SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA

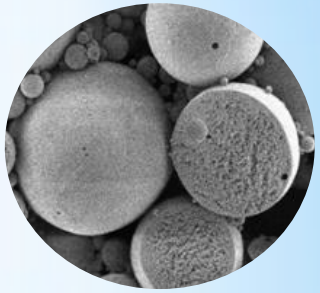
"ASPECTOS REGULATORIOS Y DE TOXICIDAD DE LOS NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACION DE MEDICAMENTOS"

JORNADA CIENTIFICA SEFIG MADRID 18 de NOVIEMBRE 2016

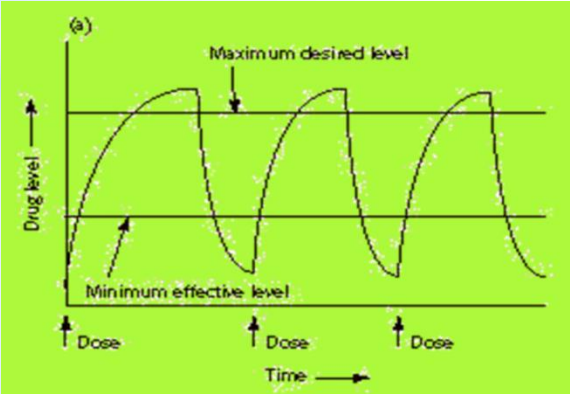
“ASPECTOS IMPORTANTES A TENER EN CUENTA EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO SISTEMA DE LIBERACION DE MEDICAMENTOS A BASE DE MICROPARTICULAS”

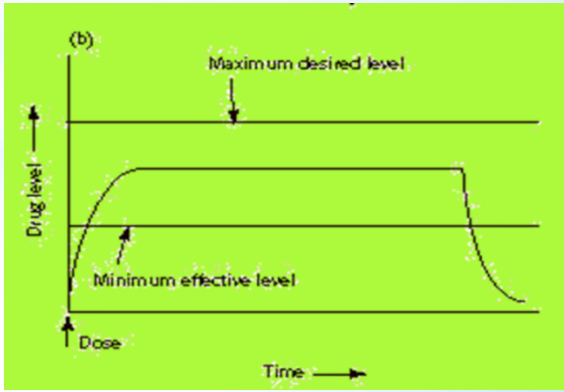
Miguel Angel Asín (Vocal de Industria SEFIG)

INTERES DE LA INDUSTRIA POR LOS NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACION DE MEDICAMENTOS



- **Prolonga la duración de acción del principio activo**
- **Reduce la frecuencia de dosificación**
- **Minimiza las fluctuaciones en los niveles plasmáticos**
- **Mejora el uso del principio activo**
- **Disminuye los efectos adversos**





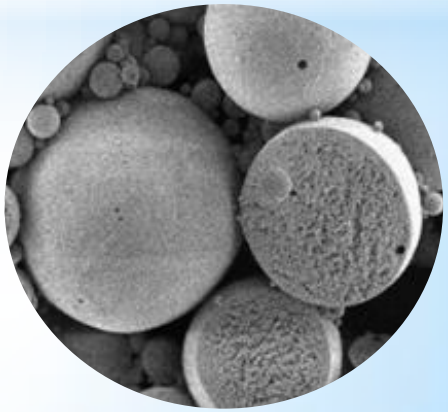
MAYOR ACEPTACION POR PARTE DEL PACIENTE

INTERES DE LA INDUSTRIA POR LOS NUEVOS SISTEMAS DE LIBERACION DE MEDICAMENTOS

- **Desarrollo de medicamentos de segunda generación, aumentando así la vida útil del mismo**

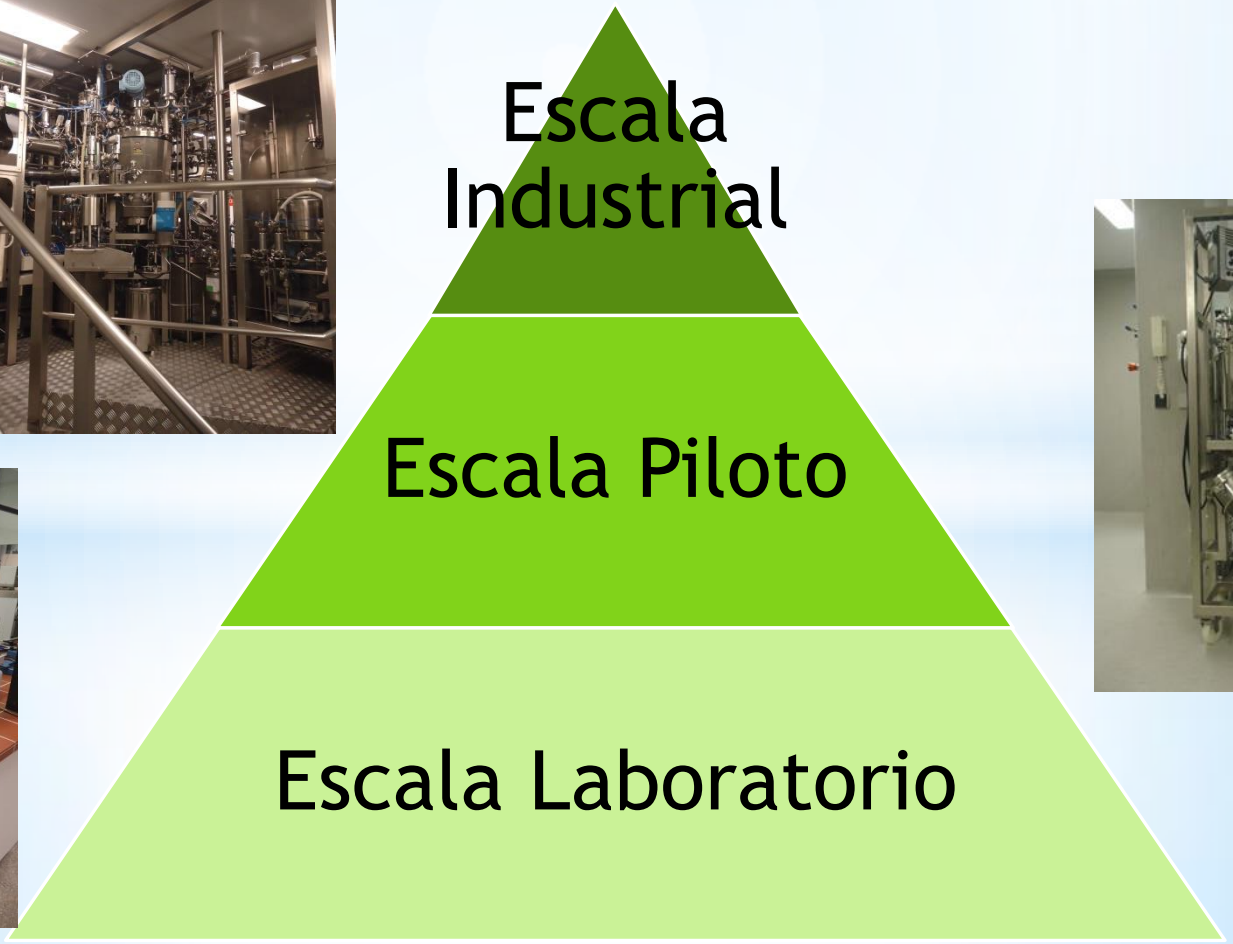
- **Desarrollo de medicamentos a partir de moléculas que no pueden desarrollarse bajo formas farmacéuticas clásicas**

- **Vehiculización del PA a órganos diana, incluso transportar el medicamento al interior de la célula**



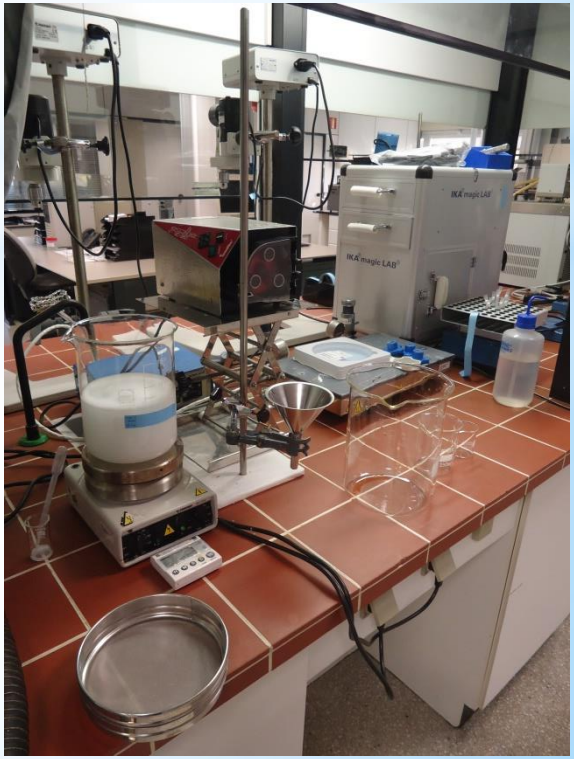
DESARROLLO

OBJETIVO: “COMERCIALIZACION DE UN MEDICAMENTO”



Escala Laboratorio:

- **Etapa de diseño**
  - La formulación y el proceso han de ser lo más simple posible
  - Siempre se ha de tener en cuenta las etapas posteriores
  - Los rendimientos suelen ser menores debido a que las pérdidas por manipulación son mayores
  - Los problemas se “magnifican” con la escala



- **Etapa de conocimiento de la Formulación y del Proceso**
  - Se han de controlar el máximo de parámetros

Escala Piloto:

- Etapa preindustrial (Equipos similares a los de Fabricación)
- Siempre se han de realizar ajustes tanto de formulación como de proceso
- Se controlan parámetros que en pequeño no es posible controlar
- Se detectan problemas que a escala de laboratorio no se aprecian "los problemas se magnifican con la escala"
- Se adecua el proceso a las GMP's
- Si el producto ha de ser estéril es en esta etapa en donde se ponen las condiciones a punto
- Se valida el proceso Piloto de fabricación
- Se fabrican los lotes clínicos

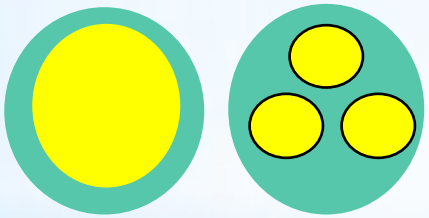
Escala Industrial:

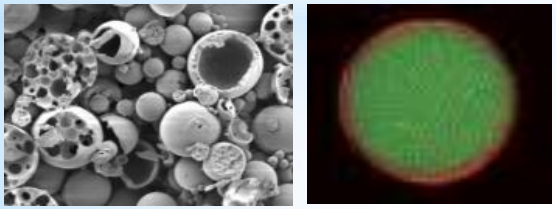
- **Etapa de adaptación del proceso de escala piloto a la escala industrial**
- **Validación del proceso**

DESARROLLO

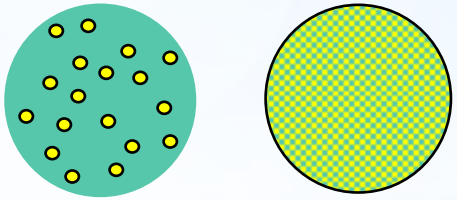
CLASIFICACION DE LAS MICROPARTÍCULAS (1 μm - 1000 μm)

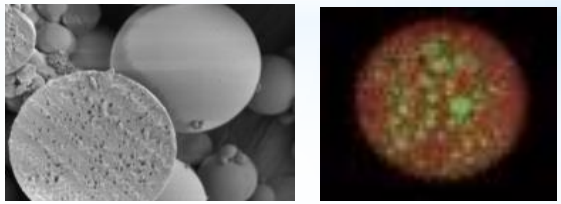
MICROCAPSULAS





MICROESFERAS

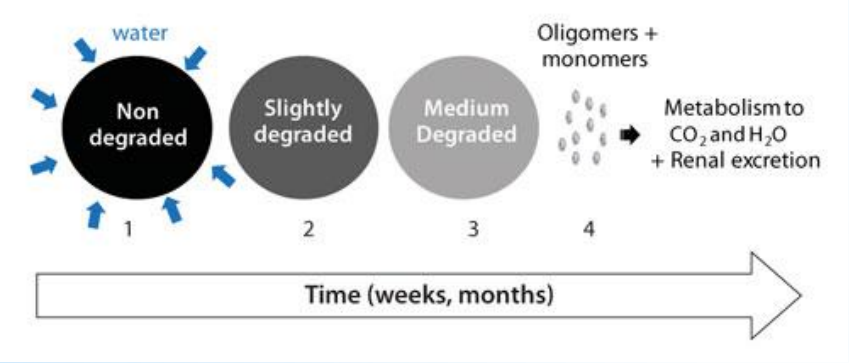


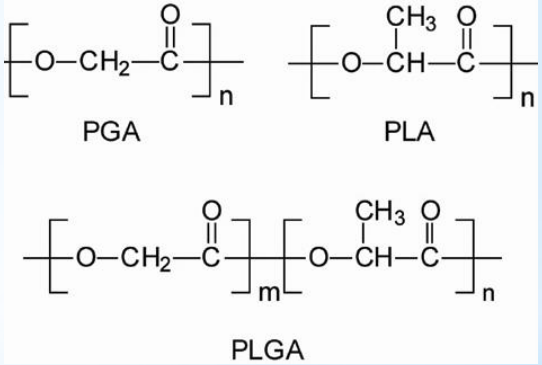


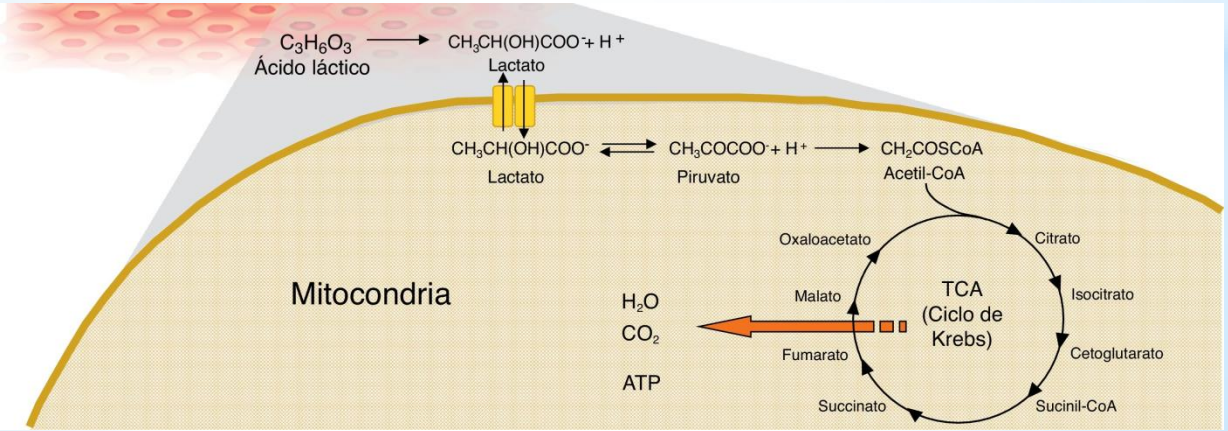
Polímero
Principio activo

DEGRADACION POLIMERICA - PLA / PLGA

- **Se trata de una degradación HIDROLITICA**
- **NO hay degradación ENZIMATICA**



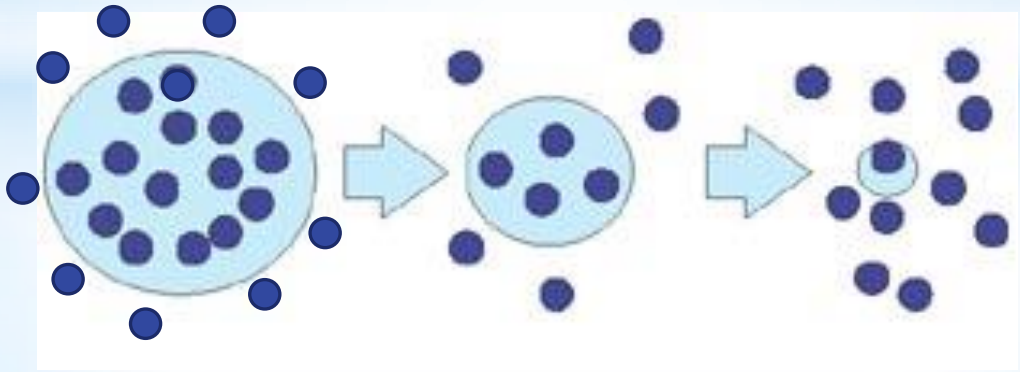




LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

ETAPAS DE LIBERACION:

- DIFUSIÓN
- DIFUSIÓN / DEGRADACION Polimérica
- DEGRADACION Polimérica



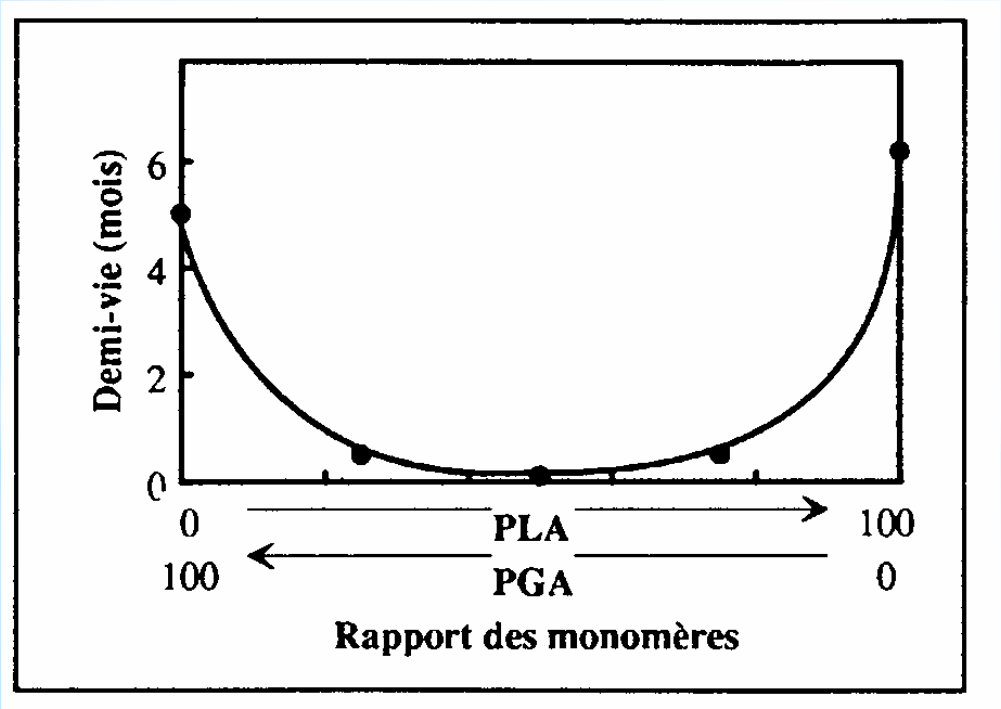
ASPECTOS A NIVEL DE MATERIAS PRIMAS

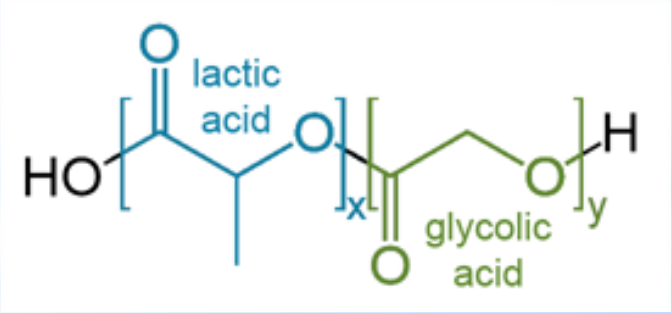
CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

- **Estructura química**
- **Peso Molecular**
- **Riqueza**
- **Solubilidad**

ASPECTOS A NIVEL DE MATERIAS PRIMAS

SELECCIÓN DEL POLÍMERO



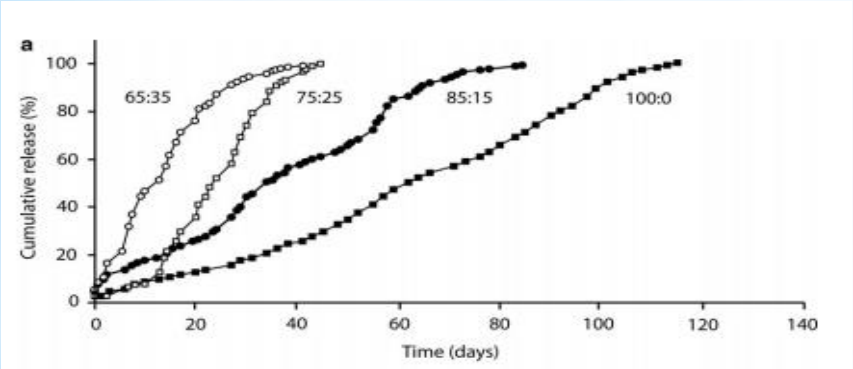


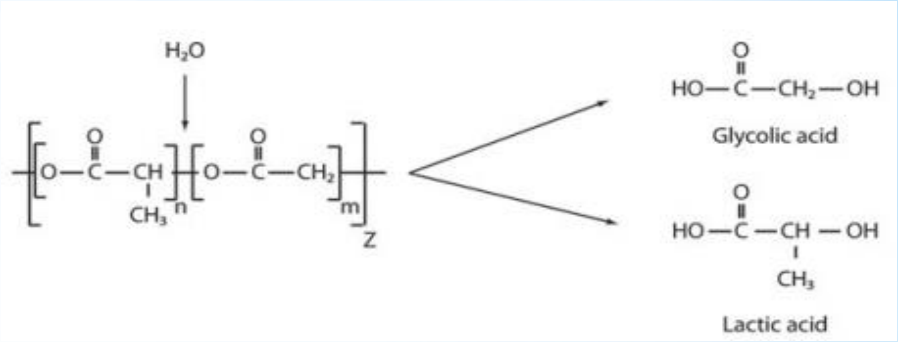
(LAS UNIONES L – G SE HIDROLIZAN MAS RAPIDAMENTE)

ASPECTOS A NIVEL DE MATERIAS PRIMAS

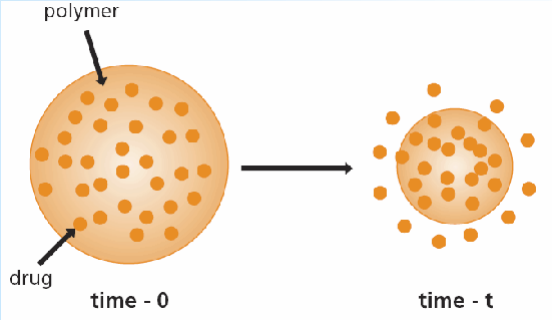
SELECCIÓN DEL POLÍMERO

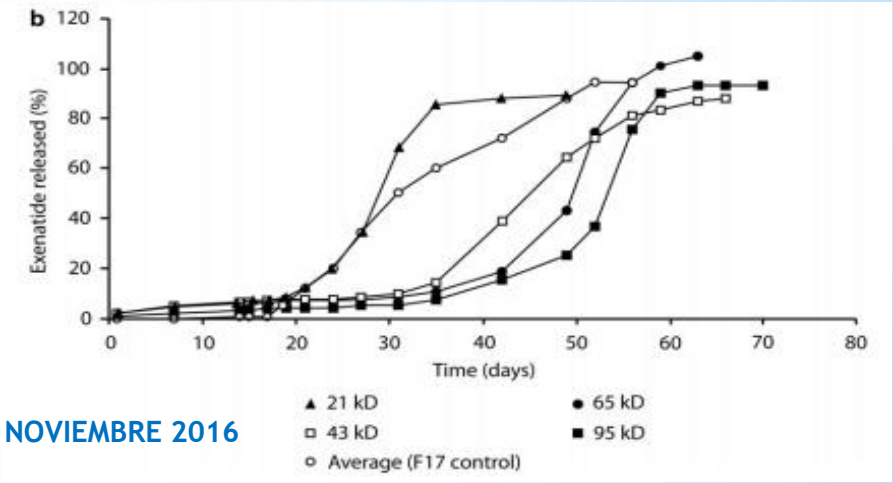
More lactide units → less hydrophilicity → Slower hydration → slower release and degradation





Higher Mw → less carboxylic end groups → Slower hydration → slower release and degradation





ASPECTOS A NIVEL DE MATERIAS PRIMAS

Caracterización del polímero

- Aspecto
- Identificación
- Composición (Lactide/Glycolide) (RMN 1H)
- Viscosidad Inherente
- Contenido en Agua (KF)
- Disolventes Residuales (CG)
- Monómeros Residuales (CG)
- Metales Pesados
- Restos de Catalizador
- Cenizas Sulfuricas
- Total microrganismos aerobicicos

- Peso molecular y polidispersión (GPC)
- Transición vítrea (Tg) (DSC)
- Secuenciación (RMN ^{13}C y solubilidad en acetona)
  - ✓ Random (L-G-G-L-G-L-L-G-L-G-L-G-G-L)
  - ✓ Blocky (L-L-L-L-L-L-L-G-G-G-G-G-G)
- Carácter ácido (potenciometría)
- Velocidad de hidratación (TG)

ASPECTOS A NIVEL DE FORMULACION

- **Carga Teórica de principio activo en las microesferas**
- **Concentración del principio activo en solución**
- **Concentración polimérica**

Dispersed Phase Composition	Polymer in DP, %	29.7
	Octreotide Acetate in DP, %	3.3
	Methylene chloride in DP, %	57.3
	Methanol in DP, %	5.7
	Glacial acetic acid in DP, %	4.0

ASPECTOS A NIVEL DE PROCESO

METODOS DE ESTERILIZACION

- ESTERILIZACION POR CALOR (Húmedo / Seco)
- No se puede utilizar
- FILTRACION ESTERILIZANTE (Filtro 0,22 μm)
- No se puede utilizar
- RADIACIÓN GAMMA (25 KGy's)

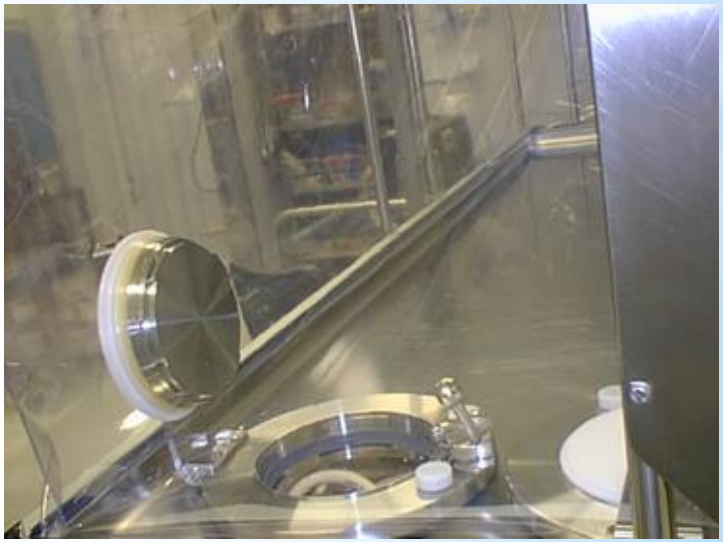
Sólo aplicable a cuando el principio activo no se degrade por efecto de la radiación.

FABRICAR SIGUIENDO UN PROCESO ASEPTICO

ASPECTOS A NIVEL DE PROCESO

Selección del proceso

- En función de las características del principio activo y de la carga final de éste en las microesferas
- Tamaño de partícula que se quiere conseguir
- Fabricar en condiciones asépticas
- Equipamiento Piloto e Industrial del que se dispone
- Tipos de DISOLVENTES A MANIPULAR
  (Si son permitidos o no para uso humano)
- Si se precisan de INSTALACIONES ATEX
- RESIDUOS que se van a generar

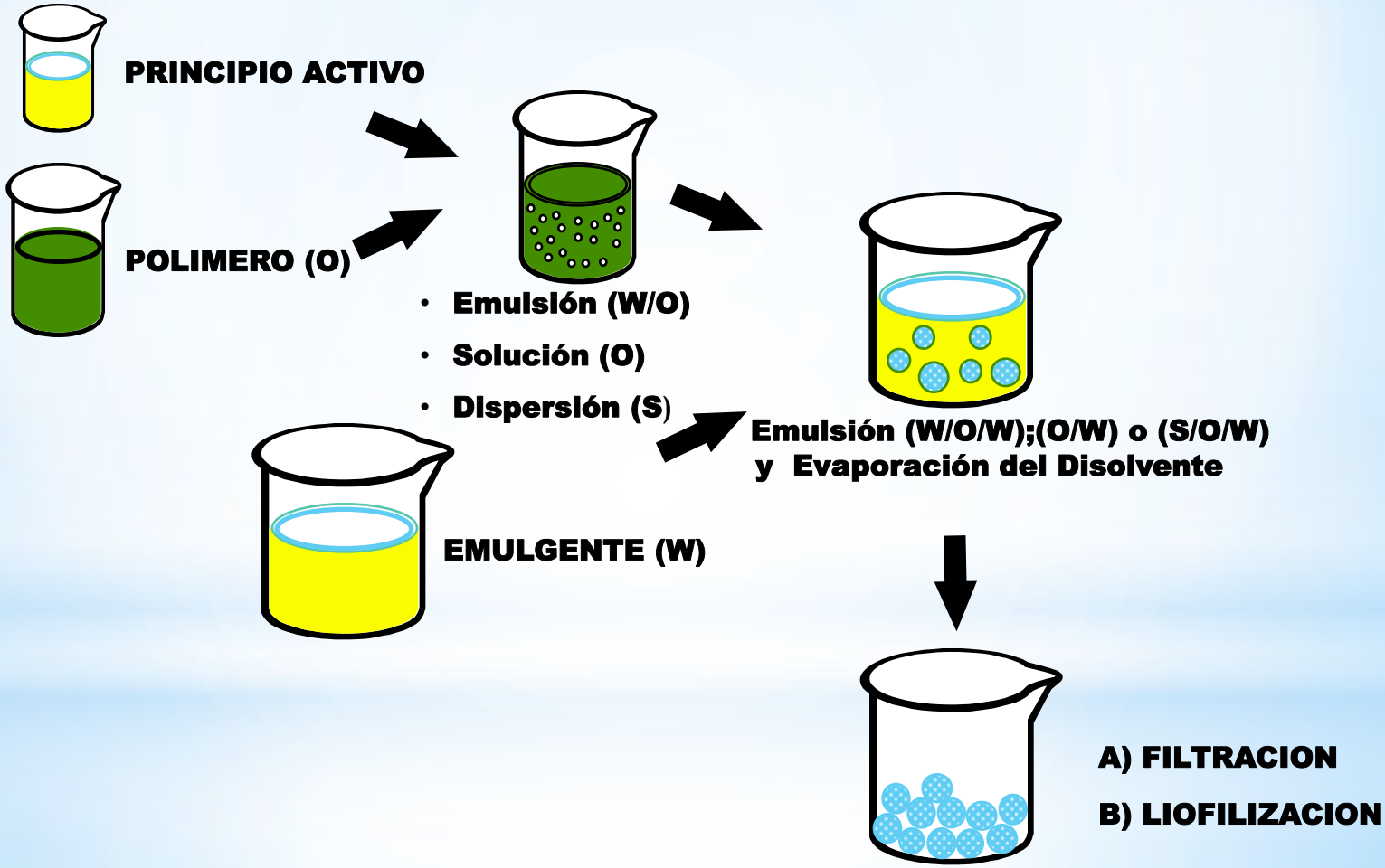


TECNICAS DE MICROENCAPSULACION

- Emulsión Múltiple y Evaporación / Extracción del Disolvente
- Emulsión Simple y Evaporación / Extracción del Disolvente
- Incompatibilidad de Polímeros / Separación de Fases
- Salting Out
- Spray Drying
- Coacervación Compleja
- Hot Melt Extrusion
- …….

TECNICAS DE MICROENCAPSULACION

TECNICA DE EMULSION MULTIPLE Y EVAPORACION DEL DISOLVENTE

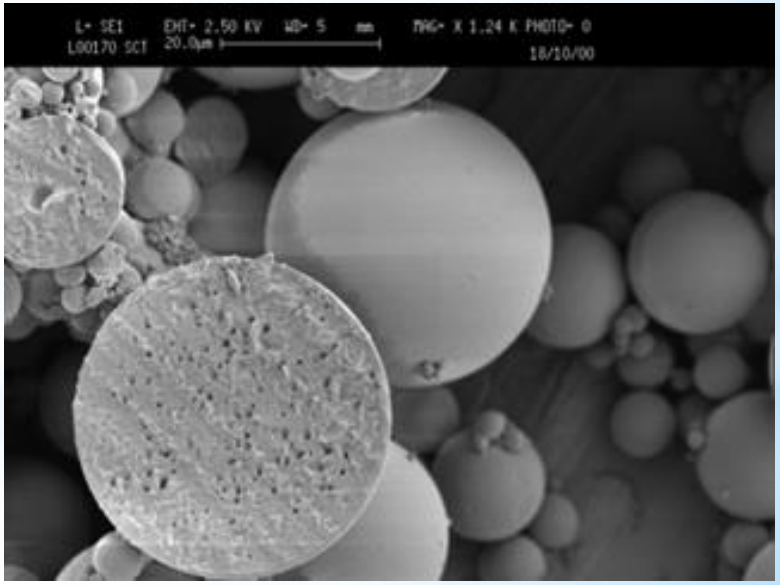


TECNICAS DE MICROENCAPSULACION

TECNICAS DE EMULSION Y EVAPORACION DEL DISOLVENTE

Pros

- Encapsulación tanto de principios activos hidrófilos como hidrófobos.
- Obtención de macropartículas con cargas hasta del 30%.
- La fase más voluminosa es acuosa (Se trabaja mayoritariamente en medio acuosa).

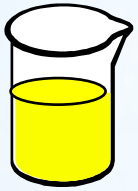


Contras

- Coste
- Complejidad del proceso (múltiples etapas)

ASPECTOS A NIVEL DE PROCESO

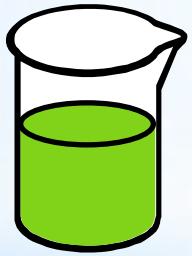
FASE W_1



SOLUCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO
- En medio acuoso - W1

- **Solución concentrada**
  - Mayor viscosidad de W1
  - Necesitará una mayor superficie de filtración
  - Mayor pérdida API durante el proceso
  - Tiempos de transferencia más largos

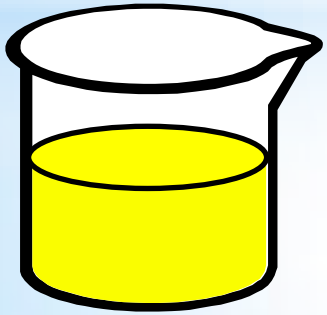
FASE O



SOLUCIÓN POLIMERÍCA - O

- **Solución concentrada**
  - Tamaño de partícula grande (tendencia)
  - Aumenta el riesgo de formarse agregados
  - Rendimientos de proceso más bajos
  - Necesitará una mayor superficie de filtración
  - Tiempos de transferencia más largos
- **Solución diluida**
  - Buen comportamiento de filtración
  - No siempre la concentración es suficiente para conseguir la carga necesaria en las microesferas

FASE W_2

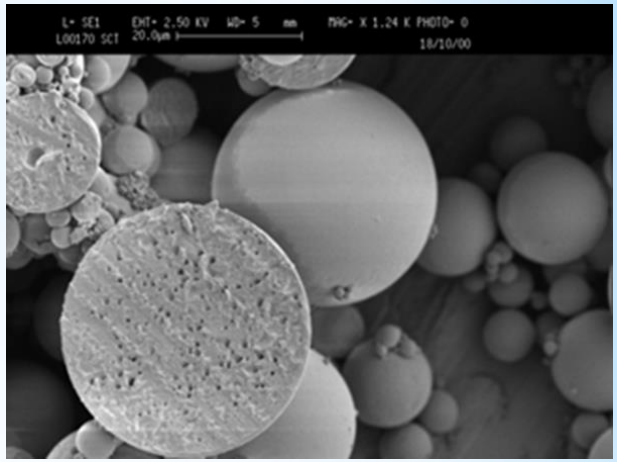


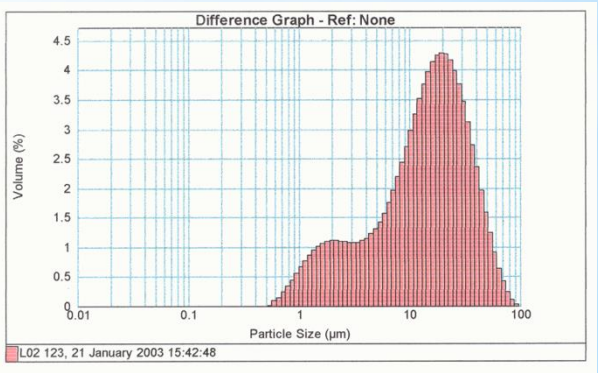
SOLUCIÓN ACUOSA DISPERSANTE - W2

- **Volúmenes altos**
  - Precisará de equipos de escalado y de producción de mayor capacidad
- **Aditivos**
  - Agentes osmóticos
  - Agentes viscosizantes
  - Tampones

ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

- Morfología → Microscopía
- Distribución de tamaño →Difracción Laser
- Superficie específica →BET
- Identificación y contenido en p.a. → HPLC
- Impurezas de degradación → HPLC
- Solventes residuales → GC
- Contenido en agua → Karl Fischer
- Liberación in vitro → Equipo disolución + HPLC
- Liberación in vivo (Remanentes y PK) → HPLC …
- Resuspensión y jeringabilidad
- Esterilidad → Test esterilidad Ph. Eur. 2.6.1.

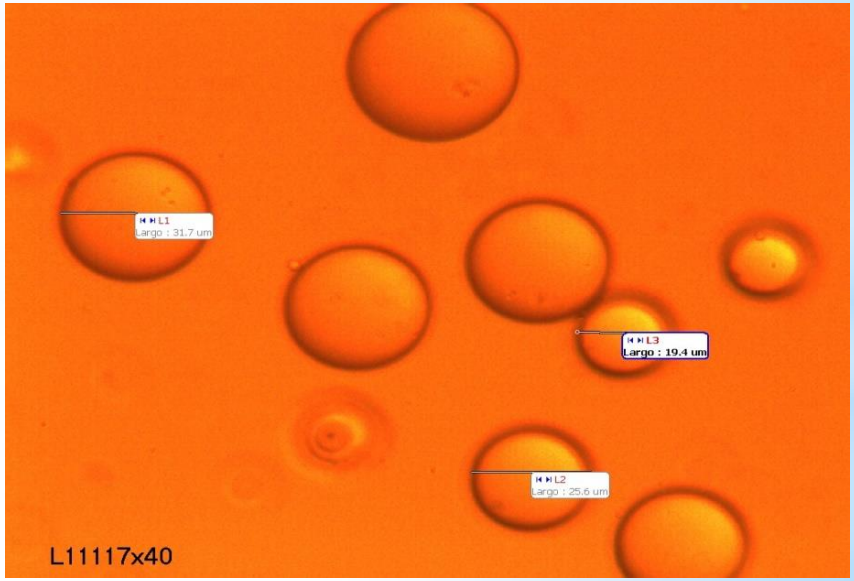




ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

MORFOLOGIA

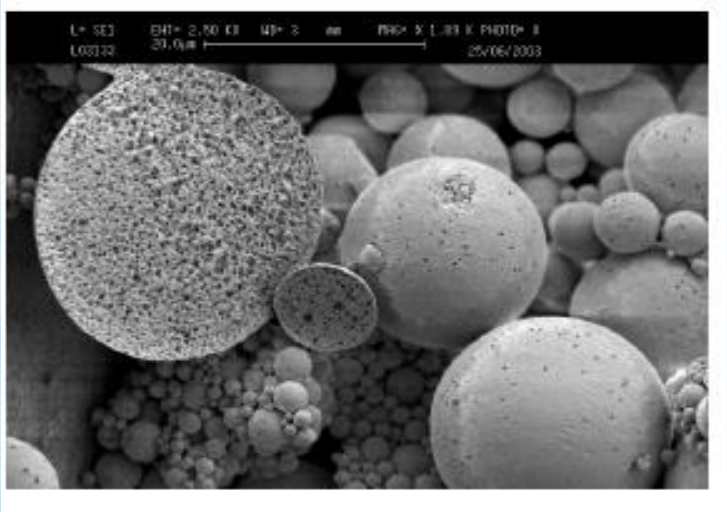
- MICROSCOPIA OPTICA

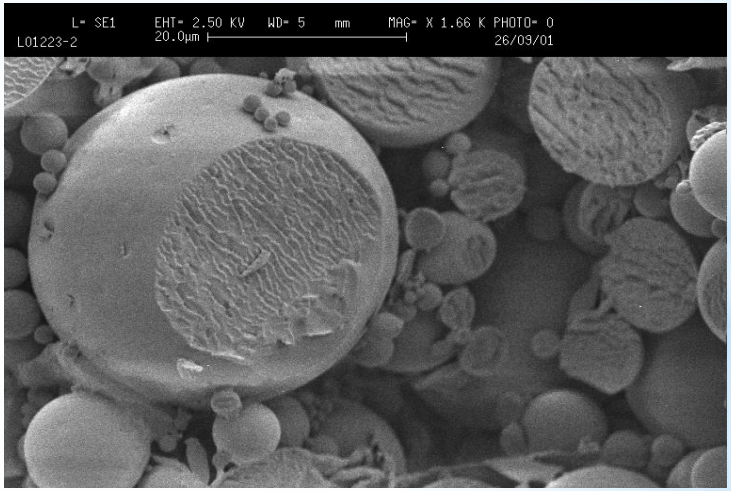


ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

MORFOLOGIA

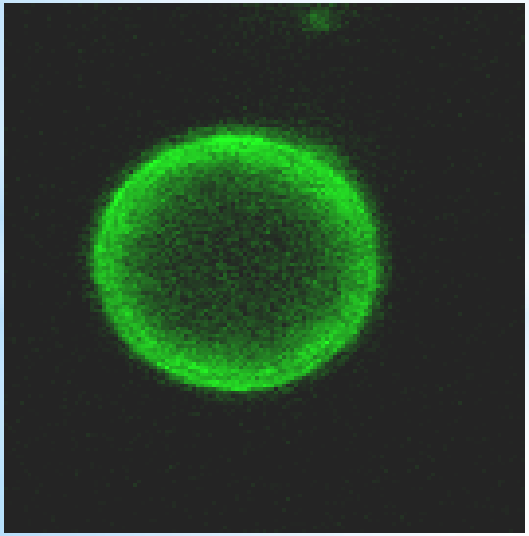
- MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (SEM)

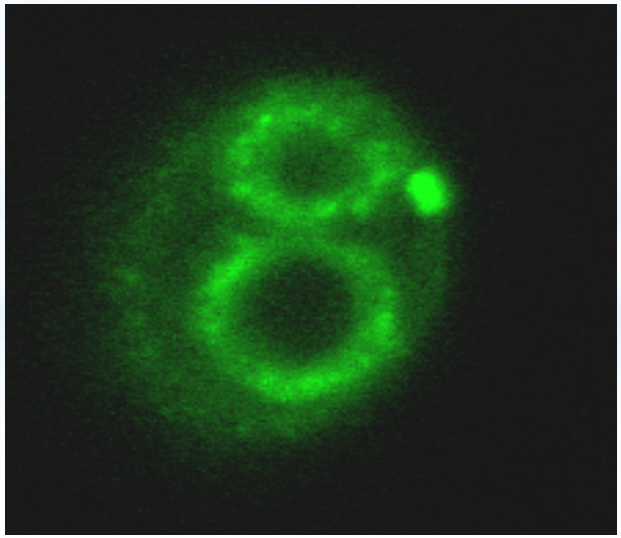


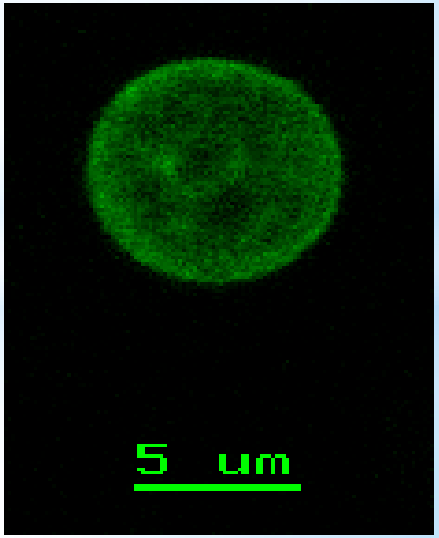


MORFOLOGIA

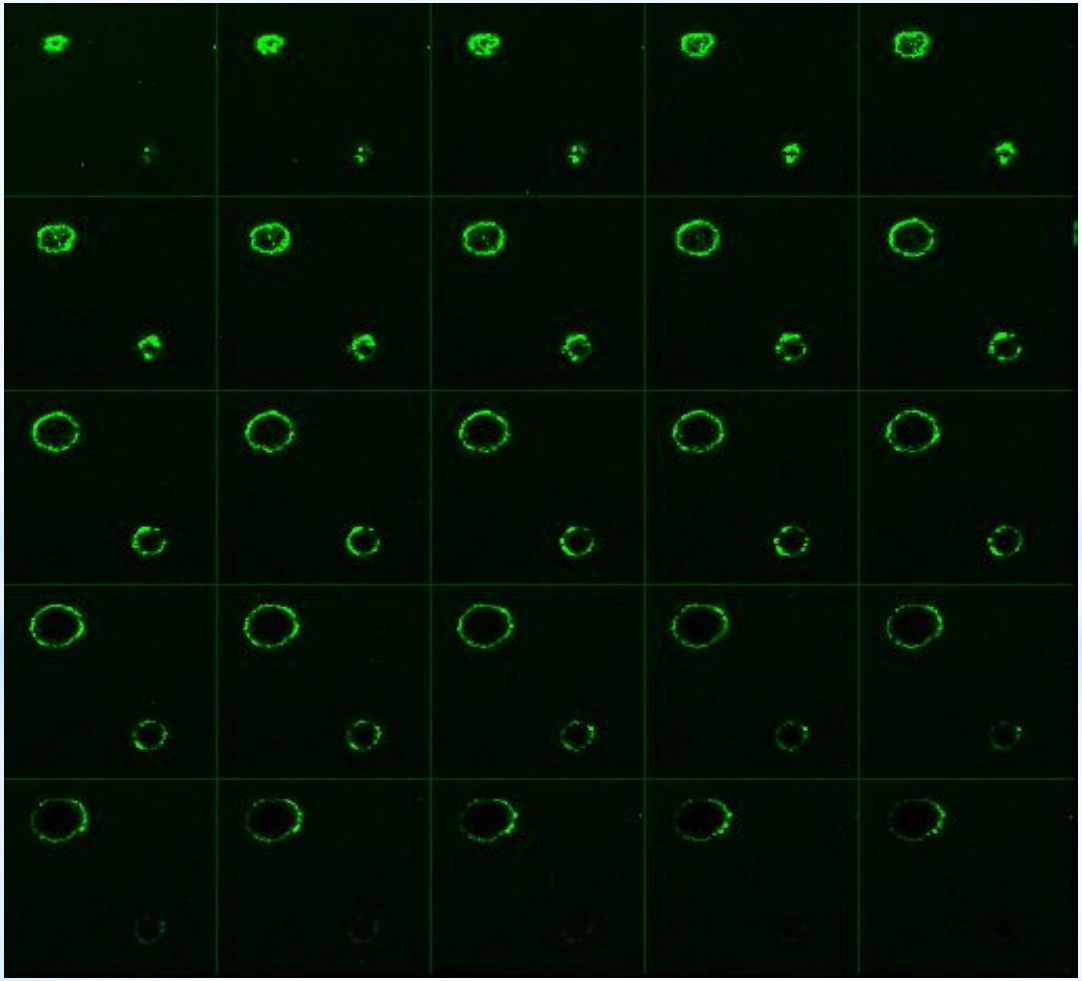
- MICROSCOPIA CONFOCAL







ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

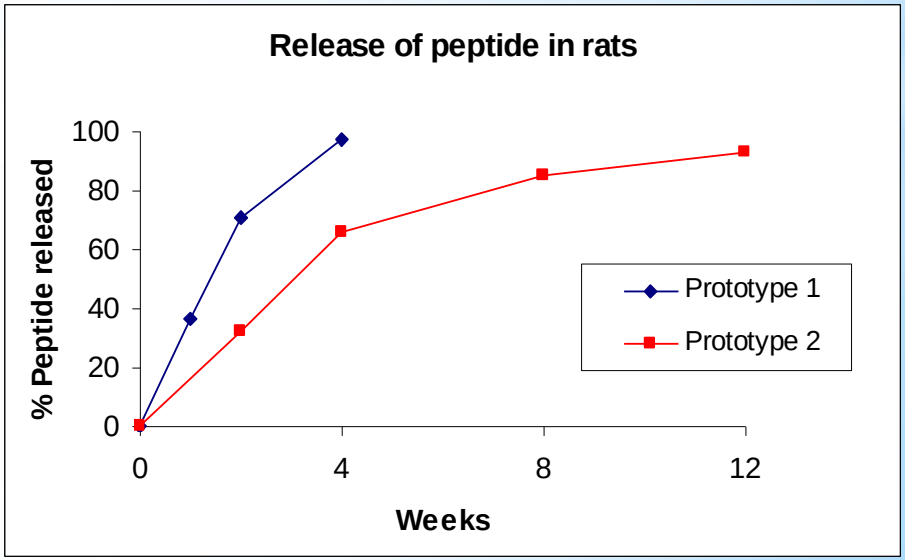


ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

- **IN VITRO A TIEMPO REAL → DESARROLLO FORMULACIÓN**
  - SCREENING DE FORMULACIONES → Selección de candidatos
  - LIBERACIÓN in vivo CANDIDATOS SELECCIONADOS → COMPARACIÓN RESULTADOS in vitro/in vivo
  - ADAPTACIÓN DEL MÉTODO in vitro (si procede) para ASEGURAR UN MÉTODO PREDICTIVO y DISCRIMINANTE
  - CONTROL DEL IMPACTO DE CAMBIOS DE LA FORMULACIÓN y DEL PROCESO EN LA LIBERACIÓN

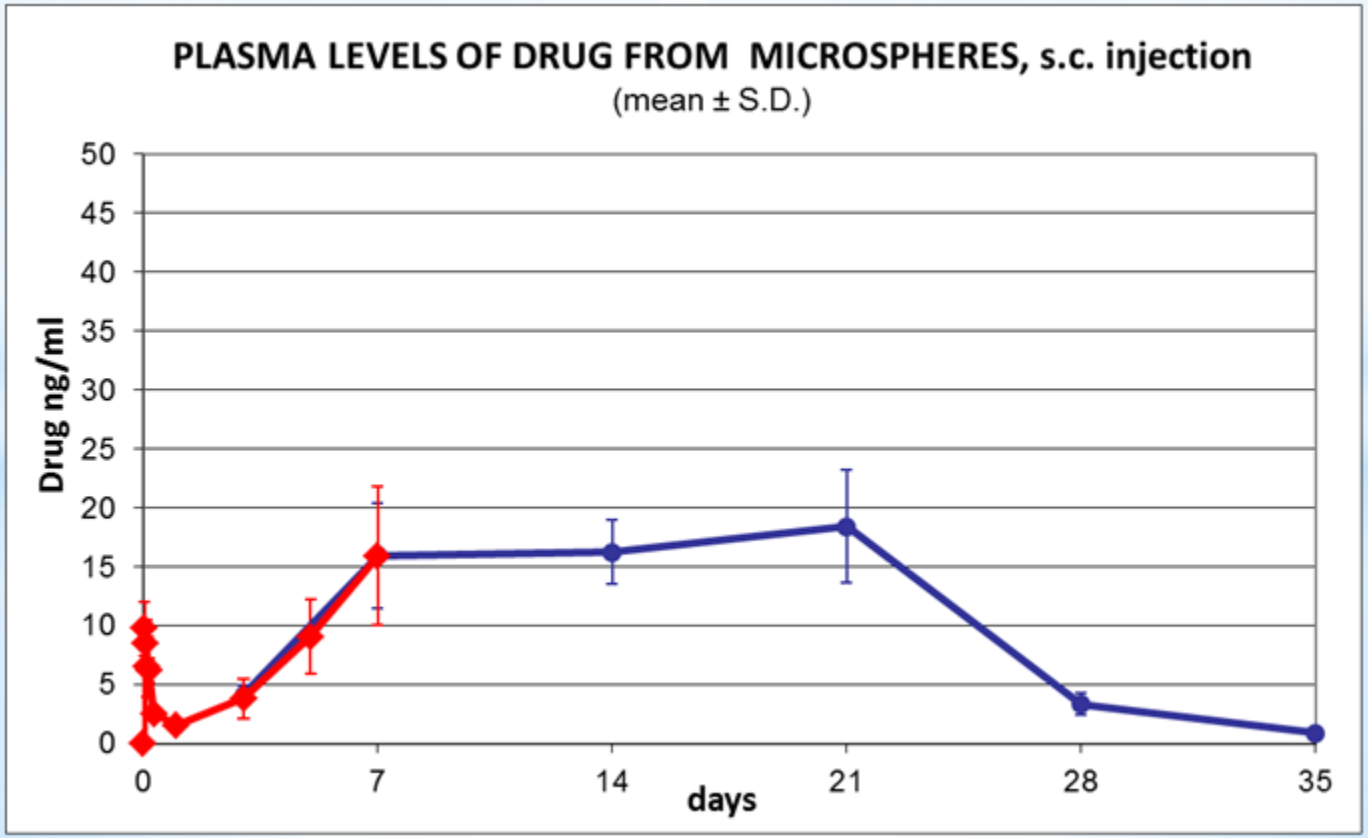
- **IN VITRO ACELERADO → CONTROL DE CALIDAD**
  - FIJACIÓN DE ESPECIFICACIONES
    → para liberación de lotes

CORRELACIÓN IN VITRO / IN VIVO



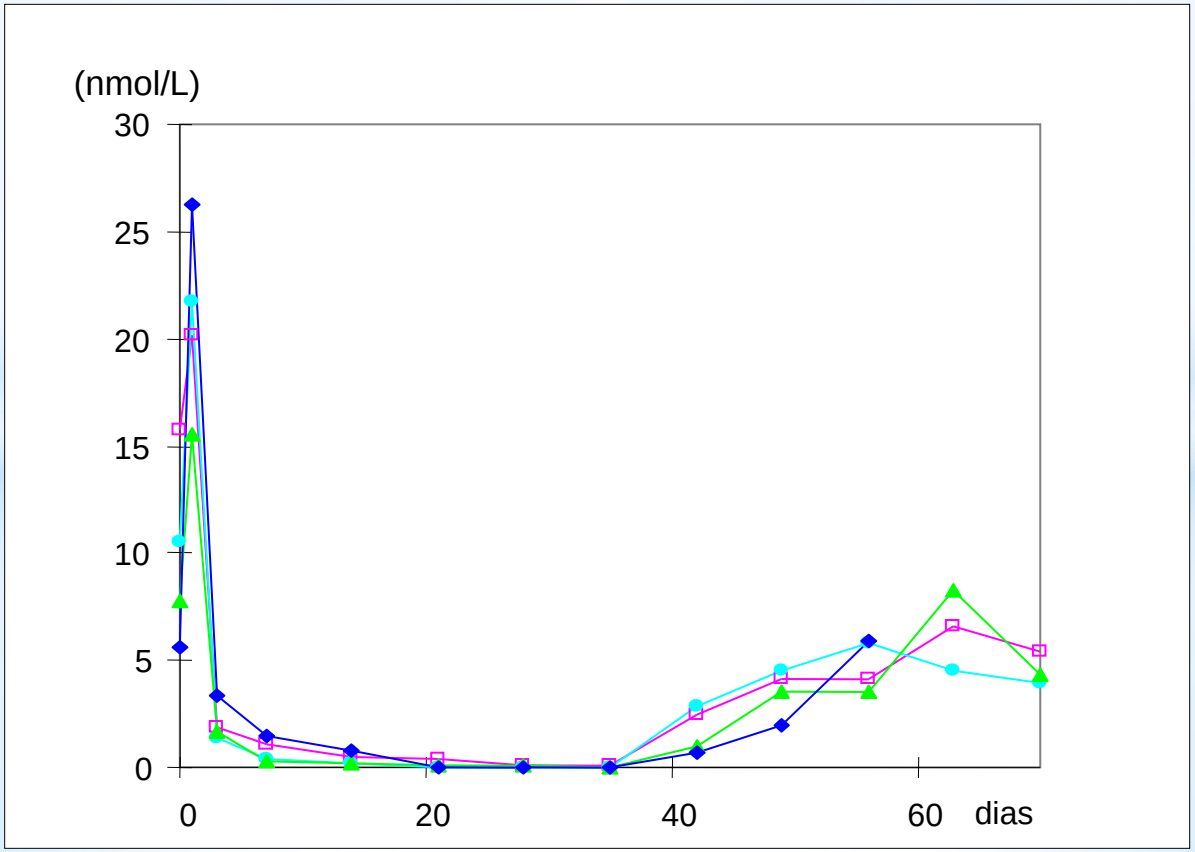
LIBERACION IN VIVO

FARMACOCINÉTICA



LIBERACION IN VIVO

FARMACODINAMIA



ASPECTOS A NIVEL DE CARACTERIZACION MICROPARTICULAS

- **PUNTOS A CONSIDERAR PARA ESTE TIPO DE FORMULACIONES**

  - DURACIÓN ESTUDIO (1M, 3M, 6M)
    - Tiempos desarrollo formas CR > formas convencionales
    - Estabilidad principio activo, sensibilidad método HPLC

  - SISTEMAS COMPLEJOS
    - Perfil de liberación resultante de la combinación de diferentes factores (tamaño partícula, forma, porosidad, estructura interna, eficacia encapsulación…)

  - SISTEMAS NO CONVENCIONALES/ FALTA DE NORMATIVAS

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN