



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Dalla conoscenza
alla digitalizzazione
per la competitività
dell'industria
della salute



Palacongressi • Ingresso A
Via della Fiera, 23 • Rimini (Italia)

RIASSUNTI
DELLE RELAZIONI
E DEI POSTER

COMITATO SCIENTIFICO

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Alberto Bartolini** - AFI - CIT
- **Maurizio Battistini** - AFI - EIPG
- **Massimo Beccaria** - AFI - Advice Pharma Group
- **Paolo Caliceti** - AFI - Università degli Studi di Padova
- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia
- **Matteo Cerea** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Lorenzo Cottini** - AFI - Evidenze Health
- **Roberto de Luca** - AFI
- **Pierfelice Ferrari** - AFI
- **Andrea Gazzaniga** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Piero Iamartino** - AFI - EIPG
- **Ilaria Maruti** - AFI - Astrazeneca
- **Paola Minghetti** - Vicepresidente AFI - Università degli Studi di Milano
- **Alessandra Molin Zan** - AFI - Zentiva Italia
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Andrea Oliva** - AFI - Viatrix
- **Laura Patrucco** - AFI - PRINEOS
- **Massimo Pedrani** - AFI - Mogon Pharmaceuticals
- **Lino Pontello** - AFI
- **Anna Ponzianelli** - AFI - Moderna
- **Mauro Rainoni** - AFI - Cooper Consumer Health
- **Floriana Raso** - AFI
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI
- **Stefano Salmaso** - CRS - Università degli Studi di Padova
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO ORGANIZZATORE

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Emiliano Celli** - New Aurameeting

COMITATO TESI DI LAUREA**Coordinatore:**

- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia

Membri:

- **Marco Adami** - AFI
- **Nicola Realdon** - AFI - Università degli Studi di Verona
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO POSTER**Coordinatore:**

- **Giovanni Boccardi** - AFI

Membri:

- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Antonio Danese** - Comunicazione e stampa AFI - DV Informatica
- **Monica Gunetti** - AFI - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

- **Alessandra Artesi** - AFI
- **Aldo Bernuzzi** - New Aurameeting
- **Mariangela Del Vecchio** - AFI
- **Bianca Mazzucco** - New Aurameeting
- **Cindy Paganoni** - New Aurameeting
- **Elena Pelosi** - New Aurameeting
- **Greta Zani** - New Aurameeting

31. INTERAZIONI TERMICHE TRA FLACONI DURANTE IL CONGELAMENTO: IMPLICAZIONI SULLA MORFOLOGIA DEI PRODOTTI LIOFILIZZATI

Vincenzo Massotti, Fiora Artusio, Antonello A. Barresi, Roberto Pisano

Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia, Politecnico di Torino

La liofilizzazione dei biofarmaci è un'operazione fondamentale per garantirne la stabilità e aumentarne la shelf-life. La soluzione contenente il principio attivo è generalmente liofilizzata in flaconi posizionati su un ripiano a temperatura controllata. Durante il congelamento, la temperatura viene ridotta gradualmente fino alla completa solidificazione del prodotto. Il congelamento è innescato da un fenomeno stocastico chiamato nucleazione, che consiste nella formazione dei primi nuclei di ghiaccio stabili. Questi nuclei danno origine ai cristalli di ghiaccio, che crescono fino a congelare l'intera soluzione. La morfologia dei cristalli di ghiaccio, e di conseguenza quella del prodotto essiccato, è fortemente influenzata dalla storia termica del prodotto durante il congelamento. In particolare, a temperature di nucleazione più basse, e/o a velocità di congelamento elevate, si osservano cristalli di piccole dimensioni. Viceversa, alte temperature di nucleazione e/o basse velocità di congelamento favoriscono la formazione di cristalli di dimensioni maggiori.

A causa della stocasticità della nucleazione e dell'interazione termica tra flaconi adiacenti, ogni flacone è caratterizzato da una storia termica differente. Di conseguenza, anche all'interno dello stesso lotto, la morfologia del prodotto essiccato non è uniforme. Per approfondire gli effetti delle interazioni sul profilo termico di ciascun flacone, sono stati effettuati cicli di liofilizzazione in condizioni di carico differenti: una configurazione interagente, in cui le interazioni tra i flaconi sono favorite da un elevato impaccamento, e una non-interagente, in cui i flaconi sono distanziati per eliminare le interazioni. I tempi di nucleazione registrati da due videocamere e i coefficienti di scambio relativi ai vari meccanismi di trasporto di calore sono stati utilizzati come input in un modello matematico. Questo ha permesso di valutare l'evoluzione delle storie termiche, la morfologia del prodotto e i tempi di essiccamento di un intero lotto di flaconi, riducendo il numero di esperimenti necessari e ottimizzando i tempi di sviluppo del processo.

La presenza di interazioni tra flaconi influenza significativamente la distribuzione dei tempi di nucleazione. Nella configurazione non interagente, la distribuzione è monomodale, indicando che la nucleazione avviene in tempi comparabili in tutti i flaconi. Al contrario, in presenza di interazioni, la distribuzione assume un andamento bimodale, suggerendo che la nucleazione dei flaconi associati al primo picco ritarda l'innescare della nucleazione nei flaconi corrispondenti al secondo picco. Questo fenomeno influenza la distribuzione delle temperature di nucleazione, che risulta più ampia e centrata su valori inferiori. A causa del contributo termico aggiuntivo introdotto dalle interazioni, il congelamento nella configurazione interagente avviene a velocità più elevate, e con una maggiore variabilità dovuta alla perturbazione generata dalle interazioni stesse. Le differenze nell'andamento di queste variabili si riflettono direttamente sulla distribuzione dei pori nel prodotto essiccato, determinando strutture con caratteristiche morfologiche differenti. Nel caso non-interagente, il congelamento avviene in condizioni che favoriscono la formazione di pori di dimensioni maggiori, caratterizzati da un'elevata uniformità. Nel caso interagente, invece, il diametro medio dei pori risulta inferiore e maggiormente variabile nel lotto. La morfologia del prodotto influisce direttamente sulla durata dell'essiccamento primario: pori più piccoli e irregolari, come nel caso interagente, comportano tempi di essiccamento più lunghi.

Il modello descrive adeguatamente la dinamica del congelamento, mostrando un buon accordo con i dati sperimentali. I risultati evidenziano l'importanza di considerare le interazioni tra flaconi nella progettazione e ottimizzazione del processo di liofilizzazione, al fine di garantire la qualità e l'omogeneità del prodotto finale.