

**Università degli studi di Napoli
Federico II**



Facoltà di Farmacia

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco

(XXVII ciclo)

Tesi di dottorato di Ricerca

**CONTINUED PROCESS VERIFICATION
A MODERN APPROACH TO ENHANCE PROCESS CONTROL AND REDUCE
PROCESS RELATED FAILURES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Coordinatore

Chiar.ma Prof.ssa

MARIA VALERIA D'AURIA

Supervisore Interno

Chiar.mo Prof.

FRANCESCO BARBATO

Candidato

TOMMASO TOPA

Supervisore Esterno

Dott.

MAURO GUIDA

Indice

Sommario 7

Introduzione 10

 Il progresso della Process Validation..... 10

 Product Life-cycle Approach 10

 Continued Process Verification 12

 Statistical Process Control e Capability 13

 Epilessia e Carbamazepina 20

 Granulazione a letto fluido..... 27

 Bagnatura e nucleazione 29

 Consolidamento ed accrescimento 30

 Attrito e rottura..... 30

 Vantaggi e svantaggi della *spray granulation* 31

 Velocità di minima fluidizzazione 32

 Classificazione di Geldart 32

Materiali e metodi..... 34

 Materiali 34

 Metodi..... 35

 Spray Granulation..... 35

 Compressione..... 38

 Filmatura 39

 Statistical Process Control (SPC)..... 39

 Dissoluzione 39

 Tempo di disintegrazione..... 41

 Durezza 41

Indice

Studi di stabilità.....	41
Test in stufa	42
Stato solido – X-ray Powder Diffraction (XRPD) e Scanning Electron Microscopy (SEM)	43
Risultati e discussione	45
Statistical Process Control.....	45
Studi di stabilità.....	50
Filoni di ricerca	52
Variazione della portata dell’aria durante la spray granulation	53
Test in stufa.....	59
Preparazione del lotto tecnico.....	62
Stato solido.....	65
Conclusioni	69
Abbreviazioni.....	71
Bibliografia	72

Tabelle

Tabella 1	Intrinsic dissolution rate (IDR) e solubilità della forma III e del diidrato	23
Tabella 2	Lista materie prime	34
Tabella 3	sub-fasi e parametri di processo applicati durante la fase di spray granulation.....	37
Tabella 4	Parametri usati nelle equazioni 1, 2 e 3	55
Tabella 5	Velocità di minima fluidizzazione per $\epsilon=0,6$	55
Tabella 6	Analisi SEM-EDX, percentuali elementi superficiali rilevati per il vecchio processo.....	57
Tabella 7	Analisi SEM-EDX, percentuali elementi superficiali rilevati per il vecchio processo.....	58
Tabella 8	valori di dissoluzione di TB e CB al tempo 0 e dopo un mese a 40°C/75%RH.	64
Tabella 9	Percentuali forma monoclina vs forma trigonale della Carbamazepina a diversi stadi della produzione/conservazione.....	66
Tabella 10	Lista abbreviazioni	71

Figure

Figura 1	Product Life-Cycle.....	11
Figura 2	Esempio di control chart	14
Figura 3	Le otto zone di un control chart.....	16
Figura 4	Illustrazione grafica della process capability.....	18
Figura 5	Struttura molecolare della Carbamazepina	22
Figura 6	Profili di dissoluzione di: Forma III (●); Forma I (■); Forma diidrata (▲) ^[17]	24
Figura 7	Immagini SEM dei cristalli di Carbamazepina durante il processo di idratazione: a) forma III iniziale; b) cristallo in acqua dopo 3 ore; c) cristallo in acqua dopo 6 ore; d) cristallo in acqua dopo 12 ore; e) cristallo in acqua dopo 18 ore. L'intero cristallo è mostrato a sinistra mentre a destra è mostrata un'area con un più elevato ingrandimento ^[20]	25
Figura 8	Fluid bed dryer con nebulizzazione dall'alto (a) e con nebulizzazione dal basso (b).....	28
Figura 9	Schema dei tre processi che avvengono durante una granulazione ad umido	29
Figura 10	Essiccatore a letto fluido usato per la fase di spray granulation	35
Figura 11	Dissolution tester apparatus IV (Sotax®).....	40
Figura 12	Individual chart del valore di dissoluzione dopo 1 ora	46
Figura 13	Analisi della capability dei valori di dissoluzione dopo 1 ora.....	47
Figura 14	Control chart della durezza media di quarantuno lotti.....	49
Figura 15	Control chart tempo di disintegrazione medio di quarantuno lotti.....	49
Figura 16	Variazione del rilascio del principio attivo Carbamazepina durante la shelf-life.....	51
Figura 17	Materiali di packaging primario	52
Figura 18	Profili di portata dell'aria registrati durante la fase di spray granulation di 10 lotti del prodotto in esame.....	54
Figura 19	SEM-EDX analisi. Lotto prodotto con il vecchio processo.....	56
Figura 20	SEM-EDX analisi. Lotto prodotto con il processo ottimizzato.....	57
Figura 21	Valori di dissoluzione misurata dopo un'ora di Carbamazepina prima e dopo la riduzione delle portate dell'aria durante la fase di spray granulation.....	58
Figura 22	Profili di dissoluzione di compresse riscaldate in stufa ed analizzate dopo differenti <i>time point</i>	60
Figura 23	Profili di dissoluzione di compresse non trattate e trattate a 50°C in stufa ed analizzate a tempo 0 e dopo 1 mese di conservazione in open dish a 40°C in condizioni di umidità non controllate ..	62

Indice

Figura 24	Immagini SEM del granulato del lotto tecnico (TB) e di un lotto di comparazione (CB).....	63
Figura 25	Immagini SEM del granulato (G) e di un lotto di compresse conservate per 30 giorni a 40°C/75% RH (OD30).....	66
Figura 26	Valori di dissoluzione misurata dopo un'ora di Carbamazepina vs quantità della forma trigonale	67

Sommario

La convalida di un processo di qualsiasi tipo, e.g. produttivo e analitico, è intesa come una attività il cui scopo è stabilire evidenza documentale che quel processo sia in grado di soddisfare tutte le sue caratteristiche di qualità prestabilite.

Nel Gennaio del 2011 l'ente regolatore per la produzione e commercializzazione di farmaci statunitense, *Food and Drug Administration* (FDA), ha emanato la linea guida "*Process Validation: General Principles and Practices*" nella quale sono riportate le raccomandazioni sulla esecuzione delle convalide di un processo rivolte, essenzialmente, alle compagnie farmaceutiche che operano in un ambiente fortemente regolamentato dalle "*Good Manufacturing Practices*" (GMP).

Il 2011 ha segnato uno spartiacque per le aziende farmaceutiche nell'approccio al concetto di convalida. Infatti, in accordo alla linea guida FDA, gli esercizi di convalida non devono essere più intesi come operazioni confinate nel tempo, bensì come attività che si compiono in tutto il ciclo di vita del prodotto.

Con questa nuova concezione di *Process Validation*, la FDA ha introdotto nella sua linea guida il concetto già espresso dall'*International Conference on Harmonization* (ICH), di *LifeCycle Management Approach*.

Il ciclo di vita (*LifeCycle*) è definito come "tutte le fasi in una vita di un prodotto dallo sviluppo iniziale passando per la fase d'industrializzazione e commercializzazione fino alla cessazione della produzione". Tutte le compagnie farmaceutiche sono tenute a valutare la validità dei propri processi durante tutto il ciclo di vita di un determinato prodotto. In particolare, le officine di produzione devono assicurare che i processi produttivi siano in uno stato di controllo attraverso l'esecuzione della *Continued Process Verification* (CPV).

La CPV consiste in una raccolta continua di dati relativi al prodotto ed elaborazione statistica degli stessi. Attualmente, tutti i siti di produzione di farmaci si stanno adoperando per creare delle basi per rispondere al meglio all'esigenza di dimostrare la robustezza dei processi produttivi.

In quest'ambito, il lavoro della presente tesi ha avuto come obiettivo l'implementazione della CPV nel sito produttivo di Novartis® Pharma Torre Annunziata.

L'esecuzione della CPV ha come scopo la dimostrazione che un determinato processo produttivo sia validato durante tutta la sua fase di commercializzazione. Ciò può essere valutato solo attraverso opportuna analisi statistica di quei dati considerati critici relativi a un prodotto. Il primo passo da compiere, quindi, durante l'esecuzione della CPV, è un'analisi del rischio per l'individuazione delle criticità che devono essere monitorate e analizzate successivamente durante la fase di commercializzazione.

Sostanzialmente, alcune caratteristiche chimico-fisiche sono considerate essere sempre critiche poiché hanno un forte impatto sulla sicurezza e sull'efficacia di un prodotto. Ad esempio, il titolo di una compressa e la sua dissoluzione, intesa come la quantità di principio attivo rilasciato in un apposito mezzo di dissoluzione nel tempo, sono *critical quality attributes* (cQA) perché determinano la biodisponibilità dell'*Active Pharmaceutical Ingredient* (API) *in-vivo*. I valori numerici di titolo e dissoluzione, come di altri attributi critici di un prodotto, possono essere considerati come una misura indiretta della robustezza e della validità di un intero processo. Se un cQA è in grado di rispettare ampiamente i requisiti di qualità prestabiliti, il processo può essere considerato validato. Al contrario, nel caso in cui un cQA risulta non rispettare sufficientemente le specifiche di qualità, saranno necessarie azioni di miglioramento sul processo. I cQA non devono essere valutati solo al rilascio di un determinato lotto sul commercio, ma anche durante il periodo di conservazione nelle varie condizioni termo-igrometriche. Sostanzialmente, la validità di un prodotto deve essere valutata anche in base al comportamento dello stesso durante gli studi di stabilità.

Nell'ottica del nuovo concetto di *LifeCycle Management*, il mio progetto di dottorato si è incentrato su diverse attività volte tutte alla verifica della robustezza dei processi produttivi già in essere (CPV) nell'officina farmaceutica di Novartis Torre Annunziata, Napoli, e alla standardizzazione e ottimizzazione degli stessi processi. In dettaglio il lavoro si è articolato nel modo seguente:

1. Implementazione della CPV nel sito,
2. Acquisizione, monitoraggio e valutazione dei dati di un processo produttivo,

3. Ottimizzazione del processo produttivo.

Il processo produttivo oggetto dello studio è in essere nel sito di Torre Annunziata dall'inizio degli anni 90 e fornisce compresse rivestite per il rilascio prolungato di Carbamazepina, farmaco d'elezione per il trattamento delle *epilessie*. La modulazione del rilascio del principio attivo è garantita da due polimeri funzionali i.e. co-polimero di etil-acrilato e metil-metacrilato e da etil-cellulosa, aggiunti durante la fase di *fluid bed granulation*.

Il prodotto farmaceutico oggetto dello studio era caratterizzato da una velocità di rilascio del principio attivo (dissoluzione) variabile. Più in dettaglio, subito dopo la produzione di un lotto (tempo 0) la dissoluzione della Carbamazepina risultava essere alta mentre durante la *shelf-life* del prodotto farmaceutico la velocità di dissoluzione diminuiva. Dal monitoraggio e dall'analisi approfondita del processo, la forma farmaceutica oggetto dello studio risultava essere fortemente dipendente sia dalle condizioni processuali che dalle condizioni di stabilità che potevano influenzarne la velocità di dissoluzione dell'API.

Diverse modifiche al processo quali l'aggiunta di una fase di *curing* e la riduzione delle portate dell'aria applicate durante la fase di *fluid bed granulation* hanno determinato una standardizzazione della performance del processo stabilizzando il comportamento del prodotto in termini di velocità di dissoluzione.

Introduzione

Il progresso della Process Validation

Il 1963 rappresenta l'anno in cui sono state istituite le prime norme di buona fabbricazione (GMP) in ambito farmaceutico a seguito dell'emissione delle prime regolamentazioni da parte dell'ente americano *Food and Drug Administration* (FDA), dando il via ad una serie di eventi che avrebbero portato alla nozione attuale di *Process Validation*.

Nel 1978^[1, 2] due emissari della FDA pubblicarono sul "PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology" i primi concetti relativi alla convalida di processo. Tuttavia, soltanto all'inizio del 1987, in seguito all'emissione della prima linea guida in merito di *Process Validation*, la FDA ha cominciato a delineare i principi e le pratiche da compiere per garantire la conformità alle norme contenute nel "Code of Federal Regulations" (CFR).

La linea guida emanata nel 1987 dalla FDA è stata la principale risorsa per le compagnie farmaceutiche per oltre venti anni fino all'introduzione del concetto di *Product Lifecycle* descritto dall'*International Conference on Harmonization* (ICH) nel 2003 all'interno della linea guida Q8^[3] che ha cambiato il modo di intendere la *Process Validation*.

Product Life-cycle Approach

Il concetto di *product life-cycle* che l'ICH ha introdotto nella sua linea guida Q8 è definito come "tutte le fasi nella vita di un prodotto dallo sviluppo iniziale, attraversando la fase di marketing fino alla cessazione della sua produzione".

Ad ogni modo, solo all'interno dell'ICH Q10^[4] l'ente per l'armonizzazione fornisce i dettagli del significato di *life-cycle* legandolo alle varie attività che ruotano intorno al prodotto come ad esempio la fase di sviluppo, *technology transfer*, manifattura e miglioramenti di processo. Inoltre, la linea guida Q10 evidenzia la necessità di assicurare che un determinato prodotto

Introduzione

sia in uno stato di controllo, particolarmente durante la fase di manifattura e di commercializzazione.

In pratica, le officine di produzione dei farmaci sono tenute a sviluppare e impiegare sistemi di controllo e di monitoraggio al fine di valutare sia la *performance* di un processo sia le caratteristiche del prodotto farmaceutico, in modo da garantire e attestare continuamente l'idoneità e la *capability* del processo stesso attraverso l'elaborazione dei dati di ogni lotto prodotto e, successivamente, rilasciato sul mercato.

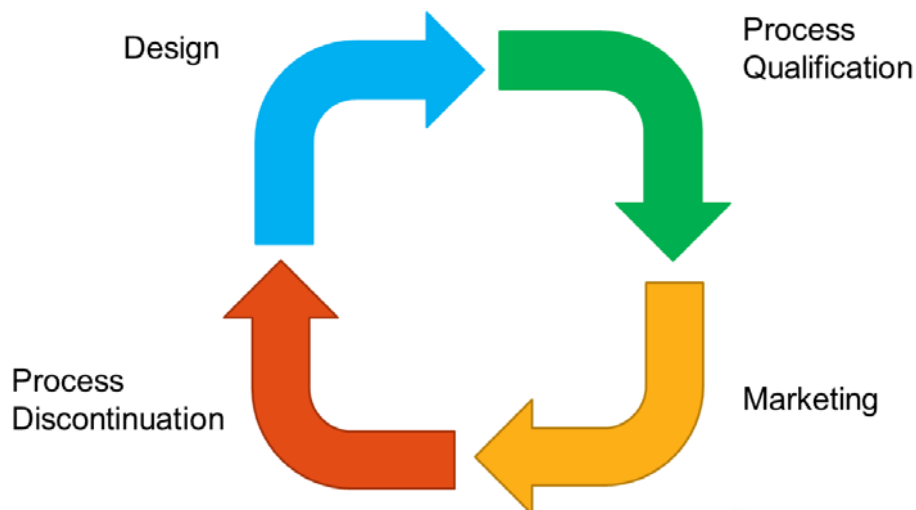


Figura 1 Product Life-Cycle

La linea guida Q10 dell'ICH e la linea guida sulla *Process Validation* emanata dalla FDA nel 2011^[5] sono estremamente allineate sul tema della verifica della *capability* del processo da eseguire durante la fase di commercializzazione. La sezione D della *Guidance for Industry* dell'ente statunitense, racchiude il concetto della *Continued Process Verification* (CPV) che rappresenta il terzo stage della *Process Validation*, il cui scopo è di assicurare continuamente che un processo produttivo sia in uno stato di controllo (stato validato) durante tutta la fase di commercializzazione.

Continued Process Verification

La CPV è definita dalla FDA come “l’assicurazione che durante la fase di commercializzazione un processo rimane in uno stato di controllo”. Ciò può essere conseguito attraverso la raccolta e valutazione di dati riguardanti la *performance* di un processo produttivo opportunamente documentate.

Il programma di raccolta e valutazione dei dati deve essere intrapreso in modo da:

1. Individuare tempestivamente una variabilità di processo indesiderata,
2. Identificare eventuali problemi di manifattura,
3. Definire azioni preventive e/o correttive che potrebbero essere necessarie in caso di elevata variabilità e/o scarsa *performance* del processo.

Una corretta implementazione della CPV è strettamente legata all’individuazione dei *critical Quality Attributes* (cQA) di un prodotto e dei relativi *critical Process Parameters* (cPP), intesi come quei parametri di processo che hanno un impatto diretto su quelle caratteristiche chimico-fisiche del prodotto finale considerate critiche che devono essere opportunamente controllate e monitorate in un’ottica di valutazione costante del rischio (*Quality Risk Management*). Ciò può garantire una comprensione più approfondita del processo produttivo, può dimostrare che esso sia in uno stato di controllo e, infine, può facilitare l’individuazione di aree di miglioramento del processo sulle quali intervenire per aumentare il grado di qualità del prodotto farmaceutico finale.

Eeguire la CPV implica la necessità di allestire un nuovo sistema organizzativo nell’approccio della gestione dei dati di rilascio di tutti i lotti processati in un’officina farmaceutica.

Inizialmente, per un sito produttivo, ciò si traduce in uno sforzo economico in termini di aumento del personale e di realizzazione di tutte le infrastrutture di qualità che possano garantire la corretta esecuzione del programma di CPV in *compliance* con tutte le direttive ad oggi vigenti^[3-5].

In un ambiente molto attento al *cost saving*, come quello dell’industria farmaceutica, la CPV potrebbe sembrare, dunque, una materia molto legata alla qualità del prodotto a svantaggio

dei costi. In realtà la CPV deve essere intesa come un'opportunità per agire in maniera proattiva ai problemi di un processo anche in ottica economica. In sostanza, il personale delle officine farmaceutiche, tramite la raccolta continua di dati ed elaborazione degli stessi, sarà in grado di rilevare problemi di elevata variabilità del processo di manifattura dovuta, ad esempio, a cause speciali e, di conseguenza, intervenire prima che queste cause possano determinare una non-conformità con le specifiche di qualità.

Eseguire correttamente la CPV significa, quindi, prevenire, ad esempio, reclami dal mercato, valori al di fuori dei limiti di specifica (OOS), lotti rigettati e *re-call*.

La CPV rappresenta l'esempio principe di come la qualità di un prodotto si traduca in sicurezza ed efficacia per il paziente e, contemporaneamente, investimento per il futuro per l'officina farmaceutica in termini di ritorno economico.

La variabilità di un processo, durante la CPV, si controlla attraverso la valutazione della performance dello stesso. In pratica, tramite l'utilizzo di *tool* statistici si può intraprendere una verifica della *stability* e della *capability* di un processo che sono stimate e/o misurate grazie al monitoraggio degli attributi di qualità di un prodotto farmaceutico.

Statistical Process Control e Capability

Il Controllo Statistico di Processo (SPC) può essere definito come una metodologia che si applica tramite l'utilizzo di sistemi statistici al fine di verificare la qualità di un'attività, una fase o un processo attraverso la valutazione della sua variabilità. L'SPC nasce agli inizi del 1900, quando Walter Andrew Shewart fa per la prima volta riferimento alla necessità delle aziende di monitorare il processo grazie all'utilizzo dei *control chart*^[6]. Questi ultimi sono grafici che mostrano le fluttuazioni dei valori numerici di una variabile, come ad esempio il titolo di un lotto di compresse, in funzione del tempo, in modo da rilevare facilmente se quell'attributo presenta un andamento più o meno stabile nel tempo.

Ogni processo produttivo presenta una variabilità propria che dipende dalle cosiddette *normal causes*. La variabilità intrinseca del processo, quindi, deriva dalla somma di tante

Introduzione

piccole ragioni che non possono essere attribuite chiaramente ad una macchina o ad uno specifico materiale. Questo tipo di variabilità, se non impatta in modo negativo sulle caratteristiche del prodotto finito, può essere accettata senza apportare modifiche al processo stesso, che risulta essere stabile e prevedibile e, quindi, sotto controllo statistico. Qualora sul processo produttivo intervengano fattori esterni allo stesso, si può generare una variabilità troppo elevata del processo il quale non sarà quindi considerato né stabile né prevedibile e, quindi, fuori controllo statistico. I fattori esterni che determinano un aumento della variabilità di un processo sono definiti *special causes*. Queste ultime devono essere prima di tutto individuate e, successivamente, eliminate affinché il processo torni ad essere in controllo statistico. Le *special causes* possono essere riconducibili, ad esempio, ad una scarsa competenza del personale, metodologie diverse di lavorazione, processo non facilmente ripetibile, problemi con gli equipment di produzione o di misurazione, caratteristiche delle materie prime.

In Figura 2 è rappresentato un esempio di control chart semplice, generato con il software statistico Minitab®, della variabile titolo riportata in funzione dei lotti prodotti in maniera consecutiva.

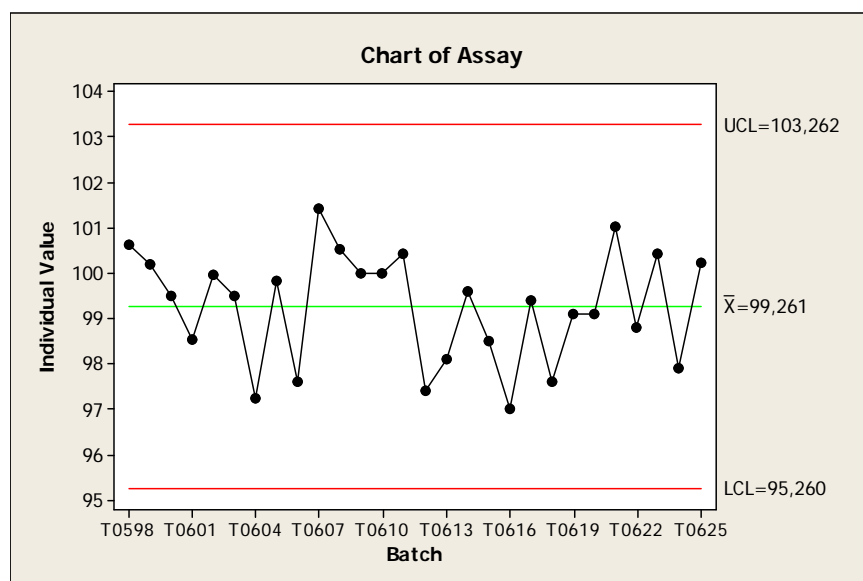


Figura 2 Esempio di control chart

Come mostrato in Figura 2, all'interno di una carta di controllo sono presenti tre elementi chiave:

1. I valori numerici della variabile da monitorare;
2. Una linea centrale (\bar{X}) che rappresenta la media che può essere calcolata per un pool di dati o teorica;
3. I limiti di controllo statistici superiore (UCL) e inferiore (LCL) determinati, nel caso di un *individual control chart*, come $\text{media} \pm \text{tre volte la deviazione standard calcolata sulla popolazione dei dati analizzati}$.

In genere, soprattutto quando un'azienda manifatturiera produce lotti caratterizzati da milioni di unità, all'interno dei *control chart* sono riportati valori medi derivanti dalla misurazione di unità campionate durante la produzione dell'intero lotto. I diversi campioni utilizzati sono sottogruppi e si presume che al loro interno sia presente una variabilità dovuta solo alle *normal causes*, mentre le *special causes* determineranno variabilità solo tra i vari sottogruppi.

Per una popolazione di dati che si distribuiscono con un andamento riconducibile ad una normale, all'interno dei limiti di controllo superiore ed inferiore calcolati ricade una percentuale di valori pari al 99,7% del totale. Nella statistica inferenziale, questo è un valore che rappresenta un *range* all'interno del quale ricadono tutti i valori di una popolazione la cui variabilità è soggetta a cause normali.

Con i *control chart* si può procedere a un'analisi della variabilità di un processo di manifattura in un modo relativamente semplice. Per facilitare il lavoro di un analista e per rendere la valutazione dei *control chart* più obiettiva possibile, tipicamente si fa riferimento a regole che stabiliscono se un processo è stabile o non stabile da un punto di vista statistico. Queste regole sono le cosiddette *Nelson rules*^[7], e rappresentano uno strumento statistico per valutare se la variabilità di un processo è sotto controllo.

Innanzitutto, in accordo alle *Nelson rules*, il control chart deve essere diviso in otto zone/segmenti usando una, due e tre volte la deviazione standard al di sopra e al di sotto della media come evidenziato nella Figura 3.



Figura 3 Le otto zone di un control chart

La divisione del control chart in otto zone permette l'individuazione di comportamenti del processo che sono indici di elevata variabilità del processo stesso. In accordo a quanto descritto da Nelson, un processo non può essere definito stabile e, quindi, poco variabile quando si presenta almeno una delle seguenti condizioni:

1. Uno o più valori ricadono al di fuori dei limiti di controllo del processo collocandosi in zona 4 (*outlier*),
2. Nove o più punti consecutivi posizionati dallo stesso lato della media (*shift*),
3. Sei o più punti consecutivi che hanno un valore continuamente decrescente o crescente (*trend*),
4. Quattordici o più punti consecutivi che si alternano ripetutamente (*oscillation*),
5. Due o tre punti consecutivi posizionati nella zona 3 dallo stesso lato della media,
6. Quattro o cinque punti consecutivi posti nella zona 2 dallo stesso lato della media,
7. Quindici punti posti tutti in un *range* pari ad 1 volta la deviazione standard su entrambi i lati della media,
8. Otto punti consecutivi che ricadono tutti al di fuori della zona 1 su entrambi i lati della media.

Introduzione

In genere, le *Nelson rules* più utilizzate in un industria manifatturiera sono le prime 4, in quanto sono indicatori di una variabilità più elevata che potrebbe impattare in maniera negativa la qualità del prodotto finito.

Le *Nelson rules* sono uno strumento per l'agevolazione dell'identificazione di *special causes* che pregiudicano la normale distribuzione dei dati in quanto, nel momento in cui sono violate, rappresentano un campanello d'allarme per l'analista che valuta il grafico. Allo stesso tempo, nell'analisi di un *control chart* è richiesta comunque una certa esperienza del processo che si sta analizzando, considerando che non tutti i processi produttivi di farmaci si comportano nella stessa maniera. I *control chart* devono essere intesi sì come uno strumento importantissimo per il monitoraggio del processo ma devono essere accompagnati anche da una buona conoscenza scientifica del processo che si sta valutando.

La tendenza degli ultimi anni da parte delle grandi aziende di manifattura è di affiancare all'SPC la valutazione di *capability* di un processo. Quest'ultima è definita come la capacità di quanto un processo sia in grado di fornire prodotti finali che rispondono alle richieste del cliente. Molto spesso, sono proprio i clienti a richiedere che la *capability* del processo sia non solo calcolata ma anche opportunamente registrata. In ambiente GMP, la *capability* di un processo è una misura di quanto un prodotto è in grado di rispettare i limiti di specifica predefiniti.

La *capability* di un processo è quantificata attraverso la stima degli indici di *capability* i quali mettono in relazione le specifiche di una caratteristica di un prodotto con il comportamento di un processo.

Più precisamente, la *capability* può essere definita come il rapporto tra la distanza della media del processo dal limite di specifica più vicino divisa per la variabilità del processo stesso. Quest'ultimo concetto può essere chiarito dall'immagine riportata in Figura 4.

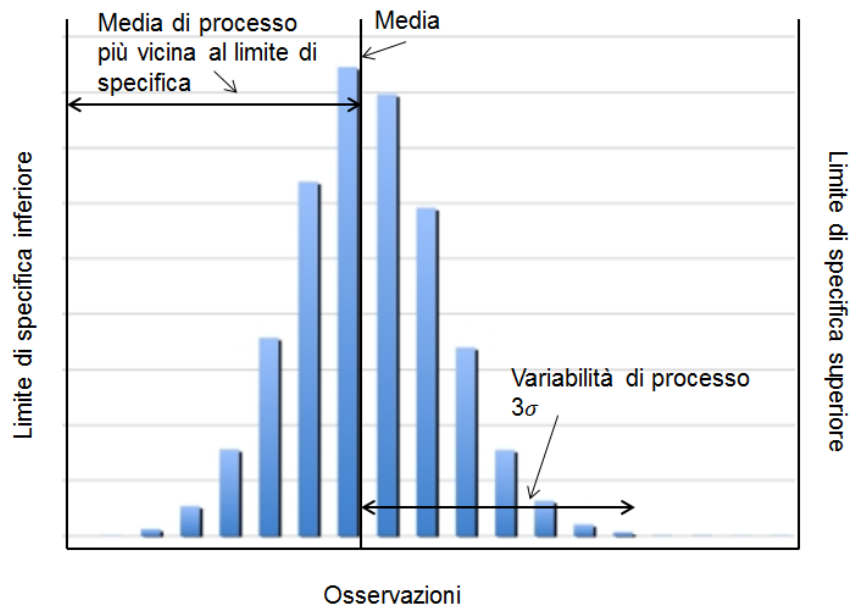


Figura 4 Illustrazione grafica della process capability

Nella figura 4 sono rappresentati dati che si distribuiscono secondo una gaussiana (distribuzione normale). Nel caso specifico, la media della popolazione di dati è più vicina al limite di specifica inferiore. Il processo, quindi non risulta essere centrato. La non centratura del processo non sempre si traduce in un processo non capace (*non-capable*), in quanto, come già detto, la *capability* dipende anche dal grado di dispersione dei dati analizzati e cioè dalla deviazione standard.

In termini matematici, la capability di un processo è espressa secondo l'equazione:

$$Process\ Capability = \min\left(\frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma}\right) \quad [1]$$

Dove USL e LSL sono, rispettivamente, il limite superiore e inferiore di specifica, μ è la media e σ è la deviazione standard delle stesse osservazioni.

Spesso la media dei dati utilizzata per il calcolo della *capability* deriva da una media ricavata da diversi sottogruppi. La process capability può essere misurata con i diversi indici di capability tra cui i più usati sono i seguenti:

$$P_pK = \min\left(\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_s}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_s}\right) \quad [2]$$

$$C_pK = \min\left(\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_{\bar{R}/d_2}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_{\bar{R}/d_2}}\right) \quad [3]$$

Dove la \bar{X} è la media misurata che stima la media reale di processo, σ_s e $\sigma_{\bar{R}/d_2}$ sono differenti stime della deviazione standard.

La σ_s rappresenta la deviazione standard del campione pari a $\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m (X_{ij} - \bar{X})^2}{nm - 1}}$ mentre $\sigma_{\bar{R}/d_2} = \bar{R}/d_2$ è una stima derivata usando range dei sottogruppi R_i . X_{ij} , $i=1, \dots, m$ e $j=1, \dots, n$ che rappresentano i dati di processo recuperati dalla j -esima unità nell' i -esimo sottogruppo. I fattori m e n rappresentano rispettivamente il numero totale dei sottogruppi e la grandezza di un sottogruppo mentre il parametro d_2 rappresenta un coefficiente di correzione necessario per stimare la deviazione standard del processo dalla media di un singolo range. Il fattore d_2 è tabulato in apposite referenze^[8].

I due indici di *capability* differiscono, quindi, solo per la stima della *standard deviation* presente al denominatore. Questa differenza, tuttavia, può essere a volte sostanziale visto che la σ_s prende in considerazione la variabilità totale del processo (*overall standard deviation*) includendo sia la variabilità tra i sottogruppi sia la variabilità all'interno di ciascun sottogruppo. Invece, la $\sigma_{\bar{R}/d_2}$ prende in considerazione soltanto la variabilità all'interno dei vari sottogruppi (*within standard deviation*).

In linea di principio, quando un processo è stabile le due stime della deviazione standard sono molto simili mentre quando il processo risulta essere non stabile dal punto di vista statistico (e.g.: presenza di *outliers*), le due stime saranno probabilmente differenti con la *within standard deviation* inferiore alla *overall standard deviation*. In quest'ultimo caso, il C_pK sarà inferiore al P_pK determinando una diversa stima della capability del processo. Per questo motivo, è più conveniente usare l'indice P_pK per la valutazione della capability di un processo in quanto più rappresentativo dell'andamento dello stesso.

Introduzione

Per un'analisi opportuna della performance di un processo, dunque, si rende necessario combinare l'analisi della stabilità e della sua capability affinché un analista abbia una visione più ampia per trarre delle conclusioni riguardanti la *performance* del processo che sta analizzando.

In definitiva, l'SPC inteso come controllo statistico della stabilità e della *capability* di un processo è uno strumento che tutte le officine farmaceutiche dovrebbero usare per garantire che i propri prodotti rispettino le caratteristiche predefinite. Pertanto, SPC e CPV, in ambito farmaceutico, hanno il medesimo obiettivo di assicurare e documentare la qualità di un processo di manifattura di farmaci.

In questa nuova ottica, il mio lavoro di dottorato si è focalizzato sull'introduzione della CPV nel sito produttivo Novartis® di Torre Annunziata, con il successivo monitoraggio relativo agli attributi di un prodotto usato principalmente per la cura delle epilessie a base di Carbamazepina e al miglioramento del processo del prodotto stesso soprattutto riferito alla fase di *spray-granulation*.

Epilessia e Carbamazepina

Il termine epilessia deriva dal greco "epilepsis" ed ha il significato di "essere sopraffatti, essere colti di sorpresa". Generalmente essa è caratterizzata da convulsioni e perdita di coscienza che si manifestano durante le cosiddette crisi epilettiche. Queste ultime sono causate da fenomeni di malfunzionamento della corteccia o del tronco cerebrale favoriti da fattori, come ad esempio l'uso o la sospensione improvvisa di certi farmaci, droghe o alcool, febbre, deficit di sonno, alterazioni degli elettroliti, e infine fattori genetici e metabolici che aumentano l'eccitabilità elettrica delle cellule nervose e abbassano la naturale soglia alla loro scarica spontanea.

Si parla di epilessia idiopatica o primaria quando la storia clinica e gli esami diagnostici non rivelano cause per crisi epilettiche ripetute. Mentre la maggior parte delle epilessie idiopatiche è, infatti, dovuta a fattori genetici e metabolici ancora sconosciuti e si manifesta in età infantile o adolescenziale, una grande parte delle epilessie secondarie si manifesta dopo i 40 anni. Cause di epilessie secondarie sono tumori e traumi cerebrali, ischemie o emorragie cerebrali, la trombosi

Introduzione

dei seni cerebrali venosi, malformazioni vascolari, e malattie infiammatorie del cervello come vasculiti, meningite, encefalite o la sclerosi multipla.

In base alla sintomatologia clinica delle crisi epilettiche si distinguono epilessie generalizzate (le scariche anomale iniziano contemporaneamente nei due emisferi cerebrali) ed epilessie parziali o focali (le scariche anomale iniziano in una determinata parte del cervello). Quando le scariche iniziano localmente per poi diffondersi a tutto il cervello si parla di epilessia secondariamente generalizzata.

I più frequenti tipi di crisi epilettiche generalizzate e parziali sono:

- Crisi di tipo tonico-clonico ("grande male"): sono crisi generalizzate che possono avere sintomi premonitori (aura: irritabilità, ansia, cefalea) e iniziano con perdita della coscienza, deviazione degli occhi in alto per poi continuare con contrazioni muscolari generalizzate e simmetriche (fase tonica), che in seguito sono interrotte da brevi rilasciamenti della muscolatura (fase clonica).
- Crisi di assenza ("piccolo male"): sono crisi generalizzate e brevi (meno di 10 secondi) che si manifestano tipicamente in età infantile e scolastica.
- Crisi di tipo tonico, atonico o mioclonico: sono crisi generalizzate di breve durata, con o senza perdita della coscienza.
- Crisi parziali semplici: sono crisi focali durante le quali coscienza e memoria sono conservate. I sintomi sono multiformi perché dipendono dalla localizzazione cerebrale delle scariche.
- Crisi parziali complesse ('psicomotorie'): sono crisi focali con alterazione dello stato di coscienza, incapacità di comunicare ed eliminazione della memoria per il tempo della crisi.

La farmacoterapia dell'epilessia impiega farmaci antiepilettici, che con diversi meccanismi stabilizzano le proprietà elettriche della membrana delle cellule nervose, impedendo così le scariche elettriche anomale. Si tratta perciò di una terapia sintomatica che non elimina la causa dell'epilessia. Tuttavia, questa garantisce una vita normale a molti pazienti che altrimenti sarebbero gravemente limitati o minacciati da frequenti crisi epilettiche.

Introduzione

Uno dei farmaci di elezione nel trattamento di questa patologia, in commercio da più di 50 anni, è la Carbamazepina. Quest'ultima è una molecola a struttura tricyclica 6-7-6 appartenente alla classe delle dibenzazepine (Figura 5).

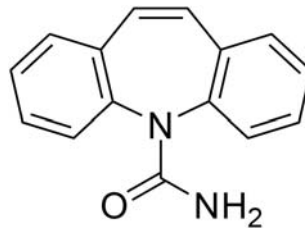


Figura 5 **Struttura molecolare della Carbamazepina**

Il meccanismo d'azione del farmaco è riconducibile al blocco dei canali del sodio voltaggio dipendente che favorisce una stabilizzazione elettrica delle membrane con un ritardo nella ri-polarizzazione delle stesse, causa delle convulsioni muscolari tipiche delle epilessie.

Altri lavori mostrano come la Carbamazepina abbia anche altri meccanismi d'azione che hanno come effetto finale sempre la stabilizzazione elettrica delle membrane attraverso il blocco dei canali del calcio^[9] e l'antagonismo dei recettori dell'adenosina^[10].

La Carbamazepina appartiene alla classe II del sistema di classificazione *Biopharmaceutical classification system* (BCS)^[11] ed è caratterizzata quindi da una scarsa solubilità e da una elevata lipofilia. Quindi, lo step critico che regola l'assorbimento e la sua biodisponibilità è la dissoluzione nei fluidi biologici.

Se l'attività farmacologica della Carbamazepina è ormai conclamata, risultano essere attuali questioni legate allo stato solido della molecola.

In letteratura sono riportati molteplici studi, i quali documentano che la Carbamazepina può essere presente sotto forma di almeno 4 polimorfi più 2 pseudopolimorfi (idrati)^[12-16].

Il polimorfismo è definito come la capacità di una sostanza di esistere in più di una forma cristallina e, negli ultimi anni, l'interesse verso questa materia è cresciuto soprattutto nell'industria farmaceutica. La crescente attenzione dedicata allo stato solido di un API è

dovuta soprattutto al fatto che la struttura cristallina di un composto può influenzare molte proprietà della forma farmaceutica come solubilità, igroscopicità e stabilità chimica.

Le forme polimorfiche della Carbamazepina, ad esempio, differiscono tra loro per diverse proprietà fisiche^[17, 18], comprese velocità di dissoluzione e solubilità, le quali rappresentano le caratteristiche chimico-fisiche più importanti da un punto di vista biofarmaceutico perché impattano direttamente la biodisponibilità dell'API.

La nomenclatura dei polimorfi della Carbamazepina non risulta essere sempre univoca in letteratura, comunque la forma *p*-monoclina, che è normalmente usata come polimorfo di partenza nella preparazione delle forme farmaceutiche, è di solito riconosciuta essere come la forma I. Questa ha delle caratteristiche tali da essere il polimorfo anidro più stabile a temperatura ambiente ed è caratterizzata da elevata velocità di dissoluzione^[17].

Nel lavoro di Kobayashy pubblicato nel 2000^[17], è mostrato tramite studi svolti in acqua a pH=1,2 che la forma III della Carbamazepina (forma triclina) è caratterizzata sia da un *intrinsic dissolution rate* (velocità di dissoluzione) sia da una solubilità leggermente più elevate rispetto a quelle della forma monoclina, ma notevolmente maggiori rispetto a quelle della forma diidrato come indicato in Tabella 1.

Tabella 1 Intrinsic dissolution rate (IDR) e solubilità della forma III e del diidrato

	IDR ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)	solubilità ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Triclina	67,4	501,9
Monoclina	61,8	460,2
Diidrato	41,8	311,1

La forma III (triclina), nonostante sia caratterizzata dalla più alta velocità di dissoluzione e la più alta solubilità rispetto alle altre forme polimorfiche, presenta comunque un valore di IDR inferiore a $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ che rappresenta un valore limite sotto al quale proprio lo step di dissoluzione rappresenta il fattore limitante l'assorbimento *in vivo* degli API^[19].

Nello studio sulla dissoluzione dei polimorfi della Carbamazepina, il gruppo di lavoro di Kobayashy ha evidenziato come sia la forma monoclina (Forma I) sia la forma triclina (Forma

III) presentino una concentrazione molto simile a quella della forma diidrata rispettivamente dopo 24 e dopo 4 h (Figura 6).

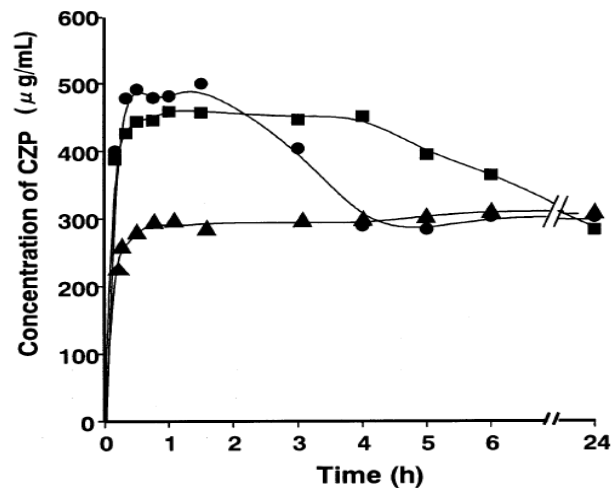


Figura 6 Profili di dissoluzione di: Forma III (●); Forma I (■); Forma diidrata (▲)^[17]

La figura mostra chiaramente la naturale tendenza delle forme anidre a trasformarsi nella forma idrata, la quale precipita diminuendo la concentrazione molecolare in soluzione.

Immagini SEM ottenute nello studio di Gosselin^[20] condotto ponendo i cristalli della forma monoclinica in acqua distillata, mostrano come questo cristallo della Carbamazepina caratterizzato da una forma piatta, si trasformi gradualmente e assuma una struttura ad aghi tipica della forma diidrata (Figura 7).

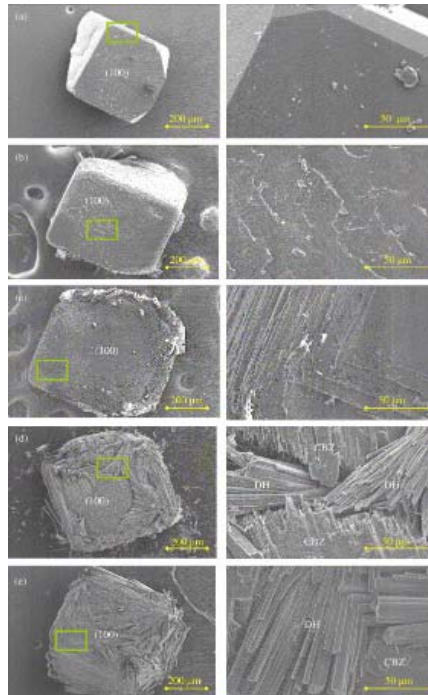


Figura 7 Immagini SEM dei cristalli di Carbamazepina durante il processo di idratazione: a) forma III iniziale; b) cristallo in acqua dopo 3 ore; c) cristallo in acqua dopo 6 ore; d) cristallo in acqua dopo 12 ore; e) cristallo in acqua dopo 18 ore. L'intero cristallo è mostrato a sinistra mentre a destra è mostrata un'area con un più elevato ingrandimento^[20].

In realtà, secondo il lavoro di Elqidra^[21], la forma ad aghi è caratteristica anche di un altro polimorfo anidro della Carbamazepina che è la forma trigonale. Quindi, l'individuazione corretta della forma cristallina della Carbamazepina può essere eseguita solo attraverso l'esecuzione del test XRPD che fornisce spettri caratteristici di ogni forma.

La forma triclina ha un'elevata tendenza a trasformarsi nella forma diidrato anche in condizioni di elevata umidità. Infatti, da studi di igroscopicità^[17] condotti in camere climatiche nelle condizioni termo-igrometriche 40°C / 98% di *relative humidity* (RH) è emerso che la forma III subisce un graduale aumento di peso, dovuto all'assorbimento del vapore che porta ad una trasformazione nel diidrato. Contrariamente, la forma monoclinica, posta nelle stesse condizioni termoigrometriche, subisce solo una lieve variazione di peso.

Introduzione

Le trasformazioni sono confermate dalle analisi XRPD, che mostrano come dopo il trattamento con umidità, la forma III presenta uno spettro molto simile a quello della forma diidrata, indice, appunto, della trasformazione.

In letteratura sono presenti diversi lavori che descrivono le caratteristiche chimico fisiche della Carbamazepina in termini di dissoluzione e soprattutto dell'impatto delle differenti forme cristalline sulle caratteristiche chimico-fisiche dell'API^[22-24]. Tutti questi lavori convergono sul fatto che diversi polimorfi presentano differente comportamento nell'ambito di studi condotti *in vitro*.

Risultati contrastanti emergono invece per i test condotti *in vivo*. Infatti, alcuni lavori evidenziano la similarità in termini di biodisponibilità della Carbamazepina, anche se gli studi *in vitro* dimostravano differenze nei profili di rilascio^[25]. Viceversa, altri lavori^[17] dimostrano che le differenze in termini di velocità di dissoluzione possono ripercuotersi sulla biodisponibilità.

Molte formulazioni come capsule e compresse contengono l'API in forma solida, quindi se la forma cristallina dell'API nel prodotto finale formulato non è sempre la stessa, potrebbero sorgere alcuni problemi legati alla sicurezza e all'efficacia della formulazione stessa. Ad esempio, se durante le attività di sviluppo è stato usato un determinato tipo di polimorfo ma durante la fase di produzione ne è usato uno diverso si potrebbe avere una solubilità ridotta che, a parità di formula, potrebbe portare a una variazione della biodisponibilità.

In un'officina farmaceutica, comunque, tale evenienza si riduce al minimo considerando il numero di step approvativi e di certificazione che una materia prima, compresi gli API, devono subire prima della manifattura della specialità medicinale che lo contiene. Ben più attuale è la questione delle transizioni polimorfiche che un principio attivo può subire durante l'emivita della forma farmaceutica o durante i comuni processi tecnologici manifatturieri farmaceutici alterando le proprietà della stessa.

Per evitare variazioni del comportamento del prodotto durante la sua emivita con possibile impatto sulla salute del paziente a causa della variabilità della biodisponibilità dell'API, le officine farmaceutiche devono assicurare che i propri processi siano standardizzati e ottimizzati per produrre farmaci di qualità.

Granulazione a letto fluido

La granulazione a letto fluido (incluse miscelazione, bagnatura e asciugatura), e quella ad impasto seguita da un successivo step di essiccamento in letto fluido, sono i due metodi più utilizzati per produrre granulati nell'industria farmaceutica^[26].

Le operazioni di granulazione a letto fluido e l'essiccamento successivo all'impasto delle polveri seguono lo stesso principio mediante il quale un flusso d'aria è convogliato all'interno di un essiccatore a letto fluido o, in inglese, *fluid bed dryer*. Il flusso d'aria in genere è creato da una turbina di aspirazione situata all'estremità opposta rispetto al canale dell'aria in entrata (Figura 8). L'aria in entrata è ovviamente trattata in un impianto di trattamento apposito posizionato a valle del fluid bed dryer (FBD) nel quale il gas è filtrato, deumidificato ed opportunamente riscaldato al fine di favorire i fenomeni di evaporazione del liquido aggregante nel caso della granulazione a letto fluido e/o per eliminare l'umidità residua in caso di essiccamento di polveri che provengono da uno step di impasto. Il dotto dell'aria in entrata e le polveri sono separati da una piastra di distribuzione forata caratterizzata da un opportuno design essenziale per il comportamento ottimale del materiale durante il processo di fluidizzazione^[27]. I filtri a manica separano il prodotto dal condotto dell'aria in uscita evitando la dispersione del materiale nell'atmosfera

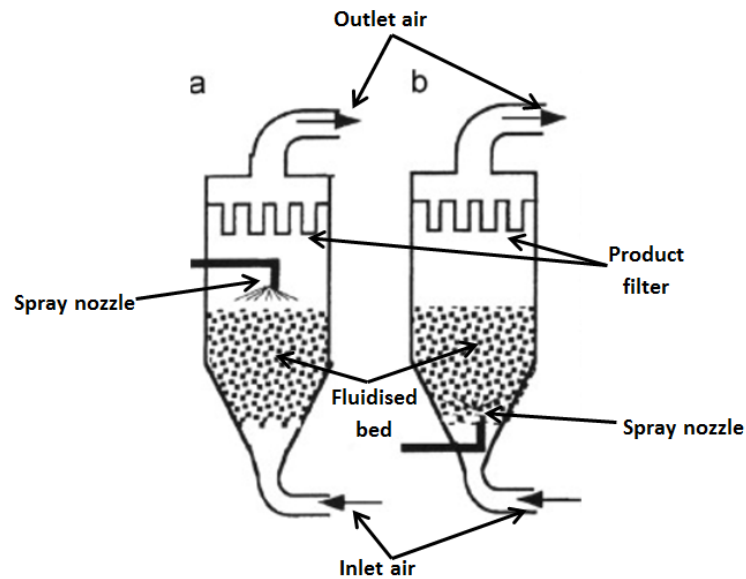


Figura 8 Fluid bed dryer con nebulizzazione dall'alto (a) e con nebulizzazione dal basso (b).

L'agglomerazione delle polveri all'interno di un letto fluido avviene grazie all'aggiunta di una soluzione legante nebulizzata all'interno del letto grazie all'ausilio di opportune pistole poste sul fondo (*bottom spray*) o sulla sommità (*top spray*) del FBD come mostrato in Figura 8. La *top spray granulation* rappresenta la più antica e la più semplice tra le granulazioni a letto fluido. Nonostante ciò, ancora oggi è molto usata anche se la *bottom spray* e il metodo *Wurster* la stanno gradualmente rimpiazzando in quanto assicurano una maggiore efficienza e qualità riguardo l'agglomerazione e/o la ricopertura dei granuli^[28].

Le collisioni tra le particelle e le gocce di liquido aggregante (o soluzione aggregante) sono notevolmente aumentate tramite l'uso delle pistole poste sul fondo del FBD grazie alla distanza ridotta che intercorre tra le pistole stesse e il letto fluidizzato, prevenendo un'evaporazione troppo precoce del liquido aggregante che non consentirebbe un buon processo di accrescimento particellare e/o ricopertura degli API.

Le fasi della granulazione sono divise, secondo un moderno approccio^[29], come mostrato in Figura 9.

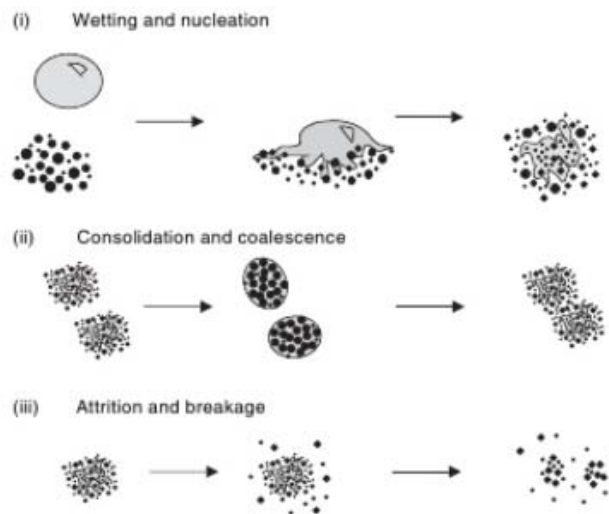


Figura 9 Schema dei tre processi che avvengono durante una granulazione ad umido

Durante le fasi di accrescimento particellare si verifica un susseguirsi di tre set di processi separati: bagnatura e nucleazione, consolidazione e coalescenza, attrito e rottura.

Bagnatura e nucleazione

La bagnatura delle polveri è influenzata da molteplici fattori tra i quali la distribuzione del liquido aggregante, le proprietà della polvere e il flusso sia del liquido sia del letto di polvere. La velocità di aggiunta del liquido aggregante e la sua quantità sono parametri importantissimi da controllare in quanto un *overwetting* del letto di polveri può portare alla formazione di granuli molto grandi mentre una bagnatura limitata può determinare la formazione di pochi e grandi granuli con parte del letto di polveri che non va incontro al fenomeno di agglomerazione.

La formazione dei nuclei dipende fortemente dalla bagnatura della polvere. Un rapporto diretto di incremento tra la dimensione delle gocce e la dimensione dei granuli si verifica all'inizio del processo di granulazione. Con il procedere del processo di bagnatura, il liquido di granulazione prima di tutto penetra nei pori della particella dopodiché migra verso l'esterno del nucleo favorendo i fenomeni di agglomerazione/nucleazione. Il meccanismo di nucleazione dipende sia dalle dimensioni delle gocce di liquido aggregante nebulizzato sia

dalle dimensioni delle particelle da granulare. Grandi gocce portano a un inglobamento delle particelle di più piccole dimensioni nelle gocce stesse, portando a nuclei con pori saturi. Viceversa, quando le gocce sono troppo piccole, si verifica la formazione di nuclei che presentano aria intrappolata all'interno.

Consolidamento ed accrescimento

Ci sono due principali meccanismi di crescita dei granuli: coalescenza e stratificazione.

La coalescenza occorre quando due particelle si scontrano e, attraverso l'instaurazione di legami quali forze di Van der Waals e ponti solidi, formano una nuova particella, ovviamente, più grande. Contrariamente, durante la stratificazione le particelle più piccole restano adese alla superficie di nuclei di dimensione maggiore precedentemente formati. I granuli possono consolidarsi anche in seguito a collisioni con le pareti interne del granulatore. Durante il consolidamento, i granuli diventano meno porosi e più piccoli. La quantità di liquido è essenziale per la crescita dei granuli. Fino a quando non si formano legami permanenti tra le particelle, il liquido aggregante lega le particelle insieme grazie a pressione capillare, tensione superficiale e forze viscosive. I meccanismi che determinano l'agglomerazione delle particelle sono cinque:

- Film liquido immobile determinato da forze di coesione e adesione,
- Film liquido mobile determinato da forze di interfaccia e pressione capillare,
- Ponti solidi determinati dall'indurimento dell'aggregante,
- Attrazione determinata da forze di Van der Waals ed elettrostatiche,
- Blocco meccanico a incastro.

Attrito e rottura

Il fenomeno di rottura durante le fasi di granulazione comprende la rottura dei granuli umidi e frattura di quelli secchi. Se la rottura avviene durante le fasi di bagnatura, la stessa può

contribuire a determinare le dimensioni finali dei granuli. Fenomeni di attrito possono portare alla formazione di polvere troppo fine, effetto che è, di solito, indesiderato.

La rottura può essere determinata attraverso meccanismi di erosione, abrasione, frattura o frantumazione. I meccanismi sono determinati a loro volta dalle caratteristiche dei materiali di partenza, dalla durezza dei granuli e dalla loro forma.

Vantaggi e svantaggi della *spray granulation*

Il processo a letto fluido o *spray granulation* presenta molti vantaggi rispetto al processo di granulazione eseguito con i convenzionali equipment. Tutti i processi di granulazione includono agglomerazione, essiccamento e ricopertura delle polveri. Tali fasi, eseguite in diversi *equipment* nelle classiche operazioni di granulazione, possono essere compiute in un unico step all'interno del FBD con notevole risparmio sia di tempo sia di perdita di polvere dovuta ai vari trasferimenti che dei costi di personale. Altri vantaggi legati più all'efficienza della granulazione sono legati a una buona omogeneità di temperatura che caratterizza i granuli in accrescimento ed a meccanismi termodinamici di trasferimento di massa e di energia molto veloci.

Gli svantaggi di questa *process unit* sono sicuramente legati ai costi di acquisto e all'ottimizzazione dei parametri di processo che necessitano di un elevato numero di esperimenti non solo durante la fase di sviluppo ma anche durante tutte le fasi di *scale-up* data la relativa difficoltà dei meccanismi che avvengono durante le operazioni di *spray granulation*.

Per le operazioni a letto fluido, una buona miscelazione delle particelle è essenziale per la riuscita della granulazione e quindi la conoscenza delle caratteristiche di fluidificazione delle stesse è necessaria.

La fluidizzazione è una sommatoria delle varie interazioni e forze interparticellari. Le forze di Van Der Waals sono state individuate come essere la causa principale di accrescimento particellare e della fluidizzazione, ma anche le forze elettrostatiche hanno una grande

influenza sull'andamento del processo. Le altre forze che entrano in gioco sono ponti liquidi e solidi determinati dall'aggiunta della soluzione aggregante.

Per predire il comportamento del letto durante le operazioni di fluidizzazione, si fa riferimento principalmente a due approcci che, combinati, possono dare importanti indicazioni sulle modalità operative da attuare per una buona riuscita del processo:

- teoria della velocità di minima fluidizzazione (U_{mf}) e
- classificazione delle particelle di Geldart.

Velocità di minima fluidizzazione

La velocità di minima fluidizzazione si riferisce a una fase contraddistinta da una certa velocità dell'aria in entrata, che garantisce la forza opportuna per fluidizzare il letto di polveri.

Essa è descritta dalla equazione di Kunii e Levenspiel^[30, 31]:

$$\frac{1,75}{\varepsilon^3} (Re_{mf})^2 + 150 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon^3} \right) Re_{mf} - Ar = 0 \quad [4]$$

Dove il numero di Reynolds (Re_{mf}) e il numero di Archimede (Ar) sono definiti dalle seguenti equazioni:

$$Re_{mf} = \frac{d_p u_{mf} \rho_g}{\mu} \quad [5] \qquad Ar = \frac{d_p^3 \rho_g (\rho_p - \rho_g) g}{\mu} \quad [6]$$

Dove g è l'accelerazione di gravità, ε è lo spazio interparticellare nel letto di polveri, d_p è il diametro delle particelle delle polveri, ρ_p e ρ_g la densità delle polveri e dell'aria rispettivamente, μ è la viscosità dell'aria e u_{mf} è la velocità di minima fluidizzazione.

Classificazione di Geldart

La Classificazione di Geldart per particelle solide o polveri segue la logica di una ripartizione in base alle proprietà di fluidizzazione delle polveri e alle condizioni processuali in cui si trovano ad essere impiegate.

Introduzione

Essa prevede quattro gruppi caratterizzati dalla differenza di densità tra le polveri e il gas e dalla dimensione particellare delle stesse polveri.

I quattro gruppi sono classificati come C, A, B e D in ordine crescente di dimensione particellare. Le polveri appartenenti al gruppo C sono coesive e molto sottili. Le forze interparticelle delle polveri appartenenti a questo gruppo sono più forti di quelli derivanti dall'interazione con il flusso di gas. Ciò determina un moto turbolento. I materiali di classe A fluidificano, invece, facilmente e il letto di polveri appartenenti a questo gruppo espande considerevolmente prima che fenomeni di formazione di bolle d'aria avvengano. Per i letti composti di polveri di classe B, la fluidizzazione avviene immediatamente prima della formazione di bolle, quindi la U_{mf} è leggermente più bassa della velocità minima di formazione delle bolle (U_t). Le particelle di classe D sono grandi e la velocità del gas nel letto è alta, il che si traduce con una scarsa miscelazione di tali solidi. Inoltre, un enorme quantità di gas è necessaria per favorire la fluidificazione di questi solidi.

Materiali e metodi

Materiali

Il prodotto farmaceutico oggetto sia della CPV sia della successiva ottimizzazione di processo era rappresentato da una formulazione a base di compresse filmate (FCT) a rilascio prolungato di Carbamazepina. Le materie prime e la loro concentrazione p/p all'interno della formulazione sono elencate nella Tabella 2.

Tabella 2 Lista materie prime

Composizione compresse	Composizione film
Carbamazepina* 67,8% p/p	Talco 41,9% p/p
Magnesio stearate 0,5% p/p	Cremophor RH 40 2,2% p/p
Etilcellulosa** 3,4% p/p	Idrossipropilmetil-cellulosa 47,1% p/p
Cellulosa microcristallina 10,2% p/p	Ossido di titanio giallo 2,0% p/p
Silice colloidale 1,2% p/p	Ossido di titanio rosso 0,2% p/p
Talco 3,3% p/p	Biossido di titanio 6,6% p/p
Carbossimetil cellulosa sodica 8,5% p/p	
Co-polimero di etil-acrilato e metil-metacrilato** 5,1% p/p	

*Il polimorfo della Carbamazepina utilizzato nel presente studio è quello con forma monoclina.

**I due eccipienti sono aggiunti alla formulazione come sospensioni acquose al 30% p/p.

Metodi

Il processo produttivo del prodotto oggetto dello studio si articola in quattro principali step di processo: spray granulation, miscelazione finale, compressione, filmatura.

Spray Granulation

La Carbamazepina era posta all'interno di un *Fluid bed dryer* (Glatt®) come quello riportato in Figura 10 e fluidizzata con aria calda fino al raggiungimento di una temperatura di 35°C.



Figura 10 Essiccatore a letto fluido usato per la fase di spray granulation

In seguito, la sospensione acquosa del co-polimero di etil-acrilato e metil-metacrilato (Eudragit Ne 30d) era aggiunta con l'ausilio di una pompa peristaltica e convogliata all'interno del fluid bed dryer (FBD) tramite tre pistole nebulizzanti poste sul fondo dell'equipment (bottom spray) equi-distanziate per favorire una omogeneità di applicazione della sospensione sull'API fluidizzato.

Materiali e Metodi

Alla fine dell'aggiunta dell'Eudragit Ne 30d seguiva una fase di essiccamento per favorire l'evaporazione dell'acqua residua presente nella massa del granulato in via di formazione. L'essiccamento terminava quando la temperatura del prodotto all'interno del FBD raggiungeva un valore pari a 25°C.

Dopodiché, la sospensione acquosa di etil-cellulosa (Aquacoat) era aggiunta al granulato con le stesse modalità con la quale veniva aggiunta la sospensione precedente. Terminata l'aggiunta dell'Aquacoat, il granulato era essiccato fino ad una temperatura di 50°C.

I parametri di processo della fase di spray granulation sono stati studiati e opportunamente modificati al fine di ottimizzare il processo. In Tabella 3 sono riportati sia i parametri del vecchio processo sia quelli relativi al processo ottimizzato.

Tabella 3 sub-fasi e parametri di processo applicati durante la fase di spray granulation

Fase della spray granulation	Parametri di processo	Vecchio processo	Processo ottimizzato
Nebulizzazione Eudragit NE 30d	Temperatura aria in entrata (°C)	35	35
	Portata dell'aria in entrata (m ³ /h)	1000-3500	1000-2000 1700-2700*
	Velocità di nebulizzazione (g/min)	750	900
	Temperatura massima del prodotto (°C)	25	25
Essiccamento dopo aggiunta Eudragit NE 30d	Temperatura aria in entrata (°C)	35	35
	Portata dell'aria in entrata (m ³ /h)	1200-4500	3000-4000
	Temperatura finale del prodotto (°C)	25	25
Nebulizzazione Etil-cellulosa	Temperatura aria in entrata (°C)	35	35
	Portata dell'aria in entrata (m ³ /h)	1000-4000	1700-2700 2500-3000*
	Velocità di nebulizzazione (g/min)	750	900
	Temperatura massima del prodotto (°C)	25	25
Essiccamento dopo aggiunta Etil-cellulosa	Temperatura aria in entrata (°C)	60	60
	Portata dell'aria in entrata (m ³ /h)	1000-4000	3000-4000
	Temperatura finale del prodotto (°C)	45-50	50

*Le fasi di nebulizzazione sia della nebulizzazione di Eudragit sia di etil-cellulosa sono state divise in due micro-fasi caratterizzate da diverse portate dell'aria in entrata.

Materiali e Metodi

Le modifiche ai parametri di processo hanno riguardato soprattutto le portate dell'aria in entrata, come mostrato in Tabella 3, e l'aggiunta di una fase successiva a quella dell'essiccamento, definita come una fase di *sustain*. Tale fase era eseguita tramite fluidizzazione del prodotto con portate dell'aria pari a 3000-4000 m³/h per una durata di 30 minuti in cui il prodotto all'interno dell'FBD era tenuto ad una temperatura costante di 50°C .

L'impatto della sola modifica delle portate dell'aria in entrata durante le fasi di *spray granulation* sulla dissoluzione del prodotto farmaceutico è stato valutato su 19 lotti commerciali durante la produzione dei quali sono stati applicati i *range* ottimizzati. L'impatto di tutti i cambi sopra riportati, compresa l'aggiunta della fase di *sustain*, è stato valutato con la produzione di un lotto tecnico (TB).

Sia per il processo vecchio sia per quello ottimizzato, al granulato essiccato all'interno del FBD erano aggiunte le polveri di fase esterna composte da silice colloidale anidra, talco e magnesio stearato al fine di favorire la scorrevolezza e la macchinabilità dei granuli e anche da carbossi-metil-cellulosa sodica per favorire i fenomeni di disintegrazione delle compresse. Il granulato era miscelato all'interno di un bin-Tumbler (Gallay®) per garantire la corretta distribuzione della fase esterna.

Compressione

Il granulato era compresso con una macchina comprimitrice rotativa Fette 2090i (Fette®) a una velocità di compressione pari a 120000 compresse/h. I settaggi della macchina i.e. distanza punzoni e velocità alimentatore erano opportunamente variati per ottenere un prodotto le cui caratteristiche fisiche rispettassero le specifiche predefinite. La qualità del prodotto era valutata attraverso *in-process control* (IPC) che venivano effettuati periodicamente durante tutta la fase di compressione.

Filmatura

I nuclei provenienti dalla fase di compressione erano posti in una bassina perforata Glatt GC 1500 (Glatt®) per essere filmati ed ottenere compresse filmate (FCT). L'end point della fase di filmatura era rappresentato dall'incremento di peso che doveva essere pari al 3%.

Statistical Process Control (SPC)

I valori degli attributi critici sia dei nuclei sia delle FCT derivanti dal vecchio processo sono stati monitorati al fine di valutare la stabilità e la performance del processo stesso attraverso l'utilizzo del software statistico Minitab® che ha permesso la realizzazione di *control chart* e il calcolo degli indici di *capability*. I dati analizzati sono quelli ottenuti sia al rilascio dei lotti (tempo 0) sia quelli derivanti dagli studi di stabilità.

Dissoluzione

Le misure della quantità dissolta di Carbamazepina nel mezzo di dissoluzione sono state eseguite usando un *dissolution tester apparatus IV* (Sotax®) caratterizzato dalle *flow-through cells* (Figura 11).



Figura 11 Dissolution tester apparatus IV (Sotax®)

Le analisi sono state condotte in maniera automatizzata in modo da identificare, tramite rivelatore UV, la quantità di principio attivo dissolto nel mezzo a intervalli regolari:

I_1 0-1 h

I_2 1-2 h

I_3 2-4 h

I_4 4-8 h

Nel primo intervallo (I_1) è stato usato come mezzo di dissoluzione succo gastrico simulato a pH=1,2. Per gli altri tre intervalli (I_2, I_3, I_4) è stato usato succo intestinale simulato a pH=7,5. Per entrambi i mezzi di dissoluzione è stata aggiunta una quantità di Tween 20 pari allo 0,1% della soluzione. Il test è stato eseguito a una temperatura di $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Il diametro delle celle in cui era posizionata una compressa era di 12,0 mm. La velocità di flusso dell'eluito era di 16 mL/min. Prima dell'analisi UV, l'eluito era filtrato con circa 1,2 g di lana di quarzo caratterizzata da uno spessore di 4 μm . Sei compresse sono state analizzate per ogni test.

Alcune variazioni al numero di compresse analizzate sono descritte in seguito per i test effettuati in stufa.

I limiti di specifica entro i quali l'API doveva essere compreso per ogni intervallo erano i seguenti:

- I_1 20-40% di API in soluzione,
- I_2 30-60% di API in soluzione,
- I_3 40-80% di API in soluzione,
- I_4 >65% di API in soluzione.

Tempo di disintegrazione

Il tempo di disintegrazione in acqua delle compresse non filmate è stato misurato usando un *disintegration tester* (Sotax®) in accordo a quanto prescritto dalla Farmacopea Italiana.

Il test era eseguito su 6 compresse ognuna delle quali era posta in un cestello contenuto in un bagno portato a una temperatura di $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Questa proprietà è stata misurata durante tutta la compressione di un lotto come un IPC. Nel presente lavoro, è riportata la media di tutte le rilevazioni acquisite durante la produzione di un singolo lotto.

Durezza

La durezza delle compresse è stata determinata mediante un *hardness tester* (Schleuninger®). Sei compresse ad ogni IPC durante la compressione sono state analizzate. Nel presente lavoro, è riportata la media di tutte le rilevazioni acquisite durante la produzione di un singolo lotto.

Studi di stabilità

Nel presente lavoro, sono riportati i risultati di dissoluzione degli studi di stabilità condotti sul prodotto in esame, eseguiti prima del cambio di processo sopra descritto. Più in dettaglio, le FCT, all'interno del materiale di confezionamento primario rappresentato da un blister composto da un triplo materiale plastico PVC/PE/PVDC (triplex), sono state collocate

Materiali e Metodi

all'interno di camere climatiche in condizioni termo-igrometriche pari a $30 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\%$ di (RH). La dissoluzione del prodotto in esame, misurata in accordo alla procedura precedentemente illustrata, è stata acquisita e valutata a diversi time point:

- Al rilascio del lotto immediatamente dopo la manifattura dello stesso (tempo 0)
- A 12, 24 e 35 mesi dalla produzione del lotto.

Al fine di valutare l'impatto delle modifiche del processo sulla dissoluzione del prodotto, le compresse del TB sono state analizzate in termini di dissoluzione sia al tempo 0 sia dopo un mese dalla produzione del lotto durante il quale sono state conservate all'interno delle camere climatiche sia senza materiale di packaging (in *open dish*) sia in triplex in condizioni di stabilità accelerate ($40^\circ\text{C}/75\%$ RH). In parallelo, nelle stesse condizioni di conservazione e analitiche, anche il comportamento di compresse di un lotto di comparazione prodotto con il vecchio processo (CB) sono state esaminate.

Test in stufa

Cinque *set* di sei compresse non filmate prelevate da uno stesso lotto, ottenute con il vecchio processo, sono state riscaldate in una stufa a una temperatura di 50°C per un tempo pari a:

- 1° set per 1h
- 2° set per 2h
- 3° set per 4h
- 4° set per 6h
- 5° set per 8h.

Dopo il trattamento, 3 compresse di ogni *set* sono state analizzate per verificare la velocità di dissoluzione in accordo alla procedura precedentemente riportata e paragonate ai valori ottenuti da 3 compresse dello stesso lotto non trattate termicamente in stufa. Le altre 3 compresse di ogni *set* sono state conservate in *open dish* per un mese alla temperatura di

40°C in condizioni di umidità non controllate ed analizzate in accordo sempre alla stessa procedura.

Stato solido – X-ray Powder Diffraction (XRPD) e Scanning Electron Microscopy (SEM)

Nei laboratori di sviluppo di Novartis® in Basilea, analisi X-ray Powder Diffraction (XRPD) sono state condotte al fine di valutare il comportamento cristallografico della Carbamazepina durante il processo produttivo e durante la conservazione della forma farmaceutica. Sono stati analizzati, a tale scopo, campioni di:

- Carbamazepina pura
- granulato del lotto tecnico
- FCT del lotto tecnico al tempo 0 (TB0)
- FCT del lotto tecnico e di un lotto di comparazione a 30 giorni in oped dish a 40°C/75% RH (TBOD30 e CBOD30)
- FCT del lotto tecnico a 30 giorni in triplex a 40°C/75% RH (TBPack).

Inoltre la correlazione tra le forme cristalline della Carbamazepina rilevate nei campioni suddetti e la dissoluzione a 1h è stata calcolata.

Oltre ad analisi di XRPD, i cui spettri non sono riportati nel presente lavoro, anche analisi SEM-EDX sono state svolte al fine di acquisire sia immagini microscopiche ad elevata risoluzione sia di stimare quantitativamente la presenza di atomi di azoto, presenti nella sola molecola di Carbamazepina, sulla superficie dei granuli, per valutare il grado di ricopertura dell'API stesso. Più in dettaglio, le analisi SEM-EDX sono state eseguite sia su campioni di granulato manifatturato con portate di aria in entrata relative al vecchio processo sia su granulato prodotto con le portate di aria in entrata modificate in accordo ai principi di minima fluidizzazione.

Materiali e Metodi

Le analisi sono state eseguite usando un microscopio Phenom ProX (ALFA TEST®) senza l'ausilio della metallizzazione e in condizioni di vuoto spinto.

Risultati e discussione

Statistical Process Control

La buona riuscita del programma di CPV è sicuramente legata all'individuazione degli attributi critici di un prodotto che devono essere monitorati durante tutta la fase di commercializzazione dello stesso. Il primo passo da compiere, quindi, è un'analisi delle caratteristiche chimico-fisiche che possono impattare fortemente la qualità del farmaco. Il prodotto farmaceutico oggetto dello studio era caratterizzato da un rilascio prolungato di Carbamazepina. Inoltre, questo API è noto per essere caratterizzato da diversi stati solidi (polimorfi) che ne influenzano le caratteristiche soprattutto in termini di dissoluzione. Pertanto, proprio la dissoluzione della forma farmaceutica rappresenta la caratteristica più rilevante in termini di criticità, poiché una sua variazione sia inter-lotto sia intra-lotto (durante la *shelf-life*) potrebbe determinare un effetto sulla biodisponibilità provocando delle oscillazioni della concentrazione ematica in un paziente durante il periodo di somministrazione. Considerando che questo farmaco è prescritto in terapie croniche per la cura delle epilessie, quest'aspetto ricopre un ruolo ancora più importante.

Nella Figura 12 è riportato il *control chart* in cui sono rappresentati i valori di dissoluzione di Carbamazepina ottenuti a 1h misurata al tempo 0 di 41 lotti consecutivi del prodotto in esame.

Nella valutazione, è stato preso in considerazione il valore di dissoluzione a 1h in quanto il *range* di specifica di questo intervallo di campionamento rappresenta quello con i limiti più restrittivi (20-40%).

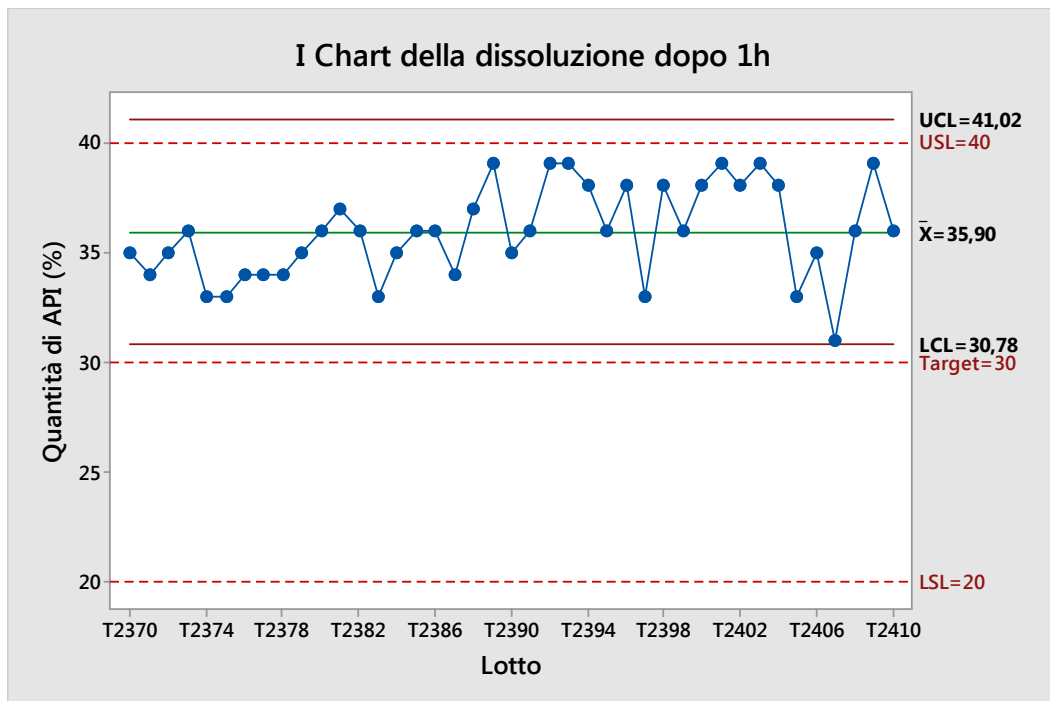


Figura 12 Individual chart del valore di dissoluzione dopo 1 ora

Dalla figura si può evincere che:

1. Il limite di controllo statistico superiore (UCL) calcolato come media + 3 volte la deviazione standard aveva un valore più alto del limite superiore di specifica USL (41% vs 40%) e, quindi, era esterno al range di specifica,
2. La media di tutti i quarantuno lotti (\bar{X}) risultava essere più alta del target (35,9% vs 30,0%). Quest'ultimo è inteso come il centro del range di specifica.

Un limite di controllo al di fuori del limite di specifica rappresenta un'indicazione di una stabilità limitata del processo che non può essere quindi prevedibile. Seguendo la sua normale distribuzione, il processo potrebbe fornire un lotto che non rispetti i limiti di specifica, soprattutto il limite di specifica superiore.

Tutti i 41 lotti oggetto di analisi erano caratterizzati da valori di dissoluzione misurata a 1h superiori al target. Infatti, tutte le misure erano posizionate nella parte alta del range di specifica (20-40%).

Risultati e discussione

Proprio per questo motivo, gli indici di *capability*, che quantificano la capacità di un processo di fornire prodotti che soddisfino i limiti di specifica predefiniti, risultavano essere inferiori agli standard comunemente adottati. In Figura 13 sono riportati gli indici di *capability* *PpK* e *Cpk* che erano, rispettivamente, 0,65 e 0,80, entrambi inferiori al valore 1.

I valori bassi degli indici di *capability*, derivavano dal fatto che la media di tutte le osservazioni era molto vicina al limite di specifica superiore, come mostrato dal grafico ad istogrammi riportato nella stessa Figura 13.

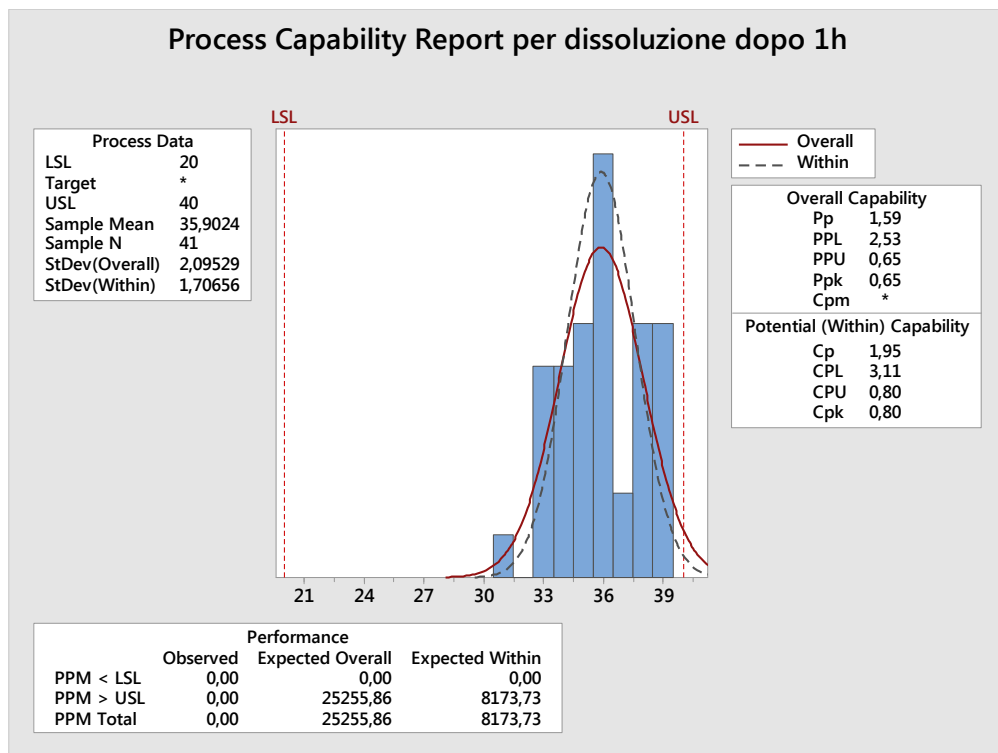


Figura 13 Analisi della capability dei valori di dissoluzione dopo 1 ora

Nonostante tutti i valori dei quarantuno lotti fossero conformi ai requisiti predefiniti di qualità, considerando che ognuno rientrava nel range di specifica 20-40%, il processo non poteva essere definito né prevedibile né *capable*, ed era quindi caratterizzato da un'elevata probabilità di fornire un prodotto che non rispondeva alle specifiche.

Risultati e discussione

Inoltre, la deviazione standard della popolazione dei dati analizzati risultava essere pari a 2,1 indicando anche una variabilità inter-lotto molto elevata, considerato un range di specifica riferito alla dissoluzione dopo 1 ora relativamente ristretto (20-40%).

Il rilascio di un API da una compressa dipende da molteplici fattori i.e. la formulazione, caratteristiche chimico-fisiche delle materie prime che lo compongono e da alcune caratteristiche fisiche delle compresse come la durezza e il tempo di disintegrazione.

Tra i lotti prodotti, ovviamente la formulazione è la medesima in quanto in fase di commercializzazione il cambio delle materie prime è soggetto a forti regolamentazioni e non può subire cambi a meno di opportuni studi clinici. Per il prodotto in questione, comunque, non sono state apportate modifiche né in termini di aggiunta di altri materiali né di quantità. Come riportato nei relativi certificati di analisi, tutte le materie prime impiegate per la formulazione in oggetto rispondevano ampiamente a tutti i requisiti di qualità consentendo, quindi, di escludere un loro eventuale impatto sulla dissoluzione finale del prodotto.

L'influenza delle caratteristiche fisiche delle compresse può essere ugualmente esclusa. Infatti, il control chart in Figura 14 mostra l'andamento della durezza media misurata per gli stessi lotti per i quali i valori di dissoluzione al tempo 0 erano alti.

Il processo risultava essere molto stabile secondo la variabile durezza a parte un *outlier* e due *shifts* che sono comunque molto lontani dai limiti di specifica riportati in rosso. Inoltre, la media di tutte le rilevazioni era molto vicina al target.

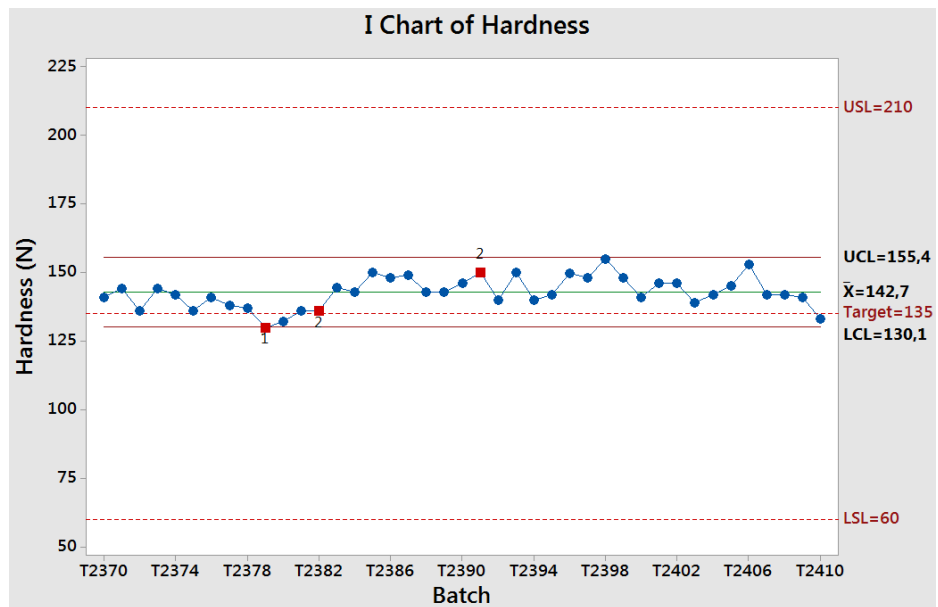


Figura 14 Control chart della durezza media di quarantuno lotti

Allo stesso modo, anche l'impatto del tempo di disintegrazione delle compresse poteva essere escluso, visto che, come mostrato in Figura 15, i valori erano tutti ampiamente in specifica con una media calcolata su quarantuno lotti che risultava essere approssimativamente di 3 minuti contro i 5 minuti del limite superiore di accettabilità.

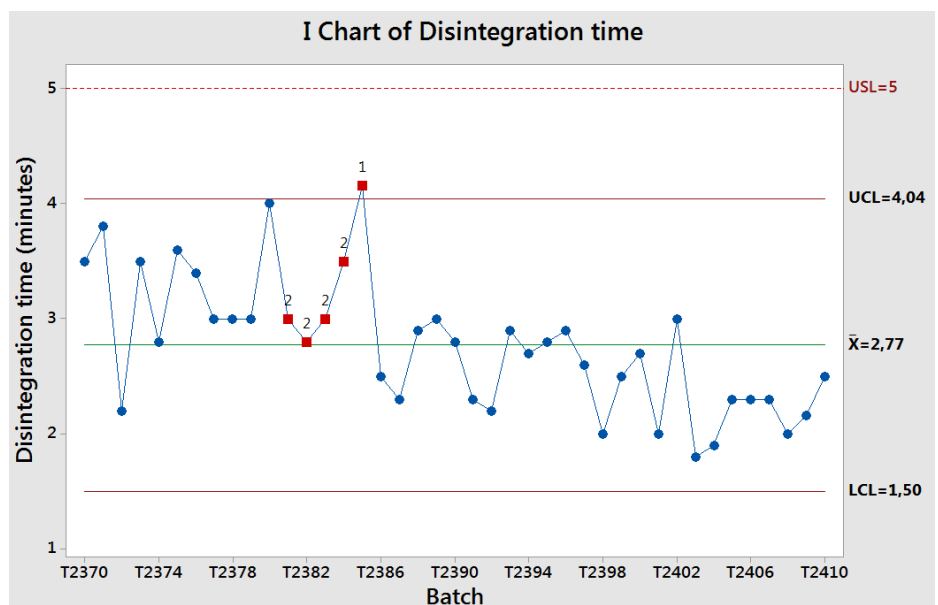


Figura 15 Control chart tempo di disintegrazione medio di quarantuno lotti.

Risultati e discussione

Comunque, con valori così bassi di tempo di disintegrazione, quest'ultimo step non può essere considerato come quello limitante la dissoluzione, in quanto, per la formulazione oggetto dello studio, sia la dissoluzione intrinseca della Carbamazepina sia la liberazione della stessa dal granulo formato da Eudragit NE 30d ed etil-cellulosa, determinavano il risultato della dissoluzione del prodotto finale.

Studi di stabilità

Il monitoraggio della qualità di un farmaco è anche legato al comportamento dello stesso che manifesta durante la sua *shelf-life*. Per questo motivo, periodicamente, una quantità di compresse necessaria ai vari test di un lotto del prodotto in esame confezionato nel proprio materiale di packaging primario era conservata all'interno di camere climatiche che mimavano le condizioni termo-igrometriche ambientali dei paesi in cui lo stesso prodotto farmaceutico era, ed è, commercializzato.

Per la formulazione oggetto dello studio è interessante notare che, a differenza di quello che avveniva al tempo 0, durante il periodo di conservazione il comportamento del prodotto in termini di dissoluzione è mutato. In pratica la velocità di dissoluzione della Carbamazepina risultava essere ridotta.

In dettaglio, in Figura 16 sono riportati i valori di dissoluzione ad 1h di 11 lotti prodotti prima di quelli previamente analizzati e riportati al tempo 0 ai *time point* 0, 12, 24 e 35 mesi (per alcuni lotti non è stata misurata la rilevazione a 35 mesi) conservati nel materiale di triplex nelle condizioni termo-igrometriche 30°C / 75% RH. Queste ultime sono condizioni abbastanza estreme che mimano un clima caratteristico delle zone climatiche III-IV secondo la linea guida Q1A dell'ICH.

Per tutti i lotti in esame è possibile individuare un trend negativo di dissoluzione durante la *shelf-life*.

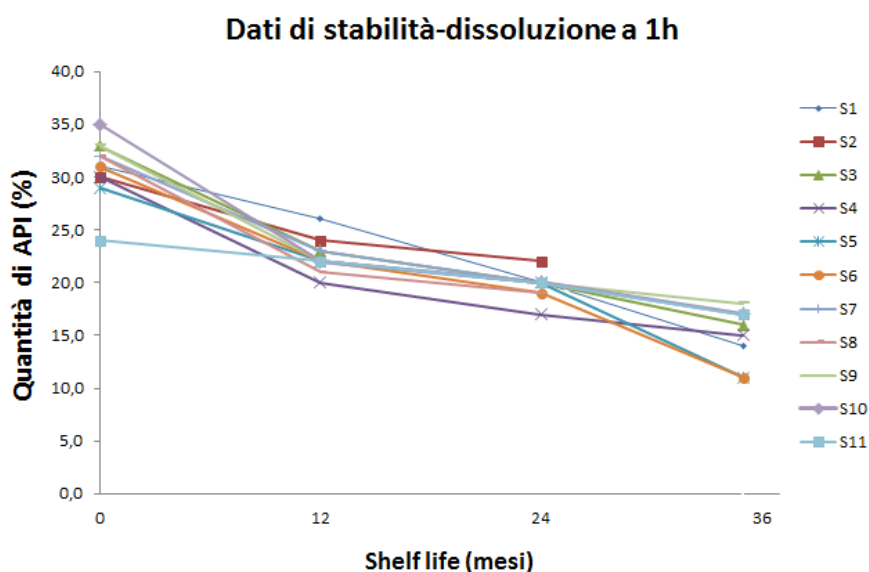


Figura 16 Variazione del rilascio del principio attivo Carbamazepina durante la shelf-life

Dal grafico, che riporta i valori di dissoluzione misurata a 1 ora, si evince che, oltre ad una diminuzione della velocità di dissoluzione comune a tutti i lotti esaminati, la pendenza della curva era molto più ripida nei primi 12 mesi di *shelf-life*. Inoltre, era possibile osservare che i valori di dissoluzione al tempo 0 erano molto diversi tra di loro a conferma di una elevata variabilità del processo già emersa dall'analisi dei dati al tempo 0.

La modifica della velocità di dissoluzione riscontrata durante la *shelf-life* del prodotto farmaceutico in esame era sostanziale. Poiché la Carbamazepina è una molecola appartenente alla classe II della BCS^[11], la dissoluzione della stessa rappresenta una caratteristica che determina in misura maggiore il tempo necessario al raggiungimento del picco ematico.

Il comportamento del prodotto in termini di dissoluzione avrebbe potuto impattare in maniera negativa, quindi, la biodisponibilità della Carbamazepina.

In letteratura sono presenti molti lavori che descrivono le caratteristiche della Carbamazepina in termini di dissoluzione e soprattutto dell'impatto che i differenti polimorfi hanno su questa caratteristica chimico-fisica del principio attivo. Tutti questi lavori convergono sul fatto che diversi polimorfi presentano differente comportamento nell'ambito di studi condotti *in vitro* (diversa velocità di dissoluzione).

Risultati e discussione

Risultati contrastanti emergono, invece, per i test condotti *in vivo*. Infatti, alcuni lavori evidenziano la similarità in termini di biodisponibilità della Carbamazepina anche se gli studi *in vitro* dimostravano differenze nei profili di rilascio^[21].

Viceversa, altri lavori^[17] dimostrano che le differenze in termini di velocità di dissoluzione possono ripercuotersi sulla biodisponibilità.

Filoni di ricerca

Siccome il comportamento del prodotto è differente nei vari stadi della sua shelf-life con dissoluzione alta al tempo 0 e, contrariamente, dissoluzione bassa durante la shelf-life, era indispensabile condurre uno studio che avesse garantito l'identificazione della causa del comportamento del prodotto farmaceutico in termini di dissoluzione e la sua successiva risoluzione.

Per questo motivo sono nati tre filoni di ricerca che avevano tutti lo scopo di stabilizzare e standardizzare il comportamento del prodotto in termini di dissoluzione.

Il primo filone aveva l'obiettivo di aumentare la protezione del prodotto farmaceutico dall'umidità. Ciò è stato possibile tramite la sostituzione del materiale di confezionamento primario. In pratica, il triplex è stato sostituito con il materiale cosiddetto SBC. Entrambi sono caratterizzati da i tre polimeri plastici PVDC/PE/PVC saldati tra di loro ma con un diverso spessore (Figura 17) che determina un diverso grado di permeazione all'umidità. In dettaglio, l'SBC era caratterizzato da un velocità di permeazione del vapore pari a 0,06 g/m²/24h contro i 0,35 g/m²/24h del Triplex traducibile con notevole aumento della protezione nei confronti dell'umidità.



Figura 17 Materiali di packaging primario

Risultati e discussione

Un altro filone ha riguardato la caratterizzazione dello stato solido della Carbamazepina e le sue evoluzioni in termini di transizioni polimorfiche che si è svolto presso i laboratori di sviluppo di Novartis ubicati a Basilea e aveva lo scopo di investigare l'impatto delle condizioni sia di processo sia di conservazione sulla stabilità della Carbamazepina.

Il terzo filone, svolto interamente presso lo stabilimento produttivo di Torre Annunziata, aveva l'obiettivo di ottimizzare il processo al fine di standardizzare il comportamento del prodotto in termini di dissoluzione. Il mio lavoro si è incentrato prevalentemente nell'esecuzione di questo filone, ed è mostrato nei seguenti paragrafi.

Variazione della portata dell'aria durante la spray granulation

Come precedentemente descritto, durante la fase di *bottom-spray granulation* la Carbamazepina era rivestita grazie all'aggiunta, in sequenza, delle sospensioni acquose di Eudragit NE 30d e etil-cellulosa con lo scopo di modulare il rilascio dell'API.

Nella *bottom-spray granulation* la breve distanza tra i materiali ricoprenti opportunamente nebulizzati con l'ausilio di pistole nebulizzanti e le particelle di polvere fluidizzate minimizza i fenomeni di essiccamento precoce contribuendo a un'elevata efficienza del processo di ricopertura delle polveri stesse. L'elevata efficienza deriva soprattutto dal *design* del FBD, il quale garantisce che quando le particelle fluidizzate lasciano la camera conica ed entrano nella camera cilindrica del FBD subiscono una notevole riduzione della velocità ritornando repentinamente nella sezione conica in prossimità delle pistole che nebulizzano il materiale ricoprente.

Tuttavia, il monitoraggio della fase di granulazione di 10 lotti del prodotto oggetto dello studio ha evidenziato una elevata variabilità inter-lotto dei parametri di processo applicati, soprattutto in termini di portata dell'aria in entrata al FBD, con potenziale impatto sulle caratteristiche chimico-fisiche del prodotto farmaceutico finale e, soprattutto sulla velocità di dissoluzione. In particolare, in Figura 18 si evince l'elevata variabilità sia in termini di

Risultati e discussione

portata d'aria in entrata, applicate durante l'intero processo di *spray granulation*, sia in termini di durata della fase stessa.

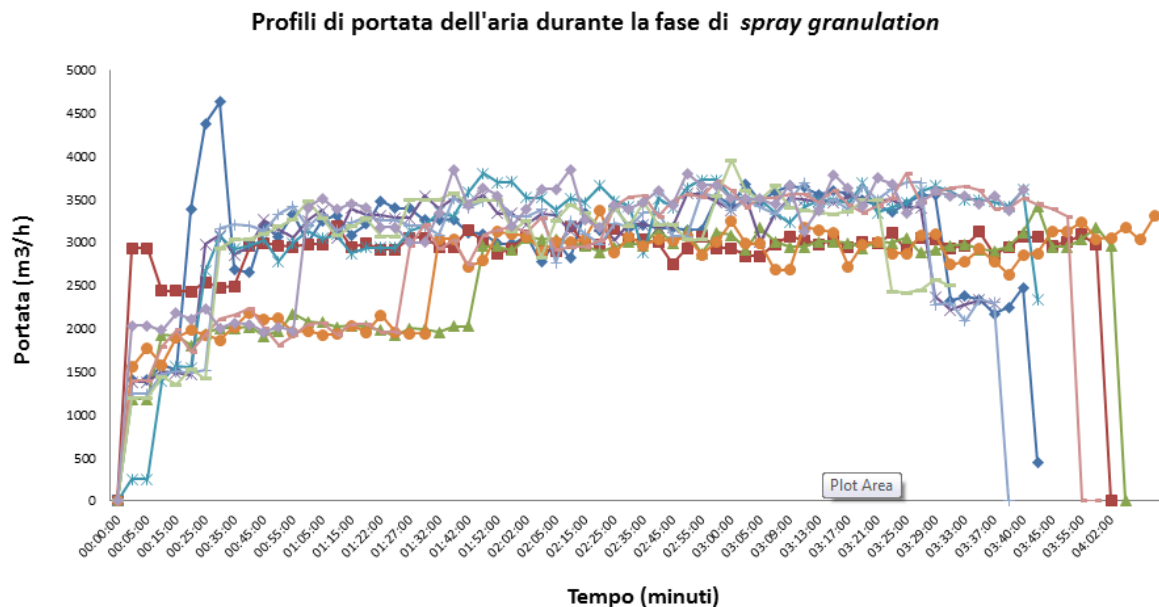


Figura 18 Profili di portata dell'aria registrati durante la fase di *spray granulation* di 10 lotti del prodotto in esame

Come mostrato nella Tabella 33 precedentemente riportata nella sezione materiali e metodi, i *range* di portata aria previsti dalle istruzioni operative erano molto ampi provocando una non ripetibilità del processo con plausibile impatto sulla variabilità di dissoluzione tra i lotti analizzati. Inoltre, le portate di aria in entrata adoperate per la produzione dei 10 lotti monitorati risultavano essere lontane da quelle richieste dal principio di minima fluidizzazione.

La fluidizzazione delle particelle all'interno di un FBD inizia quando le forze di trascinamento garantite dal flusso dall'aria in entrata si eguagliano al peso del letto di polveri. La velocità del flusso d'aria in questo regime identificata come velocità di minima fluidizzazione è definita dall'equazione di Kunii e Levenspiel:

$$\frac{1,75}{\varepsilon^3} (Re_{mf})^2 + 150 \left(\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon^3} \right) Re_{mf} - Ar = 0 \quad [1]$$

Risultati e discussione

Dove il numero di Reynolds (Re) e il numero di Archimede (Ar) sono definiti dalle seguenti equazioni:

$$Re_{mf} = \frac{d_p u_{mf} \rho_g}{\mu} \quad [2] \qquad Ar = \frac{d_p^3 \rho_g (\rho_p - \rho_g) g}{\mu} \quad [3]$$

I parametri previsti dalle equazioni 1, 2 e 3, per la Carbamazepina, sono riportati nella Tabella 4. Tabella 4

Tabella 4 Parametri usati nelle equazioni 1, 2 e 3

Simbolo	Parametro	Valore
ε	Spazio intraparticellare del letto di polveri (-)	Non definito
d_p	Diametro particelle di Carbamazepina (μm)	40-800
ρ_p	Densità della Carbamazepina (Kg/m^3)	1296
ρ_g	Densità dell'aria (Kg/m^3)	1,18
μ	Viscosità dell'aria (Pa s)	18,3E-6
u_{mf}	Velocità di minima fluidizzazione (m/s)	Non definito

I valori noti del peso del letto della carbamazepina (200 Kg) e della sua densità hanno permesso di calcolare la ε in accordo alla seguente equazione:

$$V_L = \frac{M/\rho_p}{1-\varepsilon} \quad [4]$$

Dove V_L è il volume occupato dalla polvere dell'intero lotto ed M è il peso del letto. Da misure fisiche effettuate all'interno del FBD, il volume del letto di polvere risultava essere pari a 0,39 m^3 traducendosi in un valore di ε pari a 0,6.

La velocità di minima fluidizzazione è stata determinata secondo le dimensioni dei setacci usati per la determinazione della distribuzione dimensionale delle polveri di Carbamazepina (Tabella 5).

Tabella 5 Velocità di minima fluidizzazione per $\varepsilon=0,6$.

Dimensione	Ar	Re_{mf}	u_{mf} (m/s)	Portata
------------	------	-----------	----------------	---------

Risultati e discussione

setaccio (μm)				aria (m^3/h)
40	2,87	11,32	0,0040	10,20
160	183,93	711,36	0,0628	160,20
400	2873,89	9112,96	0,3217	820,89
630	11228,24	26099,59	0,5850	1492,72
800	22991,11	42493,75	0,7500	1913,91

La diminuzione delle portate durante sia la fase di applicazione dell'Eudragit NE 30d che dell'etil-cellulosa avevano l'obiettivo di determinare un tempo medio di stazionamento delle polveri fluidizzate più alto nella camera conica del FBD dove sono posizionate le 3 pistole nebulizzanti, favorendo una ricopertura più efficiente della Carbamazepina.

Le analisi SEM-EDX (Figura 19) sono state svolte al fine di individuare se la diminuzione delle portate abbia avuto il risultato ipotizzato.

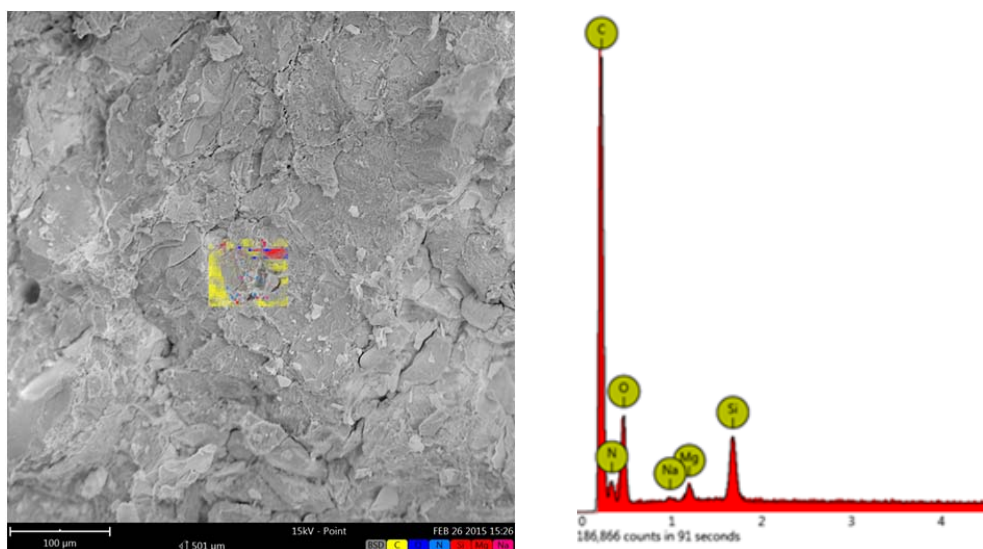


Figura 19 SEM-EDX analisi. Lotto prodotto con il vecchio processo

La Figura 19 mostra che per il granulato prodotto con il vecchio processo, con portate più alte, era presente una quantità di azoto superficiale molto elevata. Tra le materie prime

Risultati e discussione

utilizzate per la produzione del granulato, riportate in Tabella 2, l'unica che presentava un atomo di azoto era la Carbamazepina (Figura 5). La Tabella 6 mostra la percentuale di azoto e di tutti gli altri atomi rilevati dal fascio di raggi X della zona del granulato interessata.

Tabella 6 Analisi SEM-EDX, percentuali elementi superficiali rilevati per il vecchio processo.

Elemento	Concentrazione (%)	Errore
Carbonio	54,1	0,7
Silicio	2,1	1,6
Ossigeno	25,1	1,5
Azoto	17,8	3,6
Magnesio	0,7	4,2
Sodio	0,2	15,6

Diversamente, per il granulato prodotto con le portate di aria in entrata al FBD, non si rilevava la presenza di azoto superficiale, come mostrato in Figura 20 e in Tabella 7.

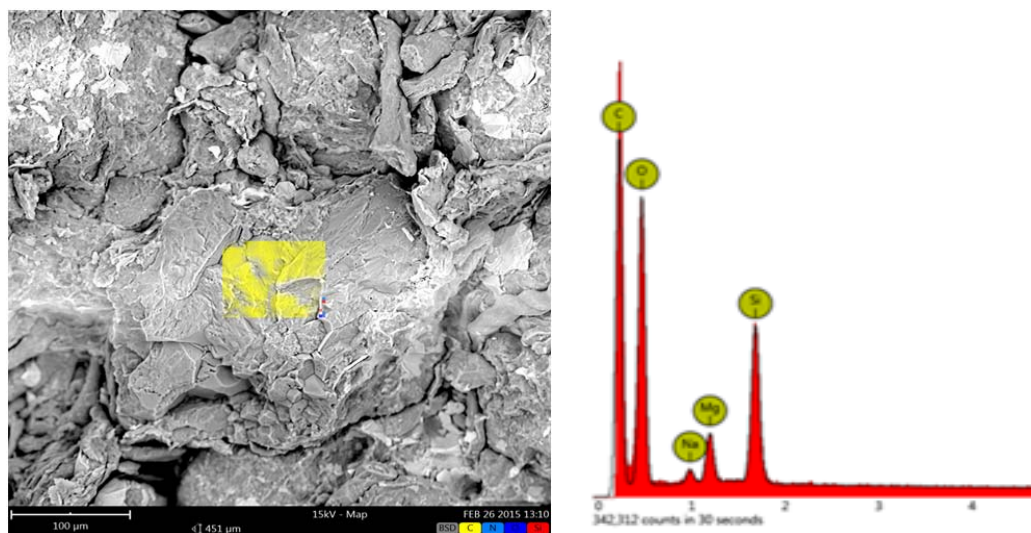


Figura 20 SEM-EDX analisi. Lotto prodotto con il processo ottimizzato

La diminuzione delle portate dell'aria durante la fase di *spray granulation* ha garantito una ricopertura della Carbamazepina molto efficiente durante l'applicazione dei polimeri

Risultati e discussione

ritardanti Eudragit NE 30d ed etil-cellulosa testimoniato dalla non rilevabilità dell'azoto sulla superficie dei granuli.

Tabella 7 Analisi SEM-EDX, percentuali elementi superficiali rilevati per il vecchio processo.

Elemento	Concentrazione (%)	Errore
Carbonio	49,2	0,5
Ossigeno	44,3	0,6
Silicio	3,9	0,7
Magnesio	1,8	1,5
Sodio	0,7	3,7

L'impatto della diminuzione delle portate dell'aria applicata a tutta la fase di *spray-granulation* favoriva una più efficiente ricopertura della Carbamazepina provocando un diverso comportamento in termini di velocità di dissoluzione misurata al tempo 0 sulle compresse filmate (Figura 21).

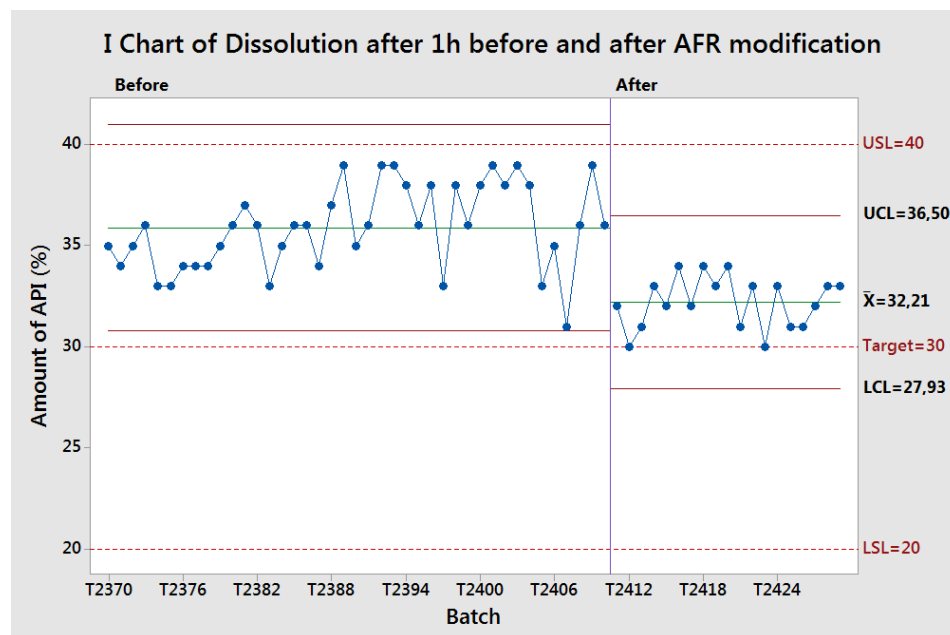


Figura 21 Valori di dissoluzione misurata dopo un'ora di Carbamazepina prima e dopo la riduzione delle portate dell'aria durante la fase di *spray granulation*

Risultati e discussione

La media di dissoluzione relativa a tutti i lotti prodotti in regime di minima fluidizzazione risultava inferiore a quella dei lotti prodotti in precedenza. Inoltre, anche la variabilità inter-lotto del processo eseguito con portate più basse era inferiore a quella del processo eseguito a portate maggiori, considerata la deviazione standard ridotta (1,2 vs 2,1). Ciò, era dovuto soprattutto al restringimento dei *range* di portata di aria applicabili.

Il processo, con la sola modifica delle portate dell'aria, risultava stabile e prevedibile, con una media molto vicina al target e con i limiti di controllo UCL e LCL interni ai limiti di specifica.

I lotti per i quali è stata diminuita la portata dell'aria sono stati analizzati solo al tempo 0 quindi non sono noti gli effetti della minima fluidizzazione sulla stabilità del prodotto.

Test in stufa

L'elevata velocità di dissoluzione della Carbamazepina riscontrata al tempo 0 può essere ricondotta ad una scarsa e/o parziale ricopertura della Carbamazepina durante le fasi di *fluid bed granulation*, come mostrato dai risultati ottenuti in seguito all'abbassamento delle portate.

Un altro fattore da non escludere potrebbe essere un'insufficiente *curing* dei polimeri ritardanti. Il *curing* è inteso come un processo fisico attraverso il quale le catene di un polimero formano dei legami più stabili tra di loro. In letteratura sono presenti molti lavori che evidenziano la necessità di effettuare uno step di *curing*, eseguito ad elevate temperature, quando si usano polimeri che hanno lo scopo di prolungare il rilascio di un API. Il *curing* dei polimeri in un prodotto farmaceutico ha il duplice effetto di rendere più omogeneo il film che circonda un API e di stabilizzare lo stesso nel tempo evitando movimentazioni delle catene polimeriche che, sovente, occorrono durante la conservazione del prodotto, con impatto, soprattutto, sulla velocità di dissoluzione.

In particolare, l'effetto del *curing* è stato studiato sia per l'Eudragit NE 30d^[32] sia per l'etil-cellulosa^[33], confermando i risultati ottenuti anche su altri polimeri ritardanti.

Risultati e discussione

La Figura 22 mostra i profili di dissoluzione delle compresse prelevate da uno stesso lotto e sottoposte a trattamento termico all'interno di una stufa, per favorire il fenomeno di *curing*, eseguito a una temperatura di 50°C e un profilo di dissoluzione relativo a compresse non trattate termicamente provenienti dallo stesso lotto.

Le compresse riscaldate per 1 e 2 ore all'interno della stufa mostravano un profilo di dissoluzione leggermente più basso (ridotta velocità di dissoluzione). Al contrario, le compresse esposte alla temperatura di 50°C per un tempo più elevato (4, 6 e 8 ore) mostravano un decremento più marcato, pari a circa il 20%, della velocità di dissoluzione rispetto alle compresse non trattate termicamente.

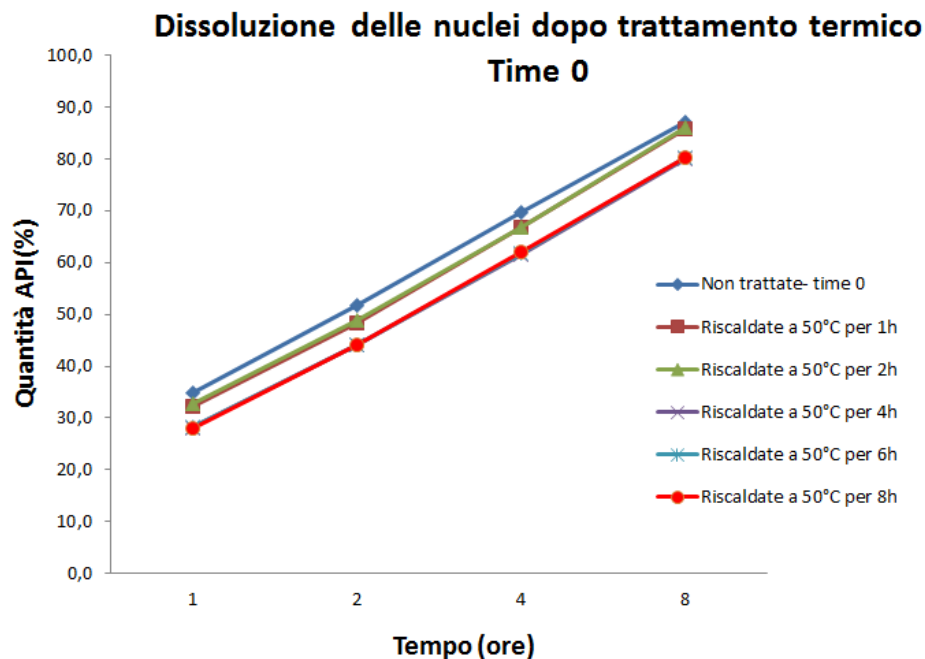


Figura 22 Profili di dissoluzione di compresse riscaldate in stufa ed analizzate dopo differenti *time point*

I risultati dimostrano che il *curing* eseguito sulle compresse garantisce una migliore copertura del principio attivo grazie alla formazione di un reticolo polimerico più stabile dei polimeri di Eudragit NE 30d ed etil-cellulosa.

Risultati e discussione

In realtà, il *curing* di un polimero avviene al di sopra della temperatura di transizione gommoso-vetrosa (T_g) del polimero stesso. Le T_g dell'Eudragit NE 30d e dell'etil-cellulosa sono rispettivamente pari a -8°C e 131°C . In assenza di plasticizzanti sia nelle sospensioni acquose dei due polimeri sia nella formulazione, è ragionevole pensare che a una temperatura di 50°C solo l'Eudragit vada incontro a *curing* contribuendo in maniera superiore alla diminuzione della dissoluzione rispetto all'etil-cellulosa.

L'effetto del *curing* è stato valutato, oltre che al tempo 0, anche sulla stabilità del prodotto farmaceutico oggetto dello studio.

In Figura 23 sono mostrati i profili di dissoluzione delle compresse non trattate termicamente e delle compresse trattate per 8 ore a 50°C sia a tempo 0 sia dopo un mese in cui sono state conservate a una temperatura di 40°C in condizioni di umidità non controllate. Il profilo di dissoluzione delle compresse non trattate con calore dopo stoccaggio risultava essere notevolmente più basso dopo un mese.

Al contrario, è interessante notare che per le compresse riscaldate immediatamente dopo la produzione delle stesse per 8 ore il profilo di dissoluzione prima e dopo lo stoccaggio era pressoché identico.

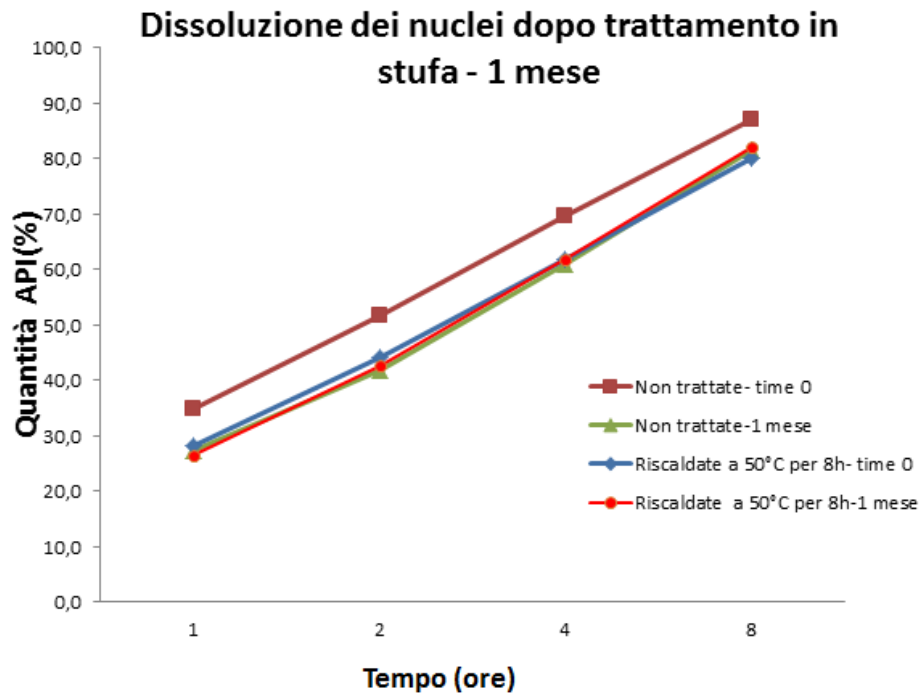


Figura 23 Profili di dissoluzione di compresse non trattate e trattate a 50°C in stufa ed analizzate a tempo 0 e dopo 1 mese di conservazione in open dish a 40°C in condizioni di umidità non controllate

Ragionevolmente, un film polimerico più uniforme e più stabile per effetto del *curing* eseguito a una temperatura di 50°C che caratterizzava le compresse riscaldate ha stabilizzato l'intera formulazione prevenendo effetti di *aging* marcati, garantendo una stabilità e una protezione maggiore della Carbamazepina sia dalla temperatura sia dall'umidità dell'ambiente esterno.

Preparazione del lotto tecnico

Oltre alla modifica delle portate dell'aria in entrata applicate in seguito ai calcoli di minima fluidizzazione, il processo in esame è stato modificato anche per l'aggiunta di un'ulteriore fase a valle dell'essiccamento.

Questa fase, definita di *sustain*, è stata introdotta in seguito ai test effettuati in stufa, i quali mostravano che l'esposizione delle compresse alle elevate temperature determinava sia una

Risultati e discussione

riduzione della dissoluzione al tempo 0 sia una riduzione del *drop* della stessa durante la conservazione. La fase di *sustain*, che seguiva la fase di essiccamento, prevedeva la fluidizzazione del granulato all'interno del FBD per 30 minuti e tenuto a una temperatura costante di 50°C per favorire i fenomeni di *curing*.

Gli effetti della combinazione della riduzione delle portate dell'aria e della fase di *sustain* sulla dissoluzione sono stati studiati attraverso la produzione di un lotto tecnico (TB) le cui caratteristiche chimico-fisiche sono state paragonate a un lotto commerciale (CB), manifatturato senza alcuna modifica al processo.

La Figura 24 mostra le immagini SEM del granulato del prodotto farmaceutico campionato dopo la fase di miscelazione finale sia del TB sia del CB manifatturato, quest'ultimo, con il processo non ottimizzato. È interessante notare che la morfologia dei granuli, di forma sferoide, risultava più uniforme per il primo granulato piuttosto che per il secondo. Anche la dimensione dei granuli era più omogenea per il TB confrontata con quello del CB.

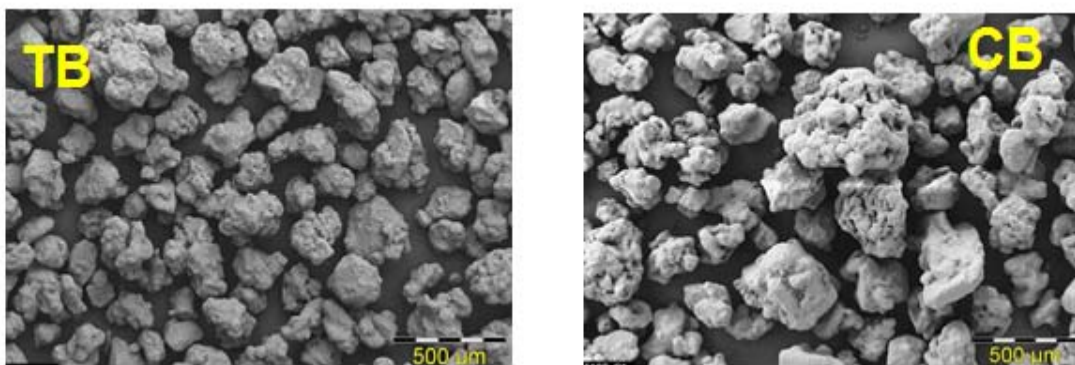


Figura 24 Immagini SEM del granulato del lotto tecnico (TB) e di un lotto di comparazione (CB)

L'uniformità morfologica e dimensionale può essere plausibilmente attribuibile all'applicazione delle velocità di minima fluidizzazione impiegate durante la manifattura del TB. Per quest'ultimo, le particelle di polvere fluidizzata restavano per un tempo paragonabile l'una l'altra nella sezione conica del FBD in prossimità delle pistole nebulizzanti a differenza

Risultati e discussione

del CB. Durante la fase di granulazione di quest'ultimo, ragionevolmente, si formavano bolle all'interno del letto fluidizzato, che provocavano un moto turbolento e non prevedibile.

La Tabella 8 mostra i profili di dissoluzione misurati al tempo 0 tra TB e CB che erano equiparabili e molto centrati nei range di specifica precedentemente riportati.

Tabella 8 valori di dissoluzione di TB e CB al tempo 0 e dopo un mese a 40°C/75%RH.

	Time points (giorni)	Dissoluzione a 1h (%)	Dissoluzione a 2h (%)	Dissoluzione a 4h (%)	Dissoluzione a 8h (%)
TB	0	32	51	69	83
	15	19	36	60	82
	30	12	31	54	76
CB	0	30	46	62	82
	15	10	29	53	74
	30	6	21	44	69

Come previsto, i valori di dissoluzione misurati ai time points 15 e 30 giorni risultavano essere maggiori per il TB rispetto al CB. In pratica, il *drop* della velocità di dissoluzione caratteristico delle compresse prodotte con il vecchio processo è fortemente diminuito grazie alle modifiche previste dal processo ottimizzato e apportate durante la fase di granulazione. Inoltre, nonostante le compresse siano state conservate in condizioni di stabilità accelerata in *open dish* (OD) ossia senza materiale di packaging primario, condizione profondamente peggiorativa, i valori di dissoluzione della Carbamazepina delle compresse del TB risultavano essere in specifica in tutti i time points fatta eccezione per il valore misurato dopo 1h.

Diversi lavori presenti in letteratura mostrano l'importanza della fase di curing per le formulazioni a rilascio prolungato per garantire sia una standardizzazione del profilo di rilascio, sia una stabilizzazione delle catene polimeriche limitandone i movimenti nel corso della shelf-life del prodotto.

Risultati e discussione

Inoltre, l'omogeneità del film polimerico determinata sia dal curing sia da una migliore ricopertura dovuta alle portate di minima fluidizzazione, garantisce una protezione del principio attivo dall'umidità che è nota, quest'ultima, favorire le transizioni polimorfiche della Carbamazepina durante la sua shelf life.

La diminuzione del *drop* della velocità di dissoluzione può essere attribuito, oltre che alla formazione di un film polimerico più stabile, a una riduzione della quantità d'acqua residua all'interno della formulazione. L'esposizione del granulato a una temperatura di 50°C per un tempo di 30 minuti durante la fase di *sustain*, ha ragionevolmente favorito l'allontanamento di una quantità d'acqua superiore rispetto al vecchio processo che era stata aggiunta durante le fasi di applicazione delle sospensioni acquose ritardanti. In questo modo l'acqua che è presente nella formulazione a disposizione dei cristalli di Carbamazepina risultava essere ridotta garantendo una minore velocità dei fenomeni di transizione polimorfica.

Stato solido

Nei laboratori di sviluppo di Novartis ubicati in Basilea, sono stati condotti studi sullo stato solido atti a individuare il comportamento della Carbamazepina durante la shelf-life del prodotto in esame attraverso acquisizione d'immagini SEM e test XRPD.

Come mostrato in Figura 25, le immagini SEM evidenziano che sia durante le fasi di processo sia durante la conservazione delle compresse, si forma una struttura cristallina caratterizzata da una forma ad aghi. Infatti, dai campioni di granulato (G) campionato immediatamente dopo il termine della fase di *spray granulation* e dalle compresse conservate in *open dish* in condizioni termo-igrometriche 40°C / 75% RH è visibile la struttura ad aghi, che è caratteristica della forma diidrata (pseudo-polimorfo) della Carbamazepina. Questo comportamento era visibile sia prima che dopo l'ottimizzazione del processo.

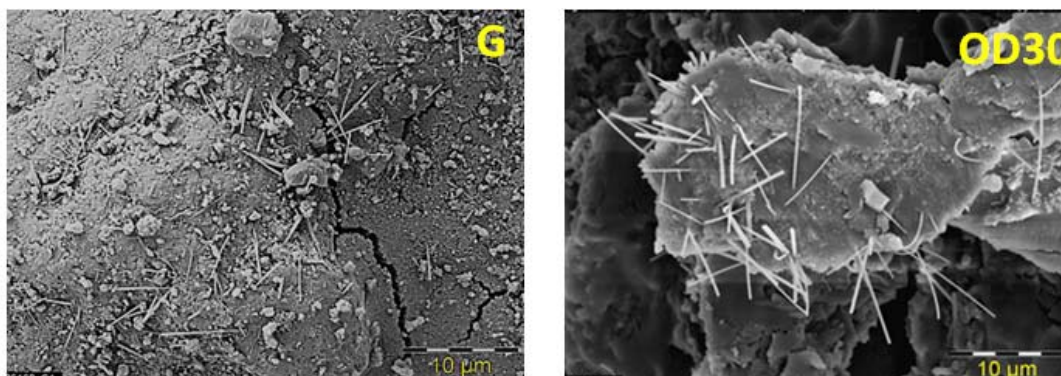


Figura 25 Immagini SEM del granulato (G) e di un lotto di compresse conservate per 30 giorni a 40°C/75% RH (OD30)

È nota la propensione della forma monoclina, che è stata usata come materiale di partenza in questo lavoro, e, in generale, di tutti i polimorfi della Carbamazepina a evolvere nella forma diidrata in condizioni di umidità molto spinte.

È interessante notare che le analisi XRPD rivelavano che la forma cristallina che si formava non era la diidrata bensì il polimorfo anidro trigonale che condivide con la prima la morfologia. La forma diidrata era totalmente assente nei campioni analizzati. Le percentuali di forma monoclina e di quella trigonale sono mostrate in Tabella 9.

Tabella 9 Percentuali forma monoclina vs forma trigonale della Carbamazepina a diversi stadi della produzione/conservazione.

Campione	Forma monoclina (%)	Forma trigonale (%)	Dissoluzione a 1h (%)
materia prima	100	0	NA
Granulato	99,4	0,6	NA
TB0	99,8	0,2	32
TBOD30	95,3	4,7	17
TBPack30	98,9	1,1	22
CBOD30	90,2	9,8	5

Risultati e discussione

Dai valori riportati in Tabella 9 è interessante paragonare i risultati tra i campioni di compresse provenienti dal processo ottimizzato (TBOD30) e le compresse provenienti dal vecchio processo (CBOD30) entrambi conservati in *open dish* in condizioni di stabilità accelerata. Nonostante siano stati conservati nelle stesse condizioni, l'ultimo presentava una percentuale maggiore di forma trigonale rispetto al primo. Questo risultato avvalorava l'ipotesi che la fase di sustain favorisce sia la formazione di un film polimerico più protettivo sia l'ulteriore allontanamento di acqua dal granulato contribuendo alla stabilità della forma farmaceutica.

Inoltre, è stato valutato anche l'impatto della forma trigonale sui valori di dissoluzione. La Figura 26 mostra una correlazione piuttosto forte ($r^2 = 0,92$) tra la variabile dipendente dissoluzione a 1h e la variabile indipendente quantità della forma trigonale nelle compresse. In particolare, all'aumento della concentrazione della forma trigonale la dissoluzione tende ad assumere valori più bassi.

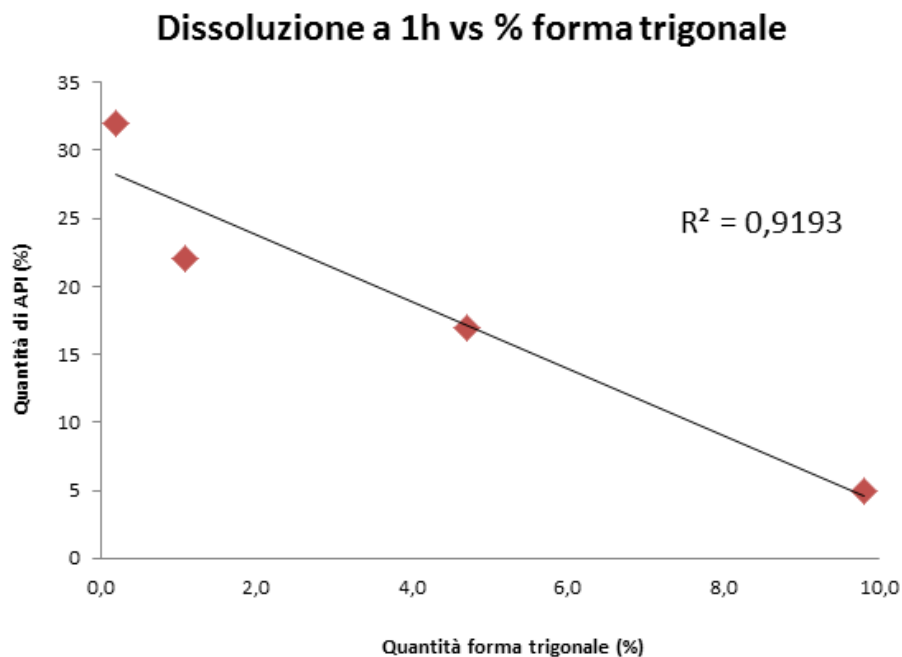


Figura 26 Valori di dissoluzione misurata dopo un'ora di Carbamazepina vs quantità della forma trigonale

Risultati e discussione

In quest'ottica, è stata elaborata un'ipotesi riguardo il meccanismo di trasformazione della forma monoclinica in quella trigonale. Plausibilmente, durante le fasi di applicazione delle sospensioni acquose di Eudragit NE 30d e di etil-cellulosa, la forma monoclinica subisce la trasformazione nella sua forma diidrata. L'energia presente nel FBD dovuta sia al movimento particellare sia alle elevate temperature dell'aria in entrata favorirebbero la deidratazione del cristallo con formazione della forma trigonale. Durante la *shelf-life* del prodotto, la quantità di forma trigonale tende comunque a salire, in base a meccanismi di transizioni polimorfiche favorite da equilibri termodinamici.

Conclusioni

Nel lavoro svolto durante il mio dottorato, è stato mostrato il nuovo *modus operandi* in materia di *Process Validation* che le officine farmaceutiche devono seguire in accordo alle più recenti linee guida che regolamentano la manifattura di prodotti farmaceutici. La convalida di un processo non è più intesa come un'azione confinata nel tempo che si esegue tra la fase di sviluppo e quella di commercializzazione bensì un esercizio continuo che parte dalla progettazione del prodotto fino alla sua *discontinuation*.

Durante la fase di commercializzazione del farmaco, è necessario dimostrare che lo stesso prodotto sia in uno stato validato attraverso una raccolta continua di dati relativi al prodotto e successiva analisi statistica degli stessi in un programma definito di *Continued Process Verification*.

Il monitoraggio continuo delle caratteristiche chimico-fisiche di un prodotto, oltre ad essere richiesto per verificarne lo stato di convalida, può far emergere una variabilità troppo elevata del processo prima che questa infici la qualità del prodotto stesso.

La forma farmaceutica monitorata ed esaminata era caratterizzata da un comportamento anomalo in termini di dissoluzione del principio attivo Carbamazepina. La velocità di dissoluzione risultava alta immediatamente dopo la produzione del lotto per subire un decremento durante la *shelf-life*.

Il prodotto analizzato risultava molto suscettibile alle condizioni processuali e alle condizioni di conservazione che ne determinavano il comportamento in termini di dissoluzione.

Essenzialmente, la diminuzione delle portate dell'aria e l'aggiunta di una fase di *curing* durante la *spray granulation* hanno garantito una diminuzione della velocità di dissoluzione al tempo 0 garantendo una media del processo centrata nel *range* di specifica e di una stabilizzazione della stessa durante la *shelf-life*.

Conclusioni

La diminuzione della velocità di dissoluzione registrata durante la *shelf-life* della formulazione studiata non è stata completamente rimossa ma attenuata, poiché questo fenomeno è determinato da cinetiche di transizione polimorfiche della Carbamazepina che sono favorite sia dalla tipologia di processo produttivo (*spray granulation* con acqua) sia dalle condizioni di umidità dell'ambiente in cui il prodotto è conservato.

Abbreviazioni

Tabella 10 Lista abbreviazioni

API	Active Product Ingredient
BCS	Biopharmaceutical Classification System
CB	Comparative Batch
CFR	Code of Federal Regulations
cPP	critical Process Parameter
CPV	Continued Process Verification
cQA	critical Quality Attribute
FBD	Fluid Bed Dryer
FCT	Film Coated Tablet
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Conference on Harmonization
IDR	Intrinsic Dissolution Rate
IPC	In Process Control
LCL	Low Control Limit
LSL	Low Specification Limit
OD	Open Dish
OOS	Out Of Specification
PE	Poli Etilene
PVC	Poli Vinil Cloruro
PVDC	Poli Vinilidene Dicloruro
RH	Relative Humidity
SEM	Scanning Electron Microscopy
SPC	Statistical Process Control
TB	Technical Batch
UCL	Upper Control Limit
USL	Upper Specification Limit
XRPD	X-ray Powder Diffraction

Bibliografia

1. Byers, T.E., *GMP's and Design for Quality*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1978. **32**.
2. Loftus, B.T., *Validation and Stability*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1978. **32**.
3. ICH, *Q8 Pharmaceutical Development*. 2003.
4. ICH, *Q10 Pharmaceutical Quality System*. 2008.
5. FDA, G.f.I., *Process Validation: General Principles and Practices*. 2011.
6. Shewhart, A., *Economic Control of Quality of Manufactured Product* 1931.
7. Nelson, L.S., *Technical Aids*. Journal of Quality Technology 1984. **16**.
8. AIAG, *Statistical Process Control Reference Manual*. 1995.
9. Walden, J., et al., *Calcium-antagonistic effects of carbamazepine in epilepsies and affective psychoses*. Neuropsychobiology, 1993. **27**(3): p. 171-5.
10. Gasser, T., M. Reddington, and P. Schubert, *Effect of carbamazepine on stimulus-evoked Ca²⁺ fluxes in rat hippocampal slices and its interaction with A1-adenosine receptors*. Neurosci Lett, 1988. **91**(2): p. 189-93.
11. (CDER), U.S.D.o.H.a.H.S.F.a.D.A.C.f.D.E.a.R. *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. 2000 20 December 2014]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>.
12. Czernicki, W. and M. Baranska, *Carbamazepine polymorphs: Theoretical and experimental vibrational spectroscopy studies*. Vibrational Spectroscopy, 2013. **65**: p. 12-23.
13. Grzesiak, A.L., et al., *Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003. **92**(11): p. 2260-2271.
14. Krahn, F.U. and J.B. Mielck, *RELATIONS BETWEEN SEVERAL POLYMORPHIC FORMS AND THE DIHYDRATE OF CARBAMAZEPINE*. Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1987. **62**(9): p. 247-254.
15. Liu, W., L. Dang, and H. Wei, *Thermal, phase transition, and thermal kinetics studies of carbamazepine*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2013. **111**(3): p. 1999-2004.

Bibliografia

16. Troebs, L., et al., *Crystallization Behavior of Carbamazepine*. Zeitschrift Fur Physikalische Chemie-International Journal of Research in Physical Chemistry & Chemical Physics, 2014. **228**(4-5): p. 493-501.
17. Kobayashi, Y., et al., *Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate*. International Journal of Pharmaceutics, 2000. **193**(2): p. 137-146.
18. Krahn, F.U. and J.B. Mielck, *EFFECT OF TYPE AND EXTENT OF CRYSTALLINE ORDER ON CHEMICAL AND PHYSICAL STABILITY OF CARBAMAZEPINE*. International Journal of Pharmaceutics, 1989. **53**(1): p. 25-34.
19. Kaplan, S.A., *Biopharmaceutical considerations in drug formation design and evaluation*. Drug Metabolism Review, 1972(1): p. 15-34.
20. Gosselin, P., et al., *Physicochemical evaluation of carbamazepine microparticles produced by the rapid expansion of supercritical solutions and by spray-drying*. Pharmaceutical Development and Technology, 2003. **8**(1): p. 11-20.
21. Elqidra, R., et al., *Effect of polymorphism on in vitro in vivo properties of carbamazepine conventional tablets*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2004. **14**(2): p. 147-153.
22. Kaneniwa, N., et al., *DISSOLUTION BEHAVIOR OF CARBAMAZEPINE POLYMORPHS*. Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1987. **107**(10): p. 808-813.
23. Kaneniwa, N., et al., *BIOAVAILABILITY AND DISSOLUTION TEST OF COMMERCIAL CARBAMAZEPINE TABLETS*. Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 1984. **104**(1): p. 83-90.
24. Lefebvre, C., et al., *FR((SPEED OF DISSOLUTION AND POLYMORPHISM OF CARBAMAZEPINE - A STUDY OF VARIOUS FORMS AND COMMERCIAL PREPARATIONS*. Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1987. **62**(12): p. 341-347.
25. Carino, S.R., D.C. Sperry, and M. Hawley, *Relative bioavailability estimation of carbamazepine crystal forms using an artificial stomach-duodenum model*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **95**(1): p. 116-125.
26. Kristensen, H.G. and T. Schaefer, *GRANULATION - A REVIEW OF PHARMACEUTICAL WET-GRANULATION*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1987. **13**(4-5): p. 803-872.
27. Geldart, D. and J. Baeyens, *THE DESIGN OF DISTRIBUTORS FOR GAS-FLUIDIZED BEDS*. Powder Technology, 1985. **42**(1): p. 67-78.
28. Teunou, E. and D. Poncelet, *Batch and continuous fluid bed coating - review and state of the art*. Journal of Food Engineering, 2002. **53**(4): p. 325-340.

Bibliografia

29. Iveson, S.M., et al., *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review*. Powder Technology, 2001. **117**(1-2): p. 3-39.
30. Kunii, D. and O. Levenspiel, *A GENERAL EQUATION FOR THE HEAT-TRANSFER COEFFICIENT AT WALL SURFACES OF GAS SOLID CONTACTORS*. Industrial & Engineering Chemistry Research, 1991. **30**(1): p. 136-141.
31. Kunii, D. and O. Levenspiel, *PHASE INTERCHANGE COEFFICIENTS IN BUBBLING FLUIDIZED-BEDS*. Journal of Chemical Engineering of Japan, 1991. **24**(1): p. 138-141.
32. Lin, A.Y., et al., *Study of the effects of curing and storage conditions on controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit (R) NE30D*. Pharmaceutical Development and Technology, 2003. **8**(3): p. 277-287.
33. Frohoff-Hulsmann, M.A., A. Schmitz, and B.C. Lippold, *Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets I. Drug release rates from coated pellets*. International Journal of Pharmaceutics, 1999. **177**(1): p. 69-82.