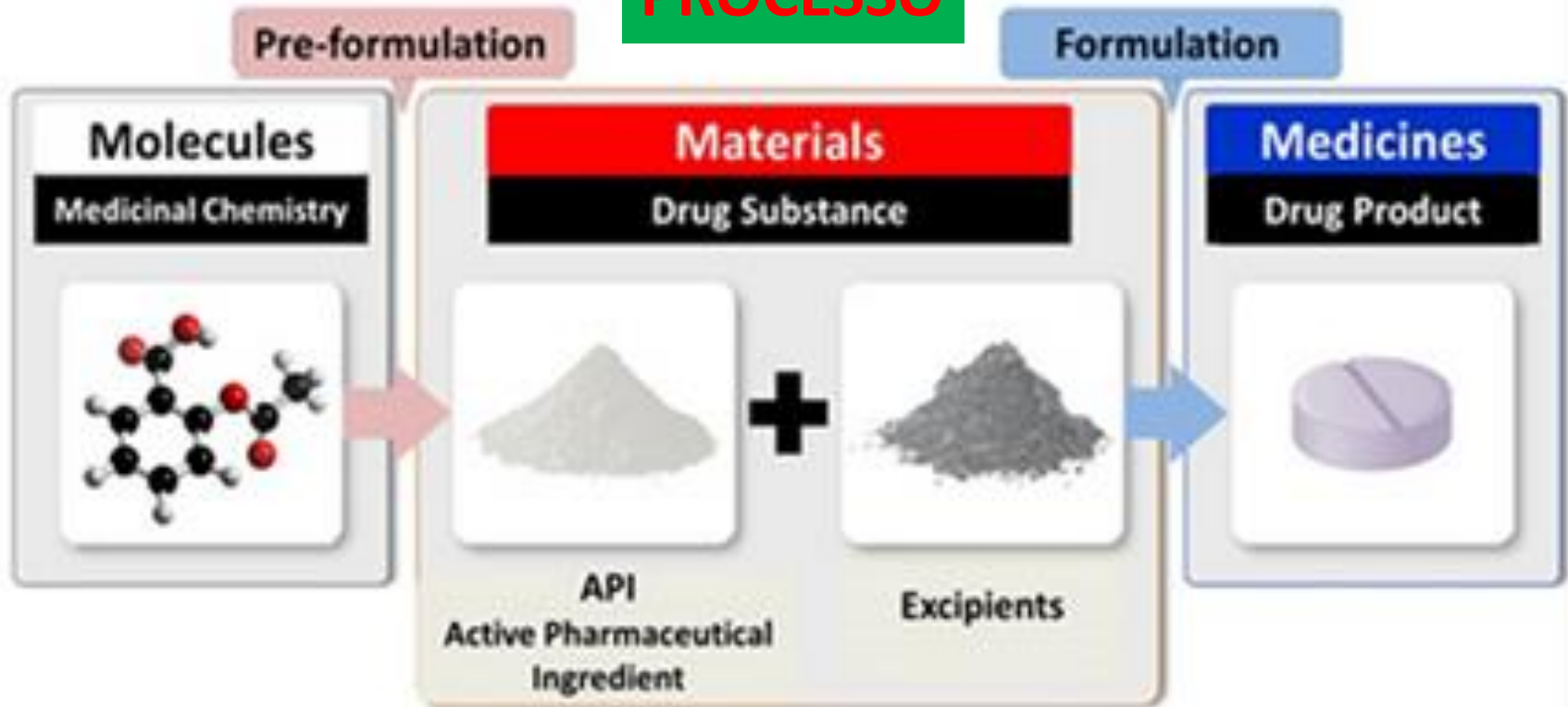


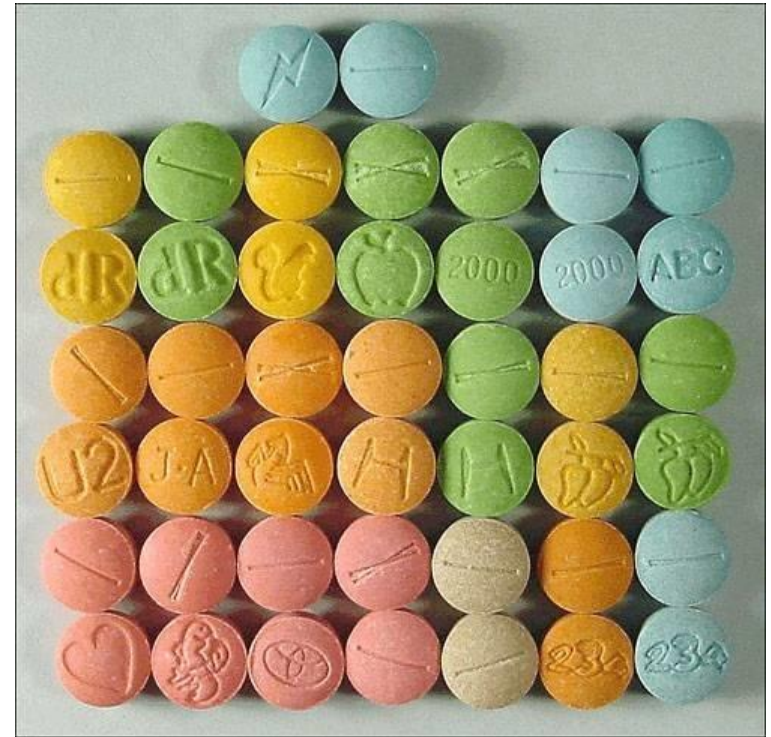
5. RIVESTIMENTO

Drug Discovery and Development Molecules to Materials to Medicines

PROCESSO



Il Rivestimento



Cosa si può rivestire?



Capsule di gelatina molli

NUCLEI



Comprese

...
GRANULATI



Capsule di gelatina

???

SFERONIZZATI



Comprese ovali

API

Test di friabilità (Farmacopea)

Il massimo valore di friabilità **permesso è di 0.5%**, ma è preferibile un valore inferiore a **0.1%**

La friabilità è un fattore particolarmente importante **nel caso di film funzionali**

Test di durezza (Farmacopea)

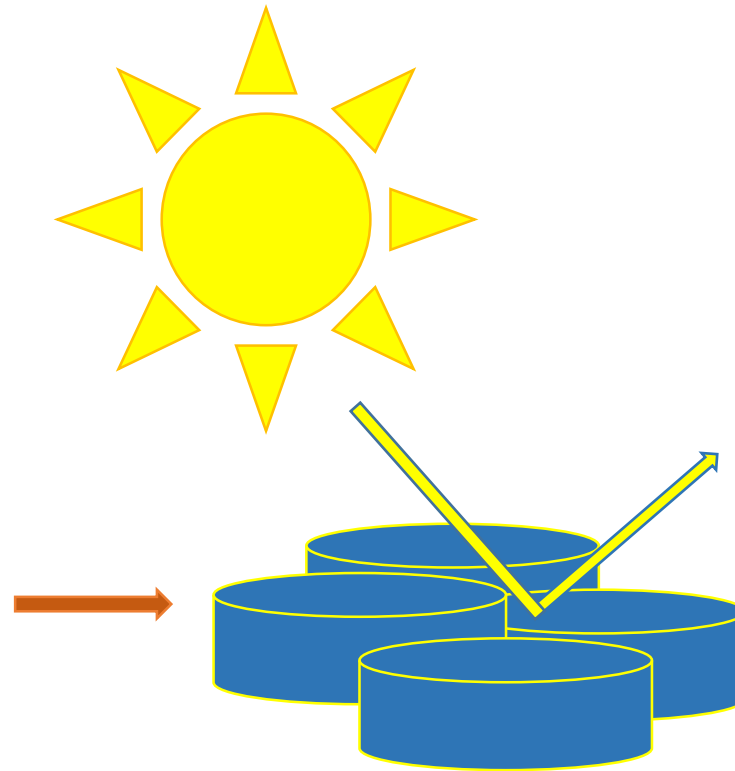
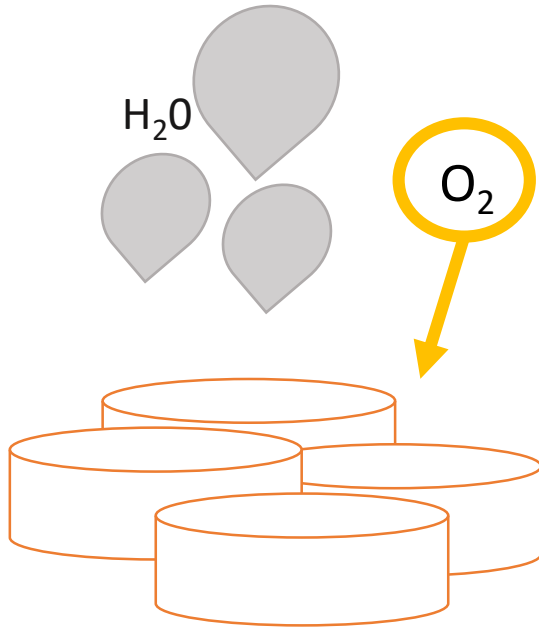
Il minimo valore di durezza è 8-10 kp (**80-100 N**),

La friabilità e la durezza **dipendono dalla formulazione** (alcune compresse morbide hanno bassa friabilità)



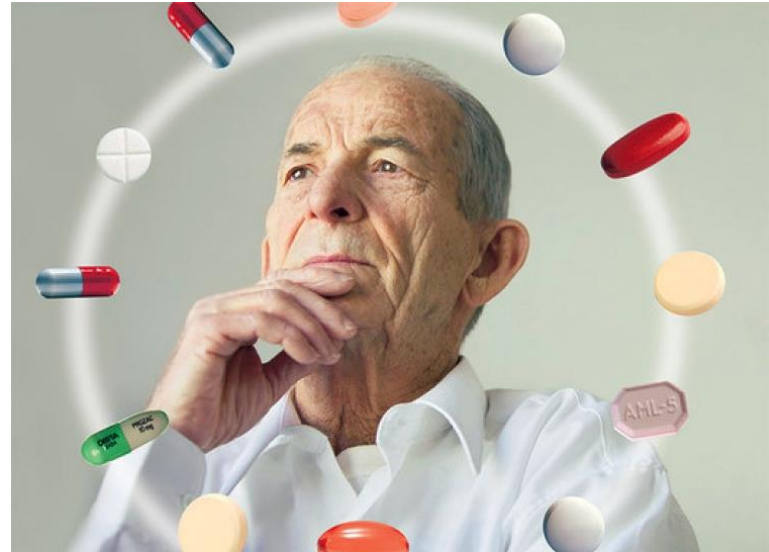
Funzioni:

- **Protezione**



- **Umidità**
- **Ossidazione**
- **Luce**

- **Facilita la deglutizione**
- **Velocizza il transito esofageo**
- **Riduce le possibili irritazioni locali**
- **Maschera gusto/odore**
- **Aumento della resistenza meccanica**



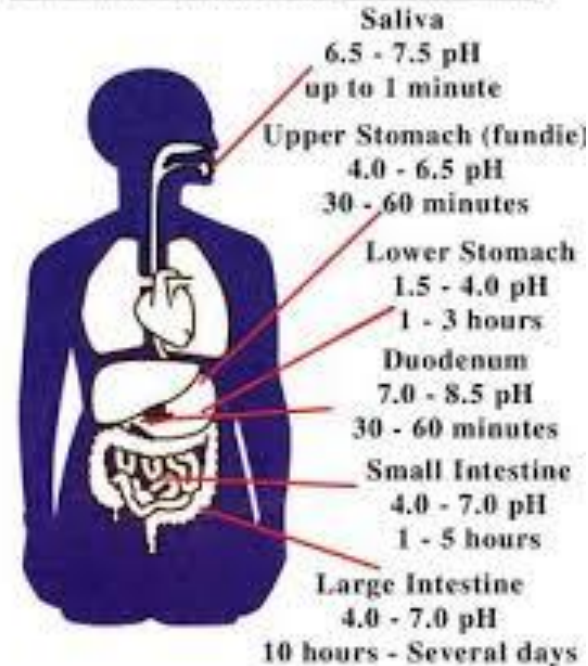
- **Consente un riconoscimento immediato, sia per il paziente che per il medico**
- **Fattore estetico**
- **Verifica di eventuali contraffazioni**



Rivestimento funzionale

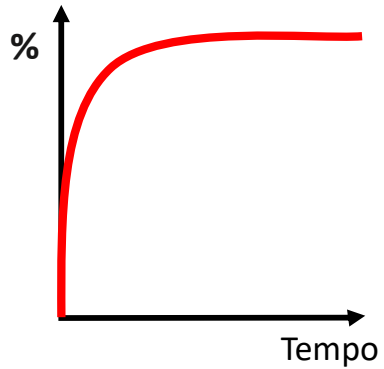
- Rilascio gastroresistente
- Rilascio gastroresistente inverso

The Human Digestive Tract pH Range Chart

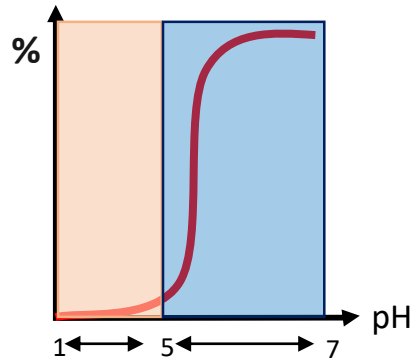


The diagram illustrates the average time food spends in each part of the digestive system along with the average pH.

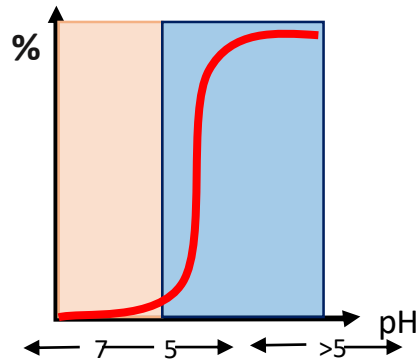
Rivestimento Funzionale



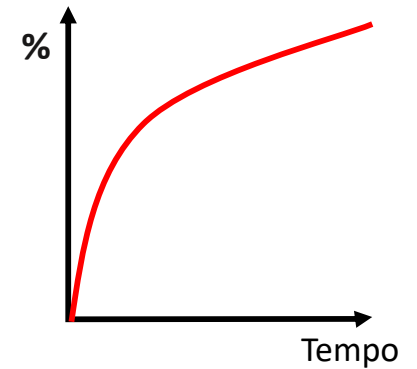
Rilascio immediato



Rilascio gastroresistente



Rilascio gastroresistente inverso



Rilascio controllato

➤ **FORMULAZIONI GASTROSOLUBILI:**

**IL RIVESTIMENTO È COSTITUITO DA SOSTANZE
SOLUBILI IN ACQUA O IN SUCCO GASTRICO
(QUINDI A pH COMPRESO FRA 1,5 E 3,5)**

➤ **FORMULAZIONI GASTRORESISTENTI:**

**IL CUI RIVESTIMENTO È COSTITUITO DA SOSTANZE
CHE RESISTONO AL SUCCO GASTRICO MA SI
DISGREGANO NELL'INTESTINO (QUINDI A pH FRA
6,8 E 7,5)**

**INCORPORARE UN ALTRO
FARMACO NEL RIVESTIMENTO
PER EVITARE INCOMPATIBILITÀ
CHIMICHE O PER PROVVEDERE AL
RILASCIO SEQUENZIALE DEL
FARMACO.**



METODI:

➤ RIVESTIMENTO AD UMIDO:

- FILMATURA**
- CONFETTATURA**
- MICROINCAPSULAZIONE**

➤ RIVESTIMENTO A SECCO (COMPRESSIONE)



Filmatura

VANTAGGI

Rivestimento leggero
(ca **3% in peso** della compressa, spessore
=30 μm)

Processo rapido (75-120 minuti)

Possibile rivestimento funzionale

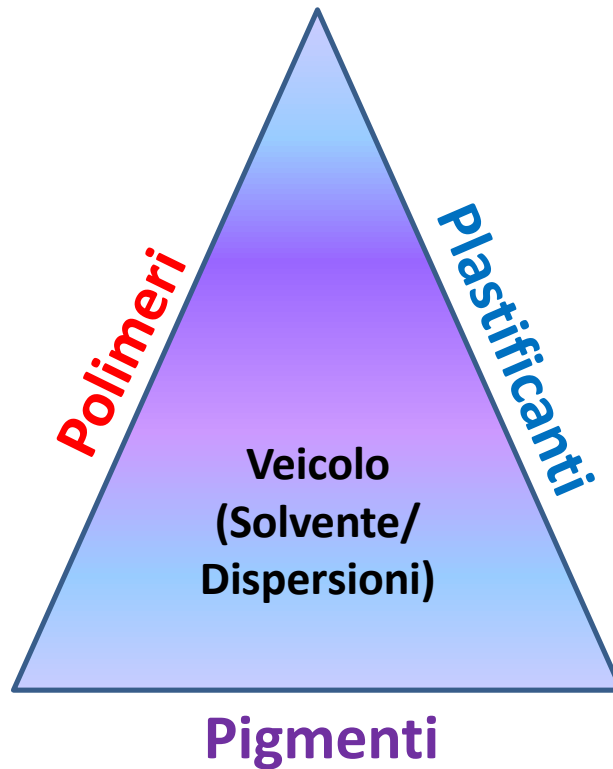
**L'esperienza è necessaria al livello della
formulazione del film (possibilità d'uso di
preformulati)**

SVANTAGGI

**La formulazione per la filmatura deve
tener conto delle caratteristiche della
compressa (possibili incompatibilità)**

**Se la compressa è difettosa non è possibile
migliorarla**

1. Componenti Formulativi per il Rivestimento Filmogeno (Film Coating)



Plasticizzanti /plastificanti

Abbassano la temperatura di transizione vetrosa (Tg) del polimero rendendolo **più flessibile** e consentono di lavorare ad una temperatura compatibile con il processo di rivestimento

Polimero	Tg °C
HPMC	170-198°
HPC	105°
PVA	75-85
PVA-PEG	40

Quanto?

Una quantità insufficiente di plasticizzante fa sì che il film si rompa con una leggera forza, mentre una quantità eccessiva non permette la formazione del film e inoltre rende il film più permeabile!

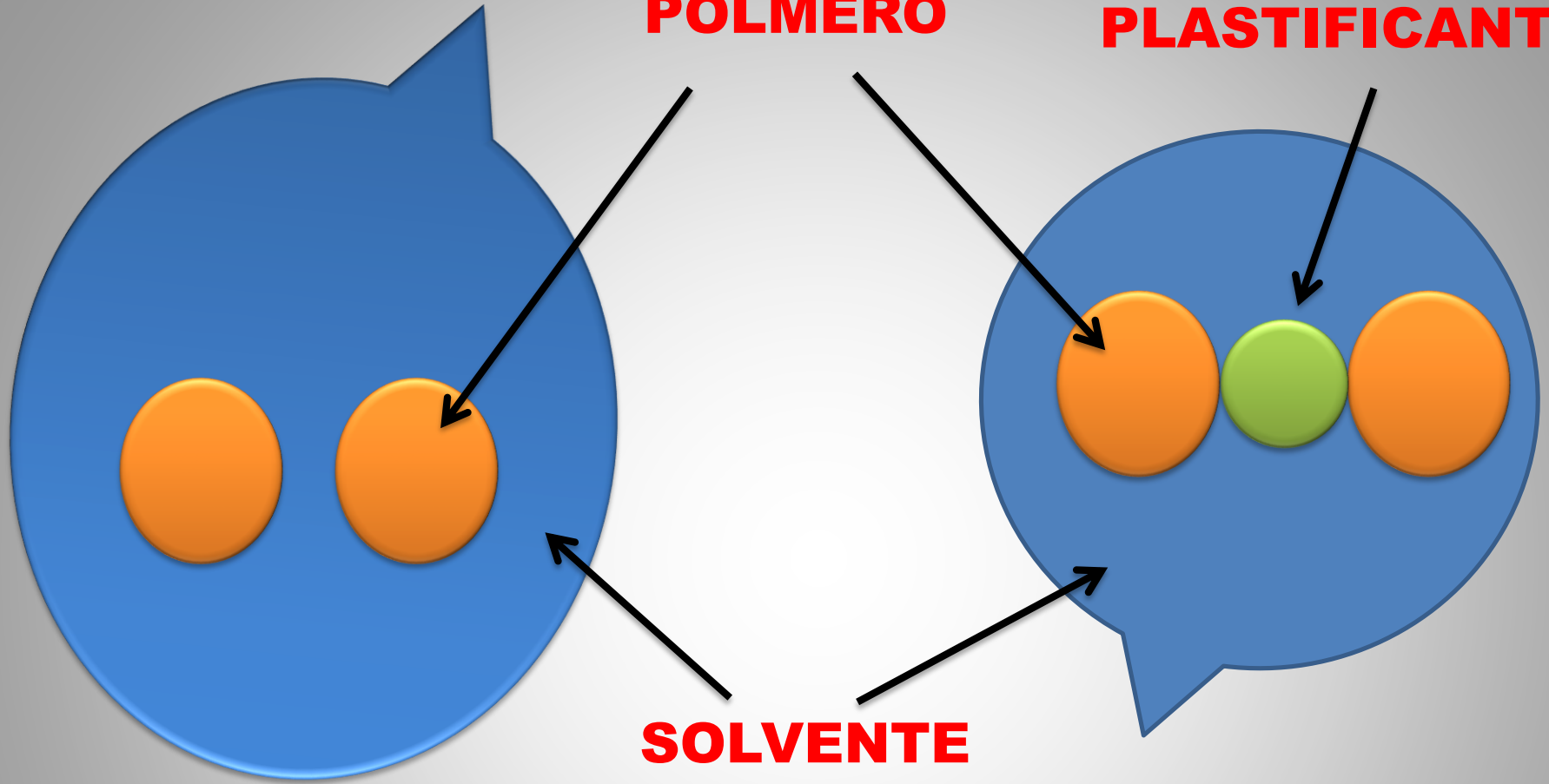
Quando la filmatura è a **base acquosa** il plasticizzante è presente per il **10-20%**, mentre in **solventi organici** non è necessario in quanto essi stessi svolgono il medesimo ruolo!

Tipici plasticizzanti usati nella filmatura

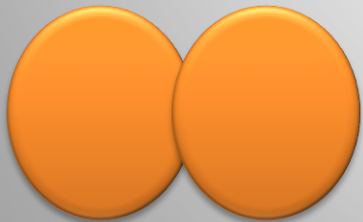
Classe	Esempio
Alcoli	Glicoli polietilenici Glicerolo Poloxameri Glicole propilenico
Gliceridi	Triacetina Trigliceridi con catena media Monogliceridi acetilati
Esteri dell'acido citrico	Trietil citrato Acetil trietil citrato
Oli	Olio di ricino Oli minerali

POLMERO

PLASTIFICANTE



SOLVENTE



Esempi di additivi usati nella filmatura

Classe	Funzione	Esempi
Antiaderenti/Glidanti	Riducono la tendenza ad appiccicarsi del film/Aumentano la resa della filmatura	Glicoli polietilenici solidi, talco, caolino, lecitina, gliceril monostearato
Tensioattivi	Riducono la tensione superficiale e promuovono la formazione del film	Sodio Lauril Solfato Polisorbato 80
Viscosizzanti	Rendono la dispersione più viscosa	Gomma xantana
Disperdenti	Favoriscono lo scorrimento	Talco Diossido di silicone colloidale

Agenti coloranti



- **Danno l'effetto opaco**
- **Proteggono i principi attivi sensibili alla luce**
- **Aiutano l'identificazione del medicinale**
- **Aumentano la percentuale in solidi della formulazione senza eccessivi aumenti di viscosità, permette una rapida asciugatura**

Coloranti usati nella filmatura



Lacche

Insolubili in acqua
Colori Brillanti
Stabilità maggiore



Inorganici

Insolubili in acqua
Colori Limitati
Stabilità eccellente
**Ampiamente accettabili in
ambito regolatorio**

Pigmenti non sintetici



Riboflavina



Curcuma



Carmine



Betacarotene



Estratto di Cartamo



Carbone vegetale



Estratto di rapa rossa



Caramel



Estratto di Spirulina



Clorofilina

Filmatura a rilascio immediato



POLIMERI:

1. DERIVATI DELLA CELLULOSA

(solubili in acqua)

- **Metilcellulosa**
- **Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)**
 - **Idrossipropilcellulosa (HPC)**
 - **Idrossietilcellulosa (HEC)**

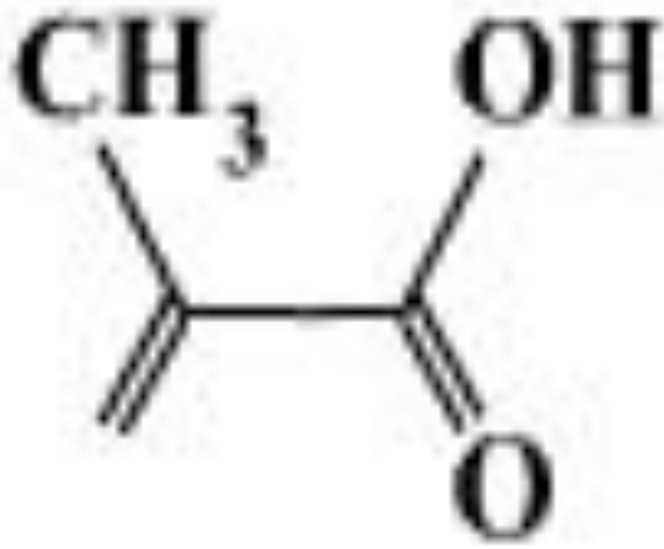
2. POLIMERI SINTETICI

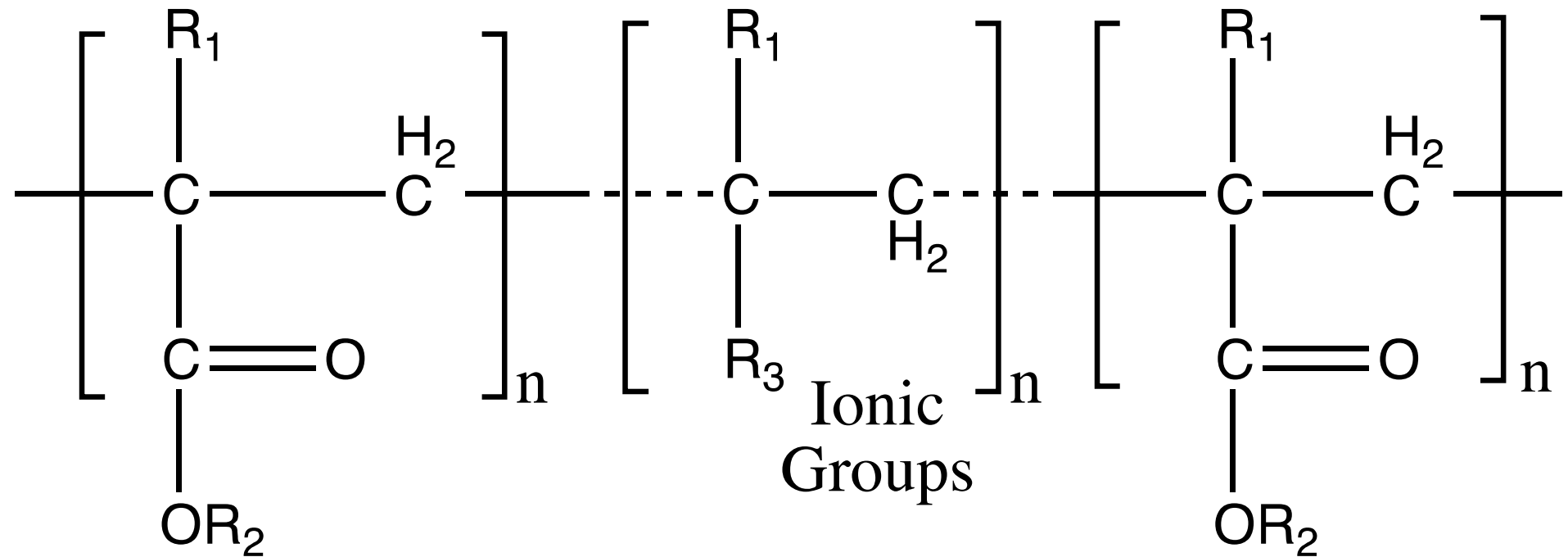
- **PEG**
- **Polivinilalcol (PVA)**
- **PVA-PEG copolimeri**
- **Polivinilpirrolidone (PVP)**
- **Vinilpirrolidone-vinilacetato copolimero**
- **Copolimeri dell'acido metacrilico/acrilico: EUDRAGIT[®]-E (pH 5)**

- **Conc. 4-5% p/p**

POLIMERI METACRILICI O EUDRAGIT®

COPOLIMERI DELL'ACIDO METACRILICO/ACRILICO





$R_1 = \text{CH}_3; \text{H}$

$R_2 = \text{CH}_3; \text{CH}_3\text{CH}_2$

$R_3 = \text{COOH}; \text{Eudragit L \& S}$

$R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)\text{Cl}^-; \text{Eudragit RL \& RS}$

Esempio di formulazione per filmatura a base di HPMC

Componente	Funzione
HPMC	Polimero filmante
PEG 400	Plasticizzante
Titanio biossido	Opacizzante
Ossido di ferro rosso	Colorante

Caratteristiche:

- Alta viscosità
- Bassa % di solidi (10-14%) → bassa produttività
- Alta forza del film
- **Scarsa barriera all'umidità**
- **Adesione non sempre efficiente**

Esempio di formulazione per filmatura (a base di HPMC con aggiunta di polisaccaridi)

Componente	Funzione
HPMC	Polimero filmante
Triacetina	Plasticizzante
Lattosio/polidestrosio/maltodestrina	Promuove l'adesione
Titanio biossido	Opacizzante
Lacca di alluminio blu No.2	Colorante

Caratteristiche:

- Moderata viscosità
- Alta % di solidi (15-18%) → alta produttività
- Moderata forza del film
- **Scarsa barriera all'umidità**
- **Buona adesione**

Esempio di formulazione per filmatura a base di PVA (I)

Componente	Funzione
PVA	Polimero filmante
PEG 3350	Plasticizzante
Talco	Glidante
Titanio biossido	Opacizzante
Lacca di alluminio gialla No.6	Colorante

Caratteristiche:

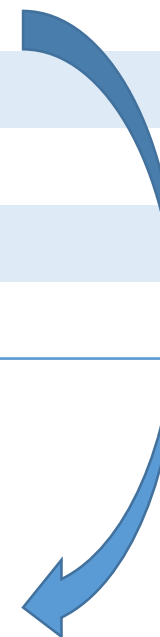
- **Bassa viscosità**
- **Alta % di solidi (20-25%) → alta produttività**
- **Alta forza del film**
- **Buona barriera all'umidità**
- **Buona adesione**

Esempio di formulazione per filmatura a base di PVA (II)

Componente	Funzione
PVA	Polimero filmante
Gliceridi a catena media (a.saturi C6-12)	Plasticizzante/antiaderente
Talco	Glidante
Sodio lauril solfato	Tensioattivo
Titanio biossido	Opacizzante
Ossidi di ferro rosso e giallo	Coloranti

Caratteristiche:

- Bassa viscosità
- Alta % di solidi (20-25%) → alta produttività
- Alta forza del film
- **Ottima barriera all'umidità e all'ossidazione**
- Buona adesione



Esempio di formulazione per filmatura a base di PVA-PEG

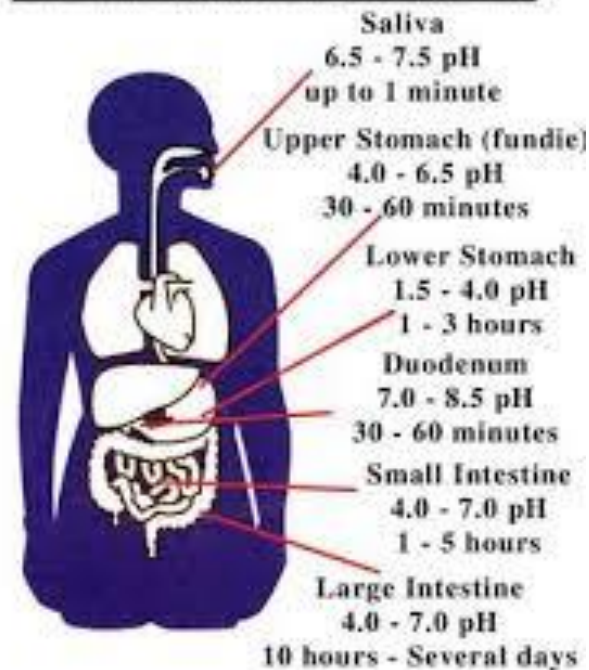
Componente	Funzione
PVA-PEG copolimero	Polimero filmante
Gliceridi a catena media	Plasticizzante/antiaderente
Talco	Glidante
Titanio biossido	Opacizzante
Pigmenti lacche di alluminio	Coloranti

Caratteristiche:

- **Bassa viscosità**
- **Alta % di solidi (fino al 35%)** → produttività aumentata
- **Buone proprietà di formazione del film**
- **Buona barriera all'umidità e all'ossidazione**

Filmatura per il rilascio controllato

The Human Digestive Tract pH Range Chart



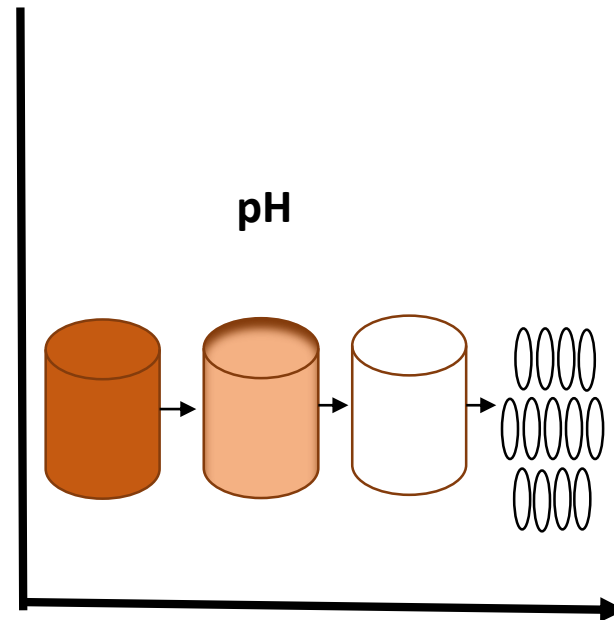
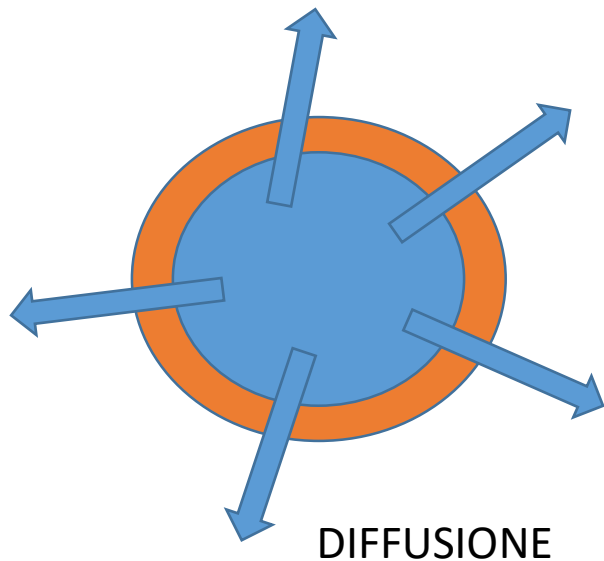
The diagram illustrates the average time food spends in each part of the digestive system along with the average pH.

Perché utilizzare questo rivestimento?

- Prevenire irritazioni gastriche (**es. Diclofenac sodico**)
- Proteggere i principi attivi instabili nei fluidi gastrici (**eritromicina e inibitori della pompa protonica**)
- Trasportare il farmaco al sito d'azione intestinale (**sulfasalazina**)
- Trasportare il farmaco ai migliori siti di assorbimento dell'intestino (**mesalazina**)
- Rilasciare in modo controllato un farmaco a profilo complesso (**antistaminici a dosaggio giornaliero**)
- Evitare il reflusso di attivi dal gusto/odore sgradevole (**oli di pesce, aglio...**)

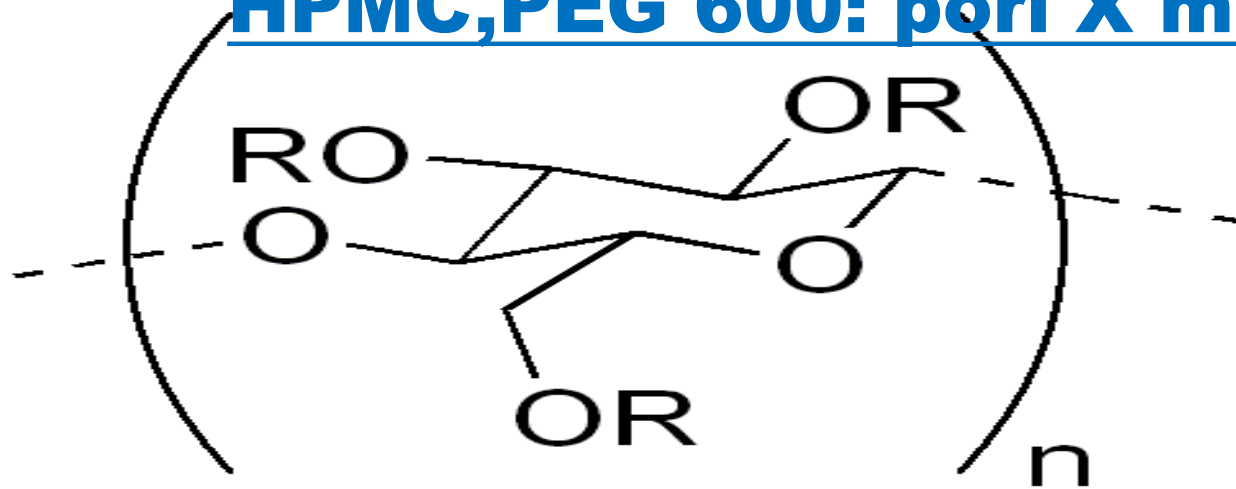
Come funziona il rivestimento?

- È insolubile a pH acidi, mentre è solubile a pH neutri e basici
- Conc. Polimerica del **10-15% p/p, film più spesso.**
- Il principio attivo viene rilasciato dopo che il rivestimento si è sciolto al valore di pH
- I polimeri detti «enterici» si sciolgono a pH 4.5-6 a seconda del tipo e della formulazione



INSOLUBILI IN ACQUA (SOLVENTI ORGANICI)

ETIL CELLULOSA (EC): diffusione
HPMC, PEG 600: pori X modific. diff



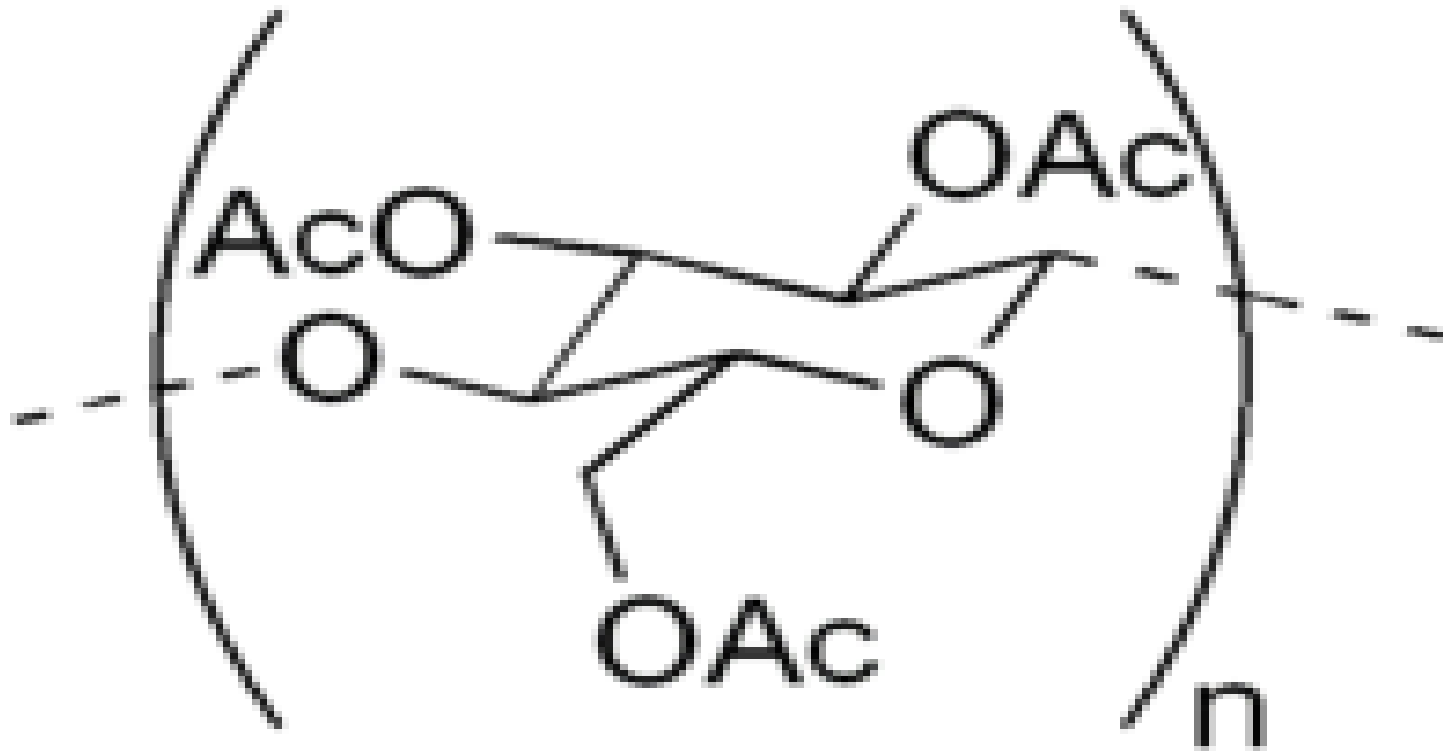
PLASTIFICA CON MOLTI PLASTIFICANTI

**DISPERSIONE ACQUOSA (PSEUDOLATICE: O/A: etilcellulosa,
sodio laurilsolfato, alcol cetilico) **N.B. NO PIGMENTI****

ETILCELLULOSA CON SODIO ALGINATO

- **PER LA FORMAZIONE DI PORI**
- **USO NUTRIZIONALE E FARMACEUTICO**

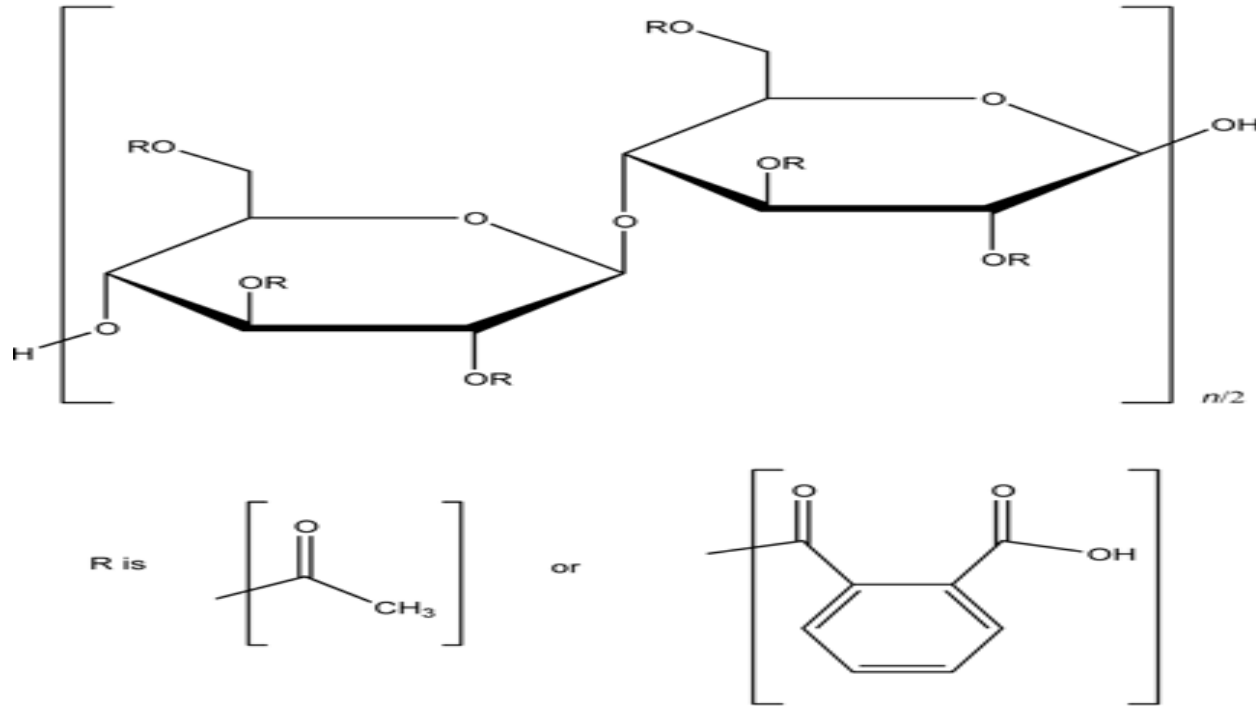
CELLULOSA ACETATO (CA): membrana semipermeabile



CELLULOSA ACETOBUTIRRATO (CAB)

DERIVATI GASTRORESISTENTI: COOH LIBERI

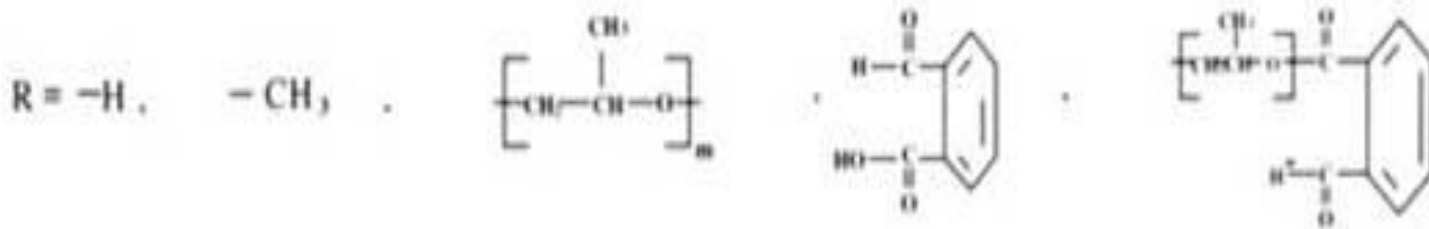
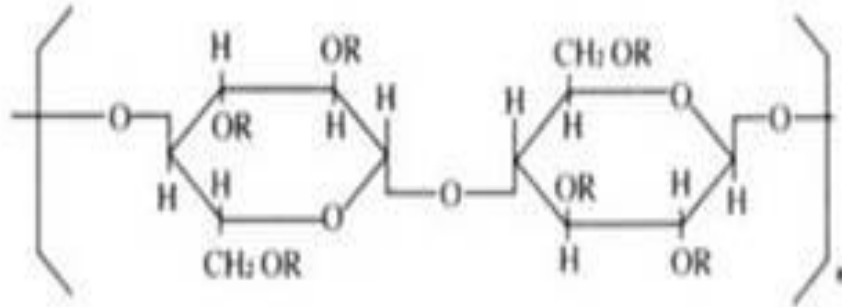
CELLULOSA ACETOFTALATO (CAP)



INSOLUBILE FINO A pH 6,5
NECESSITA DI PLASTIFICANTI
ESISTE ANCHE IN DISPERSIONE ACQUOSA

IDROSSI PROPIL METIL CELLULOSA FTALATO (HPMCP)

SOLUBILE DA pH 5 – 5.5 – 6 – 7



IDROSSI PROPIL METIL CELLULOSA SUCCINATO (HPMCAS)

SOLUBILE DA pH 5 – 5.5 – 7

EUDRAGIT®

- 1) pH DIPENDENTI SOLUBILI A pH BASICO
(GASTRORESISTENTI: EUDRAGIT L ED S)**
- 2) pH INDIPENDENTI (RILASCIO
PROLUNGATO – EUDRAGIT RL- RS- NE/NM)**

1) pH DIPENDENTI SOLUBILI A pH BASICO (GASTRORESISTENTI: **EUDRAGIT L ED S**)

L – FACILMENTE, S – DIFFICILMENTE SOLUBILE NELL'INTESTINO

TIPO :

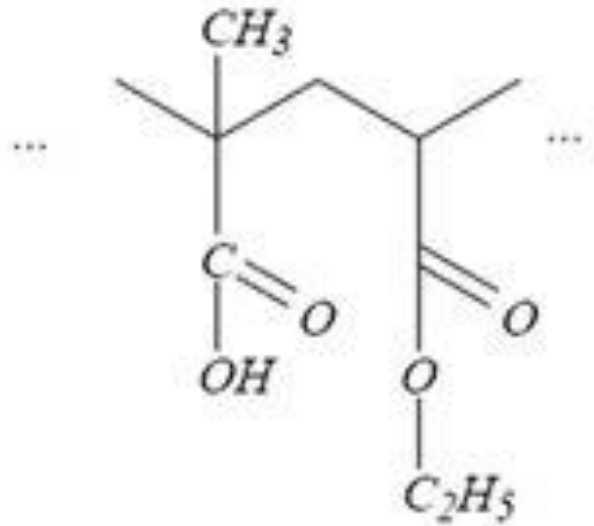
SOLUBILE (Eudragit L-55) pH > 5.5

SOLUBILE (Eudragit L) pH > 6

SOLUBILE (Eudragit S) pH > 7

PRODOTTI COMMERCIALI SOTTO FORMA GRANUARE (L100 O S100) -SOSPENSIONE ACQUOSA AL 30% (L30D-55) /S/L – SOLUZIONE ORGANICA 12.5% - PO (polvere)

EUDRAGIT® L 100-55

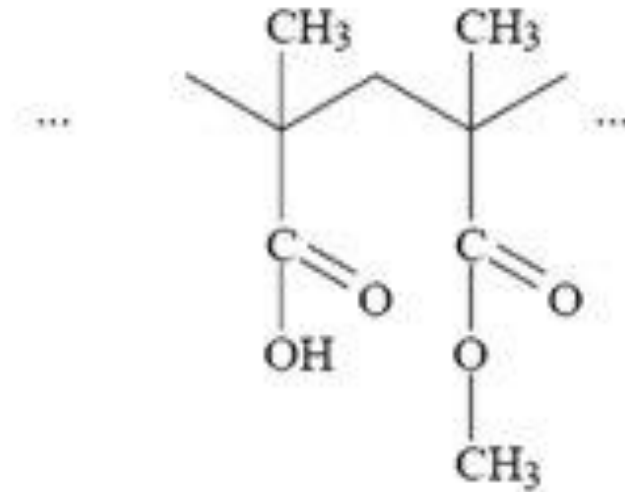


Chemical/IUPAC name: Poly(methacrylic acid-co-ethyl acrylate) **1:1**

Monographs:

Ph. Eur.: Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer (1:1) **Type A**, USP- **Type C**

EUDRAGIT® L 100

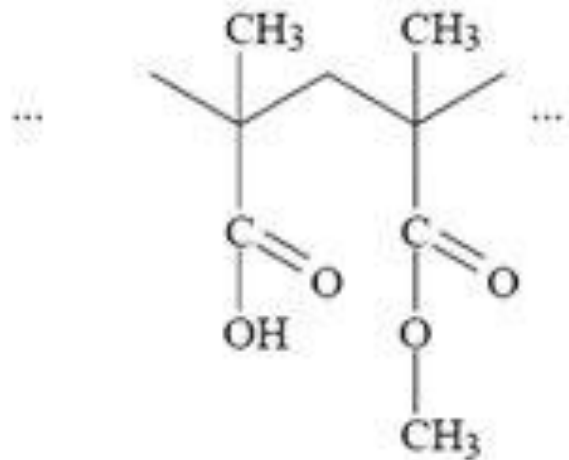


Chemical/IUPAC name: Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) **1:1**

Monographs

Ph. Eur.: Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:1), USP- **Type A**

EUDRAGIT® S 100



Chemical/IUPAC name: Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) **1:2**

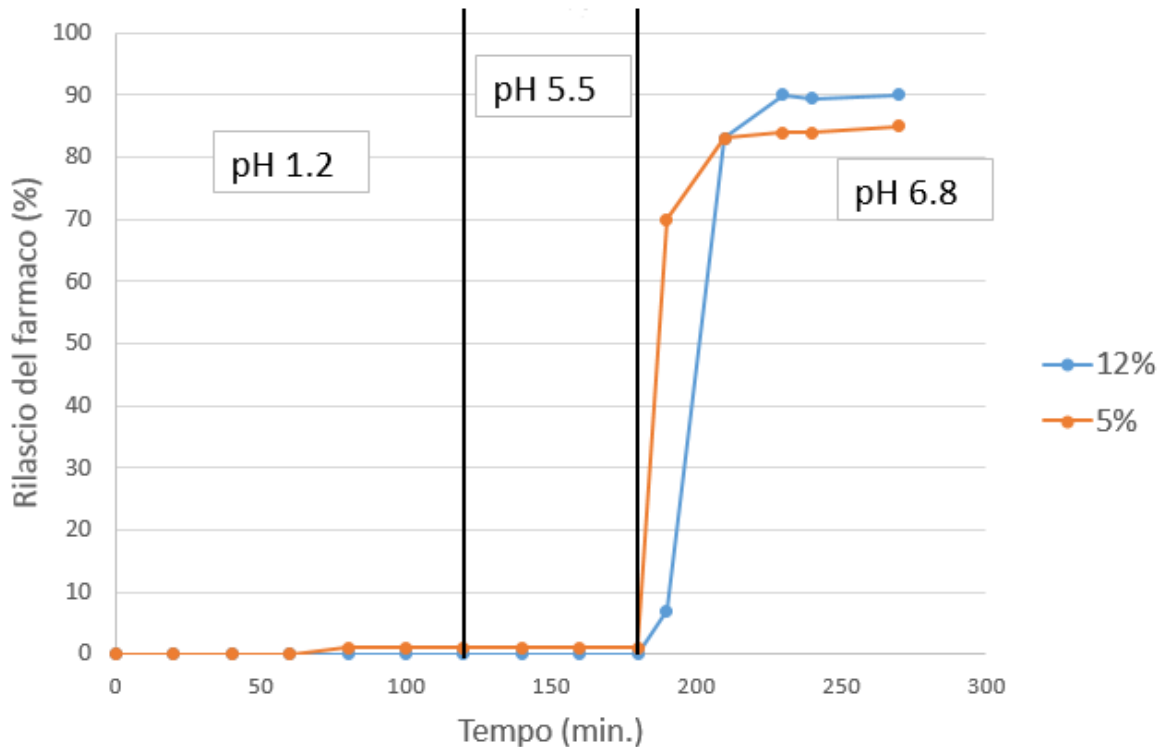
Monographs:

Ph. Eur.: Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:2), **USP- Type B**

Polivinil acetatoftalato (PVAP)

- **incompatibilità con copolimeri dell'acido metacrilico**

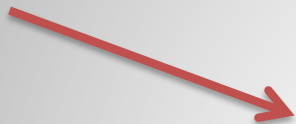
- A base di polivinil acetofalato (PVAP) in miscele al 15% di solidi in **alcol isopropilico/acqua (80:20)**
- A base di poli(acidometacrilico, metil metacrilato) (MAC) in miscele al 15% di solidi in **alcol isopropilico/acqua (88:12) o etanolo/acqua 85:15**



Profilo di rilascio dell'Aspirina rivestita con formulazione a base di MAC: differenze nel rilascio dovute al diverso aumento in peso delle compresse

2) pH INDIPENDENTI (RILASCIO PROLUNGATO – **EUDRAGIT RL ED RS**)

TIPO A



RL = FACILMENTE

TIPO B



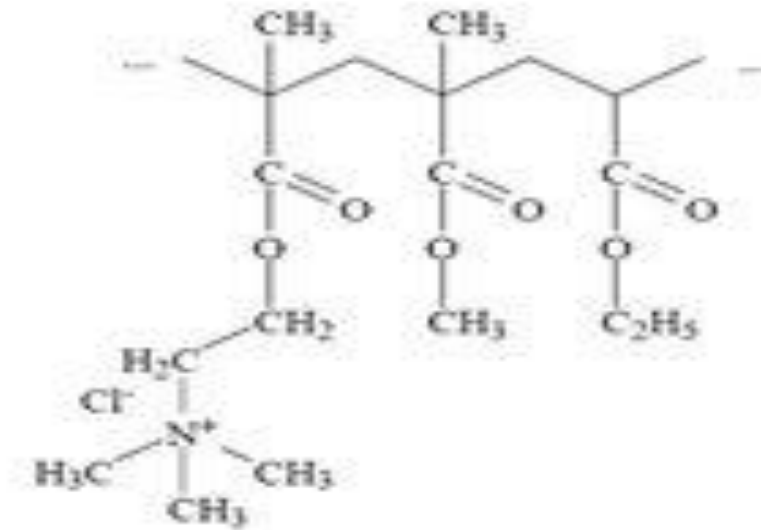
RS = DIFFICILMENTE



**PERMEABILI
AI FLUIDI
GASTRICI**

PRODOTTI COMMERCIALI
RL30D/100/PO/12.5
RL100
RS30D
RS100

EUDRAGIT® RL 100

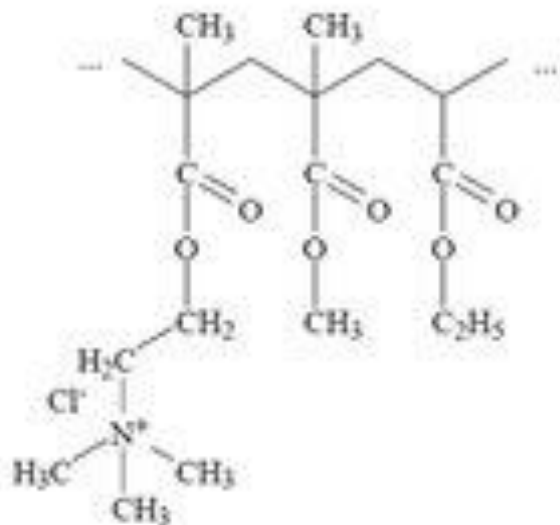


Chemical/IUPAC name: Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) **1:2:0.2**

Monographs:

Ph. Eur.: Ammonio Methacrylate Copolymer, **Type A**

EUDRAGIT® RS 100

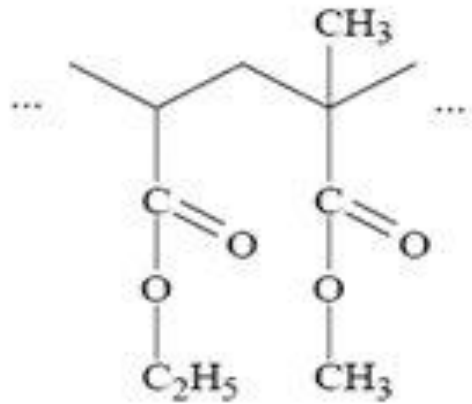


Chemical/IUPAC name: Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) **1:2:0.1**

Monographs:

Ph. Eur.: Ammonio Methacrylate Copolymer, **Type B**

EUDRAGIT® NE 30 D / NM 30 D



Chemical/IUPAC name: Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate)
2:1

- Insolubile
- Bassa permeabilità ai FGI.
- Rigonfiamento pH indipendente
- No plastificanti
- Flessibile
- Sistemi matrice

Monographs:

Ph. Eur.: Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent

Miscela polimeriche?

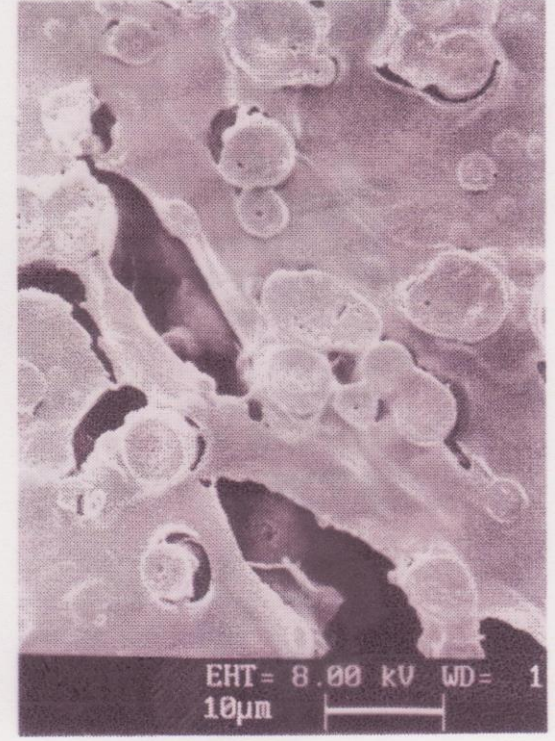
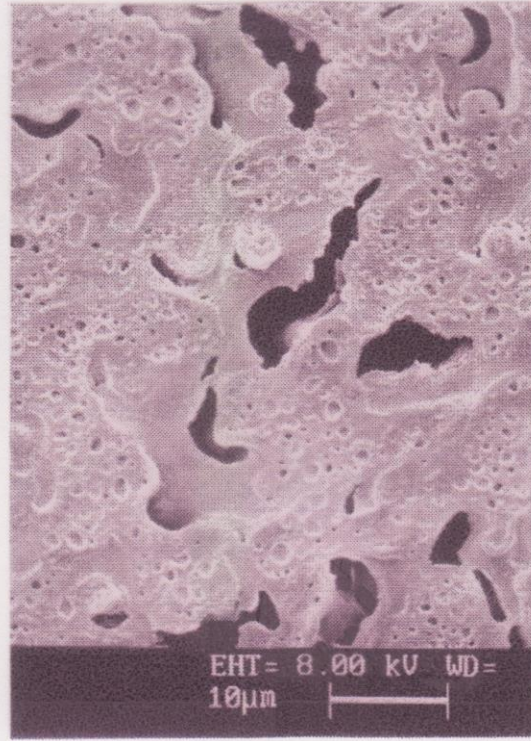


Singolo polimero



Miscela di polimeri

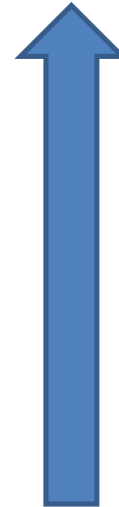
EUDRAGIT RL/S + POLIMERO IDROSOLUBILE (HPMC) PER MODIFICARE LA POROSITÀ DEL FILM POLIMERICO



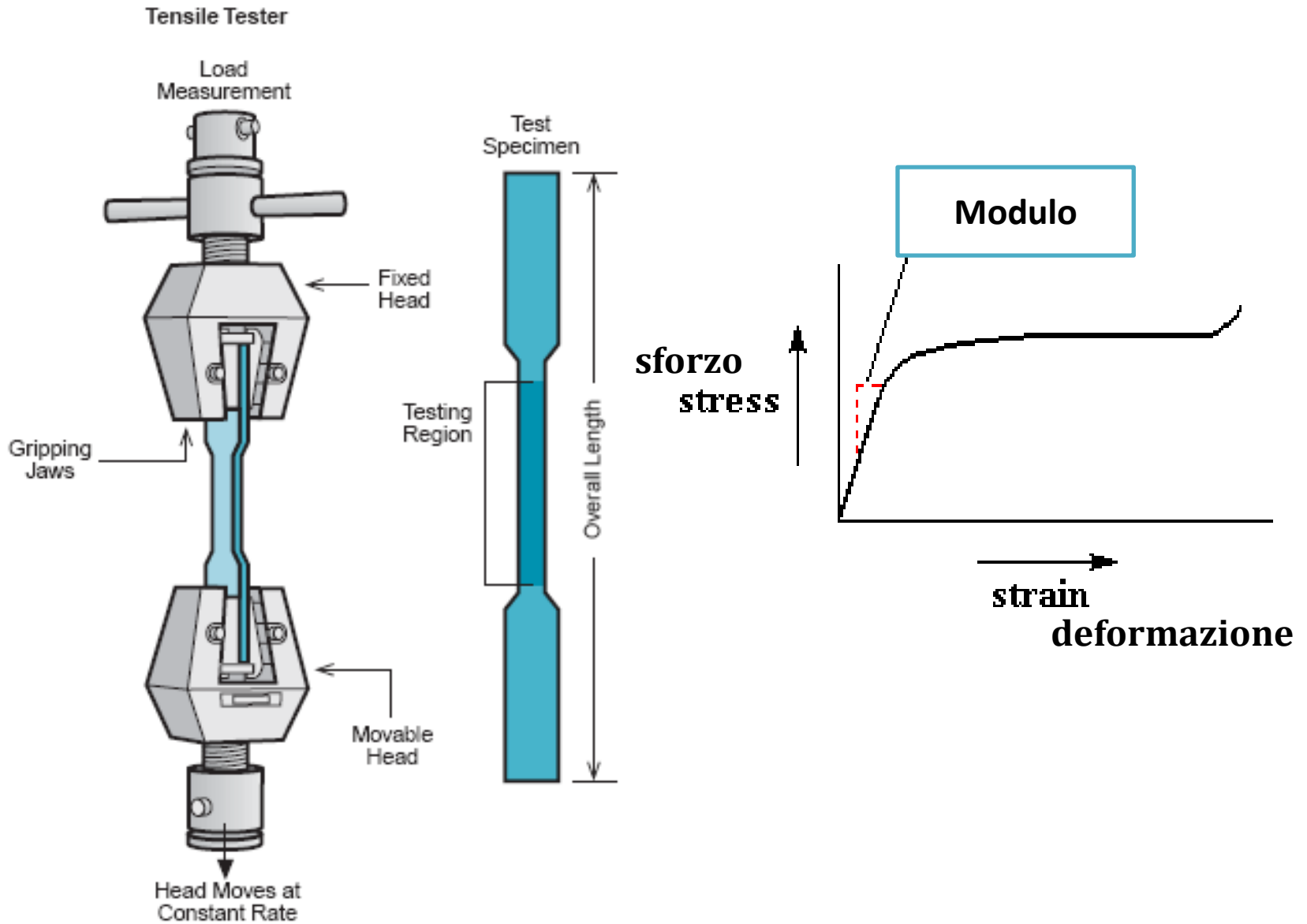
CARATTERISTICHE DEL RIVESTIMENTO FILMOGENO

PROPRIETA' MECCANICHE:

- **PLASTICHE FLESSIBILI**
- **VISCOSITA'**
- **PERMEABILITA'**
- **ADESIONE AL SUBSTRATO**
- **COLORAZIONE UNIFORME**
- **SOLUBILITA' IN DIVERSI SISTEMI DI SOLVENTI**
- **SOLUBILITA' NEI FLUIDI GI**



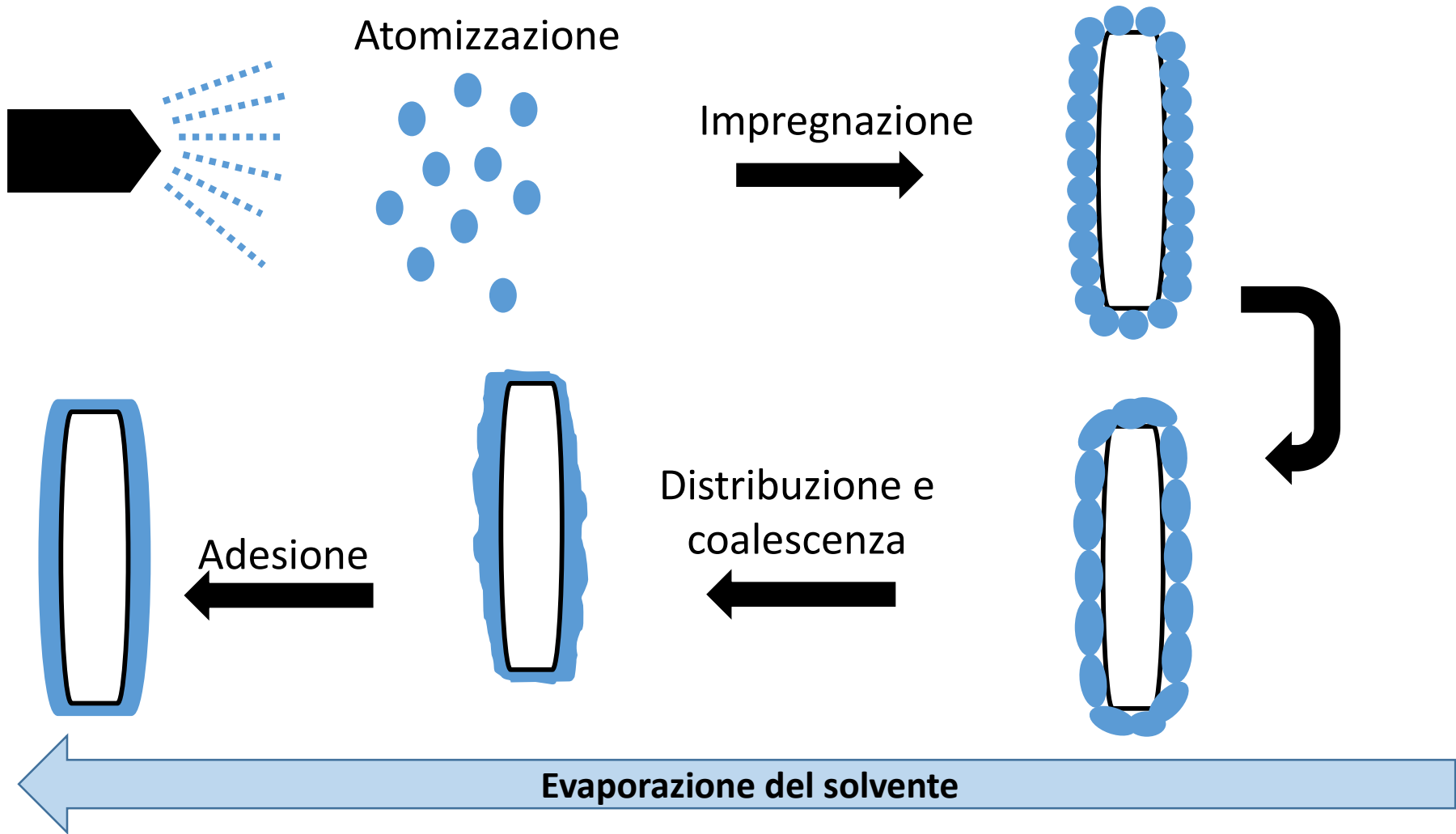
PROPRIETA' MECCANICHE



Impianti per la filmatura

Strategia per un buon rivestimento:

- **Distribuzione della sospensione**
 - **Mescolamento continuo**
 - **Asciugatura continua**
 - **Rimozione del solvente**

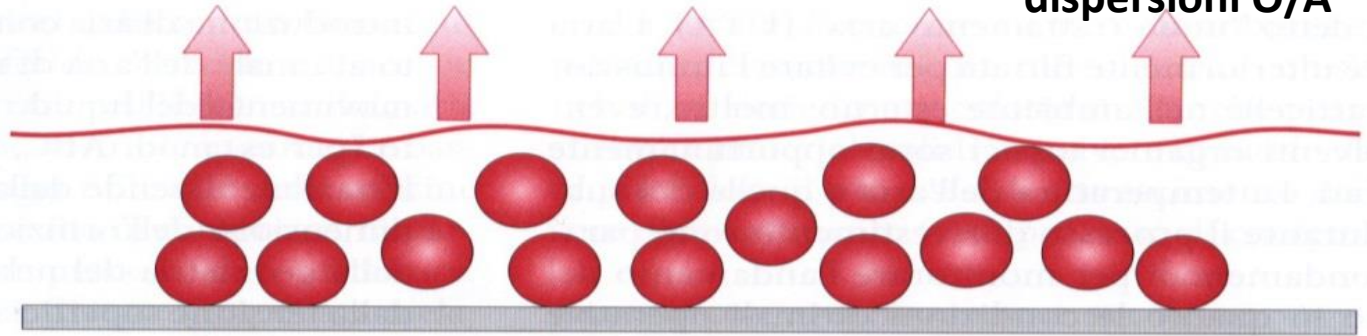


-organico/lattici O/A

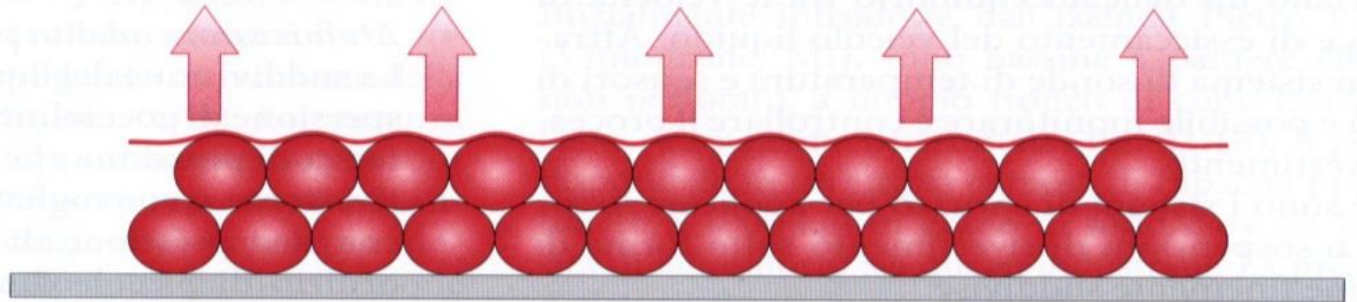
Fasi di formazione del film da dispersioni polimeriche.

Lattici-
dispersioni O/A

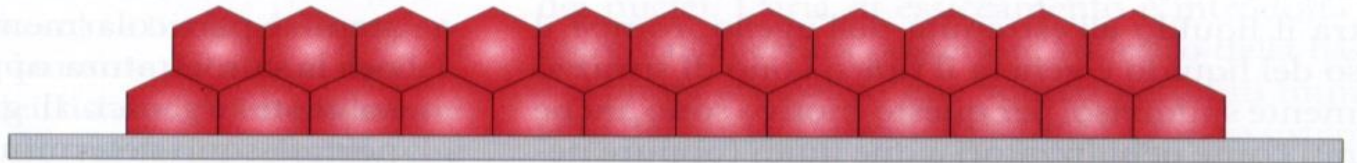
Fase 1
Evaporazione
del veicolo liquido



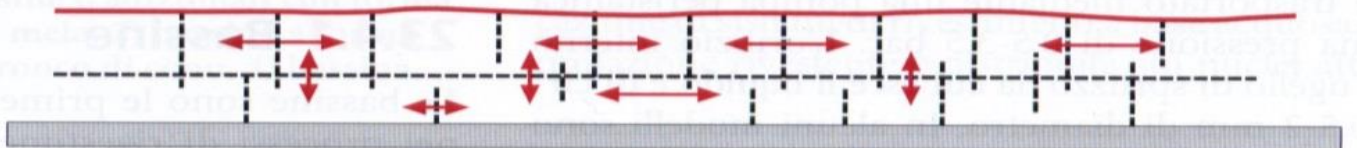
Fase 2
Le particelle sono
separate da un sottile
strato di veicolo
liquido residuo



Fase 3
Deformazione
delle particelle



Fase 4
Coalescenza delle
particelle mediante
interdiffusione delle
molecole polimeriche
e formazione del film

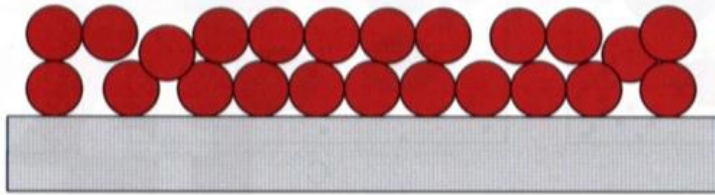


Solution/Suspension Coating



Schema riassuntivo del meccanismo di formazione del film per stratificazione di polveri

Deposizione
del polimero in polvere



Coalescenza e
sintetizzazione



Livellamento



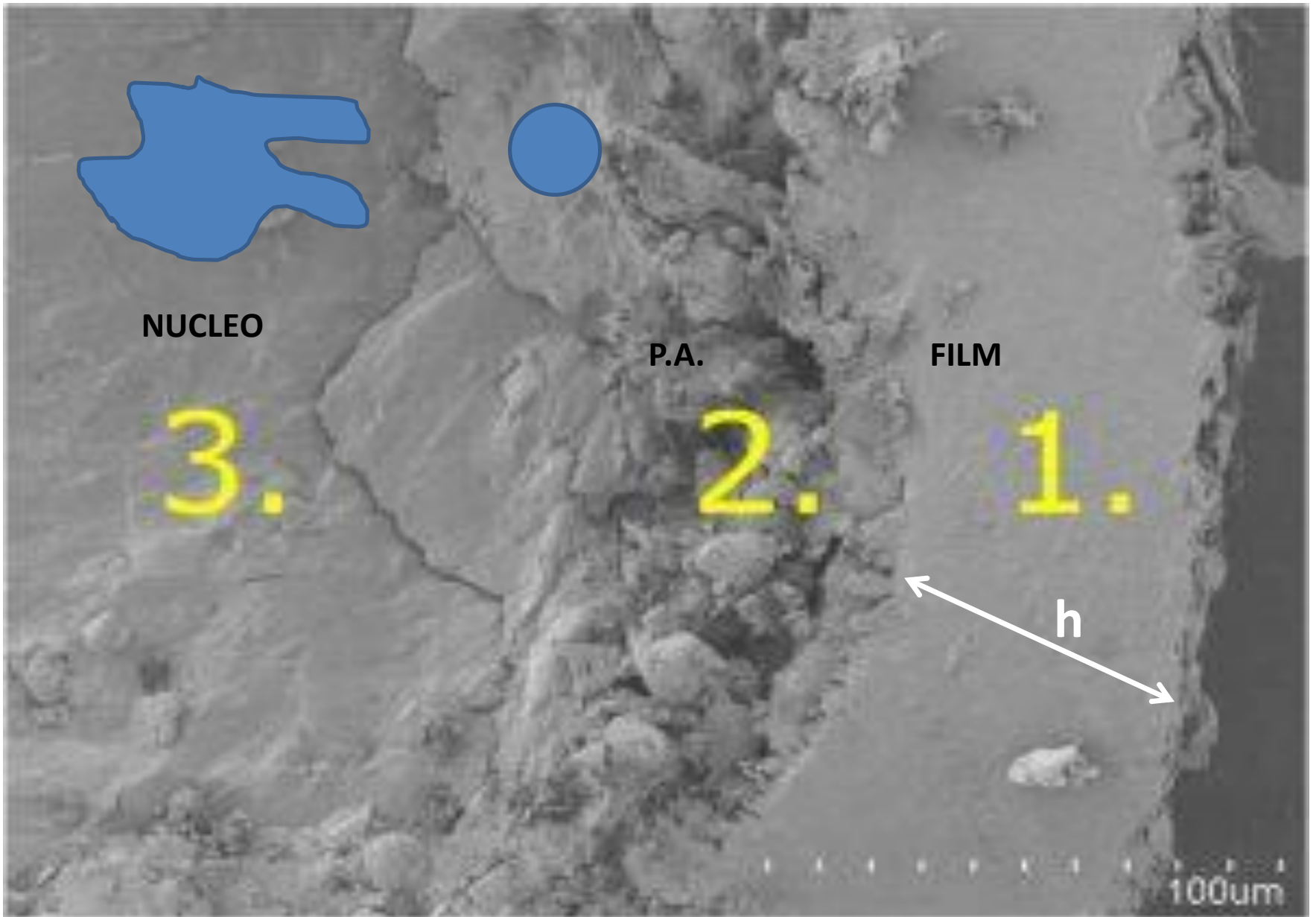
Raffreddamento



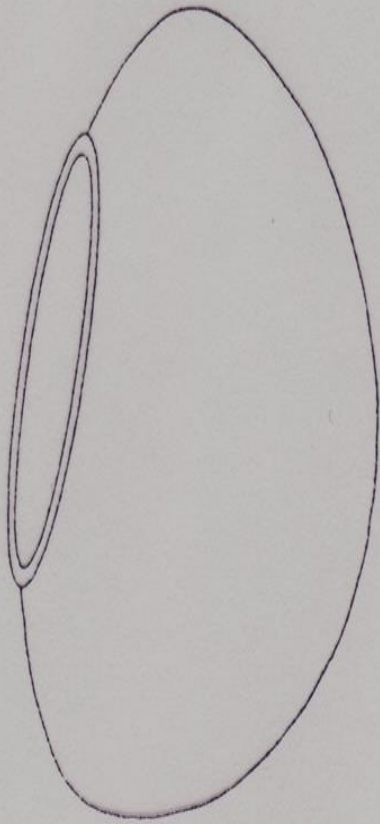
Rivestimento per fusione:

- Esteri di Glicerolo;
- Oli vegetali idrogenati
- Alcoli a lunga catena
- PEG
- Cere naturali sintetiche

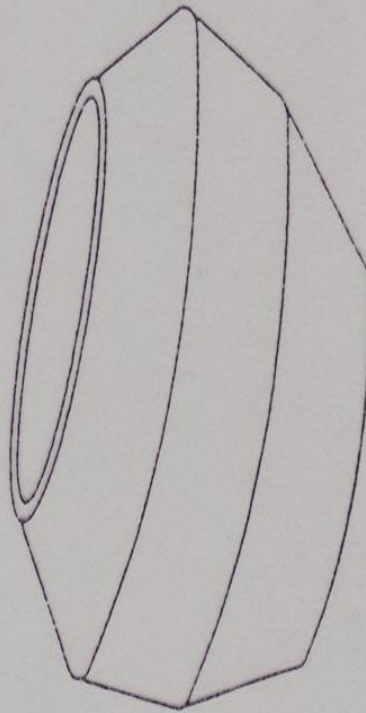
IMPORTANZA DELLA FORMA DEL NUCLEO



BASSINE/ compresse



(a)



(b)



(c)

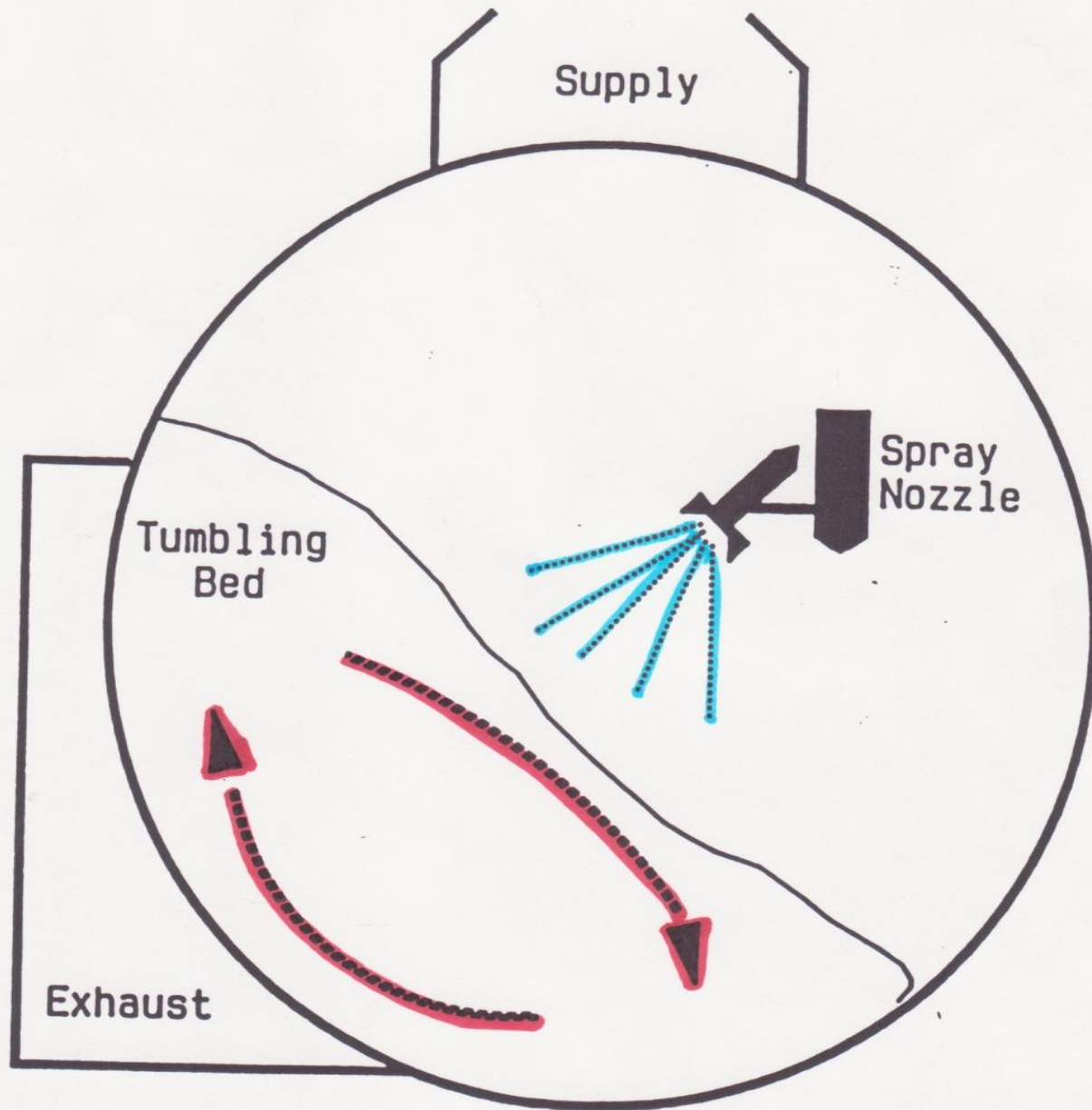
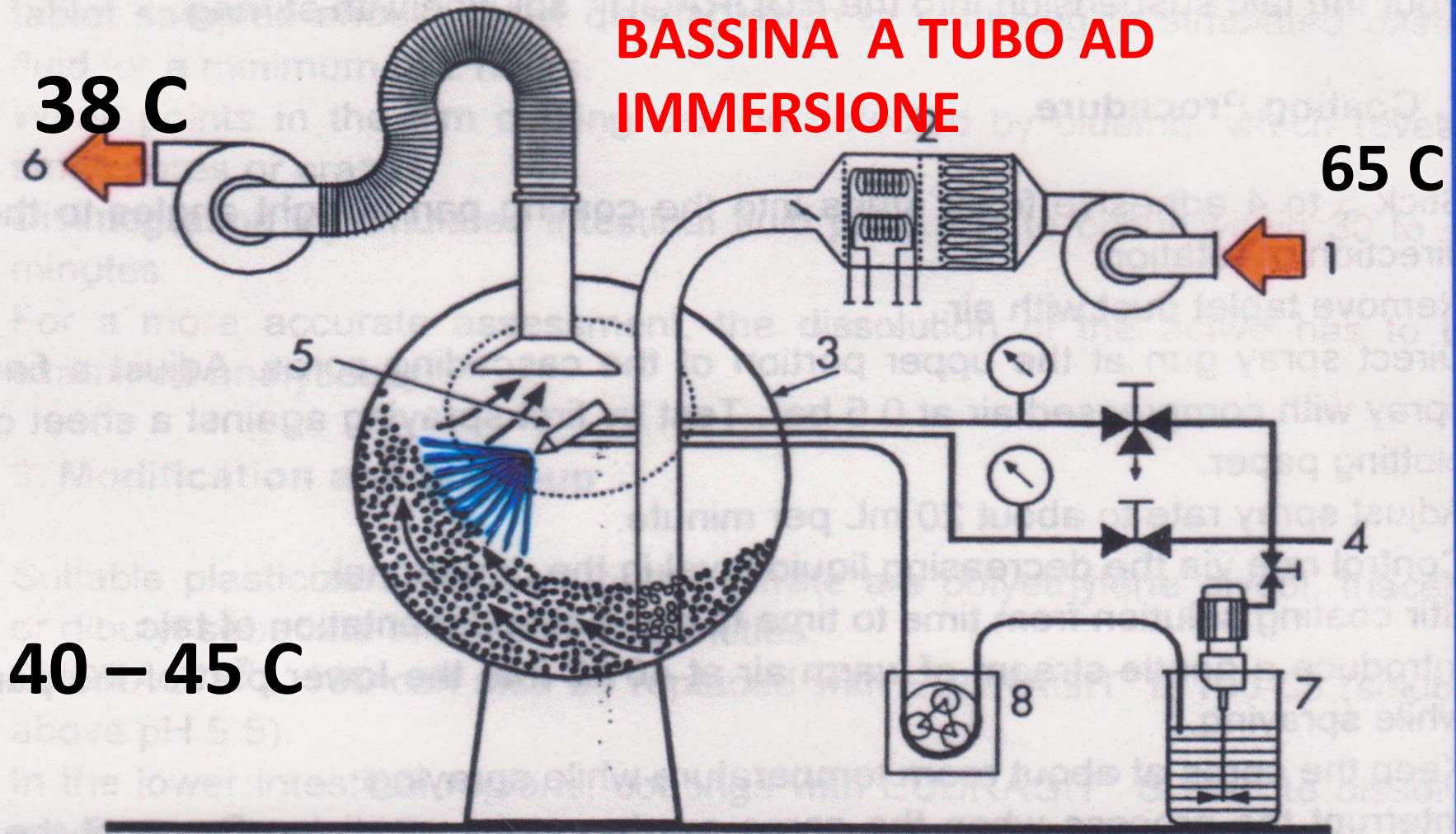


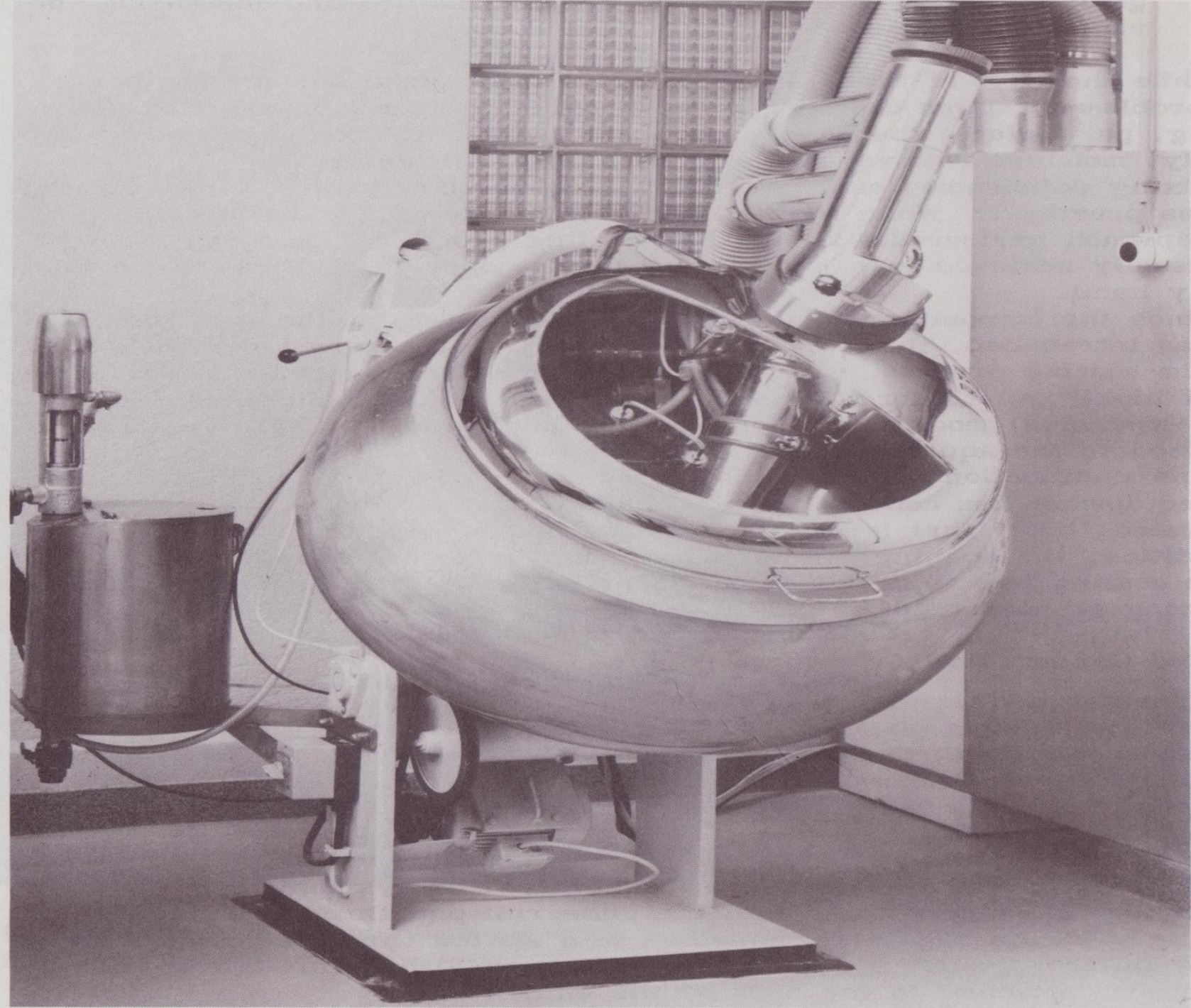
Fig. 5 Perforated pan.

BASSINA A TUBO AD IMMERSIONE

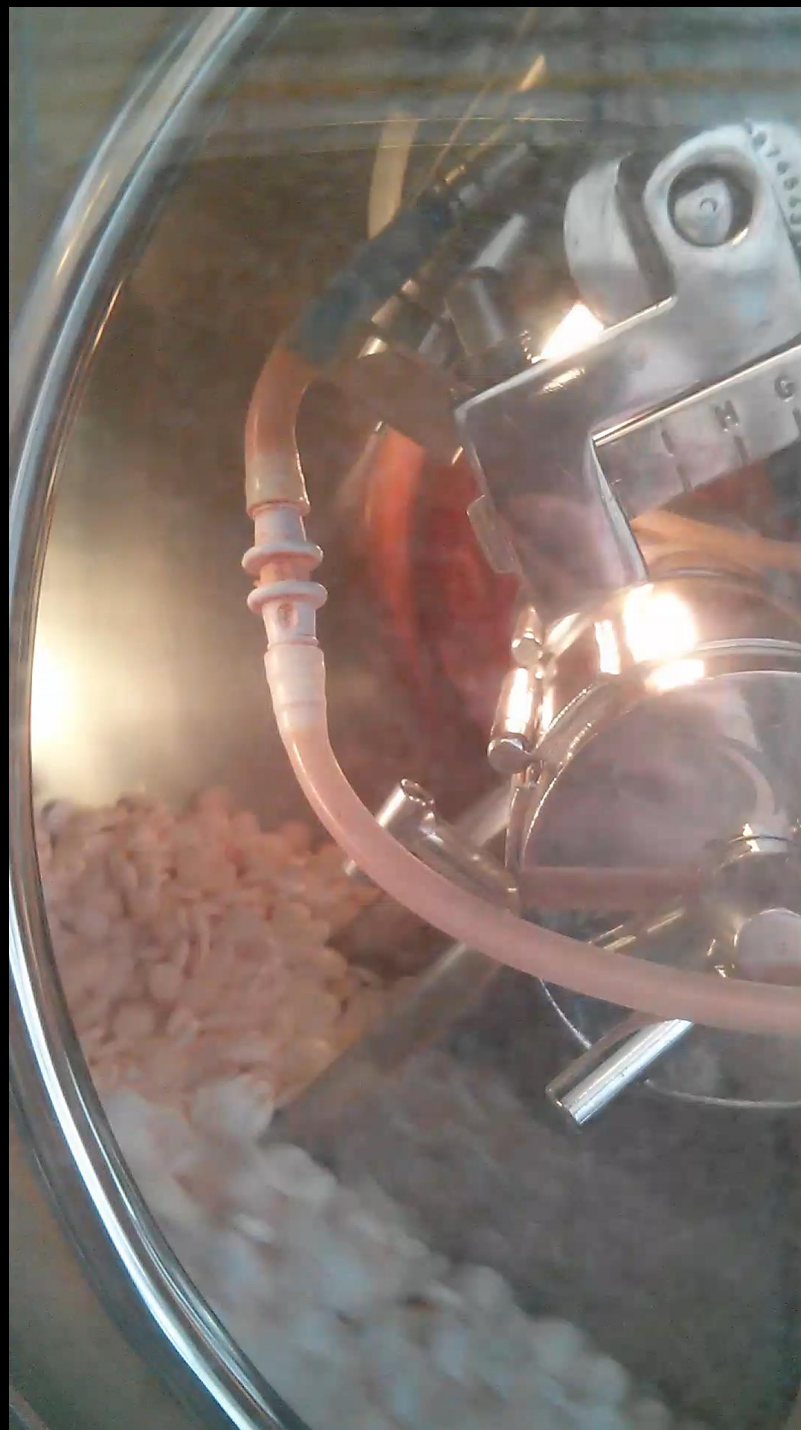


- 1 = inlet air
- 2 = inlet air filter and air heater
- 3 = coating pan
- 4 = compressed air
(control pressure 5-6 bar,
atomizing air pressure 1-2 bar)

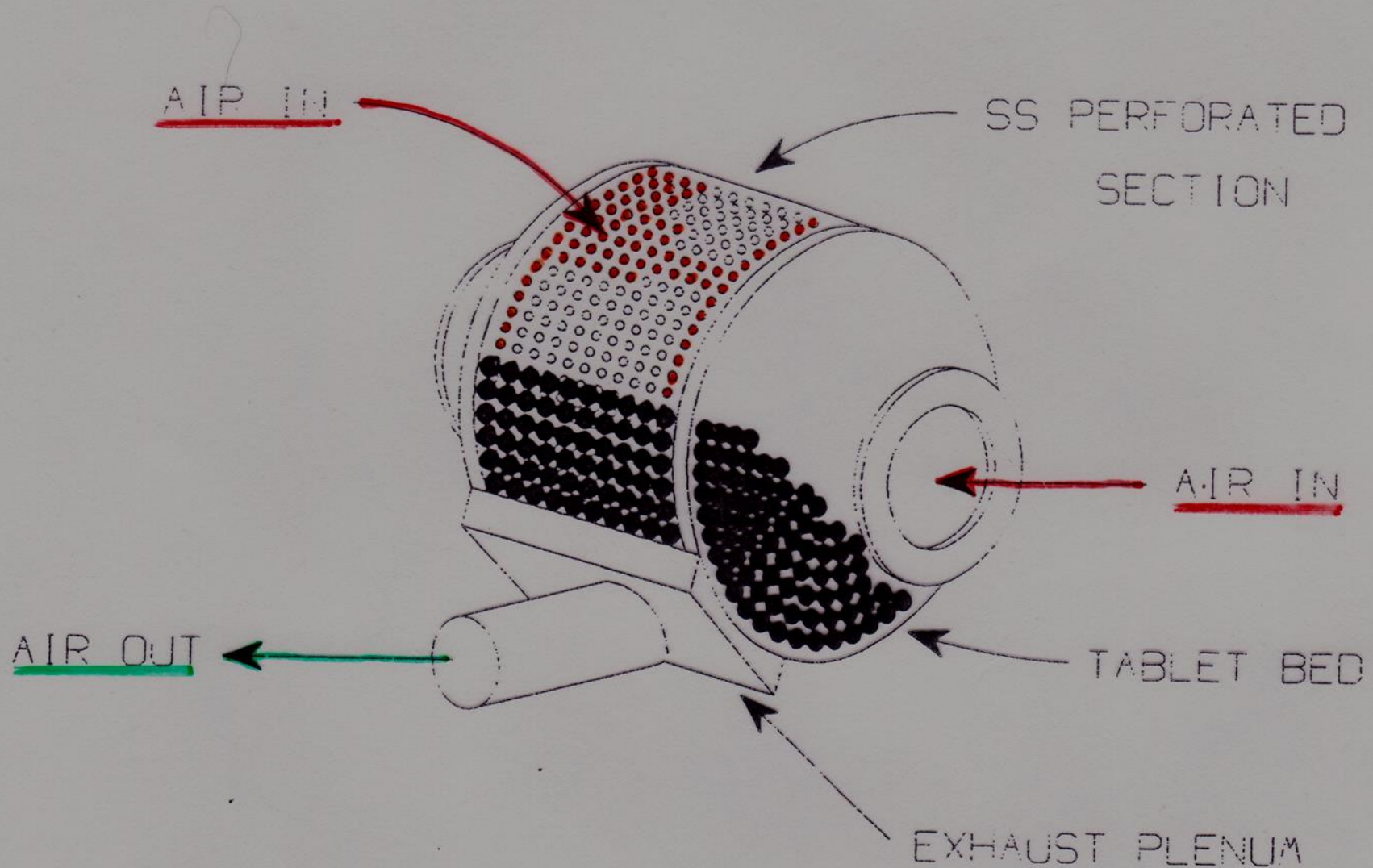
- 5 = pneumatic spray
- 6 = outlet air
- 7 = container with pneumatic stirrer
- 8 = peristaltic pump



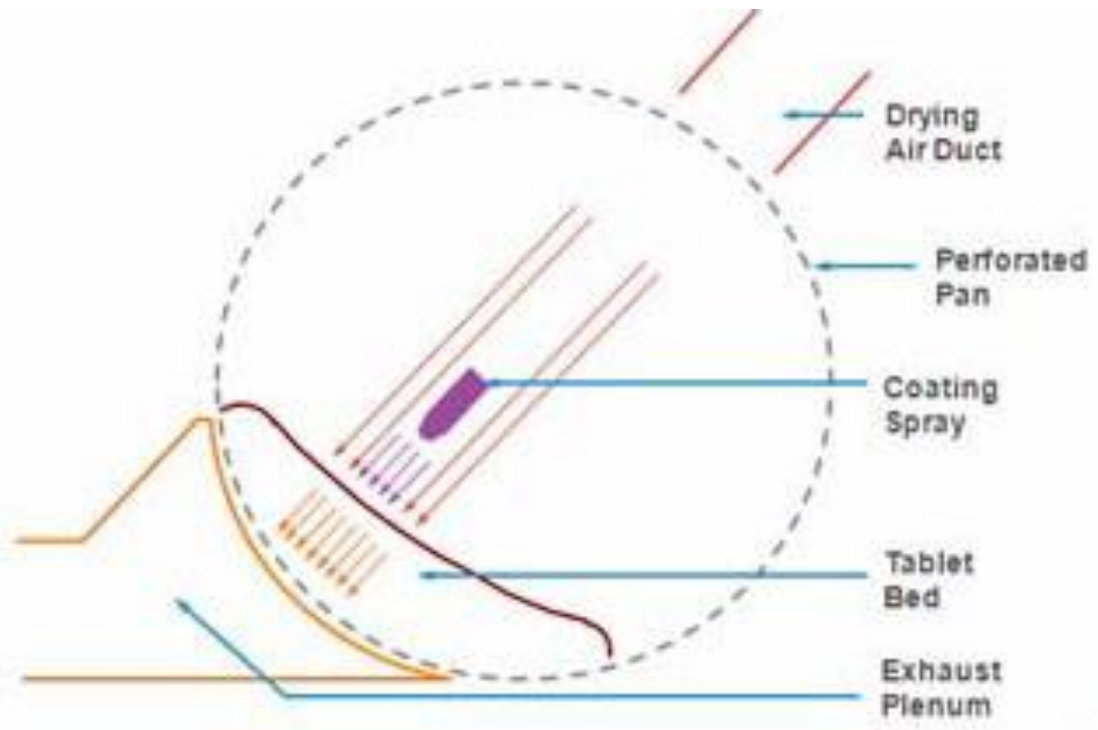




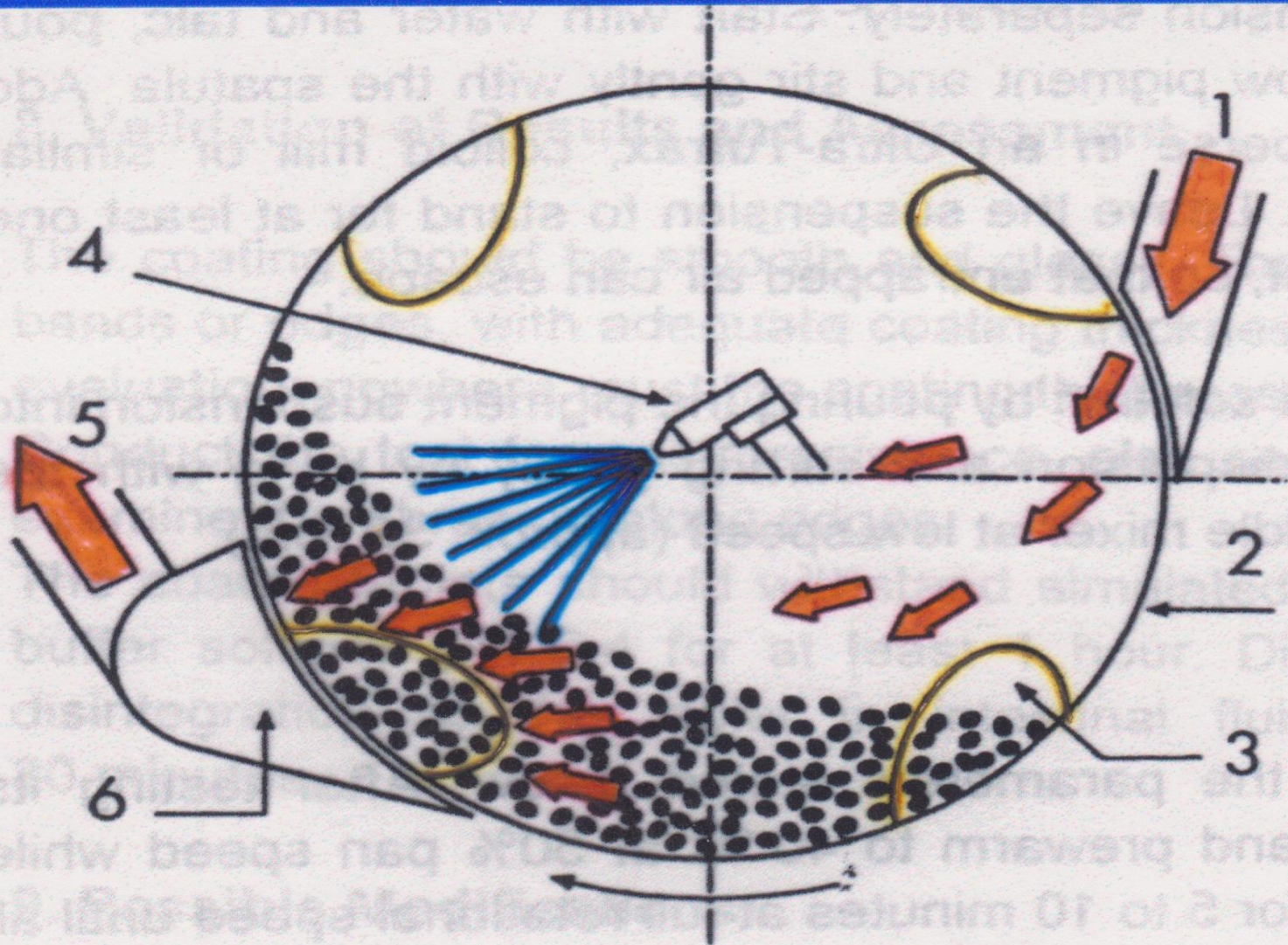
BASSINA (PANNELLO FORATO)



1) Bassina forata con flusso laterale

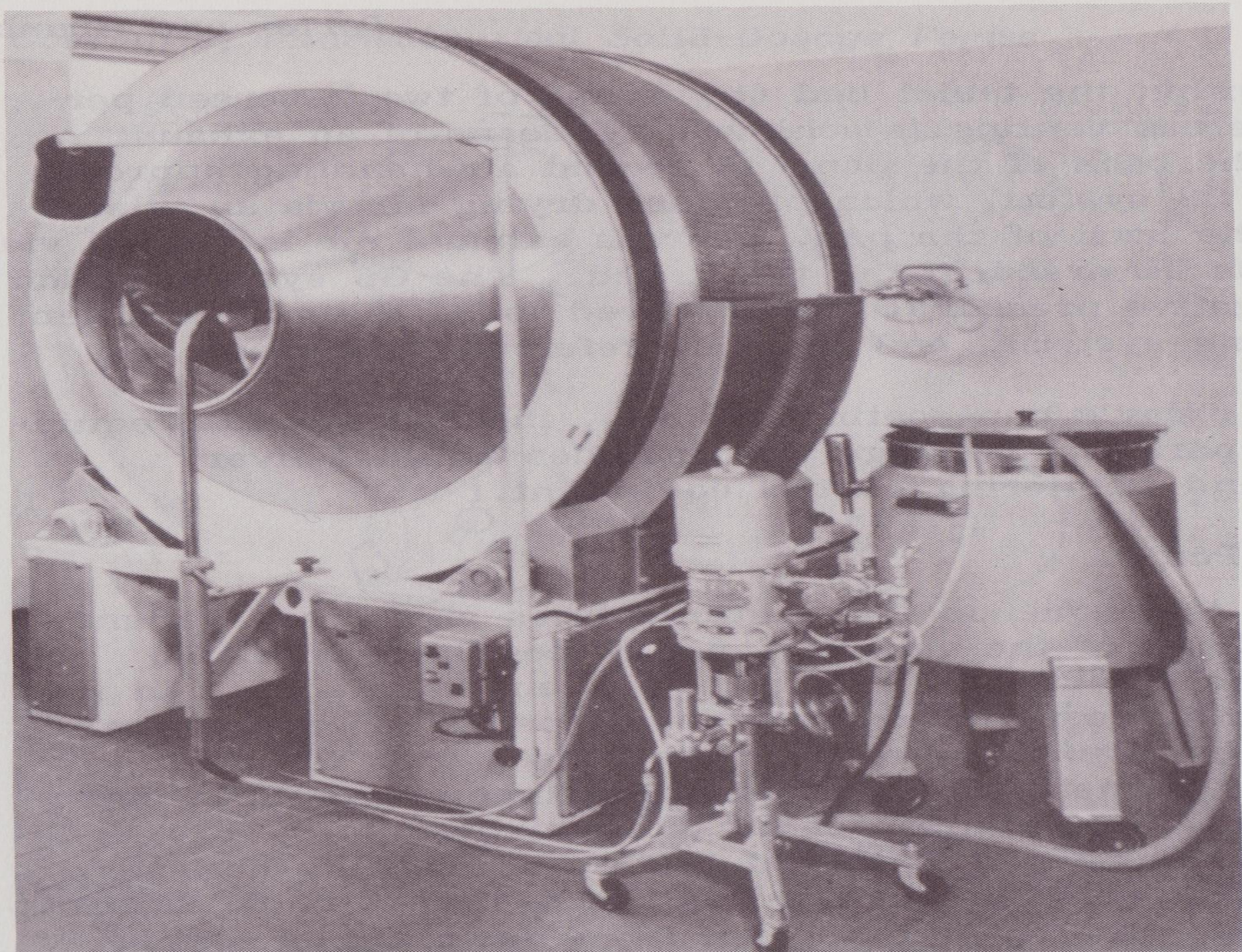


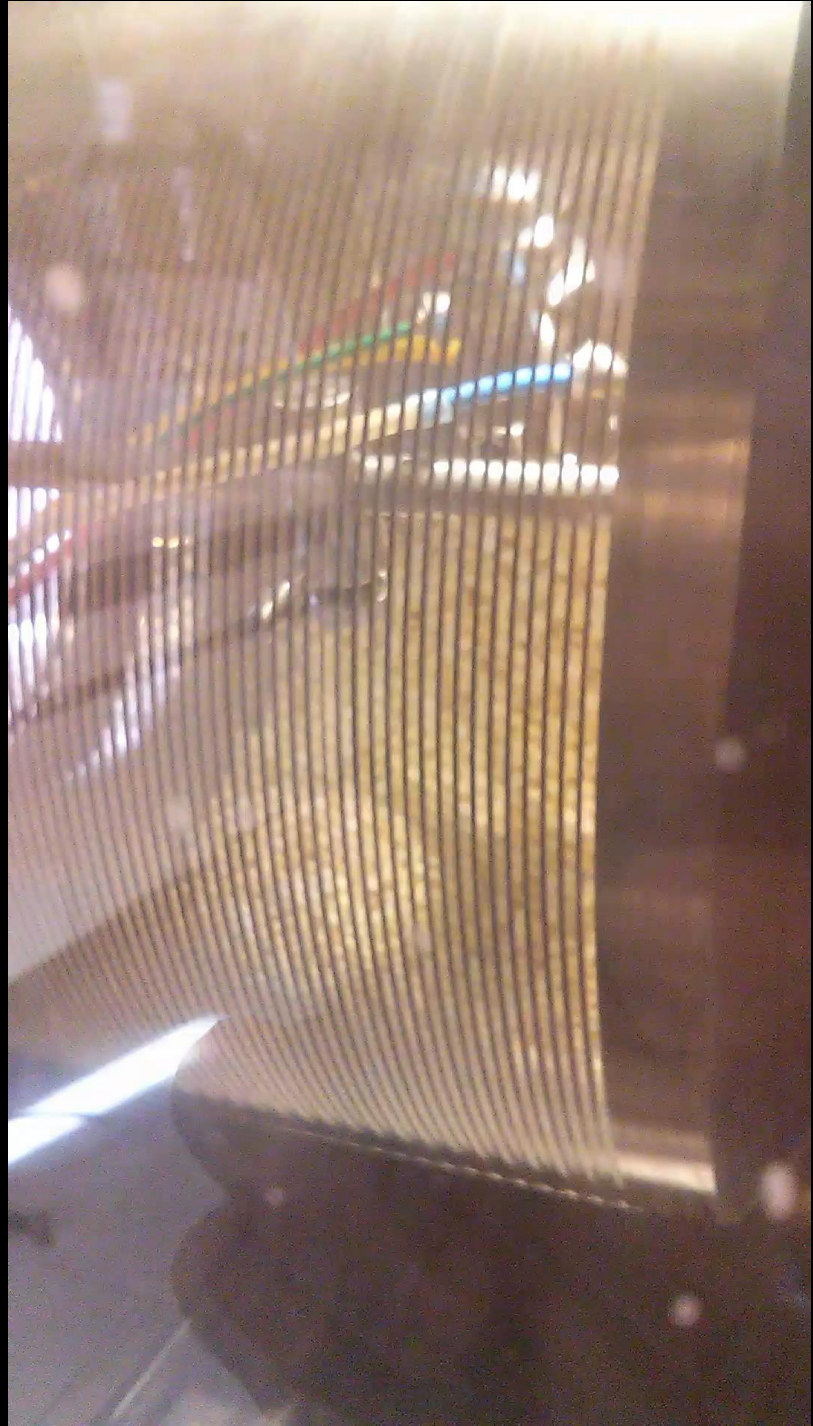
Alto flusso d'aria
→ processo veloce



- 1 = inlet air
- 2 = coating pan with perforated wall
- 3 = mixing blades

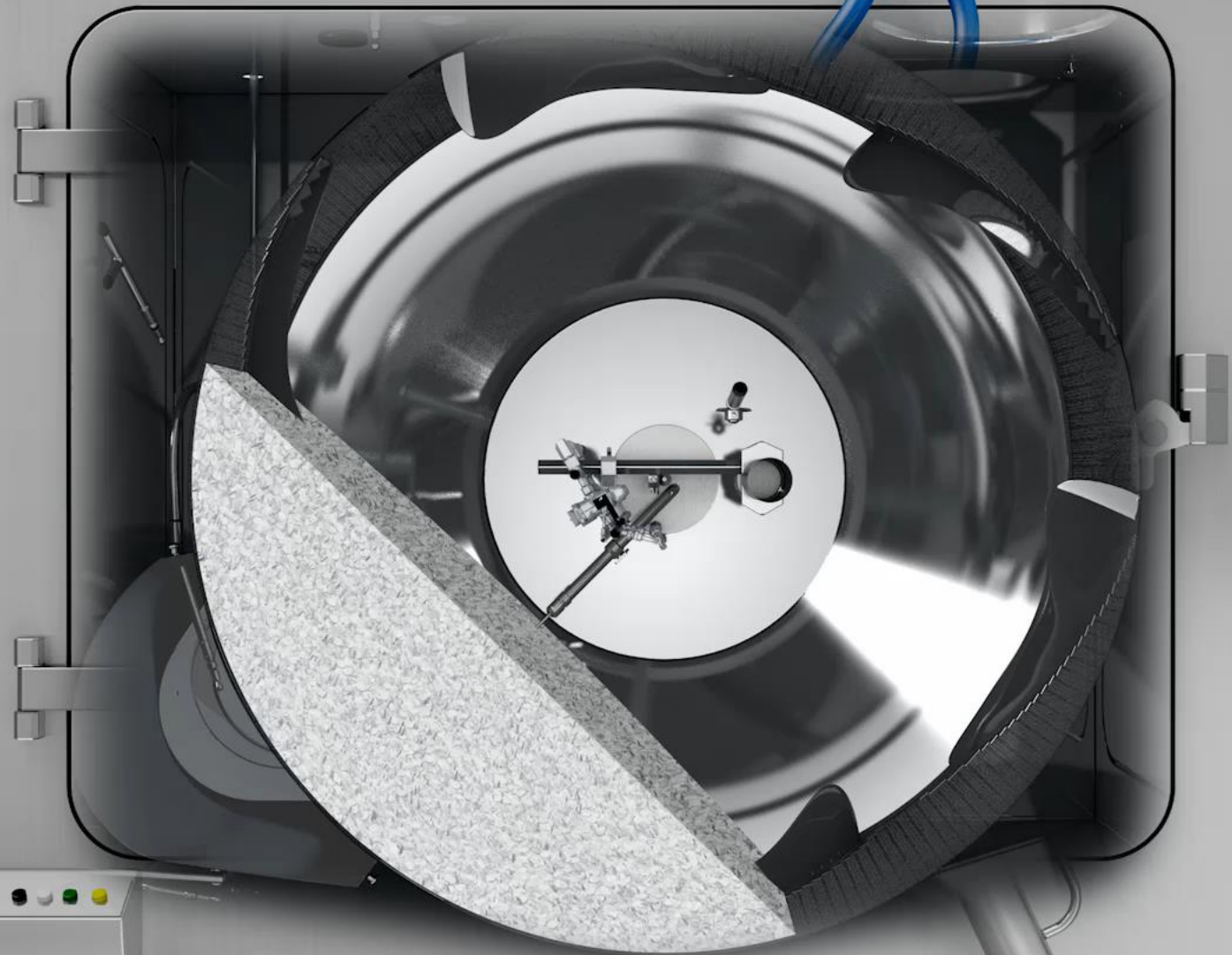
- 4 = spray gun
- 5 = exhaust air
- 6 = suction shoe

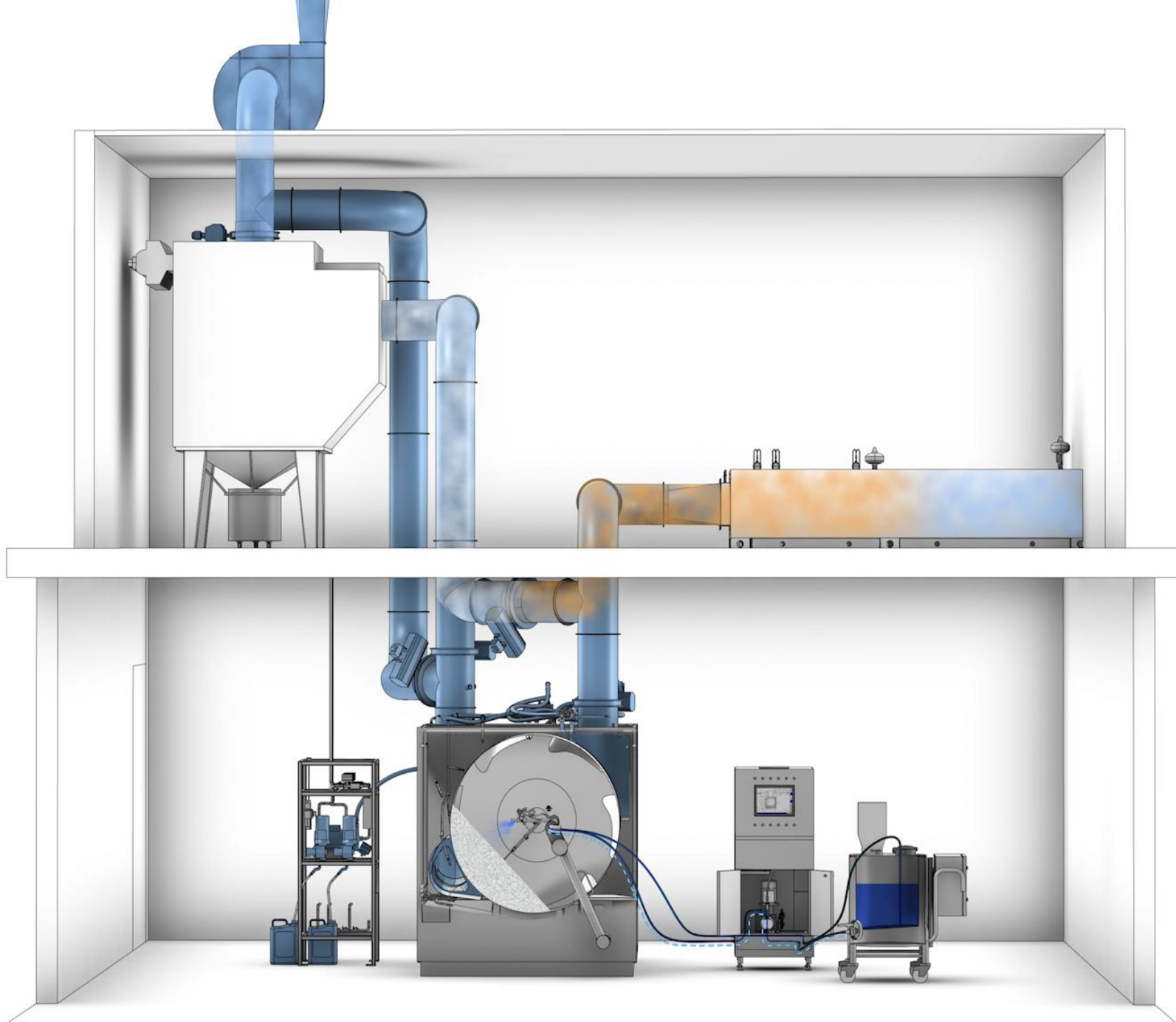


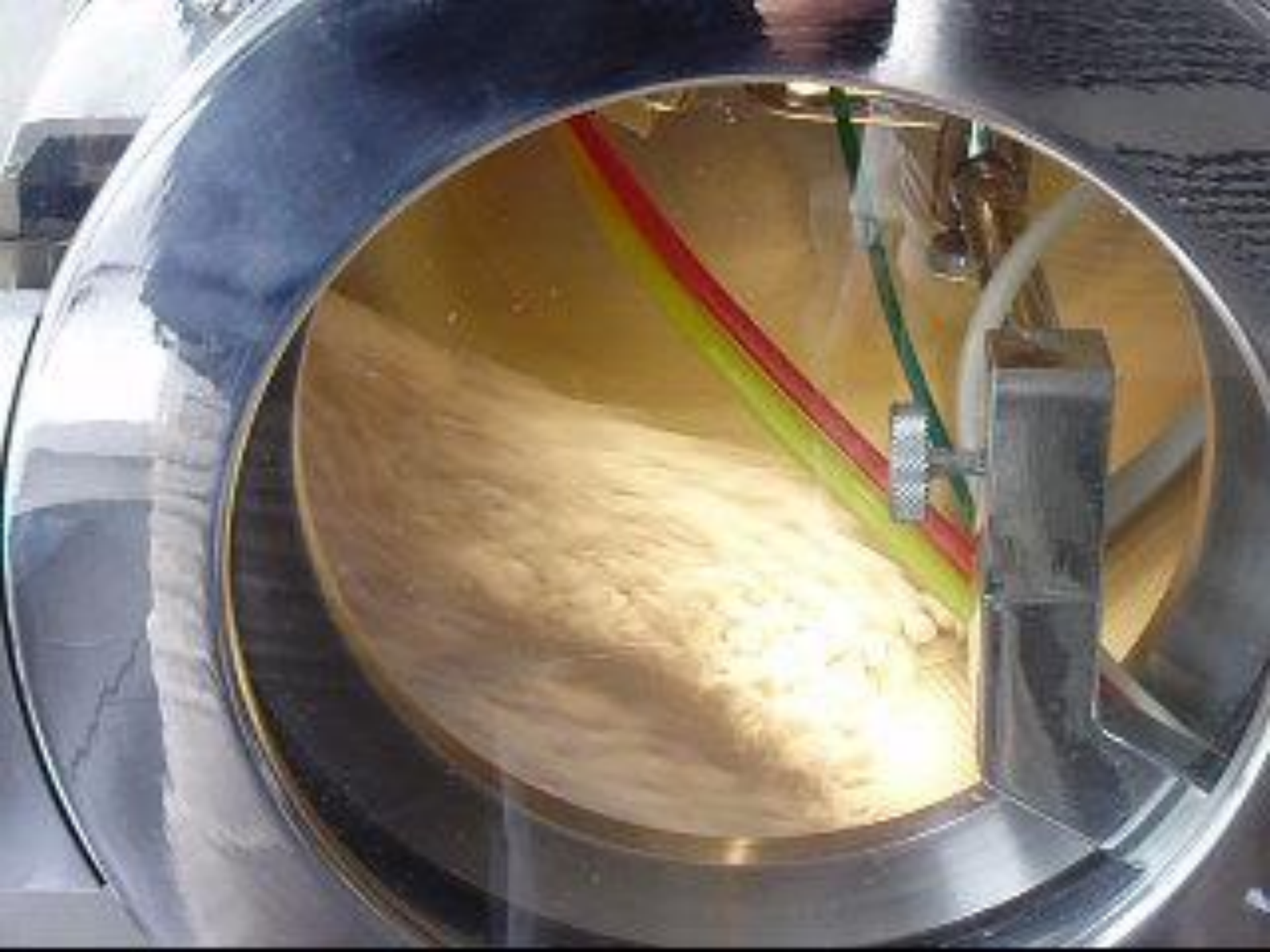


IMA ACTIVE

PERFIMA 500



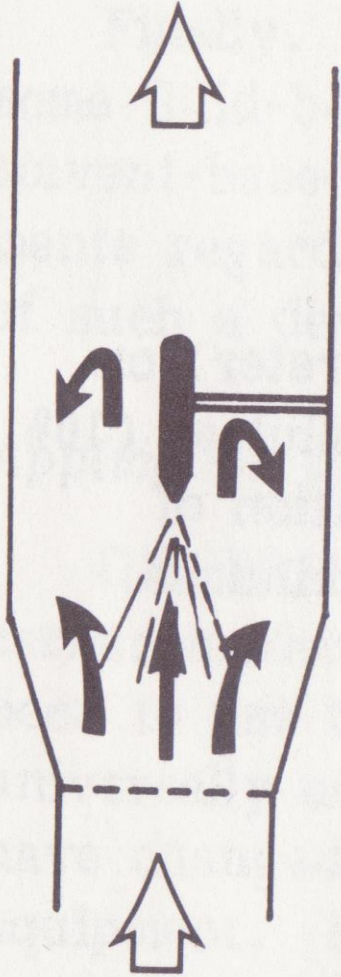






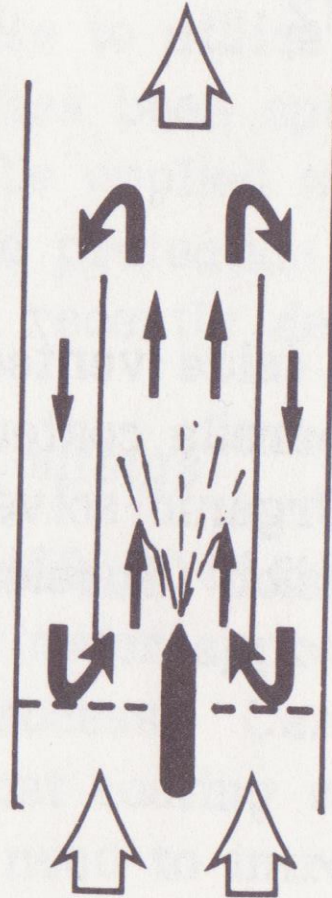
LETTO FLUIDO MODIFICATO

TOP



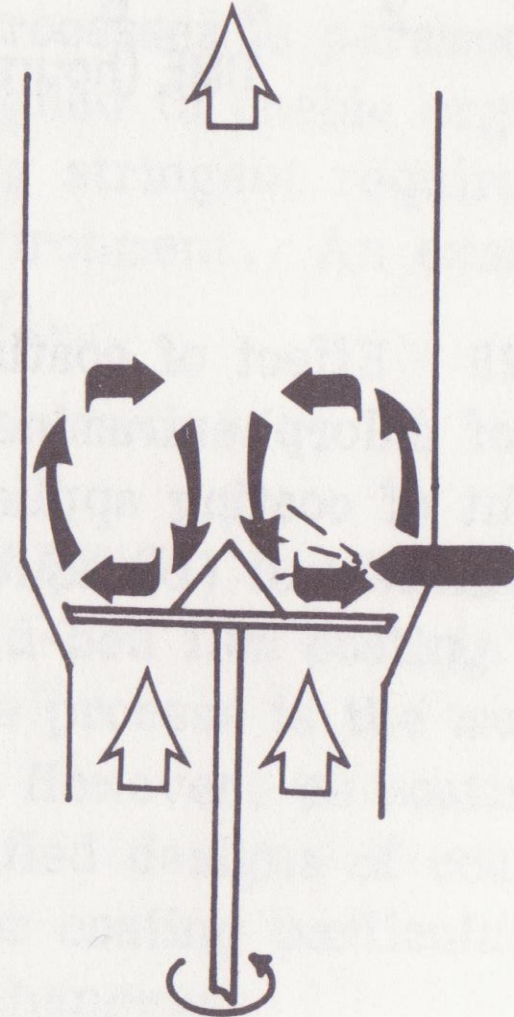
(a)

BOTTOM



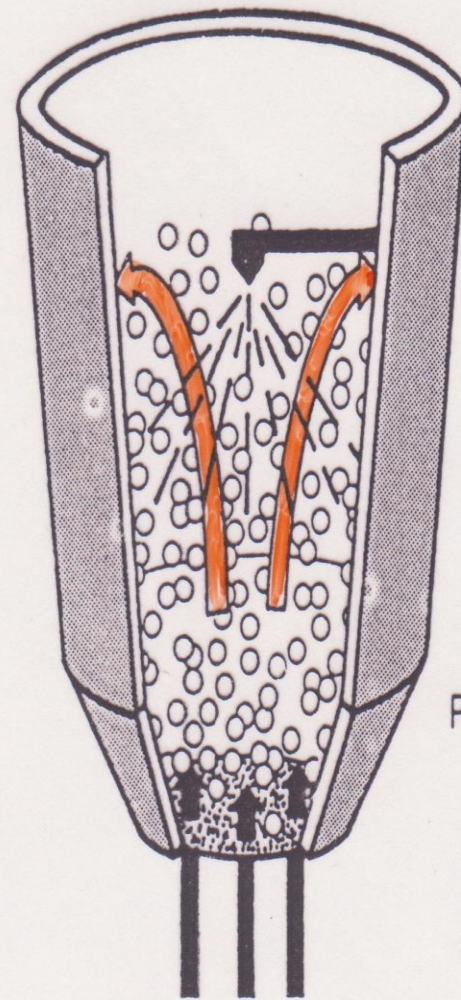
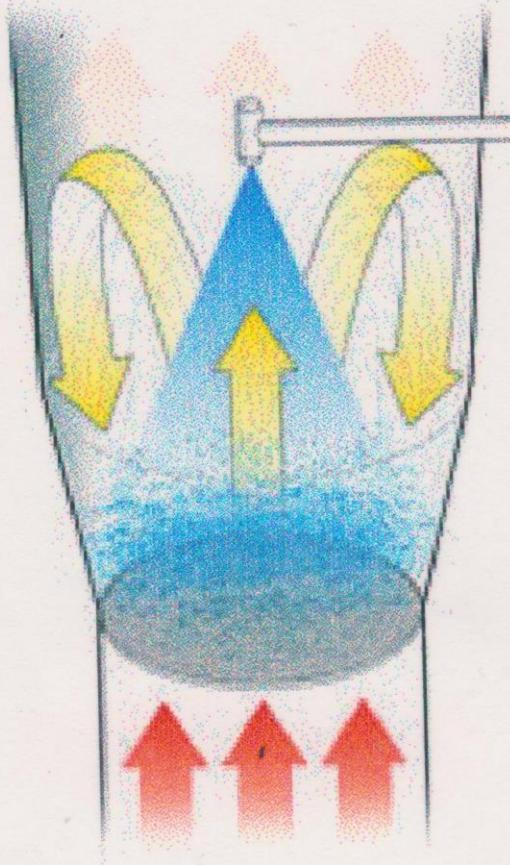
(b)

TANGENZIALE



(c)

TOP



0,5 - 1000kg

Expansion chamber

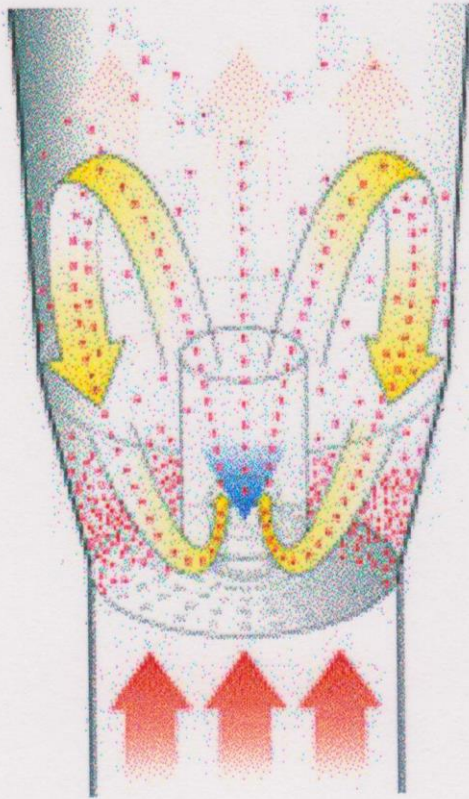
Product container

APPLICAZIONI:

➤ RIVESTIMENTI ACQUOSI

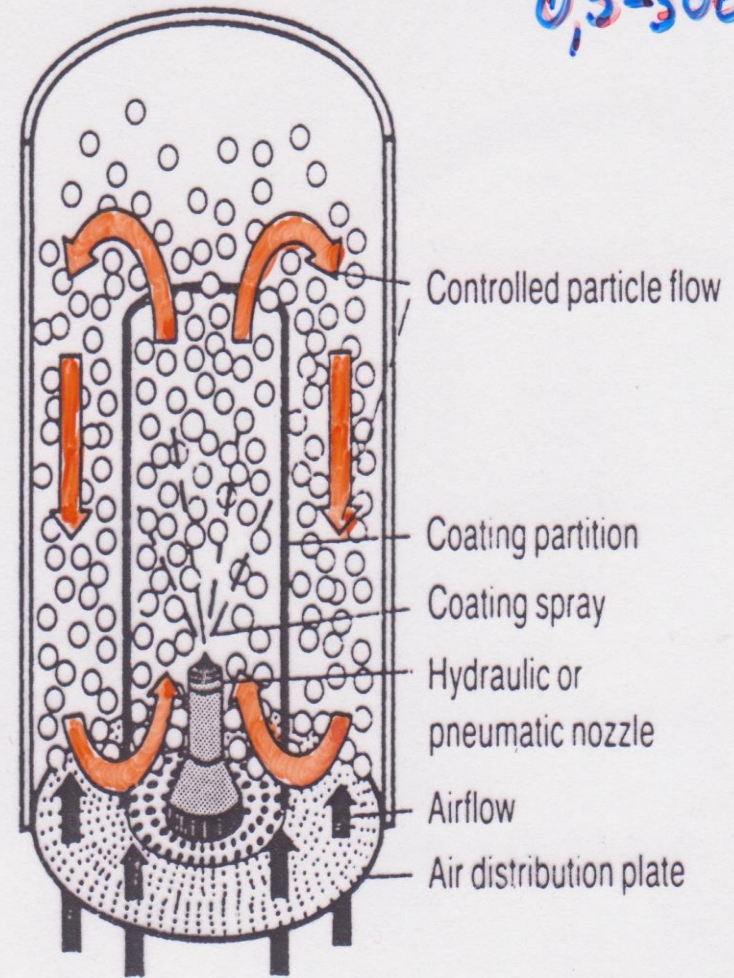
➤ NON RACCOMANDATO PER PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO

BOTTOM



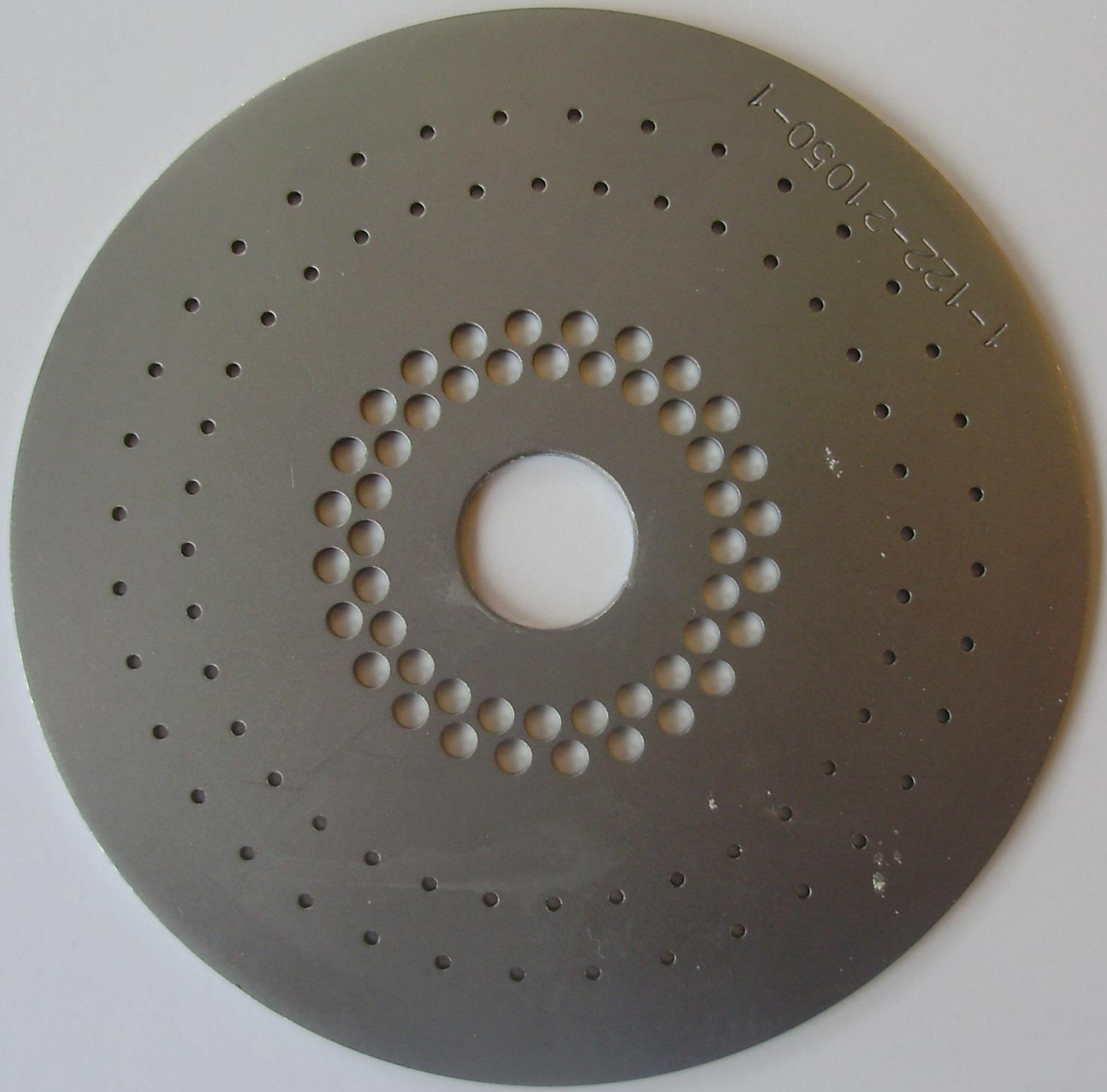
>50 μm

0,5-500 kg

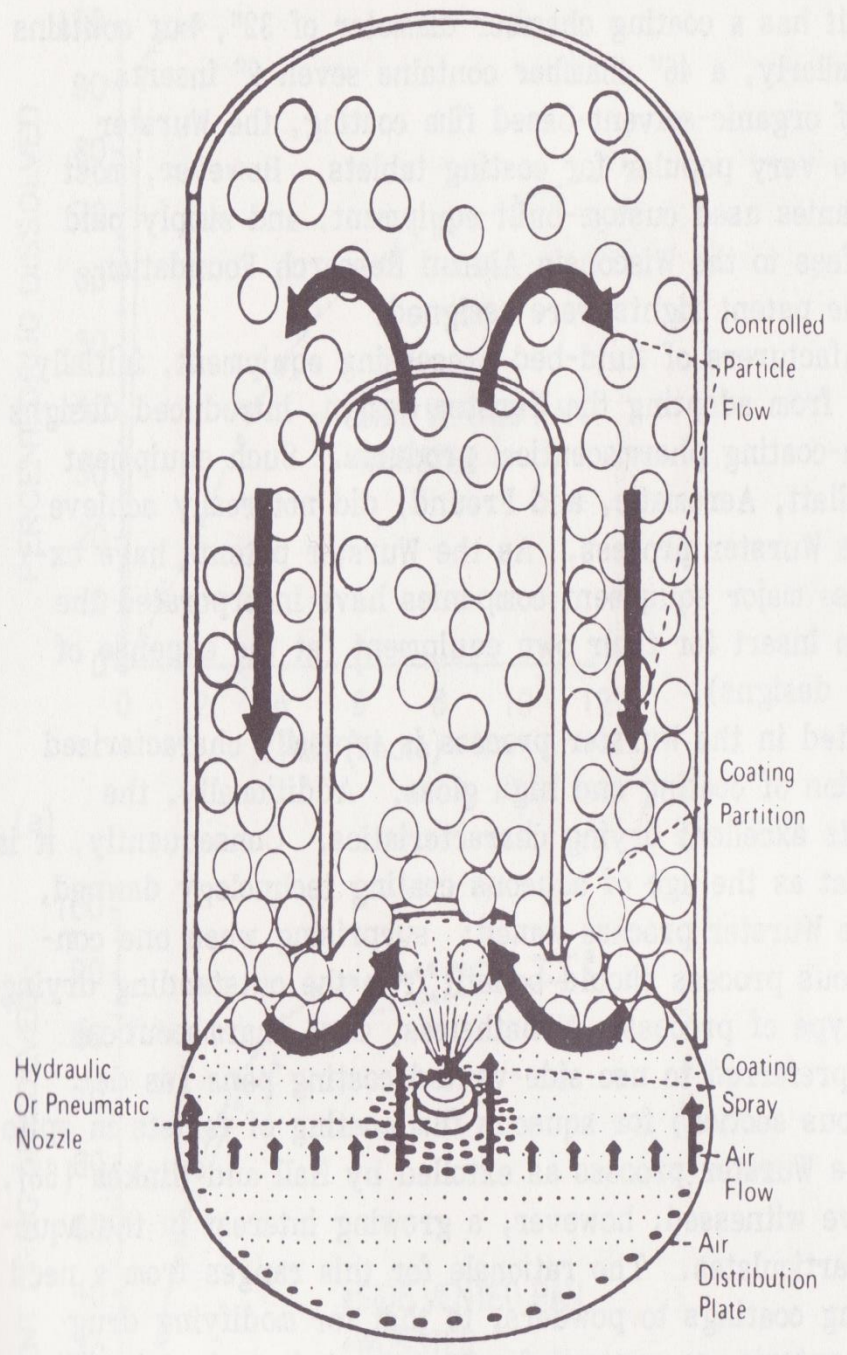
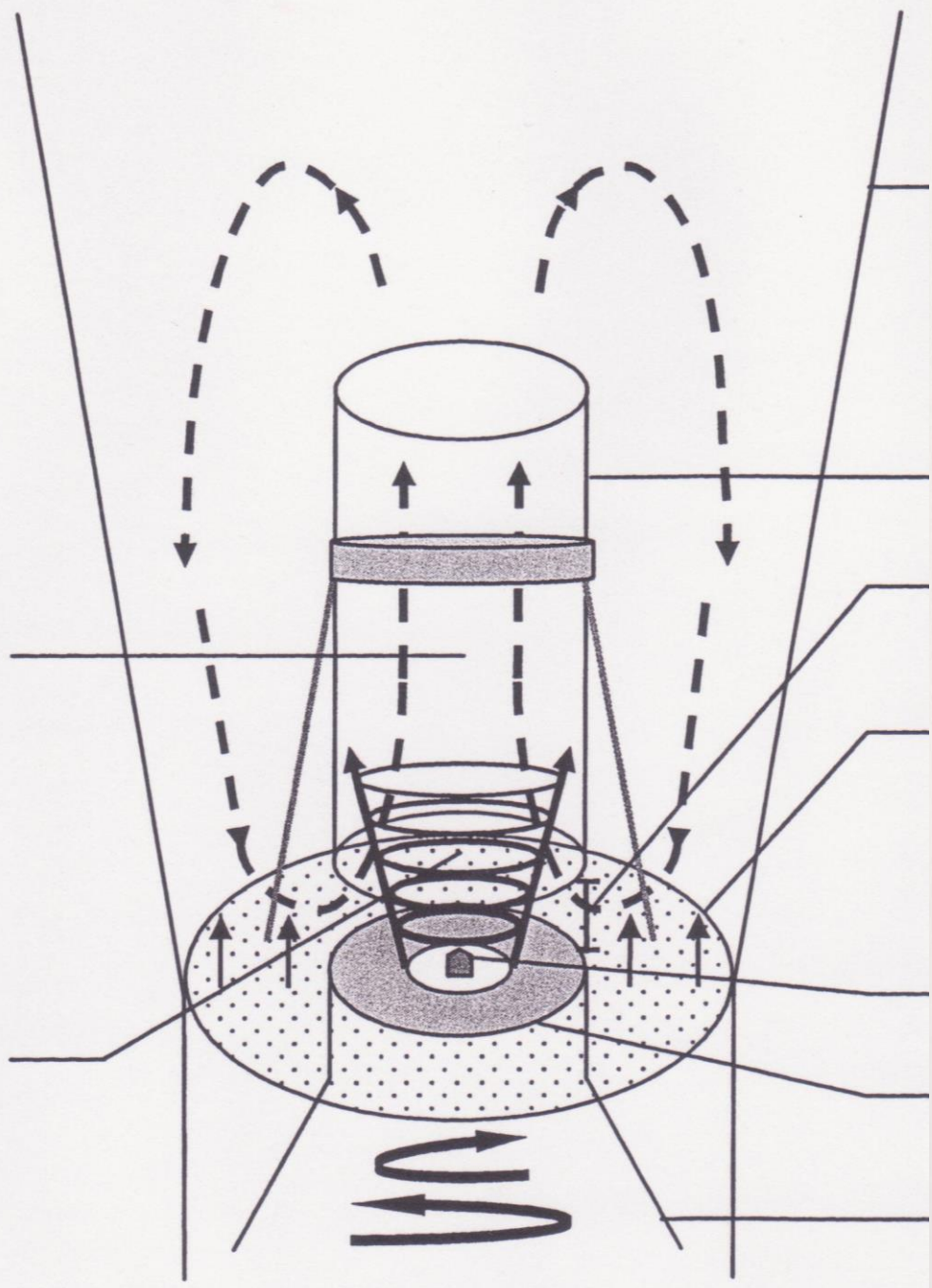


❖ **PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO**

❖ **PRODOTTI GASTRORESISTENTI**



1-122-21050-1





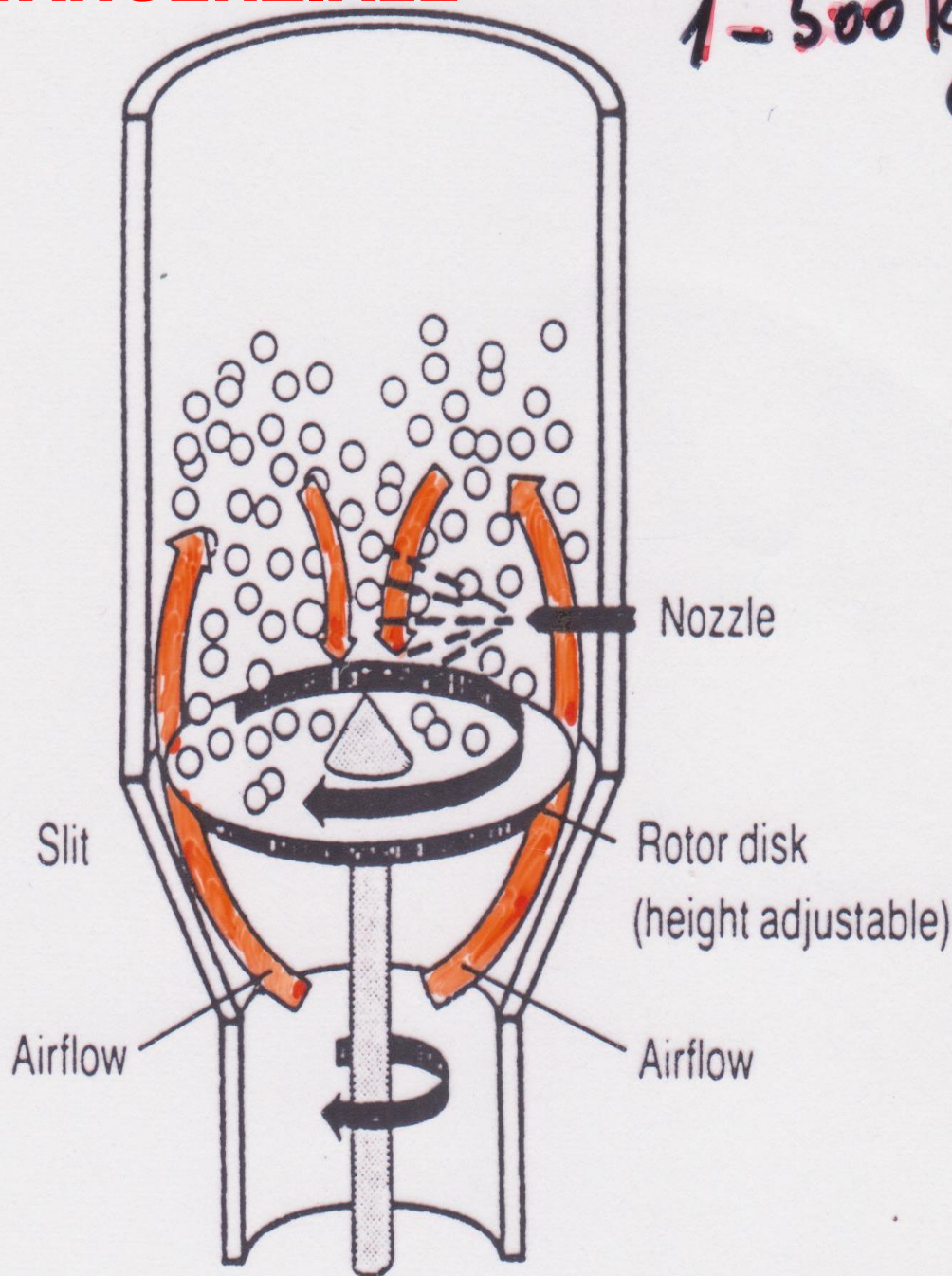
Wurster HS process

Glatt process technology



TANGENZIALE

1-500 Kg



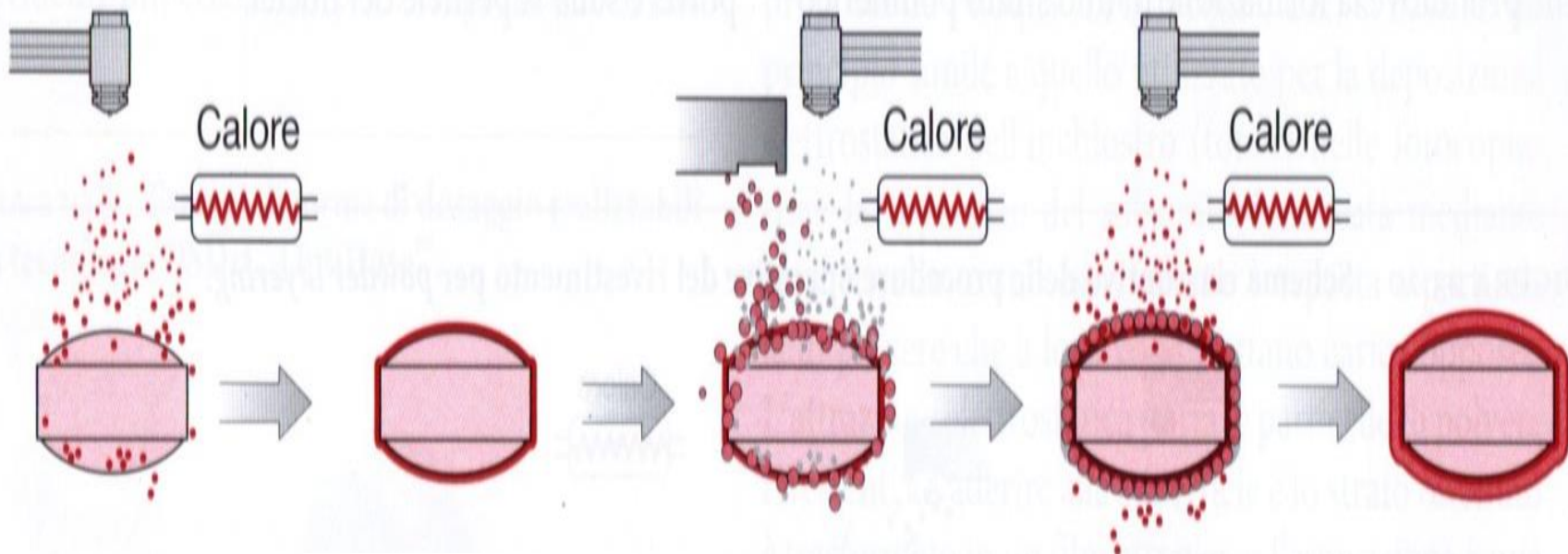
❑ OTTIMO PER LA STRATIFICAZIONE

❑ PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO

❑ PRODOTTI GASTRORESISTENTI

❑ NON RACCOMANDATO PER PRODOTTI FRIABILI

Schema delle procedure operative del rivestimento per stratificazione di polveri con un polimero gastroresistente (HPMCAS)

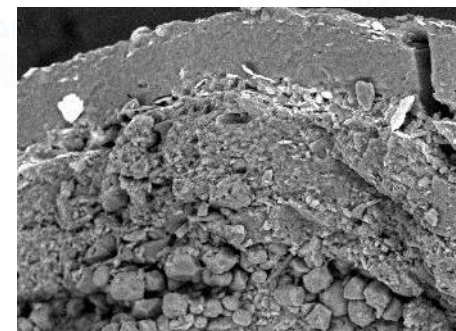
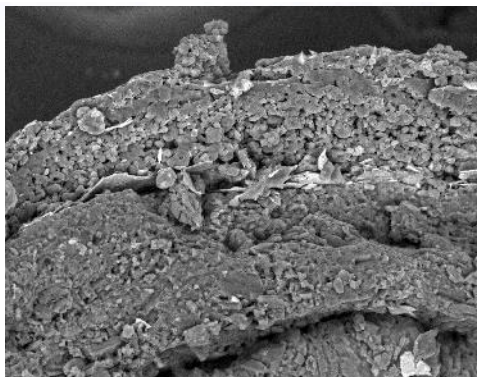


Strato isolante

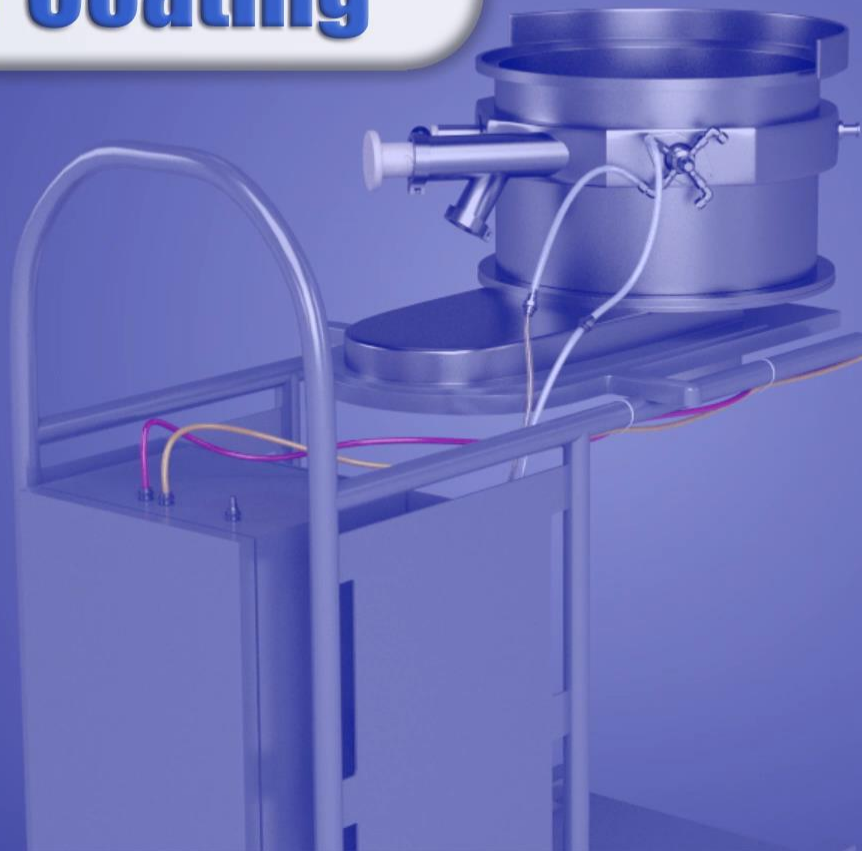
Distribuzione del polimero e nebulizzazione del plasticizzante

Trattamento termico + polveri micronizzate

Compressa rivestita



Powder Coating



PRINCIPALI VARIABILI DEL PROCESSO DI FILMATURA

1) VARIABILI DI PROCESSO

- TIPO DI APPARACCHIATURA (BASSINA O LETTO FLUIDO);**
- PORTATA E TEMPERATURA DELL'ARIA DI PROCESSO;**
- VELOCITA' DI SPRUZZO DEL LIQUIDO DI RIVESTIMENTO;**

2) VARIABILI FORMULATIVE

- COMPOSIZIONE DEL LIQUIDO DI RIVESTIMENTO
(CONCENTRAZIONE, VISCOSITA', PLASTIFICANTE,
OMOGENETA' DEL PIGMENTO);**
- NUCLEI DA RIVESTIRE (DUREZZA, FRIABILITA', FORMA E
POROSITA')**

PARAMETRI CRITICI:

APPARECCHIATURA (BASSINA O LETTO FLUIDO)

- geometria e dimensioni;
- velocità di rotazione o di fluidizzazione;
- carico di nuclei da rivestire.

ARIA DI PROCESSO

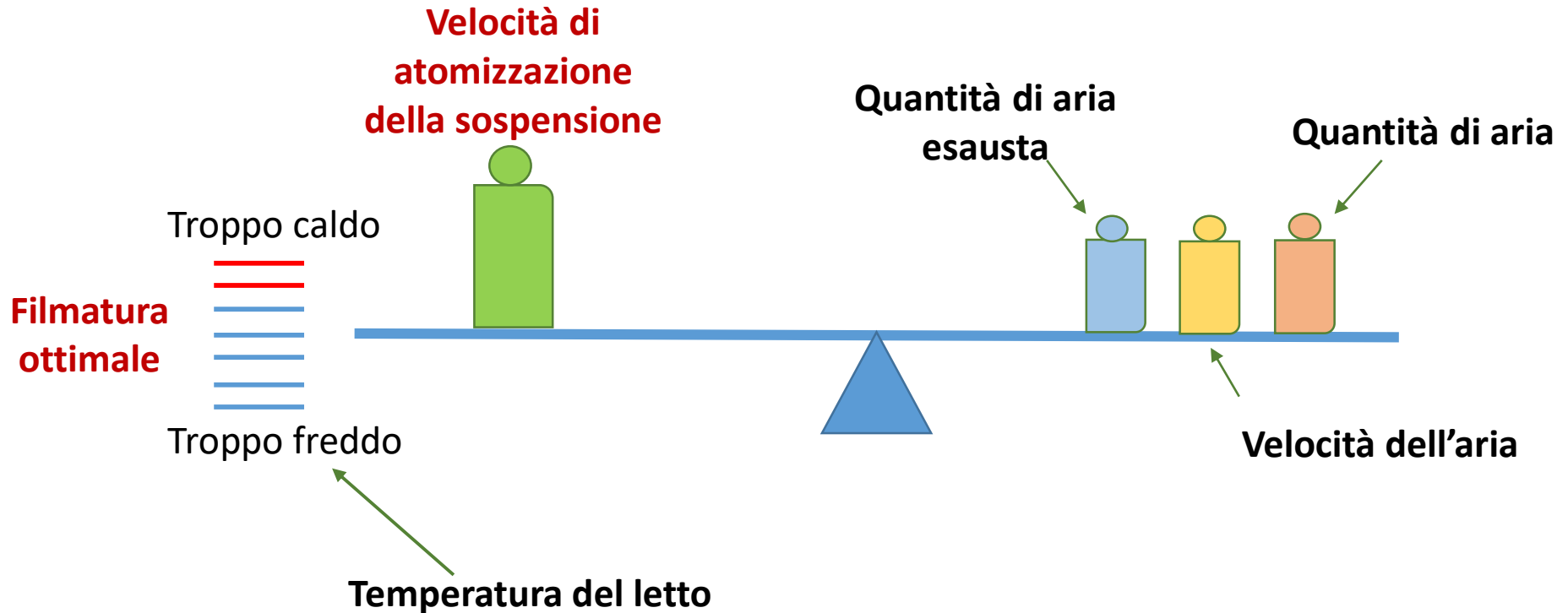
- temperatura aria in entrata / uscita;
- umidità aria in entrata / uscita;
- velocità / volume flusso d'aria;
- bilancio fra aria in entrata e aria in uscita;
- diffusione dell'aria all'interno della bassina.

SPRUZZO DELLA SOLUZIONE/SOSPENSIONE DI RIVESTIMENTO

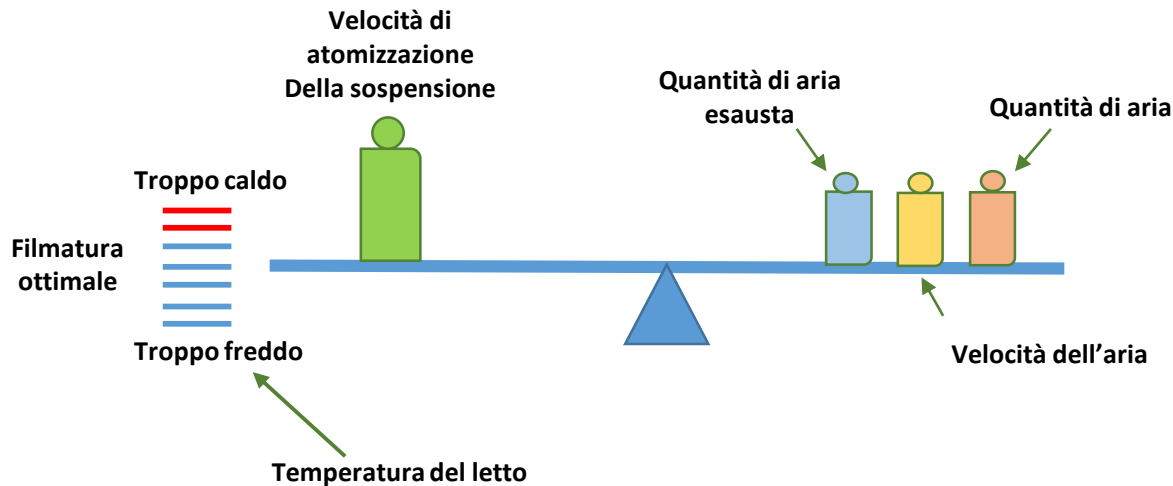
- velocità di spruzzo;
- ampiezza del cono di spruzzo;
- grado di suddivisione delle goccioline;
- angolo di spruzzo;
- numero degli ugelli di spruzzo;
- distanza dell'ugello di spruzzo dal letto di nuclei.



Qualità della filmatura: Il controllo dell'essiccamento è uno dei punti chiave:



Come si procede?



1) Fattori noti:

- Temperatura del letto
- Carico
- Incremento in peso richiesto
- Tempo minimo di rivestimento per ottenere l'uniformità
- % di solidi nella sospensione

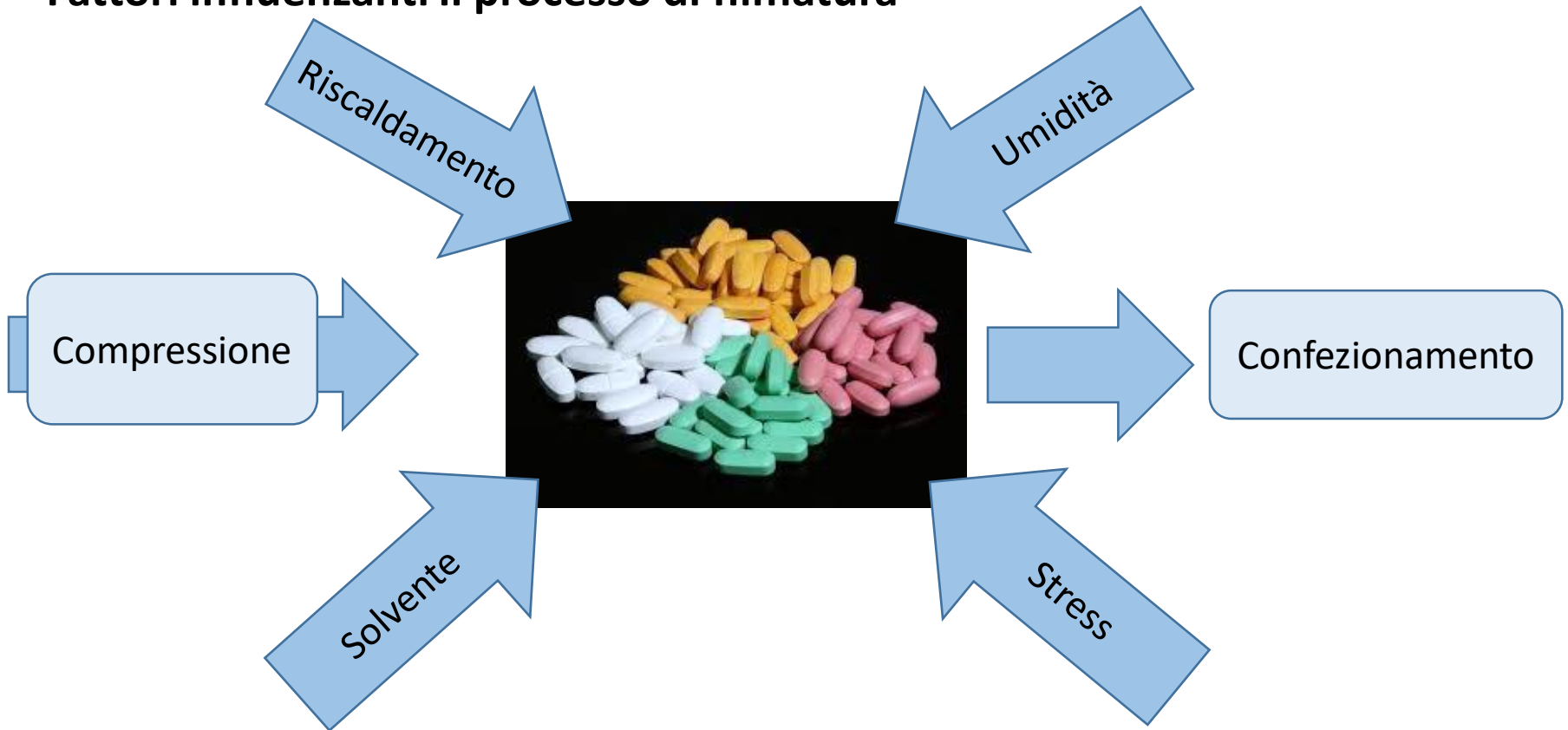
2) Calcolare:

- Volume della sospensione
- Atomizzazione massima (vol/min)

3) Processo:

- Impostare i parametri e iniziare il processo

Fattori influenzanti il processo di filmatura



Difetti nella filmatura delle compresse

1) Rottura delle compresse

Cause	Soluzioni
Compresse troppo morbide, o troppo friabili	Cambiare la formulazione della compressa o i parametri di compressione
Compresa di forma non ottimale per il rivestimento	Cambiare la forma della compressa
Velocità eccessiva della bassina	Ridurre la velocità della bassina
Vomeri non adatti	Cambiare il design dei vomeri



2) Accoppiamento delle compresse

Cause	Soluzioni
Atomizzazione grossolana	Aumentare la pressione dell'aria per l'atomizzazione
Compressa di forma non ottimale per il rivestimento	Cambiare la forma della compressa (eliminare le zone piatte)
Velocità ridotta della bassina	Aumentare la velocità della bassina
Essiccamento insufficiente	Aumentare l'asciugatura: <ul style="list-style-type: none">- Aumentare il flusso d'aria- Aumentare la temperatura dell'aria interna
Velocità di spruzzo (ml/min) troppo elevata	Ridurre la vel. di spruzzo



3) Erosione superficiale

Cause	Soluzioni
Compresa igroscopica	Ridurre l'igroscopicità delle compresse (superdisintegranti)
Compresa friabile	Cambiare formulazione della compressa o i parametri di compressione
Tipo di logo e posizionamento	Cambiare logo o posizionamento
Bassa forza del film/contenuto in solidi	Cambiare il tipo di sospensione
Velocità di spruzzo (ml/min) errata	Ottimizzare la vel. di spruzzo
Velocità troppo elevata della bassina	Ridurre la velocità della bassina
Punzoni non ottimali	Migliorare/controllare i punzoni



4) Erosione laterale

Cause	Soluzioni
Angoli appuntiti delle compresse	Cambiare la forma della compresse
Elevato attrito tra le compresse	Cambiare la formulazione delle compresse o i parametri di compressione
Riempimento non ottimale della bassina	Riempire la bassina con il volume corretto
Bassa forza del film/contenuto in solidi	Cambiare il tipo di sospensione
Velocità di spruzzo (ml/mi errata)	Ottimizzare la vel. di spruzzo
Velocità troppo elevata della bassina	Ridurre la velocità della bassina
Comprimitrice usurata	Sostituire la comprimitrice



5) Splitting & peeling

Cause	Soluzioni
Erosione della compressa	Migliorare la compressa: <ul style="list-style-type: none">- Ridurre l'igroscopicità- Ridurre la friabilità- Migliorare la forma
Formulazione della sospensione non ottimale: <ul style="list-style-type: none">- Bassa forza del film- Bassa adesione alla compressa- Film poco plasticizzato	Cambiare la formulazione della sospensione per migliorare la forza, l'adesione e la plasticità
Comprese riscaldate troppo	Ridurre la temperatura di pre-riscaldamento



6) Espansione della compressa/rottura del film

Cause	Soluzioni
La compressa e il rivestimento hanno diverse proprietà di espansione termica	Evitare l'uso di sostanze minerali nel riempimento (carbonato di calcio, solfato di calcio, carbonato di magnesio, calcio idrogeno fosfato)
Mancanza dell'intervallo di rilassamento tra il processo di compressione e il rivestimento	Rispettare/aumentare l'intervallo
Formulazione di rivestimento non adeguata	Cambiare la formulazione del rivestimento
Espansione della compressa dovuta al riscaldamento	Evitare alte temperature del letto



7) Variazioni nella colorazione delle compresse

Cause	Soluzioni
Gli ingredienti della compressa si mescolano al rivestimento	Usare un rivestimento isolante (sub-coat)
I pigmenti non sono ben dispersi nella sospensione	Migliorare la sospensione/usare preparati premiscelati
Gli ingredienti della compressa interagiscono con il rivestimento dando diverse colorazioni	Cambiare il tipo di pigmento
Migrazione del plasticizzante liquido	Usare plasticizzanti solidi
Film con bassa opacità	Scegliere film con alta opacità
Compressa troppo bagnata durante il rivestimento	Aumentare la temperatura del letto



8) Copertura del logo (logo bridging)

Cause	Soluzioni
Bassa adesività dei materiali della compressa	Usare materiali con alta adesione
Design del logo difettoso	Usare design ottimali per il rivestimento
Film non correttamente plasticizzato	Usare plasticizzanti ottimali
Bassa adesività del film	Usare film con alta adesività
Conversione da solvente organico ad acquoso	Usare film ottimizzati per l'uso in solvente acquoso
Spray rate troppo elevato	Ridurre lo spray rate
Temperatura del letto troppo bassa	Aumentare la temperatura del letto



10) Effetto «buccia d'arancia»

Cause	Soluzioni
Eccessiva viscosità della sospensione	Usare film con viscosità minore
Ridotta pressione di atomizzazione	Aumentare la pressione di atomizzazione
Elevato spray rate	Ridurre lo spray rate
Pistole non performanti	Usare pistole migliore



11) Colore non uniforme nel lotto

Cause	Soluzioni
Compressa troppo friabile	Ridurre la friabilità
Forma della compressa non ottimale	Cambiare la forma della compressa
Elevata % di solidi nella sospensione	Ridurre la % di solidi nella sospensione
Sospensione poco opaca	Usare film dall'alta opacità
Insufficiente numero di pistole	Aumentare il numero delle pistole
Problemi nel design o nel funzionamento delle pistole	Migliorare il set-up: design delle pistole, distanza dal letto delle compresse, distanza tra le pistole, larghezza del getto, velocità di spruzzo
Bassa velocità della bassina/vomeri inadeguati	Aumentare la velocità della bassina/cambiare i vomeri
Insufficiente aumento in peso	Aumentare il rivestimento
Errato caricamento della bassina	Caricare la bassina con il volume ottimale

12) Le compresse si disintegrano «male» nei test

Cause	Soluzioni
Interazioni tra la compressa e il rivestimento	Usare film alternativi o cambiare la formulazione della compressa
Il rivestimento aderisce alla struttura per il test	Usare un top-coat
Il rivestimento contiene ingredienti che interferiscono con la solubilità della compressa	Usare un sub-coat
Gli ingredienti della compressa sono sensibili al calore e all'umidità del processo di rivestimento	Ottimizzare i parametri di rivestimento per ridurre tali problematiche/scegliere un film con essiccamento rapido

13) Segni superficiali

Cause	Soluzioni
Forma della compressa	Cambiare il raggio di curvatura del punzone
Problemi nella composizione del film: <ul style="list-style-type: none">- Troppo biossido di titanio- Troppe caratteristiche di «scivolamento»	Cambiare la formulazione
Vomeri insufficienti	Barre antiscivolamento
Carico insufficiente della bassina	Utilizzare un carico ottimale della bassina
Bassina nuova/sistema di pulizia aggressivo/qualità dell'acciaio inox/scivoli di scarico	Fare un rivestimento della bassina prima di utilizzarla/rivedere il procedimento di pulizia/rendere passiva la superficie della bassina e degli scivoli di scarico

ASACOL 400

compresse rivestite gastroresistenti

- **Lattosio granulare**
- **Sodio amido glicolato**
- **Mg STEARATO**
- **SILICE COLLOIDALE**
- **Talco**
- **PVP**
- **Copolimero di tipo B dell'acido metacrilico (Eudragit S) *pH > 7***
- **Dibutilftalato**
- **Ferro ossido rosso**
- **Ferro ossido giallo**
- **Glicole polietilenico**

ISOPTIN retard

compresse rivestite

- **Alcool stearilico**
- **Colorante E110**
- **Copolimero dell'estere metacrilico del dimetilaminometacrilato**
- **Copolimero di vinilacetato/vinilpirrolidone**
- **Lattosio**
- **MgStearato**
- **PEG 6000**
- **Silicio biossido**
- **Sodio alginato**
- **Sorbitan monostearato**
- **Talco**
- **Titanio biossido**



C-tard

20 capsule



- Saccarosio
- Gomma lacca
- Amido
- Cellulosa acetoftalato
- Acido tartarico
- Acido stearico
- Gelatina
- Biossido di titanio
- Ossido di ferro giallo
- Eritrosina
- Giallo chinolina

Compressa : lansoprazolo 15 mg

Eccipienti:

lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Magnesio carbonato

Idrossipropilcellulosa

Titanio diossido

Talco

Mannitolo

**Copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1)
dispersione 30% L30 tipo C**

PEG 8000

Gliceril monostearato

Polisorbato 80

Trietil citrato

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

Crospovidone

Aroma di fragola

Aspartame

Magnesio stearato



BIOSCALIN retard

- **Idrossipropilmetilcellulosa**
- **Talco**
- **Magnesio stearato**
- **Silice colloidale**



ADALAT A.R.

NIFEDIPINA AD AZIONE RITARDO

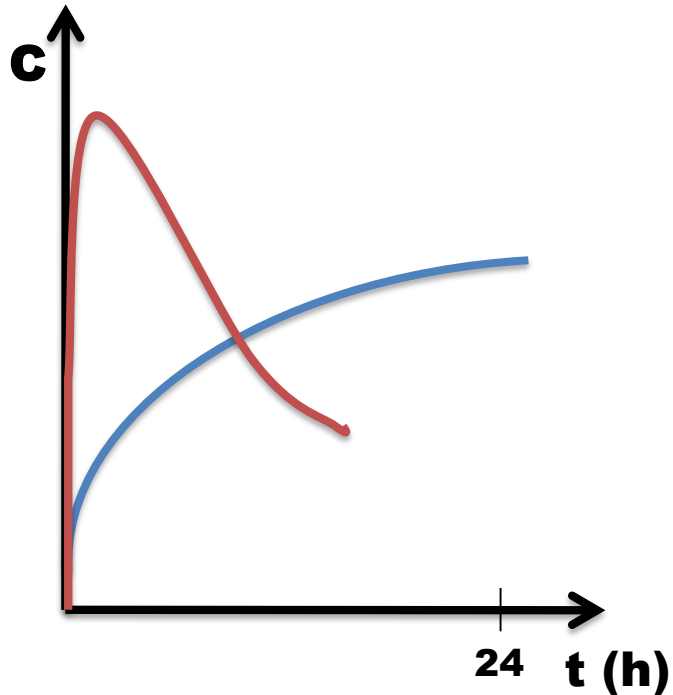
- **CELLULOSA
MICROGRANULARE**
- **AMIDO DI MAIS**
- **LATTOSIO**
- **POLISORBATO 80**
- **MgSTEARATO**
- **HPMC**
- **POLIETILENGLICOLE 4000**
- **TITANIO BLOSSIDO**
- **FERRO OSSIDO ROSSO**

ZEPELINDUE CAPSULE KETOPROFENE SALE DI LISINA

**DUPLICE ATTIVITÀ
TERAPEUTICA**

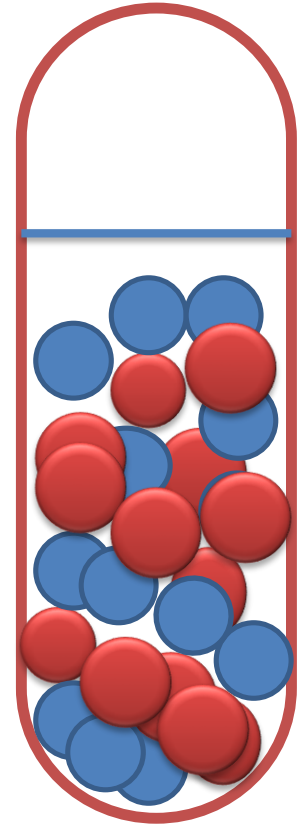
IMMEDIATA

RITARDATA



ECCIPIENTI:

- **DIETILFTALATO**
- **MAGNESIO STEARATO**
- **PVP**
- **POLIMERI DEGLI ESTERI
DELL'ACIDO ACRILICO E
METACRILICO**
- **TALCO**

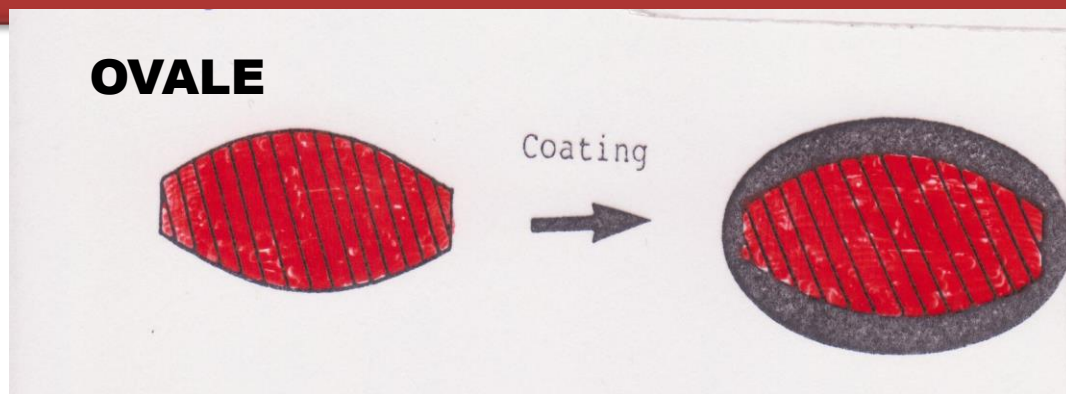


RIVESTIMENTO AD UMIDO

A. CONFETTATURA (RIVESTIMENTO ZUCCHERINO)

- **RIVESTIMENTO COSTITUITO DA SACCAROSIO**
- **IL PESO DELLA COMPRESSA PUO' RADDOPPIARE**
- **IL PRODOTTO FINITO HA ASPETTO LEVIGATO (CONFETTO FARMACEUTICO)**

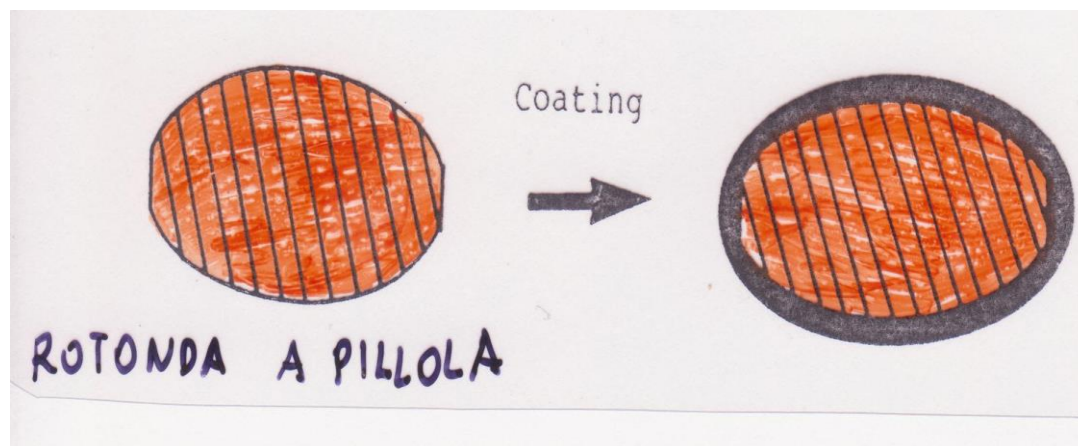
CARATTERISTICHE DEL NUCLEO:



A. DUREZZA (70-90N) E RESISTENZA ALL'ABRASIONE (<0.5%)

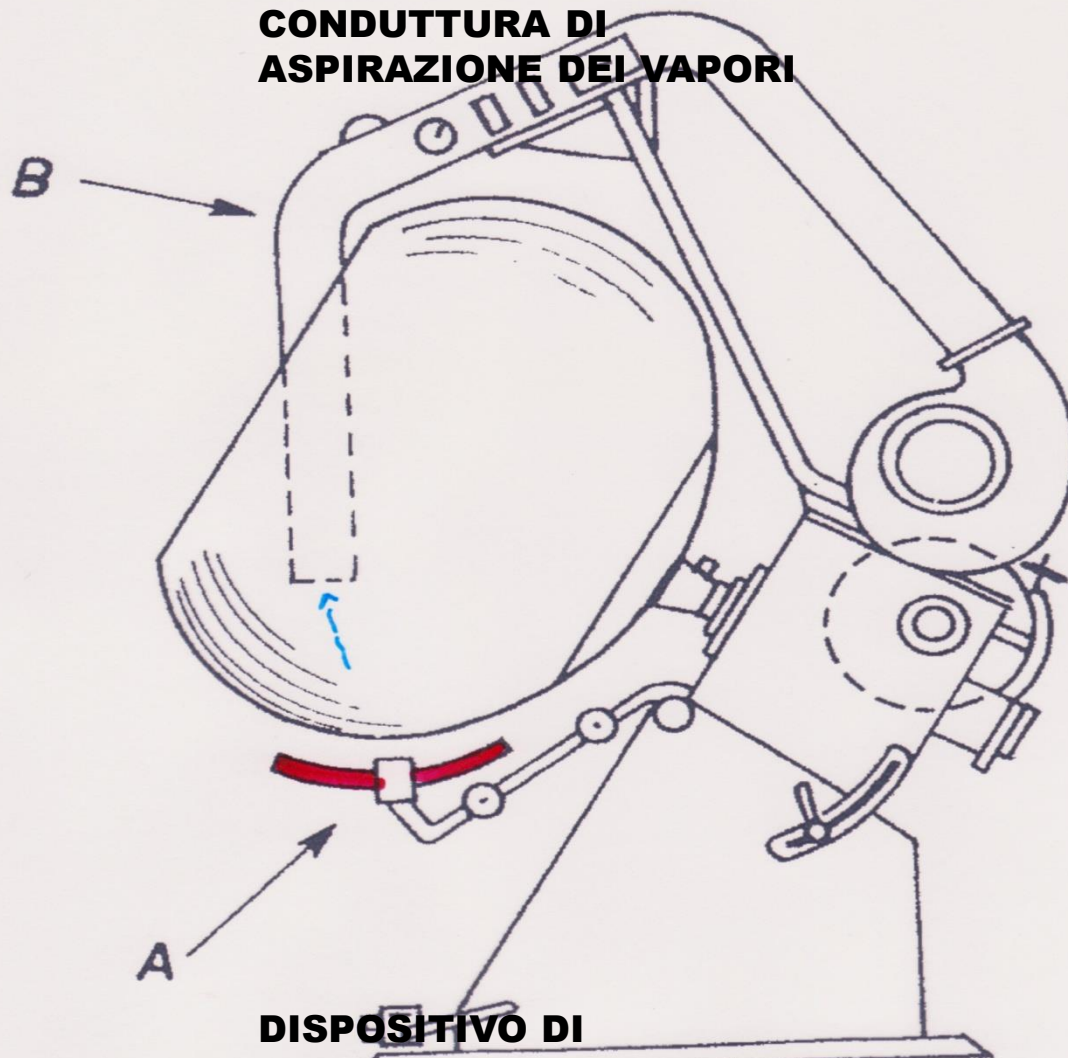
B. SUPERFICIE CONVESSA CON RAGGIO DI CURVATURA ABBASTANZA ACCENTUATO

C. SUPERFICIE BAGNABILE



BASSINA PER CONFETTATURA

**CONDUTTURA DI
ASPIRAZIONE DEI VAPORI**



**DISPOSITIVO DI
RISCALDAMENTO**



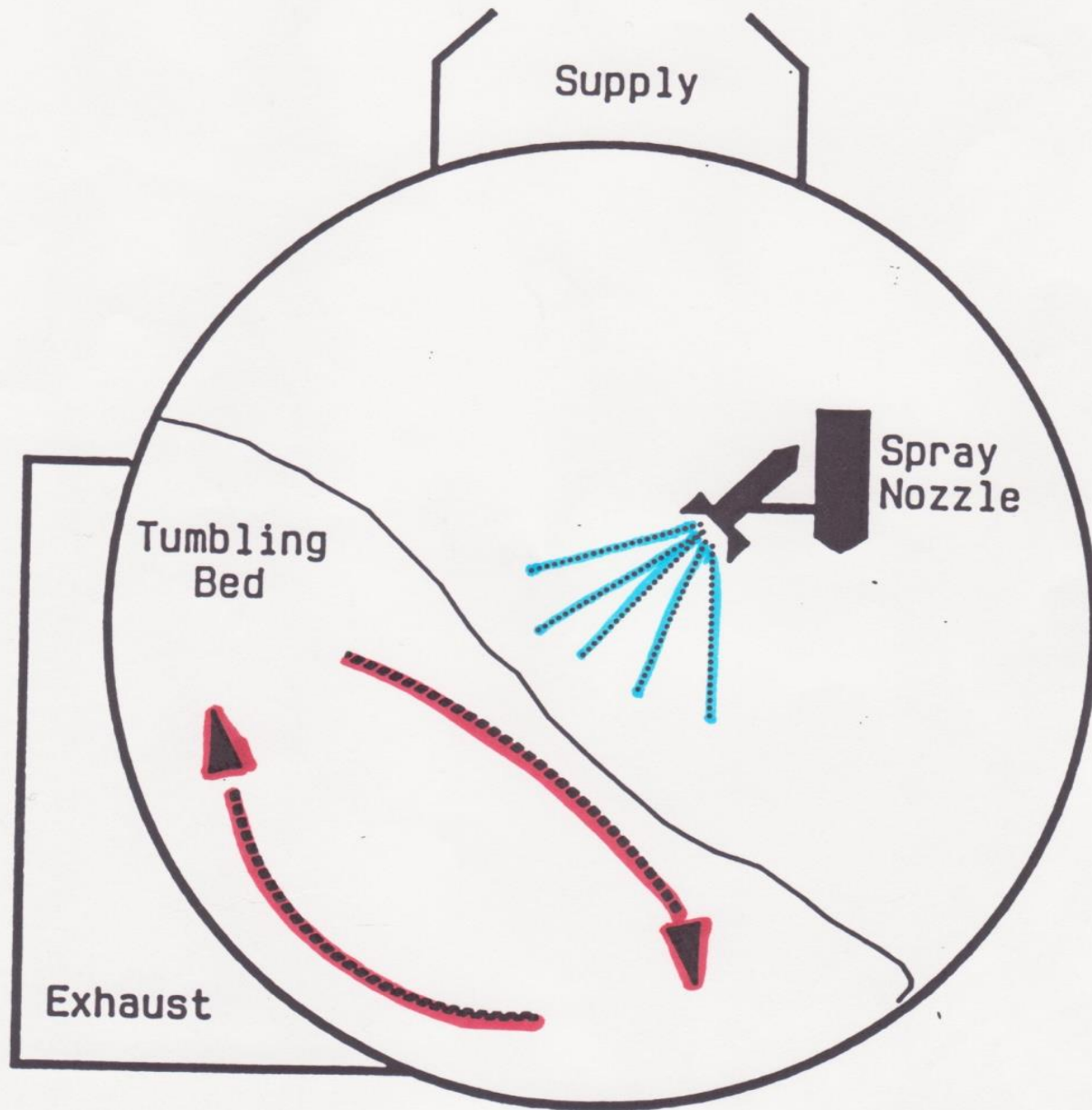
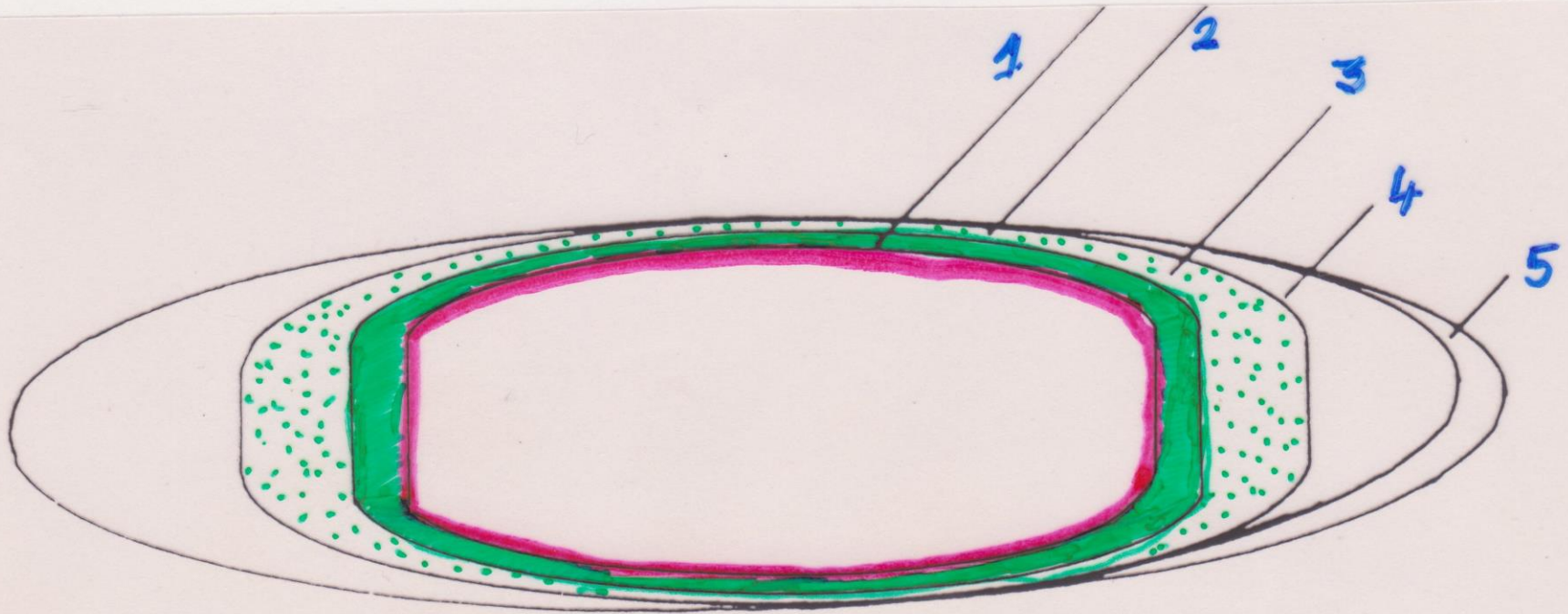


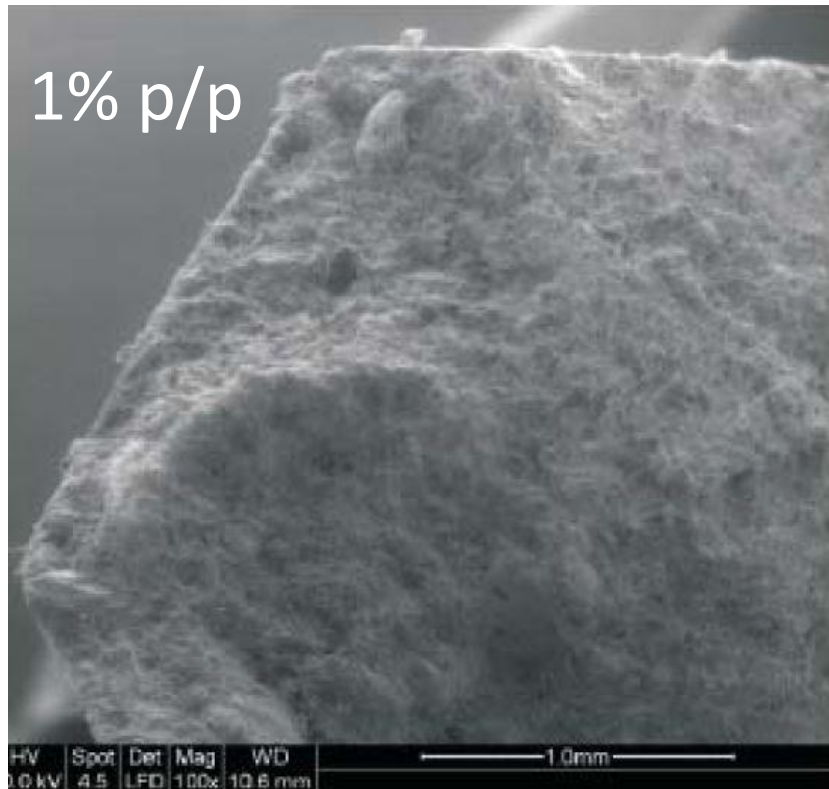
Fig. 5 Perforated pan.

FASI:



- 1. COPERTURA DI ISOLAMENTO**
- 2. INGROSSAMENTO**
- 3. LISCIATURA**
- 4. COLORAZIONE**
- 5. LUCIDATURA**

1. COPERTURA DI ISOLAMENTO



**BAGNATURA CON
SOLUZIONI ALCOLICHE AL
10-30% DI POLIMERI
NATURALI O SINTETICI
PER PROTEGGERE LA
COMPRESSA DALLA
PENETRAZIONE DI
UMIDITÀ.**

**DATO CHE I POLIMERI UTILIZZATI SONO INSOLUBILI IN ACQUA
BISOGNA CONTROLLARE CHE NON VENGANO MODIFICATE LE
SEGUENTI CARATTERISTICHE (OTTIMIZZARE LA
FORMULAZIONE):**

- **INFLUENZA SUL TEMPO DI DISGREGAZIONE**
- **VELOCITÀ DI DISSOLUZIONE DEL P.A.**

ESEMPI FORMULATIVI:

ESEMPIO:

ALCOOL ETILICO
GOMMA LACCA 0,5 p/p

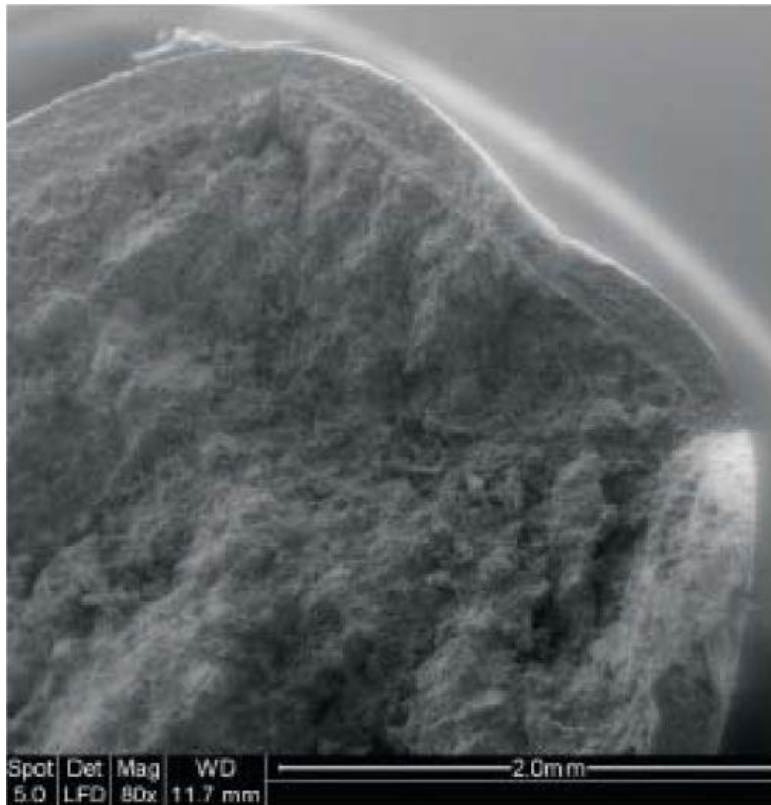
Esempio:

- **METACRILATI**
- **DERIVATI DELLA
CELLULOSA-HPMC**

ESEMPIO:

CELLULOSA
ACETOFTALATO
ACIDO OLEICO
GLICOLE
PROPILENICO
PEG 4000
CLORURO DI
METILENE
ETANOLO

2. INGROSSAMENTO (SOTTOCOPERTURA/SOTTORIVESTIMENTO)



➤ **INIZIO DEL PROCESSO DI RIVESTIMENTO ZUCCHERINO : incremento dello spessore fino al raggiungimento del peso desiderato (incremento del 50-100%)**

➤ **SERVE DA BASE PER LE SUCCESSIVE OPERAZIONI (LISCIATURA – COLORAZIONE)**

➤ **VIENE REALIZZATO MEDIANTE ATOMIZZAZIONE DI UNA SOSPENSIONE O DI UNA SOLUZIONE LEGANTE A PIU POLVERI**

ESEMPI FORMULATIVI:

SOLUZIONI LEGANTI

GELATINA – 6 % p/p

GOMMA ARABICA (ACACIA POLV-8)

SACCAROSIO – 45

ACQUA – 41

POLVERI ASSORBENTI

CALCIO CARBONATO – 40

TITANIO BIOSSIDO – 5

TALCO – 25

SACCAROSIO (POLVERIZZATO) – 28

GOMMA ARABICA (ACACIA POLV- 2)

AMIDO

SOSPENSIONE PER SOTTORIVESTIMENTO

SACCAROSIO- 40 % p/p

CALCIO CARBONATO - 20

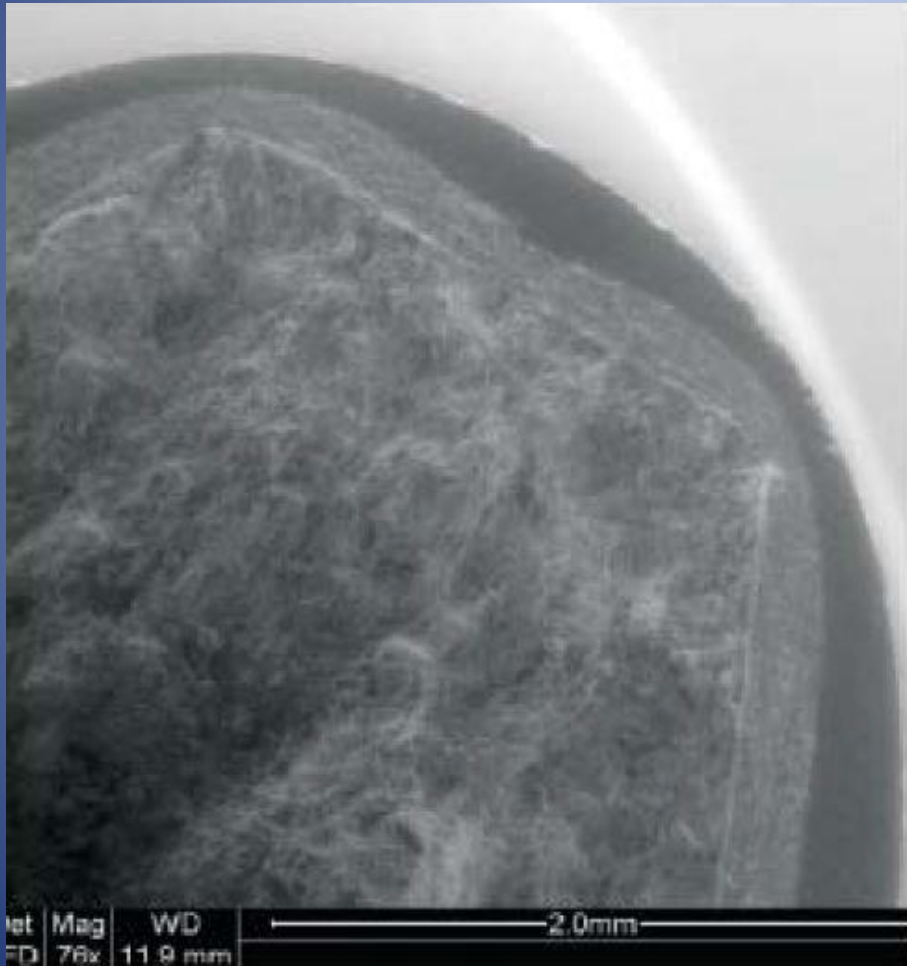
TALCO -12

GOMMA ARABICA (ACACIA POLV -2)

TITANIO BIOSSIDO -1

ACQUA -25

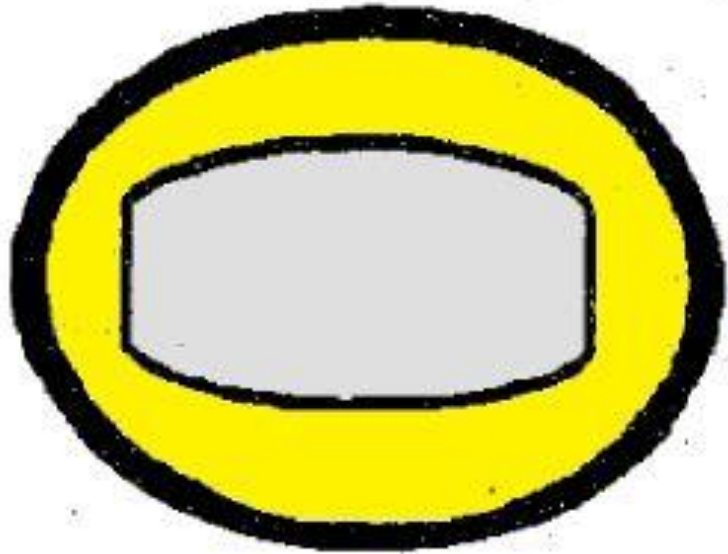
3. LISCIATURA



❖ EFFETTUATA
CON SOLO
SCIROPPO DI
ZUCCHERO CON
IL 60 – 70% DI
SACCAROSIO

❖ SERVE PER
OTTENERE
SUPERFICI PRIVE
DI RUGOSITÀ
(LEVIGARE)

4. COLORAZIONE



❑ SI UTILIZZANO COLORANTI SOLUBILI IN SOLUZIONE DI SCIROPPO SEMPLICE

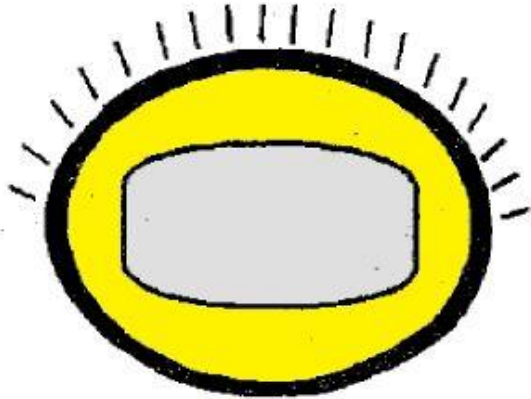
❑ TEMPO DELLA FASE MOLTO LUNGO **25 h** (30-60 APPLICAZIONI DI SCIROPPO COLORATO)

❑ I COLORANTI IDROSOLUBILI (FOTOSENSIBILI) POSSONO SCOLORIRE CON L'INVECCHIAMENTO (migrazione verso la superficie in fase di essiccamento)

❑ COLORANTI INSOLUBILI IN ACQUA (PIGMENTI-
minori problemi di migrazione)

5. LUCIDATURA

(conferire la lucentezza tipica dei confetti)

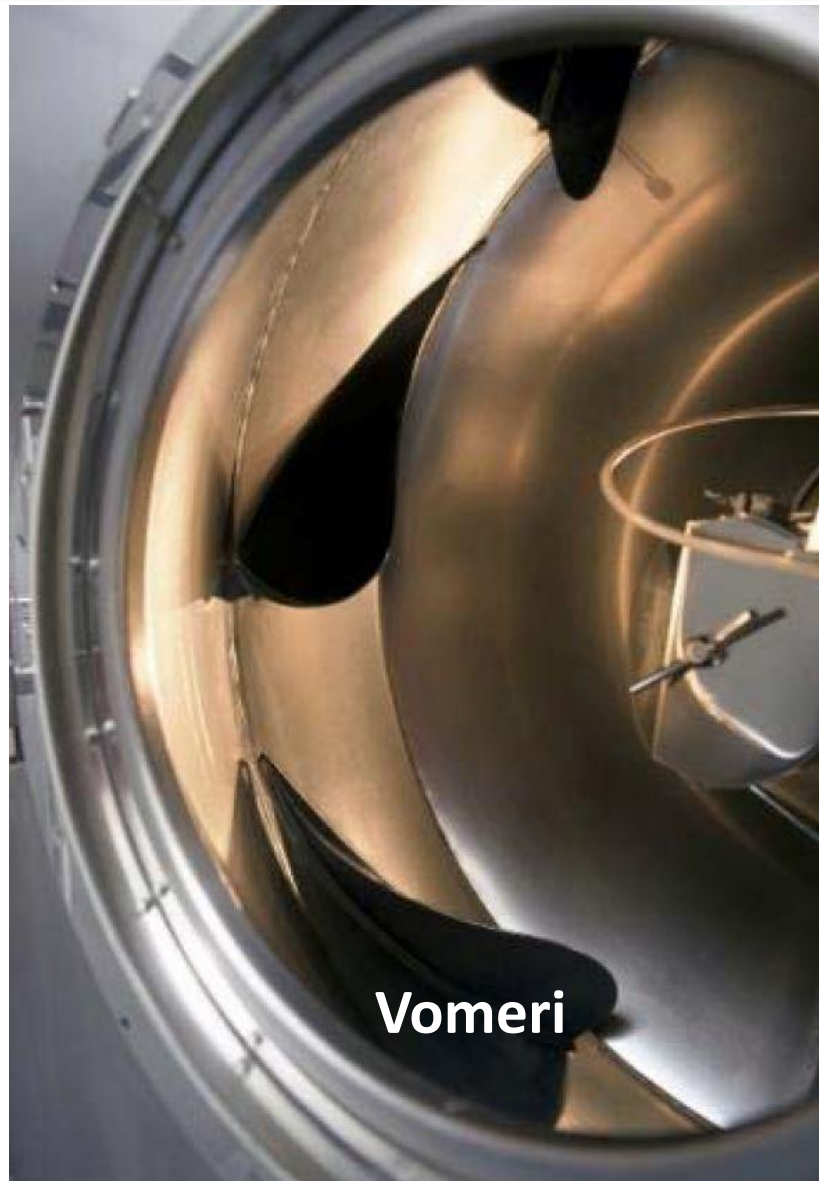


**CONSISTE NEL DISTRIBUIRE
SUL CONFETTO FINITO UN
LEGGERRISSIMO STRATO DI
UNA SOSTANZA
AUTOLUCIDANTE**

Metodi utilizzati:

- Nebulizzazione di soluzioni/sospensioni organiche (cloruro di metilene, acetone, cloroformio) o acquose di cere (carnauba o di api);
- Uso di bassine con le pareti interne ricoperte con strati di cera;
- Aggiunta di cere o PEG in polvere; **1g x Kg di nuclei**
- Nebulizzazione di olio minerale; **100g x litro di solvente volatile**
- Filmatura con soluzioni organiche contenenti gomma lacca con o senza cere.

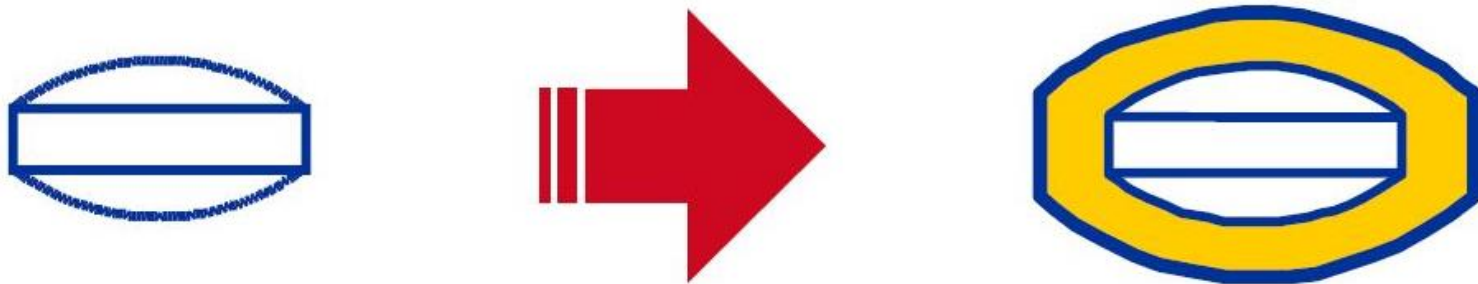
BASSINA (PANNELLO FORATO) per confettatura moderna



Temperatura aria in entrata: 55-65 °C
Temperatura aria in uscita: 34-38 °C

Processo discontinuo:

- **Strato di isolamento (HPMC in soluzione alcolica)**
- **Nebulizzazione di una sospensione formata da: saccarosio, talco, gomma arabica, titanio biossido e calcio carbonato**
- **Aumento di peso 10/15% all'ora**
- **Durata processo: 5-8 ore**



CONFETTI

- AMIDO DI MAIS
- CERA BIANCA *
- CARNAUBA *
- GELATINA
- GOMMA ARABICA
- GOMMA LACCA
- LATTOSIO
- Mg STEARATO
- PARAFFINA SOLIDA *
- SACCAROSIO
- SILICE COLLOIDALE IDRATA
- TALCO

BUSCOPAN COMPOSITUM confetti

- Gelatina
- Amido di mais
- Amido solubile
- Lattosio
- Mg stearato
- Acido cloridrico
- PVP
- Saccarosio
- Talco
- Gomma arabica
- E171 - Biossido di titanio
- Cera carnauba
- Cera bianca



C-tard

20 capsule



- Saccarosio
- Gomma lacca
- Amido
- Cellulosa acetoftalato
- Acido tartarico
- Acido stearico
- Gelatina
- Biossido di titanio
- Ossido di ferro giallo
- Eritrosina
- Giallo chinolina

METODI:

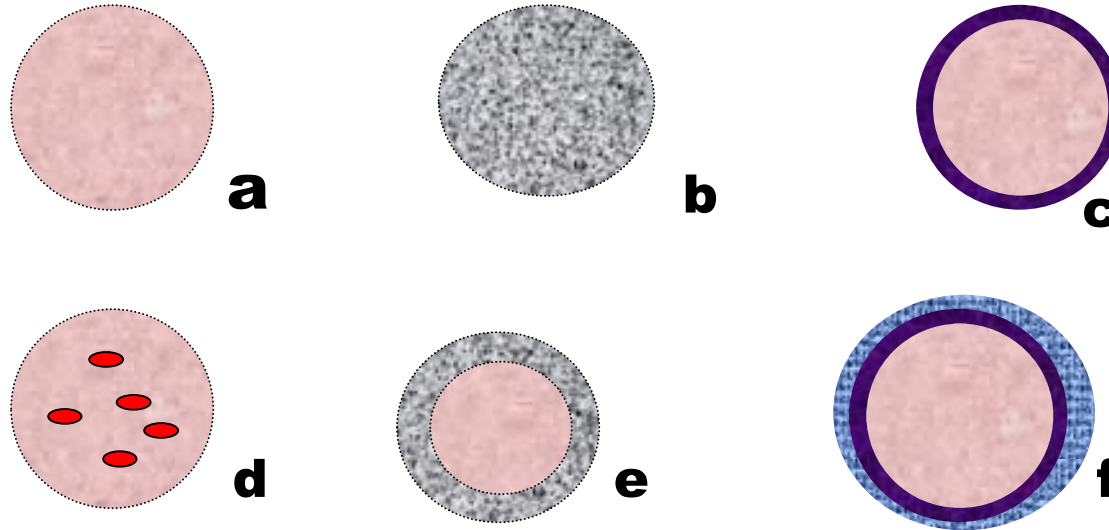
➤ **RIVESTIMENTO AD UMIDO:**

- **CONFETTATURA**
- **FILMATURA**
- **MICROINCAPSULAZIONE**

➤ **RIVESTIMENTO A SECCO (COMPRESSIONE)**

C) MICROINCAPSULAZIONE

Rivestimento continuo di singole particelle =>
microcapsule e microsfe



Struttura delle microparticelle ($1 \text{ um} < \emptyset < 1 \text{ mm}$)

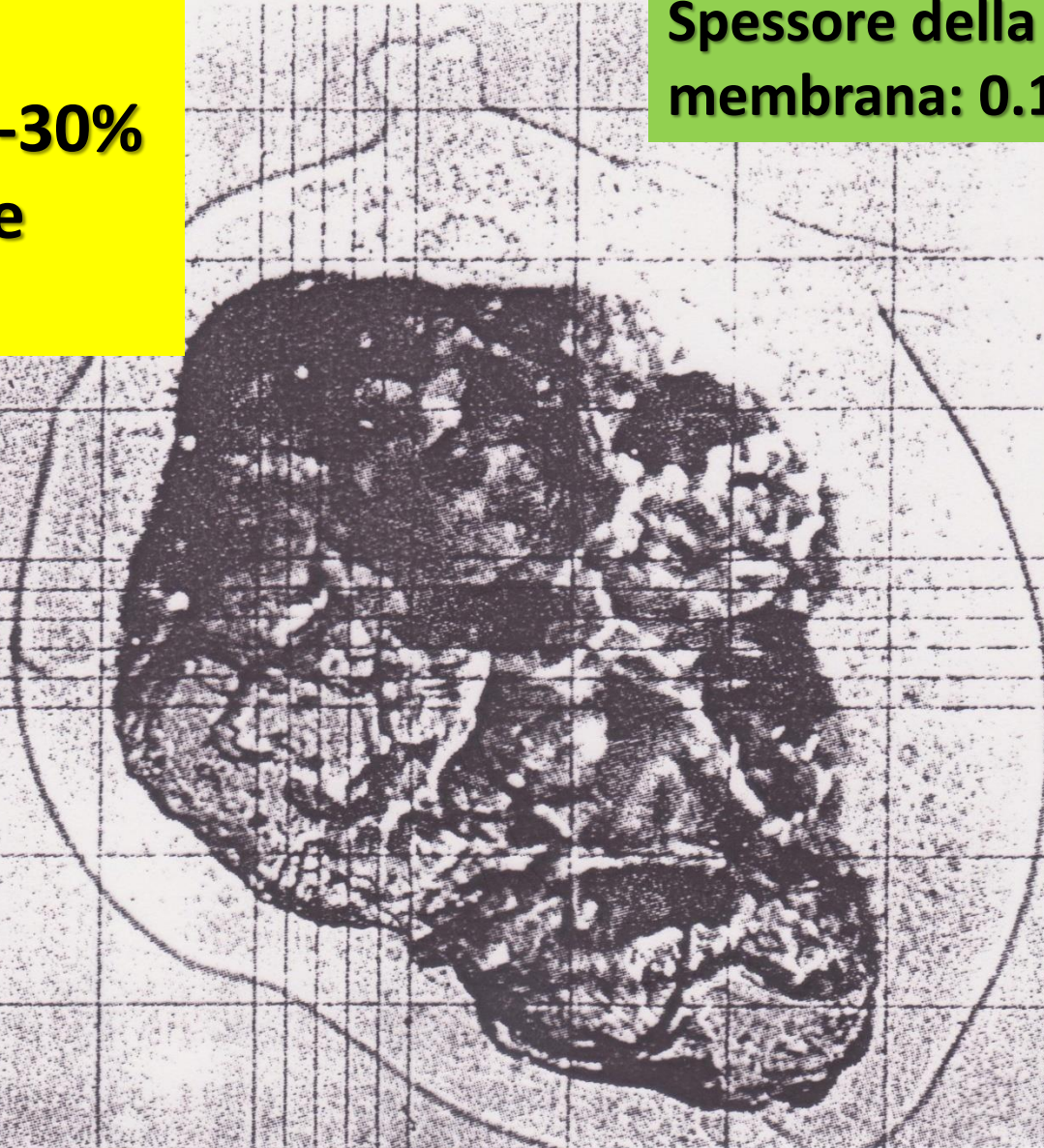
- a) **Microsfera omogenea o tipo gel**
- b) **Microcapsula monolitica o tipo matrice**
- c) **Microcapsula mononucleata**
- d) **Microcapsula polinucleata**
- e) **Microcapsula tipo *double core***
- f) **Microcapsula a doppia parete**

FIG. 4

- Microcapsule di sostanza solida con membrana di etilcellulosa

**Peso della
membrana: 3 -30%
del peso totale**

**Spessore della
membrana: 0.1 -200 μm**



CAMPI DI APPLICAZIONE DELLE MICROPARTICELLE

FARMACEUTICA

- **Rilascio modificato di farmaci per via orale, buccale, nasale, parenterale**
- **Protezione principi attivi:**
 - Ossidazione**
 - Volatilità**
 - incompatibilità,**
 - qualità organolettiche**
 - irritazione gastrica)**
 - **Terapia genica**
 - **Chemioembolizzazione**
- **Incapsulazione di cellule (pancreas artificiale)**

COSMETICA

Inglobamento di essenze, vitamine, filtri solari, NMF, carte profumate ecc.

INDUSTRIA ALIMENTARE

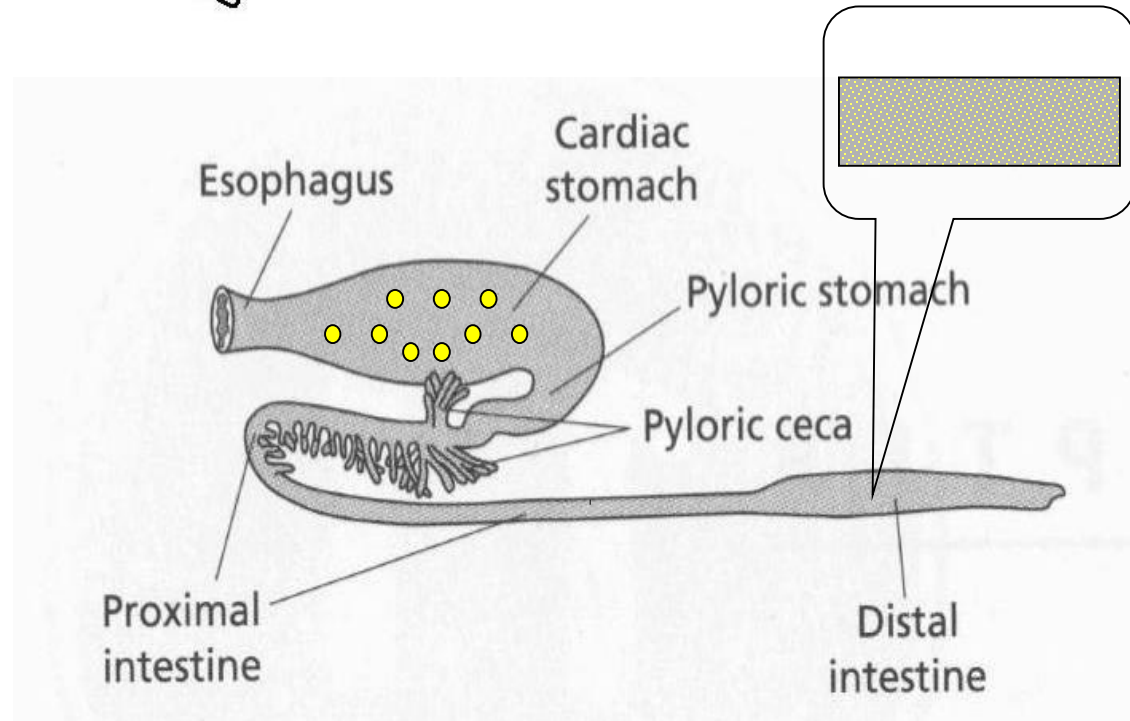
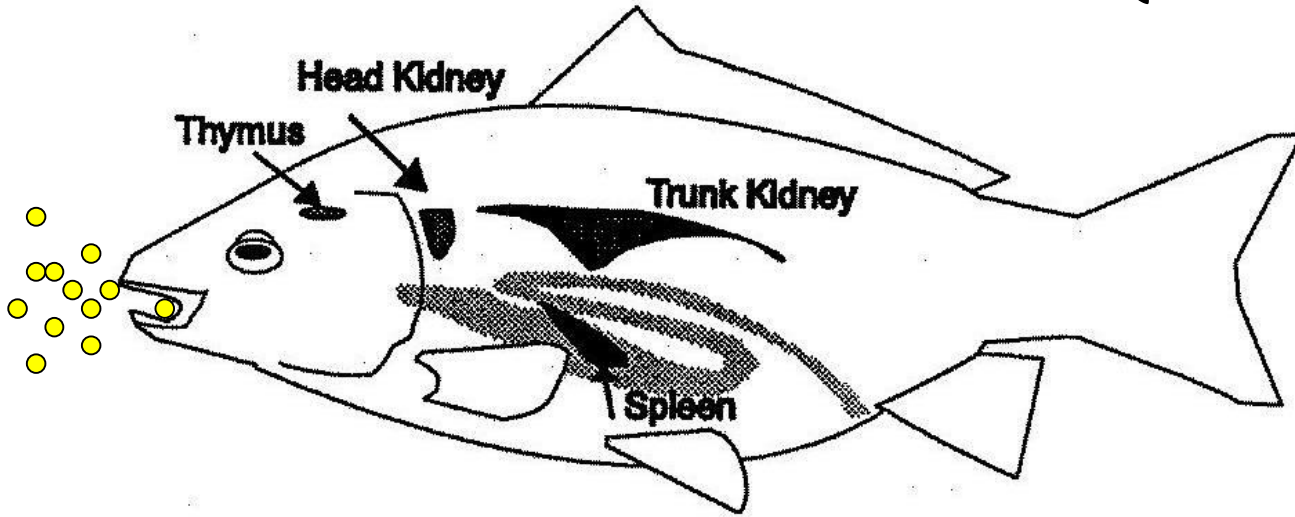
Incapsulazione di aromi

AGRICOLTURA

Rilascio prolungato di pesticidi e diserbanti

ZOOTECNIA

ACQUACOLTURA



CARATTERISTICHE DEI MATERIALI PER LA MICROINCAPSULAZIONE:

➤ **INERZIA CHIMICA**

➤ **ASSENZA DI TOSSICITÀ**

➤ **BIOCOMPATIBILITÀ**

➤ **POSSIBILITÀ DI ESSERE STERILIZZATI**

➤ **BIODEGRADABILITÀ**

SOSTANZE UTILIZZATE NELLA PREPARAZIONE DI MICROPARTICELLE

PROTEINE:

Albumina

Gelatina

Collagene

Caseina

POLIESTERI:

Ac. Polilattico (PLA)

Ac. Poliglicolico (PGA)

**Ac. Polilattico co-glicolico
(PLGA)**

POLISACCARIDI:

Amidi

Cellulosa e derivati

Alginati.

Pectine.

Carragenani.

Chitosani .(deg. – colon-batteri)

POLIVINILICI

Vinil alcool
Vinil acetato

POLIACRILATI

Acrilati
Metacrilati
co-polimeri

VARIE

Gliceridi
Cere
Esteri solidi

GELATINA

MISCELA DI PROTEINE PURIFICATE OTTENUTE PER:

- a) IDROLISI ACIDA – GELATINA DI TIPO A (pI 6.6 – 9.2)
- b) IDROLISI BASICA – GELATINA DI TIPO B (pI 4.7 – 5.2)

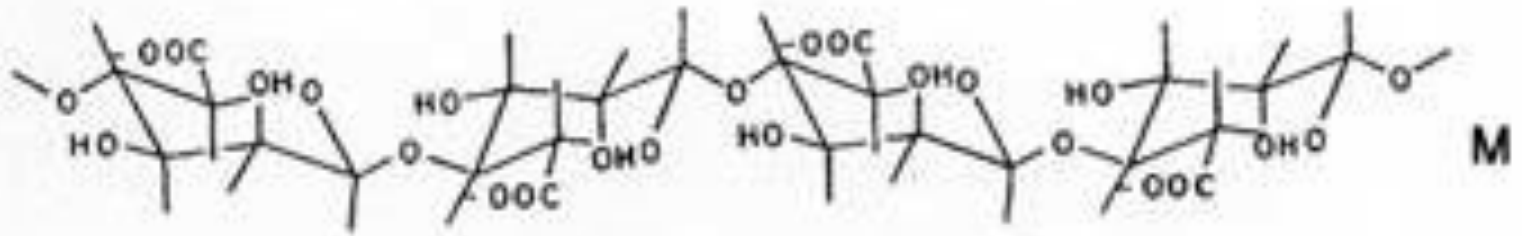
CARATTERISTICHE:

- SOLUBILE IN ACQUA CALDA, IN GLICEROLO
- IN ACQUA FREDDA RIGONFIA , ASSORBE UN QUANTITATIVO D'ACQUA PARI A **5 – 10 VOLTE** IL SUO PESO
- PER RISCALD. LA SOSTANZA FORMA UNA SOLUZIONE COLLOIDALE , CHE PER RAFFREDDAMENTO FORMA UN GEL TERMOREVERSIBILE.

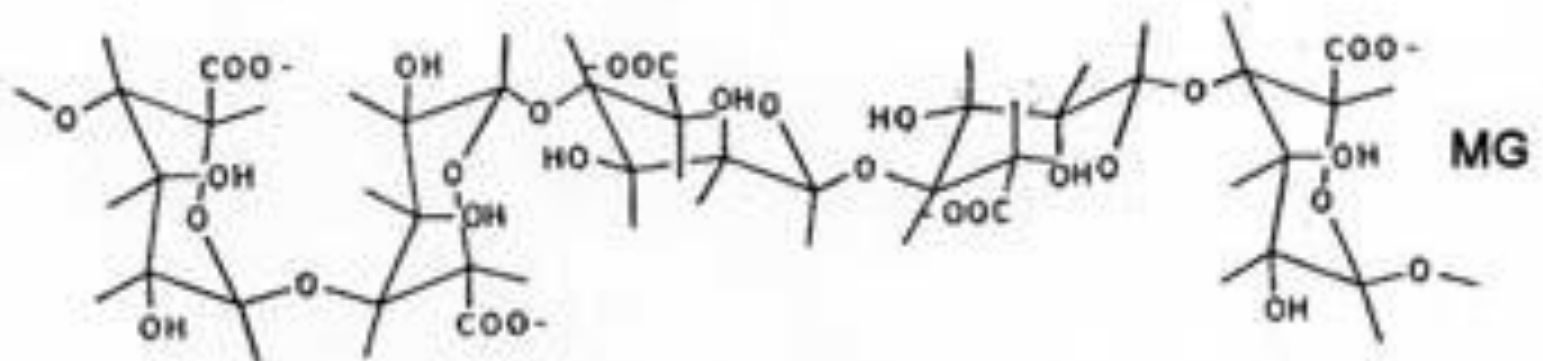
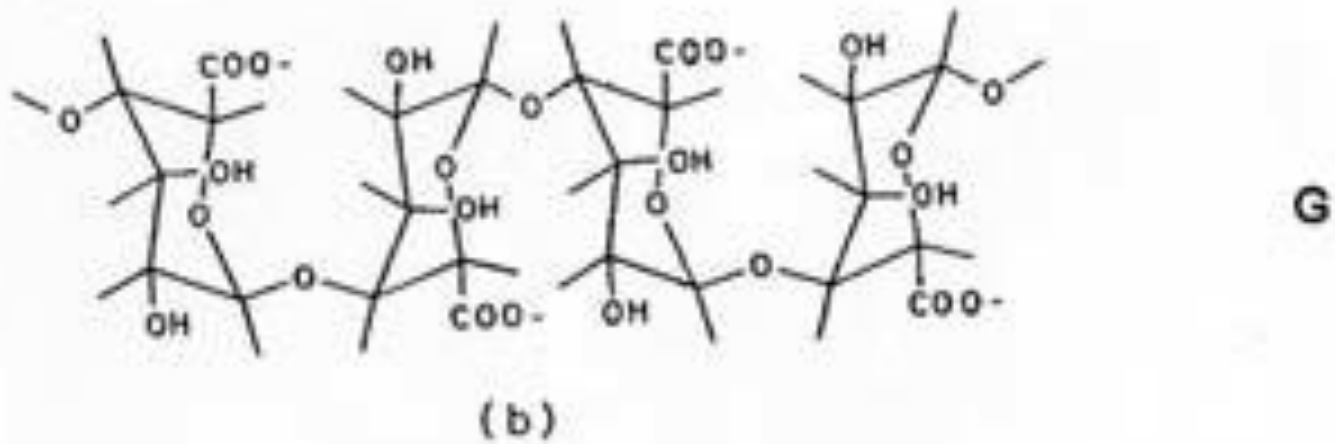
IMPIEGHI:

PREPARAZIONE DI MICROPARTICELLE A RILASCIO CONTROLLATO

ALGINATI



AC. MANNURONICO – M
AC. GULURONICO – G



CARATTERISTICHE:

- ❑ SOLUBILE A pH ALCALINO, FORMANDO SOLUZIONI CON ELEVATA VISCOSITÀ**
- ❑ INSOLUBILE IN ACQUA, MA IN GRADO DI RIGONFIARE (ASSORBE **ACQUA 200 – 300 VOLTE** IL SUO PESO)**
- ❑ FORMA GEL ANCHE PER AGGIUNTA DI IONI BIVALENTI (Ca^{+2})**
- ❑ INSOLUBILE NEI SOLVENTI ORGANICI**

IMPIEGHI:

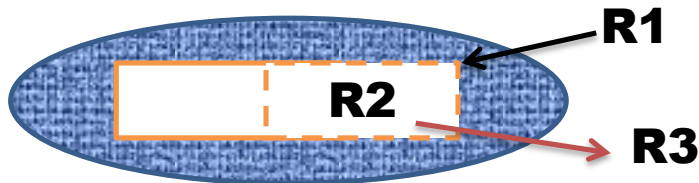
- ❑ PREPARAZIONE DI SISTEMI A RILASCIO CONTROLLATO**
- ❑ PROPRIETÀ MUCOADESIOVE**

MECCANISMO DI RILASCIO:

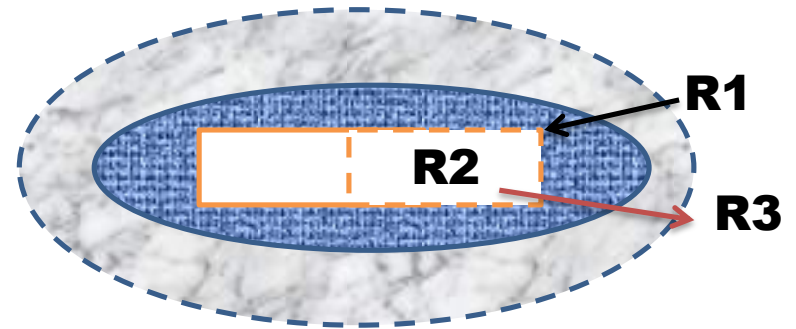
- ❑ DIGESTIONE ENZIMATICA – LA MEMBRANA VIENE DEGRADATA DAGLI ENZIMI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE (EROSIONE)**
- ❑ DISSOLUZIONE DELLA MEMBRANA – IL FARMACO È RICOPERTO CON MEMBRANE SOLUBILI IN ACQUA O NEI SUCCHI GASTRICI O INTESTINALI.**
- ❑ DIFFUSIONE DEL FARMACO ATTRAVERSO LA MEMBRANA.**

DIFFUSIONE DEL FARMACO ATTRAVERSO LA MEMBRANA.

DIFFUSIONE SEMPLICE



DIFFUSIONE CON RIGONFIAMENTO



R1 = VELOCITÀ DI PERMEAZIONE DEL SOLVENTE
R2 = VELOCITÀ DI DISSOLUZIONE DEL FARMACO
R3 = VELOCITÀ DI PERMEAZIONE DELLA SOLUZIONE

VELOCITÀ DI RILASCIO RISULTANTE, $R_r = (R1 + R2 + R3)$

PRINCIPALI METODI DI PREPARAZIONE DELLE MICROPARTICELLE

PROCESSI CHIMICI:

- ❑ COACERVAZIONE DI FASE**
- ❑ POLIMERIZZAZIONE INTERFACCIALE
RETICOLAZIONE IN SOSPENSIONE**
- ❑ GELIFICAZIONE TERMICA**
- ❑ EVAPORAZIONE DEL SOLVENTE**

PROCESSI MECCANICI:

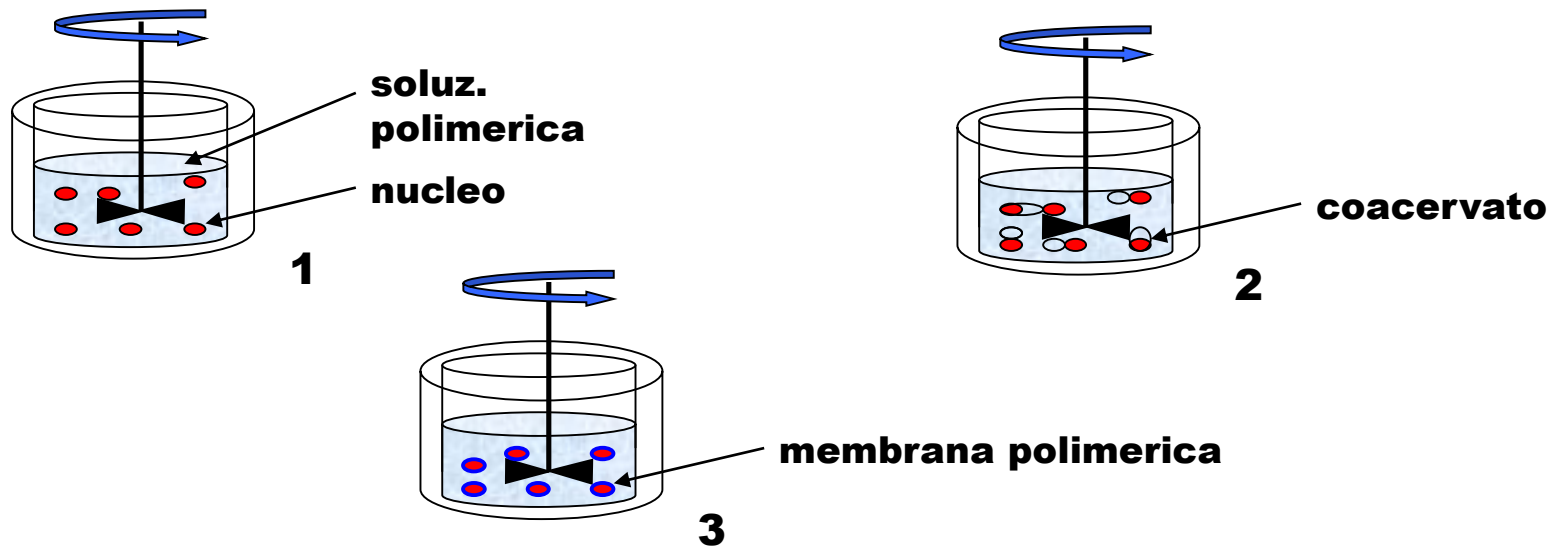
❑ **ESSICCAMENTO A
SPRUZZO (spray drying)**

❑ **RAFFREDDAMENTO A
SPRUZZO (spray
congealing)**

❑ **LETTO FLUIDO**

❑ **COMACINAZIONE**

MICROINCAPSULAZIONE TRAMITE COACERVAZIONE



1) sistema tri-fase

2) coacervazione

a) cambiamento temperatura

b) addizione sale

c) +NON-solvente

d) +polimero non compatibile col materiale di ricopertura

e) interazioni polimero-polimero (pH)

3) solidificazione per raffreddamento o formazione di legami crociati e/o desolvatazione

ESEMPIO DI COACERVAZIONE ACQUOSA SEMPLICE

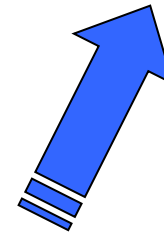
H₂O

10 % di gelatina
a 50 ° C



desolvatazione

gelatina



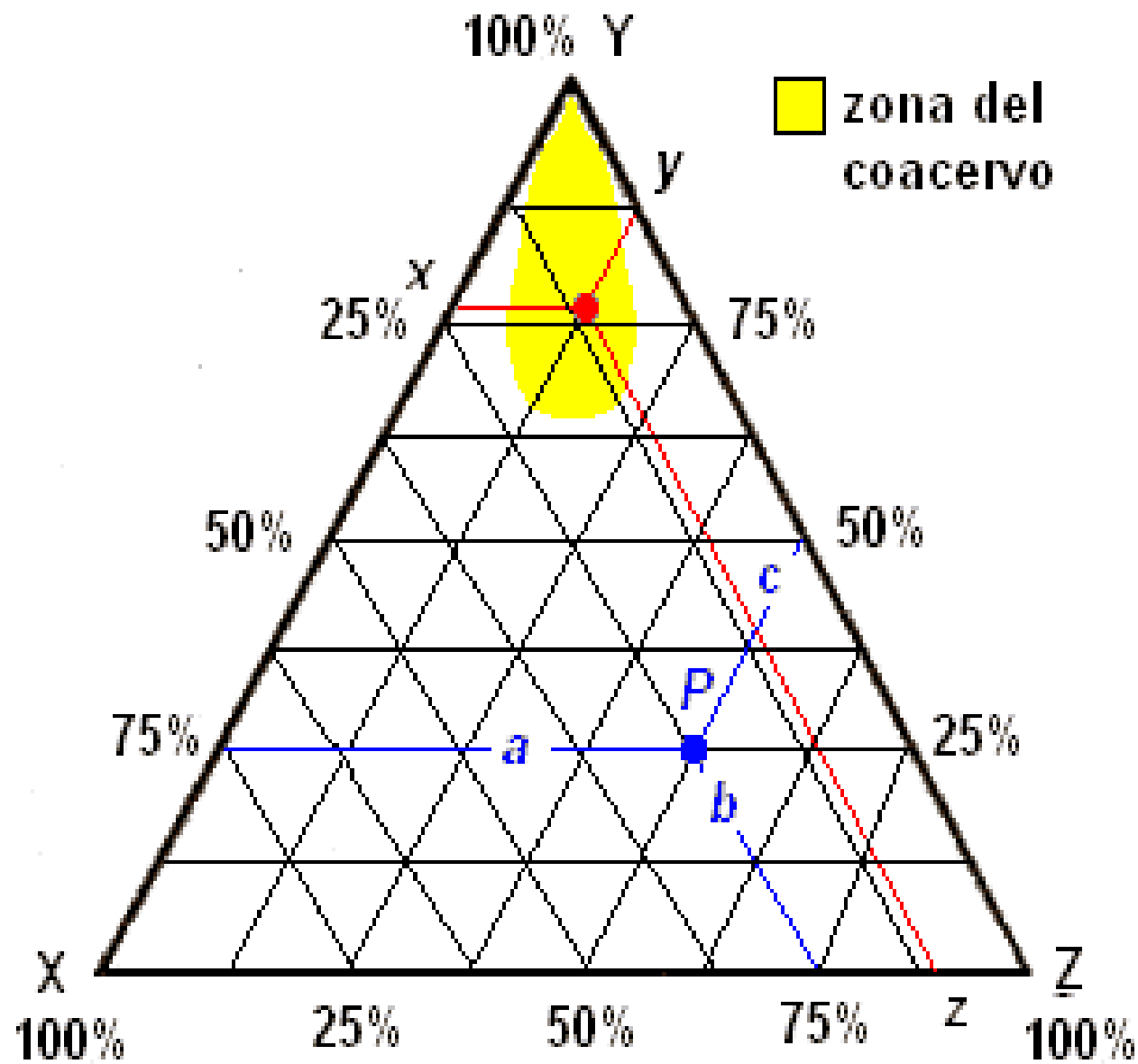
Indurimento; 19 ° C

EtOH

Na₂SO₄

20 %

FORMULAZIONE OTTIMALE



ESEMPIO DI COACERVAZIONE ACQUOSA COMPLESSA

Due polimeri:

gelatina (polimero cationico): **2%**

gomma arabica (polimero anionico): **2%**

40 °C

acido alginico
carbrossimetilcellulosa

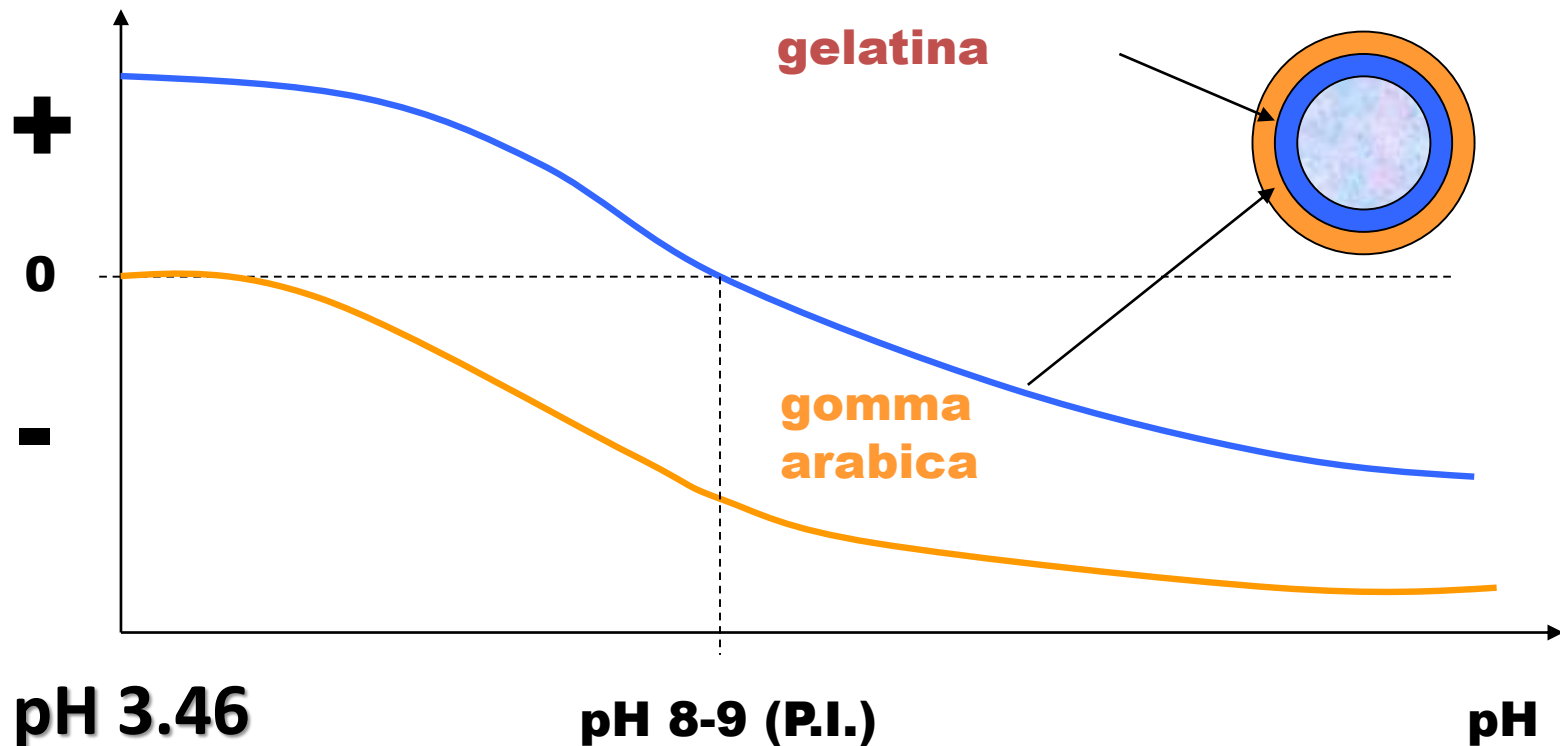
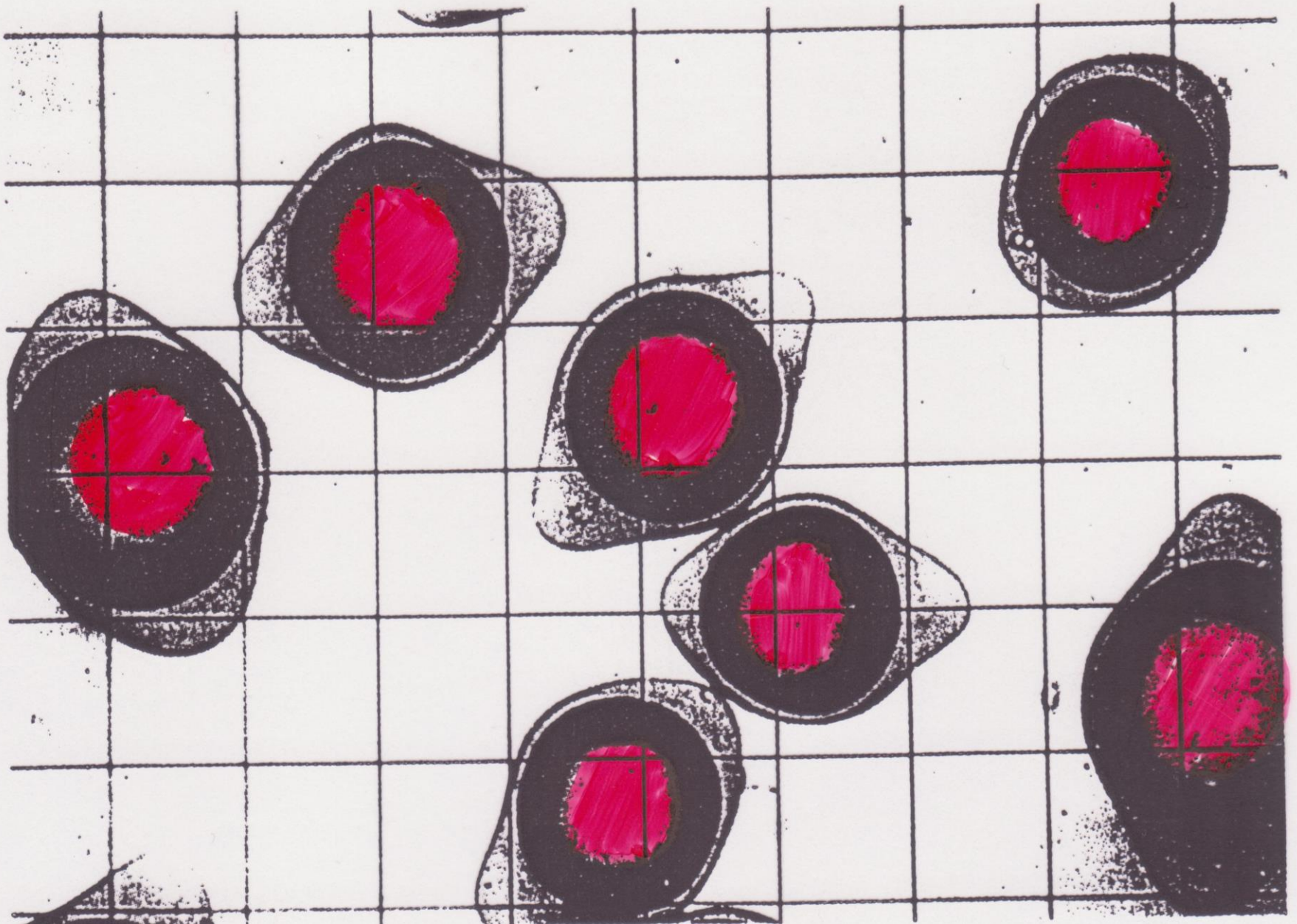


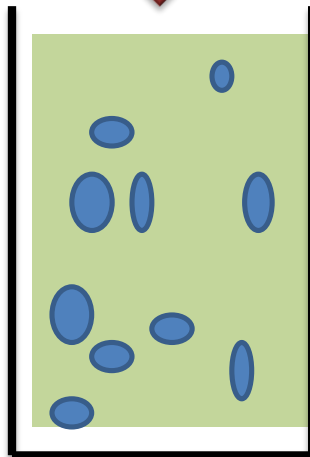
FIG. 1 - Microcapsule di sostanza liquida con membrana di gelatina-gomma arabica



CEMIRIT®

P.A. ACIDO ACETIL SALICILICO MICROINCAPSULATO CON ETILCELLULOSA

**POLIBUTADIENE (POLIMERO
INCOMPATIBILE)**



TOLUENE + ETILCELLULOSA 2%

POLIMERIZZAZIONE INTERFACCIALE:

- PER CONDENSAZIONE
- PER ADDIZIONE



a



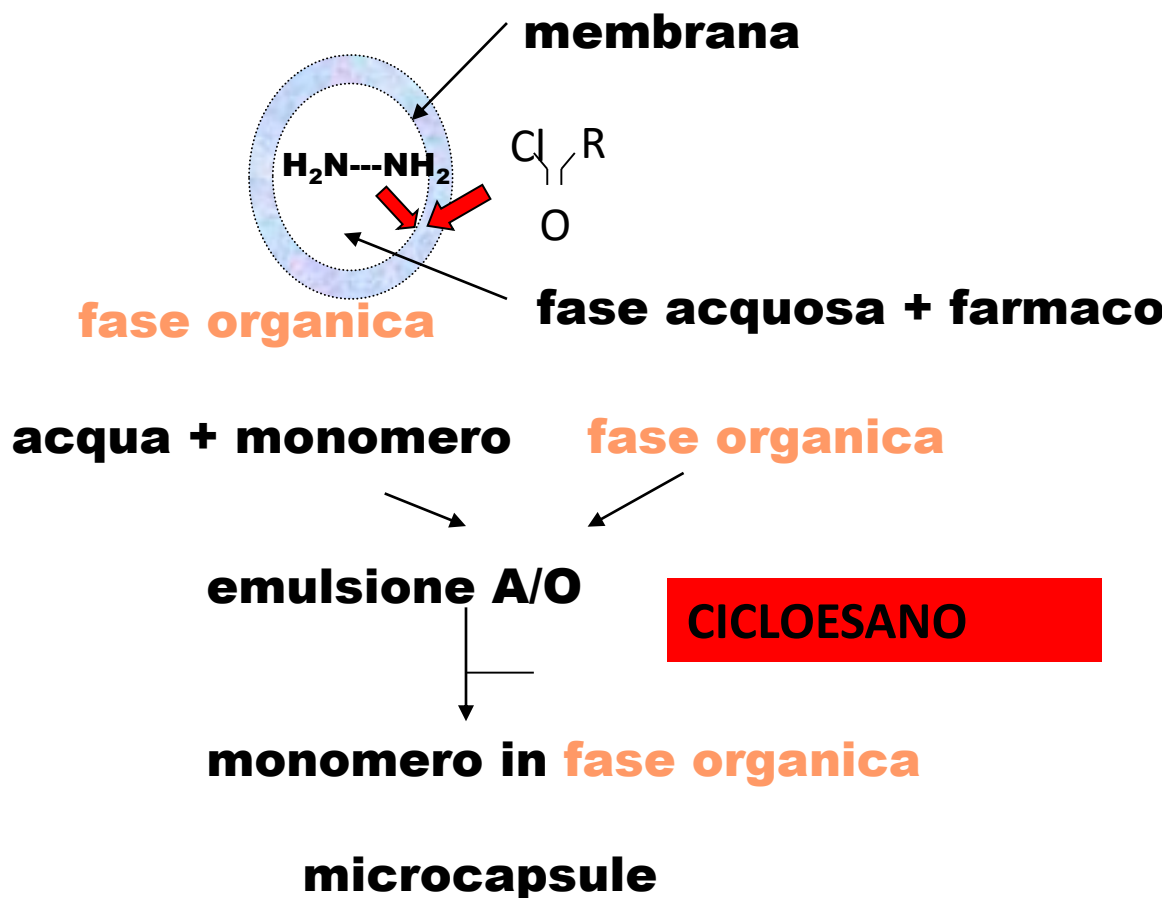
b

Tipi di particelle ottenibili con polimerizzazione interfacciale

a) nucleo acquoso e membrana permeabile (farmaci)

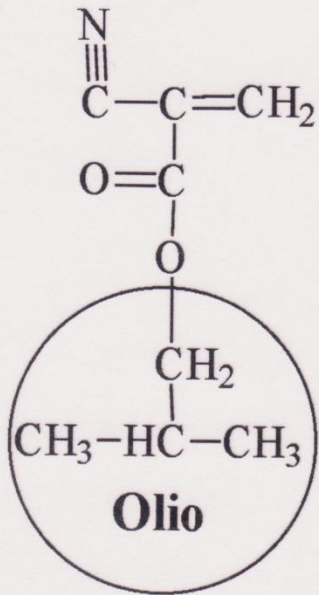
b) nucleo liquido e membrana rigida non permeabile (oli essenziali, erbicidi farmaci - erosione)

esametildiammina

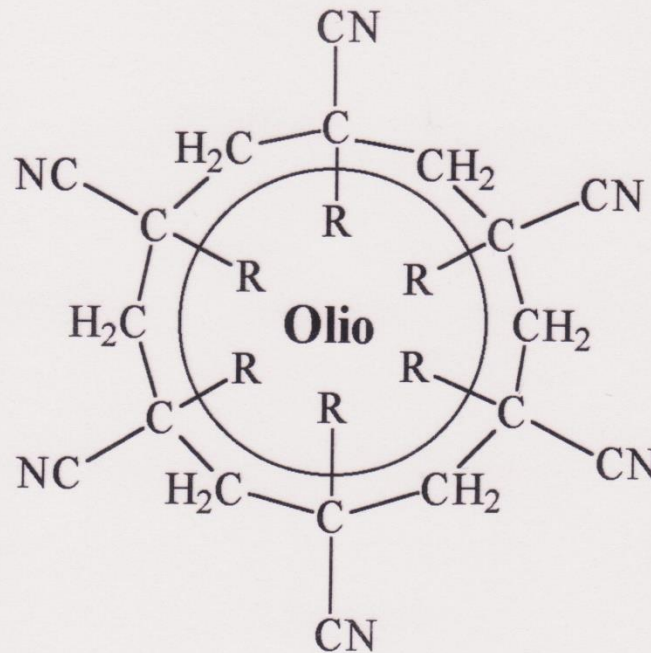


POLIMERIZZAZIONE PER ADDIZIONE (SOLO UN MONOMERO)

- Enzimi
- Antitumorali



Acqua



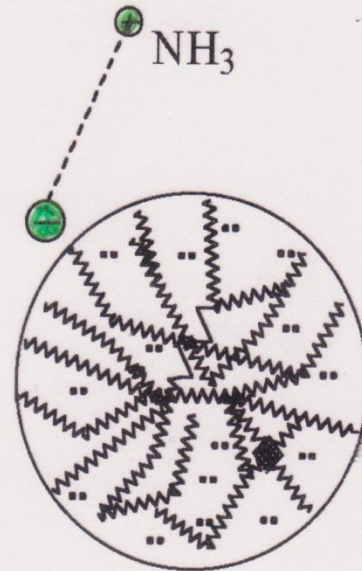
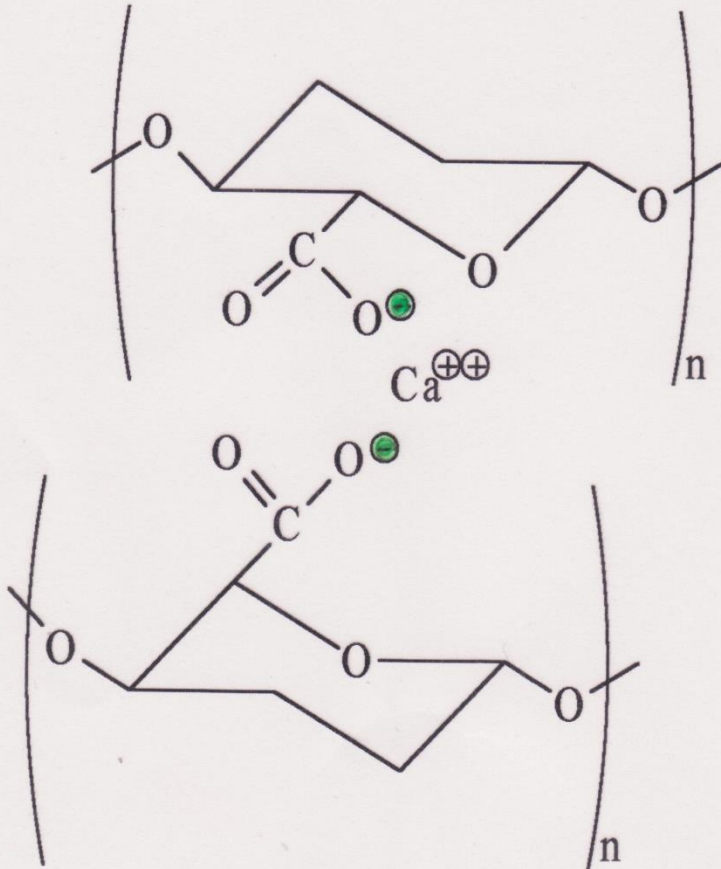
Acqua

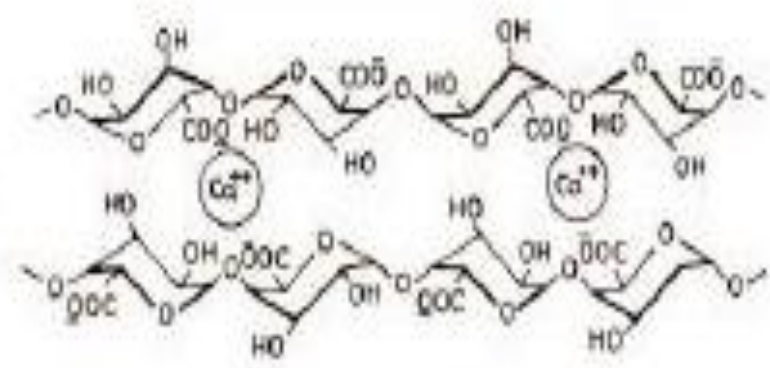
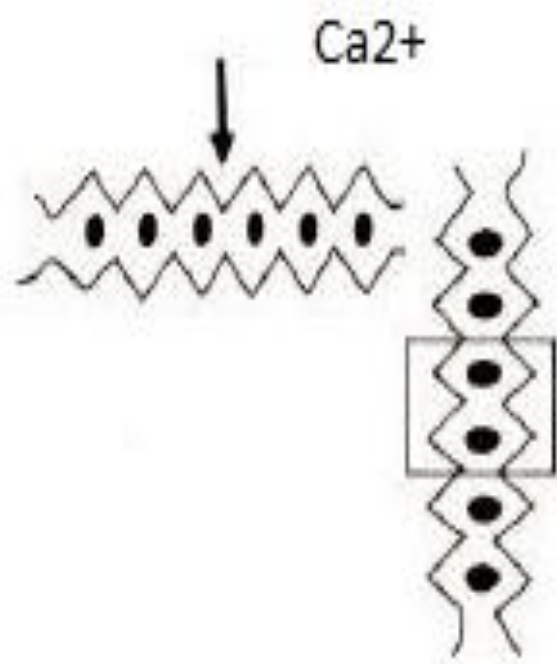
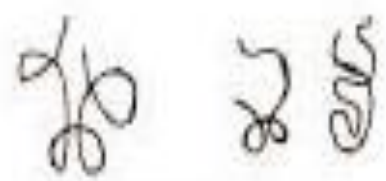


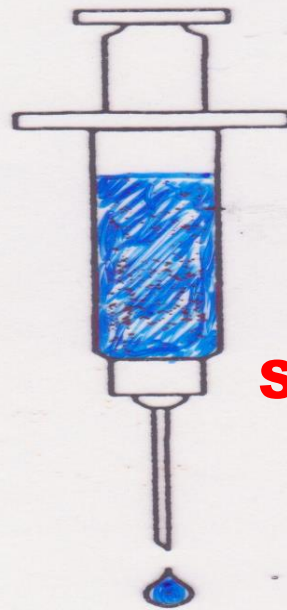
COMPLESSAZIONE INTERFACCIALE

A/O

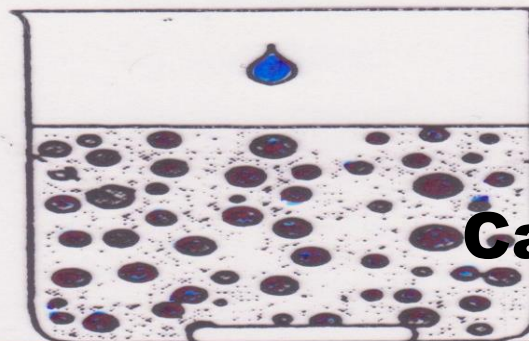
Mediante ioni bivalenti che formano legami crociati con i polimeri (gelificazione)



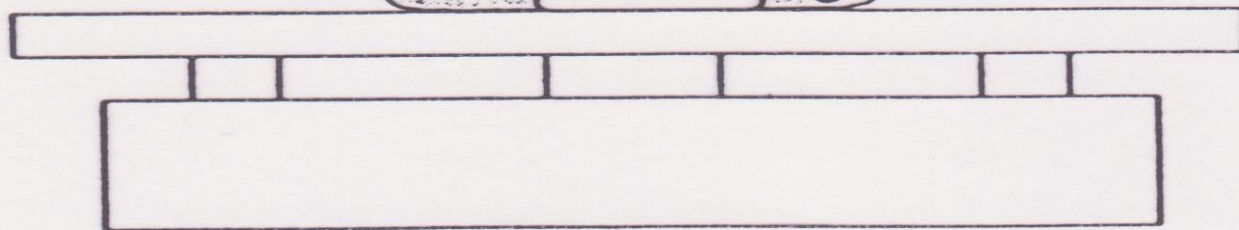




SOLUZIONE DI ALGINATO



CaCl₂



Preparazione microsfeere (MS) per denaturazione con calore o agenti chimici

OLIO VEGETALE (OLIO DI GIRASOLE)

soluz. acquosa di
**Proteine (albumina) +
farmaco**



EMULSIONE A/O

+ GLUTARALDEIDE + BUTADIENE

Δ 100-170 °C

MS

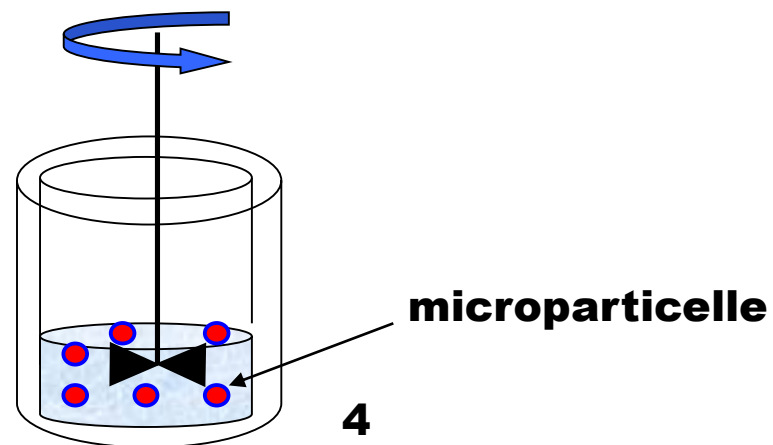
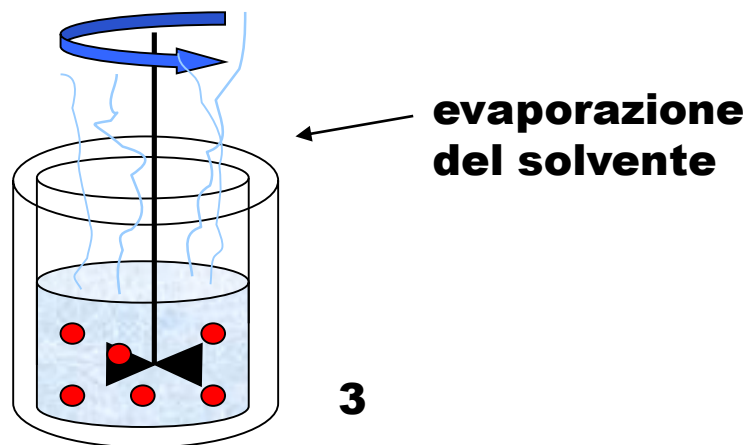
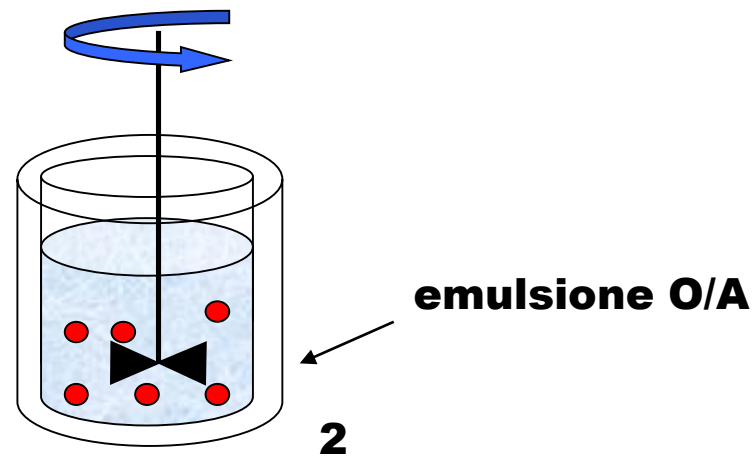
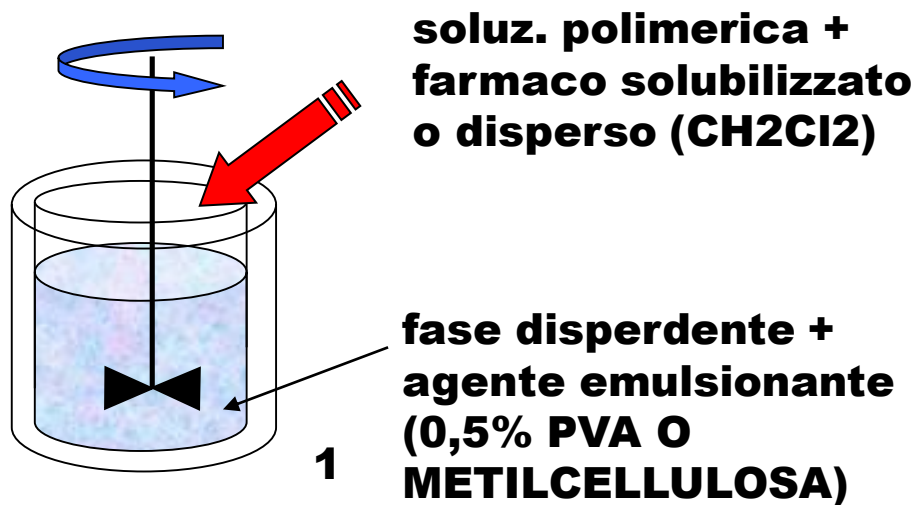
**STABILIZZATE
CHIMICAMENTE**

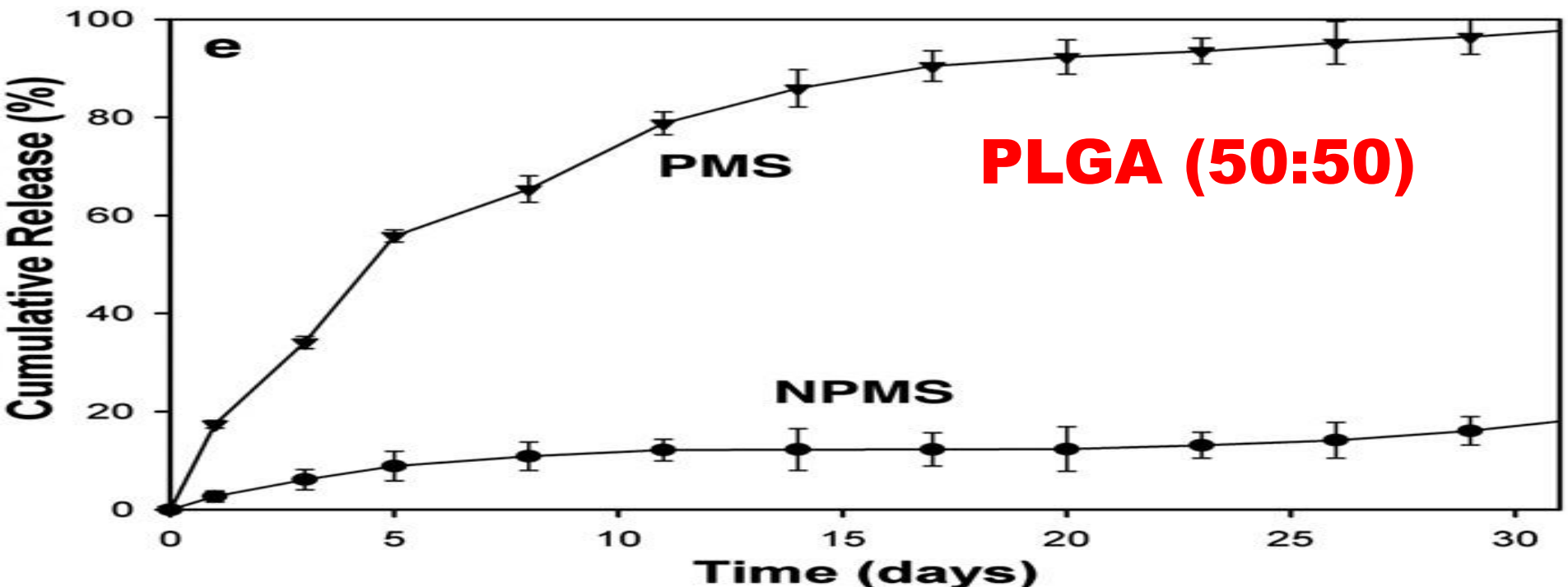
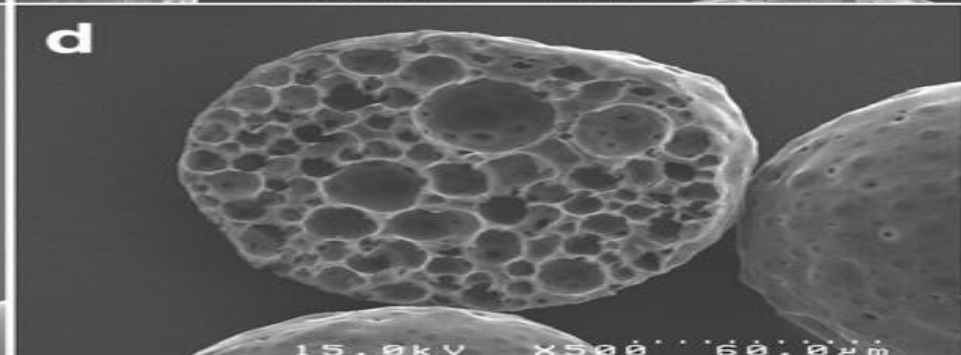
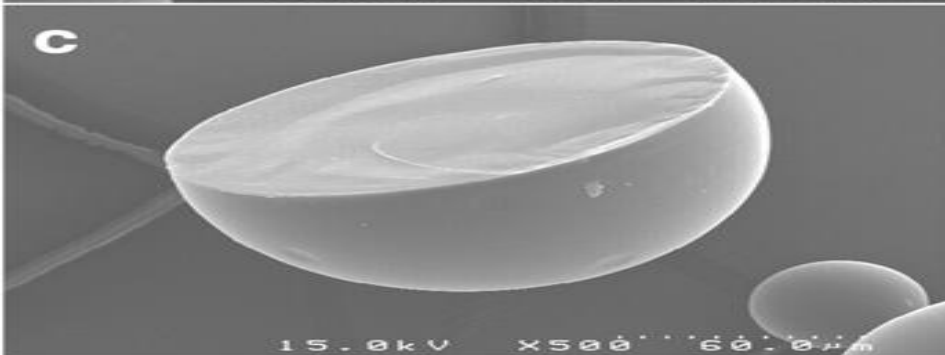
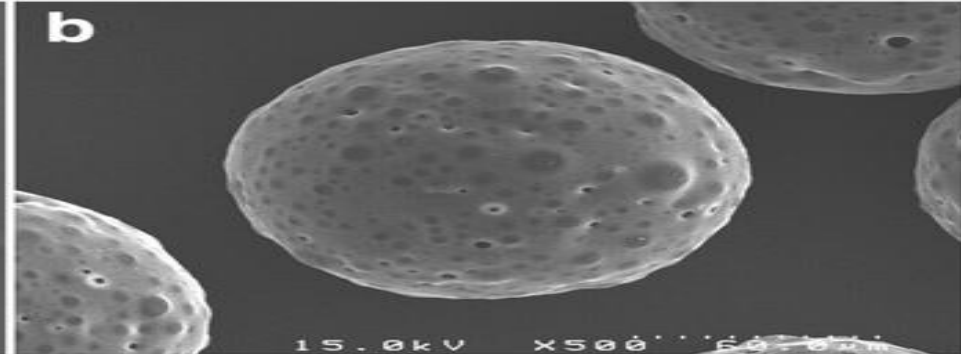
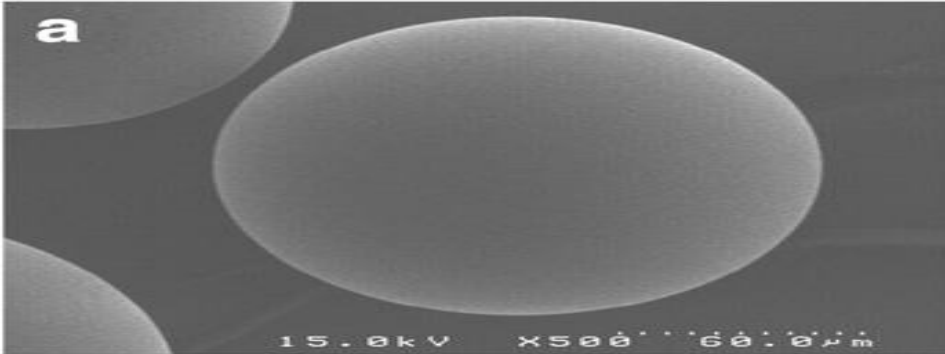
MS

**STABILIZZATE
TERMICAMENTE**

LAVAGGIO CON ETERE

MICROINCAPSULAZIONE / EVAPORAZIONE DEL SOLVENTE per farmaci lipofili





Zoladex[®]

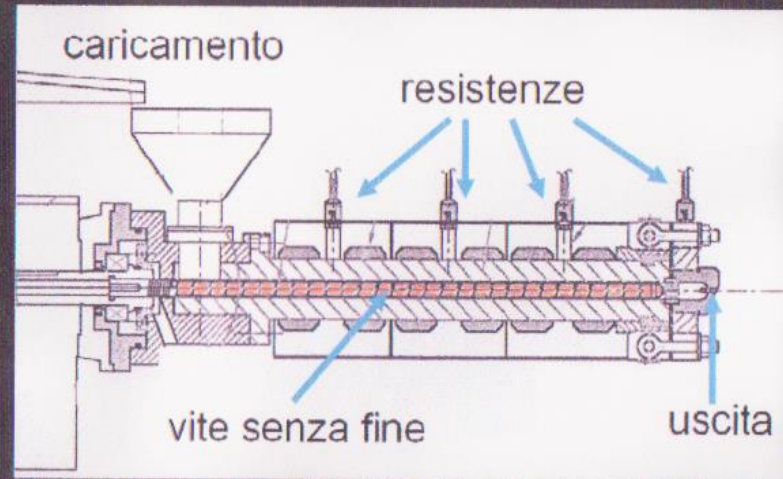
(goserelina acetato)

Goserelina acetato
in anidride acetica

PLGA
in acido acetico

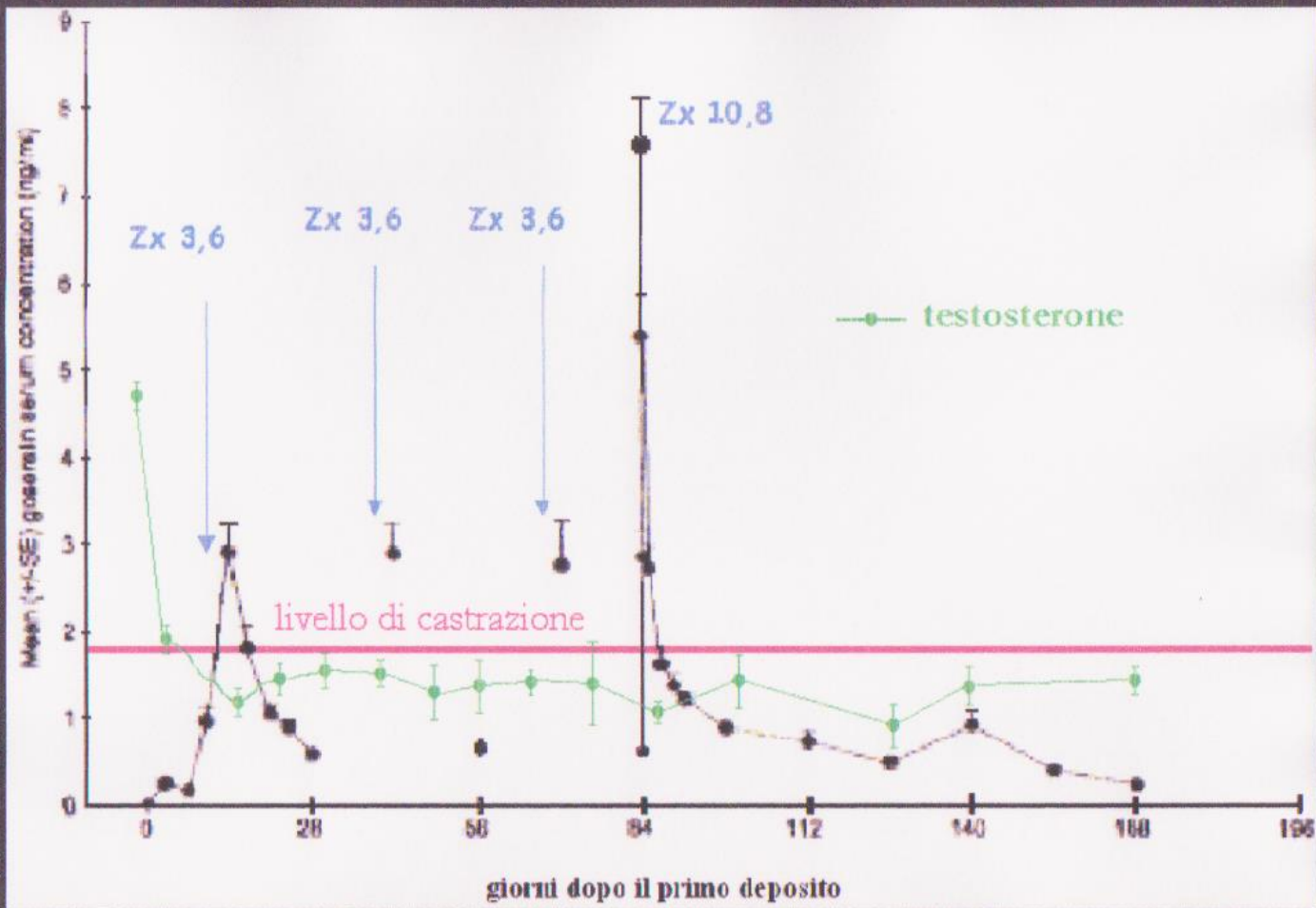
180-560€

Freeze drying



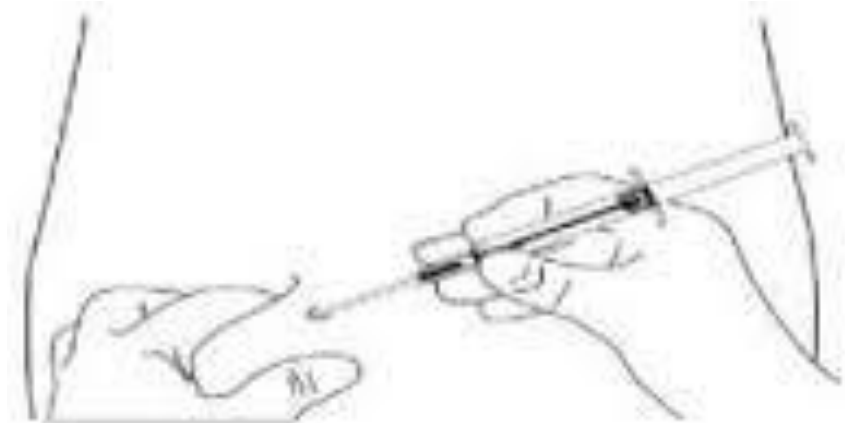
Zoladex®

PK di goserelina somministrata a dosi ripetute



LEPTOPROL

133-345€



Principio attivo: leuprorelina (come acetato), usata nel carcinoma della prostata ormone-dipendente in stadio avanzato.

Eccipienti: **Acido poli(lattico-co-glicolico) 1:1**

Impianto: Stick cilindrico biodegradabile di colore da bianco a giallognolo (lunghezza 10 mm) in una siringa pre-riempita.



44-171-498€

Principio attivo: triptorelina, decapeptide agonista del rilascio dell'ormone gonatotropo, usata in terapie tumorali

Eccipienti:

Polimero dl-lactide coglicolidico, mannitolo, carmellosa sodica, polisorbato 80

Uso intramuscolare



148€

Principio attivo: exenatide, usata nel trattamento del diabete tipo 2

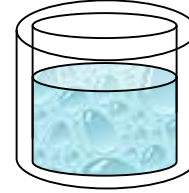
Eccipienti:

- **Polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) saccarosio**
- **Solvente: croscarmellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico diidrogeno monoidrato, fosfato disodico eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili**

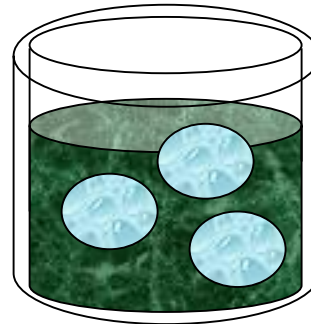
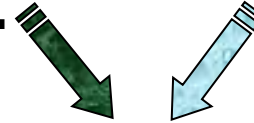
Uso: iniezione sottocutanea



**polimero in
solv. org.**



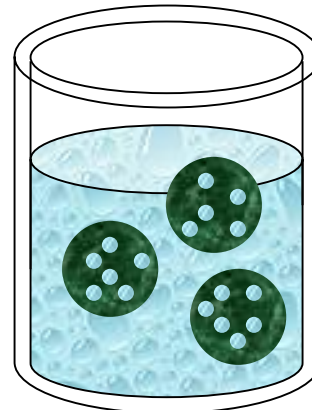
**farmaco
in H₂O**



emulsione A₁/O



**sol. acquosa +
stabilizzante**

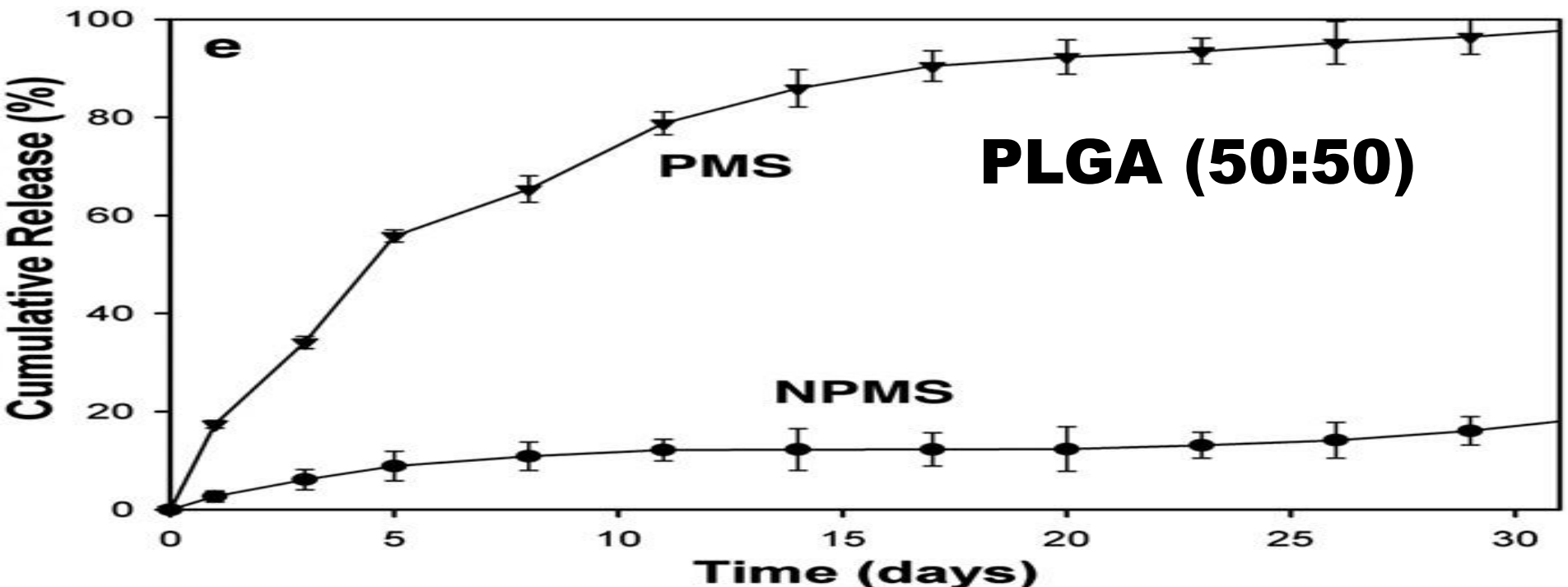
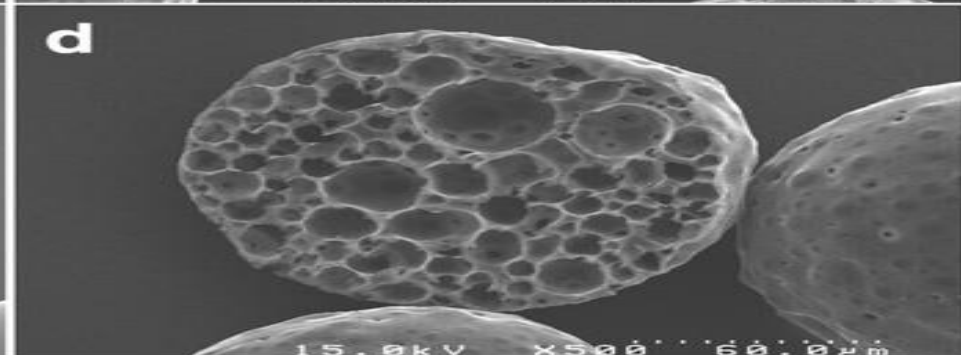
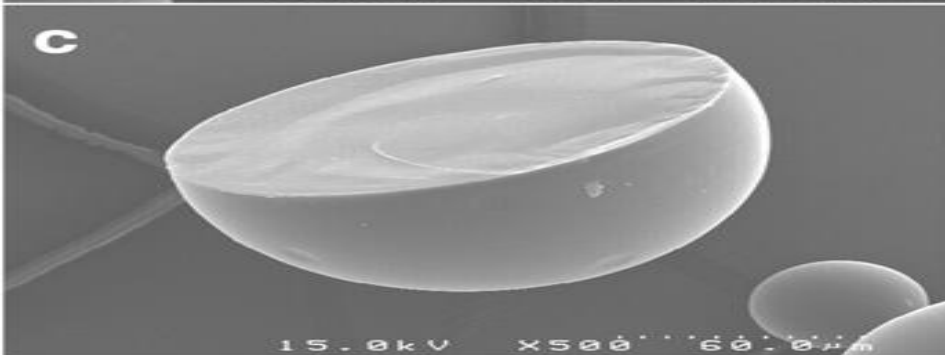
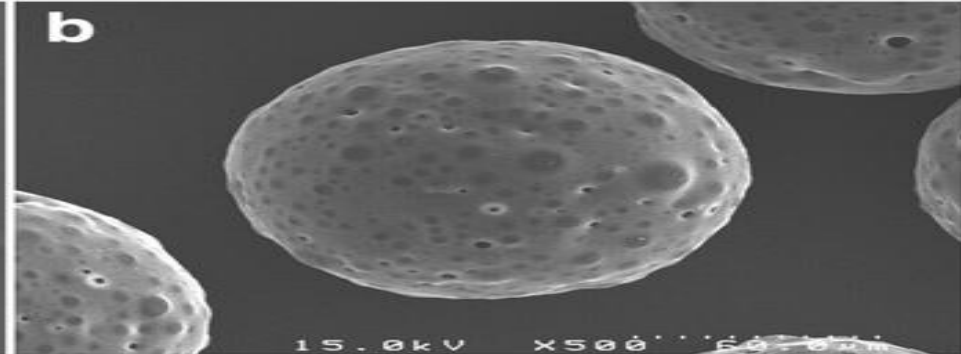
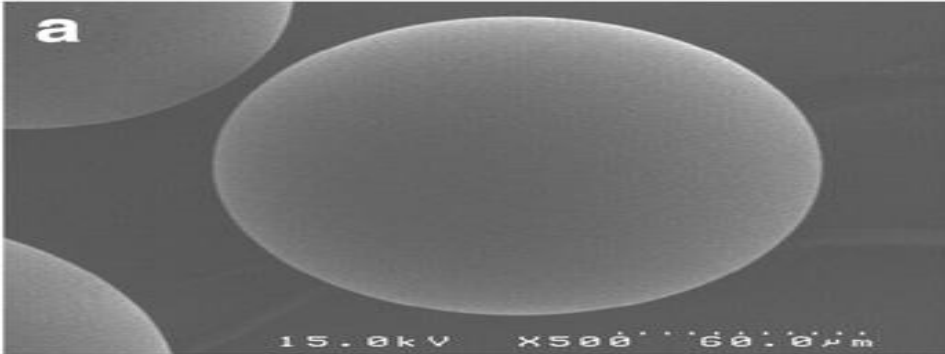


emulsione A₁/O/A₂

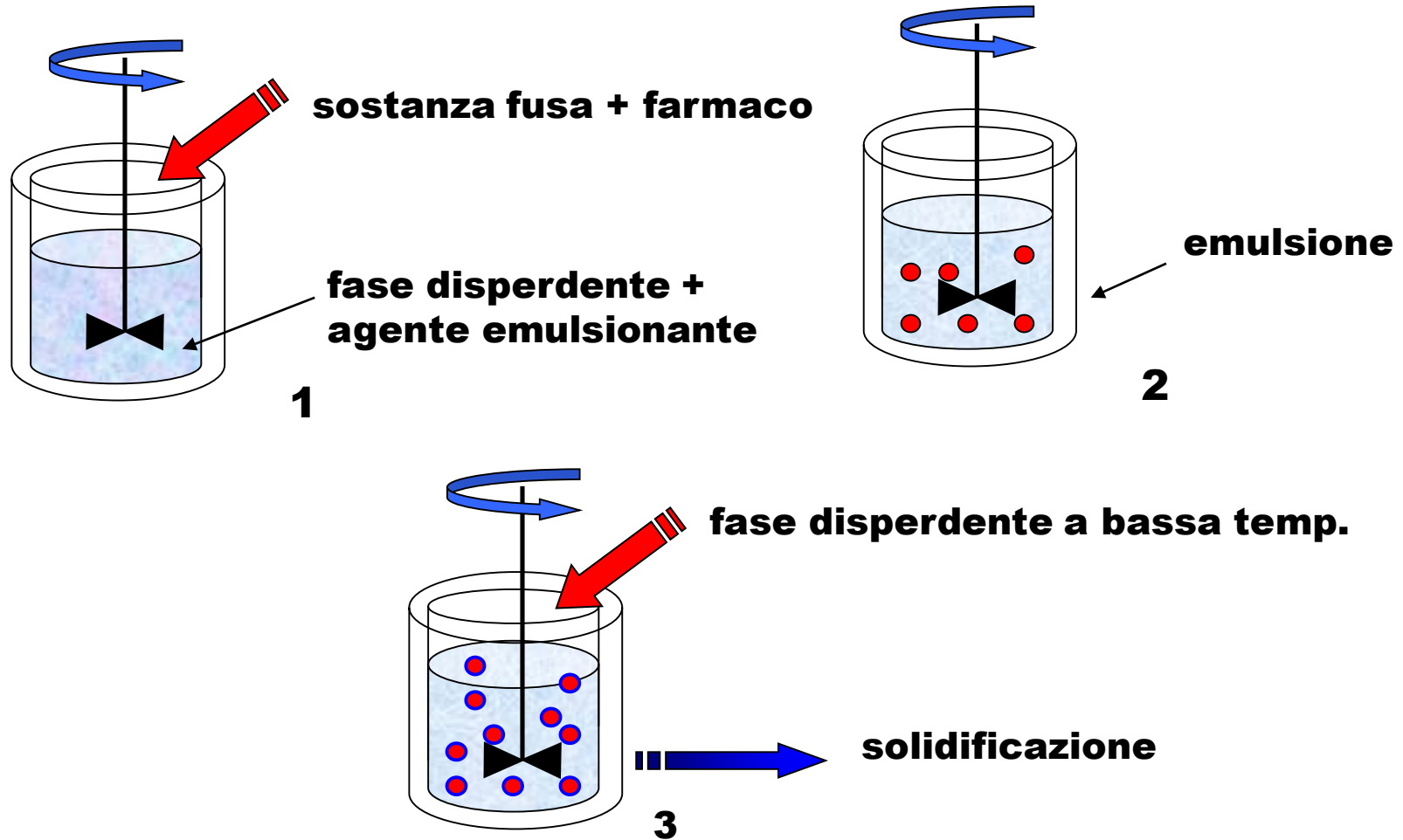
**MICROSFERE /
METODO DOPPIA
EMULSIONE-
EVAPORAZIONE**

per farmaci idrofili

(solubilità > 900 mg/ml)



MICROSFERE / TECNICA FUSIONE A CALDO con cera carnauba, alcool cetilico o altri lipidi



ALTRI PROCESSI DI MICROINCAPSULAZIONE

□ **ESSICCAMENTO A SPRUZZO (spray drying)**
5 – 600 um

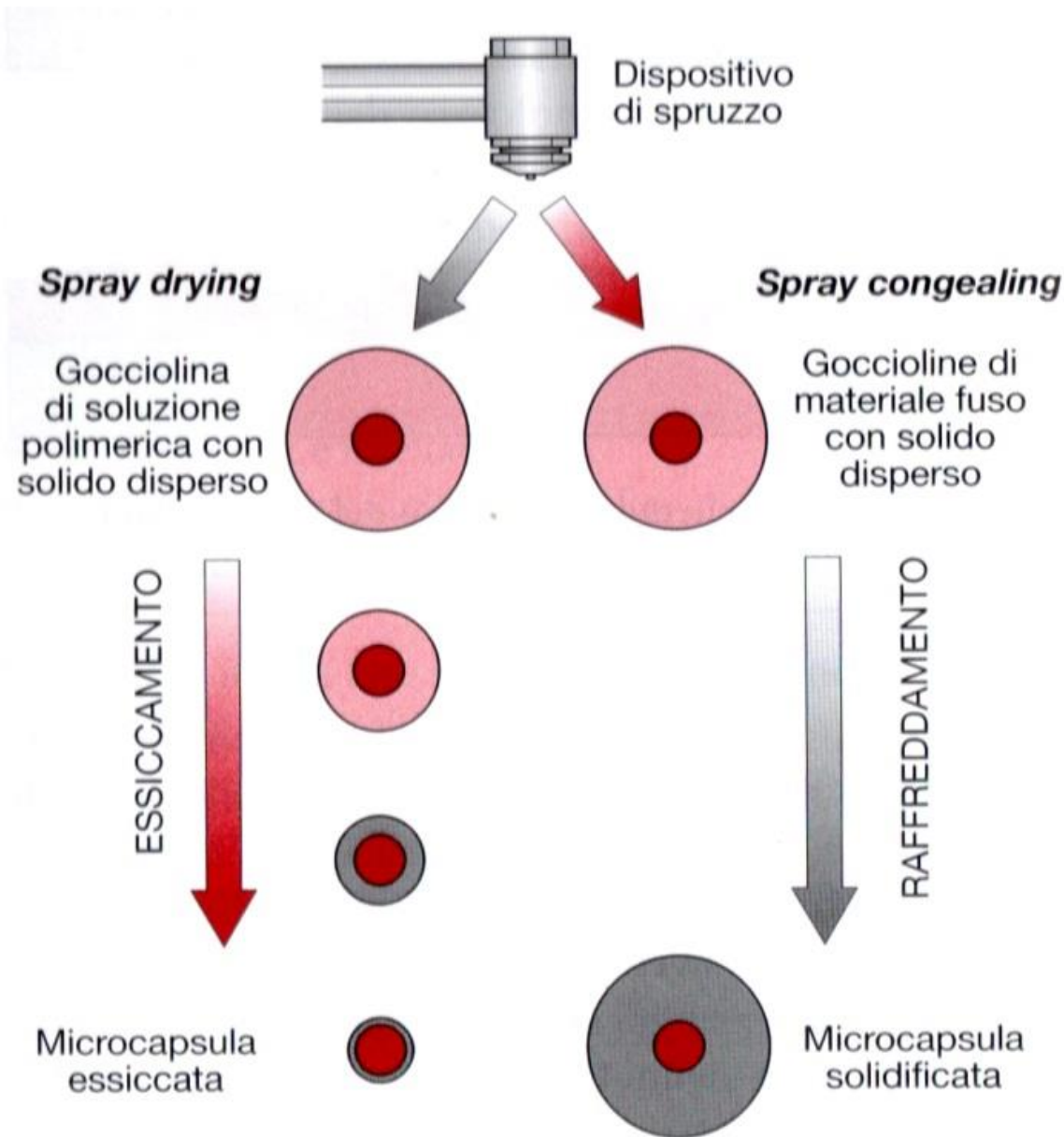
□ **MICROINCAPSULAZIONE PER
RAFFREDDAMENTO A SPRUZZO:**
0.25 – 2 um

□ **RICOPERTURA IN LETTO FLUIDO**

- * **nebulizzazione dall'alto o controcorrente**
- * **melt coating (cera/lipidi allo stato fuso)**
- **metodo wurster (nebulizzazione dal basso)**

□ **BASSINA (500 – 600 um)**

Schema di un processo di rivestimento per spray drying e spray congealing



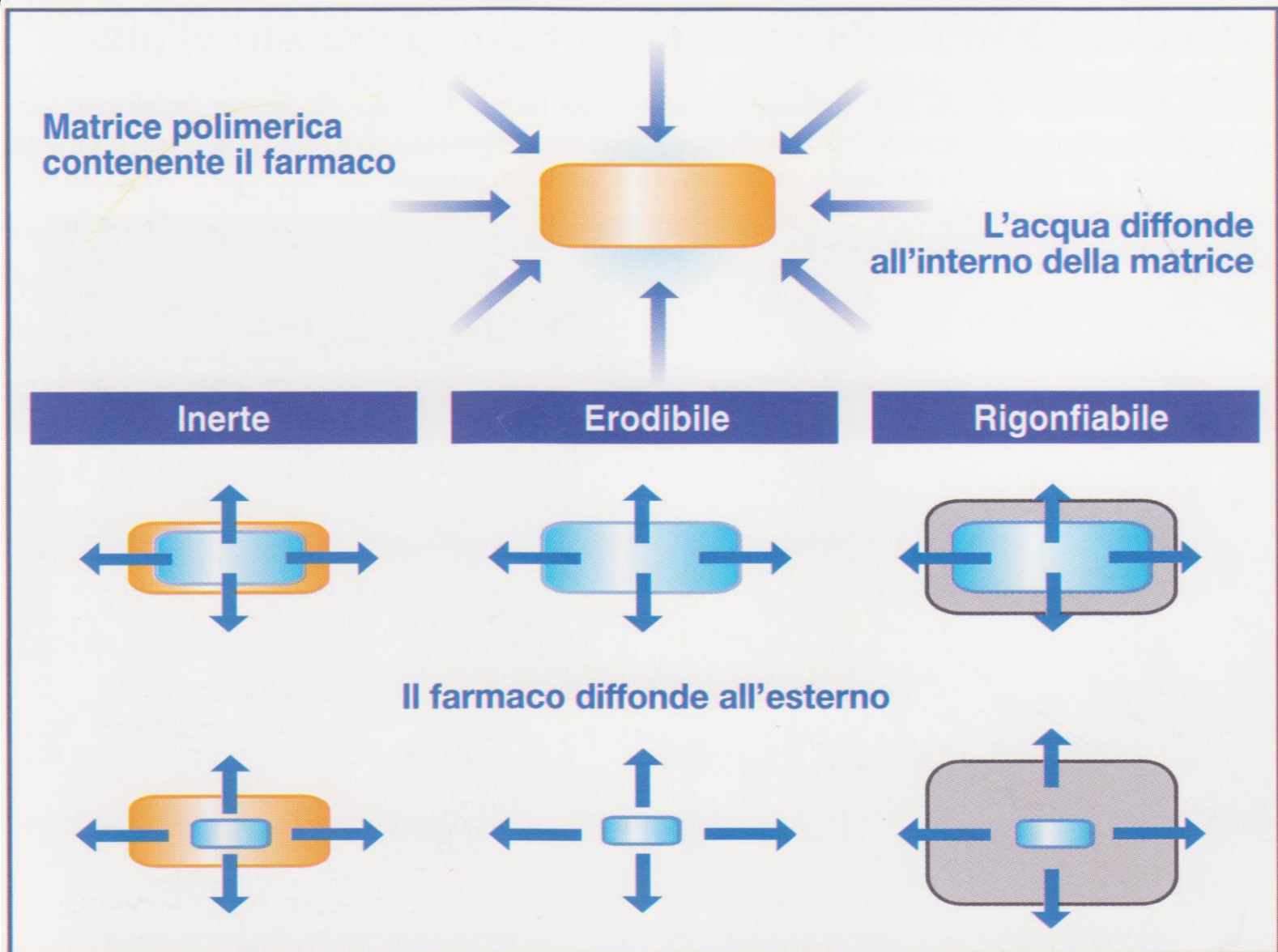
METODI:

➤ RIVESTIMENTO AD UMIDO:

- **CONFETTATURA**
- **FILMATURA**
- **MICROINCAPSULAZIONE**

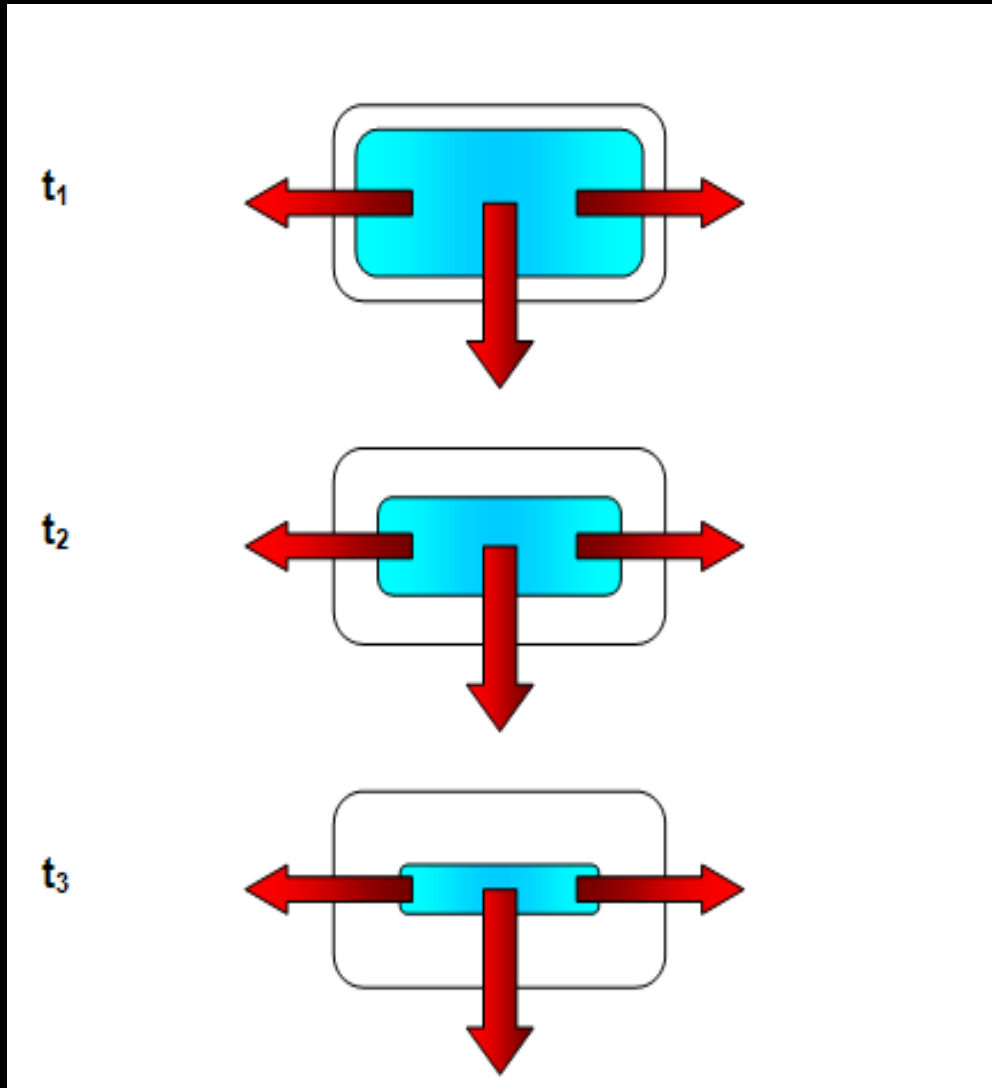
➤ RIVESTIMENTO A SECCO (COMPRESSIONE)

RIVESTIMENTO A SECCO



B) SISTEMI MATRICIALI

B1) SISTEMI A MATRICE INERTE



➤ **Polietilene**

➤ **Polivinilacetato**

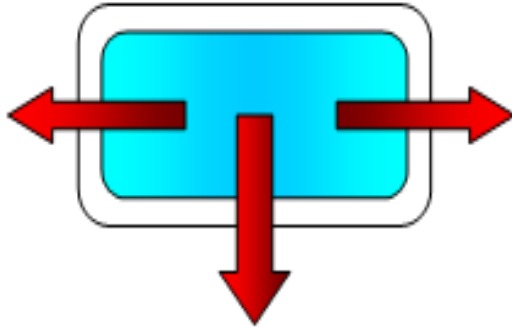
➤ **Polimetacrilato**

➤ **Polivinilcloruro**

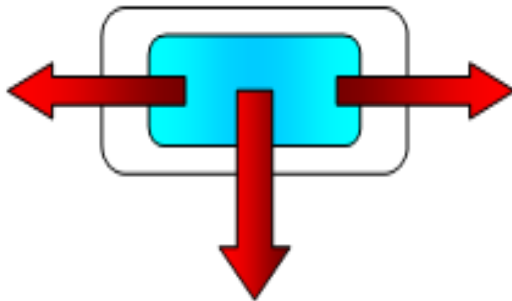
➤ **Etilcellulosa**

B2) SISTEMI A MATRICE ERODIBILE

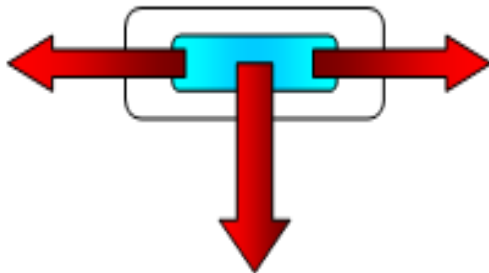
t_1



t_2

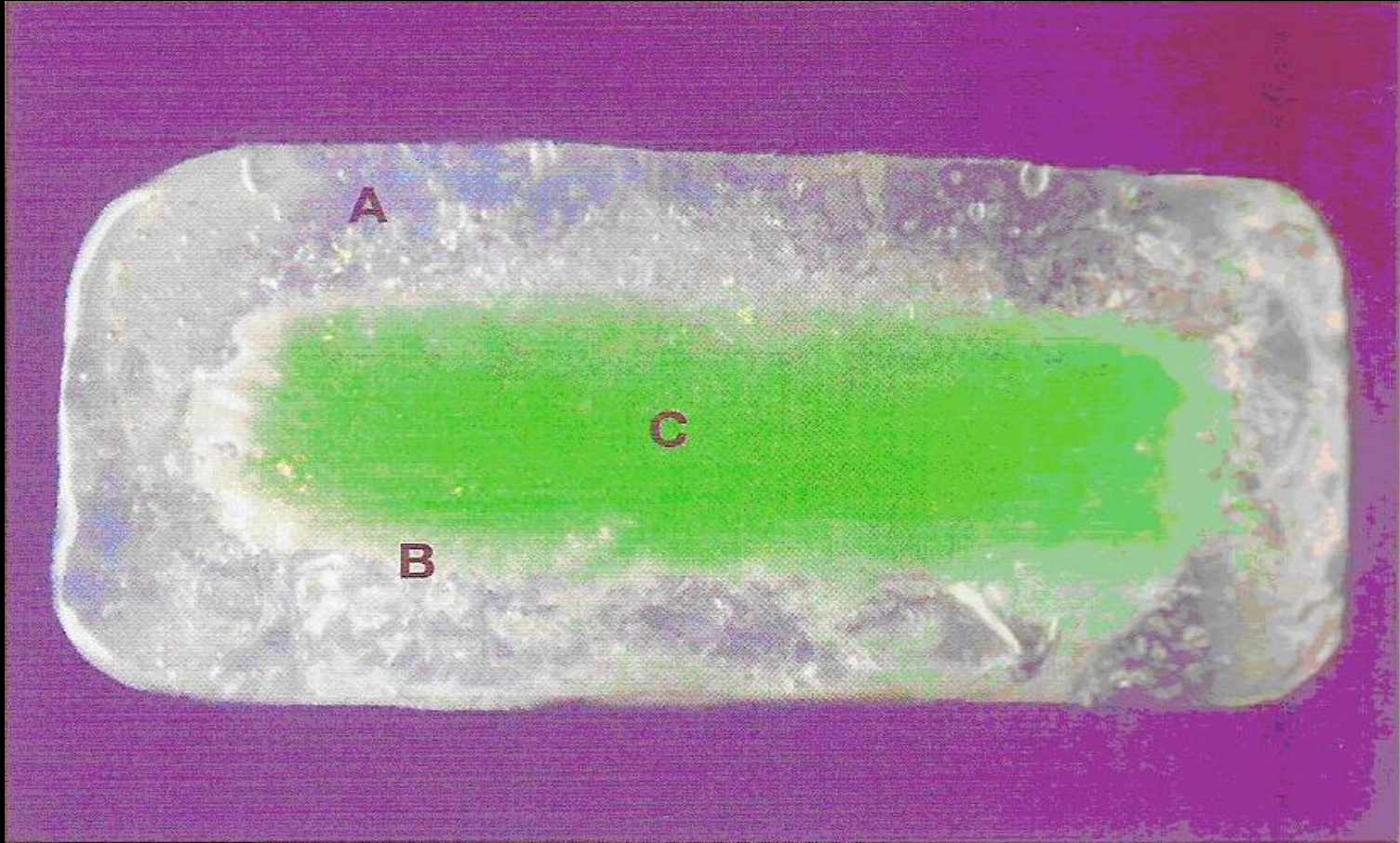


t_3



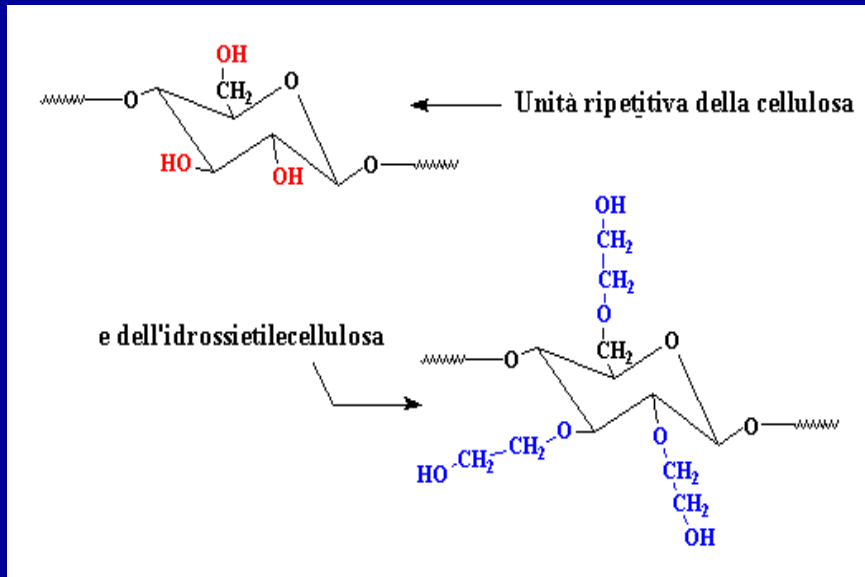
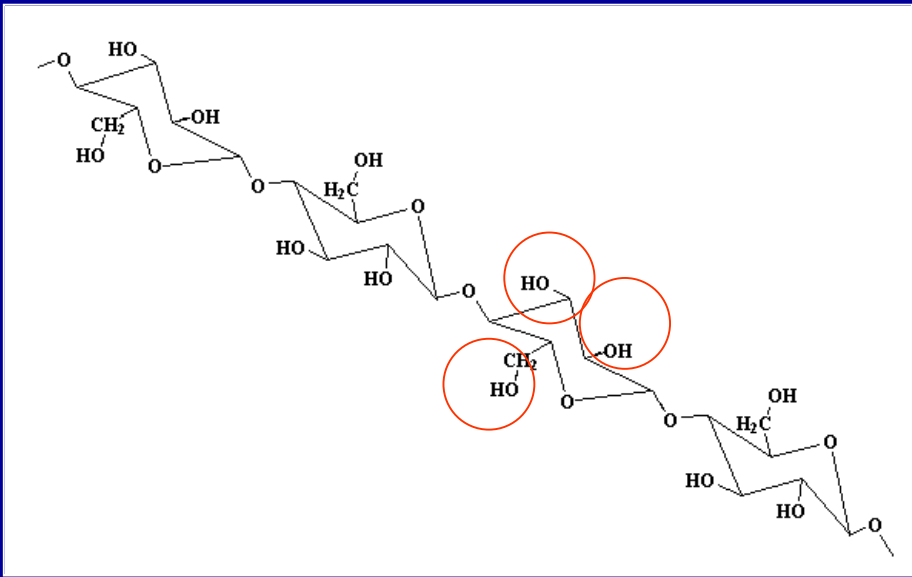
- Etilacrilato-metilmetaacrilato (Eudargit®)
- HPMC
- Alcol stearilico
- Alcol cetilico
- Alcol cetostearilico
- PVP

B3) SISTEMI A MATRICE RIGONFIABILE



- Sodio o calcio alginato
- HPMC
- PVP reticolato
- HPC
- CMC
- GOMMA XANTANA
- CARBOPOL

La cellulosa è un polimero **INSOLUBILE**.



Modifiche chimiche: al posto di alcuni gruppi $-OH$...



**Cellulose rigonfiabili
(che formano gel)**



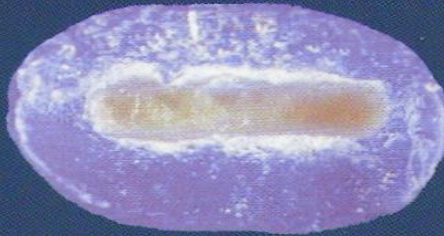
**Cellulose solubili
(erodibili)**

**Cellulose rigonfiabili
(che formano gel)**

**Cellulose solubili
(erodibili)**



2



B



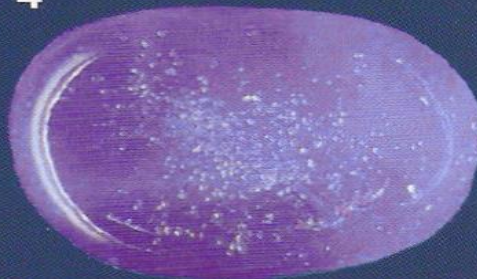
3



C



4



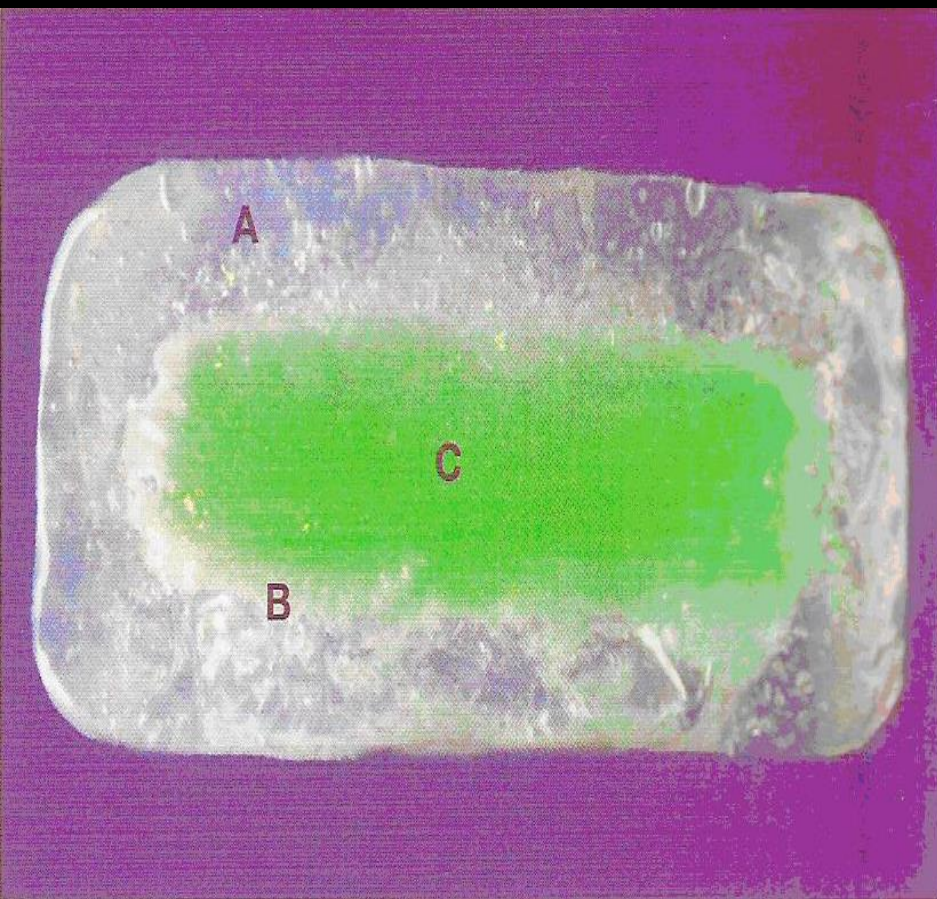
D



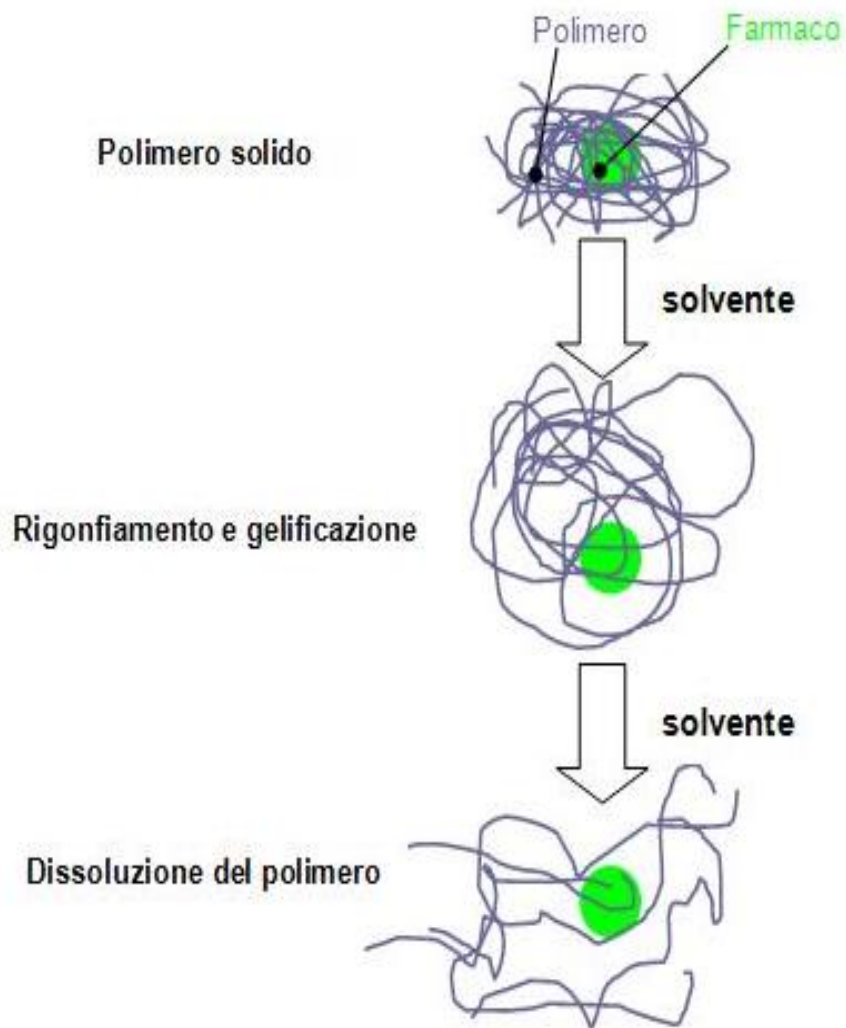
T
E
M
P
O



MECCANISMO DI DIFFUSIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO NEI SISTEMI POLIMERICI



Diffusione del farmaco attraverso il polimero



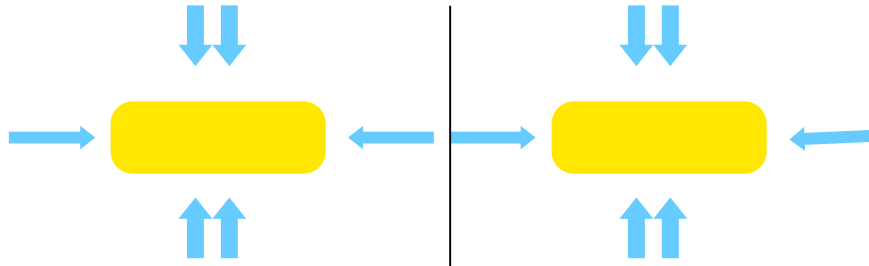
VELOCITÀ DI CESSIONE DI UN FARMACO DA UNA MATRICE POLIMERICA

- **VELOCITÀ DI PENETRAZIONE DEL SOLVENTE**
- **VELOCITÀ DI SOLUBILIZZAZIONE DEL FARMACO**
- **VELOCITÀ DI RIGONFIAMENTO E GELIFICAZIONE DELLA MATRICE**
- **VELOCITÀ DI DIFFUSIONE DEL FARMACO ATTRAVERSO LO STRATO GELIFICATO**
- **VELOCITÀ DI EROSIONE (O BIODEGRADAZIONE)**

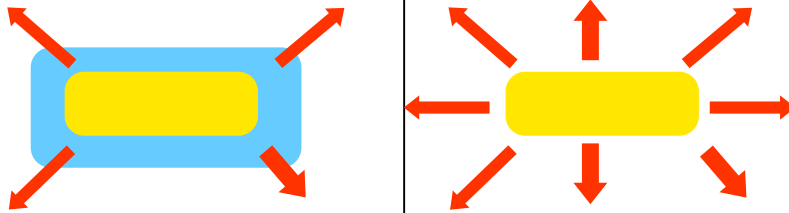
Meccanismo: velocità variabile

Cellulosa gelificabile

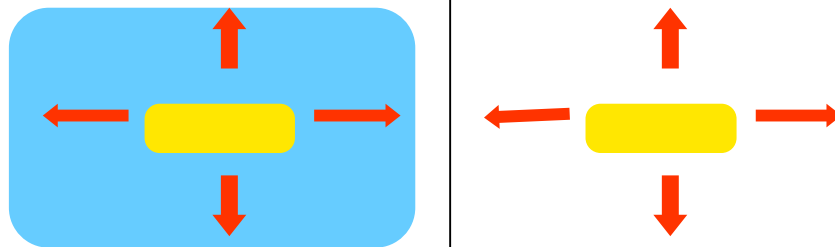
Cellulosa erodibile



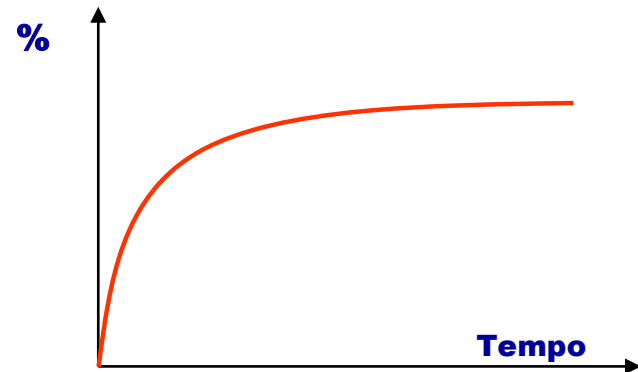
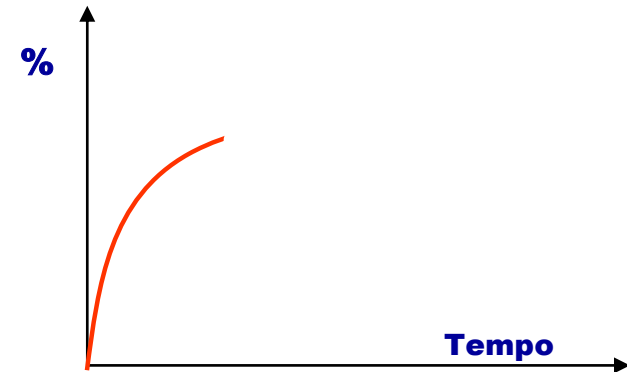
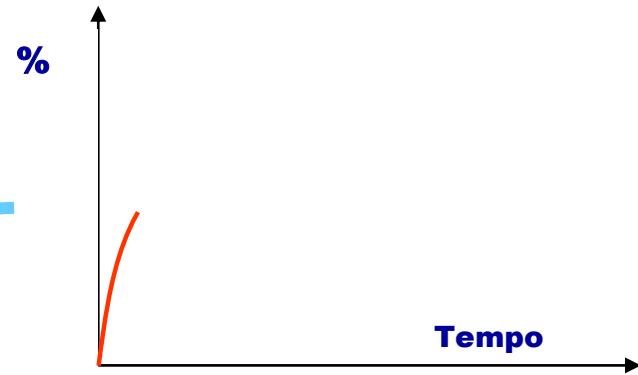
Idratazione e rapida liberazione del farmaco presente sulla superficie



Fase successiva: la cessione del farmaco viene rallentata dal polimero



Fase finale: il rilascio del farmaco è rallentato



La diffusione o il trasporto di molecole in sistemi polimerici può essere descritto dall'equazione empirica:

$$M_t = K t^n$$

M_t = massa delle molecole trasportate al tempo t

t = tempo

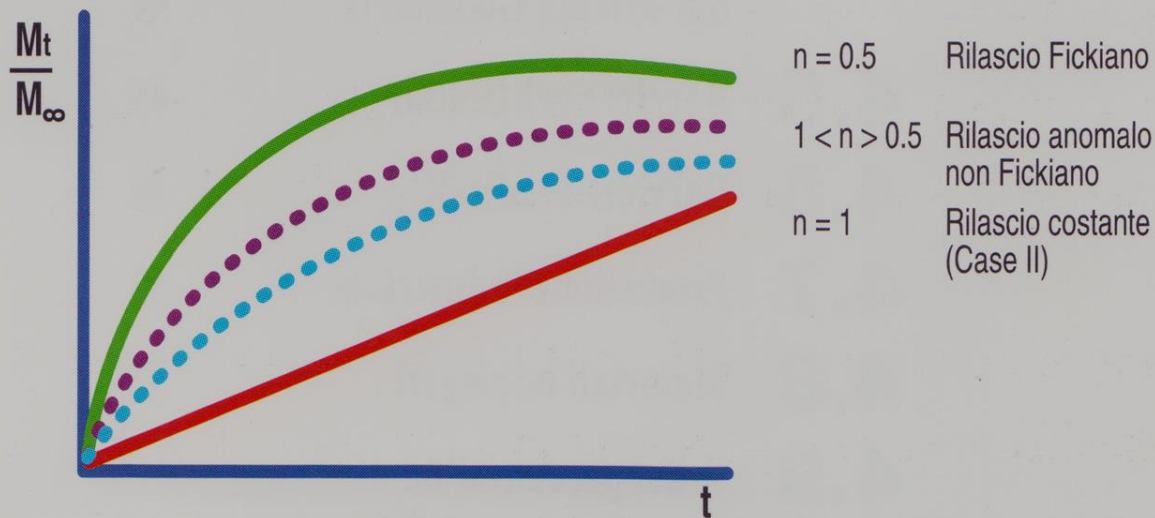
K = costante

n = indica l'ordine della funzione o la cinetica del processo

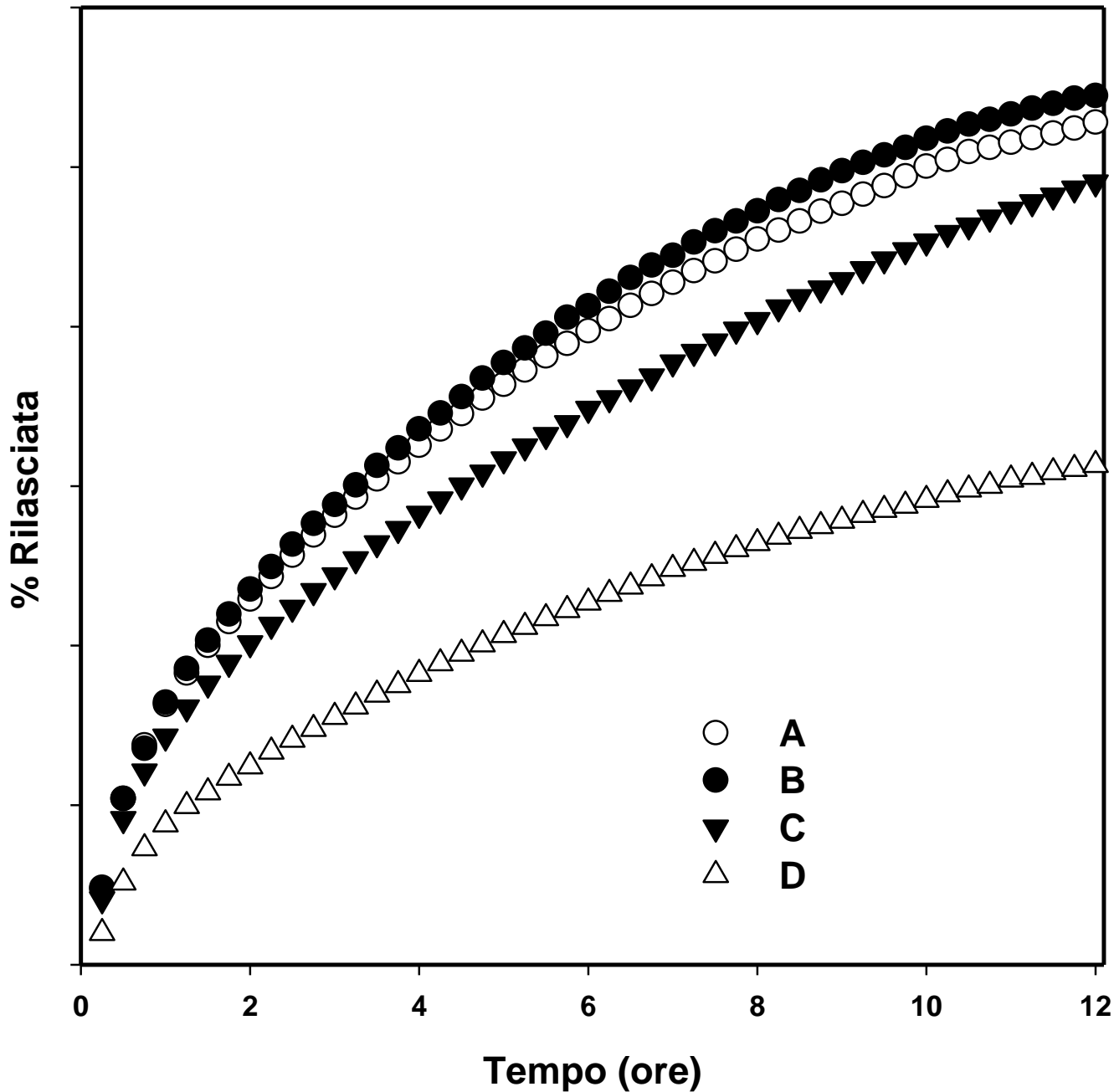
$n = 0.5$ (dipendenza dalla \sqrt{t}) per un processo puramente fickiano, cioè dipendente dalla diffusione

$n = 1$ (cinetica lineare, Case II) quando il trasporto è regolato da processi non diffusivi: dal rilassamento macromolecolare o dall'erosione

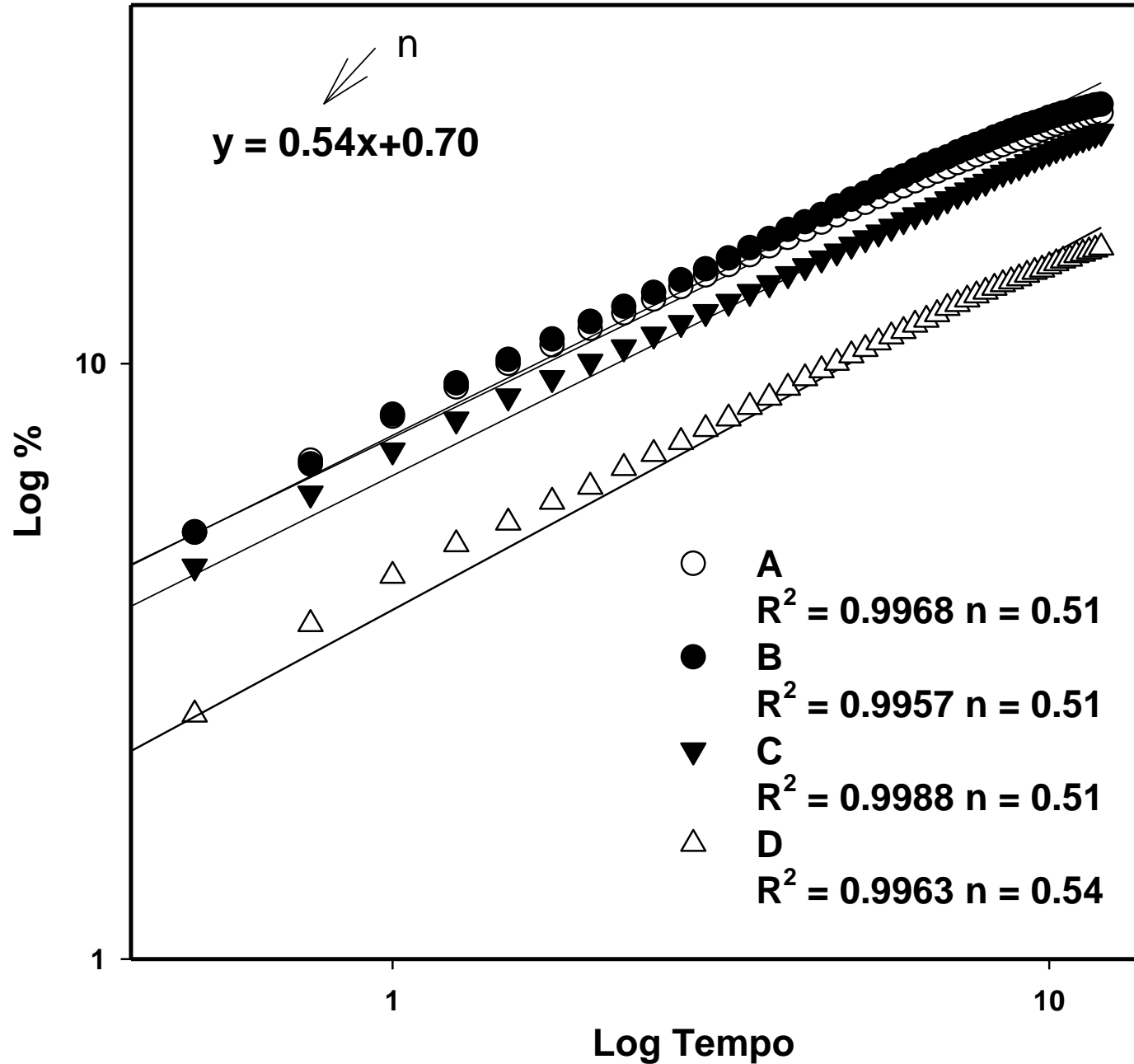
$0.5 > n < 1$ (cinetica di tipo anomalo non fickiano) in tutti i casi intermedi



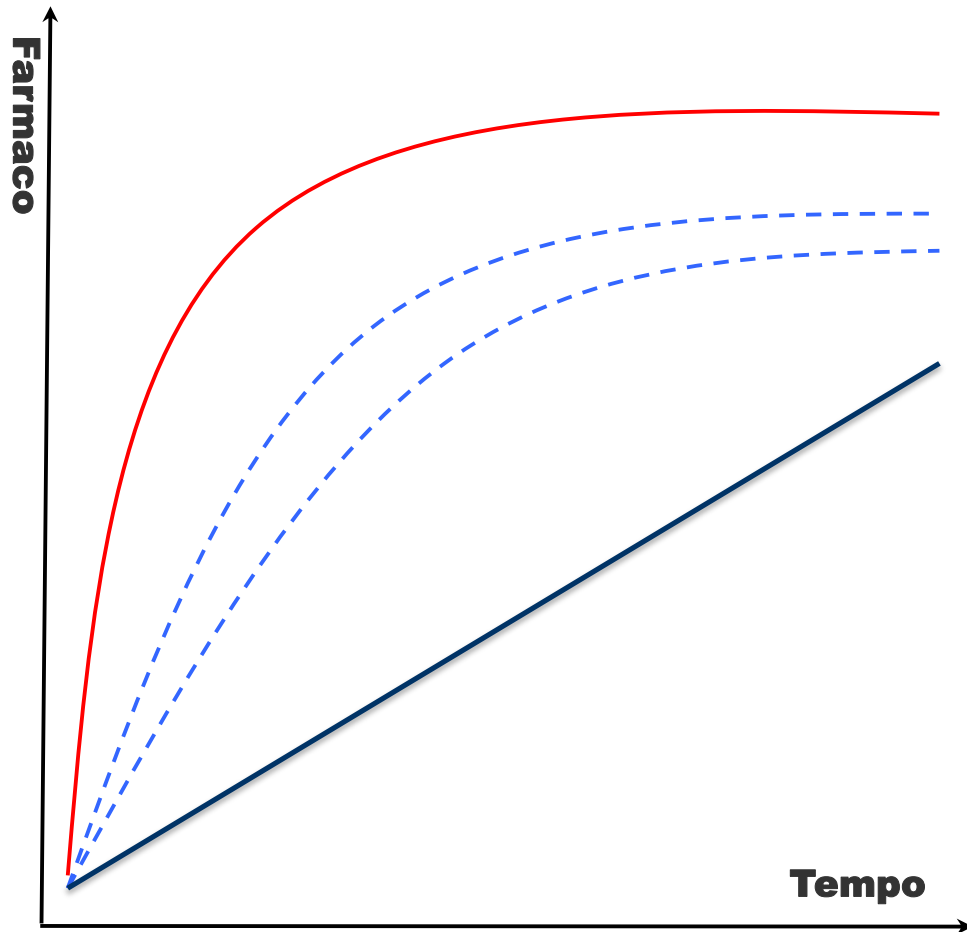
PROFILI DISSOLUTIVI



$\text{Log } M_t = \log K + n \cdot \log t$



Come posso variare la velocità di rilascio?

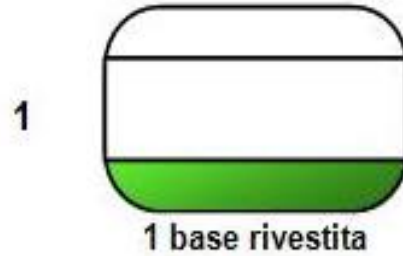
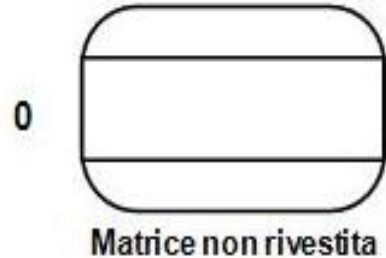


VARIABILE



COSTANTE

STRATEGIE DI OTTIMIZZAZIONE



LEGGE DI FICK:

$$dM/dt = A \cdot D \cdot K \cdot \Delta C / h$$

dM/dt = quantità di farmaco rilasciata in funzione del tempo

A = superficie

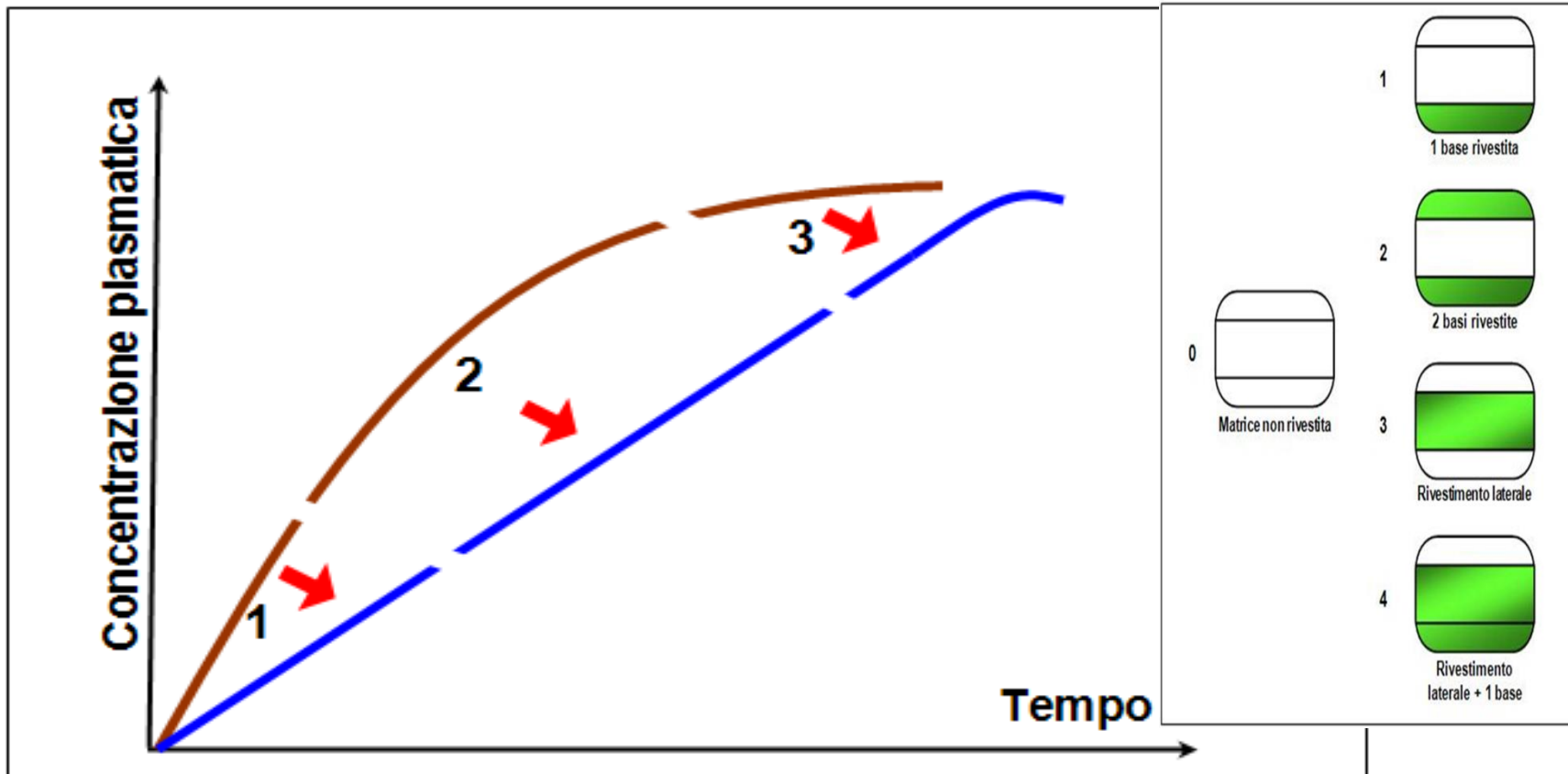
D = coefficiente di diffusione

K = coefficiente di partizione

ΔC = gradiente di concentrazione

h = spessore dello strato di diffusione

RILASCIO OTTIMALE

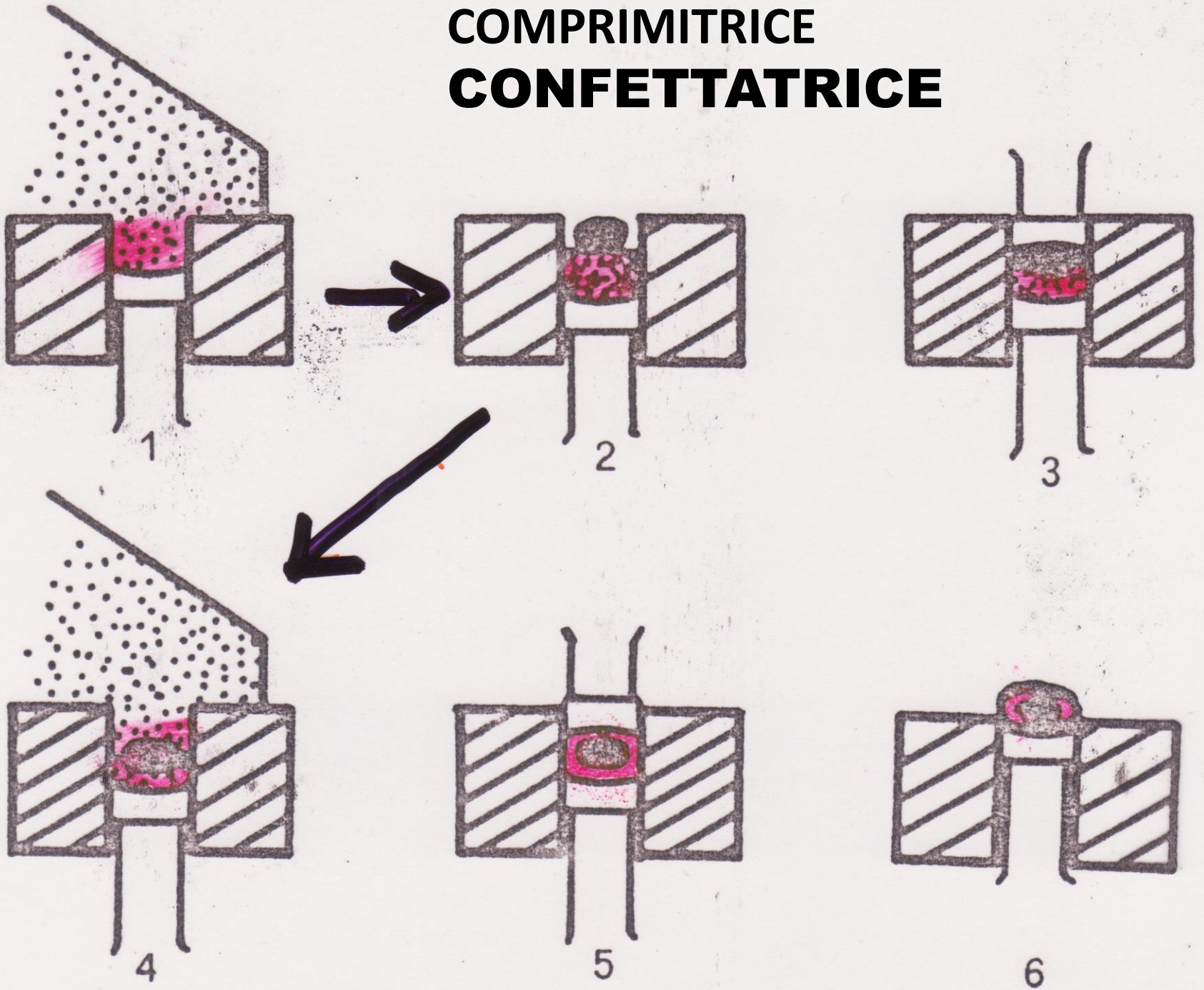


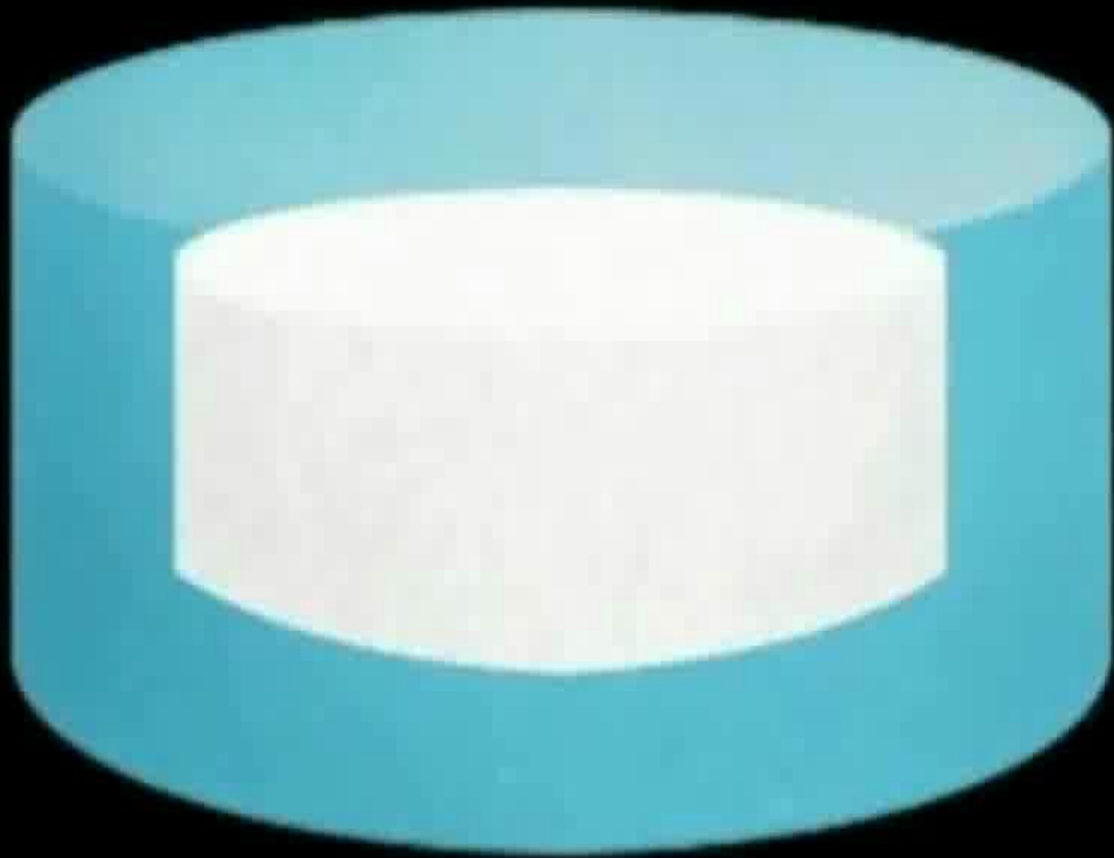
1. Riduzione della superficie del nucleo attivo

2. Modulazione della velocità di idratazione

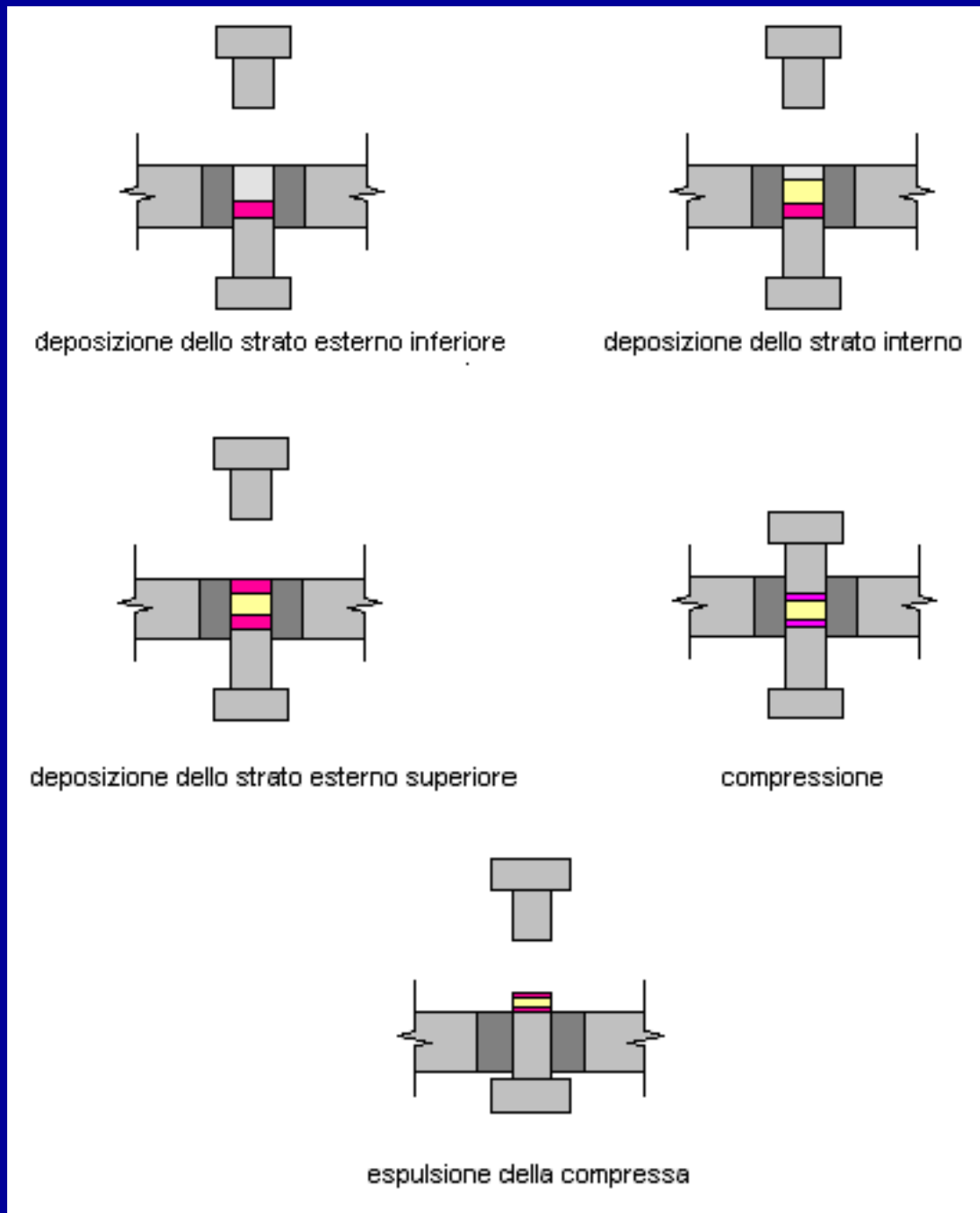
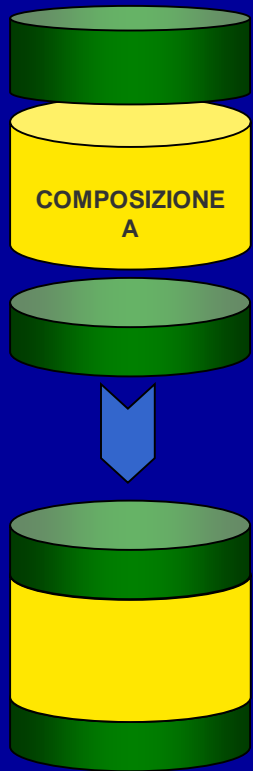
3. Modulazione della velocità di diffusione

COMPRIMITRICE CONFETTATRICE

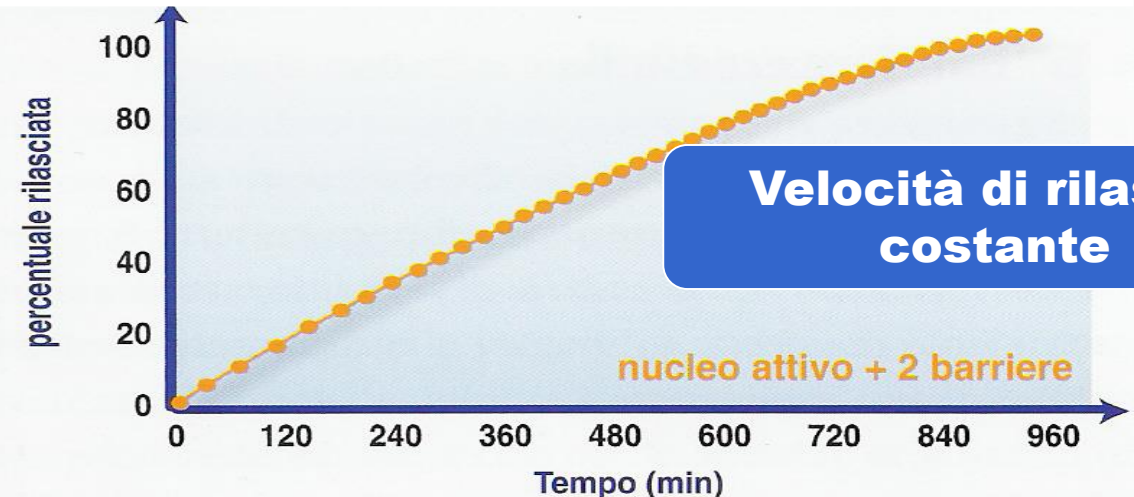
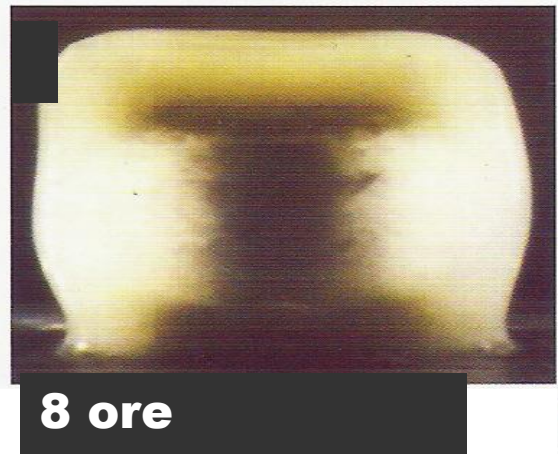
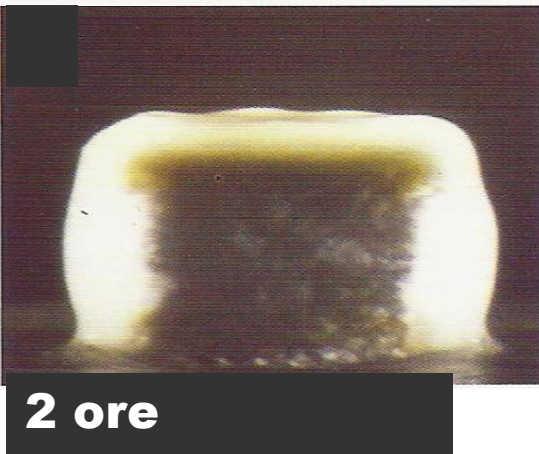
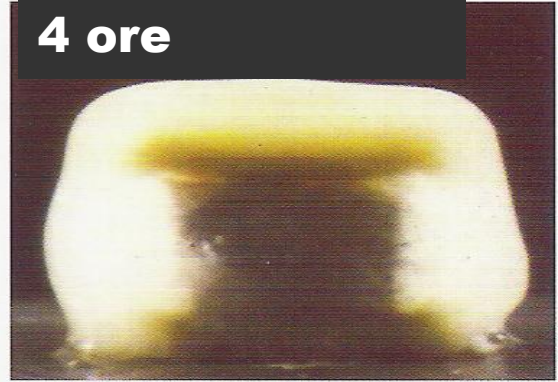
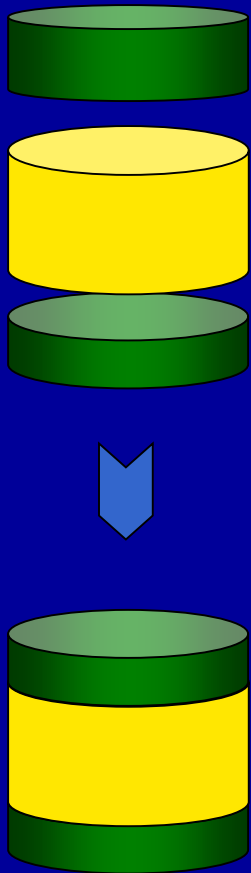




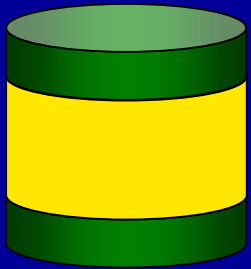
Produzione compresse bistrato



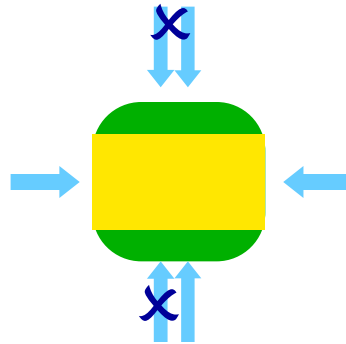
Composizione B



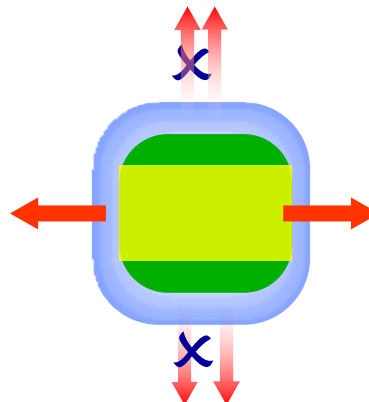
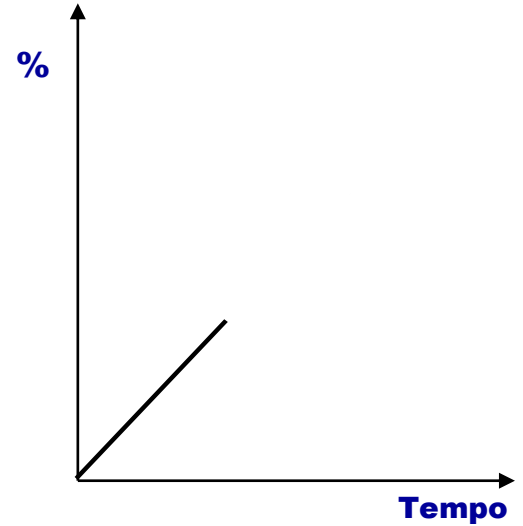
Composizione B



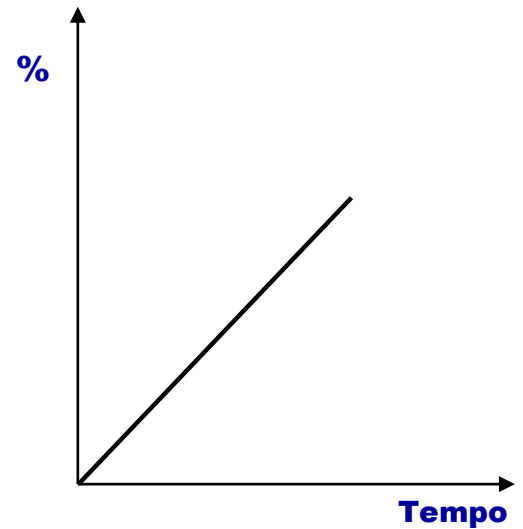
Cellulosa gelificabile



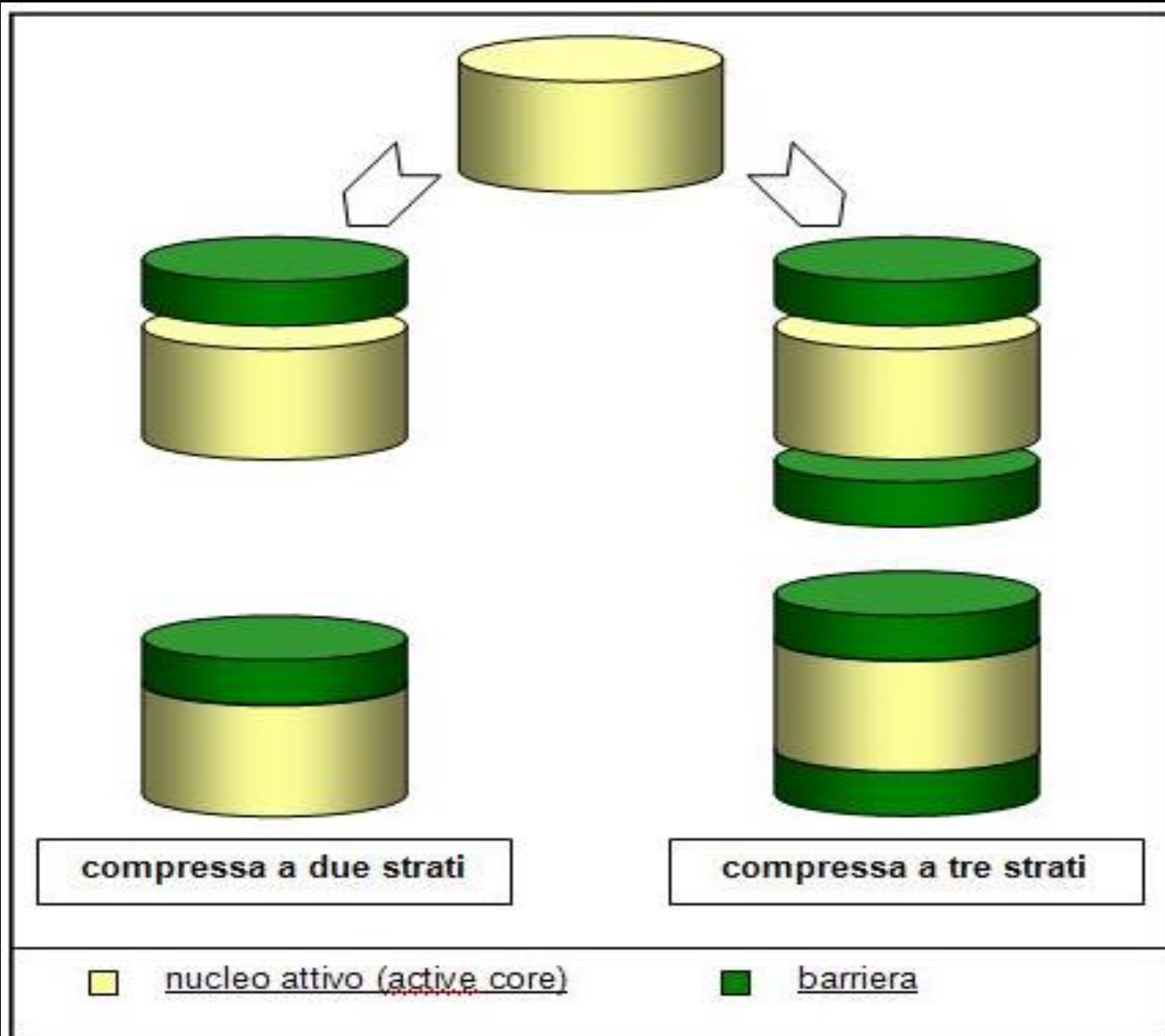
Il nucleo si idrata e libera il farmaco solo dalla superficie non rivestita



Fase successiva: il farmaco viene rilasciato lentamente solo dalla superficie libera



BARRIERE POLIMERICHE APPLICATE PER COMPRESSIONE DIRETTA (GEOMATRIX®)



COMPOSIZIONE DEL NUCLEO ATTIVO

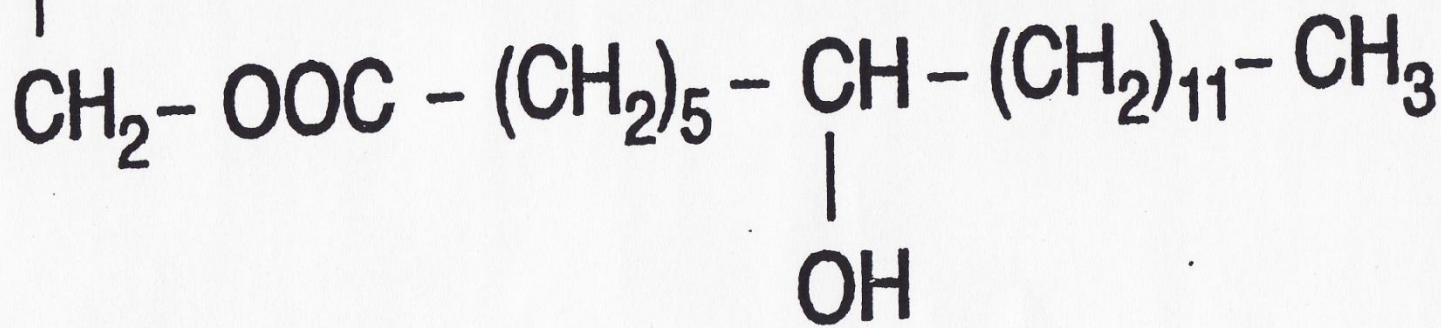
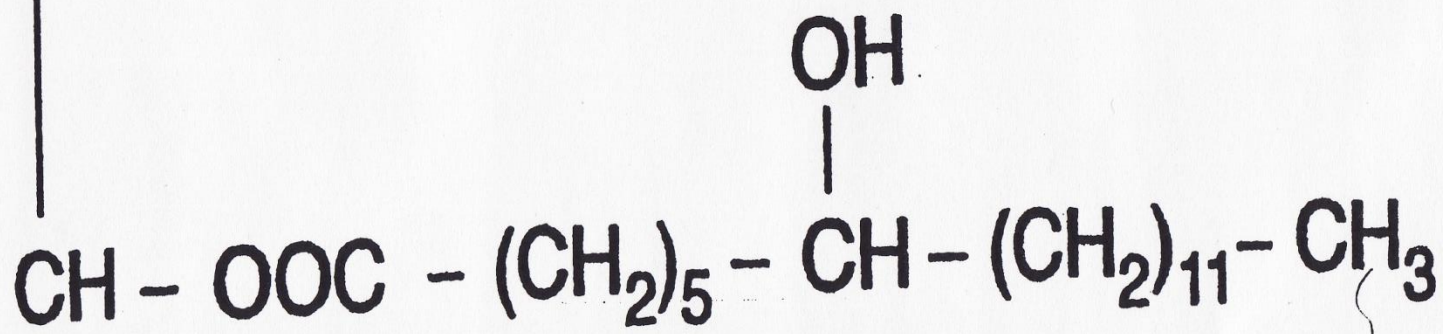
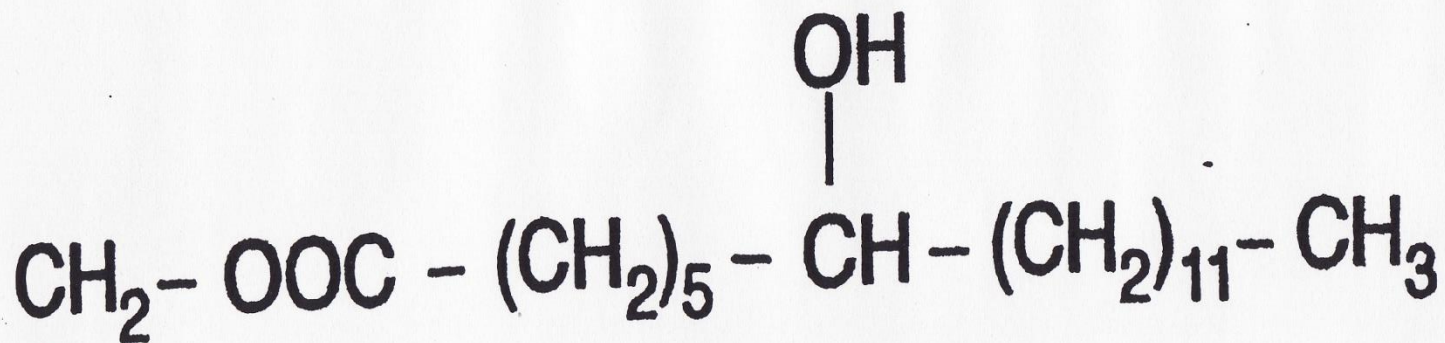
Formulazione	A (%)	B (%)	C (%)
Principio attivo	52.0	52.0	52.0
<u>Idrossipropilmetilcellulosa</u>	35.0 ⁽¹⁾	9.5 ⁽²⁾	21.0 ⁽³⁾
Mannitolo	9.5	35.0	17.5
<u>Polivinilpirrolidone</u>	2.0	2.0	7.0
Magnesio stearato	1.0	1.0	1.0
<u>Diossido di silicio colloidale</u>	0.5	0.5	0.5

¹ Methocel® K 100 M, ² Methocel® K 4 M, ³ Methocel® K 15 M

COMPOSIZIONE DELLE BARRIERE POLIMERICHE

Formulazione	Polimero Erodibile (%)	Polimero Gelificabile (%)
<u>Idrossipropilmetilcellulosa</u>	80.0 ⁽¹⁾	80.0 ⁽²⁾
Etilcellulosa	5.5	5.5
Olio di ricino idrogenato	13.0	13.0
Magnesio stearato	1.0	1.0
<u>Diossido di silicio colloidale</u>	0.5	0.5

¹ Methocel® E 5, ² Methocel® K 100 M.



APPLICAZIONI DEL SISTEMA GEOMATRIX® NELLA PROGETTAZIONE DI DISPOSITIVI A RILASCIO:

1. A VELOCITÀ COSTANTE

2. BIFASICO / BINARIO

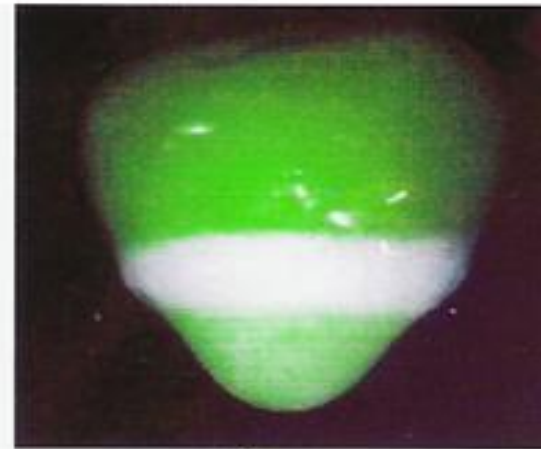
3. RITARDATO NEL TEMPO

4. PULSATILE

**1. RILASCIO A VELOCITÀ COSTANTE:
XATRAL® OD (*alfuzosina cloridrato*)
Antagonista dei recettori alfa-1 Adrenergici**



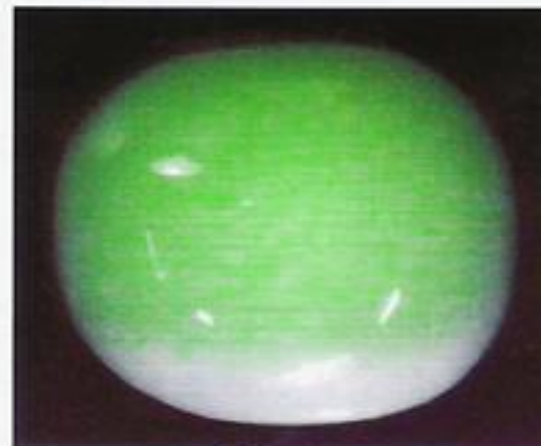
1 ora



8 ore

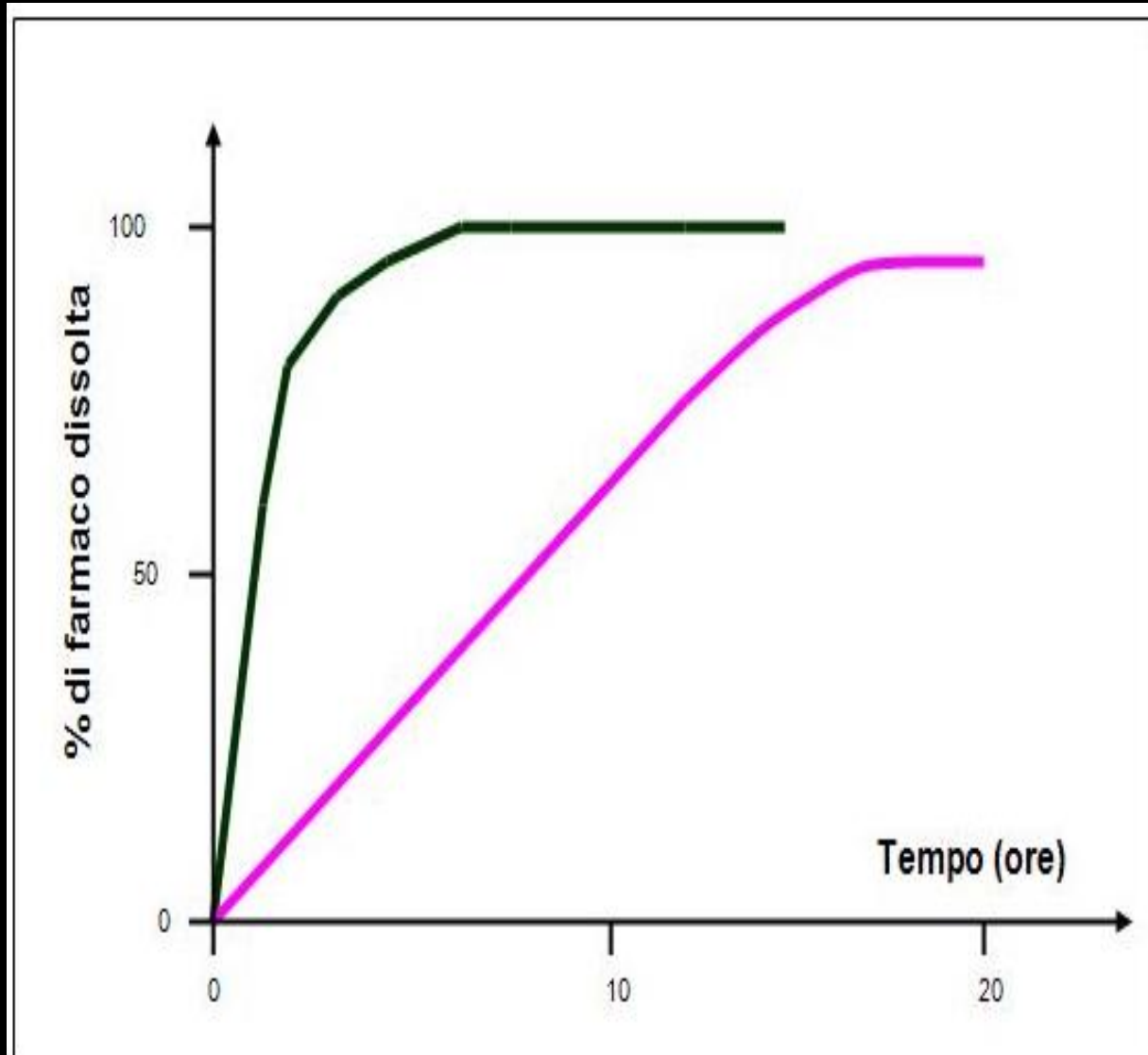


4 ore



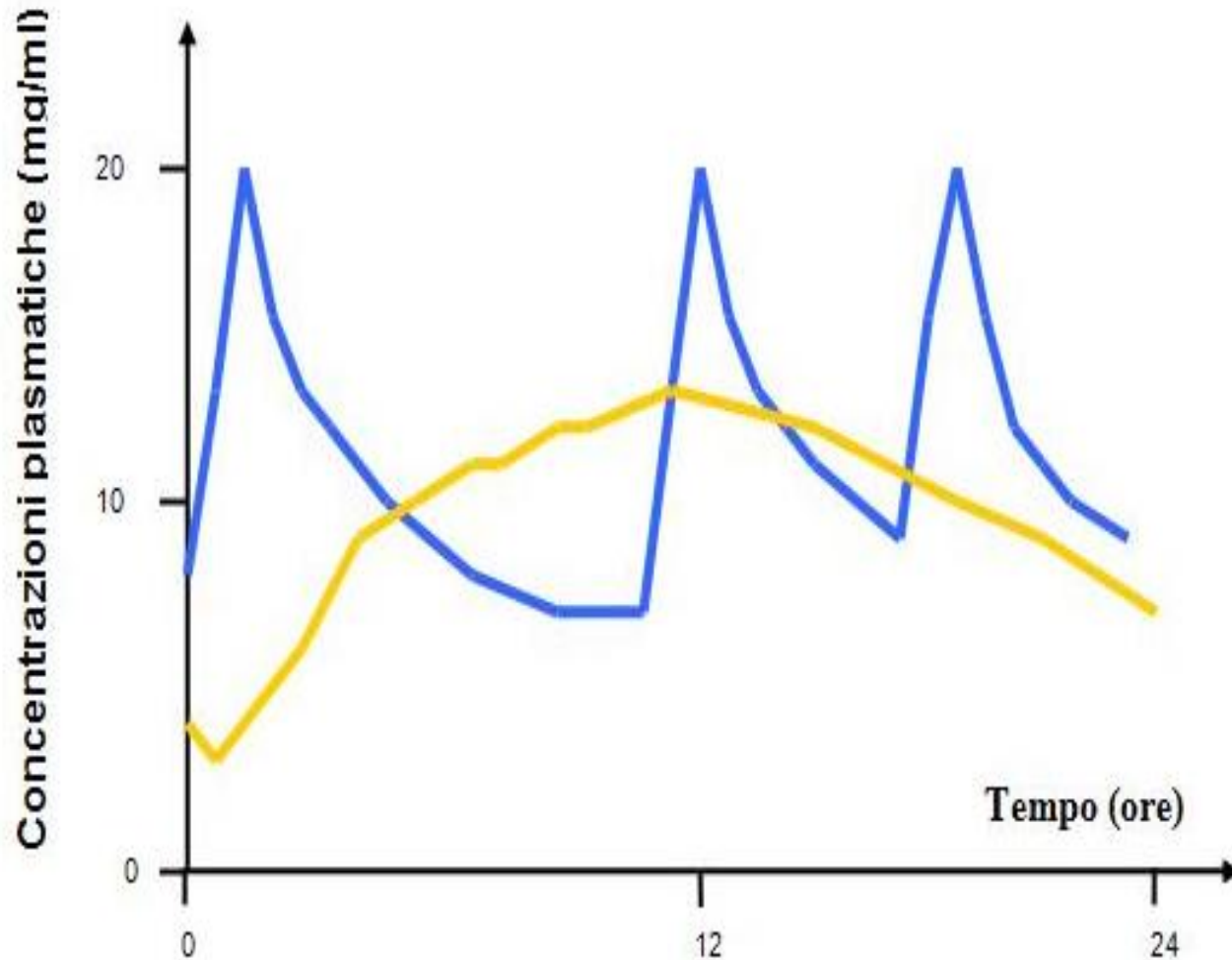
12 ore

DISSOLUZIONE IN VITRO DI UNA COMPRESSA DA 5 MG DI ALFUZOSINA E LA FORMULAZIONE XATRAL® OD DA 10 MG



- **Compressa tradizionale (5 mg)**
- **Xatral® OD (10mg)**

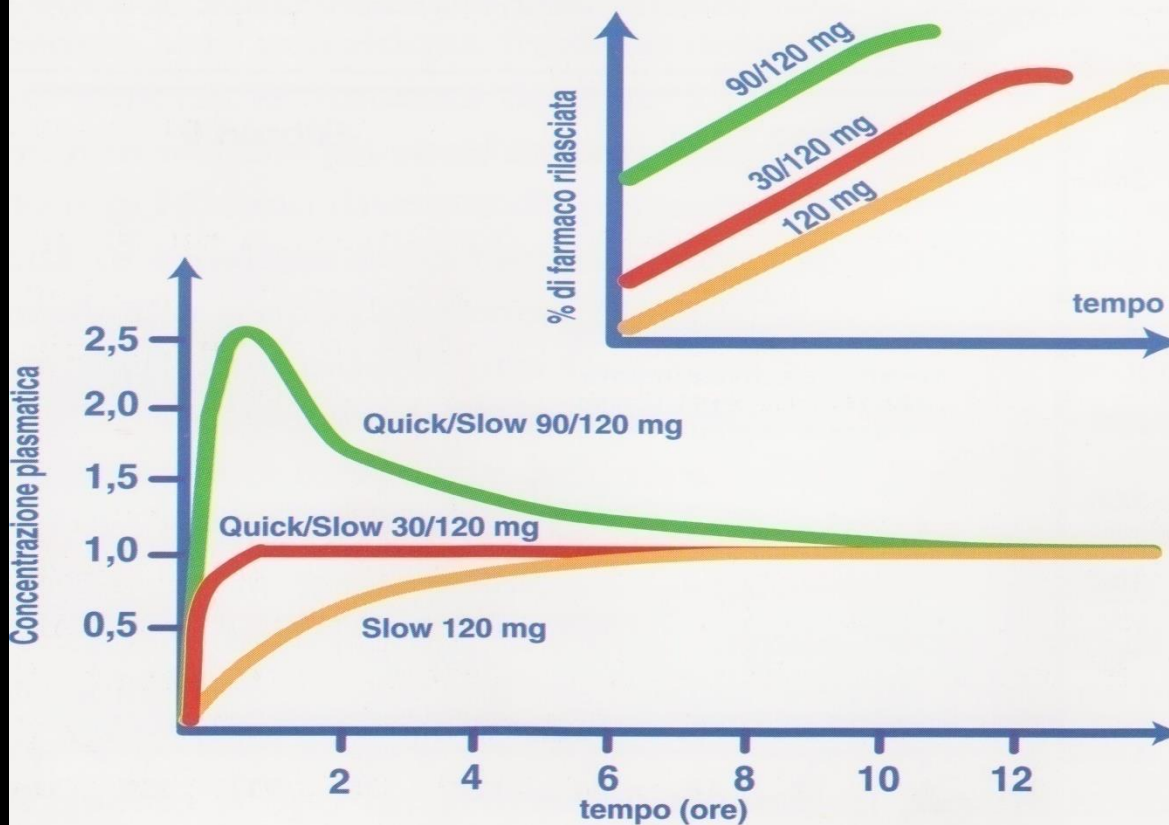
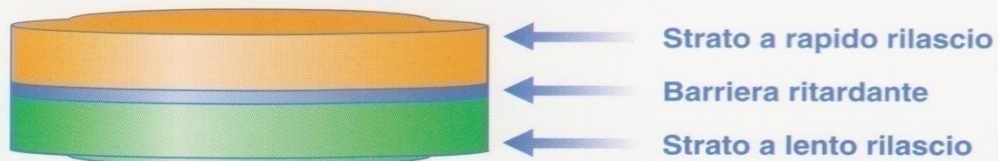
BIODISPONIBILITÀ



- **Comparsa a rilascio immediato (2,5mg)**
- **Sistema a tre strati (10mg)**

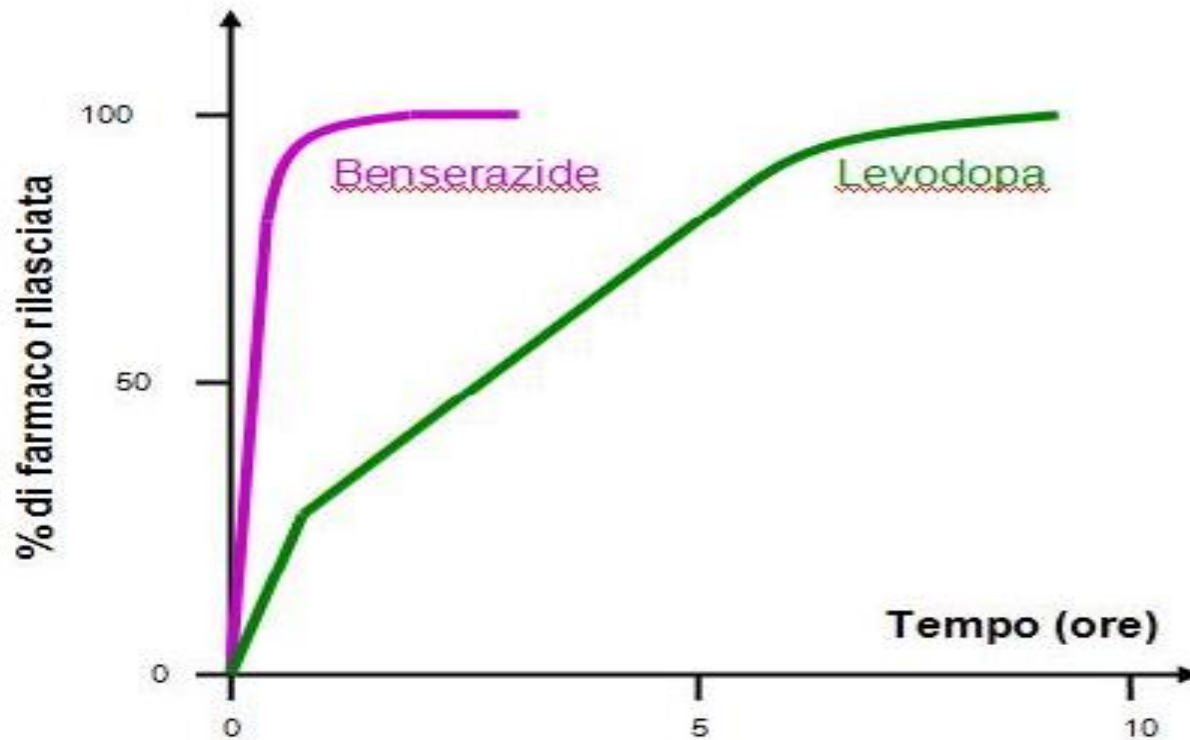
2. RILASCIO BIFASICO: rapido/lento

Sistema Geomatrix per il rilascio bifasico del farmaco: Quick/Slow



RILASCIO BINARIO

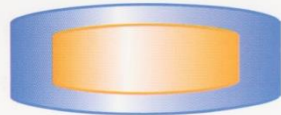
MADOPAR® DR (levodopa + benserazide)
Inibitore dopa-decarbossilasi



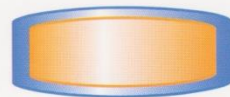
3. RILASCIO RITARDATO

Sistema Geomatrix per il rilascio ritardato di farmaci

Rivestimento erodibile



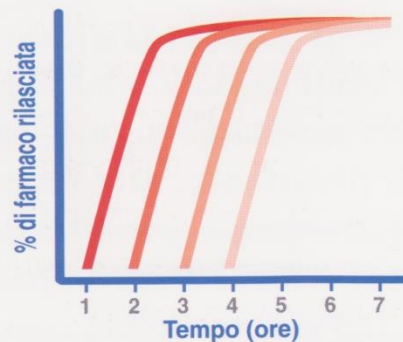
Il rivestimento viene progressivamente eroso



si libera il nucleo che comincia a rilasciare il farmaco



in funzione del rivestimento si possono ottenere diversi tempi di ritardo dell'inizio del rilascio



Somministrazione

Tempo di ritardo

Inizio della cessione del farmaco

Rivestimento gelificabile



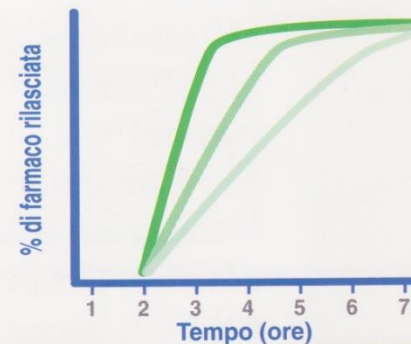
Il rivestimento gelifica progressivamente



il farmaco viene liberato per diffusione attraverso lo strato gelificato



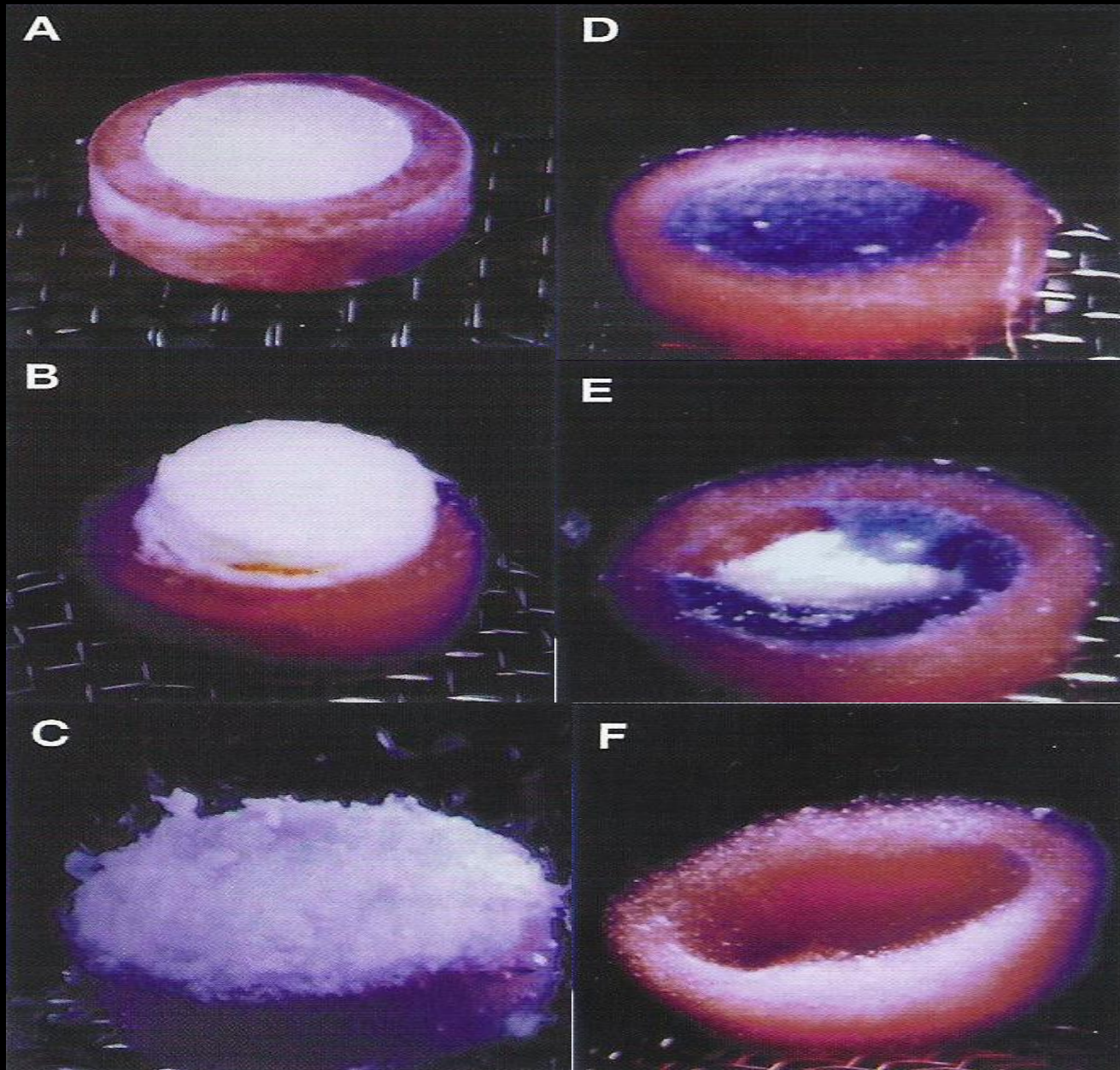
in funzione del rivestimento si possono ottenere diverse velocità di cessione a parità di tempi di ritardo



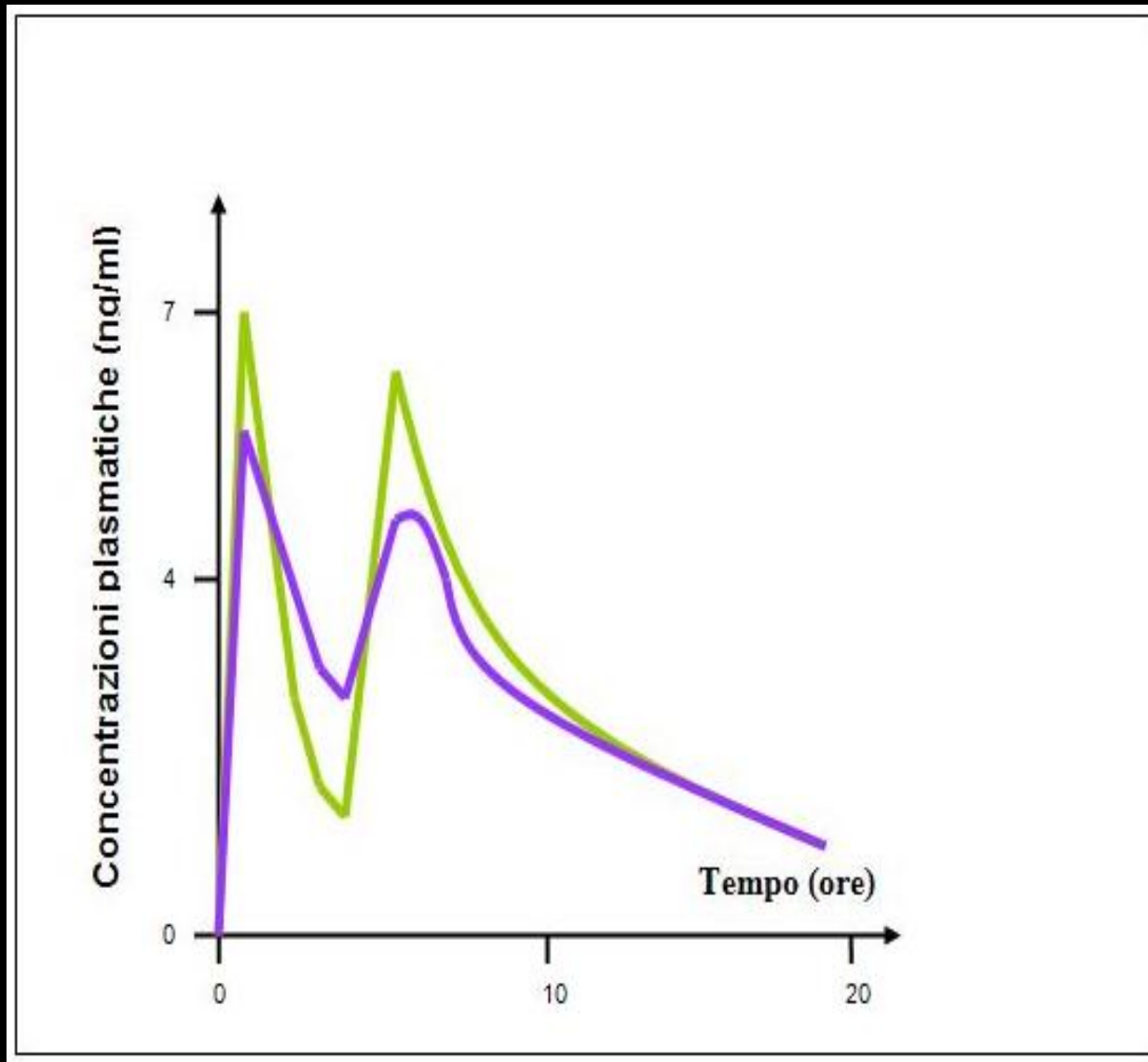
4. RILASCIO PULSATILE



4. RILASCIO PULSATILE



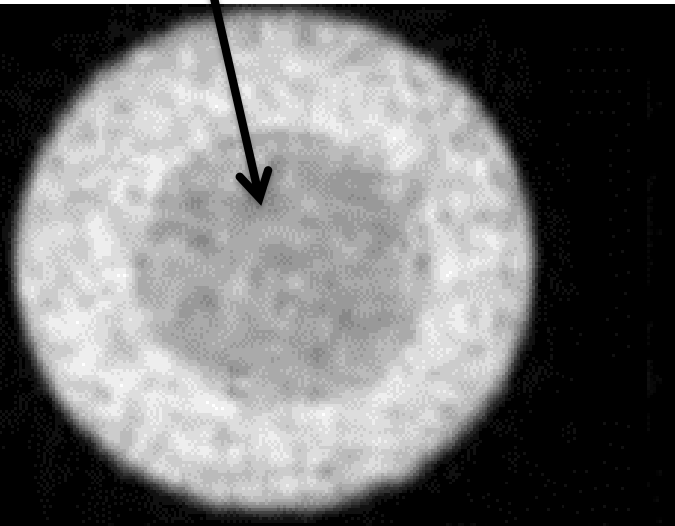
METILFENIDATO (BIODISPONIBILITÀ)



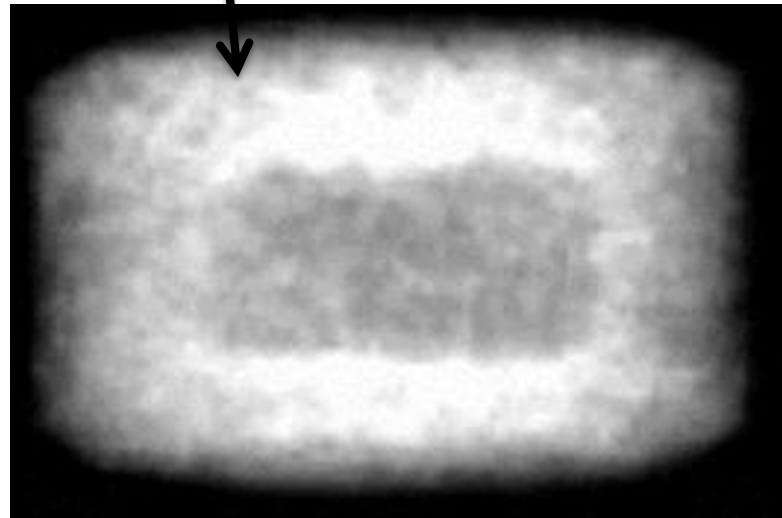
- Doppia somministrazione compresse convenzionali
- Comparsa a rilascio pulsatile

strategie formulative :

NUCLEO



STRATO ESTERNO



Fattori che influenzano le caratteristiche di rilascio

➔ Nucleo interno

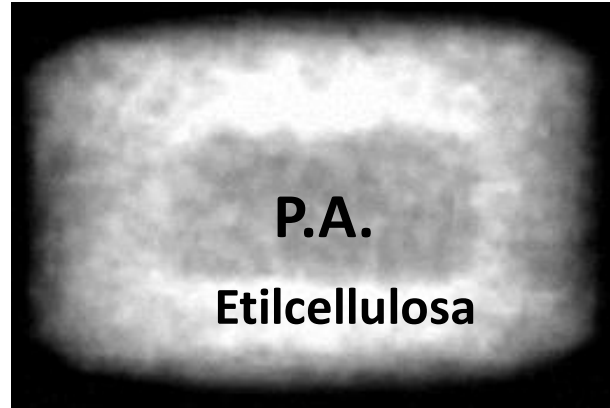
- La solubilità del principio attivo
- Tipologia di eccipienti e polimeri presenti
- Pressione di compressione del nucleo

➔ Strato esterno

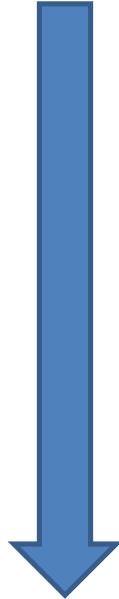
- Eccipienti
- Forza di compressione

➔ Rapporto tra nucleo interno e strato esterno

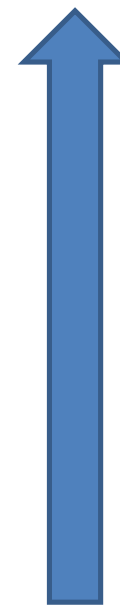
Nucleo interno: Solubilità del principio attivo



Solubilità



- Salbutamolo solfato > 24 h
- Teofillina anidra > 24 h
- Diclofenac sodico 16.4 h



Tempo di ritardo

Tipologia di eccipienti e polimeri

Tempo di ritardo (Diclofenac sodico):

- senza eccipiente 16.4 h

- **Con eccipiente:**

- Lattosio *spray-dried* 8.5 h
- HPMC 12.4 h
- Sodio amido glicolato 14.6 h
- Cellulosa microcristalina 15.8 h
- Agente osmotico –NaCl < 1h

Pressione di compressione del nucleo

Forza di compressione del nucleo **Forza** applicata sullo strato **esterno** = 300 kg/cm²

50, 100, 150 kg/cm²

Tempo di ritardo

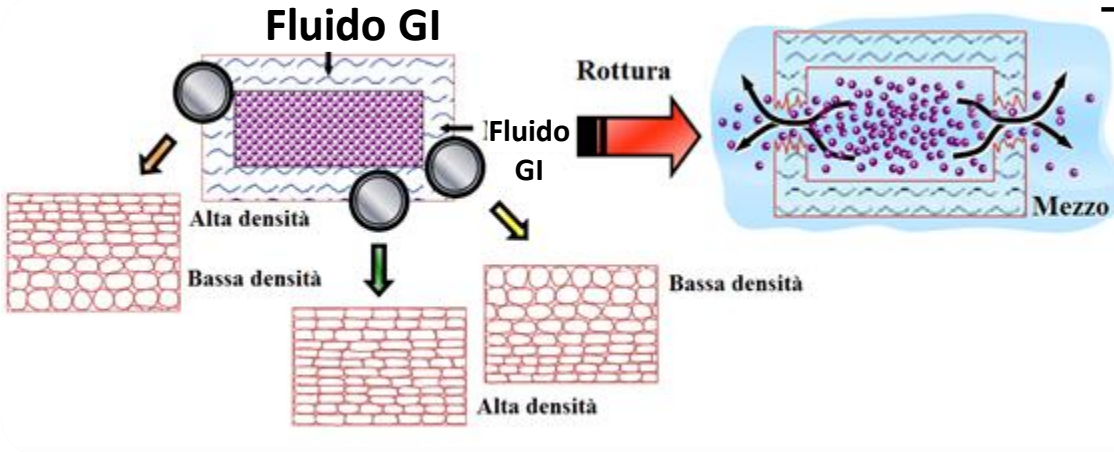


12.5 h

>200 kg/cm²

16.3 h

Strato esterno: Eccipienti



Tipi di rivestimento esterno

-insolubile, con possibilità di rottura: EC

-erodibile: HPMC, HPC,

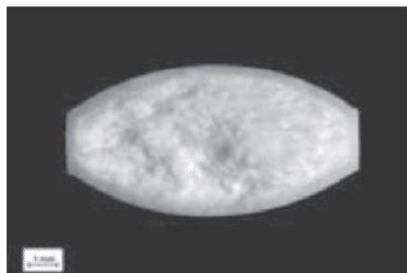
-gelificabile o rigonfiabile:
HPMC alto peso molecolare,
gomme

-solubile pH dipendente:
HPMCAS (acetate.Succinate),
copolimeri EUDRAGIT

-ceroso

-biodegradabile

Rapporto tra nucleo interno e strato esterno (p/p)



3:1



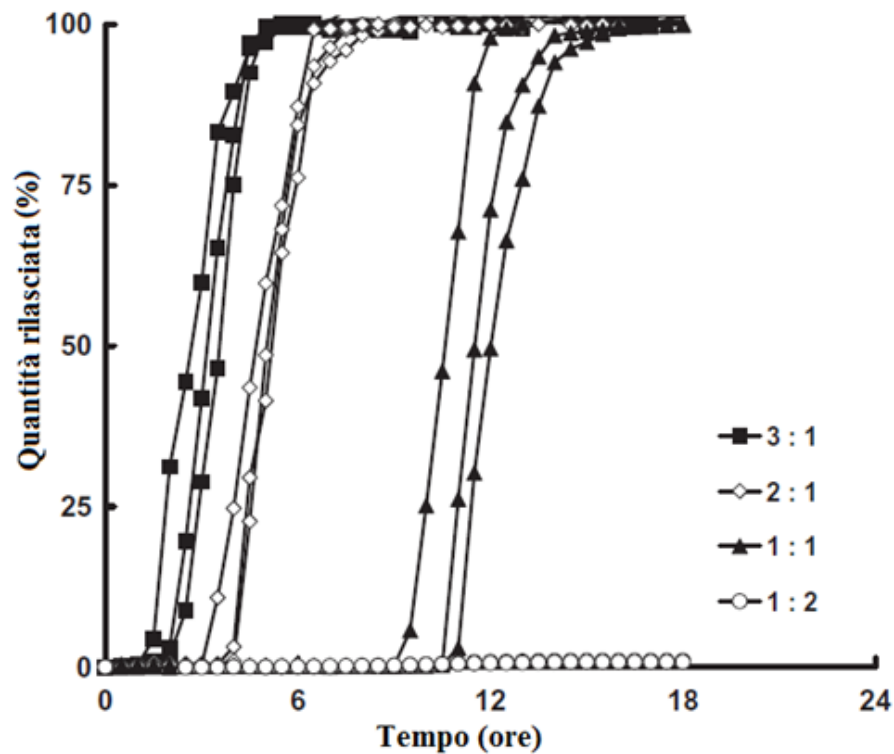
2:1



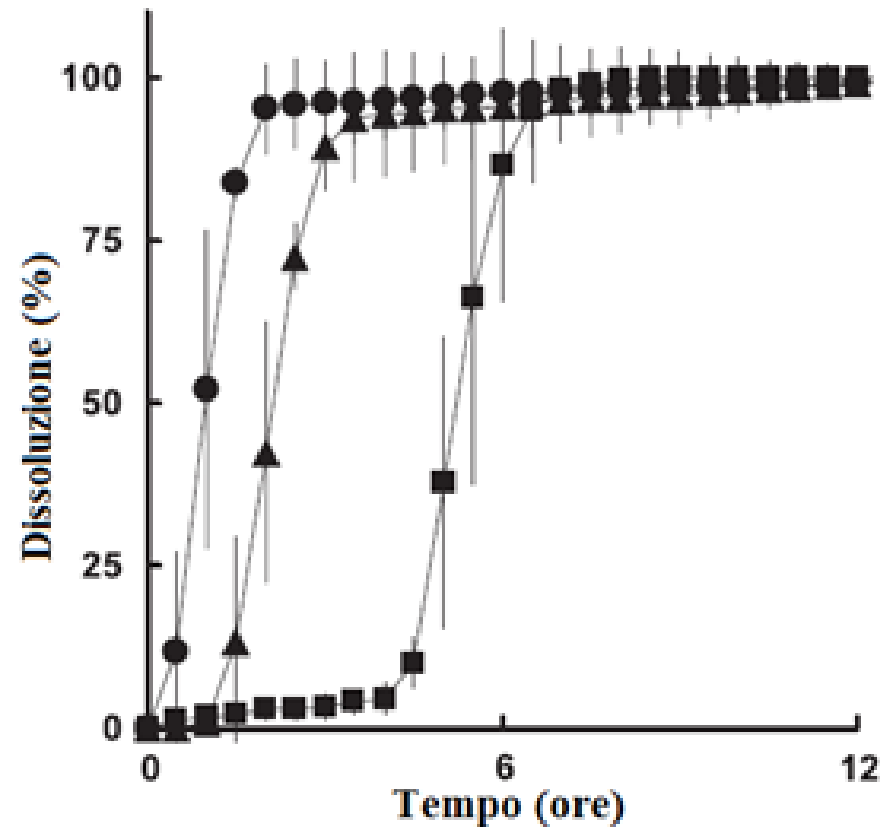
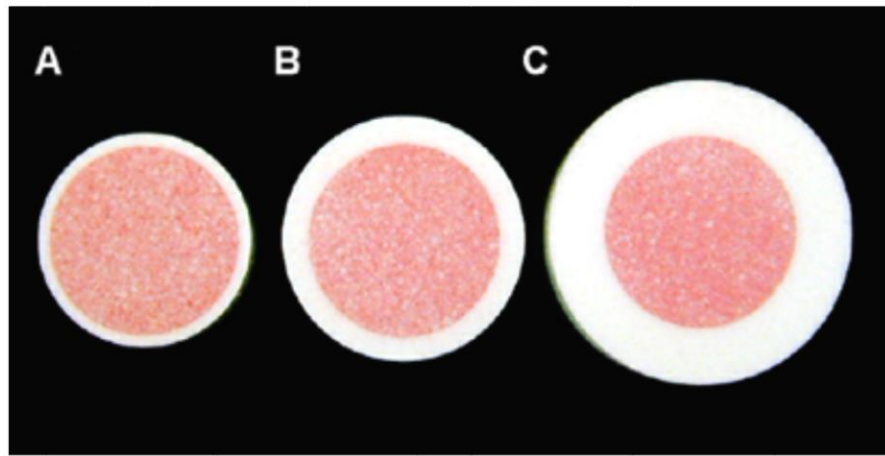
1:1



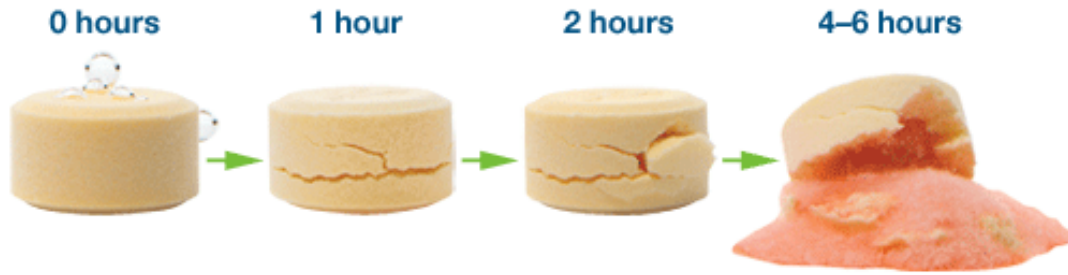
1:2



Tempo di ritardo dipende dallo spessore dello strato esterno



Lodotra[®] - a rilascio pulsatile

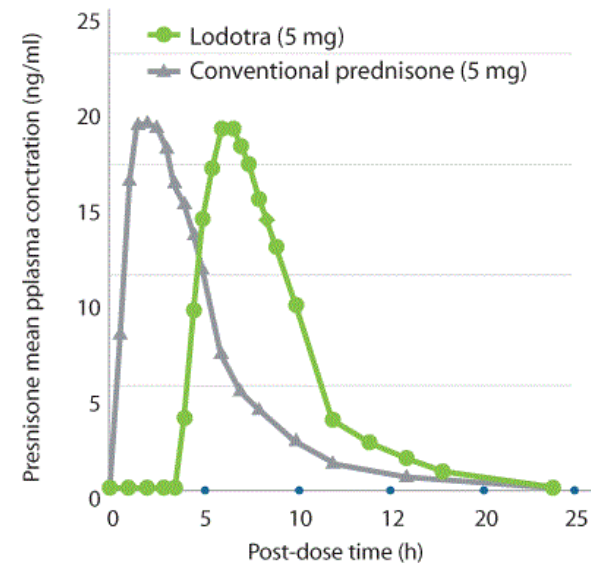


- trattamento dell'artrite reumatoide
- rilascio pulsatile
- dotato di un strato esterno lipofilo garantisce basse dosi di prednisone 4-6 ore più tardi.

Nucleo : silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, magnesio stearato, PVP

Strato esterno:

silice colloidale anidra, calcio idrogeno fosfato diidrato, glicerolo dibeenato, magnesio stearato, PVP



MACRORIVESTIMENTO: ESTETICO / FUNZIONALE



CAPSULE DURE O RIGIDE



CAPSULE MOLLI

LE CAPSULE

IN BASE ALLA CONSISTENZA:

- a) CAPSULE DURE O RIGIDE**
- b) CAPSULE MOLLI**

IN BASE AL TIPO DI RILASCIO:

CAPSULE (DURE O MOLLI)

- a) A rilascio modificato/prolungato/ritardato**
- b) Gastroresistenti**

a) CAPSULE RIGIDE

VANTAGGI RISPETTO ALLE COMPRESSE:

- 1) MASCHERANO ODORI E SAPORI SGRADUVOLI**
- 2) FACILMENTE DISCIOLTE A LIVELLO GASTRICO, LIBERANDO I PRINCIPI ATTIVI IN MENO DI 15 MINUTI**
- 3) POSSONO ESSERE RIEMPIE CON ATTREZZATURE POCO COSTOSE E DI FACILE MANOVRAIBILITÀ**
- 4) LA SCELTA DEGLI ECCIPIENTI NON RICHIEDE STUDI COMPLESSI**
- 5) OGNI PREPARAZIONE PUÒ ESSERE PRESENTATA IN DIVERSI COLORI**

CAPSULE RIGIDE

Materie prime:

POLIMERI

- GELATINA**
- HPMC**
- PULLULANO (fermentazione del mais)**
- AMIDO**

Conservanti (umidità residua 12-15%):

- PARABENI**
- ANIDRIDE SOLFORSA**

Plasticizzanti:

- GLICEROLO**
- SORBITOLO**
- PROPILENGLICOLE**

Coloranti:

- solubili, naturali e di sintesi**
- pigmenti insolubili (ossido di Ti e Fe)**

Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



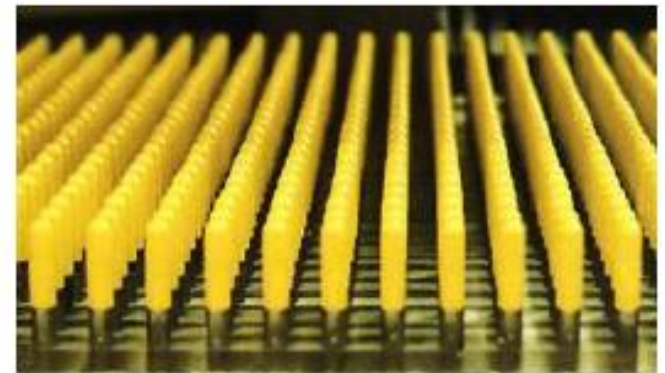
Preparazione della soluzione di gelatina e altri eccipienti



Immersione stampi nella soluzione di gelatina



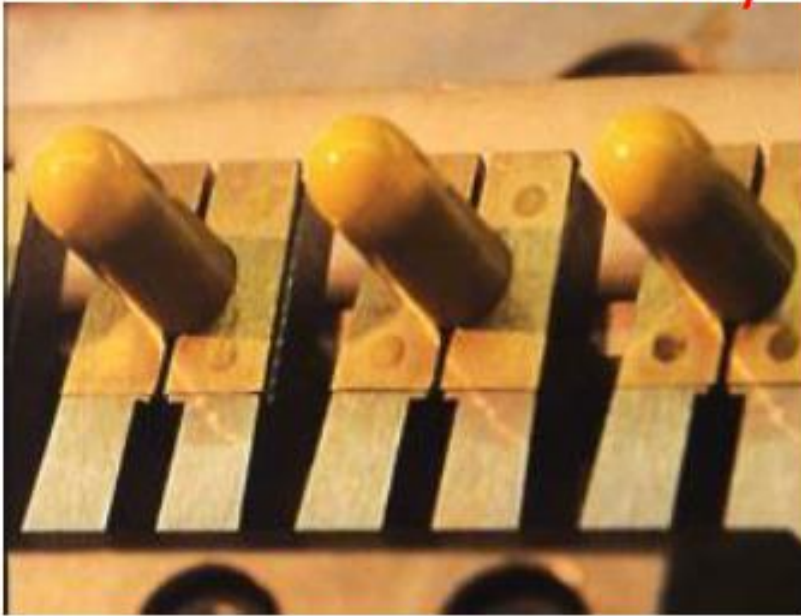
Capovolgimento degli stampi



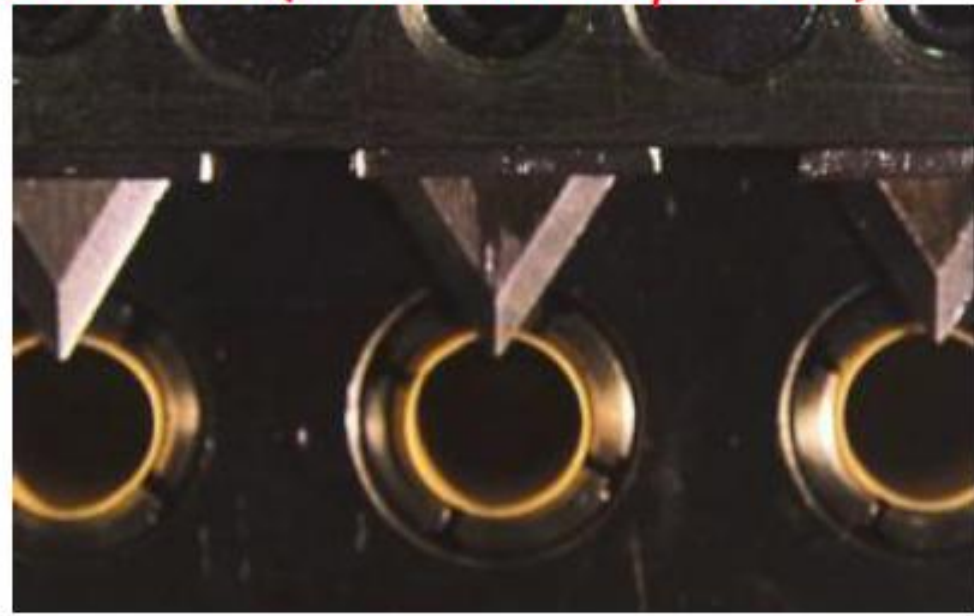
Essiccamento del film depositato a T e RH controllate



Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)



Rimozione degli opercoli dagli stampi



Rifilatura della lunghezza degli opercoli

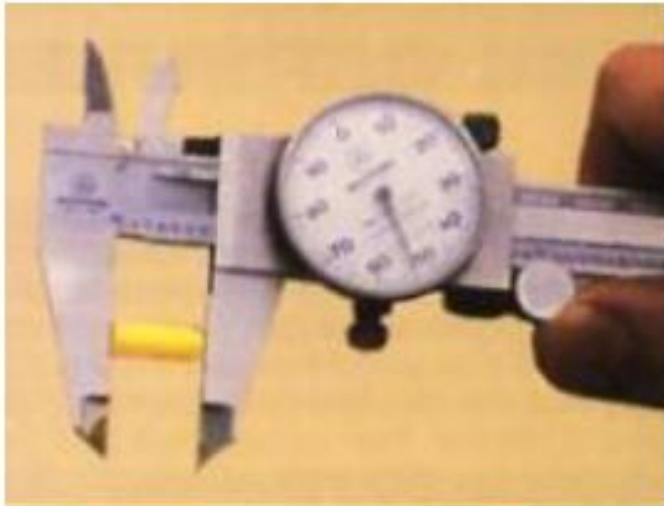


Unione corpo-testa

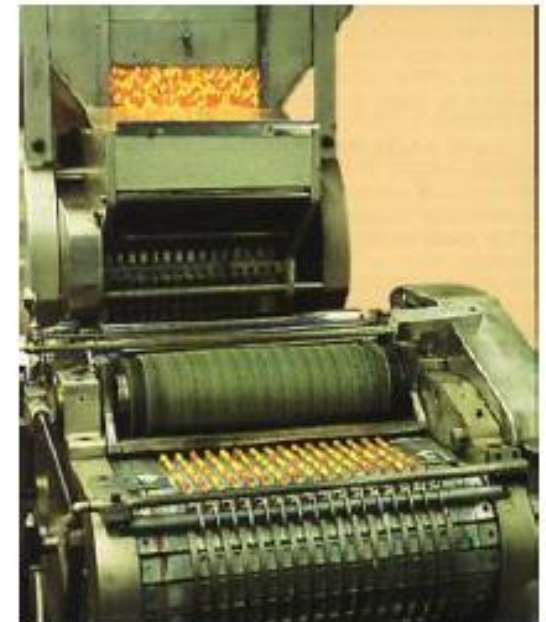


Produzione delle capsule dure (involucri o opercoli)

Controlli

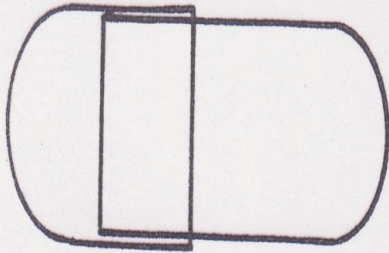
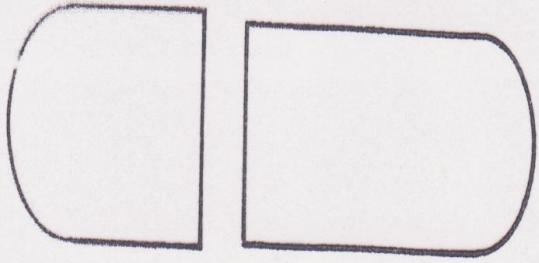


Stampa



TESTA

CORPO

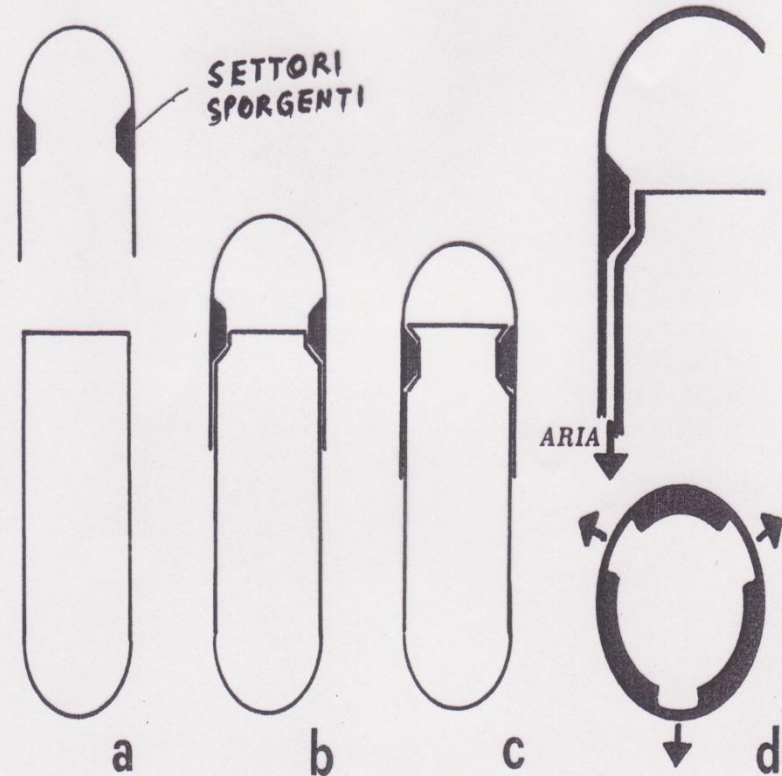


Banda sigillante

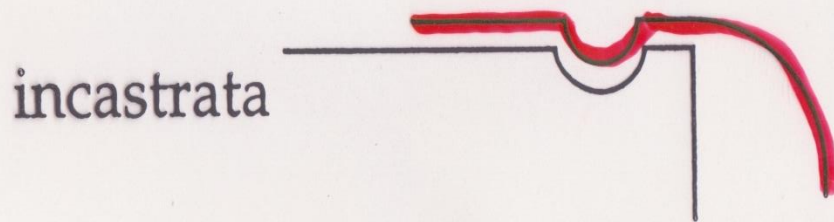
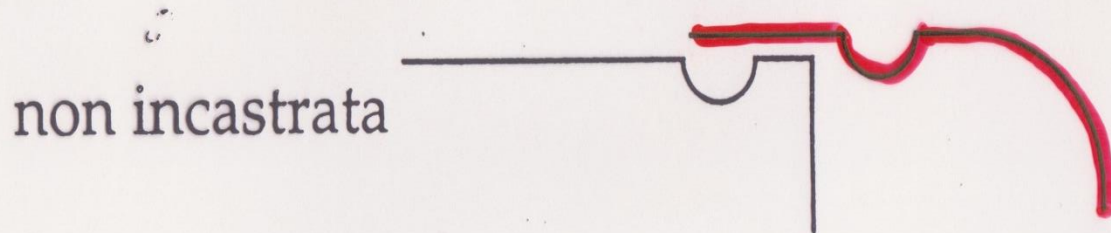
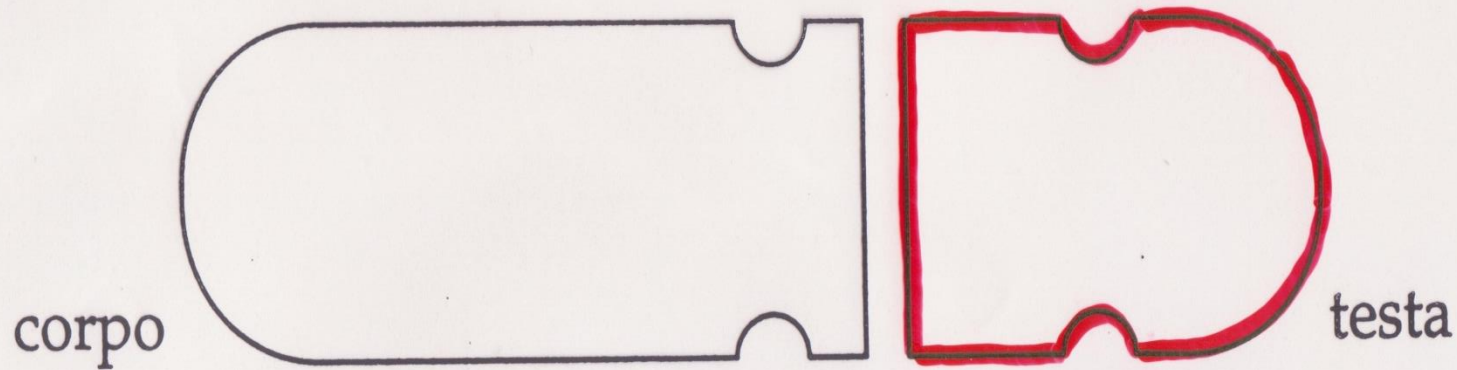
Tendenza di sfilarsi (bloccaggio sul corpo):

- a) saldate mediante un sottile filo di mucillagine calda di gelatina
- b) capsule autosigillanti a secco mediante semplice azione meccanica

CAPSULA "LOK" - ELANCO

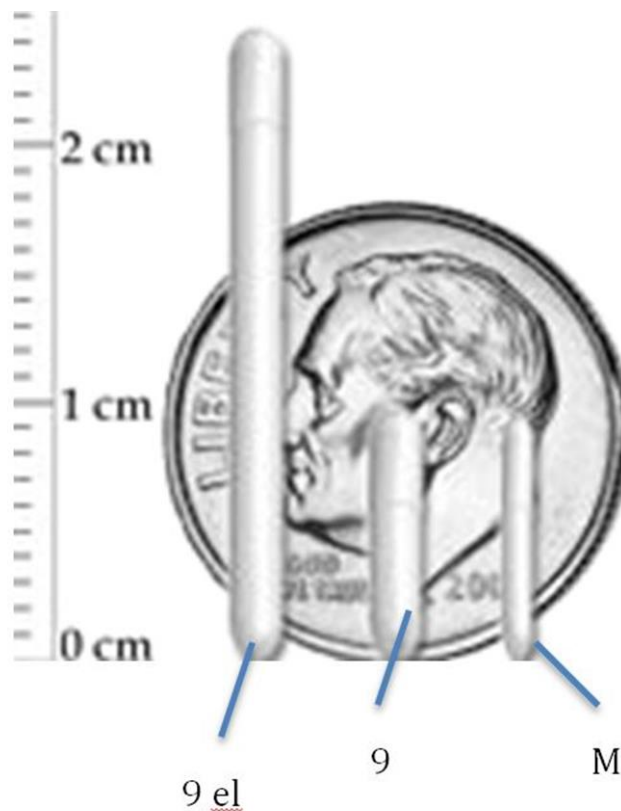


CAPSULA SNAP - FIT



Capsula autobloccante (SCANALATURE CIRCOLARI)

MISURE DELLE CAPSULE OPERCOLATE



Formato	9 el	9	M
Volume (ml)	0,08	0,025	0,004

capacità in ml

1,37

0,95

0,68

0,50

0,37

0,30

0,21

0,13



000

00

0

1

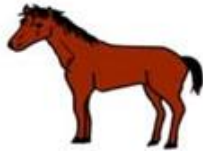
2

3

4

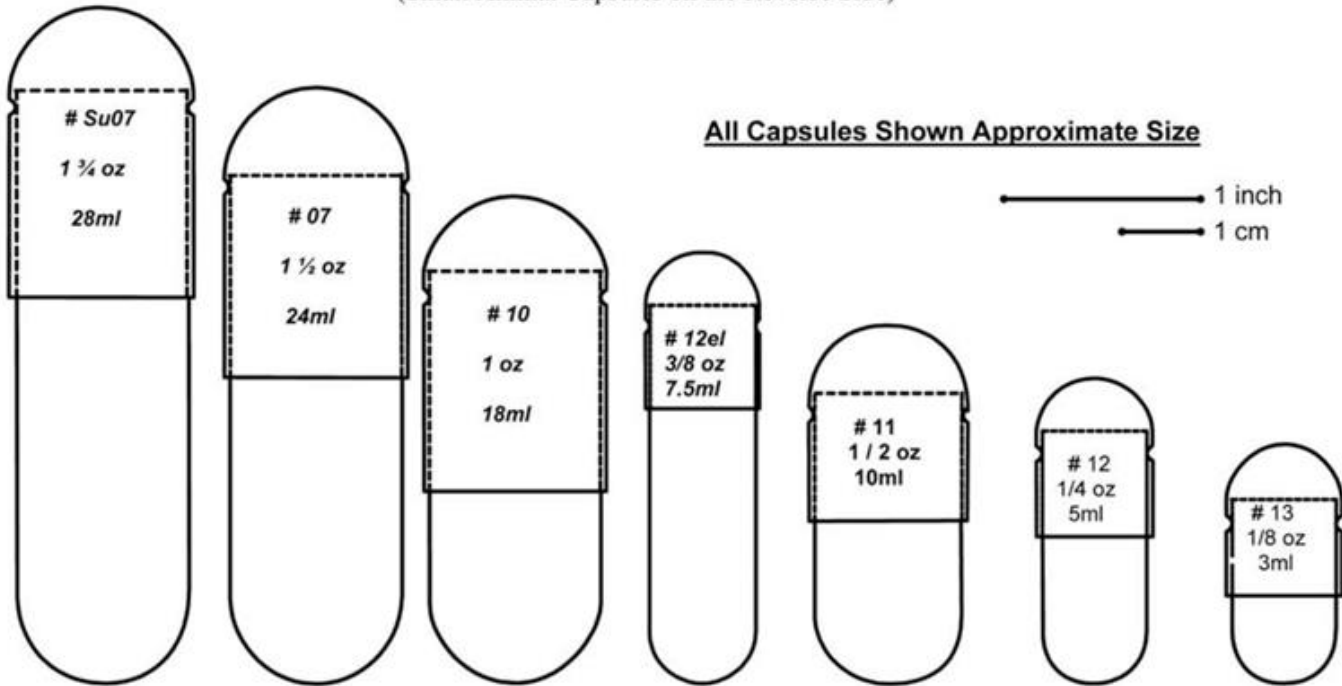
5

misura delle capsule



Large Animal Gelatin Capsules

(Small Animal Capsules on the Reverse Side)



Size	Su07	7	10	12el	11	12	13
Generic Name	1 & 3/4 oz	1 & 1/2 oz	1 oz	3/8 oz	1/2 oz	1/4 oz	1/8 oz
Typical Fill Weight*	16 - 28 gm	14 - 24 gm	10 - 18 gm	4 - 7 gm	6 - 10 gm	3 - 5 gm	2 - 3 gm
Some of The Species That Can be Dosed	<< Cow >>						
				Calf	<< Calf >>		
	<< Horses (Adult) >>						
			Goat (145+ lbs.)	Goat (100+ lbs.)	Goat (55+ lbs.)	<< Goat (44+ lbs.) >>	
			Dog (70+ lbs.)	Dog (60+ lbs.)	Dog (45+ lbs.)	<< Dog (13+ lbs.) >>	
					Swine (70+ lbs.)	Swine (35+ lbs.)	Swine (20+ lbs.)
					Ostrich (Adult)	Ostrich (50+ lbs.)	Ostrich (25+ lbs.)
				Deer (200+ lbs.)	<<Deer (80+ lbs.)>>		
	Sheep (Adult)						

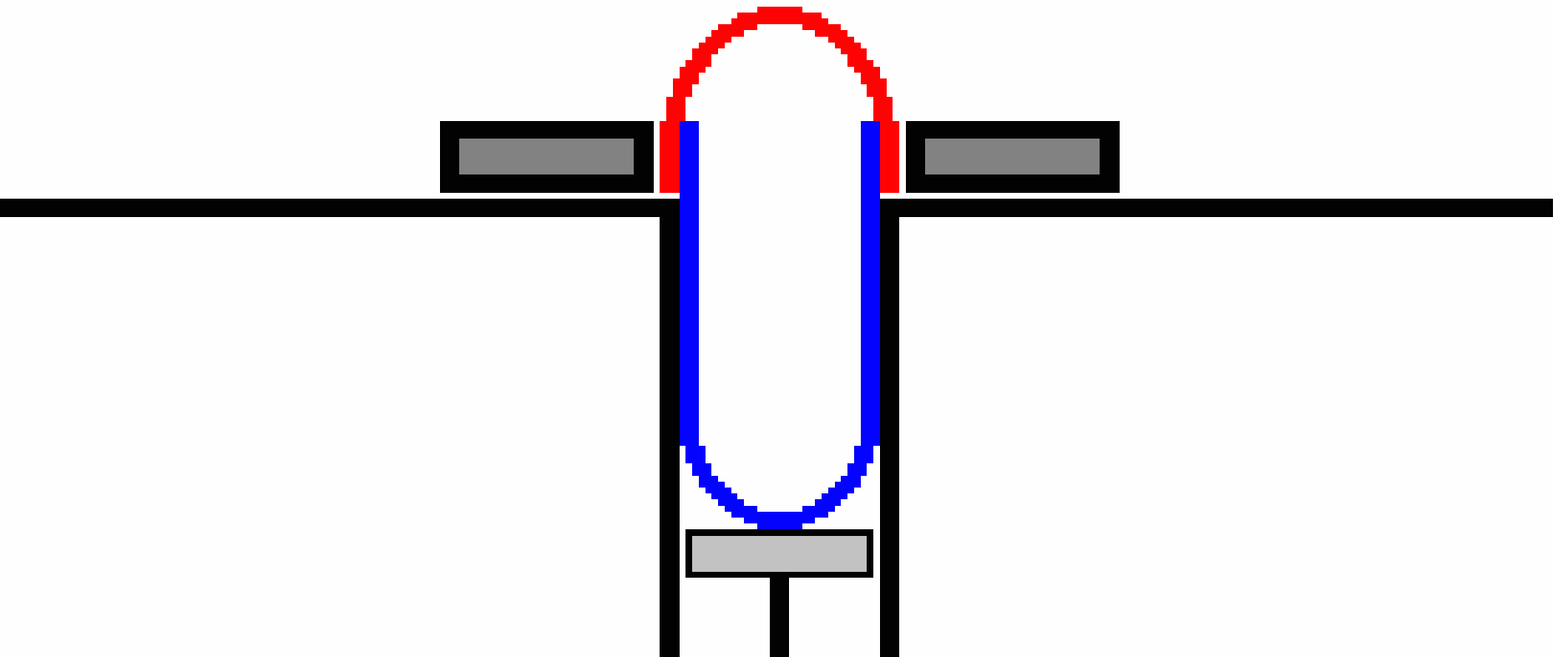
Tabella n.7.- CAPACITA' APPROSSIMATIVA DELLE CAPSULE IN ML E MG

CAPSULA	TIPO	TIPO	TIPO	TIPO	TIPO	TIPO	TIPO	
	"000"	"00"	"0"	"1"	"2"	"3"	"4"	
<u>Capacità in ml</u>	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	<u>DENSITA'</u>
Capacità approssimativa in mg	411	285	204	150	111	90	63	0,30g/ml
	822	570	408	300	222	180	126	0,6g/ml
	1096	760	544	400	296	240	168	0,8g/ml
	1370	950	680	500	370	300	210	1,0g/ml
	1644	1140	816	600	444	360	252	1,2g/ml

Riempimento

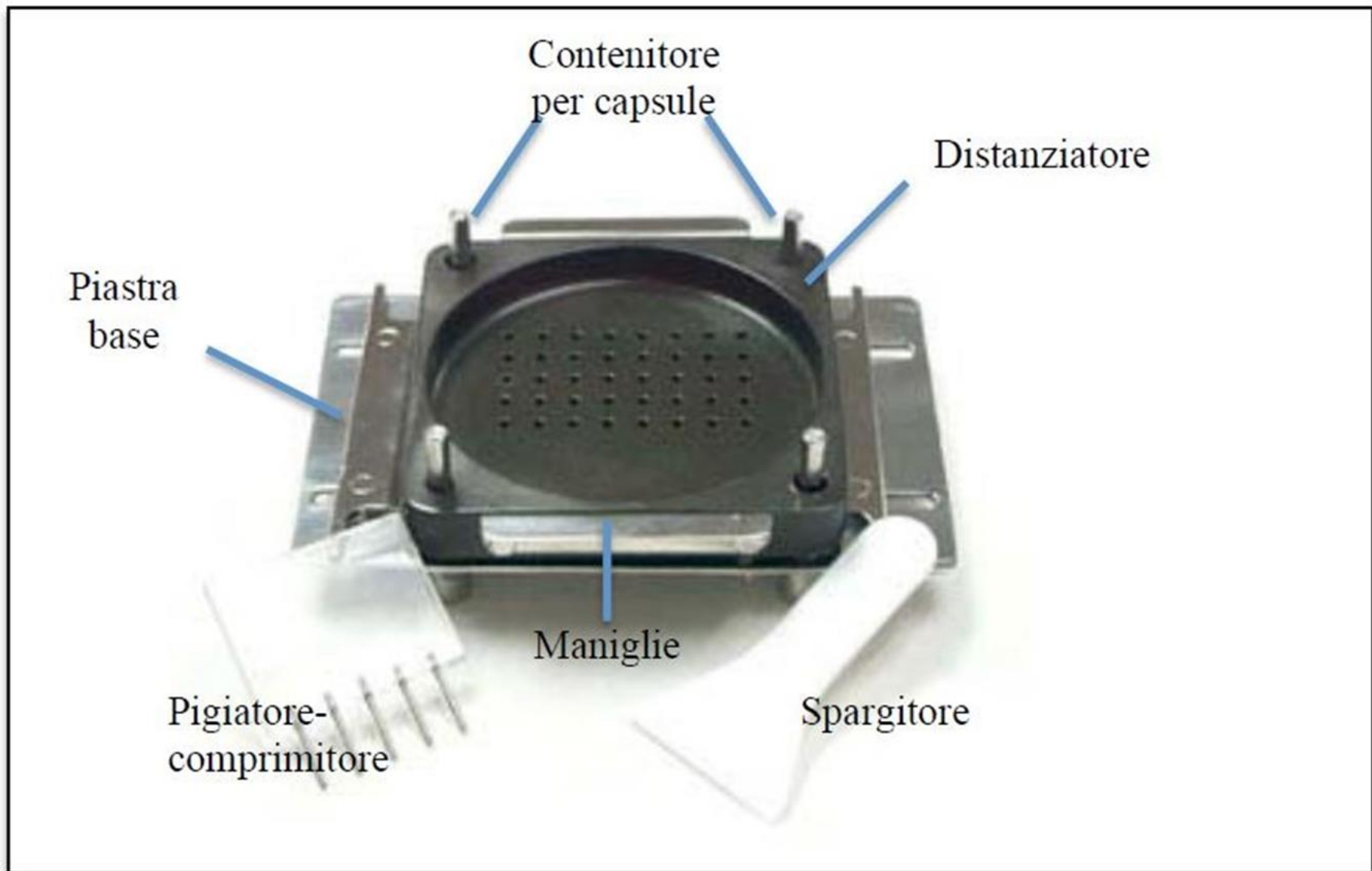


RIEMPIMENTO





Attrezzature per riempimento mini-capsule 9, 9el,M



Incapsulatrice manuale per riempimento multiplo mini-capsule

OPERCOLATRICE MANUALE



ECCIPIENTI PER CAPSULE

1. INERTI O DILUENTI

- Lattosio – fosfato di calcio
- Cellulosa microcristallina
- Amido di mais pregelatinizzato

2. LUBRIFICANTI/GLIDANTI

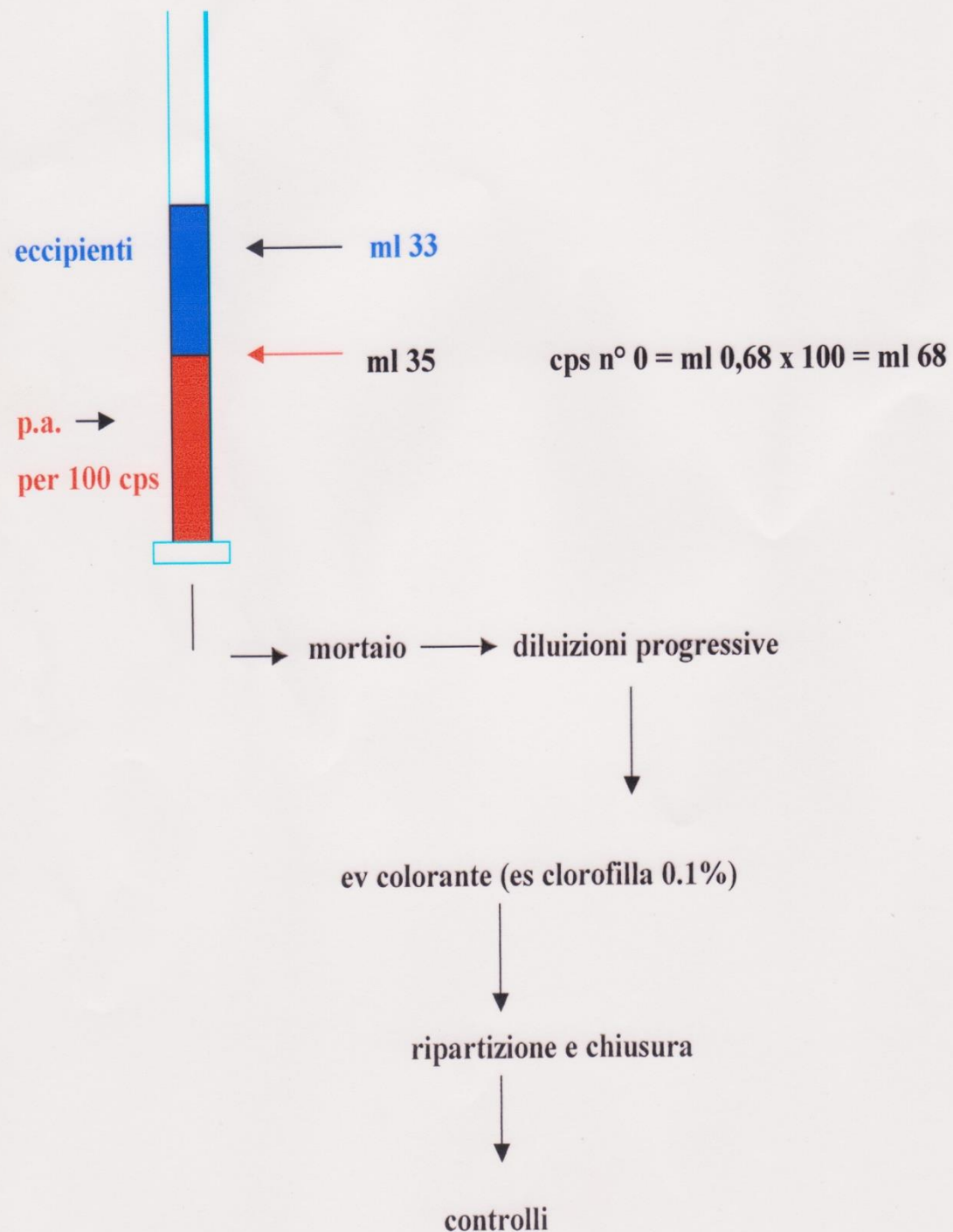
- Magnesio stearato
- Talco
- Silice colloidale

3. ADSORBENTI

- Silice colloidale anidra
- Talco
- Amido di mais

DATO CHE IL RIEMPIMENTO È VOLUMETRICO, PER SCEGLIERE LA GIUSTA MISURA DELLE Cps DA RIEMPIRE È IMPORTANTE CONOSCERE IL VOLUME CHE OCCUPA LA DOSE CIOÈ CONOSCERE IL VOLUME APPARENTE

PREPARARE N° C Cps DI P.A. 200 mg



Lavanda olio essenziale	0.0080 gr
Melissa olio essenziale	0.0080 gr
Arancio amaro olio essenziale	0.0080 gr
Amido pregelatinizzato pregeflom	0.1200 gr
Cellulosa microcristallina	0.0120 gr
Magnesio stearato	0.0030 gr

Si mescolano i polveri, si fa assorbire la miscela di 3 oli essenziali e si tengono in un recipiente chiuso per 1 giorno.

Per 20 capsule.

Tipo di capsule 0

31.

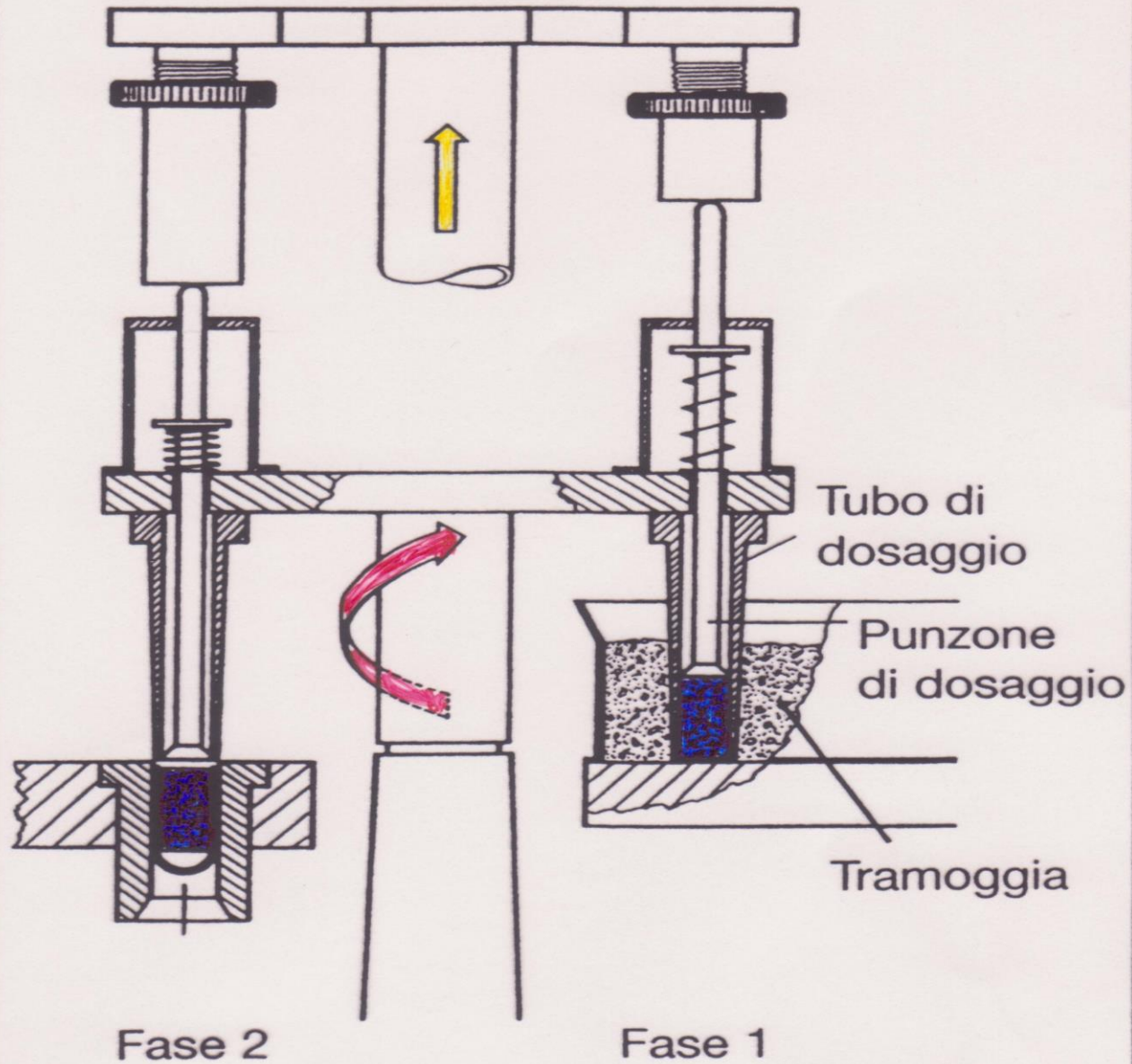
● Ginko biloba estratto secco	0.3000 gr
-------------------------------	-----------

Eccipiente idoneo	0.1500 gr
-------------------	-----------

Per 100 capsule

tipo di capsule 1

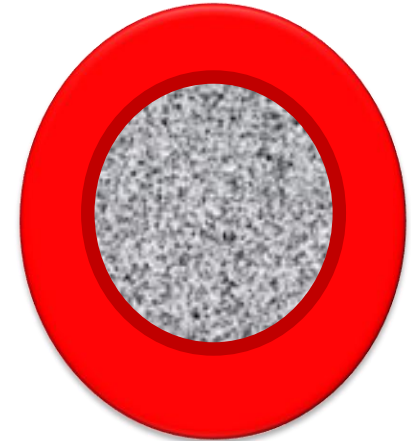
PRESSA - DOSATORE



b) CAPSULE MOLLI

INVOLUCRI PIÙ SPESSI

- **GELATINA**
- **PLASTIFICANTE** : GLICERINA, SORBITOLO, GLICOL PROPILENICO – 30-40%
- **ACQUA (10%)**
- **CONSERVANTI** (parabeni, anidride solforosa)
- **COLORANTI** (LACCHE, PIGMENTI)
- **OPACIZZANTI** (BIOSSIDO DI TITANIO)
- **AROMATIZZANTI**



CONTENUTO

- **OLI VEGETALI/MINERALI**
- **ECCIPIENTI SINTETICI**
- **TENSIOATTIVI**
- **PEG liquidi, GLICOL propilenico**
- **SISTEMI MICROEMULSIONANTI**

VANTAGGI:

**FARMACI IN SOLUZIONE O
SOSPENSIONE/
BIODISPONIBILITÀ/UNIFORMITÀ
DI DOSAGGIO**

ROUND



No.	1	2	3	4	5	6	7	9	15	20	28	40	90
Minims	0.76-1.00	1.2-2.0	2.2-3.0	2.9-4.0	3.2-6.0	4.9-6.0	5.0-7.0	7.0-9.0	12.0-15.0	15.0-20.0	21.0-30.0	32.0-41.0	70.0-90.0
CC	0.045-0.074	0.135-0.172	0.185-0.246	0.197-0.283	0.228-0.308	0.451-0.740	0.325-0.554	0.505-1.230	1.646-2.526	4.925			

OVAL



No.	2	3	4	5	6	7	8.5	10	12	15	20	30	40	60	65	80
Minims	0.5-2.2	4-3.0	1.1-4.0	1.3-5.0	2-6.0	2-7.5	3-8.5	7.5-10.0	10.5-12.0	12.4-15.0	17.0-20.0	21.0-30.0	30.0-40.0	41.0-60.0	50.0-65.0	90.0-80.0
CC	0.080-0.148	0.191-0.285	0.265-0.325	0.262-0.431	0.462-0.754	0.291-0.754	0.754-1.407	1.194-1.840	2.526-3.080	3.080-5.690						

OBLONG



No.	3	4	5	6	8	8.5	11	14	15	20	30	20
Minims	2.0-3.0	3.0-4.0	4.0-5.0	5.0-6.0	6.0-8.0	7.5-8.0	10.5-12.0	12.5-14.0	14.0-16.0	16.0-20.0	16.0-22.0	20.0-24.0
CC	0.142-0.195	0.205-0.280	0.269-0.430	0.462-0.647	0.770-0.980	0.980-1.195	1.232-1.312	1.312-1.312	1.312-1.312	1.312-1.312		

TUBE



No.	5	6	8	17.5	30	45	55	120
Minims	2.5-5.0	6.0-6.0	6.0-9.0	15.0-17.0	27.0-32.0	40.0-45.0	42.0-55.0	90.0-120.0
Use	0.154-0.159	0.205-0.227	0.370-0.482	0.924-1.007	1.665-1.971	2.462-2.985	2.464-3.285	5.844-7.292

SUPPOSITORY



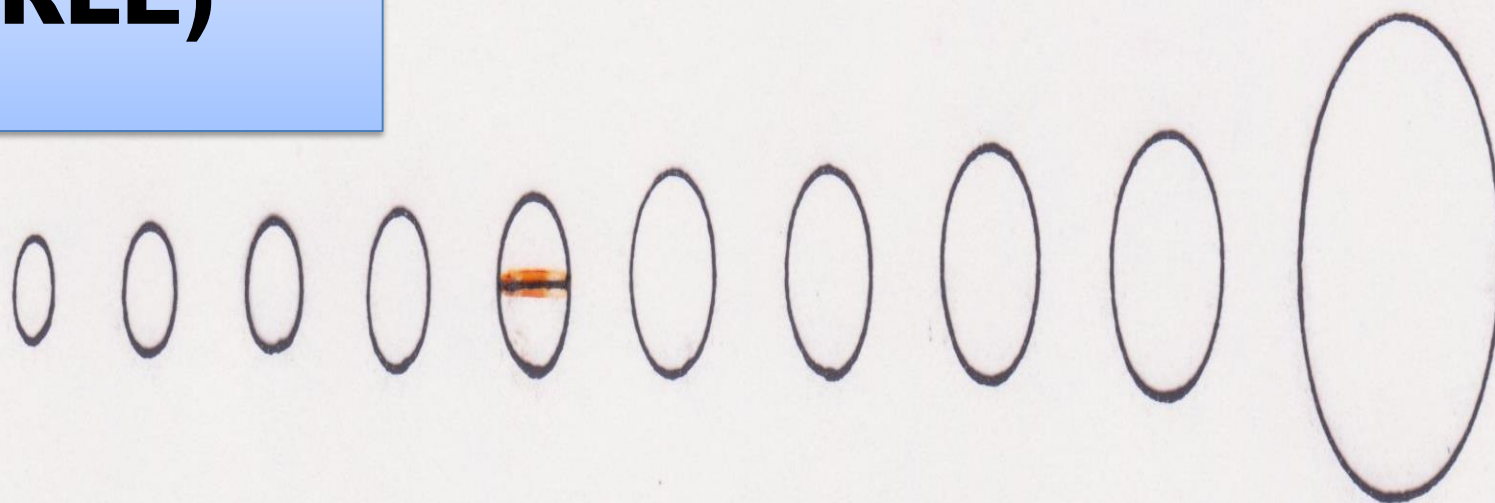
No.	6	10	40	80
Minims	5.0-6.0	7.0-10.0	30.0-40.0	62.0-80.0
Use	0.204-0.276	0.433-0.623	1.653-2.400	3.810-4.828

SPECIAL SHAPES



FORMA E DIMENSIONE DELLE CAPSULE DI GELATINA MOLLE

ROTONDO (PERLE)



Minimi*	1	2	23	3	4	6	8	9	15	90
Volume standard in ml	0,061	0,123	0,142	0,184	0,246	0,369	0,493	0,553	0,924	5,545

* 1 minimo = 0,0616 ml



Minimi*
Volume
standard in ml

1.3	1.6	2	2.3	3	4	5	6	7.5	10
0,080	0,099	0,123	0,142	0,184	0,246	0,308	0,369	0,462	0,616

OVALE



Minimi*
Volume
standard in ml

20	40	60	80	110
1,232	2,464	3,696	4,929	6,777

OBLUNGO



4

0,246



5

0,308



6

0,369



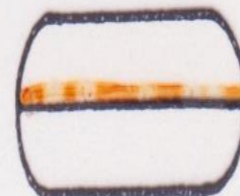
8

0,493



9,5

0,585



11

0,677



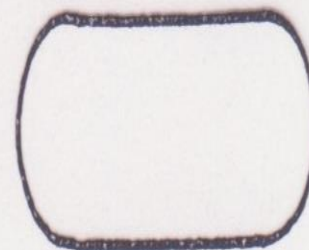
14

0,362



16

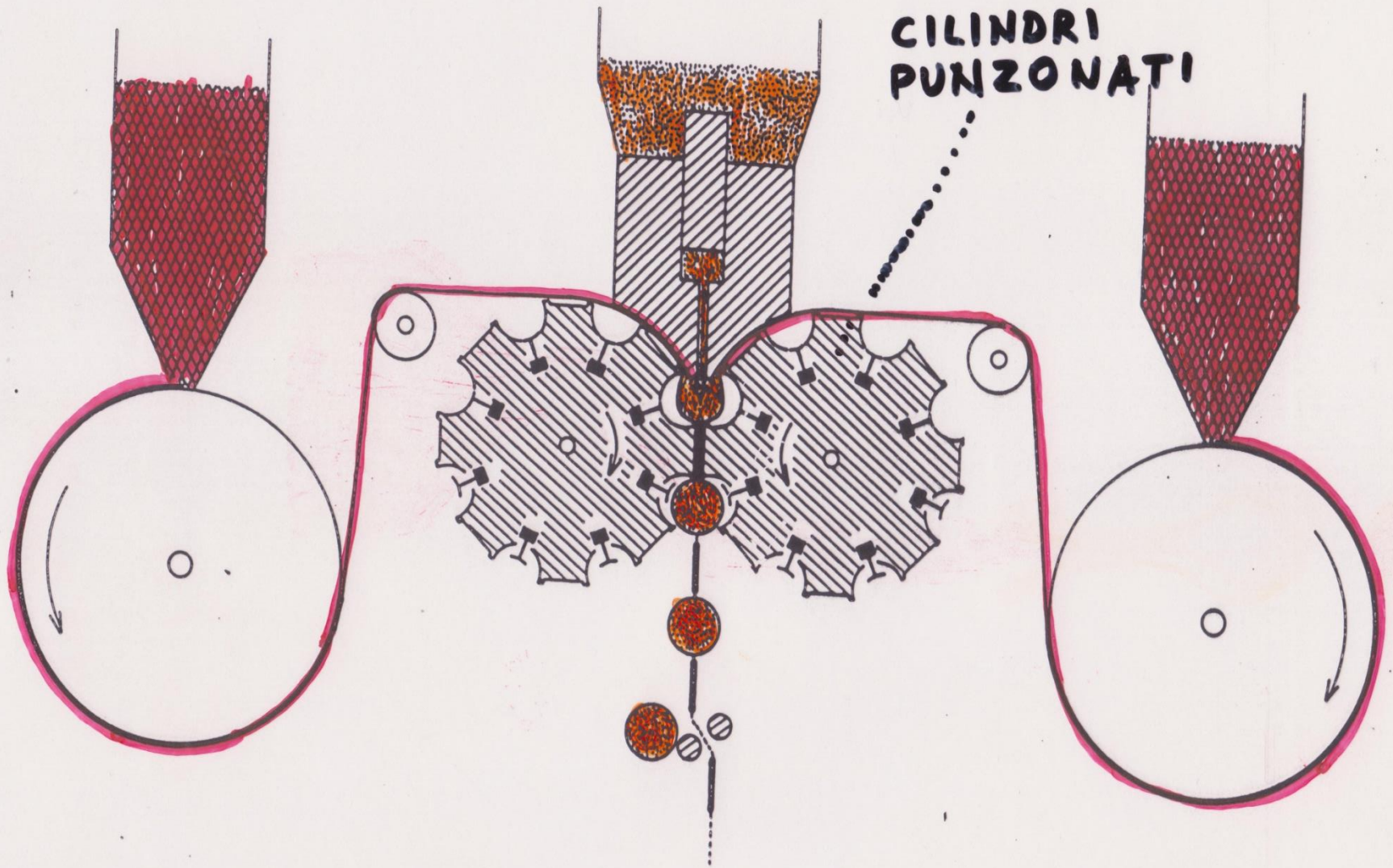
0,985

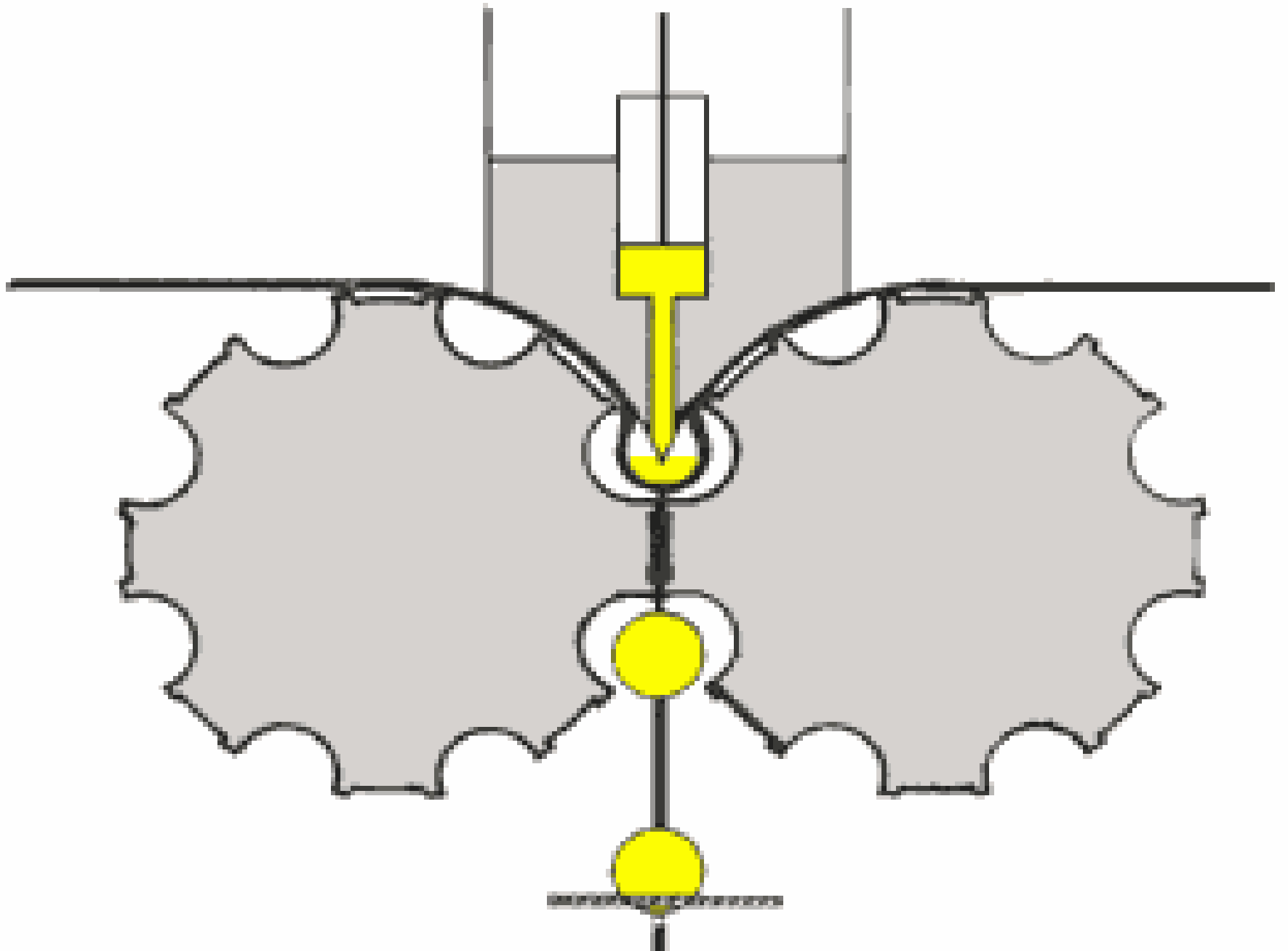


20

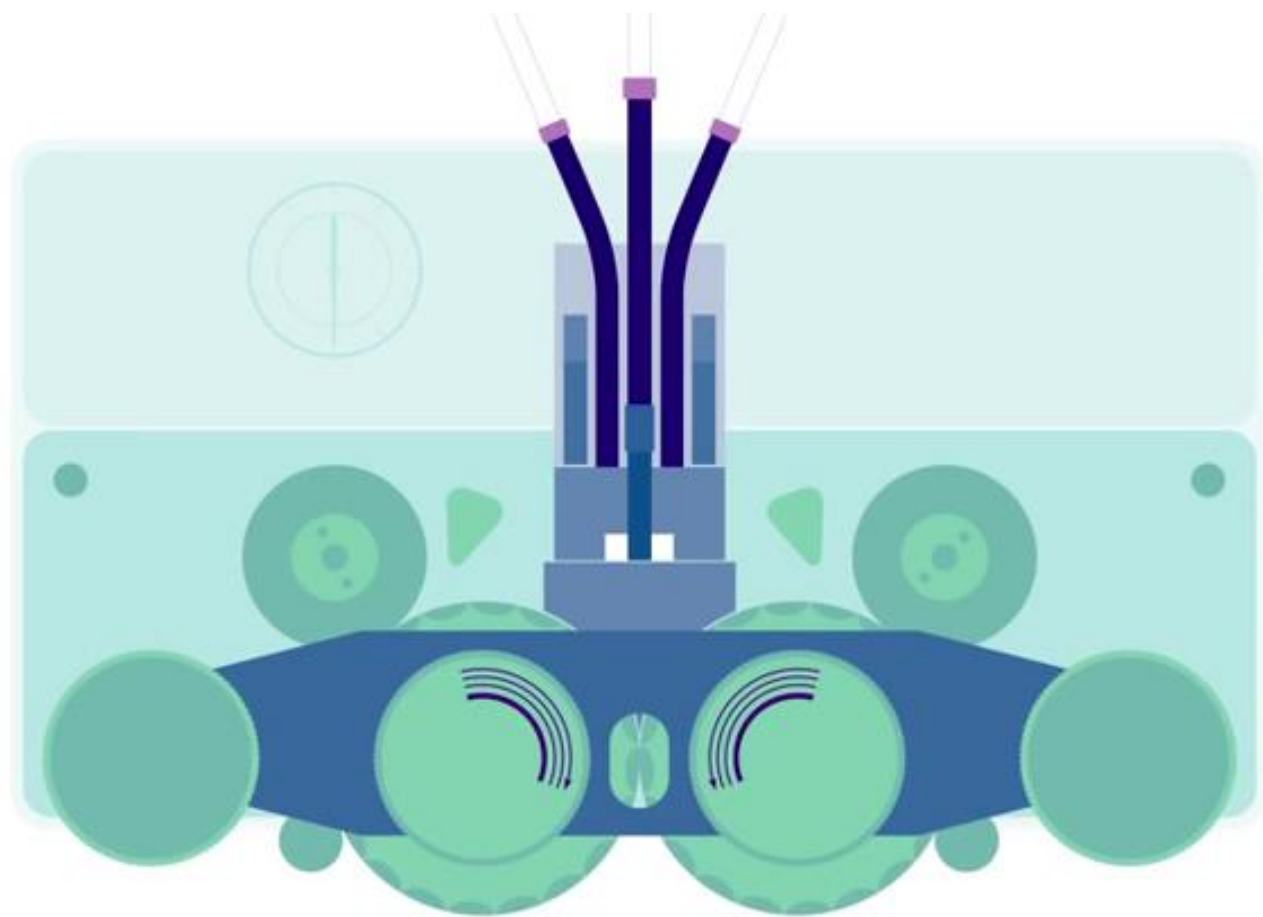
1,232

PRODUZIONE











PROCEDIMENTO ALLA GOCCIA

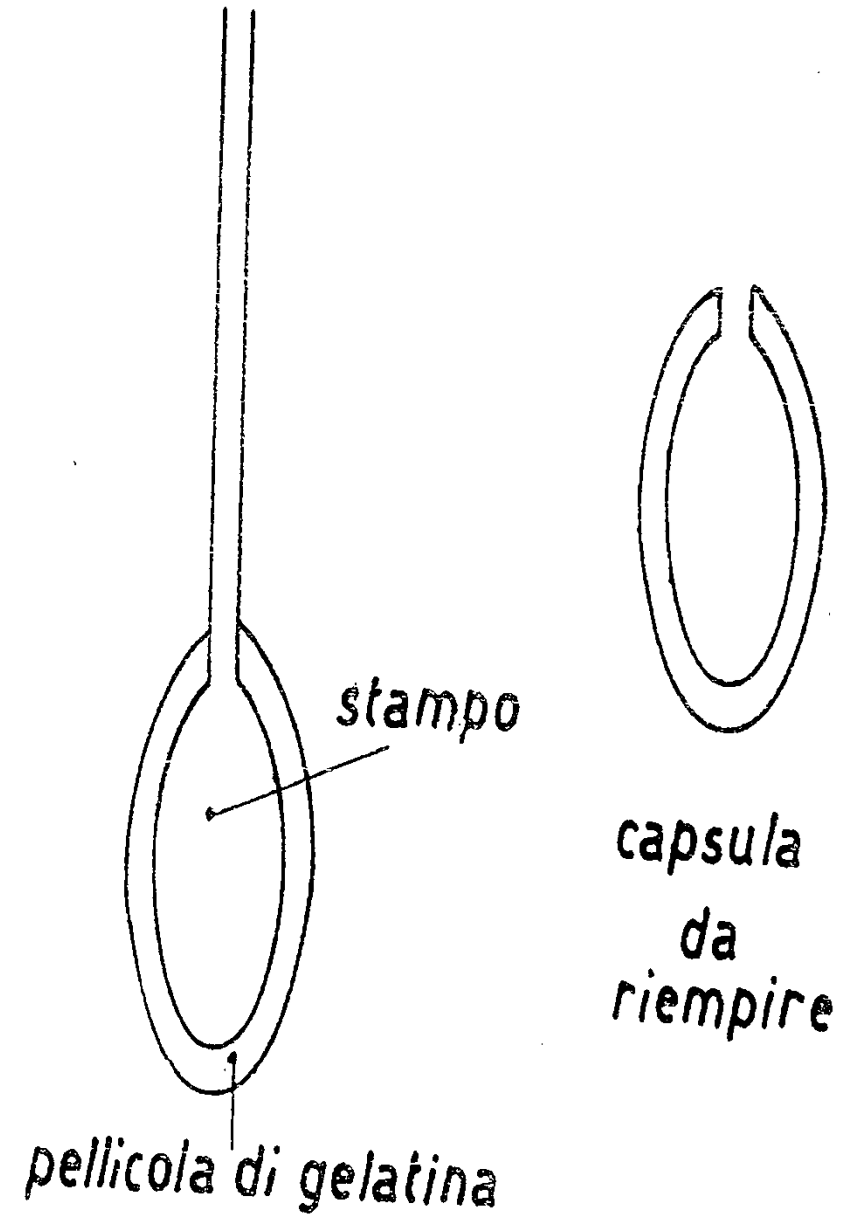
**OLIO DI
PARAFFINA 5°C**

**TENSIONE
INTERFACIALE**



www.Kapsulator.ru

gelatina	g	240
sciroppo	g	69
glicerina	g	180
mucillagine di gomma arabica	g	60
acqua	fino a ml	1000



CAPSULE MOLLI

Olio di borragine

Estratto Lichene

Emulsionanti: glicerilmonostearato e lecitina di soia

Addensanti: olio di soia idrog. , cera d'api

Involucro: GELATINA

agente di resistenza: GLICEROLO-SORBITOLO

Colorante: OSSIDO DI FERRO

MIRTILENE (capsule molli)

Composizione qualitativa e quantitativa

Mirtillo nero estratto secco idroalcolico al 25 % di Antocianidine mg 70

Toceferoli acetato mg 40

Beta carotene mg 10

Eccipienti

Olio vegetale di soia

Gelatina

Glicerolo

Ferro ossido rosso

Ferro ossido nero

Sodio etil propil paraben

**PROMETRIUM (CAPSULE MOLLI PER
USO VAGINALE)**

P.A.

PROGESTERONE MICRONIZZATO (100 mg)

ECCIPIENTI:

OLIO DI ARACHIDE, LECITINA DI SOIA

COMPONENTI DELLA CAPSULA:

**GELATINA, GLICEROLO,
BIOSSIDO DI TITANIO**

DAKTARIN (CAPSULE MOLLI PER USO VAGINALE)

P.A.

MICONAZOLO NITRATO

ECCIPIENTI:

PARAFFINA LIQUIDA, VASELINA BIANCA

COMPONENTI CAPSULA:

**GELATINA, GLICERINA, METIL
PARAIDROSSIBENZOATO, BISSIDO DI
TITANIO**

ESEMPI DI SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI CAPSULE MOLLI

KALETRA capsule molli

Attivi: Lotinavir, Ritonavir (anti HIV-1)

Eccipienti all'interno della capsula: acido oleico; glicole propilenico; olio di ricino poliossile 35 (emulsionante) ; acqua purificata.

Involucro molle: gelatina, sorbitolo liquido anidriizzato, glicerolo, titanio biossido (E171), giallo tramonto (E110), trigliceridi a catena media, lecitina.

Il veicolo dei farmaci è formato dal glicole propilenico in cui sono dispersi l'acido oleico ed il Peg 35-olio di ricino, due sostanze ad azione tensioattiva allo scopo di migliorare la solubilità dei due attivi.

FOLINA capsule molli

Attivi: Acido folico

Eccipienti all'interno della capsula: cera d'api; olio di soia, lecitina di soia in olio di soia.

Involucro molle: gelatina, glicerolo, sodio p-idrossibenzoato di etile, sodio p-idrossibenzoato di propile, sorbitolo, titanio biossido (E 171), eritrosina (E127), ferro ossido nero (E172).

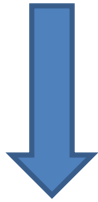
Il veicolo è costituito da sostanze lipofile ed un emulsionante lipofilo. Probabile consistenza semisolida o liquido molto viscoso.



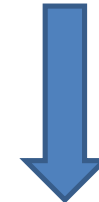
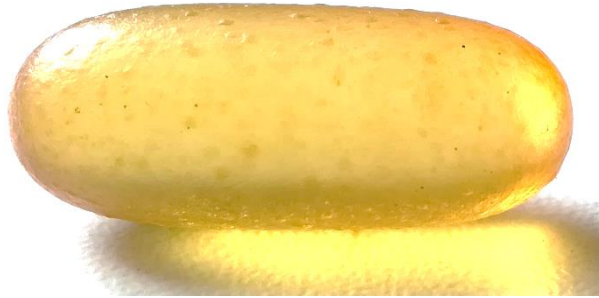
CAPSULE MOLLI

P.A.
IBUPROFENE 200mg
ECCIPIENTI:
PEG 600, POTASSIO
IDROSSIDO,
ACQUA DEPURATA
COMPONENTI DELLA
CAPSULA
GELATINA, SORBITOLO

CAPSULE GASTRO-RESISTENTI



RIGIDE



MOLLI

- Rivestite
Filmatura polimerica in letto fluido o bassina
- Riempite con materiale rivestito
Granulo, compressa, pellets, capsula...o mix
- Corpo e testa gastroresistente

- Rivestite
Filmatura polimerica in letto fluido o bassina
- Trattate con formaldeide
Forma una membrana gastroresistente

-NH=CH-O-CH=NH-

(formaldeide + amminoacidi)

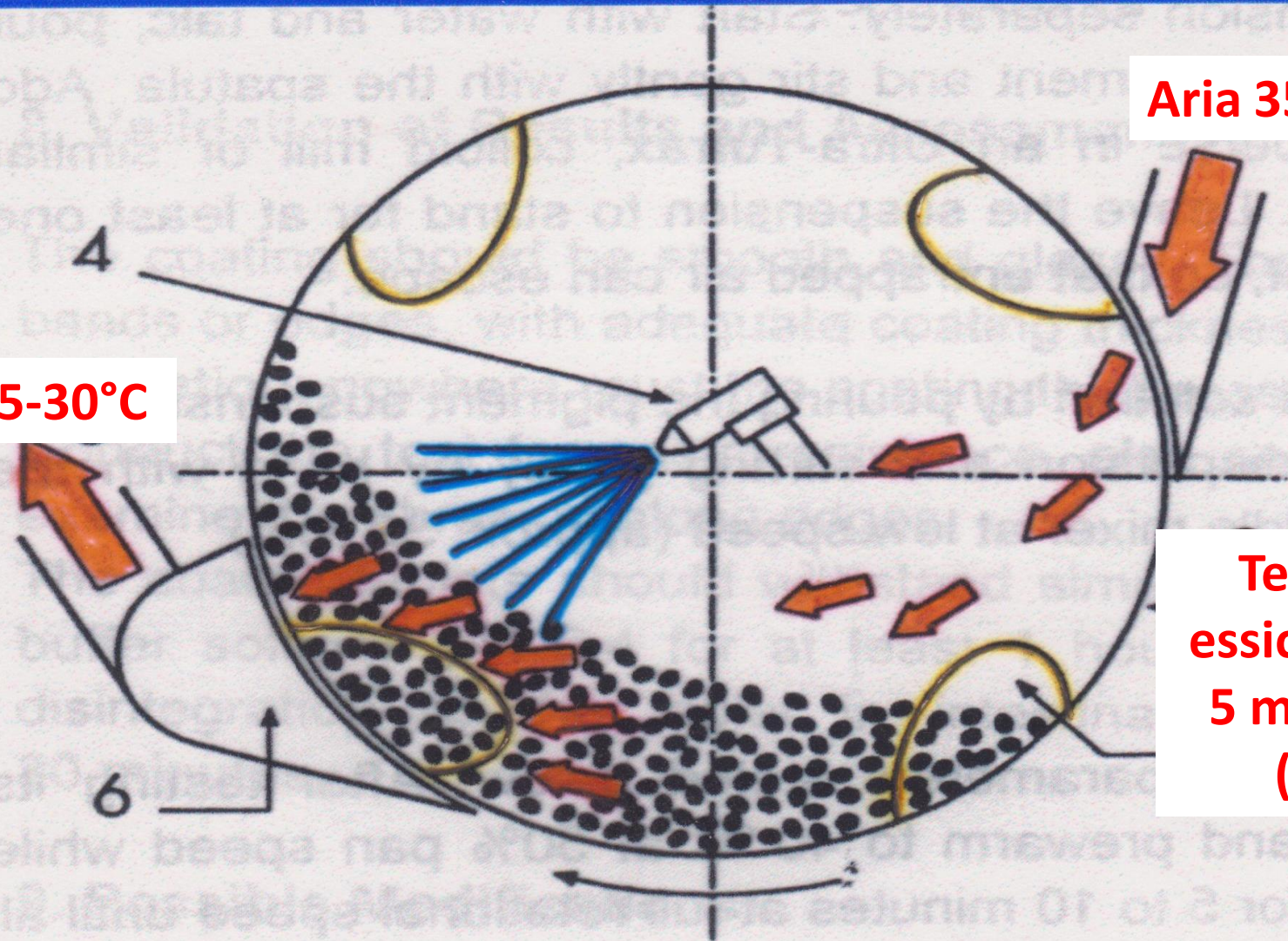
Aria 35 °C

25-30°C

**Tempo di
essiccamento
5 min/2 ore
(30°C)**

Temperatura nucleo 25-27°C

IN BASSINA



IN LETTO FLUIDO

Preparation of coating suspension

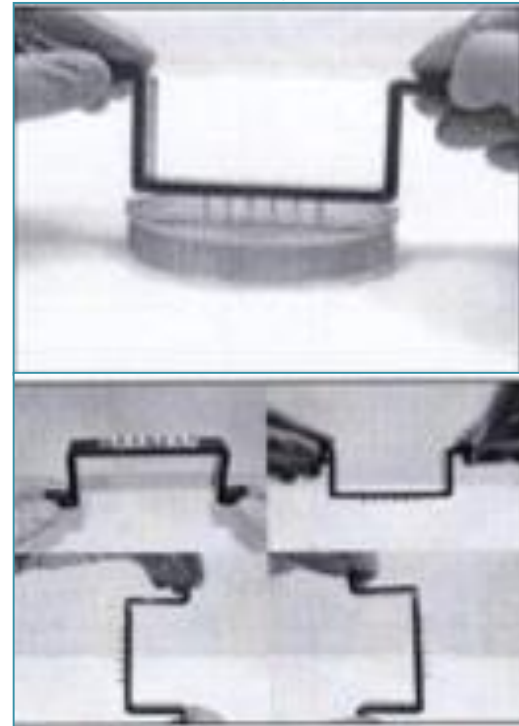
CAPSULE GASTRO-RESISTENTI IN GALENICA

Ingredienti	4% p/p	19% p/p
Eudragit® L100-55 pH 5,5	8 g	38 g
Acetone	114 g	91 g
Alcool iso-propilico	76 g	60 g
Glicole propilenico	2 g	11 g

Ingredienti	4% p/p	21% p/p
Eudragit® L100 pH 6,0	8 g	42 g
Acetone	76 g	58 g
Alcool iso-propilico	114 g	87 g
Glicole Propilenico	2 g	13 g

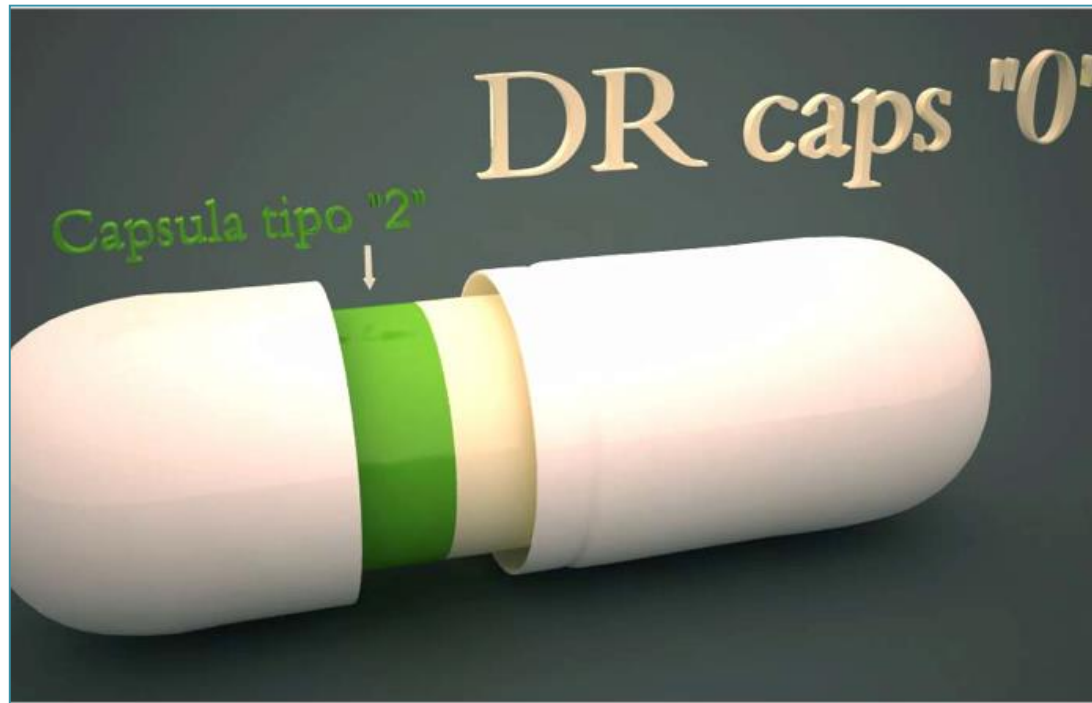
Ingredienti	4% (p/p)	14% (p/p)
Eudragit® S100 pH 7,0	8 g	28 g
Alcool etilico	120 g	164 g
Trietil citrato	2 g	8,4 g

METODI DI RIVESTIMENTO



- è importante **rivestire** sempre **prima i corpi** per evitare la formazione di bolle vicino alla giunzioni

CAPSULA NELLA CAPSULA

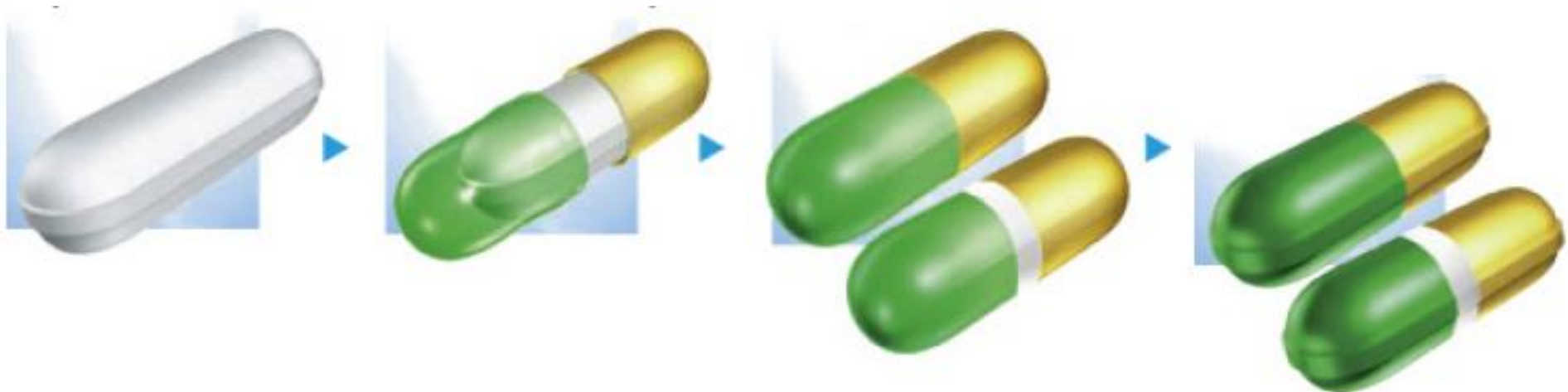


Capsule di HPMC resistenti all'ambiente acido per **30 minuti + 15 minuti** dovuti alla normale resistenza della gelatina per un totale di **45 minuti**.

CAPSULE PER RIVESTIMENTO «RESS FIT» E «X-PRESS FIT»

Servono per «rivestire» compresse di dimensioni allungate (pillole), rendendole colorate e brillanti.

- La macchina incapsulatrice predispone due mezze capsule umide e morbide
- I bordi delle emicapsule vengono fatti combaciare
- La saldatura avviene per riscaldamento-raffreddamento



PANCREX®

**CAPSULE RIGIDE CONTENENTI
MICROGRANULI GASTRORESISTENTI**

COMPOSIZIONE:

P.A.

- **LIPASI**
- **AMILASI**
- **PROTEASI**

ECCIPIENTI

**TRIETIL CITRATO, POLIACRILATO (DISP.
30%), TITANIO BLOSSIDO, FERROSSIDO
GIALLO**

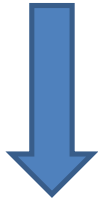
CREON 10000 U.I. PANCRELIPASI

**CAPSULE RIGIDE A RILASCIO
MODIFICATO CONTENENTI
MICROGRANULI GASTRORESISTENTI**

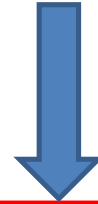
ECCIPIENTI:

- **IPROMELLOSA FTALATO**
 - **TRIETIL CITRATO**
 - **FERRO OSSIDO**
 - **TITANIO BLOSSIDO**

CAPSULE A CESSIONE MODIFICATA



RIGIDE



MOLLI

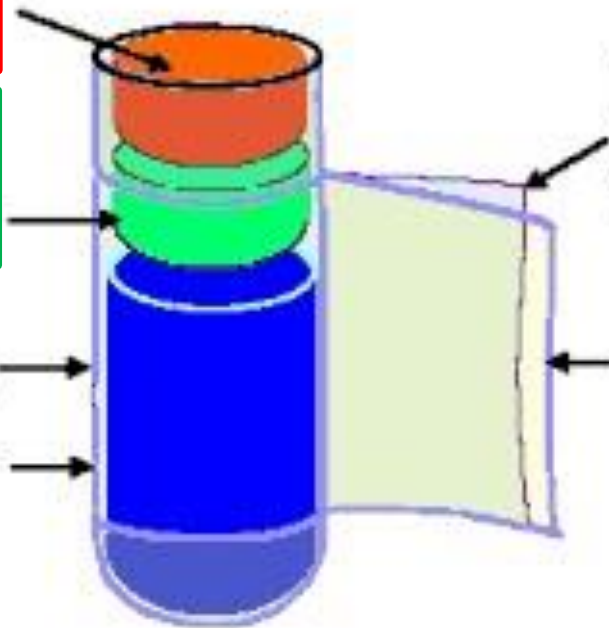
- Rivestite
Filmatura polimerica in letto fluido o bassina
- Riempite con materiale rivestito
Granulo, compressa, pellets, capsula...o mix
- Corpo e testa a cessione modificata

SISTEMA DI RILASCIO MODIFICATO PORT® (Programmable Oral Release Technology)

P.A. a rilascio immediato o modificato

Separatore:
Tappo lipidico

P.A.
Sorgente di energia osmotica



Rivestimento con un polimero semipermeabile

Capsula di gelatina dura

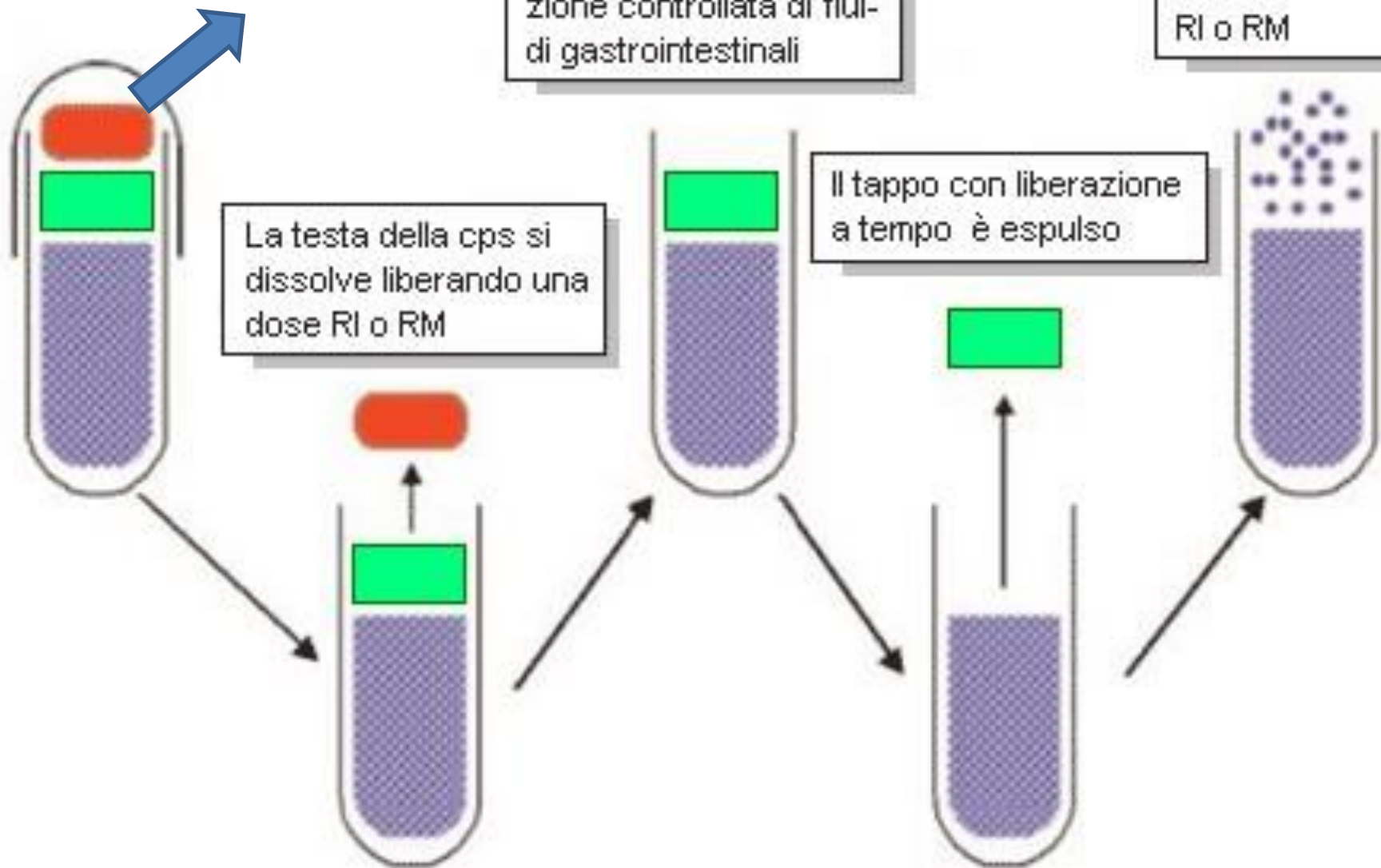
RI = rilascio immediato
RM = rilascio modificato

La sorgente di energia
è attivata dalla permea-
zione controllata di flui-
di gastrointestinali

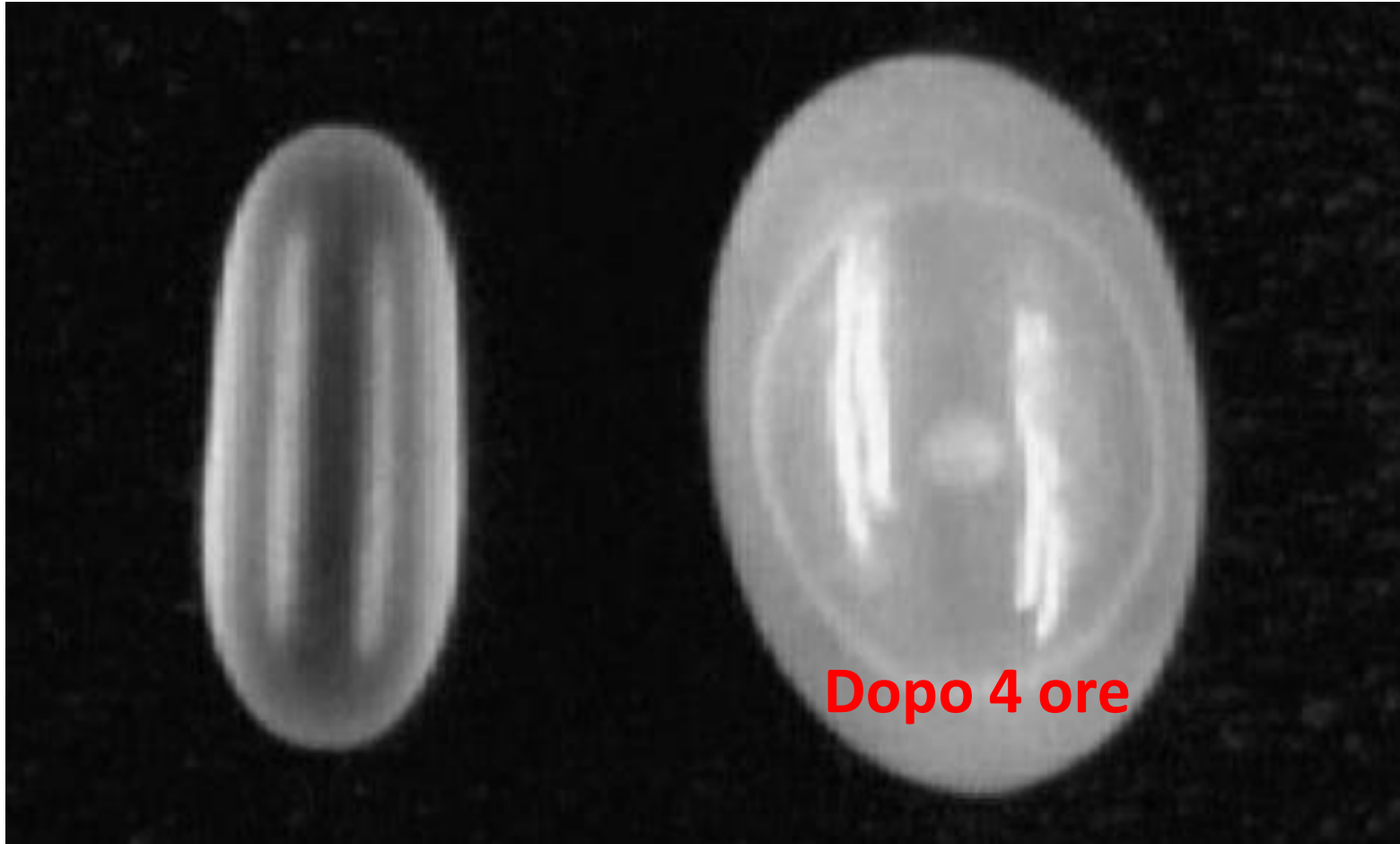
liberazione della
seconda dose
RI o RM

La testa della cps si
dissolve liberando una
dose RI o RM

Il tappo con liberazione
a tempo è espulso



Rivestimento con Eudragit RS



VASEXTEN ® 10 MG capsule rigide a rilascio modificato

Attivi: barnidipina cloridrato (Trattamento ipertensione)

Eccipienti all'interno della capsula: carbossimetiletilcellulosa, polisorbato 80, saccarosio, etilcellulosa, talco.

Involucro molle: biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e gelatina.

Dalla composizione non è possibile individuare la tipologia del contenuto, tuttavia, la presenza dell'etilcellulosa ci suggerisce la possibilità che il contenuto sia a rilascio controllato (ed in particolare prolungato).

L'etilcellulosa è in genere usata per rivestimenti a rilascio prolungato.