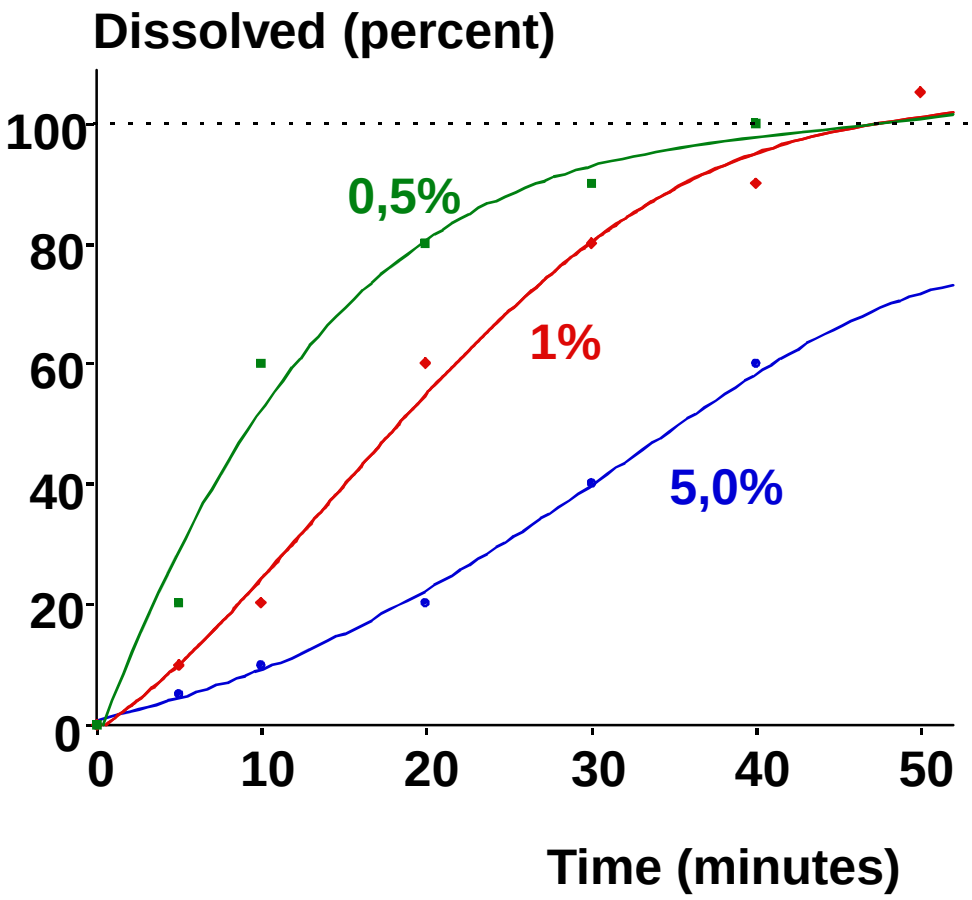
Caratteristiche di bagnabilità

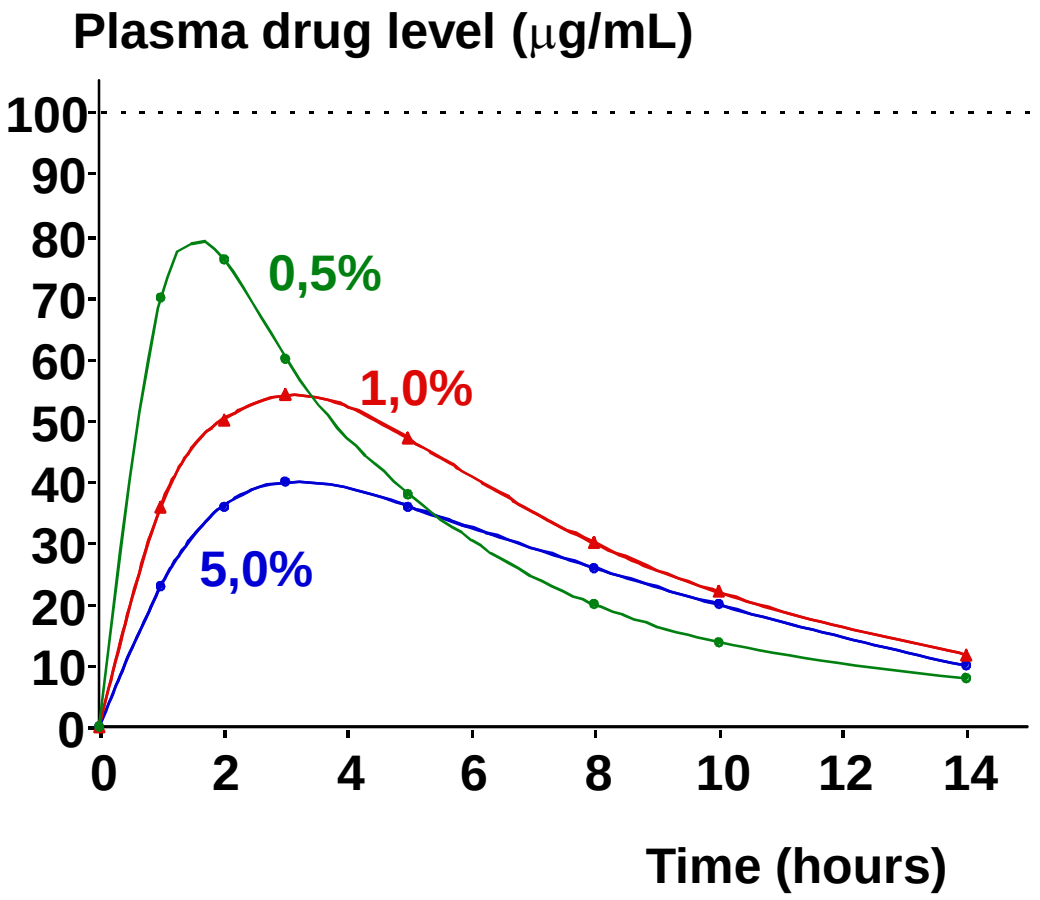
Effetto della quantità di magnesio stearato nella formulazione



Caratteristiche di bagnabilità

Effetto della quantità di magnesio stearato nella formulazione





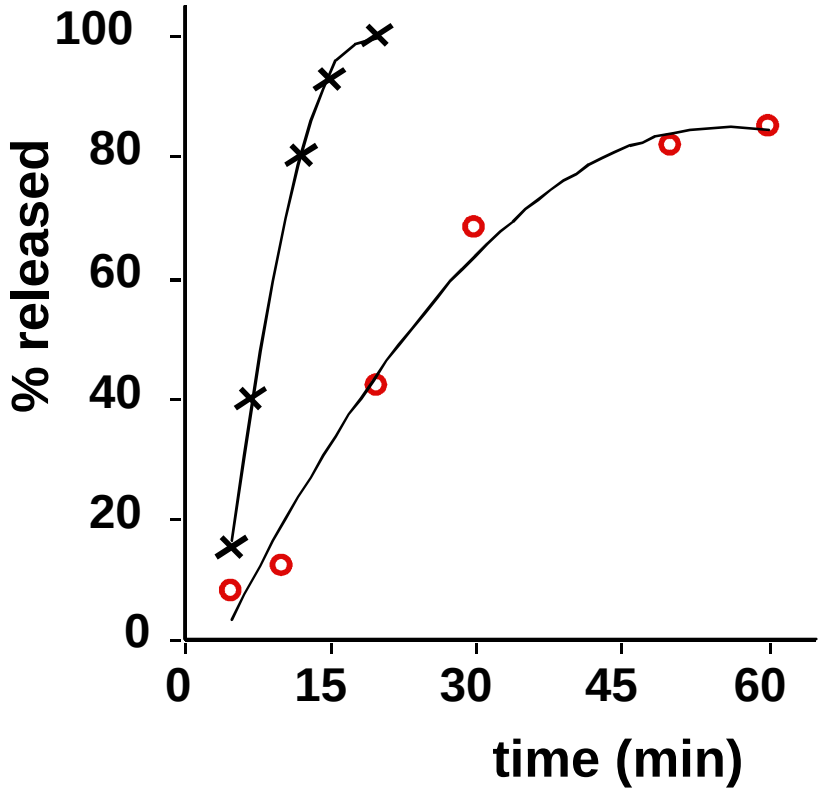
Metodi e processi di fabbricazione

Porosità e coesione del compatto

Effetto della densità di impaccamento sulla velocità di dissoluzione

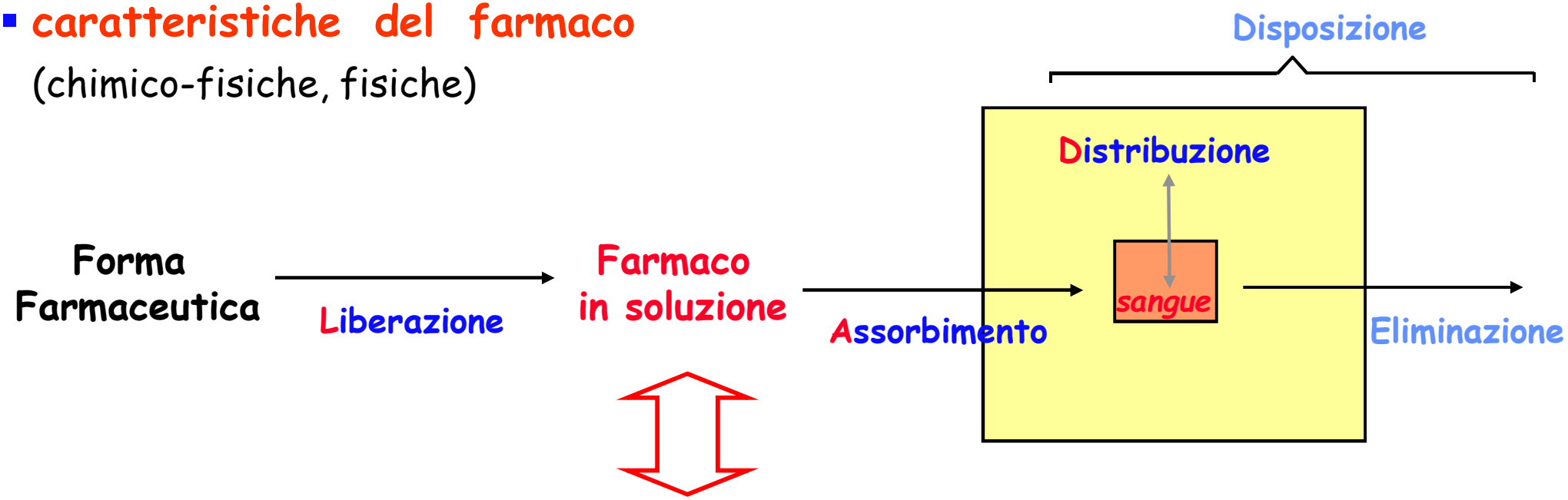
Dissolution in simulated gastric fluid

x, regular packing: 355 mg, capsule No. 2; o, dense packing: 400 mg, capsule No. 2.



Drug, $CaHPO_4$, 5% magnesium stearate

- **caratteristiche del farmaco**
  (chimico-fisiche, fisiche)

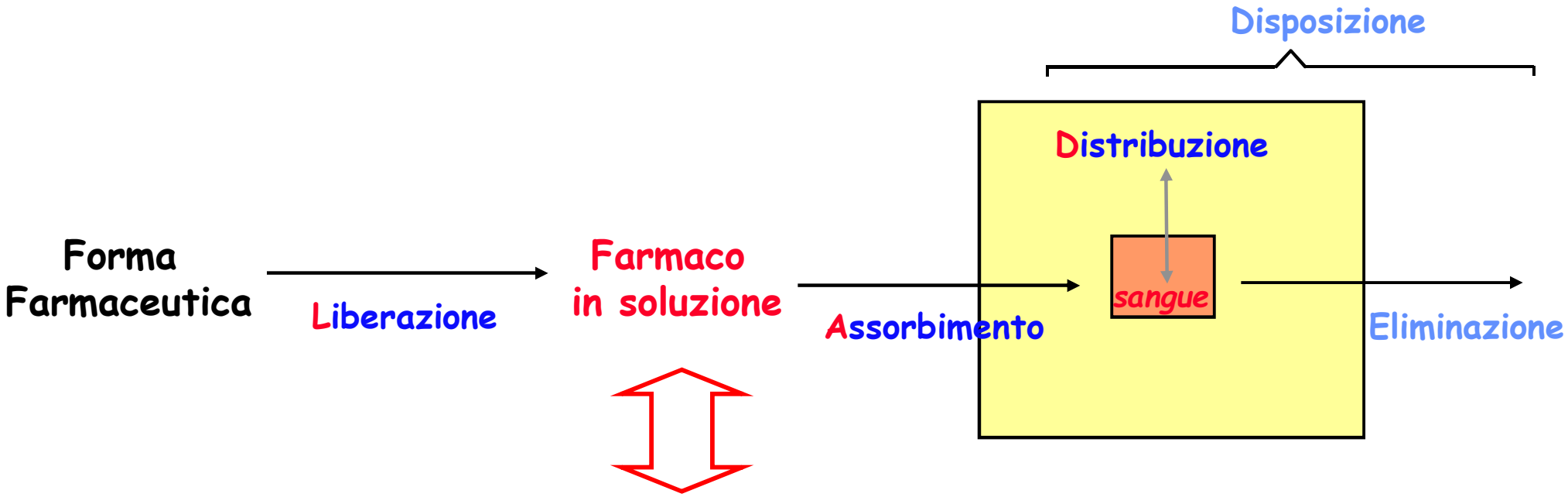


Caratteristiche di **solubilità** - **Cs** (equilibrio/corpo di fondo)

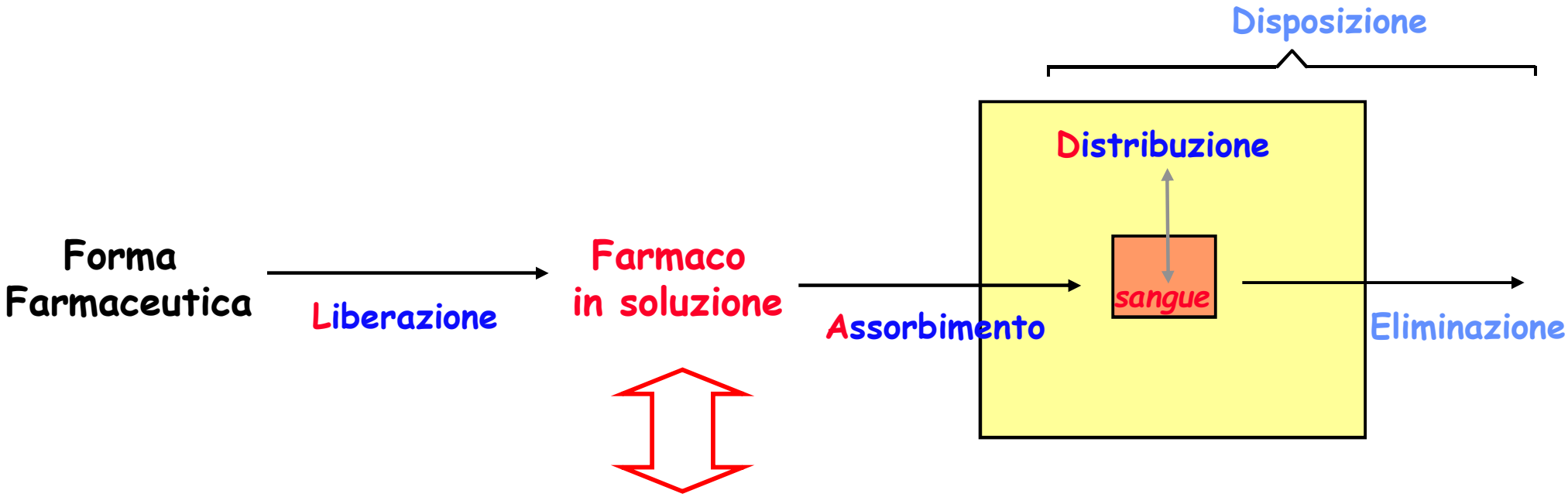
C_s **>10 mg/mL** (*ai diversi pH fisiologici*) ***OK***

C_s **<1 mg/mL** *seri* ***problemi biofarmaceutici***

1 mg/mL < Cs < 10 mg/mL *potenziali* ***problemi biofarmaceutici***
da considerare in fase formulativa



Caratteristiche di **solubilità**



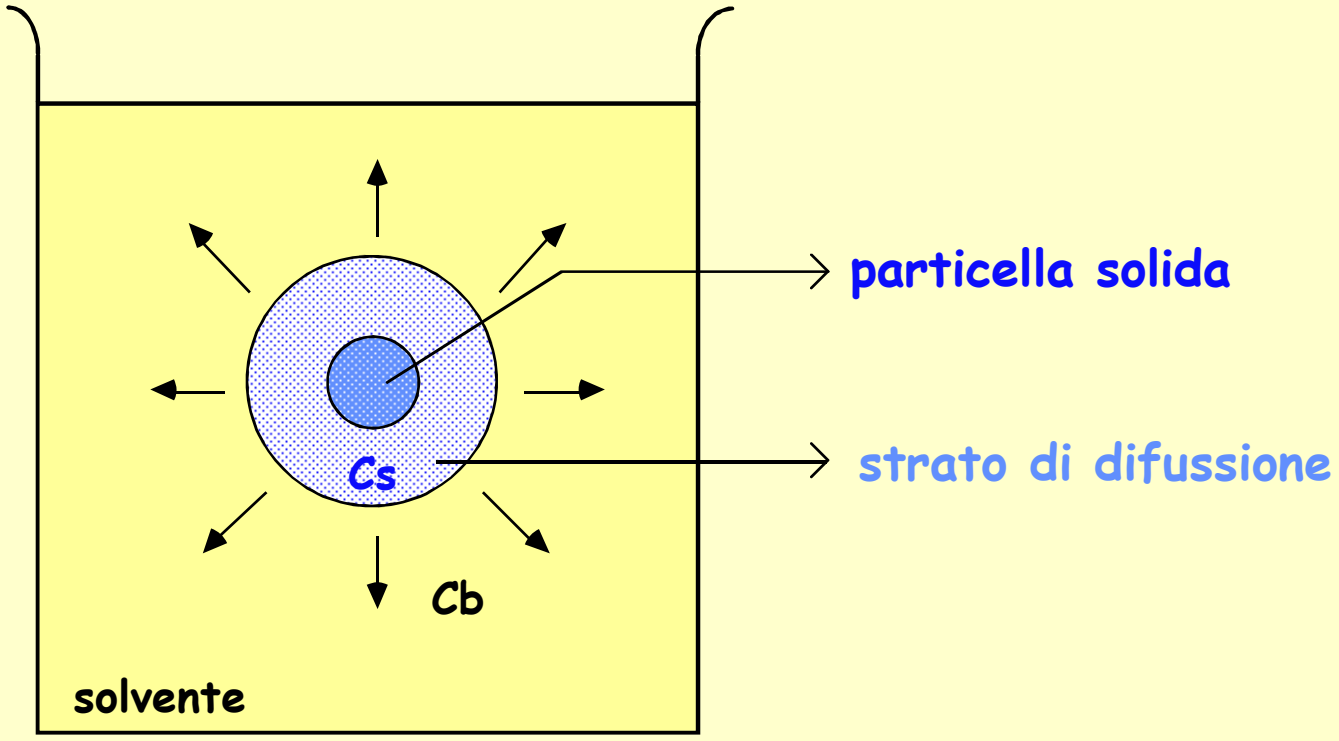
Caratteristiche di **passaggio in soluzione**

Velocità di passaggio in soluzione

modello ed equazione di Noyes-Whitney

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

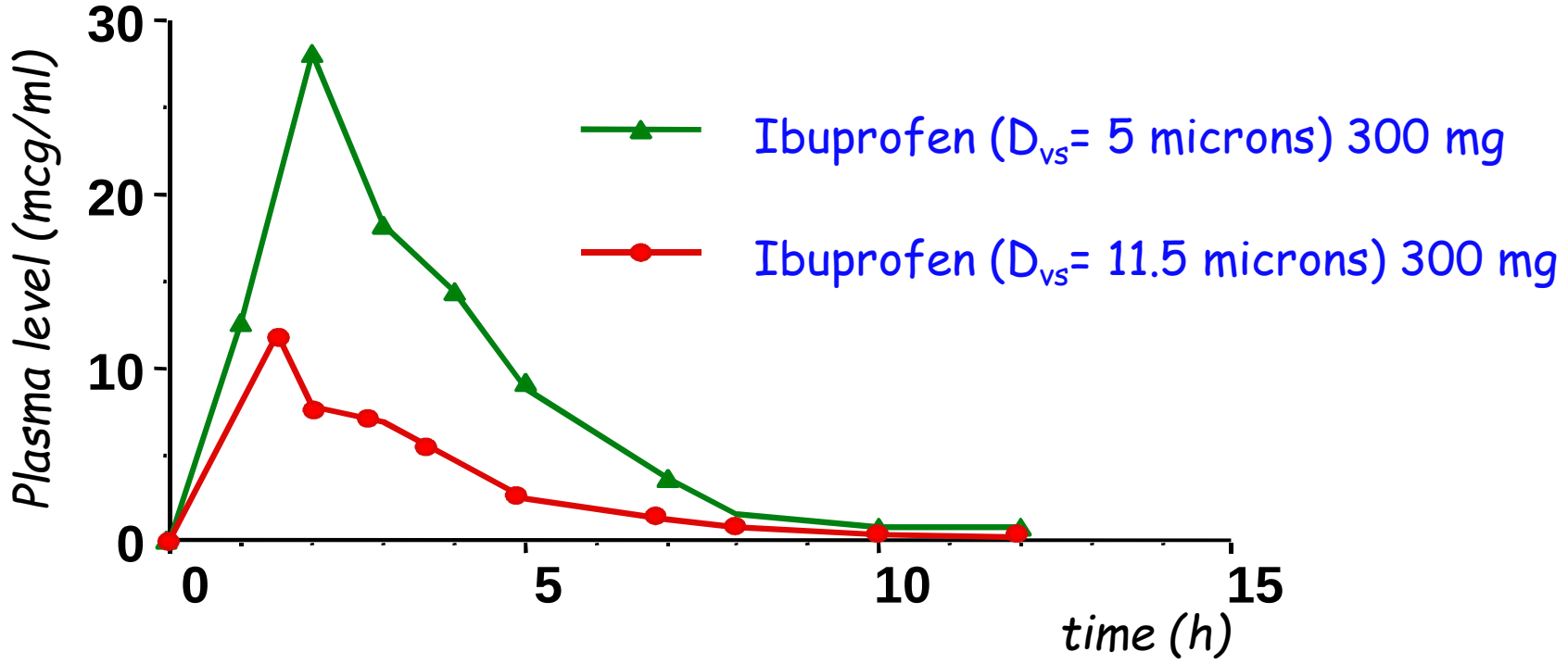
dM/dt: velocità di dissoluzione
D: coefficiente di diffusione
A: area superficiale
Cs: Solubilità all'equilibrio
Cb: concentrazione in bulk
h: spessore strato di diffusione



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

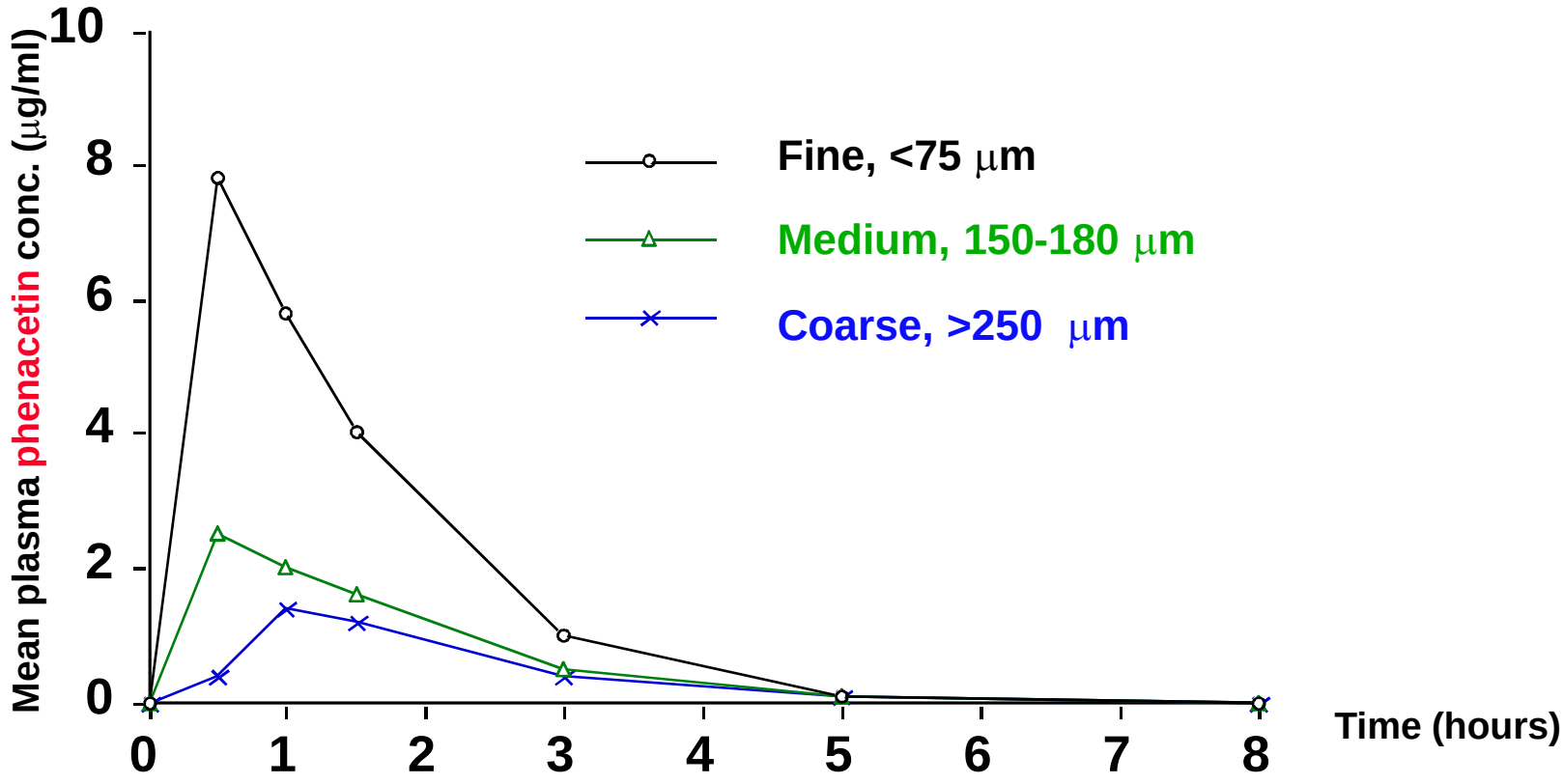
Area superficiale esposta ai fluidi biologici

- ***riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo con metodi meccanici*** *(macinazione, micronizzazione)*



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

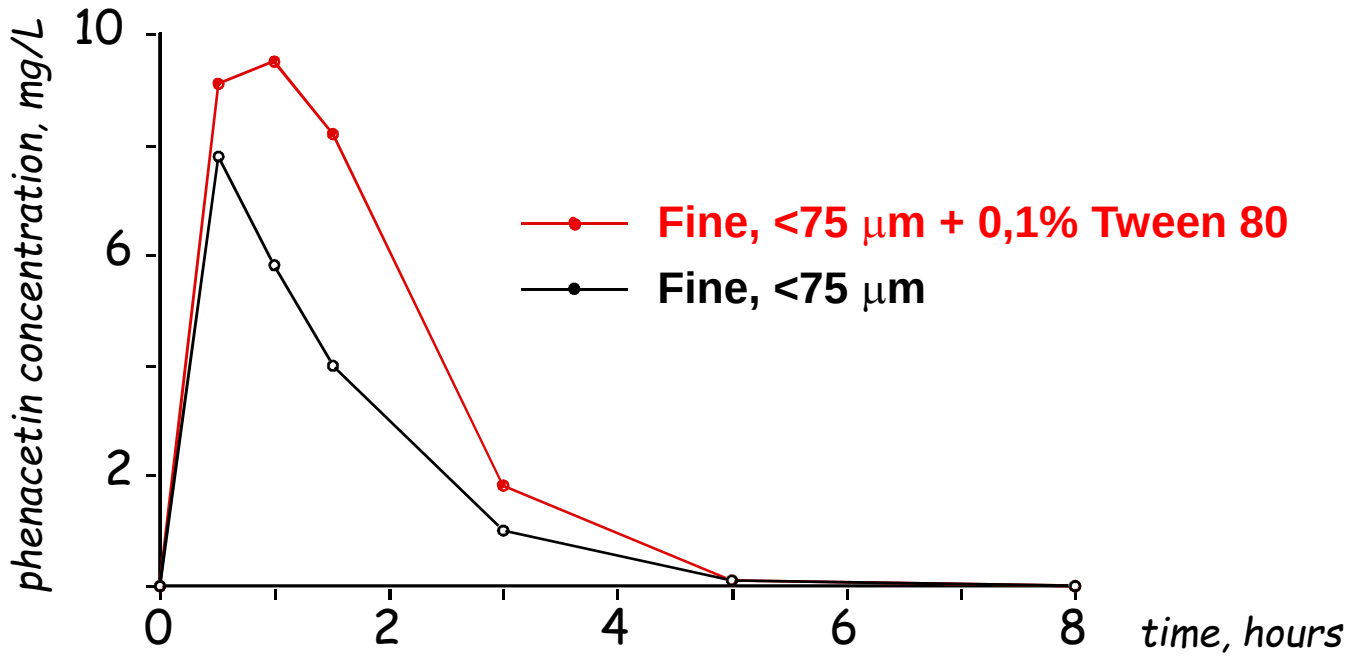
- ***riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo con metodi meccanici*** *(macinazione, micronizzazione)*



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

- ***riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo con metodi meccanici*** *(macinazione, micronizzazione)*

Area superficiale esposta ai fluidi biologici o area superficiale effettiva *(diversa dall'**area superficiale specifica**)*

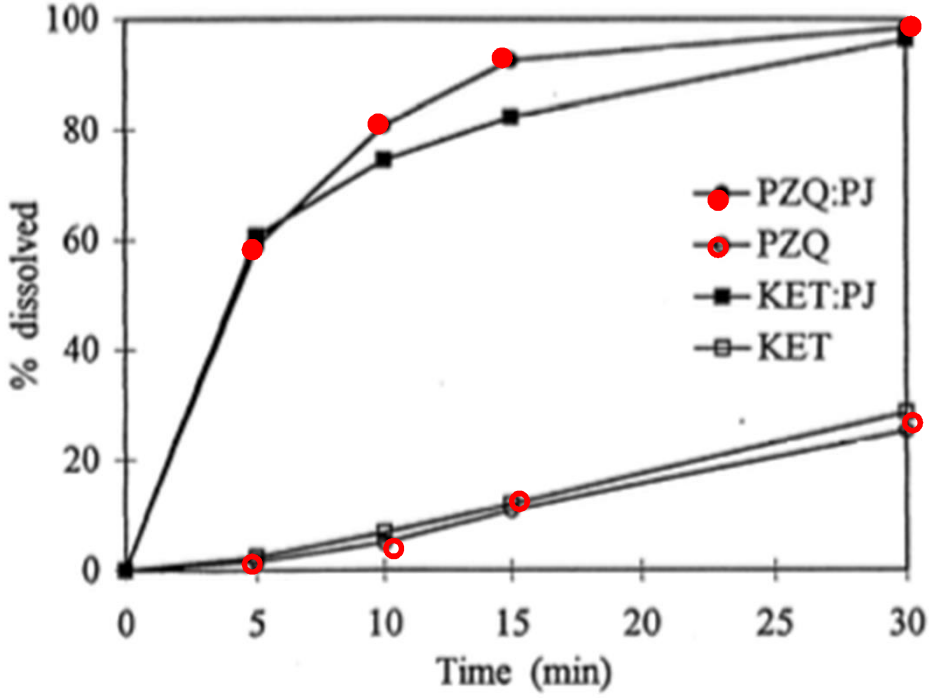


$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

- ***riduzione delle dimensioni delle particelle di principio attivo con metodi meccanici*** *(macinazione, micronizzazione)*

Area superficiale esposta ai fluidi biologici o area superficiale effettiva *(diversa dall'**area superficiale specifica**)*

- ***Caricamento su polimeri***



Caricamento di farmaci insolubile su sodio amido glicolato (Primojel):
- (Praziquantel (PZQ)
- Ketoprofene (KET)

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

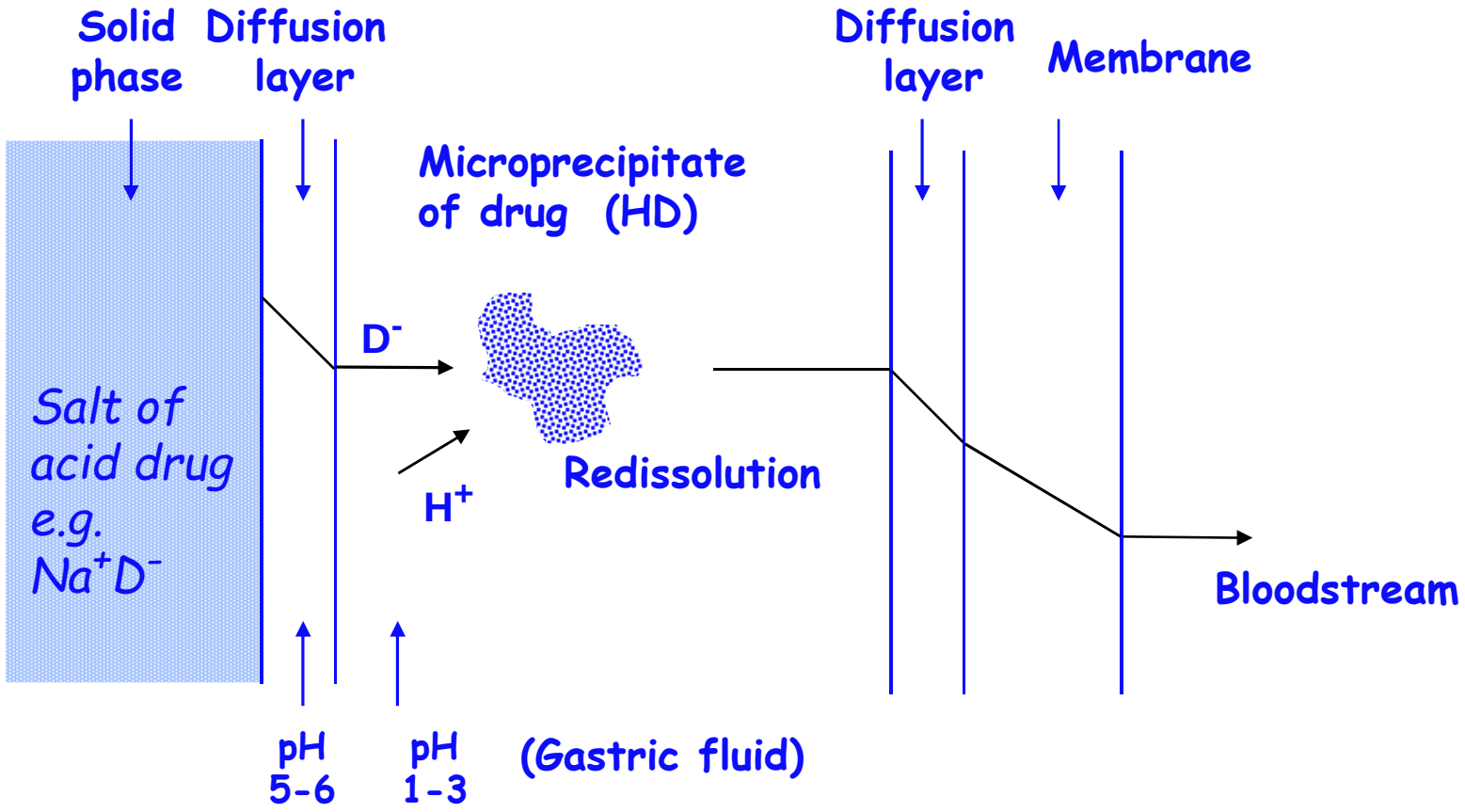
solubilità (gradiente di solubilità)

- **aumento della 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]*

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

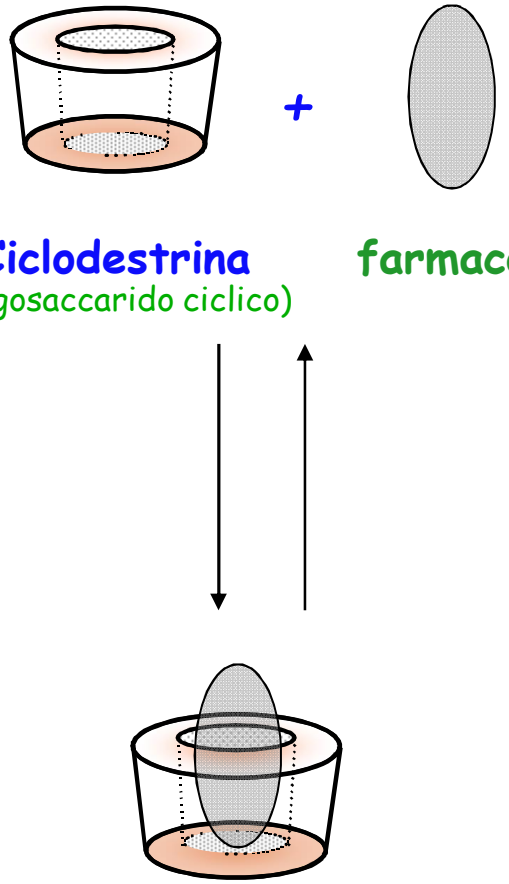
- *salificazione dell'attivo [direttamente o attraverso sistemi tampone nella formulazione]*

la maggior parte dei principi attivi sono acidi o basi deboli (solubilità pH dipendente)

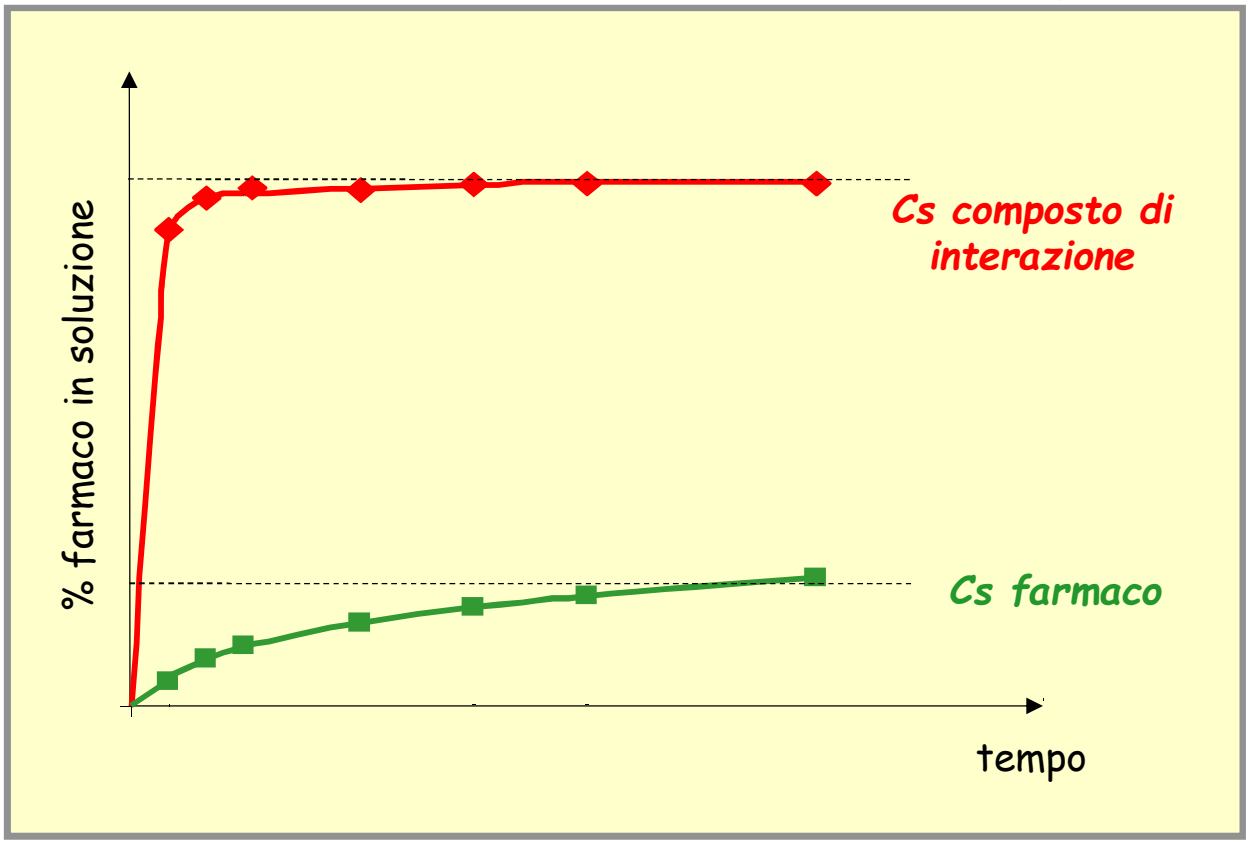


$dM/dt = DA\,(C_s - C_b)/h$

- *agenti complessanti [composti di interazione/inclusione]*



in vitro

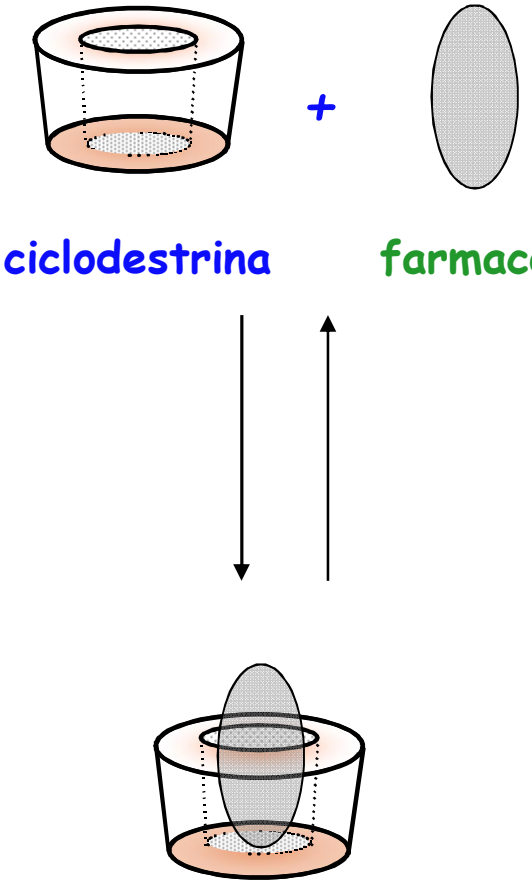


Profili di dissoluzione di acido ursodesossicolico (UDCA) da (▫) compresse contenenti complesso UDCA-HPβCD (pari a 425 mg UDCA) o comprese di un prodotto commerciale (450 mg UDCA).

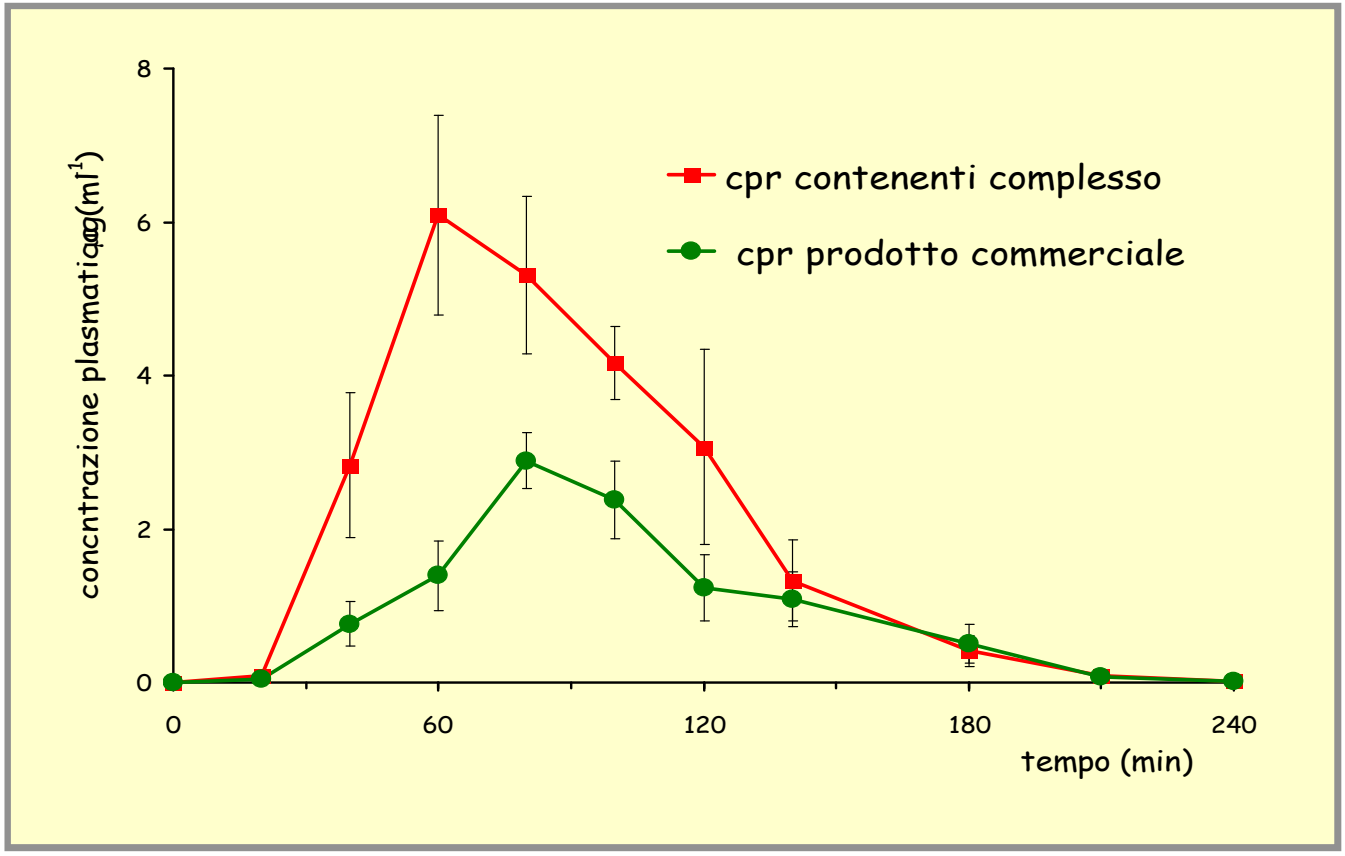
[Adattato da Pharm. Res., 31(3/4), 205, 1995]

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

- *agenti complessanti [composti di interazione/inclusione]*



in vivo

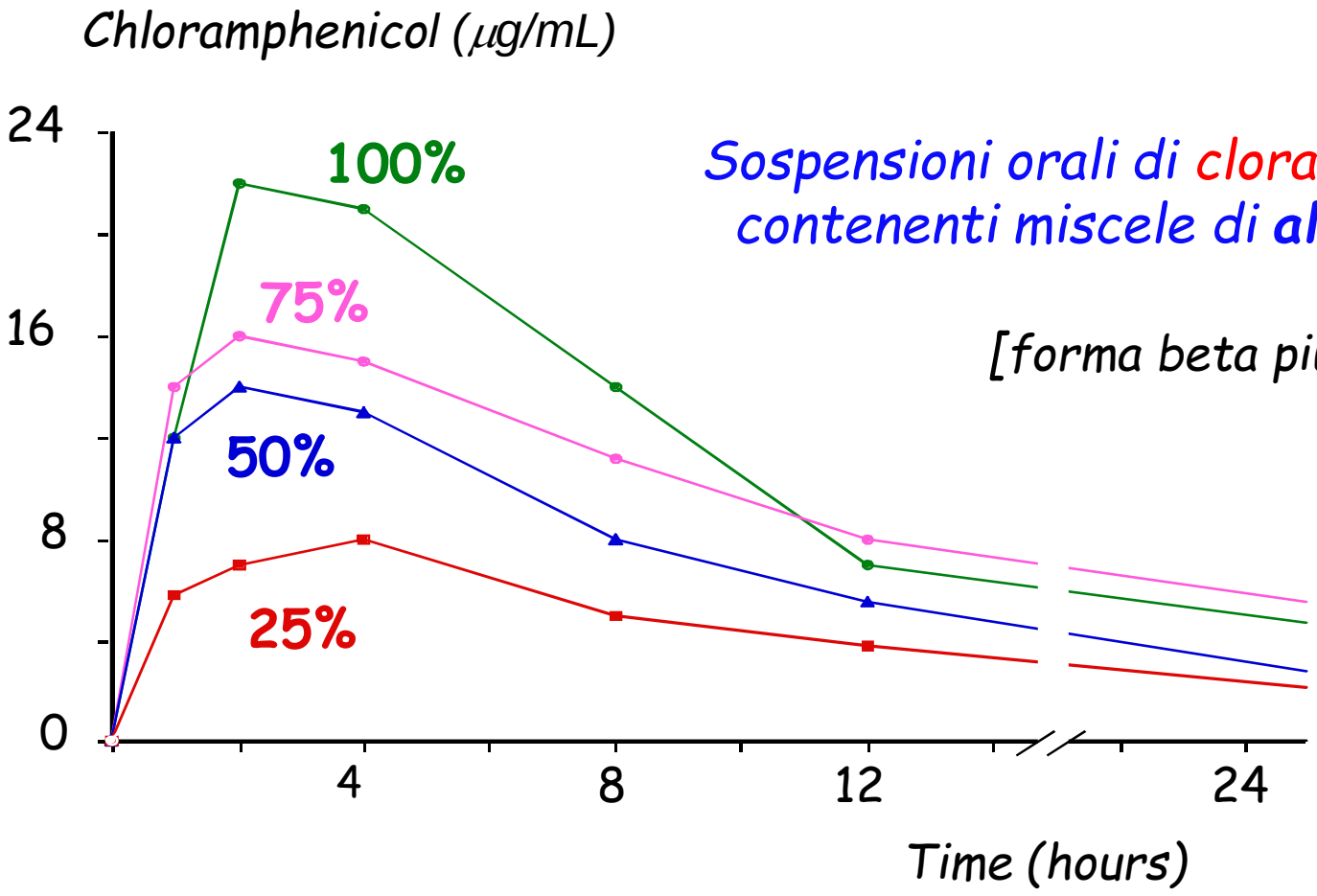


Profili di concentrazione plasmatica di acido ursodesossicolico (UDCA) in 6 volontari sani in seguito a somministrazione orale di (◦) compresse contenenti complesso UDCA-HPβCD (pari a 425 mg UDCA) o comprese di un prodotto commerciale (450 mg UDCA).

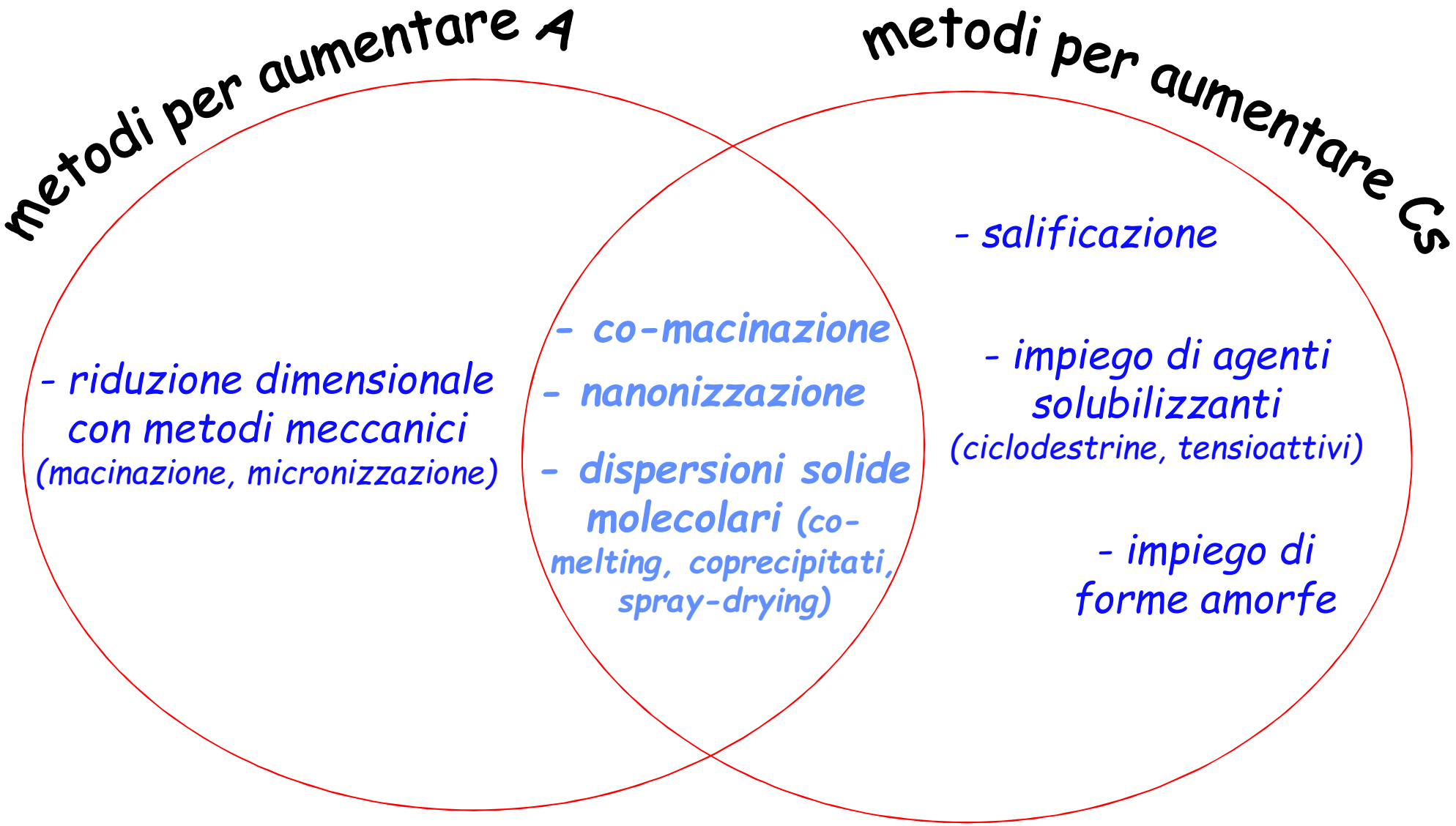
[Adattato da Pharm. Res., 31(3/4), 205, 1995]

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

- *amorfismo /polimorfismo [nuove fasi solide amorfe o cristalline]*



*Sospensioni orali di cloramfenicolo palmitato contenenti miscele di **alfa** e **beta polimorfo***

[forma beta più solubile, % in figura]

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