

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

INNOVAZIONI DEL COATING FARMACEUTICO

RELATORE: PROFESSORE NICOLA REALDON

LAUREANDO: MASTIKHINA IULIA

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

1. Introduzione.	3
2. Le tipologie di rivestimento	4
2.1. Rivestimento zuccherino (confettatura)	4
2.2. Microincapsulazione	6
2.3. Rivestimento a secco (compressione)	7
2.4. Rivestimento polimerico, filmogeno	8
2.4.1. Formulazione dei rivestimenti filmogeni	8
2.4.2. Meccanismo e apparecchiature per il rivestimento	12
3. Recenti tecniche di rivestimento	14
3.1. Le tecniche a base liquida	15
3.1.1. Hot-melt rivestimento	15
3.1.2. Fotopolimerizzazione	16
3.2. Le tecniche a base solida	17
4. Innovazioni nella realizzazione del coating farmaceutico	20
4.1. Modulazione dello spessore dello strato di rivestimento in un processo di rivestimento farmaceutico	20
4.2. Un innovativo rivestimento enterico a base di cera per prodotti farmaceutici e nutraceutici per somministrazione orale	24
4.3. Un metodo di spray coating per il rilevamento di composti a basso dosaggio nelle compresse farmaceutiche utilizzando l'imaging chimico Raman con superficie migliorata (SER-CI)	27
4.4. Progettazione e sviluppo di un'innovativa combinazione di rivestimento con film insolubile in acqua per la somministrazione orale pulsatile di farmaci	32
4.5. Progettazione di particelle fini a rilascio prolungato utilizzando la lavorazione meccanica della polvere in due fasi: modifica della forma delle particelle di cristalli di farmaci e rivestimento di particelle secche con agglomerato di nanoparticelle polimeriche	37
4.6. Applicazione di rivestimenti in polvere secca a polveri farmaceutiche utilizzando un comil per migliorare il flusso di polvere e la densità apparente	42
5. Conclusione	47
6. Bibliografia	49

1. INTRODUZIONE

Attualmente le forme farmaceutiche solide sono ampiamente utilizzate in molti farmaci. Ad esempio, fino al 40% del numero totale dei farmaci dispensati dalle farmacie ricadono nella quota delle compresse.

La produzione delle forme farmaceutiche solide rivestite prevede l'applicazione di vari materiali ai nuclei del substrato (come polvere, granuli, pellet, compresse e capsule) al fine di ottenere eccellenti caratteristiche organolettiche ed estetiche, per fornire protezione fisica e chimica o modifica del profilo di rilascio del farmaco. Di conseguenza, padroneggiare i metodi e le competenze tecnologiche che consentono la produzione di compresse rivestite è un compito importante della moderna tecnologia farmaceutica.

In passato si è preferito l'uso di solventi organici, in quanto possono abbreviare i tempi di lavorazione e facilitare la formazione del film. Negli ultimi tempi, requisiti tossicologici, ambientali e di sicurezza sempre più stringenti hanno portato alla graduale sostituzione dei solventi organici con vernici a base d'acqua, che possono ridurre i costi complessivi di produzione. Tuttavia, i sistemi acquosi comportano fasi di essiccazione lunghe e costose per rimuovere le grandi quantità d'acqua utilizzata che spesso causano problemi di stabilità.

In considerazione dei numerosi inconvenienti associati all'uso di solventi di qualsiasi natura, nel corso degli anni sono state proposte procedure alternative o nuove applicazioni rispetto a quelle consolidate per migliorare il rivestimento farmaceutico, ma queste tecniche, generalmente denominate "solventless" o "dry coating", come qualsiasi altro metodo di rivestimento, hanno vantaggi e svantaggi.

Lo scopo di questo lavoro è fare una ricognizione dei metodi più innovativi e più utili del coating farmaceutico. Nel corso dello sviluppo del presente elaborato saranno analizzati i vari tipi di rivestimento più attuali e recenti ed anche il miglioramento delle tecniche di rivestimento e delle formulazioni delle miscele utilizzate.

2. Le tipologie di rivestimento

Molte forme farmaceutiche solide vengono rivestite per finalità diverse:

- proteggere il farmaco dall'ambiente esterno (luce, umidità, aria) aumentandone così la stabilità
- mascherare sapori ed odori sgradevoli
- facilitare l'ingestione
- facilitare l'individuazione da parte del paziente
- aumentare le proprietà meccaniche della compressa
- modificare il rilascio del farmaco
- introdurre nella stessa compressa due farmaci tra loro incompatibili

Il rivestimento può essere appositamente formulato per regolare la velocità con la quale la compressa si scioglie ed il punto nel quale le sostanze attive devono essere assorbite nell'organismo dopo l'ingestione.

Al momento si distinguono le seguenti tipologie di rivestimento:

- Rivestimento zuccherino (confettatura)
- Microincapsulazione
- Rivestimento a secco (compressione)
- Rivestimento polimerico, filmogeno

2.1 Rivestimento zuccherino (confettatura)

La copertura con zucchero (confettatura) costituisce il primo processo di rivestimento adottato. Nonostante ormai ampiamente superato dal film coating, la confettatura non è stata ancora abbandonata, grazie ad una serie di caratteristiche favorevoli:

- Economicità dei materiali di partenza.
- Materiali di partenza largamente accettati da un punto di vista regolatorio.
- Semplicità del processo.

Dall'altro lato, la confettatura presenta alcuni limiti:

- Processo molto più lungo rispetto agli altri tipi di rivestimento.
- Processo non idoneo al rilascio modificato.

La confettatura è un processo multistep, che può richiedere anche diversi giorni.

Le varie fasi di lavorazione sono (Fig.1):

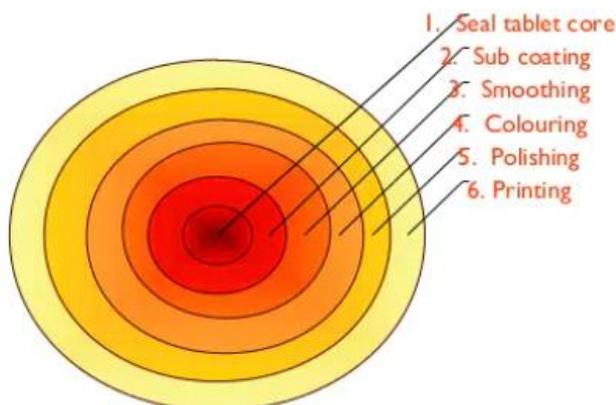


Fig. 1 *I Fasi della copertura con zucchero*

- Applicazione di una pellicola di isolamento (sealing).

Nei moderni processi di confettatura viene inizialmente applicata una pellicola d'isolamento (strato polimerico) che protegge il nucleo dal contatto con l'acqua ed isola la compressa dalle sostanze che verranno poi aggiunte.

- Applicazione degli strati di copertura necessari affinché il nucleo assuma forma arrotondata (subcoating) - copertura di isolamento

Gli strati di copertura si formano con l'impiego alternato di soluzioni zuccherine contenenti anche colloidali idrofilici e di una miscela di polveri (talco, caolino, calcio carbonato) utilizzata per aumentare la massa del rivestimento. Quando dopo l'applicazione dello sciroppo le compresse iniziano ad aderire tra loro, si cospargono con la miscela di polveri e si lascia ruotare la bassina finché le compresse non rotolano di nuovo liberamente. Affinché il subcoating sia ottimale è necessario che le compresse presentino una forma convessa con bordi poco pronunciati. In questa condizione si riduce il materiale di rivestimento da aggiungere ed anche l'adesione tra le diverse compresse.

Il processo di subcoating è costituito da una alternanza di aggiunta di soluzione legante, aggiunta di polvere ed essiccamento. La fase di essiccamento è molto importante, infatti se troppo lenta si allungano i tempi del processo e si favorisce l'adesione tra compresse, se troppo rapida si ottiene un rivestimento poco omogeneo. In alternativa al processo sopra descritto negli ultimi anni è stato sviluppato un processo in cui il materiale in polvere viene sospeso nella soluzione legante ed aggiunto tutto insieme.

- Ingrossamento della copertura.

In questa fase vengono aggiunti uno sciroppo semplice e una polvere con un'azione assorbente. La Bassina continua a scaldarsi e il solvente evapora gradualmente. La procedura deve essere ripetuta 5-6 volte per ottenere una copertura più spessa.

- Lisciatura (smoothing)

La lisciatura consiste nel generare un rivestimento omogeneo attorno alla compressa, necessario per le fasi successive. La lisciatura viene effettuata aggiungendo sciroppo di zucchero al 65%. Quando il rivestimento è perfettamente liscio (in genere sono necessari circa 10 applicazioni), si procede all'eventuale colorazione.

- Eventuale colorazione.

La colorazione si effettua aggiungendo il colorante (indicati dalla lettera E ed un numero tra 100 e 181) sciolto o disperso in una soluzione zuccherina più diluita.

Come coloranti possono essere usati:

1. Pigmenti. Sono polveri molto fini di composti inorganici insolubili come il biossido di titanio (E 171) o gli ossidi di ferro (E 172).
2. Tinture. Sono coloranti liquidi o solubili nei solventi usati per la loro applicazione (acqua, olio, alcool, glicerina).
3. Lacche. Sono invece ottenute per precipitazione di coloranti idrosolubili su supporti opportuni (ossido di alluminio) ma anche calcio e bario. Le lacche presentano colori più brillanti rispetto ai prodotti da cui hanno origine e hanno maggior stabilità.

Attualmente vengono usati solamente i pigmenti o le lacche, con i quali è molto più facile controllare il colore finale e l'opacità del rivestimento (le tinture devono essere aggiunte in concentrazione via via più elevate mentre le lacche ed i pigmenti vanno usati a concentrazione fissa, inoltre, non essendo solubili in acqua, non migrano all'interno del subcoating o della compressa).

- Lucidatura. La maggior parte degli step vengono eseguiti in bassina.

I confetti ottenuti vengono lucidati applicando una sospensione di cere in solventi organici in bassine rivestite di tessuto.

2.2. Microincapsulazione

La microincapsulazione è un processo in cui minuscole particelle o gocce sono circondate da un rivestimento per creare piccole capsule molto utili. In generale è usata per incorporare ingredienti, enzimi, cellule o altri materiali su una scala micrometrica. La microincapsulazione può anche essere usata per racchiudere solidi, liquidi o gas all'interno di una parete micrometrica realizzata con un film duro o morbido solubile. Una forma relativamente semplice una microcapsula è una piccola sfera con una membrana uniforme attorno ad essa. Il materiale all'interno della microcapsula è indicato come nucleo, fase interna o riempimento. Alcuni materiali come i lipidi e polimeri, come quale l'alginate, possono essere usati come una miscela per intrappolare il materiale di interesse all'interno. La maggior parte delle microcapsule ha pori con diametro compreso tra pochi micrometri e pochi millimetri [1].

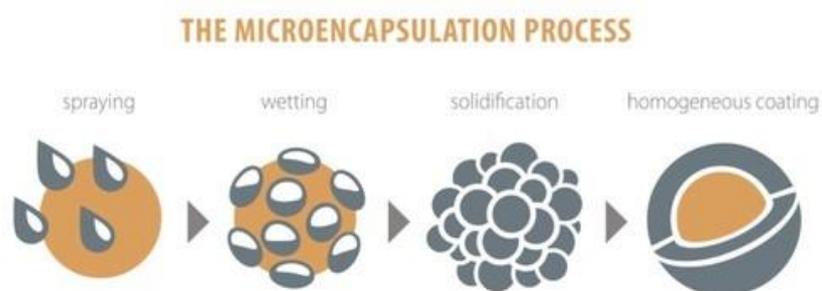


Fig. 2 La microincapsulazione

I materiali di rivestimento generalmente utilizzati sono:

- Etilcellulosa
- Alcool polivinilico
- Gelatina
- Alginato di sodio

La tecnica della microincapsulazione dipende dalle proprietà fisiche e chimiche del materiale da incapsulare.

Molte microcapsule tuttavia hanno poca somiglianza con queste semplici sfere. Il nucleo può essere un cristallo, una particella frastagliata assorbente, una emulsione, una sospensione di solidi o una sospensione di microcapsule più piccole.

Le ragioni della microincapsulazione sono innumerevoli. Viene utilizzata principalmente per aumentare la stabilità e la durata del prodotto che viene incapsulato, facilitare la manipolazione del prodotto e controllarne la liberazione in un tempo e uno spazio adeguati. In alcuni casi, il nucleo deve essere isolato dall'ambiente circostante, come nell'isolamento di vitamine dagli effetti deterioranti di ossigeno, ritardare l'evaporazione di un nucleo volatile, migliorando le proprietà di manipolazione di un materiale appiccicoso, o isolando un nucleo reattivo da un attacco chimico. In altri casi, l'obiettivo non è isolare completamente il nucleo ma controllare la velocità con cui lascia la microcapsula, come nel rilascio controllato di farmaci, probiotici o pesticidi. Il fine può essere semplice, come mascherare gusto o odore del nucleo, o complesso come aumentare la selettività di un processo di assorbimento. In scienze ambientali, un antiparassitario può essere microincapsulato per minimizzare i rischi di lisciviazione o volatilizzazione.

2.3. Rivestimento a secco (compressione)

Consiste nel comprimere una polvere attorno ad una compressa preformata, in maniera che la parte interna non venga in alcun modo a contatto con l'ambiente esterno.

Il processo di dry coating è stato sviluppato negli stessi anni del film coating e con le stesse finalità: trovare una alternativa più conveniente al rivestimento zuccherino.

Questa tecnica prevede il riempimento della camera di compressione della comprimitrice con metà della quantità totale di formulazione in polvere per il rivestimento, il posizionamento del nucleo della compressa sul letto di polvere, il completamento della camera di compressione con la rimanente polvere e la compressione finale.

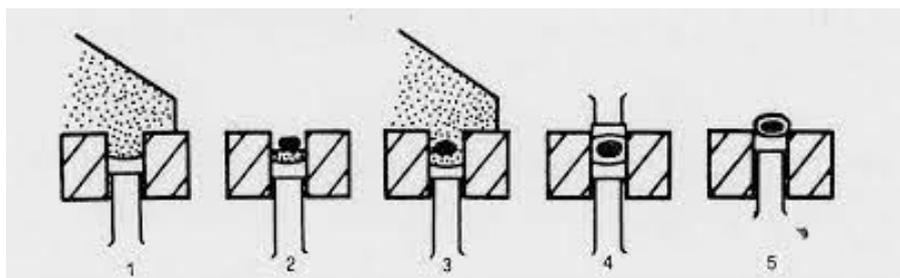


Fig.3 Il processo del rivestimento a secco

Il processo di dry coating è caratterizzato da numerosi vantaggi:

- Il nucleo non viene a contatto con acqua o solventi organici (maggiore stabilità).
- Non è necessario nessun essiccamento (maggiore stabilità).
- È possibile separare gli attivi tra nucleo e rivestimento, utile per superare incompatibilità o anche generare profili di rilascio più complessi.
- Ampia disponibilità di materiali.

Nonostante tutti i vantaggi, questo rivestimento presenta anche degli svantaggi:

- Il processo non è particolarmente economico a causa della sua lentezza ed il costo delle comprimitrici idonee (che tra l'altro sono macchine altamente specifiche non utilizzabili per altri processi).
- La messa a punto del processo è complessa. Il rivestimento tende a staccarsi dal nucleo e tale fenomeno è accentuato in presenza di materiali caratterizzati da una certa elasticità (una certa riespansione elastica può verificarsi fino a 24-48 ore dopo la compressione).
- Il processo richiede nuclei di dimensioni contenute (al max 12 mm di diametro e 150 mg di peso).
- Tramite il dry coating possono essere rivestite solamente compresse (no granuli e pellets). Attualmente il dry coating costituisce un processo di nicchia applicato da poche aziende specializzate (che producono in conto terzi) in casi particolari (per risolvere problemi di stabilità, per generare rilasci complessi o per aggirare limitazioni brevettuali).

Sebbene finora siano state introdotte tecniche più vantaggiose, come spray coating, l'uso del rivestimento a compressione è ancora descritto principalmente per l'applicazione di rivestimenti polimerici funzionali destinati al rilascio modificato [2-5]. A questo proposito, polimeri rigonfiabili idrofili e microbicamente degradabili sono stati principalmente impiegati allo scopo di ottenere sistemi di somministrazione orale di farmaci a rilascio prolungato, pulsatile o colon-specifico.

Tra i polimeri idrofili rigonfiabili, i derivati della cellulosa, vale a dire Idrossipropil metilcellulosa (HPMC) [6,7], idrossipropilcellulosa (HPC) [8] e idrossietilcellulosa (HEC) [9], sono stati utilizzati in particolare per la loro ampia disponibilità a costi accessibili.

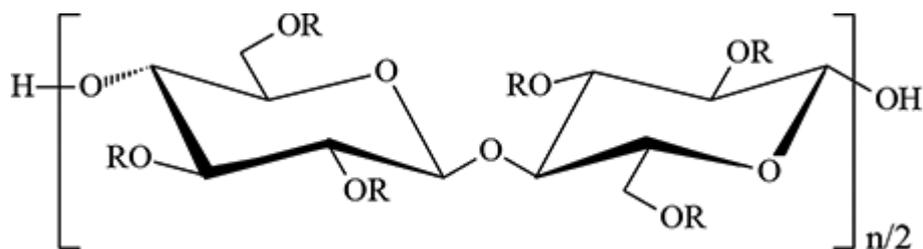


Fig.4 Strutture chimiche di alcuni importanti derivati di eteri ed esteri della cellulosa

Sebbene meno frequentemente, è stato impiegato anche l'ossido di polietilene (PEO) [10-12]. Formulazioni di rivestimento a base di polisaccaridi di origine naturale, come pectina [13], gomma di guar, gomma di xantano [14] e farina di semi di carrube [15], sono state ampiamente utilizzate principalmente per la loro biodegradabilità nei batteri del colon. Sono stati applicati anche polimeri enterici (Eudragit RS, Eudragit RL e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato HPMCAS) mediante rivestimento a pressione con l'obiettivo di ottenere sistemi pH-dipendenti per il rilascio del farmaco nel colon [16,17].

Infine, è stata sviluppata una tecnica che utilizza materiali cerosi per il rivestimento apposto per compressione (Geoclock TM, Vectura Group plc, Chippenham, Regno Unito) e un prodotto correlato contenente prednisona (LodotraTM, Mundipharma Pharmaceuticals Srl, Milano, Italia) è disponibile in commercio per il trattamento cronofarmacologico della rigidità mattutina associata all'artrite reumatoide [18].

2.4. Rivestimento polimerico, filmogeno

Consiste nell'applicazione di un sottile strato di materiale polimerico attorno al nucleo (compressa o granulo/pellets).

Il rivestimento filmogeno presenta molti vantaggi rispetto a quello zuccherino:

- Lo spessore del rivestimento incide per il 5-6% massimo sullo spessore della compressa (20-200 μm).
- I tempi ed i costi di lavorazione sono nettamente inferiori a quelli della confettatura.
- La protezione del nucleo dall'aria, dall'umidità e dalla luce è molto più efficace.
- Si possono impiegare sia per soluzioni acquose che non acquose.
- È possibile generare sia rivestimenti per scopi estetici, mascheramento del gusto o protettivi (come per la confettatura) che rivestimenti che conferiscono alla forma farmaceutica le proprietà di rilascio controllato.

2.4.1. Formulazione dei rivestimenti filmogeni

Per l'applicazione di un rivestimento polimerico è necessario nebulizzare (Fig. 5) una dispersione costituita da:

- Appropriato veicolo (solvente)
- Polimero filmogeno
- Plasticizzante
- Altri additivi

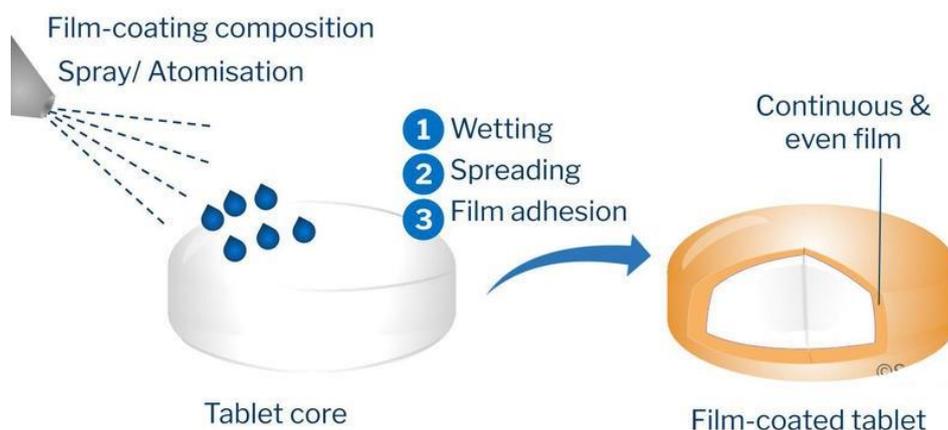


Fig. 5 *Un rivestimento polimerico*

Veicolo è il solvente in cui tutti gli altri materiali sono disciolti (in realtà per i polimeri si parla di dispersioni colloidali) per poter essere poi applicati sulla forma farmaceutica.

Tra i solventi più usati ci sono alcoli (metanolo, etanolo, isopropanolo), esteri (acetato di etile, lattato di etile), chetoni (acetone), idrocarburi (cloruro di metilene, cicloesano).

Per evitare l'uso dei solventi organici, negli ultimi 15 anni sono stati sviluppati dei sistemi pronti all'uso (completamente formulati) in cui il polimero idrofobo viene disperso in un mezzo acquoso. Tali sistemi sono definiti:

- Lattici. Sono delle sospensioni in cui le particelle posseggono taglia nanometrica (colloidi liofobi). I polimeri filmogeni sono sintetizzati direttamente nel mezzo acquoso tramite polimerizzazione in emulsione.
- Pseudolattici. Hanno caratteristiche molto simili ai lattici. Si ottengono disperdendo il polimero già formato nella fase interna di una emulsione olio in acqua, rimuovendo poi il solvente dalla fase interna o invertendo l'emulsione. Esempi di pseudolattici sono l'Aquacoat e lo Surelease, entrambi a base di eticellulosa (normalmente dispersa in cicloesano). In entrambi i casi oltre al polimero sono presenti tensioattivi. Al momento permangono dubbi sulla reale affidabilità di questi prodotti in confronto con quelli preparati con solvente organico.

Polimero filmogeno. Rappresenta il principale costituente del rivestimento finale. Affinché un materiale sia idoneo a questo scopo, oltre a tutti i requisiti richiesti per poter essere considerato un eccipiente adatto all'uso in campo farmaceutico, deve essere filmogeno, ossia deve generare una pellicola in seguito all'evaporazione del solvente in cui è disperso. Altro aspetto importante è la sua capacità viscosizzante (in genere tutti i polimeri filmogeni hanno qualche azione viscosizzante). Se i polimeri viscosizzano troppo, la loro soluzione nel veicolo sarà virtualmente impossibile da applicare, obbligando a lavorare a concentrazioni molto basse di polimero e conseguentemente tempi di filmatura molto lunghi. Per molti polimeri utilizzati nel film coating esistono "gradi" a bassa viscosità idonei per la filmatura (la bassa viscosità si ottiene aggiustando il peso molecolare). Per il film coating sono disponibili un gran numero di polimeri, classificati in base alla loro solubilità in acqua (indicativa della loro funzionalità) come:

- Gastrosolubili (solubili in acqua);
- Gastroresistenti (Solubilità in acqua pH dipendente);
- Insolubile in acqua

Polimeri filmogeni gastrosolubili. Sono utilizzati per la preparazione di rivestimenti che non alterano la biodisponibilità dei farmaci nel sito di rilascio, ossia rivestimenti utilizzati per

scopi estetici, protettivi (specie dall'umidità). La maggior parte delle compresse disponibili sul mercato presentano un rivestimento di questo tipo.

- Derivati della cellulosa. Sono ottenuti trattando la cellulosa in ambiente alcalino con cloruri organici o epossidi. Tra i vari derivati quello maggiormente utilizzato è HPMC (Fig.6), poiché ha un basso costo, genera film di buona qualità ed è disponibile in molti gradi differenti, anche poco viscosizzanti (importante per il processo di filmatura). Altri derivati raramente usati sono la Metil-cellulosa (MC), l' Idrossi-etil-cellulosa (HEC), l' Idrossi-propil-cellulosa (HPC).

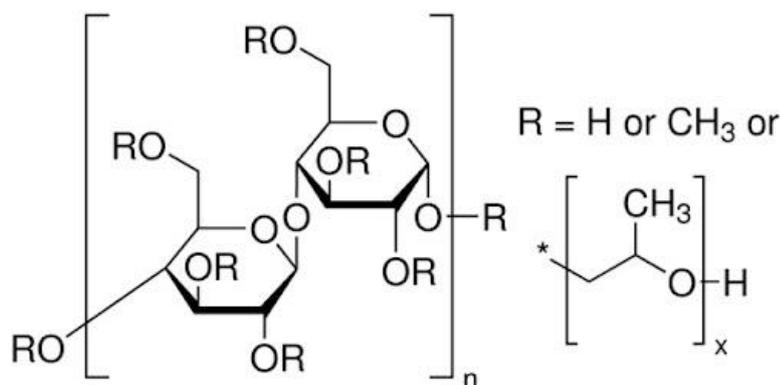


Fig. 6 HPMC

- Polimeri acrilici (Eudragit) (Fig. 7). Sono derivati dell'acido acrilico le cui proprietà sono dipendenti dai vari gruppi funzionali. Per i film gastro-solubili si utilizzano gli Eudragit solubili a pH acido (si sciolgono nello stomaco), definiti Eudragit E (Methacrylate aminoester copolymer).

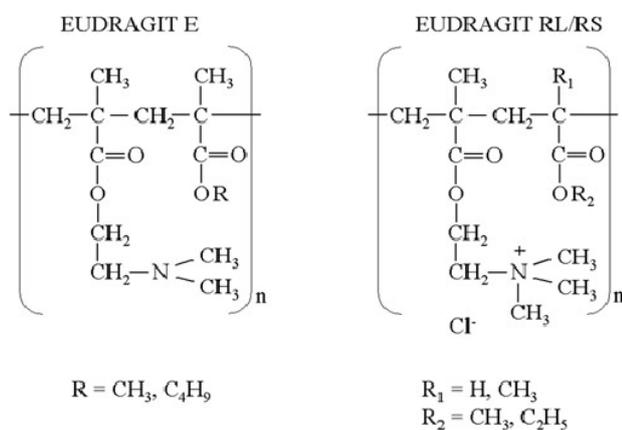


Fig. 7 Eudragit

Polimeri filmogeni gastroresistenti. Sono utilizzati per la preparazione di rivestimenti gastroresistenti, ossia non si sciolgono in ambiente acido come quello dello stomaco, ma si sciolgono in ambiente neutro o basico come nell'intestino. Sono utilizzati per rivestire farmaci irritanti a livello gastrico (tipo acido acetil salicilico) o instabili a pH acido. I polimeri per rivestimento gastroresistente sono tutti degli acidi deboli, indissociati (e quindi non solubili) in ambiente acido, dissociati (e quindi solubili) in ambiente neutro/basico.

Polimeri di questo tipo possono essere utilizzati anche per il rilascio in siti specifici dell'intestino in funzione del pH.

- Derivati della cellulosa. Sono ottenuti legando sulla cellulosa gruppi acidi. Il più usato è la Cellulosa acetato ftalato (CAP). È disponibile la versione acquosa (pseudolattice) con il nome di Aquateric. Altri derivati della cellulosa usati per rivestimento gastroresistente sono la cellulosa acetato trimellitato (CAT) o l'idrossipropil-metil-cellulosa ftalato (HPMCP).
- Polimeri acrilici (Eudragit). Per i film gastroresistenti si utilizzano gli Eudragit solubili a neutro/basico (si sciolgono nell'intestino), definiti Eudragit S ed Eudragit L (Methacrylic acid copolymers).
- Polimeri vinilici L'unico usato al momento è il polivinil-aceto-ftalato (PVAP) (Fig. 8). Il PVAP è solubile in metanolo, etanolo e miscele acqua/etanolo. È disponibile anche la versione acquosa (lattice) chiamata Sureteric.

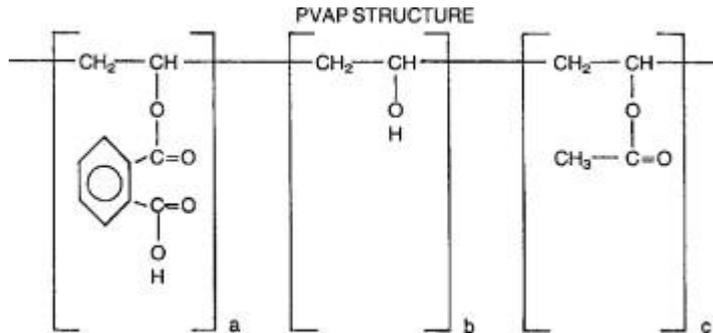


Fig. 8 PVAP

Polimero filmogeni insolubili Sono utilizzati per la preparazione di rivestimenti a rilascio prolungato. Non si sciolgono in ambiente acquoso ma regolano la cessione del farmaco mediante controllo diffusivo.

- Derivati della cellulosa L'etilcellulosa (EC) (Fig. 9) rappresenta l'unico derivato della cellulosa largamente utilizzato. Insolubile in acqua, si disperde in cicloesano a caldo. È spesso utilizzato insieme a polimeri idrofili quali HPMC o il glicole polietilenico (PEG) per modularne la diffusività in ambiente acquoso. Sono disponibili due versioni pseudolattice, l'Aquacoat e lo Surelease.

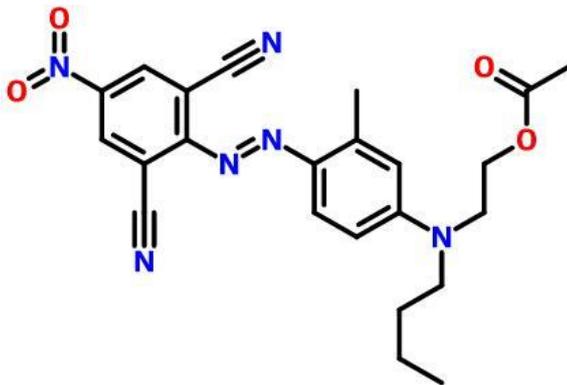


Fig. 9 L'etilcellulosa

- Polimeri acrilici (Eudragit) Per i film a rilascio si utilizzano gli Eudragit insolubili in acqua, definiti Eudragit RS (bassa permeabilità) ed Eudragit RL (alta permeabilità) (Methacrylic ester copolymers). Anche in questo caso è possibile utilizzarli insieme a polimeri idrofili quali HPMC o PEG per modularne la diffusione in ambiente acquoso. Altri Eudragit con queste caratteristiche sono i tipi Eudragit NE ed Eudragit NM, la cui particolarità è quella di non richiedere il plasticizzante.

Plasticizzante Sono sostanze, con peso molecolare relativamente basso (almeno rispetto ai polimeri filmogeni), aggiunte per alterare le proprietà fisiche dei polimeri filmogeni. In particolare agiscono rendendoli più flessibili e quindi meno propensi alla rottura (i polimeri da soli formerebbero un film più duro ma anche più fragile). Il loro meccanismo d'azione è quello di intercalarsi tra le catene polimeriche del polimero filmogeno, impedendone l'impaccamento (riducono le interazioni polimero-polimero). In questa situazione si creano più spazi, a livello microscopico, che rendono possibile il movimento delle catene polimeriche (scivolamento, rotazione, allungamento). A livello macroscopico tale movimento comporta una maggiore flessibilità del materiale. In funzione della natura chimica, i plasticizzanti usati nel film coating si dividono in:

- Polioli Glicerolo, propilen glicole, PEG a basso peso molecolare (200-600).
- Esteri organici, esteri dell'acido ftalico (dibutil/dietil ftalato), Esteri dell'acido citrico (Trietil/Acetil trietil), Dibutil sebacato, triacetina.
- Oli e gliceridi, olio di ricino, monogliceridi acetilati, olio di cocco frazionato

Altri additivi. Inoltre bisogna tenere in considerazione che, essendo il film polimerico di rivestimento molto sottile, le sue proprietà, specie quelle meccaniche, potrebbero essere modificate dai coloranti, che vanno quindi aggiunti con grande attenzione.

Sostanze ausiliarie. Negli ultimi anni si rileva sempre più l'aggiunta di nuovi additivi alle classiche formulazioni filmogene per migliorarne alcune proprietà. Tra questi, quelli più usati sono sostanze di natura saccaridica quali lattosio, polidestrosio e maltodestrine, aggiunti allo scopo di favorire l'adesione del film polimerico sulla forma farmaceutica

2.4.2. Meccanismo e apparecchiature per il rivestimento filmogeno

Nel rivestimento filmogeno la soluzione di rivestimento viene generalmente applicata tramite meccanismi di spruzzo. Il liquido di rivestimento viene finemente atomizzato per cui le goccioline posseggono una fluidità sufficiente a bagnare la superficie da rivestire (bagnatura) e stendersi su tale superficie (spandimento). Di seguito la coalescenza delle gocce vicine, la formazione dei diversi strati e l'evaporazione del liquido di rivestimento portano alla formazione del film. Tutte le fasi sono condotte in corrente di aria calda.

A livello industriale, l'applicazione di film polimerici può essere effettuata tramite:

- Bassina
- Letto fluido

Bassine. Sono costituite da un recipiente di forma più o meno cilindrica che ruota sul proprio asse (tipo cestello lavatrice). Le compresse sono posizionate all'interno e grazie al movimento rotatorio della bassina tendono a risalire la parete per poi ricadere verso il basso. Dei vomeri posti sulla parete interna della bassina movimentano le compresse evitando che aderiscano tra loro. Un ugello è posizionato all'interno e spruzza la soluzione di rivestimento in direzione delle compresse che ricadono. Contemporaneamente un flusso di aria calda attraversa la bassina provvedendo all'essiccamento.

Bassine tradizionali. Queste bassine usano come tecnica di essiccamento un sistema di aria secca (riscaldata ad una determinata temperatura) il cui flusso è direttamente rivolto verso la superficie del letto di caduta dei nuclei da filmare (compresse o pellets). L'aria in uscita viene eliminata mediante un collettore situato sul perimetro dell'apertura della bassina, o eventualmente, in aggiunta, ve ne possono essere anche degli altri immersi nel letto dei nuclei in rotazione.

Bassine perforate (Fig. 10). Le bassine perforate sono state sviluppate per migliorare l'efficienza di essiccamento che viene ottenuta immettendo sempre aria secca a temperatura controllata sulla superficie del letto dei nuclei, ma aspirando quella in uscita dalla parte inferiore del letto stesso. Tali bassine, sempre consigliabili rispetto a quelle tradizionali.



Fig. 10 *Bassine perforate*

Letto fluido. Il letto fluido è stato ampiamente utilizzato in passato come metodo di essiccamento e di granulazione. Nell'ultimo decennio è stato invece sempre più utilizzato per rivestimenti polimerici di compresse o di pellets soprattutto perché:

- Offre una migliore efficienza di essiccamento rispetto alle bassine.
- Si ottengono prodotti con aspetto migliore. Nel letto fluido le compresse o le particelle da rivestire sono “sospese” in una corrente di aria calda mentre la soluzione di rivestimento viene spruzzata.

A seconda della posizione dell'ugello si hanno le configurazioni:

- Top Spray L'ugello è posizionato in alto e spruzza dall'alto verso il basso.



Fig. 11 *Top Spray*

- Bottom Spray: l'ugello è posizionato in basso e spruzza dal basso verso l'alto.

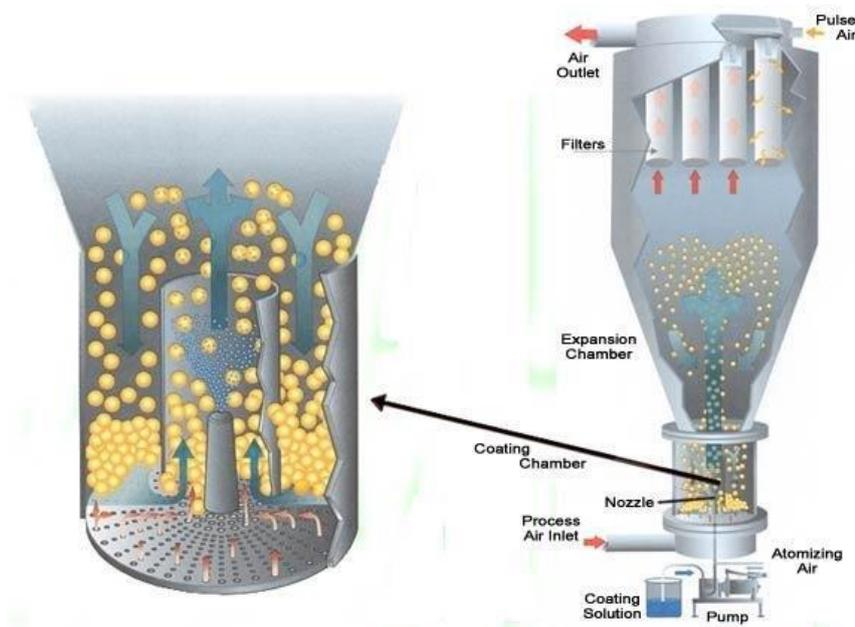


Fig. 12 *Bottom Spray*

La configurazione più efficace è senza dubbio quella bottom spray utilizzando l'inserto Wurster, ossia un cilindro vuoto posizionato sopra l'ugello. Grazie alla distribuzione del diametro dei fori (più larghi man mano che ci si avvicina al centro del piatto) ed all'effetto Venturi (l'ugello che spruzza verso l'alto aumenta la spinta verso l'alto delle particelle), le particelle sono forzate a salire al centro del piatto all'interno del Wurster per ricadere poi al suo esterno. Poiché l'ugello spruzza al centro del Wurster, la probabilità che una particella venga a contatto con le goccioline di soluzione filmogena è molto maggiore e conseguentemente il processo è molto più efficace

Sia che si operi in bassina che a letto fluido, i parametri fondamentali da aggiustare o monitorare durante il processo sono:

- Temperatura, umidità e portata dell'aria in entrata.
- Differenza di temperatura tra l'aria in uscita e l'aria in entrata.
- Temperatura del prodotto.
- Quantità di liquido applicato nell'unità di tempo (portata).
- Pressione dell'ugello (determinerà la grandezza delle goccioline generate).
- Rapporto tra velocità di addizione del liquido di rivestimento e la velocità di essiccamento.

3. Recenti tecniche di rivestimento

Le recenti tecniche di rivestimento possono essere classificate in base allo stato fisico degli agenti formanti un rivestimento quando vengono applicati sul substrato (Figura 13) [19].

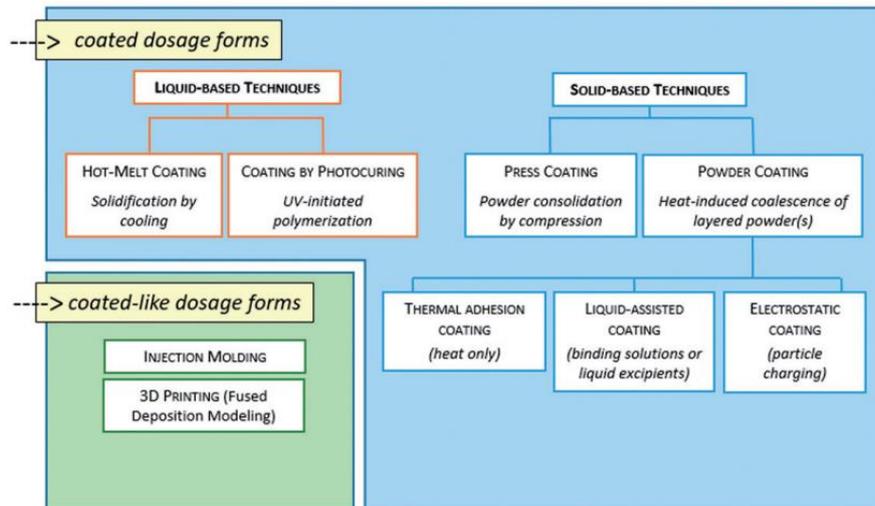


Fig. 13 Le tecniche di rivestimento

Si distinguono tecniche a base liquida o solida. Nelle prime, i precursori liquidi applicati sulla superficie del nucleo vengono consolidati rispettivamente mediante raffreddamento (rivestimento hot-melt) o polimerizzazione (rivestimento mediante fotopolimerizzazione), per dare uno strato continuo. Nelle tecniche a base solida, il materiale di rivestimento viene applicato direttamente al substrato mediante compressione (press coating), oppure può essere stratificato e contemporaneamente consolidato mediante riscaldamento (verniciatura a polvere). Quando si esegue la stratificazione, il processo può essere migliorato, soprattutto per quanto riguarda le fasi iniziali di deposizione, mediante nebulizzazione di coadiuvanti liquidi e/o mediante l'utilizzo di particelle di polvere caricate elettricamente. Inoltre, tecniche innovative senza solventi basate sulla lavorazione a caldo di materiali termoplastici consentono la produzione di sistemi “core shell” o di dispositivi capsulari aventi un rivestimento esterno e un nucleo contenente il farmaco.

3.1. Le tecniche a base liquida

3.1.1. Hot-melt rivestimento

Nei processi di rivestimento hot-melt, i materiali con basso punto di fusione (low-melting) vengono depositati allo stato liquido sulla superficie del nucleo, generalmente mediante nebulizzazione, e successivamente congelati in modo controllato [20]. Tali operazioni vengono comunemente eseguite mediante bassina o letto fluido per la produzione di pellet e granuli rivestiti. Quando il materiale di rivestimento viene nebulizzato, deve essere mantenuto a 40–60 °C sopra il suo punto di fusione [20,21]. La temperatura rappresenta il parametro di processo più critico e deve essere rigorosamente controllata in qualsiasi parte dell'apparecchiatura. Per questo motivo, i tubi attraverso i quali i materiali fusi vengono convogliati dal serbatoio all'ugello spruzzatore devono essere riscaldati e/o adeguatamente isolati per evitare un raffreddamento indesiderato e il conseguente intasamento. Inoltre possono essere necessari ugelli appositamente studiati per la nebulizzazione. In particolare è stata descritta una struttura ad ugello triassiale comprendente un tubo centrale per l'alimentazione dell'agente di rivestimento, circondato da una cavità per il flusso d'aria nebulizzante, racchiusa all'interno di un'ulteriore cavità per l'aria compressa riscaldata [22]. L'ugello deve anche essere isolato per impedire la rifusione del rivestimento applicato al

contatto dell'unità con la sua superficie calda. Inoltre, dovrebbe essere posizionato correttamente nella camera di lavorazione consentendo così un'efficace deposizione di goccioline. Come regola generale, la velocità di nebulizzazione deve essere notevolmente più bassa e controllata in modo più rigoroso nell'hot-melt rispetto al rivestimento a base solvente, al fine di ottenere una distribuzione omogenea del materiale di rivestimento ed evitare l'agglomerazione delle unità. D'altra parte, il tempo di lavorazione complessivo può essere molto più breve perché non è richiesta la rimozione del solvente. Infatti, la formula del materiale spruzzato corrisponde a quella del rivestimento finale. La scorrevolezza e la nebulizzazione sono requisiti fondamentali affinché un eccipiente possa essere selezionato come agente di rivestimento. Queste caratteristiche sono generalmente soddisfatte da materiali aventi punto di fusione <80 °C e viscosità del fuso <300 cps [23]. Un'alternativa alla nebulizzazione dell'agente di rivestimento è rappresentata dalla sua aggiunta direttamente nel letto della camera per il rivestimento centrale sotto forma di particelle solide, facendolo così fondere in situ [24-27]. Il successivo raffreddamento consente la solidificazione del fuso depositato. In questo caso, in linea di principio, sono possibili una riduzione dei costi delle apparecchiature nonché una riduzione delle operazioni di pulizia, poiché non sono necessari dispositivi di nebulizzazione, camicie termostatiche e altri dispositivi correlati.

Un problema critico nell'uso di agenti di rivestimento lipidico di origine vegetale o animale è la riproducibilità da lotto a lotto delle loro caratteristiche fisico-chimiche, che può influire sulla coerenza della lavorazione e sulle prestazioni del prodotto. Il rivestimento hot-melt è stato utilizzato principalmente per la produzione di formulazioni a rilascio prolungato [25,26].

3.1.2 Fotopolimerizzazione

La fotopolimerizzazione, conosciuta anche come rivestimento fotopolimerizzabile o polimerizzazione, fornisce un approccio chimico al raggiungimento di strati di rivestimento sfruttati in molti campi industriali e per applicazioni mediche [23]. Il processo implica la polimerizzazione di precursori liquidi funzionalizzati (precursori o monomeri) in presenza di un iniziatore o di un fotosensibilizzatore e avviene a temperatura ambiente o inferiore, con conseguente rapida formazione di una rete reticolata. Questa reazione è innescata dalla luce UV-visibile e può essere realizzata con meccanismi interessanti radicali liberi, cationi o anioni a seconda della natura dei precursori e degli iniziatori utilizzati. L'attrezzatura per la fotopolimerizzazione deve essere dotata di una sorgente di luce e può anche essere necessario un sistema di spurgo dell'azoto, altrimenti il risultato del rivestimento sarebbe compromesso dalla presenza di ossigeno nell'ambiente di reazione. Uno dei principali vantaggi della fotopolimerizzazione rispetto ad altre tecniche senza solventi è la possibilità di operare a temperature relativamente basse in tempi di lavorazione brevi, rendendo questo metodo di rivestimento appropriato per i composti sensibili al calore. Tuttavia, la fotopolimerizzazione sembra avere un potenziale ristretto per l'applicazione nel campo farmaceutico a causa di vincoli tossicologici, scarsa disponibilità di materiali di partenza adeguati e non idoneità all'uso nel caso di molecole di farmaci fotosensibili. In letteratura, infatti, sono descritti solo pochi esempi di rivestimento mediante fotopolimerizzazione. Un'analoga tecnica di rivestimento, inizialmente sfruttata in campo farmaceutico per l'incapsulamento di particelle, è la deposizione chimica di vapore [28]. In questo caso, si forma un sottile strato di rivestimento quando i monomeri, insieme ai radicali primari generati dall'attivazione termica dell'iniziatore, vengono adsorbiti sulla superficie delle particelle raffreddate, dove avviene la polimerizzazione. A seconda dei monomeri utilizzati, sono stati ottenuti diversi rivestimenti

funzionali, inclusi quelli gastroresistenti, termosensibili e a rilascio prolungato [29,30]. Inoltre, l'applicazione di un rivestimento polimerico mediante la deposizione chimica di vapore, sintetizzato da precursori acrilici direttamente su film contenenti clotrimazolo, è stata recentemente dimostrata come un approccio praticabile per prevenire le transizioni cristalline di composti amorfi [31]

3.2. Le tecniche a base solida

Le tecniche powder coating (rivestimento a polvere) comportano la deposizione di più strati di polvere, il cui consolidamento avviene attraverso modifiche delle particelle indotte dal calore. Il livellamento e la sinterizzazione degli strati di polvere applicati è strettamente dipendente dal comportamento termomeccanico del materiale alla temperatura di esercizio ed è favorito dalle forze meccaniche coinvolte. Il processo deve essere eseguito al di sopra della temperatura di transizione vetrosa-gommosa (T_g) della formulazione del rivestimento in modo che le particelle possano subire una deformazione plastica. Per questo motivo, spesso vengono aggiunti plastificanti per abbassare la T_g dell'agente di rivestimento, consentendo anche l'adozione di condizioni di lavorazione più blande. Tali tecniche generalmente fanno uso di apparecchiature di rivestimento convenzionali (ad esempio letto fluido e bassine) dotate di dispositivi per l'aggiunta in linea della polvere nella camera di lavorazione. In tutti i casi, per garantire la riproducibilità dello spessore del rivestimento è necessaria un'attenta selezione degli intervalli di dimensioni delle particelle e delle proprietà di scorrimento appropriate delle formulazioni in polvere. Le tecniche di powder coating possono essere classificate in processi di adesione termica, liquidi ed elettrostatici a seconda che vengano utilizzati fattori di aiuto per promuovere l'adesione delle particelle.

Rivestimento ad adesione termica. Nel rivestimento ad adesione termica, altrove indicato come rivestimento a secco, la formazione di un rivestimento da polveri stratificate è consentita solo dal calore [32]. Le proprietà termiche della polvere di rivestimento sono critiche per l'esito del processo. Concentrazioni di plastificante fino al 40% e trattamenti termici di post-lavorazione (curing) sono generalmente necessari per migliorare la coalescenza delle particelle e consentire la formazione di film di buona qualità. Vengono generalmente impiegati polimeri preplastificati, ottenuti per estrusione a caldo (HME) seguita da macinazione criogenica. Il talco è normalmente presente nella formula in polvere per prevenire l'adesione. Le poche applicazioni di adesione termica descritte in letteratura si basano tutte sull'utilizzo di polimeri acrilici. Un'attrezzatura di produzione esistente, ovvero uno sferonizzatore (spheronizer) dotato di un disco liscio dell'acciaio inossidabile, è stata adattata mediante l'aggiunta di un dispositivo di alimentazione della polvere e di una sorgente IR posizionata sulla parte superiore come fonte di calore per mantenere costanti le temperature di lavorazione. In un caso, sono state ottenute compresse efficacemente mascherate dal gusto e protette dall'umidità senza plastificanti, grazie alla T_g relativamente bassa del polimero impiegato [33]. Tuttavia, era necessaria un'ampia fase di indurimento per ottenere un film continuo e compatto e si è riscontrato che l'inclusione di eccipienti a basso punto di fusione nella formulazione del rivestimento migliora l'adesione della polvere. In un altro caso, miscele pre-plastificate di Eudragit RS e Eudragit RL, sono state applicate su compresse contenenti teofillina con un sottorivestimento di un materiale a basso punto di fusione [34]. La velocità di rilascio del farmaco dalle compresse rivestite a polvere è stata influenzata dal livello del rivestimento, dalla concentrazione del plastificante e dalla temperatura selezionata per la fase di polimerizzazione. Infine, sono state prodotte anche compresse rivestite di Eudragit RL 100 contenenti due diversi farmaci idrosolubili [35,36]. È stato dimostrato che le variabili di formulazione, come la natura del materiale del sottorivestimento, il livello di plastificante e il tipo, nonché la quantità di agenti che formano pori, influiscono sulle proprietà meccaniche e di rilascio del farmaco delle unità rivestite.

Rivestimento a secco assistito da liquido. Nel rivestimento a secco assistito da liquido, vengono nebulizzate piccole quantità di acqua o soluzioni leganti acquose per aiutare, tramite l'azione capillare interfacciale, l'adesione delle particelle di rivestimento alla superficie del nucleo. Per evitare completamente l'uso di solventi, possono essere impiegati eccipienti liquidi che sono destinati ad essere inclusi nel rivestimento, come plastificanti, il che si traduce anche in una migliore coalescenza delle particelle. A questo proposito, è generalmente necessaria una maggiore quantità di plastificanti per la formazione del film a secco rispetto alle tecniche di rivestimento a spruzzo. Gli adiuvanti allo stato liquido vengono aggiunti separatamente dalla polvere, in modalità simultanea o alternativa. Pertanto, le bassine o i letti fluidi possono essere provvisti di un convenzionale ugello per la nebulizzazione di liquidi, mentre la polvere di rivestimento viene introdotta contestualmente ai nuclei. Diversamente, si può adottare un ugello a tre vie, generalmente inserito all'interno della camera di rivestimento a letto fluido, per avere liquido e polvere erogati in stretta prossimità l'uno all'altro.

Inizialmente, sono stati nebulizzati solo plastificanti per innescare la superficie della capsula, limitando così la dispersione di polvere nelle prime fasi del rivestimento. Tuttavia, a causa delle proprietà adesive del substrato, HPMCAS (Aquat AS-LF) /Mg stearate/Ca stearate mixtures) doveva essere premiscelato con quantità relativamente elevate di talco per superare adesione delle particelle. Il biossido di silicio in quantità molto limitate è stato studiato come agente antiaderente alternativo per il rivestimento di pellet con HPMCAS mediante apparato rotante a letto fluido [37].

Anche in questo caso, TEC (triethyl citrate) e/o AMG (acetylated monoglyceride) sono stati utilizzati come plastificanti allo stato liquido ed è stata eseguita una fase di polimerizzazione [38]. In altri studi, condotti negli stessi contesti sperimentali, è stato evidenziato il ruolo di AMG, isopropil miristato e isopropil palmitato come promotori della forza capillare. Tali composti erano efficaci nel migliorare l'adesione del polimero sui nuclei e nell'aumentare l'efficienza del rivestimento [39]. Recentemente, il rivestimento a secco assistito da liquido è stato sfruttato per applicare HPMC su pellet contenenti probiotici [40]. In particolare, questo processo ha consentito di ottenere tassi di sopravvivenza batterica più elevati rispetto alle tecniche di rivestimento convenzionali. Nel rivestimento a secco sono stati utilizzati anche materiali polimerici diversi da HPMCAS, come gomma lacca, Eudragit RS ed etilcellulosa (EC). Questi ultimi due materiali sono stati impiegati come agenti di rivestimento per forme di dosaggio a rilascio prolungato. In tutti i casi sono state nebulizzate emulsioni di plastificanti con una soluzione acquosa di HPMC. La velocità di rilascio dalle unità rivestite è risultata essere influenzata dal tipo e dal livello di plastificante, nonché dalle condizioni di polimerizzazione, mentre la stabilità fisica del prodotto è stata migliorata dall'uso di polveri di rivestimento micronizzate.

Rivestimento elettrostatico. Le procedure di rivestimento basate sulla carica elettrostatica delle polveri sono ben consolidate nell'industria della finitura dei metalli e sono ora di interesse anche per lo sviluppo di forme farmaceutiche e dispositivi medici [32]. Nel rivestimento farmaceutico, le forze elettrostatiche vengono sfruttate per favorire l'adesione delle particelle di polvere ai substrati, principalmente compresse o pellet. Il processo viene generalmente eseguito in bassine a tamburo rotante dotate di un sistema elettrostatico, attraverso la quale le particelle di rivestimento vengono caricate tramite meccanismi diversi e nebulizzate sui nuclei. Dopo la deposizione, la polvere deve rimanere in posizione abbastanza a lungo da consentire la formazione di una pellicola mediante coalescenza indotta dal calore delle singole particelle. Un rivestimento liscio e di spessore omogeneo si ottiene per riduzione del volume libero, mentre il suo indurimento avviene per raffreddamento. Qualsiasi polvere in grado di accumulare carica con un basso tasso di decadimento è potenzialmente adatta per essere impiegata come agente di rivestimento a secco elettrostatico [41]. Poiché molti materiali di interesse farmaceutico possono trattenere le cariche elettriche,

la carica della polvere è stata utilizzata non solo per il rivestimento ma anche in altre operazioni di produzione.

La carica elettrostatica delle particelle può essere ottenuta tramite meccanismo triboelettrico o corona. Nella tribocarica, l'accumulo di carica deriva dall'attrito tra le particelle di rivestimento fluidizzate e la parete del sistema triboelettrico, secondo il fenomeno del trasferimento di elettroni che si verifica quando materiali diversi in attrito reciproco l'uno con l'altro e quindi separati. Lo stesso meccanismo funziona quando vengono generate cariche durante la manipolazione delle polveri in diversi processi farmaceutici. La parete del sistema è solitamente costituita da politetrafluoroetilene che tende ad assumere cariche negative, portando così a particelle cariche positivamente. La tribocarica è un'operazione piuttosto complessa e poco prevedibile perché è marcatamente influenzata da molti fattori, come le proprietà delle particelle (resistività elettrica, ruvidezza della superficie) e le condizioni ambientali (temperatura, umidità relativa) [41,42]. Per questo motivo, la carica triboelettrica è meno comunemente effettuata rispetto alla carica corona.

La carica corona, detta anche scarica corona, prevede che le particelle accumulino cariche sulla loro superficie attraversando un campo elettrico in presenza di ioni liberi. I dispositivi sistemi a corona includono un elettrodo in grado di generare un gradiente di potenziale con un substrato neutro o messo a terra quando viene applicata un'alta tensione. Ciò consente di ottenere ioni liberi spogliando gli elettroni dalle molecole di gas che circondano l'elettrodo. Pertanto, le particelle di rivestimento, nebulizzate dalla pistola in direzione dei substrati da rivestire, vengono introdotte nel campo elettrico che si è stabilito nell'area tra l'elettrodo emittente e la superficie messa a terra. Secondo il meccanismo di carica del campo, la perturbazione del campo indotta dalle particelle provoca deviazione e adsorbimento di ioni liberi. Uno dei principali svantaggi della carica corona è il possibile accumulo di cariche sulla superficie del substrato, che impedirebbe l'adesione di ulteriori particelle di rivestimento. Inoltre, gli ioni di carica opposta che si formano possono neutralizzare le particelle cariche in ingresso e, anche, quelle già depositate, eventualmente provocandone l'espulsione dallo strato di rivestimento e conseguenti difetti della sua superficie. Nel rivestimento elettrostatico, è spesso necessario migliorare la conduttività delle forme di dosaggio principali. A questo proposito, è stata proposta un'esposizione di breve durata del substrato a condizioni di elevata umidità con l'obiettivo di far adsorbire molecole d'acqua prima della deposizione di polvere [43]. Più recentemente è stata alternativamente intrapresa la nebulizzazione di piccole quantità di plastificanti allo stato liquido. Pertanto, non solo è stata migliorata la deposizione elettrostatica delle particelle, ma anche la loro adesione e coalescenza potrebbero essere migliorate. L'uso combinato di liquidi e carica elettrostatica è stato applicato con successo al rivestimento di compresse e pellet con polimeri diversi, destinati al rilascio immediato, prolungato o enterico [44,45]. In particolare, l'efficienza del rivestimento è risultata maggiore impiegando sia cariche elettrostatiche che plastificanti allo stato liquido rispetto ai soli plastificanti. Inoltre, è risultato essere influenzato dalla tensione di carica della pistola elettrostatica. Un esempio di applicazione industriale della verniciatura a polvere secca elettrostatica è rappresentato dalla tecnologia LeQtracoat (Diurnal Group PLC, Cardiff, UK), sviluppata da Phoqus Pharmaceuticals (West Malling, UK).

4. Innovazioni nella realizzazione del coating farmaceutico

4.1 Modellazione dello spessore dello strato di rivestimento farmaceutico

Nel 2021, nell'articolo "Modellazione dello spessore dello strato di rivestimento farmaceutico" hanno valutato i parametri di input per un nuovo approccio alla modellazione Monte Carlo (MC) utilizzando simulazioni CFD-DEM (the Computational Fluid Dynamics - the Discrete Element Method) di un processo di rivestimento farmaceutico Wurster per microsfele.

I punti di forza combinati di entrambi gli approcci di modellazione consentono di prevedere la massa del rivestimento e le distribuzioni dello spessore durante l'intero tempo di processo. È stato osservato che le particelle più piccole ricevono uno strato di rivestimento più spesso poiché passano la zona di spruzzatura più vicino all'ugello. Inoltre, è stato stabilito che, contrariamente alla velocità del flusso d'aria, la velocità di nebulizzazione ha un grande impatto sulla variabilità del rivestimento interparticellare. È stato sviluppato un modello stocastico per studiare il contributo relativo della variabilità dello strato di rivestimento e della variabilità del peso di riempimento alla non uniformità del prodotto in un processo di riempimento di capsule di sistemi a pellet a unità multipla (MUPS).

La simulazione MC si basa sul principio che la massa di rivestimento totale ricevuta da una singola particella dipende dal numero di eventi di rivestimento e dalla quantità di massa di rivestimento depositata per evento (guadagno di rivestimento). Il numero di eventi di rivestimento stesso è una funzione del tempo di esecuzione del processo e del tempo di ciclo. Quindi, la distribuzione del tempo di ciclo (CTD) e il guadagno del rivestimento distribuzione (CGD) sono stati utilizzati come parametri di input nella simulazione MC. Le distribuzioni sono state valutate durante la fase di post-elaborazione della simulazione CFD-DEM. Per completare un ciclo completo nel rivestimento Wurster, una particella deve viaggiare dalla regione del letto inferiore attraverso il tubo Wurster nella regione della fontana e quindi ricadere nella regione del letto inferiore. A seconda dell'estensione della zona di nebulizzazione, una particella non è necessariamente rivestita mentre passa attraverso il tubo Wurster. Il rapporto dei cicli senza guadagno di rivestimento rispetto ai cicli registrati totali è definito come la frazione di bypass, che nella simulazione MC descrive la probabilità che una particella venga rivestita in un ciclo. Per catturare l'effetto del diametro delle particelle sul tempo di ciclo e sul guadagno del rivestimento per ciclo, le particelle sono state raggruppate in classi di dimensioni delle particelle. Per ogni classe, il CTD e il CGD sono stati valutati separatamente. Sebbene il CTD e il CGD possano cambiare leggermente durante il processo a causa della crescita delle particelle, sono state ipotizzate distribuzioni di probabilità costanti.

I valori campionari delle distribuzioni di probabilità utilizzate nella simulazione sono stati generati tramite il campionamento della trasformata inversa. Secondo questo metodo, è possibile ottenere un campione che rappresenta una specifica distribuzione di probabilità sulla base di valori uniformemente distribuiti tra zero e uno applicando la funzione di distribuzione cumulativa inversa.

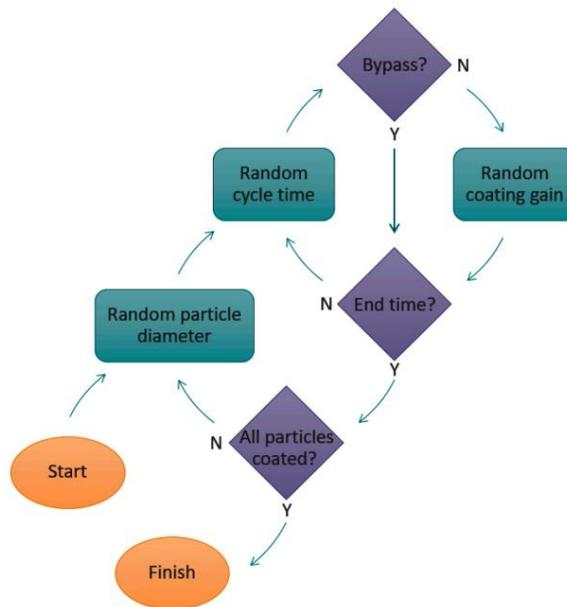


Fig. 14 il diagramma di flusso della procedura di simulazione.

All'inizio, viene scelto un diametro particellare casuale all'interno della distribuzione granulometrica sottostante (PSD). A seconda della classe granulometrica a cui appartiene la particella, nelle fasi successive vengono utilizzati i rispettivi CTD e CGD. Dopo che un tempo di ciclo casuale è stato assegnato alla particella, la decisione se bypassare la zona di nebulizzazione viene presa in base alla frazione di bypass. Ancora una volta, un numero casuale compreso tra zero e uno determina se si verifica un evento di rivestimento. In caso di rilevamento positivo, viene aggiunto un guadagno di rivestimento casuale. Questa routine di rivestimento viene ripetuta finché la somma dei tempi di ciclo non corrisponde al tempo di esecuzione totale del processo desiderato, dopodiché viene considerata la particella successiva. La somma dei guadagni di rivestimento rappresenta la massa di rivestimento della particella alla fine del processo. L'intera procedura viene eseguita per ogni particella. Quando tutte le particelle sono rivestite, la massa di rivestimento di ciascuna particella viene moltiplicata per il fattore di correzione della massa per garantire la conservazione della massa.

Il risultato della simulazione MC è un insieme di particelle con una certa massa di rivestimento, in base alla quale è stata calcolata la distribuzione di massa. Per ottenere lo spessore dello strato, sono state ipotizzate particelle sferiche con uno strato di rivestimento uniforme. Di conseguenza, sono state trascurate la variabilità del rivestimento intraparticellare e le variazioni di densità e porosità del film. L'algoritmo proposto non è limitato ai dispositivi di rivestimento Wurster e può essere applicato a diversi altri processi di rivestimento. I MUPS sono una forma di dosaggio adatta per farmaci a rilascio prolungato, in cui il farmaco è costituito da più microsfele rivestite riempite in una capsula o in una compressa per ottenere un'unità di dosaggio. I vantaggi rispetto alle singole compresse includono una migliore biodisponibilità e un ridotto rischio di fluttuazione del dosaggio, tossicità ed effetti collaterali [46,47]. Poiché gli strati a rilascio prolungato sono generalmente sottili, la progettazione di un processo di rivestimento con una variabilità del rivestimento sufficientemente bassa rimane impegnativa. Secondo la legge dei grandi numeri, questa variabilità può essere sostanzialmente ridotta utilizzando MUPS anziché singole compresse. Campioni casuali sono stati prelevati dalle particelle create durante la simulazione MC e aggiunti alla capsula. Quando la massa cumulativa ha superato il peso previsto per il riempimento, la capsula è stata completata. Se il peso di riempimento effettivo era più vicino

alla specifica senza l'ultima particella, veniva rimosso dalla capsula. È stata determinata la massa del rivestimento solido in ciascuna capsula ed è stata valutata la variabilità tra tutte le capsule. Poiché il peso previsto in specifica è stato mantenuto costante per ciascuna capsula in un lotto, è stato catturato solo l'effetto della variabilità del rivestimento sulla variabilità totale nella capsula.

Il modello di rivestimento MC è convalidato rispetto ai risultati della simulazione CFD-DEM. Il confronto è stato fatto tra la distribuzione della massa del rivestimento della simulazione CFD-DEM e la previsione dell'approccio MC. I risultati mostrano una buona correlazione tra i due metodi per tutti i tempi di processo. In tutti e tre i casi, il picco della distribuzione è leggermente più alto per il modello MC. Tuttavia, le differenze sono molto piccole e il modello MC riproduce sufficientemente i risultati CFD-DEM. Quindi, è possibile modellare il processo di rivestimento con l'approccio presentato.

La frazione di bypass per le portate d'aria e le velocità di spruzzo esaminate ha valori del 49-59%. In media, una particella riceve un rivestimento ogni secondo o terzo ciclo. Le particelle situate al centro del tubo e, quindi, vicino all'ugello, ricevono la maggior parte del rivestimento. La frazione di bypass aumenta a portate d'aria inferiori. Mostra che la ritenzione di massa nel tubo Wurster è maggiore a bassa velocità del flusso dell'aria. Inoltre, le variazioni di ritenzione sono maggiori a portate d'aria più elevate, indicando un regime meno stabile all'interno del tubo Wurster che potrebbe portare a una migliore distribuzione dello spruzzo. La frazione di bypass diminuisce a velocità di nebulizzazione più elevate poiché sono presenti più goccioline. Ciò aumenta la probabilità che le goccioline penetrino nei primi strati di particelle nella zona di rivestimento attivo. È stato osservato che sia la portata dell'aria che la velocità di nebulizzazione hanno un impatto significativo sulla dimensione e sulla forma della zona di nebulizzazione. Il metodo più semplice determina la deposizione spray in base al tempo di permanenza delle particelle nella zona di nebulizzazione [48]. Approcci più sofisticati includono la frazione del volume delle particelle [49], l'area della superficie proiettata e la distanza dall'ugello [48], il rilevamento delle particelle più vicine all'ugello [50] e il volume spazzato [51]. Tuttavia, questi metodi richiedono informazioni geometriche sull'estensione spaziale della zona di nebulizzazione a priori, che cambia con i parametri di processo. Pertanto, una valutazione diretta della deposizione spray presenta un vantaggio significativo rispetto ai modelli basati su spray zone. L'input si riduce a parametri ottenibili tramite misurazioni off-line, ad esempio l'angolo del cono di spruzzatura e il diametro e la velocità della goccia. Utilizzando questo tipo di modelli, l'estensione spaziale della zona di nebulizzazione diventa un risultato di simulazione.

Il tempo di ciclo medio diminuisce con l'aumento della portata d'aria. Questa correlazione è ben documentata in letteratura poiché l'effetto della portata d'aria sul tempo di ciclo è stato studiato sia tramite simulazioni CFD-DEM che sperimentalmente [52]. L'effetto è più pronunciato per le particelle al di sotto del diametro medio, mentre una diminuzione del tempo di ciclo per le particelle più grandi si appiattisce. La stessa tendenza si osserva per la deviazione standard. Inoltre, la deviazione standard diminuisce con l'aumento delle portate d'aria.

Apparentemente, il guadagno del rivestimento non dipende dalla densità dell'impaccamento all'interno del tubo Wurster ed è piuttosto influenzato dal numero di goccioline. Il numero di particelle rivestite rimane approssimativamente lo stesso, indipendentemente dalla distanza tra di loro. A causa di una probabilità leggermente maggiore di guadagni di rivestimento elevati, il guadagno di rivestimento medio è maggiore a velocità di flusso d'aria inferiori, che è correlato al tempo di ciclo. Per un tempo di ciclo più elevato, il guadagno medio di rivestimento per ciclo deve essere maggiore a una velocità di nebulizzazione costante. L'elevato guadagno di rivestimento per piccole particelle può essere spiegato da una distanza minore dall'ugello.

Il diametro medio delle particelle sulla posizione radiale all'interno del tubo Wurster diminuisce verso il centro del tubo e vicino alla parete. Inoltre, a portate d'aria più elevate è più piccolo vicino al centro e più grande alla parete del tubo. Per le particelle più grandi, la probabilità di ricevere il rivestimento aumenta a causa di una maggiore superficie proiettata.

Per un tempo di esecuzione del processo costante, un tempo di ciclo più breve significa che le particelle passano più spesso nella zona di nebulizzazione (cioè un numero maggiore di cicli), il che si traduce in una migliore distribuzione del rivestimento. Sorprendentemente, l'effetto è invertito per lo spessore dello strato di rivestimento: l'aumento delle portate d'aria porta ad un aumento dello spessore del rivestimento. La ragione di questo comportamento è che lo spessore dipende dal diametro delle particelle. Se la stessa quantità di rivestimento viene depositata su particelle di dimensioni diverse, lo strato di rivestimento è più spesso sulla particella più piccola a causa della minore area superficiale. Nel complesso, l'effetto della portata d'aria sulla distribuzione dello spessore del rivestimento è piuttosto ridotto. Per particelle più grandi del diametro medio, lo spessore dello strato è approssimativamente costante poiché un maggiore guadagno di rivestimento compensa una superficie maggiore.

È stata studiata l'influenza della velocità di nebulizzazione sulla variabilità del rivestimento. Gli studi hanno dimostrato che il CTD non dipende dalla velocità di nebulizzazione. A velocità di nebulizzazione inferiori, il guadagno del rivestimento per ciclo diminuisce. Il guadagno medio di rivestimento per vari diametri di particelle è proporzionale alla velocità di nebulizzazione. Il guadagno minimo di rivestimento per ciclo a diametri di particelle intermedi viene osservato a tutte le velocità di spruzzatura. Poiché la massa totale del rivestimento nebulizzato è costante, il tempo di esecuzione del processo aumenta con velocità di nebulizzazione inferiori. Pertanto, il numero di cicli sperimentati da ciascuna particella aumenta. Ciò porta a una distribuzione più uniforme delle gocce nebulizzate, riducendo la variabilità del rivestimento. I risultati per le varie velocità di nebulizzazione indicano che lo spessore medio del rivestimento aumenta sulle particelle con diametri più piccoli mentre rimane approssimativamente costante sulle particelle il cui diametro è maggiore di quello medio. Non è stato stabilito alcun effetto apparente della velocità di nebulizzazione sullo spessore medio del rivestimento per ciascuna classe di dimensioni delle particelle. Pertanto, si può concludere che la velocità di spruzzo non influenza la distribuzione della deposizione.

I risultati per il modello di riempimento delle capsule mostrano che la variabilità del rivestimento in MUPS può essere notevolmente ridotta rispetto alle forme di dosaggio a unità singola (ad esempio compresse). La variabilità diminuisce con l'aumento del peso di riempimento della capsula poiché le capsule più grandi contengono più particelle. La variabilità del rivestimento interparticellare è maggiore a velocità di nebulizzazione più elevate, le capsule hanno anche una maggiore variabilità della massa del rivestimento.

Tuttavia, poiché le deviazioni assolute diminuiscono con l'aumento del peso di riempimento della capsula, si verificano deviazioni leggermente più elevate a velocità di nebulizzazione elevate. Inoltre, un tempo di esecuzione del processo più breve riduce i costi di produzione. Per aumentare l'uniformità del prodotto, nel processo potrebbero essere utilizzate perline più piccole per aumentare il numero di particelle per capsula.

La quantità di solido depositato su una singola particella durante un processo di rivestimento Wurster dipende dal numero di passaggi attraverso la zona di nebulizzazione e dal guadagno del rivestimento in un passaggio. Sulla base di questo principio, è stato sviluppato un approccio di modellazione innovativo. L'intero tempo di processo è stato simulato tramite MC e sono state applicate simulazioni CFD-DEM dettagliate per determinare le distribuzioni di probabilità sottostanti. Queste simulazioni hanno indicato che le particelle più piccole producono uno strato di rivestimento più spesso. Pertanto, l'utilizzo di sfere centrali con un PSD (particle size distribution) stretto potrebbe ridurre la variabilità del rivestimento interparticellare. È stato osservato che l'estensione spaziale della zona di nebulizzazione varia

a seconda dei parametri di processo. Pertanto, un sofisticato modello spray è cruciale per la valutazione del CGD. Sebbene l'utilizzo di una geometria della zona di nebulizzazione predefinita sia una pratica comune in CFD DEM, ha un'applicabilità limitata in un'ampia gamma di condizioni operative. Inoltre, lo studio evidenzia l'importanza critica della velocità di nebulizzazione nel processo di rivestimento Wurster. Sebbene tassi più bassi portino a prodotti più uniformi, prolungano i tempi di esecuzione dei processi e possono portare a perdite significative dovute all'essiccazione a spruzzo. In MUPS, sono accettabili variabilità di rivestimento più elevate poiché si bilanciano nel prodotto finale. L'importanza dell'uniformità del rivestimento diminuisce ulteriormente se la variabilità del rivestimento è bassa rispetto alla variabilità del peso di riempimento. Il contributo della variabilità del rivestimento alla variabilità del prodotto finale può essere ridotto utilizzando un numero maggiore di particelle (ad esempio, utilizzando perline più piccole). L'approccio di modellazione proposto può aiutare a stabilire un punto operativo adatto. Il nostro lavoro esamina il guadagno di massa del rivestimento per ciclo, che può essere influenzato dalle perdite dovute all'essiccazione a spruzzo. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'estensione dell'approccio di modellazione presentato per stabilire una connessione tra la colorazione a spruzzo e la deposizione. Oltre ai moduli accoppiati per il trasferimento di calore e di massa, dovrebbe essere sviluppato un approccio globale per l'essiccazione a goccia singola.

4.2 Un innovativo rivestimento enterico a base di cera per prodotti farmaceutici e nutraceutici per somministrazione orale

Molti prodotti nutraceutici richiedono spesso un rivestimento enterico funzionale per proteggerli dall'ambiente gastrico e/o per ridurre al minimo l'irritazione e mascherare il gusto sgradevole. Le formulazioni nutraceutiche spesso si astengono dall'includere ingredienti artificiali per favorire le preferenze e i valori dei consumatori di nutraceutici. Diverse soluzioni di rivestimento enterico, descritte come generalmente riconosciute come sicure (GRAS), sono state commercializzate per rispondere all'elevata domanda del mercato dei prodotti nutraceutici [53].

Le cere sono state comunemente utilizzate come formatrici di matrici in anime (es. pellets) a rilascio prolungato e controllato [54,55]. L'uso di cere nel rivestimento farmaceutico è ben consolidato come fase di finitura per ottenere compresse lucide [56]. Ma fino alla conoscenza, non c'è stata alcuna relazione precedente sull'utilizzo di cere come rivestimento enterico funzionale efficiente. In questo lavoro, viene riportato per la prima volta un approccio innovativo per realizzare un sistema di rivestimento enterico completamente naturale utilizzando un'emulsione calda O/A di cere naturali in soluzione di alginato di sodio (Alg).

La teofillina anidra è un farmaco modello. La solubilità in acqua della teofillina e il peso molecolare relativamente piccolo hanno suggerito che questo farmaco fosse un farmaco modello ideale per testare l'efficienza del rivestimento enterico. Gli eccipienti utilizzati per la compressione delle compresse erano lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina (MCC), crosscarmellosa sodica e magnesio stearato. I componenti del rivestimento erano: Alg, cera bianca, api bianche, cera d'api gialla, cera di carnauba, cera di crusca di riso e cetil palmitato. Le compresse sono state preparate mediante granulazione a umido. Le compresse sono state prodotte utilizzando una comprimitrice a punzone singolo.

Poiché le cere sono immiscibili con la soluzione acquosa di Alg, era necessaria l'aggiunta di GMS (Glyceryl monostearate), come agente emulsionante non ionico, per stabilizzare l'emulsione. Alg, cera bianca e GMS sono stati inizialmente miscelati per produrre diversi rapporti di peso. Le emulsioni ottenute mantenute a una temperatura di 70 °C sono state

utilizzate come liquidi di alimentazione per rivestire le compresse con nucleo modello di teofillina. Il livello di rivestimento del 5% e del 7% ha rilasciato rispettivamente l'80% e il 50% di teofillina nella fase gastrica, aumentando il livello di rivestimento al 10% ha impedito significativamente il rilascio del farmaco nel mezzo gastrico (<5%). Eppure ha permesso un pronto rilascio dopo aver introdotto il nucleo nel mezzo intestinale. Il profilo di rilascio ottenuto utilizzando un livello di rivestimento del 10% soddisfa i criteri farmacopeici del rilascio del rivestimento enterico.

Le miscele ottenute sono state quindi disperse. I film cast sono stati preparati versando individualmente 20 ml delle dispersioni calde risultanti in vaschette circolari rivestite di Teflon. I film sono stati asciugati in un forno ventilato. Dopo l'essiccazione, i film risultanti sono stati staccati e valutati per la proprietà di formazione del film e l'omogeneità.

Alg: cera bianca: il rapporto GMS di 10:6:1 è stato selezionato come rivestimento predefinito in base allo studio delle proprietà di formazione del film. Per valutare l'idoneità di altre cere naturali, è stato applicato lo stesso rapporto di miscelazione (Alg: cera: GMS 10:6:1) al nucleo del modello al 10% aumento di peso (WG (weight gain)) sostituendo la cera bianca con: cera d'api bianca, cera d'api gialla, cetil palmitato, cera carnauba o cera di amido di riso. Tutti i rivestimenti sono stati eseguiti utilizzando un letto fluido. Tutte le cere utilizzate davano nuclei rivestiti che erano lucidi e lisci con diversi gradi di sfumature di colore giallo a seconda della natura della cera impiegata.

Per prevenire la solidificazione della cera all'interno del tubo che collega l'emulsione di alimentazione sfusa all'ugello di spruzzatura, il tubo è stato circondato da un tubo di riscaldamento elettrico e la temperatura è stata mantenuta a 70 °C.

Vale la pena ricordare che le compresse rivestite con Alg esclusivamente senza cere naturali come miscela, non sono riuscite a prevenire il rilascio del farmaco nel mezzo gastrico [57]. D'altra parte, l'aggiunta di GMS ad Alg ha portato a un controllo significativo nel rilascio del farmaco in fase gastrica mentre l'inibizione dell'assorbimento di acido è rimasta limitata. Le compresse rivestite con film di cera di Alg hanno mostrato una sfumatura di superficie di colore giallo, erano lucide e di consistenza liscia, mostrando una finitura opaca e una pellicola uniforme.

Non è stato possibile identificare alcun degrado termico alla temperatura di lavorazione (cioè 70 °C). Il calo del peso di Alg (15%) a circa 100 °C potrebbe essere attribuito all'evaporazione del contenuto di umidità [58]. I calorimetri DSC (Differential scanning analysis) dei singoli ingredienti del film cast hanno mostrato un picco di fusione endotermica a circa 59 e 64 °C rispettivamente per cera bianca e GMS [59]. I calorimetri DSC hanno anche mostrato un punto di fusione distintivo (T_m) a circa 58 °C per i film colati, che corrispondeva al punto di fusione della cera bianca. Questo è stato osservato anche nei calorimetri di film basati su diversi rapporti di Alg: cera. Il modello aumentato nel picco di fusione endotermica potrebbe essere attribuito alla presenza di contenuti di cera all'interno del film. Questi picchi indicavano che una porzione significativa di cera era in forma cristallina all'interno della struttura del film.

I tempi di disgregazione delle compresse rivestite con emulsione a base di cera di Alg hanno mostrato resistenza all'apertura in fase acida. A seguito della variazione del pH, la ionizzazione delle catene polimeriche di Alg seguita dalla loro dissoluzione ha provocato una rottura del film di rivestimento, portando alla disintegrazione delle compresse entro 11 minuti nel fluido intestinale simulato.

I rivestimenti enterici a base di cera hanno mostrato resistenza alla fase acida per 1 h e si sono disintegrati in <15 min nel fluido intestinale simulato a pH 6,8. L'assorbimento acido del nucleo rivestito dopo l'esposizione al mezzo gastrico variava tra il 4,75% e il 9%. La

variabilità osservata nell'assorbimento della fase acida da parte dei rivestimenti basati su cere diverse potrebbe essere correlata alla loro composizione chimica. In effetti, i costituenti degli acidi grassi liberi e le loro percentuali in ciascuna cera potrebbero svolgere un ruolo significativo nel mantenere un pH basso locale (cioè nel mezzo acido con Alg non ionizzato), e quindi ridurre l'assorbimento di acido. Inoltre, la lunghezza dei costituenti della catena alchilica può influenzare direttamente la natura idrofoba delle cere con conseguente minore permeabilità del film in ambiente acido. Quando il rilascio del farmaco è stato testato utilizzando il test di dissoluzione al cambiamento di pH, tutti i rivestimenti a base di cere hanno mostrato un rilascio <10% nella fase gastrica seguito da un rilascio > 80% entro 45 min nei mezzi intestinali (pH 6,8), che ha confermato la loro conformità ai criteri farmaceutici per il rivestimento enterico.

Al fine di valutare la qualità del rilascio in un mezzo gastrico biologicamente più rilevante [60], le compresse rivestite sono state testate in tampone bicarbonato di Krebs. Sebbene tutte le compresse rivestite abbiano mostrato resistenza al rilascio del farmaco nei mezzi acidi, hanno mostrato risposte relativamente più lente al cambiamento di pH nel tampone a base di bicarbonato. Tuttavia, l'uso del tampone a base di bicarbonato ha permesso la differenziazione delle cere naturali. Ad esempio, il rivestimento a base di cera carnauba ha mostrato una risposta relativamente più rapida alla variazione del pH con un rilascio dell'80% dopo 15 minuti in tampone bicarbonato pH 7,4, mentre i rivestimenti a base di cetil palmitato e cera d'api gialla hanno raggiunto un rilascio dell'80% dopo 35 minuti di variazione del pH. Tuttavia, altri rivestimenti a base di cere hanno provocato un ulteriore ritardo nella risposta al cambiamento di pH. Ad esempio, il rivestimento a base di cera di crusca di riso ha impiegato fino a 3 ore in tampone bicarbonato pH 7,4 per raggiungere il rilascio dell'80%. L'inclusione di cera ha portato all'incorporamento di costituenti idrofobici ionizzabili all'interno della matrice di rivestimento come acido alifatico, acido lignoceric, acido behenico e altri acidi grassi liberi come l'acido palmitico. La presenza di tali molecole lipofile potrebbe contribuire alla ridotta imbibizione di acqua nella matrice di rivestimento. Inoltre, la risposta più lenta del rivestimento al tampone bicarbonato potrebbe essere attribuita alla sua capacità tampone inferiore rispetto al tampone fosfato [61]. In effetti, la capacità tampone inferiore potrebbe aver comportato una ionizzazione ritardata degli acidi alginici e grassi, quindi una lenta dissoluzione.

È anche importante sottolineare che questo approccio formulativo unico, pur fornendo una protezione sufficiente in ambiente acido, ha mantenuto un comportamento tempestivo di risposta al pH.

Prodotti enterici di grado GRAS disponibili in commercio. Recentemente sono stati introdotti sul mercato Eudraguard Control (polimero metacrilico neutro + Alg), Swanlac ASL 10 (soluzione pronta ammoniacca di gommalacca + Alg) e Aquateric N100 (Alg + amido solubile) [62]. Al fine di fornire un confronto diretto con il nuovo rivestimento sviluppato, questi sistemi di rivestimento sono stati applicati allo stesso nucleo del modello seguendo le informazioni del produttore.

Le proprietà di resistenza allo stomaco di questo nuovo rivestimento naturale sono state direttamente confrontate con alcune soluzioni di rivestimento di grado GRAS recentemente introdotte sul mercato. Eudraguard Control (polimero metacrilico neutro + Alg), era richiesto un livello minimo di rivestimento del 2% per ottenere una copertura del rivestimento che richiedesse un'inibizione sufficiente per il rilascio del farmaco nel mezzo gastrico. L'aggiunta di polimeri metacrilici neutri sembra ridurre l'entità della dissoluzione di Alg e mantenere l'integrità dello strato di rivestimento all'interno del mezzo acido. Al cambiamento del pH, è stata dimostrata una risposta dopo circa 1 h. Inoltre, questa combinazione ha mostrato un significativo assorbimento di acido.

Mentre un ulteriore aumento dello spessore del rivestimento ha ridotto l'assorbimento di acido, ha comportato una risposta del pH del rilascio del farmaco più lenta oltre le aspettative compendiali dei prodotti a rilascio ritardato.

La risposta del pH più lenta rispetto al rivestimento a base di cera-Alg potrebbe essere correlata alla lenta velocità di dissoluzione delle catene di polimeri metacrilici non ionizzabili rispetto ad Alg. D'altra parte, il rivestimento a base di gommalacca-Alg (Swanlac ASL 10) ha dimostrato proprietà di resistenza gastrica con basso assorbimento di acido e rilascio <10% in fase acida a pH 1,2. Tuttavia, questo sistema di rivestimento ha mostrato una lenta risposta del pH (fino a 3 h) quando il pH è stato modificato a 6,8.

Le compresse rivestite a base di cera hanno dimostrato una prestazione stabile dopo 6 mesi a 30 °C /65% RH (l'umidità relativa) senza differenze significative in termini di profilo di rilascio, tempo di disintegrazione, aspetto fisico e valori di assorbimento dell'acido. Tuttavia, mentre il rivestimento era relativamente stabile dopo 1 e 3 mesi a 40 °C, il rivestimento consentiva il rilascio del farmaco in fase acida al punto temporale di 6 mesi. Ciò potrebbe essere spiegato dal possibile rammollimento della cera durante la conservazione per un periodo prolungato a temperatura elevata. Sebbene queste prove iniziali di stabilità abbiano indicato una durata di conservazione adeguata per molti prodotti nutraceutici, ulteriori ricerche sulle molecole di cera immobilizzanti potrebbero migliorare la stabilità a lungo termine di questa nuova soluzione di rivestimento.

È stato sviluppato un nuovo rivestimento enterico basato su materiali puramente naturali (cere naturali, Alg e gliceridi grassi). Utilizzando un'emulsione calda O/A di cere in soluzione acquosa di Alg, sono stati prodotti film attraenti con proprietà di resistenza allo stomaco. Una percentuale di cera ideale del 25-43% p/p all'interno di un film a base di Alg (cioè Alg: rapporti di cera da 2:4 a 9:7) ritenuta necessaria per ridurre al minimo l'assorbimento di acido e soddisfare i criteri compendiali per i prodotti a rilascio ritardato. Il metodo di rivestimento descritto si è dimostrato applicabile a un'ampia gamma di cere naturali. Il nuovo sistema di rivestimento ha anche dimostrato proprietà gastroresistenti superiori rispetto ad altre soluzioni di rivestimento di grado GRAS disponibili in commercio progettate per il mercato nutraceutico. A causa della natura non sintetica dei suoi componenti, questo nuovo rivestimento potrebbe costituire un'alternativa eccellente e stabile per il rivestimento nutraceutico. Questo rivestimento può essere un'alternativa efficiente e promettente per superare le carenze degli attuali prodotti di rivestimento enterico di grado GRAS.

4.3 Un metodo di spray coating per il rilevamento di composti a basso dosaggio nelle compresse farmaceutiche utilizzando l'imaging chimico Raman con superficie migliorata (SER-CI)

L'imaging chimico Raman con superficie migliorata (SER-CI) è uno strumento analitico altamente sensibile recentemente utilizzato in campo farmaceutico. Tuttavia, il metodo di copertura dei campioni farmaceutici come le compresse con nanoparticelle metalliche è un problema importante per le analisi SER-CI a causa della difficoltà di ottenere una copertura omogenea della superficie della compressa con i substrati SERS (Surface-enhanced Raman spectroscopy). In questo contesto è stato proposto un metodo di rivestimento a spruzzo per sfruttare appieno le potenzialità di SER-CI.

SER-CI combina i vantaggi del SERS aggiungendo una dimensione spaziale che consente di identificare la presenza di principi attivi farmaceutici (API) o impurezze in concentrazioni molto basse visualizzandone le distribuzioni. Questa tecnica migliora la sensibilità

dell'imaging Raman convenzionale e riduce significativamente il tempo di acquisizione dell'immagine con il miglioramento dell'intensità del segnale.

La sintesi delle nanoparticelle d'argento (Ag Nps) si è basata sul metodo descritto da Lee e Meisel [63]. Quarantacinque milligrammi di nitrato d'argento sono stati sciolti in 250 mL di acqua ultrapura. La soluzione è stata riscaldata a ebollizione e sono stati aggiunti goccia a goccia 5 mL di una soluzione di citrato trisodico all'1%. La sospensione risultante è stata tenuta sotto agitazione a riflusso per un'ora e vira in un colore grigio verdastro dopo pochi minuti. La sospensione colloidale è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente e conservata in frigorifero fino al momento dell'utilizzo. Prima di ogni esperimento, la sospensione è stata centrifugata. Il surnatante è stato rimosso per concentrare le nanoparticelle di un fattore 10.

Il paracetamolo è stato scelto come farmaco test in questo studio. Come composti solubili sono stati selezionati anche il lattosio monoidrato e il D-mannitolo per studiare se l'effetto del metodo di copertura sulla dissoluzione della superficie studiata può creare una leggera migrazione dei composti chimici che lo componevano.

DHB (2,5-dihydroxybenzoic acid) è stato scelto come materiale di matrice per evidenziare gli spettri di massa dei componenti dell'argento e del paracetamolo. La deposizione della matrice è stata eseguita per sublimazione a vuoto fisso. In queste condizioni, lo strato di matrice era omogeneo su tutta la superficie della compressa.

Le superfici delle compresse sono state ricoperte da nanoparticelle concentrate utilizzando tre modi diversi e l'omogeneità dei rivestimenti è stata confrontata utilizzando approcci diversi.

Il drop casting consisteva nel far cadere 50 μL di Ag Nps concentrato con una pipetta elettronica direttamente sulla superficie della compressa come mostrato in Fig. 15a.

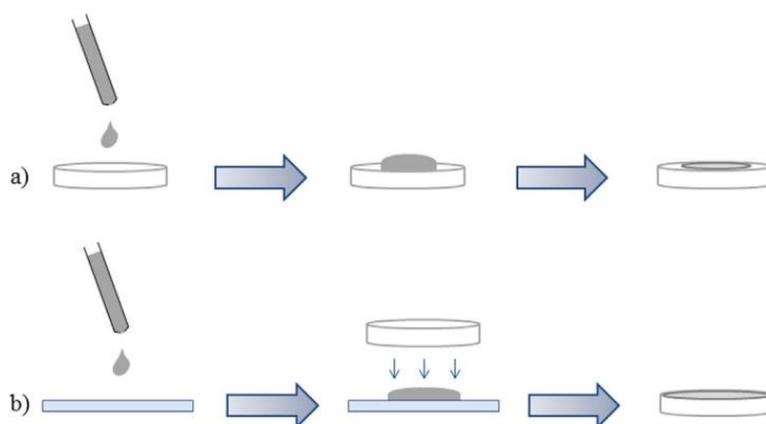


Fig.15 Il drop casting e il rivestimento per assorbimento

Il rivestimento per assorbimento è stato eseguito depositando 50 μL di Ag Nps concentrato su un vetrino da microscopio e quindi appoggiando la compressa sulla goccia come mostrato in Fig. 15b. Gli Ag Nps sono stati assorbiti per capillarità sulla sommità delle compresse.

È stato sviluppato un metodo di spruzzatura per depositare gli Ag Nps concentrati sulla superficie della compressa. La Fig. 16 mostra una descrizione schematica del sistema di deposizione sviluppato per questo studio. Il dispositivo era composto da una siringa a tenuta di gas montata su una pompa per infusione.

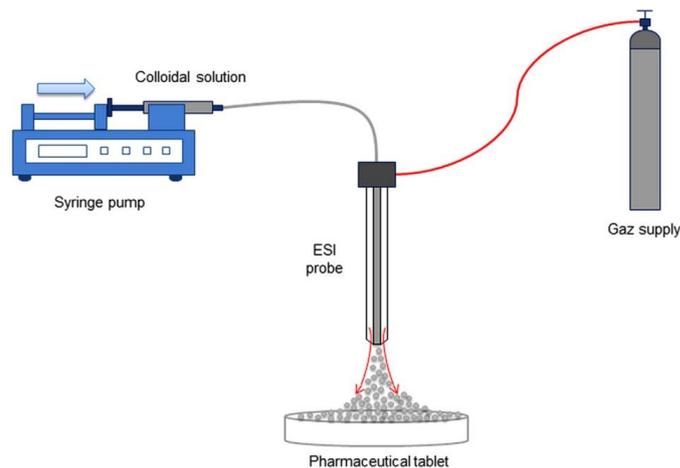


Fig.16 *Il sistema di deposizione*

La sospensione colloidale è stata infusa attraverso una sonda di ionizzazione elettrospray (ESI). La sonda ESI è stata raccolta su uno spettrometro di massa Q-ToF Premier e include una coppia di tubi coassiali. La sospensione colloidale è stata iniettata attraverso il tubo interno che è un tubo capillare in acciaio inossidabile e il tubo esterno è stato collegato a una sorgente di gas ad alta pressione. Un gas inerte, l'azoto, in questo studio è stato utilizzato come gas nebulizzante per creare un flusso di piccole goccioline. La pressione del gas è stata fissata a 2 bar in modo da ottenere uno spruzzo denso di goccioline.

Il punto centrale è stato eseguito tre volte e gli altri punti sono stati misurati una volta. I fattori presi in considerazione sono stati la portata del liquido e il tempo di nebulizzazione. Questa ottimizzazione è stata effettuata su compresse comprendenti una metà di paracetamolo/pvp (paracetamol/polyvinylpyrrolidone) e una metà di 4-AP (4-aminophenol).

Sono state quindi acquisite ed elaborate undici mappe SER-CI per determinare le due risposte indipendenti per campione. Una volta ottimizzate le impostazioni, la dimensione delle gocce è stata stimata utilizzando un microscopio direttamente su un vetrino da microscopio nebulizzato dopo l'essiccazione. Durante l'ottimizzazione del sistema di nebulizzazione fatto in casa, sono state eseguite undici mappature relative agli undici esperimenti con uno spettrometro dispersivo.

Le immagini TEM (Transmission Electron Microscopy) hanno dimostrato la distribuzione dimensionale omogenea degli Ag Nps e anche la loro forma sferica.

Il processo di copertura è semplice. Una sospensione colloidale di nanoparticelle metalliche viene nebulizzata sulla superficie della compressa in piccole goccioline prodotte dalla nebulizzazione della sospensione. Una pompa a siringa controlla la portata della sospensione di colloidali d'argento attraverso un capillare della sonda ESI. La sonda ESI utilizzata come aerografo ha un funzionamento limitato poiché il diametro dell'ugello del tubo capillare interno è fisso e il dispositivo di nebulizzazione portatile dipende fortemente dall'operatore. Per garantire risultati ottimali, è necessaria una cura particolare nell'impostazione del movimento della pistola da parte dell'operatore. Innanzitutto, il dispositivo di nebulizzazione deve essere tenuto perpendicolarmente alla superficie della compressa. In secondo luogo, la distanza tra ugello e campione deve essere approssimativamente uguale da un ciclo di nebulizzazione all'altro, al fine di evitare un rivestimento non uniforme e un'eccessiva nebulizzazione. Tuttavia, qualsiasi problema durante la nebulizzazione può essere rapidamente identificato e controllato istantaneamente dall'operatore con un dispositivo di nebulizzazione portatile, piuttosto che un sistema completamente automatizzato. Molti

parametri sono in grado di influenzare la qualità della nebulizzazione e dovrebbero essere tenuti in considerazione. Vale a dire, il tipo di colloidi metallici (metallo e concentrazione), la portata del liquido e il tempo di nebulizzazione. La concentrazione della sospensione colloidale deve essere presa in considerazione perché le proprietà fisiche della soluzione da spruzzare hanno un effetto sul flusso e possono aumentare la viscosità della soluzione che può influenzare proporzionalmente la dimensione delle gocce [64]. Inoltre, un'elevata quantità di nanoparticelle aggregate può anche intasare il capillare della pistola a nebulizzo. La densità delle nanoparticelle metalliche dovrebbe essere sufficiente per generare un segnale SERS intenso [65]. Occorre quindi fare un scambio e di conseguenza la sospensione è stata concentrata di un fattore 10. Considerando gli altri parametri, anche il tempo di nebulizzazione e la portata del liquido potrebbero influenzare la deposizione di nanoparticelle.

In questo contesto, il tempo di spruzzatura è stato scelto da 2,5 a 7,5 min, che è un tempo ragionevole per tenere la pistola a spruzzo da parte dell'operatore e la portata è stata selezionata da 5 a 15 $\mu\text{L min}^{-1}$. Al di sopra di tale portata, troppe goccioline possono accumularsi sulla superficie del campione e disturbare l'omogeneità della superficie. Il valore RSD (the relative standard deviation) dovrebbe essere il più piccolo possibile per ottenere una copertura con un'elevata omogeneità.

L'intensità di picco dovrebbe essere massimizzata per avere un forte miglioramento del segnale. I parametri ottimali sono stati ottenuti con una portata di 10 $\mu\text{L min}^{-1}$ e un tempo di spruzzatura di 5 min, che è un buon compromesso tra elevata ripetibilità e forte miglioramento del segnale. L'aumento della portata aumenta esponenzialmente l'intensità del segnale SERS a causa dell'elevata densità di Ag Nps.

Oltre i 5 minuti di nebulizzazione, il numero di cicli di nebulizzazione è aumentato e una grande quantità di colloidi d'argento è stata rilasciata sulla superficie del campione portando ad un tempo di evaporazione più lungo che ha disturbato l'omogeneità di ciò che era stato precedentemente depositato. Questa eterogeneità potrebbe essere spiegata anche dal fatto che l'operatore deve tenere in mano la pistola per molto tempo. Nelle condizioni ottimali, abbiamo stimato la dimensione delle gocce corrispondenti mediante microscopia ottica.

Sono state confrontate tre tecniche di rivestimento: colata a goccia, rivestimento ad assorbimento e rivestimento a spruzzo. La qualità e la riproducibilità dei metodi relativi alle tesi sono state valutate in particolare mediante lo studio dell'effetto "the coffee-ring" e l'impatto del deposito di nanoparticelle su compresse contenenti composti solubili in acqua.

Il metodo della colata a goccia, è molto semplice, veloce e di facile attuazione ma porta ad una scarsa uniformità del rivestimento. Quando una goccia della sospensione colloidale si deposita su una superficie della compressa, l'assorbimento e l'evaporazione del solvente dalla gocciolina lasciano un visibile anello non concentrico sulla superficie [66]. Questo modello ad anello risulta dall'effetto "the coffee-ring" che trasporta le nanoparticelle con un flusso capillare al bordo fissato della gocciolina di essiccazione. Questo meccanismo di trasporto delle nanoparticelle è indotto dai differenziali tassi di evaporazione ai bordi e al centro della goccia [67]. Di conseguenza, i colloidali sono altamente concentrati sul bordo del rivestimento. Questo fenomeno perturba le misure SERS durante l'analisi SER-CI, determinando notevoli variazioni nell'intensità del segnale SERS che è maggiore nella zona dell'anello rispetto alla zona centrale. Anche questo metodo di copertura non è adatto per il rivestimento di una vasta area in quanto il supporto non si distribuisce totalmente sulla superficie prima dell'assorbimento. Per un rivestimento più riproducibile che eviti un accumulo delle nanoparticelle sul bordo della gocciolina, sono stati considerati altri due metodi: un rivestimento ad assorbimento e un metodo di rivestimento a spruzzo. Nel primo metodo, una goccia della sospensione colloidale viene posta su un vetrino da microscopio prima di

metterci sopra una compressa. La goccia viene poi assorbita per capillarità. Nel secondo metodo è stato utilizzato uno spray generato dal sistema precedentemente descritto. Come osservazione preliminare, alcune differenze visive tra i tre metodi di copertura erano evidenti. In particolare, la formazione del motivo ad anello derivava dall'effetto "the coffee-ring" nella deposizione di colata a goccia. Per dimostrare ulteriormente questo punto, è stato eseguito uno studio di omogeneità di queste tecniche con l'uso dell'algoritmo "K-means" su un'immagine compilata.

Il numero di cluster è stato fissato a 3 per evidenziare la compressa di paracetamolo/pvp senza alcuna copertura di coloidi d'argento, l'effetto "the coffee-ring" e un fenomeno di diffusione della sospensione colloidale. L'effetto "the coffee-ring" mostra chiaramente l'accumulo di Ag Nps lungo i bordi della goccia essiccata. Questo fenomeno è visibile anche sulla regione del bordo della compressa coperta dal metodo di rivestimento ad assorbimento.

Tenendo conto dei risultati, il metodo di rivestimento a spruzzo sembrava essere un metodo giudizioso per coprire le compresse. Viene coperta un'ampia area del campione, la deposizione delle nanoparticelle è uniforme e l'intensità del segnale SERS acquisito può essere notevolmente migliorata grazie alla concentrazione di Ag Nps.

Per quanto riguarda il metodo di colata a goccia, l'andamento ad anello dell'effetto "the coffee-ring" è chiaramente visibile evidenziando l'elevata concentrazione di Ag Nps nella zona dell'anello rispetto alla zona centrale. L'immagine MALDI (matrix assisted laser desorption/ ionization mass spectrometry imaging) ha rivelato la differenza di intensità dello ione $[Ag]^+$ tra queste due aree e quindi una disomogeneità della distribuzione di Ag Nps.

Il rivestimento ad assorbimento, l'intensità ionica dello ione cluster d'argento è estremamente bassa nelle stesse condizioni analitiche, il che può essere spiegato da una minore concentrazione di Ag Nps sulla superficie diretta della compressa. Ciò rende difficile valutare l'omogeneità superficiale del rivestimento che può essere spiegata dalla diffusione dei coloidi d'argento all'interno della compressa. Al contrario, l'analisi di MALDI-MSI della compressa rivestita con tecnica spray-coating, ha mostrato una distribuzione uniforme dello ione $[Ag]^+$. Nonostante la quantità simile di nanoparticelle metalliche depositate sulle superfici delle compresse prima delle acquisizioni MALDI-MSI, la distribuzione degli ioni $[Ag]^+$ è diversa da una copertura all'altra. Una quantità maggiore di Ag Nps si trova nella zona ad anello dell'effetto "the coffee-ring" per la deposizione di colata a goccia mentre una concentrazione maggiore è situata all'interno della compressa per il rivestimento ad assorbimento. Quindi, uno dei principali vantaggi dell'utilizzo del rivestimento spray è che la maggior parte del substrato SERS rimane omogeneamente distribuita sulla superficie del campione consentendo l'intera analisi della compressa mediante imaging chimico.

Oltre a ricoprire omogeneamente i campioni farmaceutici con i substrati SERS, un aspetto importante nell'applicazione di SER-CI è la dissoluzione del campione a contatto con la sospensione colloidale. Questo potrebbe essere il caso in particolare per i composti altamente solubili in acqua, poiché l'acqua è il solvente utilizzato per la sintesi di Ag Nps. I tre diversi metodi di copertura descritti in precedenza sono stati eseguiti su compresse al fine di studiare l'impatto della deposizione di nanoparticelle sulla migrazione dei composti solubili che costituiscono le compresse.

Questo studio è stato condotto su compresse dual zone composte da una metà sinistra di D-mannitolo e una metà destra di lattosio monoidrato. Questi due composti sono stati scelti per la loro elevata solubilità in acqua.

Visivamente, le compresse ricoperte da colata a goccia e rivestimento ad assorbimento sono distorte con la formazione di molti piccoli fori e sottili crepe. Questa differenza di stati

superficiali dopo la copertura delle nanoparticelle può essere spiegata dalla porosità delle compresse e dall'assorbimento del solvente. Questi metodi di copertura con un'importante deposizione in fase liquida hanno portato alla dissoluzione della superficie studiata e hanno creato una leggera migrazione dei composti chimici che la compongono. Questo fenomeno può quindi disturbare le caratteristiche spaziali del campione analizzato, portando a problemi di riproducibilità del segnale SERS durante l'analisi SER-CI. Con il rivestimento a spruzzo, le caratteristiche spaziali della superficie sono rimaste invariate grazie alla rapida evaporazione del solvente a contatto con il campione che consente alle nanoparticelle di rimanere sulla superficie.

Questo lavoro presenta un efficiente metodo di rivestimento a spruzzo utilizzando un sistema fatto in casa che si è dimostrato un'eccellente alternativa alla deposizione per colata a goccia dei substrati SERS su compresse farmaceutiche. Questo metodo di nebulizzazione fornisce un controllo significativo del deposito di nanoparticelle metalliche, spruzzate sulla superficie del campione in modo omogeneo. I parametri del sistema che consentono di ottenere un'elevata ripetibilità e un forte potenziamento dei segnali SERS sono stati ottimizzati mediante un disegno di esperimenti.

Si è scoperto che utilizzando il metodo spray-coating, la sospensione colloidale non è stata completamente assorbita all'interno della compressa ed è rimasta sulla superficie necessaria per le analisi SER-CI. Infine, si è notato che la tecnica non ha portato alla dissoluzione o alla migrazione di composti idrosolubili che possono essere contenuti in una compressa farmaceutica. Per coprire i campioni in modo più efficiente, il sistema di nebulizzazione potrebbe essere migliorato in lavori futuri con una piattaforma di nebulizzazione automatica che controlla la distanza dell'ugello, la velocità dell'ugello e la distanza tra due cicli di spruzzatura adiacenti.

4.4 Progettazione e sviluppo di un'innovativa combinazione di rivestimento con film insolubile in acqua per la somministrazione orale pulsatile di farmaci

I sistemi orali a rilascio controllato che presentano una concentrazione di farmaco costante in una finestra terapeutica per un periodo di tempo prolungato e garantiscono quindi un'azione terapeutica prolungata. Ci sono molte situazioni, tuttavia, in cui un farmaco deve essere rilasciato in modo rapido in un momento o in un luogo specifico. Queste situazioni, quindi, obbligano a progettare un sistema a rilascio rapido ritardato, ovvero un sistema di somministrazione pulsatile di farmaci (PDDS). È anche un sistema adeguato alla cronoterapia, soprattutto per quelle malattie che hanno ritmi ciclici prevedibili dove la tempistica dei regimi farmacologici può migliorare sia l'efficacia del trattamento che la conformità del paziente [68,69]. Inoltre, il rilascio pulsatile è una via ideale per fornire un rilascio sito specifico, in particolare per quei farmaci che possono subire un metabolismo di primo passaggio o degradazione nel tratto gastrointestinale superiore, il trattamento locale di malattie specifiche nel colon e evitare l'effetto del cibo [70].

Per la preparazione della sospensione di rivestimento, la polvere di CaP (calcium pectinate) è stata prima setacciata utilizzando un setaccio e sono state raccolte solo le particelle < 149 μ . EC (ethylcellulose) è stato completamente sciolto in etanolo e alla soluzione è stata aggiunta una certa quantità di polvere di CaP per ottenere il rapporto ponderale desiderato tra CaP ed EC. La sospensione di rivestimento è stata quindi mantenuta agitata vigorosamente durante tutto il processo di rivestimento per impedire la deposizione di pectinato di calcio.

Il sistema di rivestimento consisteva in una bassina perforata da laboratorio, una pompa peristaltica e un ugello di nebulizzazione con un orifizio di punta di 1,2 mm. L'ugello di nebulizzazione è stato puntato sui nuclei cadenti nella parte superiore della bassina.

Le condizioni come la velocità di nebulizzazione, la temperatura della compressa e la portata dell'aria attraverso la camera di rivestimento sono state mantenute costanti durante tutto il processo di rivestimento. Le compresse rivestite sono state quindi essiccate per 10 minuti a bassa velocità di rotazione con un flusso di aria calda. Dopo lo scarico, le compresse sono state opportunamente distese su un foglio di carta ed infine essiccate per 16 h a 30 °C nel forno.

Film basati sulla combinazione di particolato EC e CaP con un rapporto in peso di 1:1 sono stati preparati utilizzando la stessa formulazione della sospensione e lo stesso metodo a spruzzo utilizzato per il rivestimento della compressa. Di conseguenza, la sospensione EC/CaP è stata nebulizzata sulla superficie della parete interna di una bassina perforata durante la rotazione della padella e l'essiccazione sotto flusso d'aria a 30 °C. Il film così ottenuto per stratificazione, è stato accuratamente rimosso introducendo gocce d'acqua al di sotto del film mediante una siringa ed essiccato a 35 °C per almeno 2 h prima del taglio sui campioni per prove meccaniche.

Come soluzione standard per il test di dissoluzione (DTS) è stata utilizzata una soluzione tampone fosfato (PBS) a base di fosfato monopotassico 0,05 M [24], che è stato accuratamente regolato a pH $7,5 \pm 0,1$. Sono stati anche preparati vari pH del DTS risultante utilizzando HCl (0,2 N) o NaOH (0,2 N) per regolare accuratamente il pH desiderato.

Il fluido gastrico simulato, pH 1,2, non contenente enzimi, è stato preparato secondo il metodo USP [24]. Per valutare l'effetto del pH sul tempo di latenza del rilascio del farmaco, le compresse rivestite sono state dapprima poste in fluido gastrico simulato, pH 1,2, per 2 ore e successivamente il terreno è stato modificato con il DTS standard con diversi pH (6,0, 7,5 e 8,5).

Un requisito primario affinché il rivestimento permetta il rigonfiamento del nucleo è la rigidità dell'FFP (film forming polymer) nella composizione del rivestimento. Un film flessibile può deformarsi e strisciare sotto pressione osmotica, che viene esercitata sul rivestimento dal lato del nucleo in seguito alla diffusione dell'acqua, e quindi non si verificherà alcuna rottura del rivestimento nonostante la disintegrazione del nucleo. Pertanto, in queste circostanze non può avvenire alcun rilascio del farmaco e il rilascio prolungato è principalmente funzione della diffusione del farmaco attraverso le particelle di CaP nel rivestimento. Al contrario, un film rigido, non in grado di strisciare, può perdere la sua integrità e rompersi al culmine della pressione. Questo a sua volta può portare a un rilascio immediato del farmaco, mentre si verifica la disintegrazione del nucleo.

Secondo i risultati dello studio, il rivestimento a base di EC ha sostanzialmente determinato un rilascio pulsatile del farmaco, che si manifesta con diversi impulsi di rilascio rapido dopo determinati tempi di ritardo a seconda del peso del rivestimento. L'EC è un polimero rigido e quindi è pronto a rompersi sotto la pressione osmotica sviluppata nel nucleo per provocare impulsi di rilascio così rapidi. Maggiore è il peso del rivestimento, maggiore è il tempo di resistenza; quindi, maggiore è il ritardo nel rilascio. Con questi mezzi, quindi, si può facilmente controllare la temporizzazione degli impulsi. D'altra parte, il rivestimento a base di Eudragit E ha fornito un tipico rilascio prolungato con una velocità di rilascio e un tempo di ritardo a seconda del peso del rivestimento. Questo profilo di rilascio prolungato è, molto probabilmente, dovuto al basso modulo e alla mancanza di rigidità di Eudragit E alla temperatura di prova (37 °C), rispetto a EC. Per confermare questa affermazione, la Tg sia

di EC che di Eudragit E è stata determinata utilizzando un metodo DSC. Si noti che la Tg è un'indicazione importante per la rigidità di un polimero a una temperatura specifica [71].

Come era prevedibile, si può riconoscere che esiste una correlazione diretta tra peso molecolare e grado di viscosità ed infatti i gradi di viscosità di EC sono determinati dal peso molecolare della catena polimerica.

Poiché le proprietà meccaniche dell'EC, in particolare la resistenza, l'allungamento e la tenacità sono i fattori più importanti che influenzano le prestazioni del film di rivestimento, Mw (the weight average molecular weight) significa principalmente resistenza e Mz (the size average molecular weight) riferito alla rigidità di un polimero, può avere la più alta implicazione tra i risultati del test GPC (gel permeation chromatography). Di conseguenza, sulla base dei risultati di Mw e Mz per diverse serie di EC, si può aspettare che le proprietà meccaniche del film aumenteranno con l'aumento del grado di viscosità di EC. Per verificare questa affermazione, sono stati preparati e analizzati mediante test meccanico diversi film costituiti da CaP ed EC con un rapporto in peso di 1:1, basati su diversi pesi molecolari di EC. Le proprietà meccaniche del film aumentano notevolmente con l'aumentare della viscosità di EC. L'EC tende a mantenere le proprie proprietà intrinseche nei film combinati nonostante la presenza del particolato di CaP.

Una definizione delle proprietà meccaniche dei polimeri è la tenacità, che è definita come la capacità di un polimero di assorbire energia, per unità di volume, e deformarsi plasticamente prima di rompersi [72]. La tenacità, infatti, indica la resistenza alla frattura di un polimero quando sollecitato e si misura integrando la curva sforzo-deformazione. La tenacità del rivestimento del film gioca un ruolo chiave nella capacità del film di controllare il tempo di ritardo. Affinché il film di rivestimento si rompa solo in un determinato momento (tempo di ritardo), deve essere tale da resistere alla crescente pressione osmotica, evolvendosi nel nucleo nel tempo, fino al punto in cui non può più sopportare la pressione e quindi si verifica il rilascio.

I risultati mostrano che la tenacità dei film ha una correlazione diretta con la viscosità dell'EC, utilizzata nella produzione dei film. I film realizzati con un tipo di viscosità più elevata di EC sono significativamente più tenaci di quelli a bassa viscosità. Un peso molecolare più elevato del polimero formerà un numero maggiore di grovigli risultando in un film con meno difetti e volume libero ridotto, causando proprietà meccaniche migliorate come resistenza e soprattutto tenacità.

Come accennato in precedenza, le proprietà meccaniche del polimero influenzeranno i tempi del rilascio pulsatile (tempo di ritardo). Al fine di indagare se il grado di viscosità dell'EC può anche influire sui tempi di rilascio del farmaco, i nuclei sono stati rivestiti con rivestimento EC:CaP con un rapporto in peso di 1:1, basato su diversi gradi di viscosità dell'EC. Le compresse risultanti sono state quindi testate con il metodo di dissoluzione nel DTS standard e il tempo di ritardo è stato registrato per ogni peso specifico del rivestimento.

Utilizzando lo stesso peso del rivestimento, il rilascio pulsatile viene ritardato per un tempo più lungo con l'aumento del peso molecolare (viscosità) di EC. Il verificarsi del ritardo nel rilascio del farmaco può essere attribuito al miglioramento delle proprietà meccaniche del film. Un grado di peso molecolare inferiore ha prodotto, su tutti i pesi di rivestimento, un tempo di ritardo molto breve, a causa delle proprietà meccaniche inferiori.

Il peso molecolare più elevato di EC produce soluzioni di viscosità più elevata, imponendo un'applicazione a spruzzo più lenta o l'utilizzo di una soluzione più diluita. In ogni caso, sarà necessario un processo di rivestimento più lungo. D'altra parte, le formulazioni di rivestimento basate sui gradi di viscosità media (EC20 e EC40) che hanno anche prodotto le

proprietà del film desiderate, potrebbero comportare tempi di ritardo controllabili regolando il peso del rivestimento (spessore). Questi gradi inoltre non formano soluzioni ad alta viscosità, quindi potrebbero permettersi un'applicazione a spruzzo più veloce, il che sarebbe un vantaggio.

Il sistema di rilascio pulsatile del presente studio può essere designato per il rilascio di un materiale attivo nel colon, specialmente se il sistema è stato progettato per la cronoterapia in cui lo scoppio dovrebbe avvenire nelle prime ore del mattino o per un trattamento locale. Tuttavia, è stato precedentemente dimostrato che il CaP come particella è altamente suscettibile alla biodegradazione in presenza di enzimi pectinolitici (pectinasi) [23,37]. Quindi, è stato inevitabile determinare se i particolati di CaP esistenti nella composizione del film sono influenzati dalla degradazione enzimatica nel colon, che può ulteriormente riflettersi sia sul tempo di ritardo che sul rilascio del farmaco.

A tal fine, i nuclei, sono stati rivestiti con EC20: CaP formulazione di rivestimento comprendente il 50% di CaP e testati mediante un test di dissoluzione sia in assenza (DTS standard) che in presenza di enzimi pectinolitici.

Né il tempo di ritardo né l'entità dello scoppio del rilascio possono cambiare in presenza dell'enzima per due diversi spessori di rivestimento. Sulla base di questi risultati, quindi, si può certamente concludere che la presenza della miscela di enzimi non può modificare le caratteristiche di rilascio delle compresse e il rivestimento non è enzimaticamente sensibile. Questo fatto può essere dovuto alla mancanza di accessibilità alle particelle di CaP dove sono incorporate nel film EC, quindi la difficoltà dell'enzima di attaccare facilmente le particelle di CaP

Come è noto, il sistema di erogazione durante il suo passaggio attraverso il tratto GI (gastrointestinale) può incontrare una vasta gamma di variabili relative al fluido GI come pH, intensità di agitazione, viscosità e forza ionica. Di conseguenza, la diffusione del liquido nel sistema di erogazione attraverso le particelle di CaP nel rivestimento può essere influenzata da queste variabili. Poiché il tempo di ritardo e le caratteristiche di rilascio del materiale attivo dal sistema dipendono, in larga misura, dalla diffusione del liquido nel nucleo, in questo studio è stato valutato l'effetto di tali variabili.

A questo scopo, la formulazione dei nuclei è stata rivestita con un rivestimento EC20: CaP 1:1 e testata mediante un test di dissoluzione in condizioni diverse come pH variabile, velocità di rotazione della paletta, viscosità del fluido e forza ionica.

Le compresse rivestite testate in un DTS standard hanno presentato un tipico rilascio con un tempo di ritardo controllato dal peso del rivestimento. Come si può anche notare, il tempo di ritardo non è stato influenzato dal pH del test di dissoluzione. Le compresse, testate in DTS con diversi pH, hanno generalmente mostrato tempi di ritardo identici a quelli testati nel DTS standard, nonostante l'esposizione al fluido gastrico simulato, pH 1,2, per 2 ore prima di passare a pH diversi. Sulla base di questi risultati si può concludere che il meccanismo di rilascio pulsatile del sistema è del tutto indipendente dal pH.

Si noti che il principale difetto dei sistemi di somministrazione a pH controllato è la variabilità del pH attraverso il tratto gastrointestinale a causa di fattori come l'effetto del cibo, la malattia e le condizioni fisiologiche che possono comportare serie difficoltà nel controllare accuratamente sia i tempi che il sito di rilascio.

I risultati mostrano anche che i fattori di dissoluzione come la velocità di rotazione della paletta e la viscosità del mezzo di dissoluzione (alta viscosità) non hanno influenzato le

proprietà di dissoluzione delle compresse, quindi i tempi di ritardo sono rimasti gli stessi osservati nel DTS standard.

Ciò potrebbe avvenire grazie al fatto che la composizione del nucleo agisce come un assorbente altamente idrofilo richiamando l'acqua nel nucleo indipendentemente dalla viscosità del fluido di dissoluzione.

La combinazione di un polimero filmogeno insolubile in acqua e particolato idrofilo insolubile in acqua come il CaP crea una formulazione di rivestimento per un sistema di erogazione a tempo controllato. L'applicazione di questo film di rivestimento specificamente basato su una combinazione di un polimero rigido come EC e CaP su un nucleo disintegrabile può consentire la progettazione di un sistema pulsatile caratterizzato da un profilo di rilascio rapido, immediatamente dopo la rottura del rivestimento. La tempistica del rilascio pulsatile che è definita come un tempo di ritardo predeterminato dopo la somministrazione, potrebbe essere controllata sia dal peso del rivestimento (spessore del rivestimento) sia dal rapporto tra i componenti del rivestimento. Maggiore è il peso del rivestimento, maggiore è il tempo di ritardo per il rilascio. Allo stesso modo, maggiore è il contenuto di particolato di CaP, minore è il tempo di ritardo. Tuttavia, poiché lo scoppio del rivestimento si basa sull'evoluzione della pressione osmotica all'interno del nucleo generata dalla diffusione dell'acqua, il tempo di ritardo può ancora dipendere dalla dose e dalle proprietà fisico-chimiche del materiale attivo. A seconda del grado di viscosità del polimero (il peso molecolare del polimero) può essere esibito un ampio intervallo di tenacità e resistenza del film combinato che può eventualmente riflettersi sullo scoppio del rivestimento del film. EC con un intervallo medio di viscosità come EC20 ed EC45 possono essere i candidati appropriati con le proprietà meccaniche desiderate creando un'ampia gamma di tempi di ritardo senza alcuna sensibilità al peso del rivestimento. Tuttavia, per progettare un film di rivestimento adeguato, è necessario considerare il diametro del nucleo. Poiché il diametro del nucleo può influire sulla pressione esercitata sul rivestimento del film, dove i diametri più piccoli inducono una pressione inferiore e viceversa, in modo che diametri molto piccoli o al contrario estremamente grandi possano rompere il film di rivestimento al momento desiderato, sarà necessario rispettivamente un film più debole basato su E7 o E10 o un film più duro basato su EC100. Il tempo di ritardo non è influenzato da una miscela di enzimi pectinolitici in misura significativa, denotando l'insensibilità del film alla biodegradazione enzimatica. Allo stesso modo, non esiste alcun effetto significativo del pH sul tempo di ritardo. Tuttavia, poiché il tempo di ritenzione nello stomaco può essere variabile e può essere ampliato in un'ampia gamma di periodi di tempo, per fornire un'erogazione pulsatile specifica per il sito, è necessario applicare un rivestimento enterico, come strato esterno, sopra il cappotto di pellicola. In questo caso, l'orologio del sistema di somministrazione inizierà a funzionare non appena raggiunge un ambiente di base in cui viene rimosso il rivestimento enterico.

Questo studio presenta un nuovo film di rivestimento, basato su un polimero idrofobico formante film rigido (FFP) incorporato da particolato idrofilo insolubile in acqua, progettato appositamente per fornire una somministrazione pulsatile di farmaci. Come FFP e come componente idrofilo sono stati utilizzati rispettivamente il particolato di cellulosa di etile e pectinato di calcio. Un nucleo a disintegrazione rapida contenente diclofenac sodico come farmaco modello è stato utilizzato per valutare le proprietà di tale combinazione di rivestimento utilizzando un metodo di dissoluzione. Il rivestimento del film ha mostrato la capacità di rompersi dopo un periodo di latenza, fornendo immediatamente un rilascio rapido del farmaco durante la disintegrazione del nucleo. Il tempo di ritardo può essere controllato dal peso del rivestimento o dal rapporto tra i componenti nel rivestimento. Il rilascio è risultato insensibile al pH, agli enzimi pectinolitici, alla velocità di agitazione e alla viscosità del mezzo di dissoluzione. Il peso molecolare del FFP ha presentato un impatto primario sulle

prestazioni del film. I risultati di questo studio indicano la capacità di una tale combinazione di rivestimento con film di creare un sistema di somministrazione orale pulsatile di farmaci.

4.5 Progettazione di particelle fini a rilascio prolungato utilizzando la lavorazione meccanica della polvere in due fasi: modifica della forma delle particelle di cristalli di farmaci e rivestimento di particelle secche con agglomerato di nanoparticelle polimeriche

In questo lavoro sono state ottenute particelle fini a rilascio prolungato utilizzando un metodo di lavorazione meccanica delle polveri in due fasi; modifica della forma delle particelle e rivestimento delle particelle a secco. Primo di tutto, per evitare la distruzione dei cristalli di farmaco durante il processo di rivestimento, solo i cristalli di farmaco sono stati trattati utilizzando un processore di polvere meccanico per modificare il farmaco in particelle del nucleo aventi proprietà adatte per il rivestimento (morfologia sferica e distribuzione ristretta delle dimensioni). In secondo, i cristalli di farmaco a forma modificata e la polvere di rivestimento polimerico sono stati trattati utilizzando il processore meccanico della polvere per produrre particelle rivestite a rilascio prolungato. Come polvere di rivestimento è stato utilizzato un agglomerato di nanoparticelle polimeriche ottenuto polverizzando una dispersione di nanoparticelle di poli(met)acrilato. I cristalli del farmaco sono diventati più arrotondati all'aumentare della velocità di rotazione, il che dimostra che un potente stress meccanico produce cristalli del farmaco sferici con una distribuzione delle dimensioni ridotta. Questo processo è il risultato della distruzione, granulazione e raffinamento dei cristalli del farmaco.

L'agglomerato di nanoparticelle porose ha prestazioni di rivestimento superiori, perché è completamente deagglomerato sotto stress meccanico per formare frammenti fini che fungono da particelle ospiti.

Le particelle a rilascio controllato con dimensioni più piccole sono recentemente diventate più desiderabili, perché le particelle fini si diffondono più facilmente nel tratto gastrointestinale rispetto alle particelle grossolane, riducendo così le variazioni di biodisponibilità e i rischi di tossicità causati da alte concentrazioni locali di farmaco. Inoltre, le piccole particelle a rilascio controllato sono essenziali per la produzione di compresse disintegranti per via orale ad alte prestazioni che hanno proprietà sia di rapida disintegrazione che di rilascio modificato [73] e offrono una sensazione più piacevole in bocca rispetto alle particelle grandi.

Si ritiene che il rivestimento diretto dei cristalli di farmaci con una soluzione o sospensione polimerica sia l'ideale per preparare queste particelle. Sfortunatamente, i cristalli di farmaci spesso mostrano morfologia a bastoncino, a piastra o aciculare, essendo abrasivi e frammentati dall'aria di nebulizzazione e dall'agitazione durante il processo di rivestimento. Pertanto, poiché non è tecnicamente facile rivestire i cristalli di farmaci direttamente utilizzando un processore a letto fluido, ci siamo concentrati sul rivestimento di particelle a secco attraverso la lavorazione meccanica della polvere, che può superare i problemi associati ai metodi di rivestimento a umido.

La tecnica di rivestimento ha il vantaggio di essere priva di solventi con un breve tempo di funzionamento, ma è anche più adatta per il rivestimento di particelle fini rispetto ad altre tecniche di rivestimento a secco.

Nell'industria farmaceutica, il rivestimento a polvere meccanica viene utilizzata per migliorare la fluidità delle polveri coesive [74], la disperdibilità delle polveri per inalazione

[75] e la solubilità di farmaci scarsamente solubili in acqua [76]. Tuttavia, ci sono pochi rapporti sull'applicazione di questo approccio alla produzione di particelle a rilascio controllato.

La teofillina (TPL) è stata utilizzata come farmaco modello. La dispersione del copolimero di aminoalchil metacrilato RL (Eud-RL) è stata utilizzata come agente a rilascio prolungato.

Le polveri di rivestimento composte da agglomerato di nanoparticelle Eud-RL sono state preparate polverizzando una dispersione Eud-RL utilizzando i metodi di liofilizzazione (FD) e di liofilizzazione a spruzzo (SFD).

In questo studio è stato utilizzato un processore meccanico di polvere (NOB) basato su un sistema di meccanofusione. Un diagramma schematico del NOB (Nobilta NOB-MINI) è mostrato in Fig. 17.

Il NOB è costituito principalmente da una nave, un rotore dotato di otto pale e una camicia.

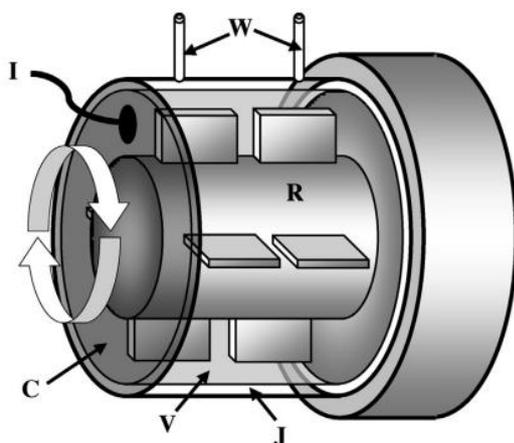


Fig. 17 Schematic diagram of NOB.

NOB è un processore di polvere meccanico basato su un sistema di fusione meccanica. V - nave; R - rotore; C - coperchio; I - indicatore di temperatura, W - ingresso e uscita dell'acqua di ricircolo, J - presa dell'acqua

Le particelle composite sono state preparate trattando le particelle TPL con forma modificata e Eud-RL in polvere (utilizzati rispettivamente come particelle di nucleo e materiali di rivestimento) con il processore di polvere meccanico. Il diametro medio del volume della polvere di rivestimento (FD-Eud e SFD-Eud) è stato misurato con il metodo di diffusione della diffrazione laser.

Le particelle del campione sono state compresse utilizzando punzoni sperimentali a faccia piatta e uno stampo, utilizzando un tester universale di tensione e compressione. Il test di dissoluzione è stato eseguito con un tester di dissoluzione (NTR-3000, Toyama Sangyo Co., Ltd., Osaka, Giappone) utilizzando il metodo a paletta. I farmaci sfusi con cristalli a forma di bastoncino, piastriforme e aciculari sono facilmente scomposti sotto stress meccanico, il che si traduce nella formazione di un film di rivestimento eterogeneo per contaminazione con polvere fine di farmaco. Inoltre, l'ampia distribuzione dimensionale delle particelle di farmaco comporta la necessità di una grande quantità di rivestimento e di una bassa riproducibilità. Per questo motivo, è difficile utilizzare cristalli di farmaci intatti come particelle centrali.

Per studiare se la forma delle particelle di materiali organici come i cristalli di farmaci farmaceutici può essere modificata utilizzando un processore meccanico per polveri, i cristalli TPL sono stati trattati meccanicamente a varie velocità del rotore.

I risultati per la dimensione e la forma delle particelle hanno mostrato che TPL3000 aveva dimensioni e forma simili al TPL intatto. Questi risultati suggeriscono che la forza meccanica con una bassa velocità del rotore è troppo debole per modificare la forma delle particelle dei cristalli TPL.

È stato scoperto che una rotazione di elaborazione superiore a 5000 giri/min porta alla distruzione e alla sferonizzazione dei cristalli di TPL. I risultati dimostrano che forti forze meccaniche sono in grado di modificare la dimensione e la forma delle particelle dei cristalli di TPL, con conseguente formazione di particelle di farmaco con proprietà adatte per il rivestimento (morfologia sferica e distribuzione granulometrica netta)

La modifica della forma delle particelle dei cristalli TPL con la lavorazione meccanica della polvere può essere attribuita allo stress di taglio e compressione causato dal movimento centrifugo di rotazione attraverso il flusso vorticoso derivato dal rotore ad alta velocità, oltre al passaggio attraverso lo stretto spazio tra il vessel e la palleta. Tuttavia, poiché non è chiaro come la forza meccanica contribuisca alla modifica della forma delle particelle, è stato studiato il processo mediante il quale la forma delle particelle dei cristalli TPL viene modificata dalla lavorazione meccanica della polvere.

Il consumo di energia durante la prima corsa preliminare era molto basso, mentre quello durante la seconda corsa preliminare aumentava con l'aumentare della velocità del rotore. Il comportamento di potenza corrispondeva alle variazioni della velocità del rotore.

Le osservazioni al SEM (scanning electron microscope) hanno indicato che le particelle più piccole di 15 μm dopo l'azione meccanica erano difficilmente sferonizzate. L'aumento della presenza delle particelle fini ha dimostrato che i bordi delle particelle di TPL vengono abrasati piuttosto che frammentati a basse velocità del rotore per formare una superficie liscia.

Nella fase II, le osservazioni hanno rivelato la trasformazione della morfologia a bastoncino e della superficie ruvida in morfologia sferica e superficie liscia, supportata da diminuzioni degli indici di forma. La dimensione delle particelle è aumentata poiché il rapporto della polvere fine è diminuito drasticamente. Inoltre, la superficie delle particelle di TPL è stata ricoperta da particelle fini con il tempo di funzionamento. Questi risultati suggeriscono la granulazione del rivestimento. La stratificazione di grandi particelle di TPL con piccoli frammenti basata sulla miscelazione ordinata porti alla crescita delle particelle e al taglio della polvere fine, oltre alla levigatura della superficie delle particelle. Da questi risultati, la fase II sembra essere una fase importante che coinvolge la sferonizzazione e la granulazione delle particelle di TPL.

Nella fase III, la sferonizzazione delle particelle di TPL sembra terminare. La dimensione delle particelle diminuisce con la frazione fine e inversamente con la fase I per dare una distribuzione stretta, il che suggerisce che il TPL granulato viene compattato e lucidato sotto potenti trattamenti di stress meccanico consecutivi. Quindi, la fase III comporta il raffinamento delle particelle TPL.

Nella fase IV si osservano piccoli cambiamenti nella morfologia, nella dimensione delle particelle e negli indici di forma delle particelle di TPL, indicando che la fase IV è una fase di plateau. Inoltre, il profilo di consumo energetico durante la corsa principale corrisponde ai cambiamenti nella dimensione delle particelle in ogni fase e si può quindi monitorare il processo di modifica della forma delle particelle.

Le particelle di TPL vengono abrase e frammentate per produrre una polvere fine nelle fasi Ia e Ib (corsa preliminare). Dopo che la rotazione della lavorazione raggiunge i 7000 giri/min (fase II), si verifica la sferonizzazione e la granulazione del rivestimento delle particelle di TPL, con conseguente crescita delle particelle e taglio della frazione fine. Quando la velocità del rotore viene mantenuta a 7000 giri/min (fase III), i TPL granulati vengono compattati e lucidati per affinare la distribuzione delle dimensioni delle particelle e la modifica della forma delle particelle raggiunge un plateau (fase IV). Al contrario, un debole stress meccanico a basse velocità del rotore (3000 e 5000 giri/min) è insufficiente a provocare la frammentazione, la sferonizzazione e il raffinamento dei cristalli di TPL.

I materiali di rivestimento per conferire la proprietà del rilascio controllato sono stati preparati da derivati della cellulosa, poli(met)acrilato e cera idrofoba. In sistemi completamente privi di solventi come il rivestimento a polvere meccanica, la cera idrofoba è tipicamente selezionata come agente di rivestimento, poiché si diffonde facilmente sulle particelle del nucleo sotto stress meccanico a causa del suo basso punto di fusione e duttilità. Non è facile ottenere vari profili di distacco con la sola cera, che si traduce in un'applicazione limitata del rivestimento a polvere meccanica, quindi, anche il polimetacrilato è stato usato come materiale di rivestimento.

L'essiccazione della sospensione è indispensabile per l'utilizzo di nanoparticelle di poli(met)acrilato come agente di rivestimento nella verniciatura a polvere meccanica, che può influenzare le caratteristiche delle particelle e le prestazioni di rivestimento dell'agglomerato di nanoparticelle ottenuto mediante essiccazione, poiché è probabile che le nanoparticelle vengano agglomerate senza solvente a causa di una forte adesione. Pertanto, per studiare gli effetti del metodo di essiccazione sulle proprietà dell'agglomerato di nanoparticelle polimeriche, sono state esaminate le caratteristiche delle particelle.

I risultati indicano che SFD-Eud ha una densità di particelle inferiore rispetto a FD-Eud, inoltre è supportato dai risultati per superficie specifica e densità apparente. Pertanto, le differenze nella densità delle particelle tra FD-Eud e SFD-Eud sono attribuibili alle differenze di velocità di congelamento tra i metodi FD e SFD. Nel metodo FD, il congelamento graduale della dispersione Eud-RL utilizzando un liofilizzatore promuoverebbe la condensazione delle nanoparticelle disperse con la crescita di cristalli di ghiaccio. Nel frattempo, nel metodo SFD, il congelamento immediato della dispersione di Eud-RL mediante azoto liquido porta probabilmente alla nucleazione piuttosto che alla crescita di cristalli di ghiaccio per sopprimere la condensazione delle nanoparticelle.

Con i metodi FD e SFD sono state ottenute due polveri di rivestimento costituite da agglomerato di nanoparticelle Eud-RL con diverse strutture di particelle. Per studiare l'efficacia del rivestimento di queste polveri, il TPL7000 e la polvere di rivestimento sono stati trattati meccanicamente per preparare particelle composite e queste particelle sono state quindi caratterizzate.

FD-CP (composite particles derived from FD-Eud) aveva particelle a blocchi oltre a particelle sferiche simili nell'aspetto a TPL7000. Le particelle a blocchi possono essere derivate da FD-Eud, a causa della loro morfologia, il che suggerisce che FD-Eud viene scomposto in una certa misura durante la lavorazione meccanica della polvere. D'altra parte, l'osservazione di SFD-CP ha mostrato solo particelle sferiche simili a TPL7000, suggerendo che SFD-Eud è quasi completamente scomposto sotto stress meccanico, poiché le particelle porose di SFD-Eud non sono state confermate. Le differenze nell'entità della deagglomerazione tra FD-Eud e SFD-Eud durante la lavorazione sono probabilmente dovute a differenze nella densità delle particelle. Le differenze significative nella resa del prodotto e nel contenuto del farmaco tra FD-CP e SFD-CP non sono state mostrate.

Nel frattempo, i dati di distribuzione hanno mostrato che FD-CP ha dimensioni maggiori di SFD-CP. Questi risultati suggeriscono che FD-CP contiene agglomerati Eud-RL grossolani che non contribuiscono al rivestimento, e quindi FD-CP può avere un'efficienza di rivestimento inferiore rispetto a SFD-CP. FD-CP presentava particelle aciculari fini sulla superficie, mentre SFD-CP mostrava una superficie relativamente liscia stratificata con particelle fini a scaglie.

Da questi risultati, è stato osservato che SFD-CP è efficacemente rivestito con polvere Eud-RL, mentre FD-CP è parzialmente rivestito, il che dimostra che SFD-Eud ha prestazioni di rivestimento superiori a FD-Eud. Le differenze significative nell'efficacia del rivestimento tra FD-Eud e SFD-Eud possono essere dovute all'entità della distruzione durante la lavorazione meccanica. SFD-Eud poroso viene deagglomerato sotto forza meccanica per produrre frammenti fini, i quali agiscono come particelle ospiti, e si diffondono poi su TPL7000. Al contrario, può essere difficile per i frammenti derivati da FD-Eud rivestire TPL7000, poiché FD-Eud denso non è sufficientemente deagglomerato durante la lavorazione meccanica per formare frammenti grossolani, che sono troppo grandi per fungere da particella ospite.

La diminuzione dello stato cristallino delle particelle di farmaco può essere causata da potenti forze meccaniche e calore di attrito con la lavorazione meccanica della polvere, che influiscono sulla stabilità e sulla solubilità del farmaco.

I risultati indicano anche che lo stato cristallino delle particelle di TPL non cambia per modifica della forma delle particelle attraverso la lavorazione meccanica della polvere.

Lo strato polimerico formato attraverso il rivestimento di particelle secche è solitamente poroso e inattivo e il processo di ricottura (il cosiddetto processo di indurimento) sotto umidificazione e riscaldamento è quindi essenziale per la formazione di una membrana polimerica continua attiva [77]. Per ottenere proprietà di rilascio prolungato, FD-CP e SFD-CP sono stati ricotti.

FD-CP dopo la polimerizzazione aveva una superficie leggermente più liscia di quella prima della polimerizzazione, ma mostrava una superficie porosa. Nel frattempo, la superficie fusa di SFD-CP dopo il processo di polimerizzazione suggerisce la formazione di uno strato superficiale continuo.

FD-CP dopo il trattamento meccanico e la polimerizzazione ha mostrato gli stessi profili di rilascio di quello prima del trattamento meccanico e ha rilasciato il 100% del farmaco entro 10 minuti. Al contrario, è stato confermato un leggero ritardo nel rilascio di SFD-CP dopo l'elaborazione meccanica. Inoltre, SFD-CP dopo la polimerizzazione ha mostrato un profilo di rilascio significativamente ritardato, rispetto a quello prima della polimerizzazione, il che indica la formazione di una membrana Eud-RL continua in grado di sopprimere il rilascio del farmaco.

I cristalli di farmaco sono stati scomposti e arrotondati con l'aumento della rotazione del processo, il che dimostra che potenti sollecitazioni meccaniche producono cristalli di farmaco sferici con una distribuzione delle dimensioni netta. Il profilo di consumo energetico durante questa elaborazione corrispondeva ai cambiamenti nella dimensione delle particelle di TPL ed era simile alla granulazione a umido attraverso un miscelatore ad alto taglio. È stato scoperto che la modifica della forma delle particelle dei cristalli di farmaco è causata da una serie di fasi di distruzione, granulazione e raffinamento sotto una potente forza meccanica.

SFD-Eud poroso ha mostrato una densità di particelle inferiore rispetto a FD-Eud, probabilmente a causa delle differenze nella velocità di congelamento tra i metodi FD e SFD.

È stato scoperto che SFD-Eud ha prestazioni di rivestimento superiori a FD-Eud, poiché molti frammenti fini si sono formati con la deagglomerazione di SFD-Eud sotto stress meccanico per agire come particelle ospiti. Di conseguenza, SFD-CP è stato rivestito in modo più efficace con polvere Eud-RL rispetto a FD-CP e ha mostrato proprietà di rilascio estese dopo il processo di polimerizzazione. In conclusione, questo studio dimostra che le particelle a rilascio prolungato con un alto contenuto di farmaco e dimensioni di diverse decine di micron possono essere preparate utilizzando la lavorazione meccanica della polvere in due fasi. Inoltre, la modifica della forma delle particelle di cristalli di farmaci e il rivestimento di particelle secche con agglomerato di nanoparticelle polimeriche utilizzando un processore meccanico di polvere sembra essere una tecnica innovativa per l'industria farmaceutica.

4.6 Applicazione di rivestimenti in polvere secca a polveri farmaceutiche utilizzando un comil (mulino a schermo conico) per migliorare il flusso di polvere e la densità apparente

Molte sostanze attive ad uso farmaceutico (API) si presentano in polvere scarsamente scorrevoli e/o elevata adesività/coesività. La letteratura riporta che le proprietà di flusso delle polveri coesive possono essere migliorate con l'uso del biossido di silicio [78-80], le quali si ipotizza agiscano da distanziatori tra le particelle, riducendo le attrazioni di van der Waals [79,81].

Sebbene i vantaggi dei rivestimenti in polvere secca siano stati dimostrati per migliorare il flusso di polvere e le prestazioni di movimentazione di massa, gli approcci per l'applicazione dei rivestimenti in polvere secca non sono stati ampiamente adottati dall'industria farmaceutica. Questi approcci spesso richiedono una attrezzatura di elaborazione specifica e in alcuni casi richiedono l'inclusione e quindi la separazione di coadiuvanti tecnologici (cioè particelle magnetiche) che presentano un rischio di contaminazione del prodotto.

L'approccio descritto sotto è promettente in quanto utilizza un processo continuo che applica il glidante direttamente alle particelle più coesive (ad esempio gli ingredienti attivi) prima della miscelazione con altri componenti necessari per le prestazioni della forma di dosaggio. Questo lavoro descrive lo sviluppo di un nuovo metodo per l'utilizzo di un comil per l'applicazione di vernici in polvere a secco alle particelle ospiti.

Come particelle ospiti (guest particle) è stato selezionato un biossido di silicio a carattere idrofobo e uno a carattere idrofilo. Come particelle ospiti (host particle) sono stati selezionati ibuprofene, mannitolo, lattosio monoidrato e cinque API diverse.

Prima del nanorivestimento con il comil, le miscele iniziali di particelle ospiti (guest particle) di biossido di silicio e particelle ospiti (host particle) sono state preparate mediante semplice miscelazione per 125 rotazioni in miscelatori a turbolenza. Un comil può essere utilizzato per la deagglomerazione/setacciatura di polveri sfuse, dimensionamento di granuli, o in alcuni casi dimensionamento controllato di particelle primarie. Il rivestimento a polvere secca è stato ottenuto utilizzando un comil convenzionale per sfruttare la sua capacità di deagglomerazione con miscelazione intensificata.

Quando la polvere viene caricata nel mulino, viene trattenuta e mescolata al centro del recipiente conico. Fare riferimento alla Fig. 18.

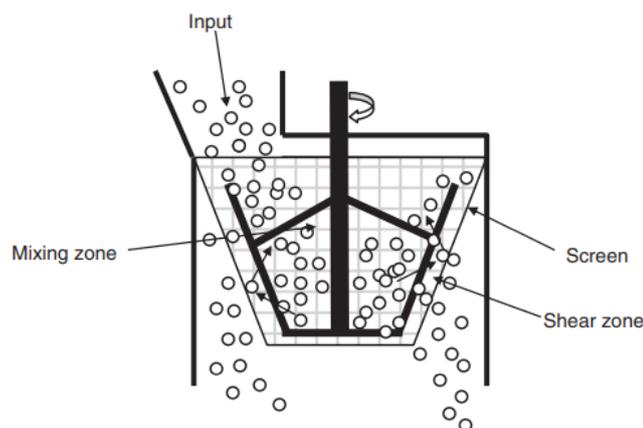


Fig. 18 The conical vessel

Il design conico e le forze centrifughe spingono le particelle miscelate verso l'esterno e verso il vertice dell'impeller. Man mano che le particelle rimangono intrappolate tra lo schermo e il bordo della girante, vengono impartite notevoli sollecitazioni di taglio per disagglomerare le particelle di biossido di silicio. Si ritiene che durante questo periodo di tempo gli agglomerati più grandi di particelle di biossido di silicio di dimensioni nanometriche si rompano in subagglomerati più piccoli e si attacchino preferenzialmente alle particelle ospiti (host particle) sostanzialmente più grandi attraverso le attrazioni di van der Waals. Si prevede che un ulteriore tempo di residenza promuova collisioni ripetute tra particelle più grandi con alcuni sub-agglomerati attaccati e ciò porterebbe al trasferimento/ridistribuzione di nanoparticelle con conseguente rivestimento uniforme delle nanoparticelle.

Alla fine tutte le particelle passano attraverso lo schermo fino a svuotare l'intero volume di carica. Questo design del comil consente di utilizzarlo come operazione lotto o continua.

Questo processo richiede la selezione delle condizioni operative di Comil (vagli, girante, velocità operativa e velocità di alimentazione della polvere) che sono specifiche per la polvere in modo da massimizzare la dispersione e consentire la produttività senza oscuramento del vaglio.

Per studiare il vantaggio dell'utilizzo di particelle nanorivestite in miscele convenzionali di compresse a rilascio immediato, l'ibuprofene così come ricevuto (senza biossido di silicio) è stato confrontato con due tipi di campioni di ibuprofene: (1) una semplice miscela di ibuprofene al 99% in peso con 1% in peso di biossido di silicio e (2) un ibuprofene al 99% in peso nanorivestito con 1% in peso di biossido di silicio. L'impatto del nanorivestimento è stato valutato per ciascuna particella ospite misurando la dimensione delle particelle, la densità apparente e le prestazioni del flusso di polvere di ciascun campione sfuso.

Dopo aver miscelato circa 20 g di ibuprofene con l'1% di biossido di silicio R972, la densità apparente della miscela è aumentata di circa il 25% e le prestazioni del flusso sono aumentate a un livello marginale senza variazioni apprezzabili della dimensione delle particelle dell'ospite. Questi aumenti sono stati misurabili e significativi; tuttavia, era improbabile che il breve tempo di miscelazione a taglio ridotto fosse sufficiente per disperdere bene il biossido di silicio sulle particelle ospiti (host particle) e quindi il metodo non è stato applicato alle altre particelle ospiti in questo lavoro.

Dopo aver fatto passare questa miscela attraverso il comil su scala di laboratorio, la densità apparente è aumentata di circa il 40% e le prestazioni di flusso sono diventate eccezionali, ancora una volta senza apprezzabile attrito delle particelle.

La distribuzione uniforme del biossido di silicio sulla superficie delle particelle di ibuprofene rappresenta un'estensione quasi ideale del nanorivestimento.

Le misurazioni delle proprietà fisiche sui campioni di ibuprofene non rivestiti e rivestiti hanno mostrato un miglioramento equivalente della densità apparente e delle prestazioni di flusso senza attrito delle particelle primarie su scala pilota, dimostrando che un miglioramento delle proprietà sfuse equivalente potrebbe essere ottenuto in laboratorio e su scale di produzione pilota.

Questi risultati iniziali hanno supportato due importanti osservazioni: (1) il comil è un metodo efficace per l'applicazione di rivestimenti in polvere secca senza attrito delle particelle primarie e (2) l'aumento delle tendenze della densità apparente con un aumento delle prestazioni di flusso. Sulla base di questi risultati, è stata studiata l'applicabilità di questo metodo per il rivestimento e la consistenza di questa tendenza per altre polveri farmaceutiche.

Per studiare l'efficacia del nanorivestimento su polveri con diversa chimica, dimensione e morfologia, sono stati studiati due comuni eccipienti farmaceutici, mannitolo e lattosio.

Sia l'idrofilo (A200) che l'idrofobo (R972) sono stati testati come particelle ospiti (host particle).

Per il lattosio, il grado R972 di biossido di silicio era più efficace per aumentare la densità apparente e le prestazioni di flusso. Si sospetta che le prestazioni superiori del grado R972 siano dovute alla sua minore propensione all'agglomerazione e quindi sia più facile da disperdere sulla superficie della particella ospite.

Sebbene il processo di nanorivestimento abbia aumentato solo marginalmente la densità apparente del mannitolo e del lattosio (rispettivamente 7 e 15%), è riuscito a raddoppiare quasi le prestazioni del flusso misurato. Questi risultati supportano ulteriormente il vantaggio del nanorivestimento sulle prestazioni della polvere sfusa e dimostrano che l'entità della sua influenza è specifica per l'ospite (guest particle) e la particella ospite (host particle).

Per espandere ulteriormente la base di conoscenze per il processo di nanorivestimento comil, sono state valutate la dimensione delle particelle, la densità apparente e le proprietà di flusso di cinque diverse API prima e dopo il nanorivestimento. Queste API sono state scelte per rappresentare un insieme diversificato di materiali che presentano problemi di elaborazione noti (ad esempio viscosità o flusso scarso). Come con l'ibuprofene e gli eccipienti, c'erano solo piccoli cambiamenti nella dimensione delle particelle delle particelle ospiti (guest particle) dopo il processo di nanorivestimento comil.

L'aumento medio della densità apparente delle particelle ospiti (guest particle) dopo il nanorivestimento è stato di circa il 25% ed è risultato essere dipendente dalla particella ospite (host particle).

In quasi tutti i casi, le prestazioni del flusso di polvere delle particelle ospiti (guest particle) sono migliorate dopo il processo di nanorivestimento. Sono stati notati miglioramenti sia per i diversi tipi di particelle ospiti che per i lotti. Ad eccezione di "API D", il tipo di biossido di silicio non sembra avere un impatto significativo sul miglioramento delle prestazioni del flusso di polvere per tre API.

Si ipotizza che i miglioramenti alla densità apparente e alle prestazioni di flusso delle particelle ospiti (guest particle) possano dipendere dalla natura delle singole facce cristallografiche della particella ospite (host particle) (ad es. chimica, rugosità superficiale, idrofilia, carica), dimensione delle particelle e/o forma delle particelle e quindi il

miglioramento delle proprietà di massa mediante rivestimento deve essere valutato caso per caso.

Sebbene il processo di rivestimento fosse più efficace per alcuni sistemi di particelle guest/host, era difficile stabilire tendenze generali da questo modesto set di dati a causa delle differenze di chimica, morfologia e dimensione delle particelle tra i campioni. È necessario ulteriore lavoro per indagare sui meccanismi delle attrazioni di guest/host. Tuttavia, questo lavoro dimostra che, in generale, l'applicazione di rivestimenti di biossido di silicio alle particelle ospiti (host particle) mediante l'elaborazione di comil è un metodo efficace per aumentare la densità apparente e migliorare le prestazioni del flusso di polvere.

In pratica, questo approccio potrebbe consentire la formulazione di prodotti farmaceutici con carichi API più elevati che scaricheranno più facilmente le tramogge, riempiranno contenitori, matrici di compresse e capsule in modo più efficiente e, in alcuni casi, elimineranno la necessità di granulazione.

Meccanicamente, le particelle di biossido di silicio inibiscono le attrazioni coesive tra le particelle ospiti (host particle), il che consente loro di riorganizzarsi più facilmente, aumentando infine la densità della polvere sfusa. Allo stesso modo, queste particelle di biossido di silicio stanno riducendo la resistenza al taglio (carico di snervamento non confinato) della polvere sfusa aumentando la distanza di contatto tra particella e particella di uno o più diametri della particella ospite dove non esistono contatti apprezzabili guest/host, che effettivamente riduce la forza attrattiva di van der Waal [79]. Questa relazione consente un metodo per valutare i vantaggi del nanorivestimento di una nuova particella ospite mediante determinazioni della densità apparente per prevedere il potenziale per miglioramenti delle proprietà di flusso

Sono state osservate differenze significative nelle prestazioni di flusso delle formulazioni preparate utilizzando ibuprofene nanorivestito e non rivestito. In tutti i casi, le formulazioni contenenti l'ibuprofene nanorivestito hanno mostrato prestazioni di flusso superiori alle formulazioni contenenti l'ibuprofene ricevuto e la miscela semplice di ibuprofene/biossido di silicio.

Poiché il carico di ibuprofene è stato aumentato dal 10% al 60%, le formulazioni contenenti ibuprofene nanorivestito hanno tutte mostrato eccellenti prestazioni di flusso mentre le prestazioni di flusso delle formulazioni contenenti i tipi di ibuprofene non rivestite sono rapidamente diminuite da eccellenti a carenti al limite [82]. Infatti, le semplici formulazioni miscelate di ibuprofene/biossido di silicio non hanno mostrato un miglioramento significativo nelle prestazioni di flusso rispetto alle formulazioni contenenti l'ibuprofene così come ricevuto. Questa è una scoperta importante che mostra il vantaggio sostanziale dell'utilizzo di ibuprofene nanorivestito nelle formulazioni per migliorare le prestazioni complessive del flusso piuttosto che semplicemente aggiungere biossido di silicio alla formulazione

Dopo il nanorivestimento, facendo passare le miscele di particelle ospiti ricevute e biossido di silicio attraverso un comil, la densità apparente e le prestazioni di flusso di diverse polveri farmaceutiche, sia API che eccipienti, hanno mostrato un miglioramento senza un significativo attrito delle particelle primarie. Il miglioramento delle proprietà della polvere sfusa dopo il rivestimento a secco è stato illustrato in una relazione tra FFC (the flow function coefficient) rispetto alla densità apparente, dimostrando quantitativamente il livello dei miglioramenti. Questo approccio ha dimostrato un successo sia su scala di laboratorio che su scala di produzione pilota e dovrebbe essere adatto a una varietà di polveri farmaceutiche che scorrono abbastanza bene inizialmente da passare attraverso un comil. Ha un potenziale sia

per l'elaborazione lotto che continua grazie all'ampia disponibilità e all'uso di apparecchiature comil.

È stato sviluppato un metodo per applicare particelle ospiti (guest particle) di biossido di silicio di dimensioni nanometriche su particelle farmaceutiche ospiti (host particle) (noto anche come "rivestimento a secco" o "nanorivestimento") utilizzando apparecchiature di elaborazione farmaceutica convenzionali. È stato dimostrato che in condizioni selezionate, un comil può essere utilizzato per indurre un taglio sufficiente a disperdere particelle di biossido di silicio sulle superfici di particelle ospiti (host particle) come ingredienti farmaceutici attivi senza attrito significativo delle particelle ospiti. In accordo con studi precedenti sul rivestimento a secco, il biossido di silicio disperso aderisce alla superficie della particella ospite (host particle) attraverso le attrazioni di van der Waals e riduce la coesione della polvere sfusa. In questo lavoro, sono stati utilizzati comil di laboratorio e su scala pilota per rivestire a secco API farmaceutiche e polveri di eccipienti con 1% p/p di biossido di silicio facendoli passare attraverso il mulino con un'appropriata combinazione di schermo e girante. In generale, le polveri non rivestite hanno mostrato una scarsa fluidità e/o una bassa densità apparente. Dopo il rivestimento a secco con un comil, le polveri hanno mostrato un miglioramento considerevole e in alcuni casi eccezionale nelle prestazioni di scorrimento e nella densità apparente. Questo processo di rivestimento ha avuto successo sia in laboratorio che su scala pilota con miglioramenti simili nel flusso. Le prestazioni superiori delle polveri rivestite si sono tradotte in successive miscele formulate, dimostrando il vantaggio dell'utilizzo di polveri nanorivestite rispetto alle polveri non rivestite. Questo lavoro di ingegneria delle particelle descrive la prima dimostrazione di successo dell'utilizzo di un'unità farmaceutica tradizionale che può essere utilizzata per produrre un nanorivestimento uniforme ed evidenzia i miglioramenti sostanziali alle proprietà del flusso di polvere nell'utilizzo di questo approccio.

Conclusione

La somministrazione di farmaci in forme farmaceutiche a rilascio modificato è attualmente realizzabile utilizzando un'ampia gamma di tecnologie che permettono di condizionare diversi aspetti del processo, in particolare sito e tempo di rilascio.

Il rivestimento delle compresse può svolgere molteplici funzioni, tra le quali la modifica del rilascio del farmaco, con miglioramento della biodisponibilità, dell'efficacia terapeutica, la diminuzione della dose somministrata, dell'incidenza di effetti collaterali, nonché la riduzione dei costi della terapia. Per esempio, i sistemi orali a rilascio controllato possono fornire una significativa compliance del paziente. Le innovazioni in quest'area forniscono anche vantaggi economici per i produttori.

Le forme farmaceutiche a rilascio controllato formulate con particelle rivestite di piccole dimensioni diffondono facilmente nel tratto gastrointestinale rispetto alle particelle grossolane, riducendo così le variazioni della biodisponibilità e i rischi di tossicità causati dalle elevate concentrazioni locali di farmaco.

Negli ultimi decenni la nanotecnologia ha contribuito enormemente al progresso e allo sviluppo di materiali e nanoparticelle (NP) su scala nanometrica per varie applicazioni biomediche. Le NP hanno avuto un grande impiego nella somministrazione di agenti terapeutici grazie alle loro caratteristiche uniche di ampio rapporto superficie-volume con una maggiore capacità di carico del farmaco, elevate possibilità di funzionalizzazione, la possibilità dell'incorporazione di sostanze sia idrofile che idrofobiche sia per somministrazione orale che inalatoria. Indubbiamente l'uso dei farmaci nelle applicazioni cliniche è spesso ostacolato dai loro svantaggi intrinseci, tra cui la scarsa solubilità, nonché la farmacocinetica e la biodistribuzione sfavorevoli. Tuttavia, le NP, che fungono da serbatoi di farmaco, possono potenzialmente migliorarne la solubilità e prolungarne l'emivita, rilasciando il farmaco in modo controllato e prolungato per ridurre al minimo gli effetti collaterali sistemici e migliorare ulteriormente la farmacocinetica. Queste proprietà delle nanoparticelle possono risolvere il problema della non aderenza alla terapia prescritta.

Allo stato attuale un'altra direzione per lo sviluppo di nuovi rivestimenti è l'utilizzo di prodotti più naturali, pur mantenendone tutta la funzionalità.

Ad esempio, molti integratori alimentari sono commercializzati in forme con rivestimento enterico funzionale alla protezione del componente alimentare dall'ambiente gastrico e/o per ridurre al minimo l'irritazione nonché mascherare il gusto sgradevole. Esempi comuni sono gli enzimi, acidi grassi omega, probiotici, sali minerali come sodio, potassio, magnesio, calcio e ferro, nonché estratti vegetali.

La tecnologia principale per la protezione dei prodotti nutraceutici dall'ambiente gastrico consiste nell'applicazione di un rivestimento enterico. Sebbene il rivestimento enterico sia iniziato con prodotti naturali, l'attenzione si è spostata sullo sviluppo di alternative semisintetiche e sintetiche. Questi polimeri hanno prevalso come film di rivestimento grazie alle loro buone proprietà filmogene e protettive. I rivestimenti sintetici consentono di personalizzare il profilo di rilascio del farmaco e la somministrazione del farmaco sito-specifica nell'intestino; tuttavia, sono anche soggetti a determinate restrizioni.

Questi sistemi di rivestimento non sono spesso approvati per integratori alimentari. Alla luce della normativa, tutti gli additivi devono essere approvati come additivo alimentare o ritenuti GRAS. Ciò ha riportato l'attenzione sui polimeri enterici di grado GRAS e su quelli presenti in natura che possono esercitare proprietà di resistenza gastrica e non hanno limitazioni di assunzione giornaliera.

Per il rivestimento dei farmaci l'uso di solventi organici è stato preferito in passato in quanto consente tempi di lavorazione più brevi nella formazione del film. In tempi più recenti

requisiti tossicologici, ambientali e di sicurezza sempre più severi hanno portato alla progressiva sostituzione del solvente organico con un rivestimento a base acquosa, che può anche abbassare i costi complessivi di produzione. Pertanto, in considerazione dei numerosi inconvenienti associati all'uso di solventi di qualsiasi natura, negli anni sono state proposte procedure alternative o nuove applicazioni di quelle consolidate per migliorare il rivestimento farmaceutico. Per esempio, le tecniche generalmente denominate "senza solvente" o "rivestimento a secco" includono metodi di produzione che evitano completamente i solventi o almeno riducono notevolmente il rapporto tra solvente e materiale di rivestimento.

Le tecniche di rivestimento a secco consentono la produzione di forme di dosaggio solide rivestite senza o con un uso molto limitato di solventi. Di conseguenza possono essere superati i principali inconvenienti associati sia ai solventi organici che ai sistemi di rivestimento acquosi, come problemi tossicologici, ambientali e relativi alla sicurezza da un lato, nonché costose fasi di essiccazione e ridotta stabilità del prodotto dall'altro. I notevoli vantaggi legati al rivestimento senza solventi hanno suscitato un forte interesse da parte della ricerca in questo campo della farmaceutica.

Nell'ultimo decennio, il rivestimento di formulazioni farmaceutiche, compreso il rivestimento di compresse, è stato oggetto di notevoli sforzi di sviluppo volti a garantire e migliorare la qualità del prodotto finale. I miglioramenti riguardanti il consumo di energia, la distribuzione del film, l'efficienza di asciugatura e la lavorazione in continuo hanno contribuito a sviluppare in modo significativo questa tecnologia con profili di sicurezza migliorati. In futuro c'è un'enorme possibilità di sviluppi nell'area del rivestimento delle compresse per ottenere vantaggi specifici.

Bibliografia

1. M. N. Singh, K. S. Hemant, M Ram e H. G. Shivakumar, Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery, in *Ricerca in Scienze farmaceutiche*, vol. 5, 2010, pp. 65-77
2. Maroni A, Zema L, Loreti G, et al. Film coatings for oral pulsatile release. *Int. J Pharm.* 2013; 457; 362–371.
3. Maroni A, Del Curto MD, Zema L, et al. Film coatings for oral colon delivery. *Int J Pharm.* 2013;457: 372–394
4. Lin SY, Kawashima Y. Current status and approaches to developing presscoated chronodelivery drug systems. *J Control Release.* 2012; 157; 331–353.
5. Maroni A, Zema L, Cerea M, et al. Erodible drug delivery systems for time-controlled release into the gastrointestinal tract. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;32:229–235.
6. Gazzaniga A, Sangalli ME, Giordano F. Oral chronotopic drug - delivery systems achievement of time and or site specificity. *Eur J Pharm Biopharm.* 1994; 40; 246–250.
7. Halsas M, Penttinen T, Veski P, et al. Time-controlled release pseudoephedrine tablets: bioavailability and in vitro/in vivo correlations. *Pharmazie.* 2001; 56; 718–723.
8. Qureshi J, Ahuja A, Baboota S, et al. Development and evaluation of a time-specific pulsatile-release tablet of aceclofenac: a solution for morning pain in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp ClinPharmacol.* 2009; 31; 15–23.
9. Matsuo M, Arimori K, Nakamura C, et al. Delayed-release tablets using hydroxyethylcellulose as a gel-forming matrix. *Int J Pharm.* 1996; 138; 225–235.
10. Sawada T, Kondo H, Nakashima H, et al. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy. *Int J Pharm.* 2004; 280; 103–111.
11. Efentakis M, Koligliati S, Vlachou M. Design and evaluation of a dry coated drug delivery system with an impermeable cup, swellable top layer and pulsatile release. *Int J Pharm.* 2006; 311; 147–156.
12. Songa A.S, Meka V.S, Nali S.R, et al. An in vitro and in vivo investigation into the suitability of compression coated tablets of indomethacin for the treatment of rheumatoid 2013
13. Ugurlu T, Turkoglu M, Gurer US, et al. Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007; 67:202–210
14. Sinha VR, Mittal BR, Kumria R. In vivo evaluation of time and site of disintegration of polysaccharide tablet prepared for colon-specific drug delivery. *Int J Pharm.* 2005; 289:79–85.
15. Raghavan CV, Muthulingam C, Jenita J, et al. An in vitro and in vivo investigation into the suitability of bacterially triggered delivery system for colon targeting. *Chem Pharm Bull.* 2002; 50:892–895.
16. Rujvipat S, Bodmeier R. Improved drug delivery to the lower intestinal tract with tablets compression coated with enteric/nonenteric polymer powder blends. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010; 76:486–492.
17. Fukui E, Miyamura N, Kobayashi M. An in vitro investigation of the suitability of press-coated tablets with hydroxy-propylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) and hydrophobic additives in the outer shell for colon targeting. *Control Release.* 2001; 70:97–107.
18. Jain D, Raturi R, Jain V, et al. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter.* 2011; 1:57–65.

19. Cerea M, Zema L, Palugan L, et al. Recent developments in dry coating. *Pharm Technol Eur.* 2008; 20:40–44.
20. Achanta AS, Adusumilli PS, James KW, et al. Development of hot melt coating methods. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997; 23:441–449.
21. Jozwiakowski MJ, Jones DM, Franz RM. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules. *Pharm Res.* 1990; 7:1119–1126.
22. Jannin V, Cuppok Y. Hot-melt coating with lipid excipients. *Int J Pharm.* 2013; 457:480–487.
23. Bose S, Bogner RH. Solventless pharmaceutical coating processes: a review. *Pharm Dev Technol.* 2007; 12:115–131.
24. Kennedy JP, Niebergall PJ. Development and optimization of a solid dispersion hot-melt fluid bed coating method. *Pharm Dev Technol.* 1996; 1:51–62.
25. Griffin EN, Niebergall PJ. Release kinetics of a controlled release multiparticulate dosage form prepared using a hot-melt fluid bed coating method. *Pharm Dev Technol.* 1999; 4:117–124.
26. Kennedy JP, Niebergall PJ. Evaluation of extended-release applications for solid dispersion hot-melt fluid bed coatings utilizing hydrophobic coating agents. *Pharm Dev Technol.* 1998; 3:95–101.
27. Chen H, Shi SA, Liu AN, et al. Combined application of extrusion-spheronization and hot-melt coating technologies for improving moisture-proofing of herbal extracts. *J Pharm Sci.* 2010; 99:2444–2454.
28. Coclite AM. Smart surfaces by initiated chemical vapor deposition. *Surf Innov.* 2013;1:6–14.
29. McInnes SJP, Szili EJ, Al-Bataineh SA, et al. Fabrication and characterization of a porous silicon drug delivery system with an initiated chemical vapor deposition temperature responsive coating. *Langmuir.* 2016; 32:301–308.
30. McInnes SJP, Szili EJ, Al-Bataineh SA, et al. Combination of iCVD and porous silicon for the development of a controlled drug delivery system. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012; 4:3566–3574.
31. Christian P, Ehmann HMA, Coclite AM, et al. Polymer encapsulation of an amorphous pharmaceutical by initiated chemical vapor deposition for enhanced stability. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8:21177–21184.
32. Luo YF, Zhu J, Ma YL, et al. Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms. *Int J Pharm.* 2008; 358:16–22
33. Cerea M, Zheng WJ, Young CR, et al. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int J Pharm.* 2004;279: 127–139.
34. Zheng W, Cerea M, Sauer D, et al. Properties of theophylline tablets powder-coated with methacrylate ester copolymers. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2004; 14:319–325
35. Sauer D, Zheng W, Coots LB, et al. Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit RL 100-55. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007; 67:464–475.
36. Sauer D, Watts AB, Coots LB, et al. Influence of polymeric subcoats on the drug release properties of tablets powder-coated with pre-plasticized Eudragit RL 100-55. *Int J Pharm.* 2009;367:20–28
37. Kablitz CD, Harder K, Urbanetz NA. Dry coating in a rotary fluid bed. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 27:212–219.
38. Kablitz CD, Kappl M, Urbanetz NA. Parameters influencing polymer particle layering of the dry coating process. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69:760–768.
39. Klar F, Urbanetz NA. The role of capillary force promoters in dry coating procedures - Evaluation of acetylated monoglyceride, isopropyl myristate and palmitate. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 71:124–129.

40. Park HJ, Lee GH, Jun JH, et al. Formulation and in vivo evaluation of probiotics-encapsulated pellets with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS). *Carbohydr Polym.* 2016; 136:692–699.
41. Watanabe H, Ghadiri M, Matsuyama T, et al. Triboelectrification of pharmaceutical powders by particle impact. *Int J Pharm.* 2007; 334:149–155.
42. Matsusaka S, Maruyama H, Matsuyama T, et al. Triboelectric charging of powders: a review. *Chem Eng Sci.* 2010; 65:5781–5807.
43. Grosvenor MP, Staniforth JN. The influence of water on electrostatic charge retention and dissipation in pharmaceutical compacts for powder coating. *Pharm Res.* 1996; 13:1725–1729.
44. Qiao MX, Zhang LQ, Ma YL, et al. A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with Eudragit RL100-55. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013; 83: 293–300.
45. Yang QL, Ma YL, Zhu J. Applying a novel electrostatic dry powder coating technology to pellets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 97:118–124
46. Abdul, S., Chandewar, A.V., Jaiswal, S.B., 2010. A flexible technology for modified release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). *J. Control. Release* 147, 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.05.014> (Accesso del 15.12.2021).
47. Bechgaard, H., Nielsen, G.H., 1978. Controlled-release multiple-units and single-unit doses a literature review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4, 53–67.
48. Fries, L., Antonyuk, S., Heinrich, S., Palzer, S., 2011a. DEM-CFD modeling of a fluidized bed spray granulator. *Chem. Eng. Sci.* 66, 2340–2355. <https://doi.org/10.1016/j.Ces.2011.02.038> (Accesso del 15.12.2021)
49. Karlsson, S., Rasmuson, A., van Wachem, B., Niklasson Bjorn, I., 2009. CFD modeling of the Wurster bed coater. *AICHE J.* 55, 2578–2590. <https://doi.org/10.1002/aic.11847> (Accesso del 15.12.2021)
50. Toschkoff, G., Just, S., Funke, A., Djuric, D., Knop, K., Kleinebudde, P., Scharrer, G., Khinast, J.G., 2013. Spray models for discrete element simulations of particle coating processes. *Chem. Eng. Sci.* 101, 603–614. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2013.06.051> (Accesso del 15.12.2021)
51. Jiang, Z., Rieck, C., Bück, A., Tsotsas, E., 2020. Modeling of inter- and intraparticle coating uniformity in a Wurster fluidized bed by a coupled CFD-DEM-Monte Carlo approach. *Chem. Eng. Sci.* 211 <https://doi.org/10.1016/j.ces.2019.115289>. (Accesso del 15.12.2021)
52. Kitak, D., Sibanc, R., Dreu, R., 2018. Evaluation of pellet cycle times in a Wurster chamber using a photoluminescence method. *Chem. Eng. Res. Des.* 132, 1170–1179. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.02.022>. (Accesso del 15.12.2021)
53. Barbosa, J.A.C., Conway, B.R., Merchant, H., 2017. Going natural: using polymers from nature for gastroresistant applications. *Br. J. Pharmacy.*
54. Hamdani, J., Mo'nes, A.J., Amighi, K., 2002. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. *Int. J. Pharm.* 245, 167–177.
55. Zou, M., Wang, Y., Xu, C., Cheng, G., Ren, J., Wu, G., 2009. Wax-Matrix Tablet for Time Dependent Colon-Specific Delivery System of *Sophora Flavescens* Aiton: Preparation and In Vivo Evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35, 224–233.
56. Kelley, W.C., 1948. The use of a microcrystalline wax in tablet polishing. I. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* 37, 253–254.
57. Khoder, M., Schropp, V., Zeitler, S., Pereira, B., Habashy, R., Royall, P.G., Wang, J.T., Alhnan, M.A., 2020. A novel natural GRAS-grade enteric coating for pharmaceutical and nutraceutical products. *Int. J. Pharm.* 584, 119392.
58. J. P. Soares, J.E.S., G. O. Chierice, E. T. G. Cavalheiro, 2004. Thermal behavior of alginate acid and its sodium salt. *Eclética Química* 29, 57-64.

59. O'Laughlin, R., Sachs, C., Brittain, H., Cohen, E., Timmins, P., Varia, S., 1989. Effects of variations in physicochemical properties of glyceryl monostearate on the stability of an oil-in-water cream. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 40, 215–229.
60. Fadda, H.M., Merchant, H.A., Arafat, B.T., Basit, A.W., 2009. Physiological bicarbonate buffers: stabilisation and use as dissolution media for modified release systems. *Int. J. Pharm.* 382, 56–60.
61. Liu, F., Merchant, H.A., Kulkarni, R.P., Alkademi, M., Basit, A.W., 2011. Evolution of a physiological pH 6,8 bicarbonate buffer system: application to the dissolution testing of enteric coated products. *Eur J Pharm Biopharm* 78, 151–157.
62. Joao, A.C., Barbosa, R.C., Mechant, Hamid A., 2017. Going Natural: Using polymers from nature for gastroresistant applications. *British Journal of Pharmacy* 2, 14–30.
63. P.C. Lee, D. Meisel, Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols, *J. Phys. Chem.* 86 (1982) 3391–3395.
64. A. Abdellah, B. Fabel, P. Lugli, G. Scarpa, Spray deposition of organic semiconducting thin-films: towards the fabrication of arbitrary shaped organic electronic devices, *Org. Electron.* 11 (2010) 1031–1038.
65. S.E.J. Bell, L.A. Fido, N.M.S. Sirimuthu, S.J. Speers, K.L. Peters, S.H. Cosbey, Screening tablets for DOB using surface-enhanced Raman spectroscopy, *J. Forensic Sci.* 52 (2007) 1063–1067.
66. R.D. Deegan, O. Bakajin, T.F. Dupont, G. Huber, S.R. Nagel, T.A. Witten, Capillary flow as the cause of ring stains from dried liquid drops, *Nature* 389 (1997) 827–829.
67. M. Majumder, C. Rendall, M. Li, N. Behabtu, J.A. Eukel, R.H. Hauge, H.K. Schmidt, M. Pasquali, Insights into the physics of spray coating of SWNT films, *Chem. Eng. Sci.* 65 (2010) 2000–2008.
68. B.C. Youan, Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery, *J. Control. Release* 98 (2004) 337–353.
69. V.V. Prasanth, M.P. Modi, S.T. Mathew, Pulsatile: a tool for circadian rhythm - a review, *J. Drug Deliv. Ther.* 2 (2012) 58–65.
70. A. Rubinstein, B. Tirosh, M. Baluom, T. Nassar, A. David, R. Radai, I. Gliko-Kabir, M. Friedman, The rationale for peptide drug delivery to the colon and the potential of polymeric carriers as effective tools, *J. Control. Release* 46 (1997) 59–73
71. R.M. Sardar, Design for usability: understanding Tg and Tm in plastic products, <https://www.mdtmag.com/article/2016/05/design-usability-understanding-tg-and-tm-plastic-products> (Accesso del 15.12.2021)
72. Polymer Science Learning Center, Mechanical Properties of polymers, Copyright 2003–2017, (Accesso del 15.12.2021), <http://www.pslc.ws/macrog/mech.htm>.
73. Mizumoto, T., Tamura, T., Kawai, H., Kajiyama, A., Itai, S., 2008. Formulation design of taste-masked particles including famotidine, for as oral fast-disintegrating dosage form. *Chem. Pharm. Bull.* 56, 530–535.
74. Yang, M., Yamamoto, H., Kurashima, H., Takeuchi, H., Yokoyama, T., Tsujimoto, H., Kawashima, Y., 2012. Design and evaluation of poly(dl-lactic-co-glycolic acid) nanocomposite particles containing salmon calcitonin for inhalation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 46, 374–380.
75. Zhou, Q.T., Qu, L., Larson, I., Stewart, P.J., Morton, D.A.V., 2010. Improving aerosolization of drug powders by reducing powder intrinsic cohesion via a mechanical dry coating approach. *Int. J. Pharm.* 394, 50–59.
76. Nagata, K., Okamoto, H., Danjo, K., 2001. Naproxen particle design using porous starch. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 287–296
77. Bose, S., Bogner, R.H., 2007. Solventless pharmaceutical coating processes: a review. *Pharm. Dev. Technol.* 12, 115–131

78. R. Pfeffer, R.N. Davé, D. Wei, M. Ramlakhan, Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating, *Powder Technology* 117 (2001) 40–67.
79. J. Yang, A. Sliva, A. Banerjee, R. Davé, R. Pfeffer, Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders, *Powder Technology* 158 (2005) 21–33.
80. Y. Chen, J. Yang, R.N. Davé, R. Pfeffer, Fluidization of coated group C powders, *AICHE Journal* 54 (1) (2008) 104–121.
81. H. Xie, The role of interparticle forces in the fluidization of fine particles, *Powder Technology* 94 (1997) 99–108.
82. A.W. Jenike, Storage and flow of solids: Bulletin No 123 of the Utah Engineering Experiment Station, 16 ed. University of Utah, Salt Lake City, Utah, 1964.