

Relazione tecnico scientifica

sulla attività svolta presso la Università di Helsinki nell'ambito del Programma STM

La attività di ricerca è stata svolta dal dott. Andrea Margonelli presso l'Università di Helsinki, Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Chimica e Tecnologia Farmaceutica, nell'ambito del programma STM approvato e nel periodo che va dal 5 di Novembre al 24 di Novembre 2014 e sotto la supervisione del Prof. Jouko Yliruusi, uno dei massimi esperti finlandesi ed internazionali del settore.

Brevemente l'attività prevista nel programma STM può essere divisa in due settori strettamente collegati:

-) acquisire "conoscenza" in loco della tecnologia innovativa AGS, acronimo di "Aerodynamic dry Granulation System" per la preparazione di granulato farmaceutico;

-) definire come caratterizzare questo "granulato innovativo" sia con tecniche di X-ray computed tomography (μ CT o SR- μ CT, 3-D analysis) o tecniche X-ray classiche che con tecniche più propriamente morfologiche (size and shape);

al fine di individuare parametri che, nel caso in cui il "granulato innovativo" mostri una flow-ability sostanzialmente migliore di quella ottenuta con granulati preparati con tecniche classiche di granulazione (ovviamente a parità di materiale granulato) caratterizzino il granulato stesso, definendo quindi degli standard tecnici-operativi per il sistema AGS.

La grande esperienza del prof. Yliruusi e del suo gruppo nel settore avrebbe permesso quindi il confronto "sistema innovativo/sistema classico" mentre il contributo che si è pensato di dare è quello proprio dell'Istituto di Cristallografia negli studi di materiali con le tecniche di X-ray, sia di diffrazione classica che da Sincrotrone integrando queste con tecniche di caratterizzazione morfologiche proprie della recente esperienza ed interesse scientifico del sottoscritto.

E noto che la flow-ability di un granulato farmaceutico è uno dei parametri più importanti nel determinare la capacità/possibilità di ottenere una compressa e che questa flow-ability, intensa come la capacità di un granulato di scorrere e muoversi come un fluido, è in buona parte determinata dal "size" e dallo "shape" delle singole particelle e dalla loro distribuzione statistica, intesa questa informazione anche come "volume tridimensionale" della massa in movimento, aspetto questo che può essere studiato in modo minnovativo con tecniche di X-ray computed tomography (μ CT o SR- μ CT, 3-D analysis). Un aspetto importante della distribuzione statistica dei parametri indicati è che più questa distribuzione è grande (da particelle molto piccole a particelle molto grandi) più è grave sia la difficoltà di compressione (preparazione di compresse) che il problema della segregazione e quindi della non riproducibilità statistica del contenuto del principio

attivo (API) nelle compresse prodotte. Quindi qualsiasi sistema di granulazione che riduca sensibilmente il range particellare (size and shape) e migliori sensibilmente la flow ability è da considerare di forte interesse.

Il sistema AGS, che si è voluto studiare presso la Università di Helsinki è inoltre potenzialmente abile di ridurre fortemente questo range, con la ulteriore caratteristica di effettuare la miscelazione/granulazione a secco mentre la quasi totalità dei sistemi attualmente in uso sono basati su procedura ad umido, quasi sempre acqua o solventi organici molto polari ma fortemente volatili, con la ulteriore necessità e complicità di una loro evaporazione. Procedure queste che potenzialmente potrebbero portare a degradazioni o cambiamenti strutturali dell'API e quindi aumentare i rischi connessi alla impurezze. Tra l'altro il sistema AGS è potenzialmente capace, per come è stato progettato, di operare in "continuo" (lotto unico) mentre tutti gli altri sistemi attualmente in uso hanno la limitazione di operare in discontinuo (più lotti di produzione) con evidenti problemi di riproducibilità tra lotti della stessa miscela eccipiente/API.

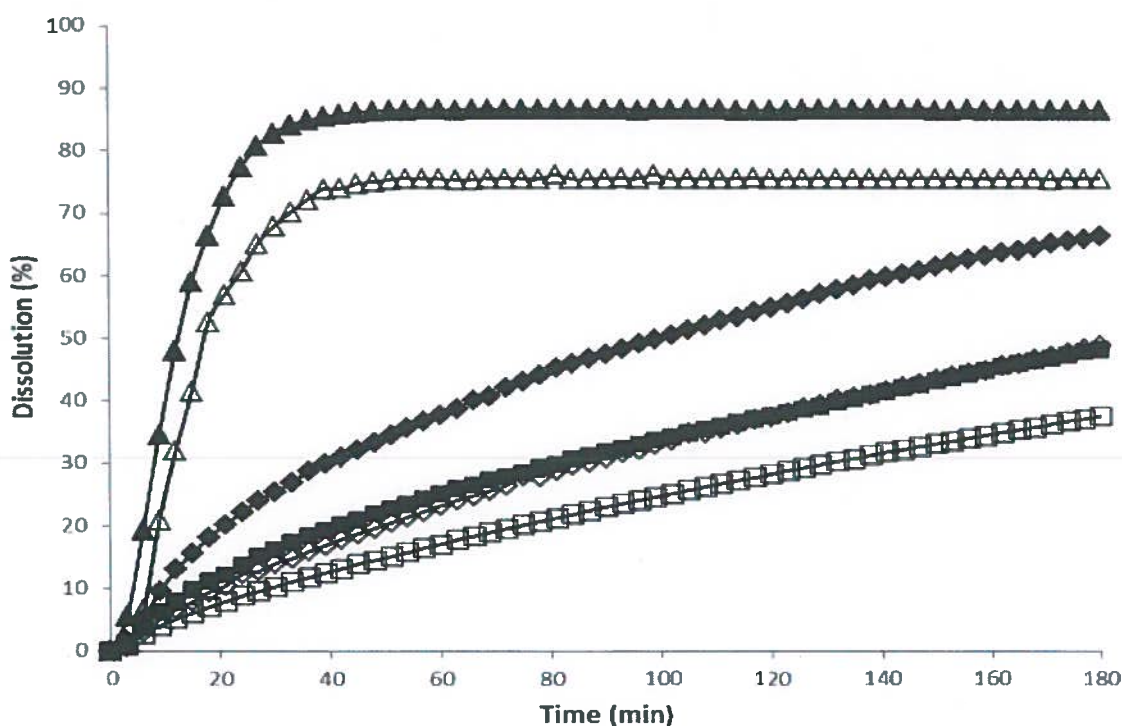
Essendo il sistema AGS sperimentale ed innovativo nei suoi aspetti tecnici è stato quindi inizialmente necessario capire al meglio il suo funzionamento per poter valutare nel migliore dei modi come collegare i granuli prodotti con la loro caratterizzazione sia morfologica che strutturale e come queste informazioni potessero essere riportate ai parametri sperimentali di esercizio. Mentre per le caratterizzazioni strutturali la difficoltà sta nell'avere i giusti strumenti a disposizione si è quindi reso necessario portare in Italia un certo numero di campioni di granulato, preparati con differenti configurazioni operative del sistema AGS, da analizzare con i diffrattometri dell'IC e/o con il sincrotrone di Trieste, dove l'IC ha in gestione una linea di fascio, esperimenti che sono in via di definizione con i colleghi che gestiscono effettivamente la strumentazione (esperimenti di μ CT o SR- μ CT, 3-D analysis). Ottenuti i dati sperimentali da diffrazione questi saranno discussi con il team finlandese che sta sviluppando il sistema AGS per pianificare altri esperimenti. Nell'immediato è stato possibile analizzare alcuni campioni prodotti in modalità AGS con una strumentazione di caratterizzazione morfologica presente in un laboratorio dell'Università di Helsinki dove è stato possibile studiare per la prima volta il size (e la sua distribuzione statistica) e lo shape (e la sua distribuzione in caratterizzazione nel size). Questa strumentazione verrà utilizzata anche in Italia sui campioni riportati dalla Finlandia.

In particolare si allegano dei report morfologici di alcuni campioni di granulato ottenuti con il sistema AGS. Campioni ottenuti dalla granulazione in un caso di cellulosa microcristallina e negli altri due di HPMC, entrambi classici eccipienti nella preparazione di compresse. Si è studiato il sistema utilizzando degli eccipienti di grado farmaceutico per evidenti problemi di costo (gli eccipienti costano molto di meno degli APIs) e per possibili problemi di tossicità (gli eccipienti sono di fatto senza attività farmacologica a differenza degli APIs, attivi farmacologicamente).

Nelle schermate riprese dal report dello strumento Morphology della Malvern e riportate come esempi, sono indicati come grafici complessivi di tutte le particelle analizzate l'area (grafico rosso), il diametro (grafico verde) e la distribuzione particellare delle aree rispetto ai diametri (grafico violetto). A fianco sono riportate alcune immagini delle singole particelle. In tutti e tre gli esempi riportati le particelle analizzate sono tra le 85.000 e le 120.000.

Considerazioni molto preliminari possono essere fatte.

I tests indicati come 7 e 7a, sono dello stesso eccipiente (HPMC) e vengono da preparazioni di granulato fatto a distanza di giorni nel sistema AGS, impostando parametri di lavoro molto simili. Come si può vedere i grafici dell'area, del diametro e della distribuzione particellare sono quasi identici e questo ci sta ad indicare una notevole riproducibilità del sistema. Senza queste analisi morfologiche gli unici tests effettuati erano quelli dei flow ability con il test dell'angolo di incidenza della massa di granulato e delle prove di compressibilità per ottenere compresse, di cui si sarebbe studiato le caratteristiche meccaniche e di dissoluzione. Inoltre la analisi morfologica delle singole particelle (vedi figure a lato dei grafici) ci mostrano come la forma delle particelle sia sufficientemente regolare e molto vicino a degli sferoidi. Questo rende il granulato molto più adatto alla compressione, anche se nella maggior parte delle prove (dati non riportati) le forze di compressione per ottenere le compresse erano significativamente più alte rispetto a granulati preparati con le tecniche attualmente in uso (a parità ovviamente di eccipiente). Considerando che il sistema AGS, per come è configurato scarta le polveri (che ricicla in modo automatico), questo dato ha un senso in quanto la componente polverosa "aiuta" a riempire gli spazi tra particelle più grandi e quindi di fatto "fa comprimere a compresse" con minore forza. Nello stesso tempo le compresse preparate con il sistema AGS risultano più "dure" (forze di compressione più alte) rispetto alle compresse preparate da granulato convenzionale ma, sorprendentemente, si è trovato che il profilo di dissoluzione delle compresse AGS era molto più veloce di quelle convenzionali (vedi successivo grafico)



Sistema AGS: filled marker

Convenzionale: open marker



cellulosa microcristallina;



HPMC;



amido di mais

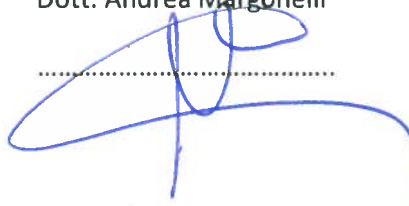
I granulati degli eccipienti indicati sono stati ottenuti con parametri operativi sostanzialmente simili per il sistema AGS e con parametri operativi anch'essi sostanzialmente simili per la granulazione convenzionale

E' chiaro dalla relazione che una parte importante del periodo trascorso presso la Università di Helsinki è stato dedicato allo studio della tecnologia AGS e a capire quali fossero i parametri operativi che maggiormente influenzassero la qualità del granulato prodotto e come la caratterizzazione del granulato stesso potesse dare informazioni utili all'inserimento di nuovi parametri. E' da tenere presente che la comprensione di alcuni aspetti della tecnologia in realtà erano "in progress" anche per il team di ricerca della Università.

Per concludere questa relazione possiamo dire che si è appreso molto delle caratteristiche operative del sistema AGS, sistema fortemente innovativo nel settore della granulazione, che si sono studiate in via preliminare la morfologia delle particelle di alcuni granulati prodotti, che sono in corso di valutazione esperimenti X-ray con le varie strumentazioni dell'Istituto di Cristallografia e che questi dati saranno poi discussi con il gruppo di ricerca della Università di Helsinki per preparare un nuovo set di esperimenti da effettuare e per incrociare i parametri sperimentali del sistema AGS, le risultanze della preparazione di compresse e le evidenze strutturali dei corrispondenti granulati.

Il sottoscritto ritiene che si sia iniziato a mettere le basi scientifico operative per un produttiva collaborazione e che potrebbe essere necessario un altro periodo di lavoro presso la Università di Helsinki.

Dott. Andrea Margonelli

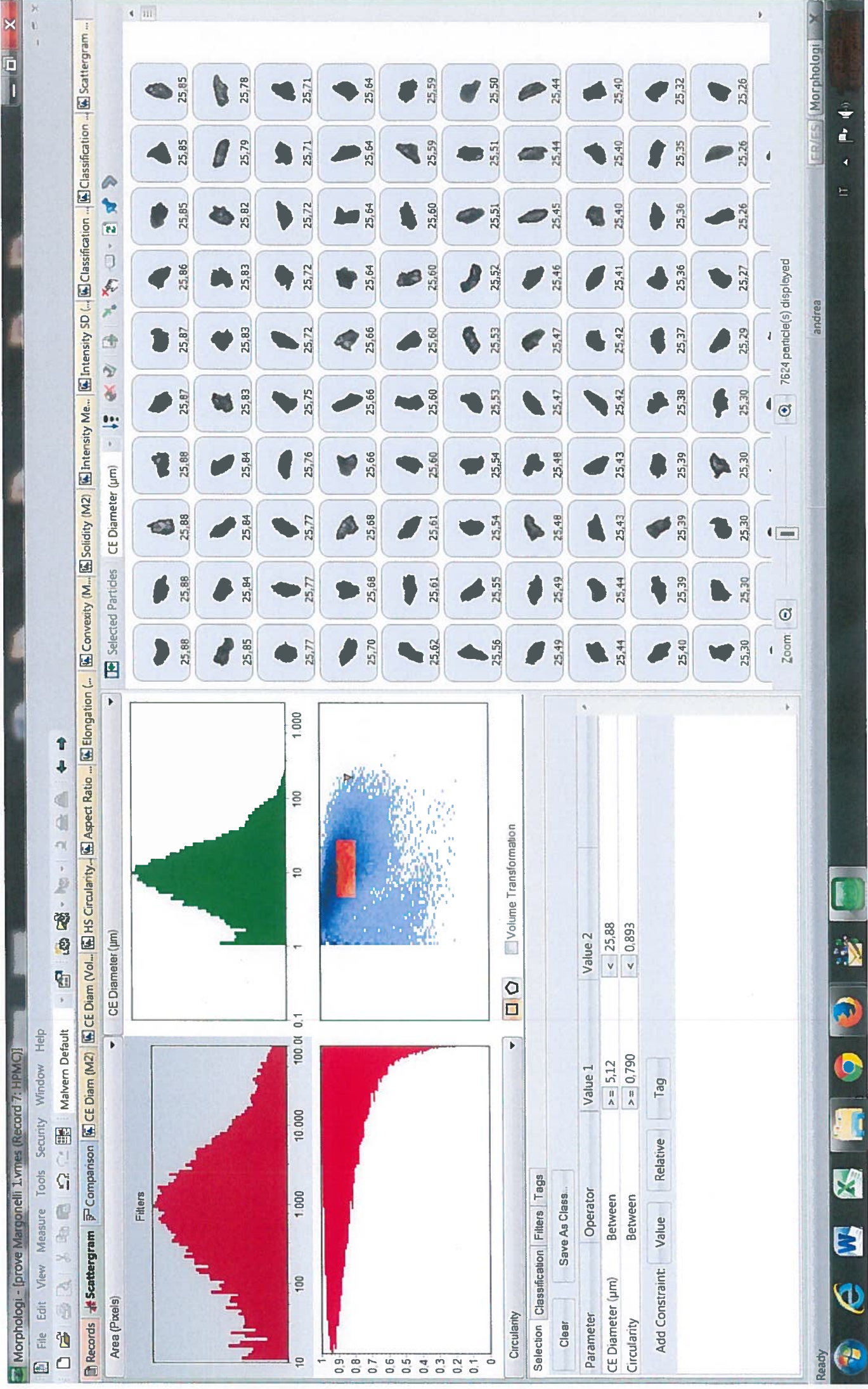


Area della Ricerca,
22/01/15

The screenshot displays the Morphologi 1 v7.5.1 software interface, which is used for particle analysis. The main window is divided into several sections:

- Top Panel:** Contains a grid of 10 particle images. Each image is labeled with a numerical value, likely representing a particle size or volume. The values are: 194.37, 194.55, 194.06, 193.26, 189.03, 188.95, 192.06, and 192.26. The images show various irregularly shaped particles.
- Left Panel:** Contains a histogram of particle area (pixels) and a scatter plot of particle area versus particle diameter (μm). The histogram shows a distribution of particle areas, with a peak around 10,000 pixels. The scatter plot shows a positive correlation between area and diameter.
- Bottom Panel:** Contains a histogram of particle volume (μm³) and a scatter plot of particle volume versus particle diameter (μm). The histogram shows a distribution of particle volumes, with a peak around 10,000 μm³. The scatter plot shows a positive correlation between volume and diameter.
- Right Panel:** Contains a list of particle classes and a table of particle properties. The table has columns for "Add Constraint", "Value", "Relative", and "Tag". The table is currently empty.
- Top Bar:** Contains the software name "Morphologi 1 v7.5.1" and a list of menu items: File, Edit, View, Measure, Tools, Security, Window, Help.
- Bottom Bar:** Contains a list of menu items: Records, Scattergram, Comparison, CE Diam (M2), CE Diam (Vol), HS Circularity, Aspect Ratio, Elongation, Convexity (M...), Solidity (M2), Intensity SD, Intensity Me..., Classification, and Scattergram.

TEST 7a



TEST 10

