

Preparazioni di composti idrosolubili mediante la formazione di sali

BRADLEY D. ANDERSON E KARL P. FLORA

Nell'Universo non vi è altro che ordine e bene dai quali la Natura ha campato ogni cosa.
Omo Tachernus (1671)

I. I sali idrosolubili negli studi preliminari per la valutazione di un farmaco	739
II. Proprietà dei sali registrati di principi attivi e natura dei conservanti utilizzati	740
III. Determinazione della solubilità di sali in acqua	740
A. Relazioni pH-solubilità di acidi deboli, basi deboli e loro sali	740
B. Errori nella determinazione della solubilità di sali	744
IV. Correlazioni tra struttura del conservante e solubilità del sale	746
A. pK_a del conservante	746
B. Calcoli correlativi predittivi - applicazione alla solubilità di sali in acqua	748
V. Criteri per la scelta del sale ottimale	751
A. Igroscopicità e integrità della struttura cristallina in differenti condizioni di conservazione	751
B. Stabilità chimica dei sali	751
Bibliografia	752

I SALI IDROSOLUBILI NEGLI STUDI PRELIMINARI PER LA VALUTAZIONE DI UN FARMACO

In passato, è stata dedicata scarsa attenzione alla selezione della forma ottimale (p.es. farmaco non modificato, profarmaco o sale) di un composto, nei primi stadi relativi ai processi di scoperta e di sviluppo di un nuovo farmaco o nella messa a punto del suo processo produttivo. Il composto sottoposto a saggi farmacologici, *in vitro* e *in vivo*, era spesso il prodotto che, per il chimico di sintesi, era il più semplice da preparare ed isolare in forma cristallina. Nei processi di sviluppo tradizionali, gli esperti di formulazione e di metabolismo erano coinvolti soltanto dopo che era stato individuato il "lead". Come essi stessi potrebbero confermare, questo loro

ardivo coinvolgimento comportava che, di frequente, il lead individuato non presentava caratteristiche chimico-fisiche ottimali come elevata solubilità in acqua, biodisponibilità per via orale, bassa igroscopicità, stabilità e facilità di formulazione. Quando ciò accade, vi è una considerevole riluttanza nel ritardare il processo di sviluppo del farmaco per partire con un programma di screening su un suo sale o su un profarmaco, in quanto ciò presuppone la ripetizione di tutte le prove sull'attività biologica, tossicità, preformulazione e formulazione già compiute. Pertanto, il gruppo coinvolto nello sviluppo deve affrontare queste problematiche con "approcci di formulazione", che possono comportare ritardi nello sviluppo del farmaco, sensibili aumenti di costi di produzione e una certa perdita di competitività sul mercato.

Mentre è ormai ampiamente riconosciuta l'importanza di valutare quale possa essere il miglior agente salificante per un dato farmaco prima di stabilirne la formulazione farmaceutica,^{1,3} le procedure per eseguire una rapida selezione del sale ottimale o di altro eventuale derivato di una nuova molecola candidata a divenire un farmaco, sono oggetto di crescente interesse.^{2,3} Argomento principale di questo capitolo è l'esame delle varie problematiche per la selezione e valutazione dei sali idrosolubili di potenziali farmaci. Il derivato idrosolubile di una molecola candidata a divenire farmaco è sicuramente il composto preferito per una serie di ragioni. Nella valutazione preclinica della tossicità e biodisponibilità di un farmaco, la formulazione per via parenterale, spesso contenente un'alta concentrazione di principio attivo, è preferibile in quanto consente una valutazione attendibile della tossicità massima, e di conseguenza un utile profilo farmacocinetico di riferimento per le prove di biodisponibilità. I sali idrosolubili possono costituire la scelta più conveniente anche per i potenziali farmaci non destinati alla somministrazione orale, in quanto la biodisponibilità può essere regolata dalla velocità di dissoluzione del farmaco, che a sua volta dipende dall'idrosolubilità della molecola. Quanto affermato non significa che il sale più idrosolubile sarà sicuramente il derivato selezionato, in quanto ci sono molti altri criteri, oggetto di discussione in questo capitolo, che vanno considerati prima di definire la formulazione migliore di un nuovo farmaco.

II. PROPRIETÀ DEI SALI REGISTRATI DI PRINCIPI ATTIVI E NATURA DEI CONTROIONI UTILIZZATI

La Tabella 34.1 elenca anioni e cationi utilizzati per formare sali di farmaci in commercio ed approvati dalla U.S. Food and Drug Administration al 31 Gennaio 1994, in base a criteri di sicurezza ed efficacia.⁴ Prima del 1988 i farmaci erano approvati sulla base della sola sicurezza: tali farmaci non sono inclusi nella tabella. L'elenco comprende anche alcuni farmaci (<1%) che sono stati ritirati dal commercio per richiesta dell'azienda produttrice. Per le finalità dell'elenco riportato in Tabella, sono stati inclusi soltanto sali di principi attivi organici. Sali inorganici (contenenti, ad esempio, alluminio, ammonio, magnesio, litio, carbonato, ecc.), sali di componenti inattivi (ad es. edetato, benzoato, ecc.) e ammino acidi o altri agenti nutrizionali che pure sono utilizzabili come agenti salificanti (arginina, lisina, glutammato, ecc.) non sono compresi nella Tabella 34.1 mentre sono compresi i sali di principi attivi organici, contenenti quest'ultimi agenti come controioni, purché siano stati approvati.

III. DETERMINAZIONE DELLA SOLUBILITÀ DI SALI IN ACQUA

A. Relazione pH-solubilità di acidi deboli, basi deboli e loro sali

La corretta interpretazione del valore della solubilità apparente di un determinato sale richiede un approccio quantitativo (matematico) dell'equilibrio ionico che governa le variazioni di solubilità in funzione del pH, sia della forma neutra del farmaco che dei suoi sali. Per chiarire

34 Preparazioni di composti idrosolubili mediante la formazione di sali

741

Tabella 34.1 Sali approvati dall'FDA presenti in farmaci prescrittibili in USA.

	% sul totale*	ANIONI	% sul totale*
Acetato	2.7	Lactobionato	<1
Adipato	<1	Malato	3.1
Asilato ^b	<1	Mesitato	2.0
Besilato ^b	<1	Metilbromuro	<1
Bromuro	2.9	Metilsolfato	<1
Camsilato ^c	<1	Napsilato	<1
Cloruro	2.3	Nitrato	1.6
Citrato	1.8	Oleato	<1
Edilato ^d	<1	Pantoato ^e	<1
Estolato ^f	<1	Fosfato	2.0
Finurato	<1	Poliolatturonato	<1
Glucelato ^g	<1	Seurato	<1
Glucuronato	<1	Succinato	<1
Ippurato	<1	Solfato	6.8
Idrato ^h	<1	Solfosalicilato	<1
Bromidato	<1	Tannato	<1
Cloridrato	38.2	Tartrato	2.7
Ioduro	<1	Tereftalato	<1
Isonato ^h	<1	Tosilato ⁱ	<1
Laurato	<1	Trifluorato	<1
		CATIONI	
Benzatina ^j	<1	Potassio	1.2
Calcio	1.4	Procaina	<1
Dihidrina ^k	<1	Sodio	17.8
Megumina ^l	1.4	Trimetamina ^m	<1
Olamina ⁿ	<1	Zinco	<1

* La percentuale sul totale è basata sull'insieme di anioni e cationi di principi attivi approvati per efficacia ed assenza di effetti collaterali al momento della pubblicazione citata, 1994.

^b Benzoinato; acido (+)-7-dimetil-2-ossilico-2,2,1-epipropil-1-metansolfonato; ^c 1,2-eter-diisolfonato;

^d Idroclorato; ^e glicocetato; ^f glicocetato; ^g glicocetato; ^h 2-idrossietilacetato; ⁱ metansolfonato;

^j Idroclorato; ^k 4,4'-metilenebis[3-idrossi-2-naftalenecarbossilato]; ^l 4-idrossi-2-naftalenecarbossilato; ^m N,N-bis (fenilmetil)-1,2-etidiammina;

ⁿ 2,2'-iminobis (etanolo); ^o 1-deossil-1-(metilammino)-D-glicidolo; ^p 2-amminoetanolo;

^q 2-amino-2-(diisossil)-1,3-propandiololo

ciò, si considerino due composti che presentino un tipico andamento della curva della solubilità in funzione del pH: un acido carbossilico debole il flurbiprofene (I),⁵ e come base debole un'ammina, il dexadrola⁶ (II)⁶ (Fig. 34.1). Il profilo della curva solubilità-pH del flurbiprofene, per successive aggiunte di NaOH, è riportato in Fig. 34.2 (curva superiore) e quello del dexadrola, variando il pH con HCl, è mostrata in Fig. 34.3. Le relazioni matematiche che descrivono tali andamenti sono riportate di seguito.

Vi sono due zone principali nel grafico solubilità-pH riportato in Fig. 34.2 definite dalla natura della fase solida in equilibrio con il farmaco in soluzione, di cui si parlerà separatamente. Come mostrato nella Fig. 34.2 a valori di pH <7.3 la fase solida è costituita dall'acido libero (forma neutra, HA). Finché la fase solida è costituita dall'acido libero, la concentrazione [HA]

⁵ per dexadrola si deve intendere il cloridrato dell'isomero destrorotatorio del diossidolo racemico. Per tale stereoisomero è riportata un'attività stimolante centrale ed analgesica. Il cloridrato dell'isomero levorotatorio, denominato levodrola, presenta invece attività muscolare rilassante ed anestetico locale. (n.d.l.)

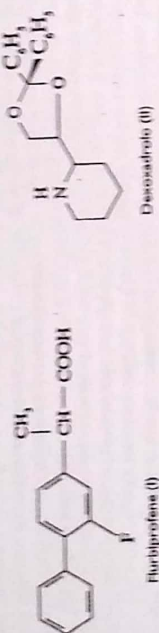


Fig. 34.1 Struttura del flurbiprofene (I) e del desossadrololo (II).

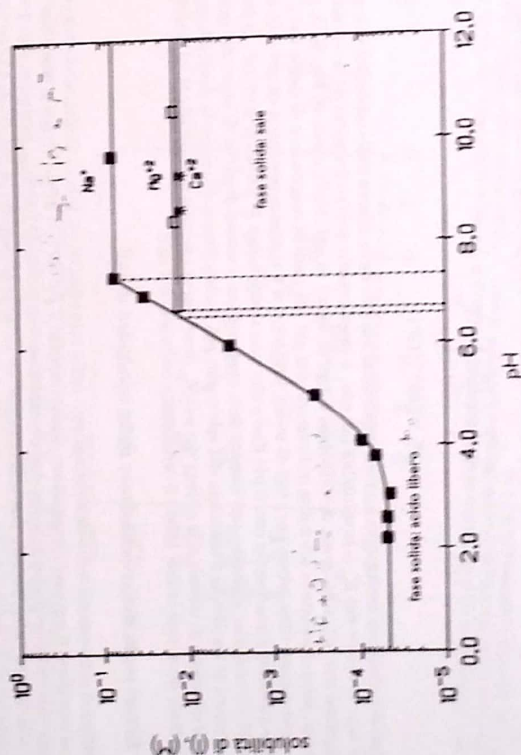


Fig. 34.2 Solubilità del flurbiprofene come acido libero e sale di sodio, di magnesio e calcio in funzione del pH. Le curve rappresentano valori di solubilità teorici.

dell'acido in soluzione, in equilibrio con la fase solida assume un valore costante, indicato come solubilità intrinseca S_0 . La solubilità totale S in queste condizioni sarà:

$$S = [HA] + [A^-] = S_0 \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad (1)$$

dove la concentrazione dell'anione $[A^-]$ è calcolabile dall'espressione dell'equilibrio di dissociazione di un acido debole,

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

È evidente dall'equazione (1) che la solubilità di un acido debole poco solubile è costante a pH $\ll pK_a$, mentre aumenta linearmente con il pH per valori di pH $\gg pK_a$. Questa semplice relazione lineare s'interrompe, improvvisamente, ad un certo punto; il valore di pH in cui la fase solida in equilibrio con la soluzione non è più l'acido libero ma un suo sale. Da questo punto in poi la solubilità è governata dal K_a del sale. Per il sale sodico questa relazione è

$$S = \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \sqrt{K_{sp}} \quad (3)$$

dove

$$K_{sp} = [Na^+][A^-] \quad (4)$$

L'andamento della solubilità di una base debole in funzione del pH, come riportato nella Fig. 34.3 per il desossadrololo, appare quasi l'immagine speculare della curva mostrata nella Fig. 34.2.

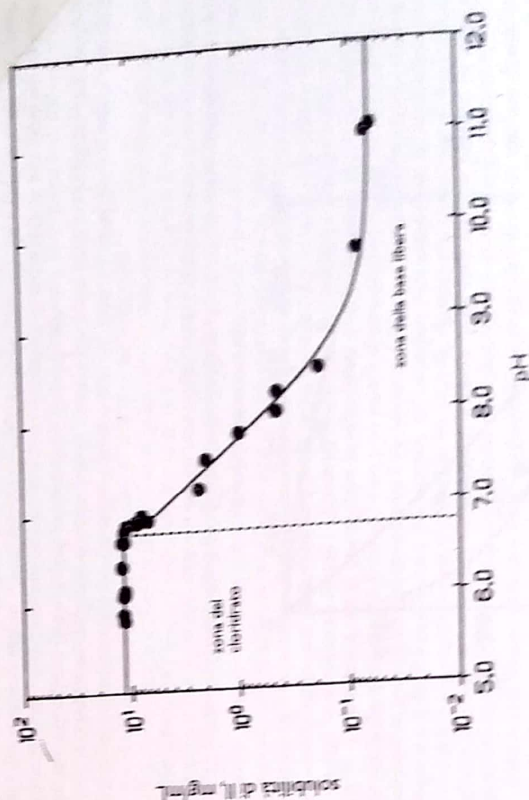


Fig. 34.3 Solubilità del desossadrololo e del suo cloridrato in funzione del pH. La linea rappresenta dello solubilità collettiva.

Anche qui vi sono due zone ben distinte. A valori di pH > 6.7 la fase solida presente (in realtà, per il caso riportato, si tratta di una fase oleosa) è la base libera (forma neutra, B). Pertanto la concentrazione della base libera in soluzione $[B]$, corrisponde alla solubilità intrinseca S_0 . La solubilità totale S in queste condizioni è

$$S = [BH^+] + [B] = S_0 \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (5)$$

dove la concentrazione della specie protonata, corrispondente all'acido coniugato $[BH^+]$ si può calcolare dalla K_a

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \quad (6)$$

È evidente dall'equazione (5) che la solubilità del dexadrololo è costante per valori di $pH \gg pK_a$, mentre aumenta linearmente con la diminuzione del pH (con pendenza pari a -1) a $pH < pK_a$. Questa semplice relazione lineare s'interrompe, in modo brusco, al valore di pH in cui la fase solida è costituita dal cloridrato. A valori di pH più bassi di tale punto, ~ 7 , la solubilità è regolata dal pK_a del cloridrato in quanto la fase solida è completamente costituita dal sale

$$S = \left(1 + \frac{[K]}{[H^+]} \right) \sqrt{K_{sp}} \quad (7)$$

$$K_{sp} = [BH^+][Cl^-] \quad (8)$$

Questi andamenti mettono in luce un importante aspetto della misura della solubilità in acqua di un sale. Il valore del K_{sp} o la solubilità del sale, è responsabile dell'andamento della solubilità in funzione del pH , solo in un determinato range di valori di pH . Nella curva di Fig. 34.2, per esempio, sono riportate le solubilità in funzione del pH per i sali di magnesio e di calcio del flurbiprofene. Come visto prima per i sali di sodio, la solubilità è costante per valori di pH inferiori a pK_a e aumenta linearmente con il pH fino a che non si raggiunge il "punto di rottura". Questo punto di rottura, che è diverso per ciascun sale, rappresenta il valore di pH al di sopra del quale la fase solida in equilibrio è costituita dal sale e non più l'acido libero. Pertanto la determinazione della solubilità di un sale o la misura del suo K_{sp} deve essere eseguita a valori di pH all'interno del plateau, dove cioè la fase solida è certamente costituita dal sale.

B. Errori nella determinazione della solubilità di sali

Le difficoltà più comuni nella determinazione della solubilità di un sale in acqua, sono dovute ad una completa o parziale conversione (p.es. "idrolisi") del sale in acido libero o base libera. Per una corretta interpretazione dei dati di solubilità, è importante stabilire, pertanto, con precisione la natura chimica della fase solida in equilibrio con la soluzione. In Fig. 34.4, è riportato l'andamento della solubilità apparente del sale del flurbiprofene con trometamina (curva I, la cui solubilità effettiva è di 0.069 M) per successive aggiunte di solido corrispondente al sale con rapporto di salificazione 1:1

- In genere, nelle determinazioni sperimentali della solubilità di un sale, si aggiunge una quantità di sale che sia in eccesso, e solo dopo che sia stato raggiunto l'equilibrio, si osserva il campione per verificare la presenza di solido in sospensione. Se del solido è visibile, vi è equilibrio tra il sale in fase solida e quello presente in soluzione in forma dissociata. La Fig. 34.4 (curva II) mostra tuttavia, che una fase solida può essere presente anche a valori molto al di sotto del punto di saturazione relativo al sale in rapporto 1:1, ma in tal caso il solido è costituito dall'acido non salificato. Questa possibilità può essere interpretata riprendendo quanto visto in Fig. 34.2. Quando il sale di trometamina 1:1 è aggiunto in acqua deionizzata, appena una parte di sale si solubilizza, si realizza una soluzione tampone con debole potere tamponante. Il pH di questo sistema, determinato da un'uguale quantità di acido debole e base debole è, di conseguenza, uguale a $\frac{1}{2}(pK_{\text{trometaminamina}} + pK_{\text{flurbiprofene}})$ (≈ 6.15). Dalla Fig. 34.2 si può ricavare che la solubilità dell'acido libero, a pH 6.15, risulta pari a 4.3×10^{-3} M, molto al di sotto della concentrazione massima possibile del sale in una soluzione satura. Il solido in sospensione, presente nella zona in cui la quantità di sale 1:1 aggiunto è compreso tra 4.3×10^{-3} M e -0.08

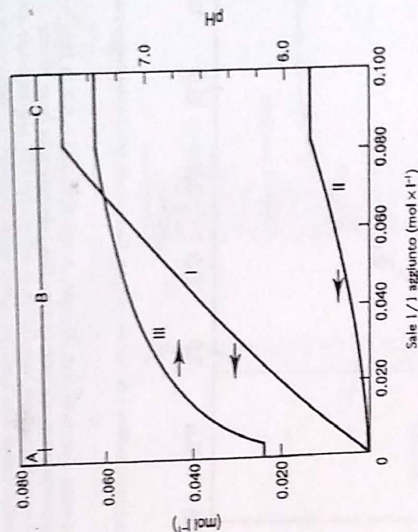


Fig. 34.4 Equilibrio di solubilità apparente (curva I), concentrazione del solido costituito da acido libero (curva II) e valori di pH (curva III) di una soluzione acquosa, dopo l'aggiunta di quantità successive di sale di trometamina del flurbiprofene.

M, è quindi costituito soltanto da acido libero e non dal sale. La solubilità apparente aumenta man mano che viene aggiunto del sale 1:1, in quanto precipita altro acido libero, determinando un incremento di pH e quindi un aumento di solubilità.

A causa delle complicazioni descritte, alcuni dei valori di solubilità di sali riportati in letteratura, potrebbero essere affetti da errori. Un metodo per valutare l'affidabilità del valore misurato consiste nel confrontare la solubilità determinata sperimentalmente con la solubilità calcolabile, a quel valore di pH , quando la fase solida è costituita sicuramente dall'acido o dalla base libera. Se il valore di solubilità determinato sul campione, "presunto sale" è circa lo stesso di quello calcolabile, a quel determinato valore di pH , per una fase solida neutra, si è verificata una parziale o completa idrolisi del sale in acido libero o base libera. Se ciò accade, il valore di solubilità non può essere attribuito al sale.

L'andamento subdolo della solubilità, in funzione del pH , del (\pm)3TC, un farmaco a potenziale attività anti-AIDS, conferma l'importanza di definire esattamente la natura della fase solida. (Fig. 34.5).

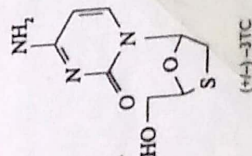


Fig. 34.5 Struttura chimica del (\pm) -3TC, molecola a potenziale attività anti-AIDS.

Quando viene aggiunto un eccesso di base libera, il cui acido coniugato ha un pK_a di 4.2, ed il pH della soluzione viene corretto con HCl, l'aumento della solubilità in funzione del pH mostra l'andamento classico, descritto dalla equazione (5) per valori di pH superiori a 4.5. Per valori di pH inferiori, la solubilità del (4)-3TC non aumenta linearmente al decrescere del pH, con pendenza pari a -1, come sarebbe da aspettarsi per l'intero range di pH esaminato, se il corpo di fondo fosse costituito dalla base libera. Inoltre, la solubilità non è costante a valori di pH inferiori a 4.5, come sarebbe da aspettarsi se la fase solida fosse costituita dal relativo cloridrato. L'analisi della fase solida recuperata dalla sospensione presente in soluzione per valori di pH inferiori a 3, ha confermato che si trattava del cloridrato in rapporto di salificazione 1:1, con un $K_{sp} = [BH^+][Cl^-] = 0.0496 M^2$. Per valori di pH compresi tra 3 e 4.5, la fase solida era costituita da un sale parziale, individuato come 2:1, costituito da una mole di base libera B ed una mole della specie protonata BH^+ per ogni mole di ione cloruro con un $K_{sp} = [B][BH^+][Cl^-] = 5.3 \times 10^{-4} M^3$. La curva superiore della Fig. 34.6 rappresenta l'andamento teorico della solubilità senza l'aggiunta di KCl ed assumendo l'esistenza dei due tipi di cloridrato, il sale 1:1 e il parzialmente salificato 2:1. La curva teorica ed i punti sperimentali più in basso nella figura, rappresentano l'andamento della solubilità del (4)-3TC in una soluzione 1 M di KCl e considerando gli stessi valori di K_{sp} . La presenza dello ione a comune (Cl^-) abbassa drammaticamente la solubilità di entrambi i sali (1:1 e 2:1) senza alcuna variazione sulla solubilità della base libera.

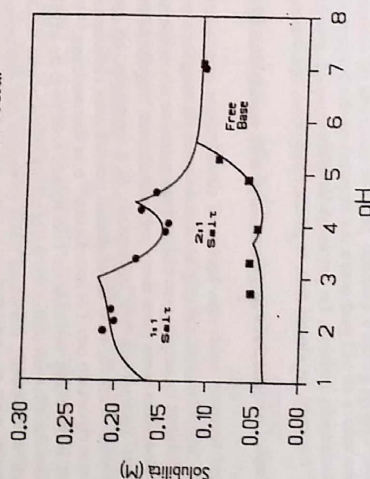


Fig. 34.6 Solubilità del (4)-3TC, del suo sale 2:1 (rapporto base/acido 2:1) e del suo cloridrato, sale 1:1. Le linee rappresentano valori di solubilità calcolati: (●) variazioni di pH ottenute per aggiunte successive di HCl in assenza di KCl; (■) solubilità in presenza di KCl 1 M.

IV. CORRELAZIONI TRA STRUTTURA DEL CONTROIOE E SOLUBILITÀ DEL SALE

A. pK_a del controioe

La possibilità di formazione di un sale richiede generalmente che il pK_a dell'acido sia inferiore al pK_b della base da salificare, per permettere il trasferimento del protone dall'acido alla base. Pertanto gli acidi minerali forti come l'HBr ($pK_a = -8.0$), HCl ($pK_a = -6.1$), H_2SO_4 ($pK_a = -3.0$) o un acido solfonico ($pK_a < 2.0$), sono ideali per la preparazione di sali di ammine debolmente basiche con valori di $pK_b < 4$, mentre acidi più deboli (come benzoato, acetato, ecc.) non dovrebbero essere utilizzati nella formazione dei sali di queste basi deboli.

Tabella 34.2 Equazioni teoriche per il calcolo del pH di soluzioni contenenti sali. (concentrazione del sale = C, moli $\times l^{-1}$)

Sale	Equazione
Acido debole / base forte	$pH = \frac{1}{2} (pK_a + pK_b + \log C)$
Base debole / acido forte	$pH = \frac{1}{2} (pK_b - \log C)$
Acido debole / base debole	$pH = \frac{1}{2} [(pK_a(\text{acido}) + pK_b(\text{base}))]$

Le equazioni elencate nella Tabella 34.2 permettono di calcolare i valori teorici di pH di soluzioni acquose di sali. Calcolando il pH con le equazioni della Tabella 34.2 ed in considerazione di quanto visto in precedenza sull'andamento della solubilità di acidi e basi deboli in funzione del pH quando la fase solida è costituita dalla forma non salificata del farmaco, è possibile concludere che: in generale, per formare sali di farmaci con caratteristiche di basi deboli, è vantaggioso utilizzare acidi che abbiano un valore di pK_a molto più piccolo del pK_b del farmaco da salificare. Può essere interessante, in quest'ottica, valutare le varie possibilità di salificazione del clordiazepossido, un farmaco con caratteristiche di base debole, avente un pK_b di 4.8 e una solubilità intrinseca di solo $2 \text{ mg} \times \text{ml}^{-1}$. Per una soluzione contenente $50 \text{ mg} \times \text{ml}^{-1}$ di clordiazepossido-cloridrato, si può calcolare un pH di ~ 2.8 e, pertanto, ci si troverà ben al di sotto della solubilità prevista a tale valore di pH (considerando che la solubilità della base libera è di $200 \text{ mg} \times \text{ml}^{-1}$); se invece valutiamo il suo sale con l'acido acetico ($pK_a = 4.76$), si otterrà un valore di pH di ~ 4.78 , dovuto alla formazione del tampone, per cui la solubilità in acqua (ancora una volta dipendente dalla solubilità intrinseca della base libera) sarà di solo $4 \text{ mg} \times \text{ml}^{-1}$.

Questa regola generale che suggerisce di salificare farmaci con caratteristiche basiche deboli con acidi forti e farmaci debolmente acidi con basi forti, deriva dal favorevole andamento della solubilità in funzione del pH quando la fase solida è costituita dal farmaco non salificato. Altri parametri come il valore del K_{sp} del sale, l'effetto dello ione a comune o possibile igroscopicità, possono indurre a scartare alcuni controioni, quali i cloridrati o sali sodici che, a seguito dei criteri appena esaminati, dovrebbero essere considerati come sali di prima scelta. Nonostante il fatto che i cloridrati rappresentino circa il 50% dei sali di farmaci aventi carattere basico, approvati dalla FDA e riportati nella Tabella 34.1, vi sono numerosi e documentati esempi in letteratura in cui i cloridrati mostrano una solubilità inferiore ad altri possibili sali.^{24,1} La solubilità, ed in particolare la velocità di dissoluzione dei cloridrati somministrati per via orale, sotto forma di compresse, può essere ulteriormente inibita da effetti dello ione a comune, in quanto nei succhi gastrici è presente un'elevata concentrazione di ioni cloruro.^{12,13} Bogardus e Backwood hanno dimostrato, ad esempio, che compresse di doliciclina base si disciolgono più rapidamente (6 volte) in HCl 0.1 M, rispetto alle compresse di doliciclina cloridrato che pur essendo più idrosolubile, a causa degli ioni cloruro presenti in soluzione, mostrano una significativa riduzione della solubilità (effetto dello ione a comune).¹⁴

Altri autori hanno descritto ulteriori possibili vantaggi che derivano dall'uso di ioni cloruro o sodio come controione, in quanto possono determinare valori di pH eccessivamente bassi o elevati. Il pH della soluzione di un cloridrato, ad esempio, potrebbe risultare eccessivamente basso e generare pertanto incompatibilità fisiologica o generare problemi di stabilità.^{10,15,16} Il pH delle formulazioni iniettabili, come ben noto, dovrebbe essere circa 7.4, valore di pH del sangue. Formulazioni iniettabili con valori di pH superiore a 9 generano spesso necrosi dei tessuti, mentre iniezioni di liquido con valori di pH inferiore a 3 causano dolore intenso e possibili flebiti.¹⁷ Tuttavia, sono in commercio formulazioni per uso parenterale con valori di pH di circa 2.0 (Tetraciclina¹⁸) o valori di circa 12 (Fenitoina sale sodico¹⁹); in questi casi sono necessarie delle precauzioni aggiuntive per ottenere una corretta somministrazione. Idealmente, il pH ottimale di una formulazione iniettabile dovrebbe essere pari al valore di pH a cui si riscon-