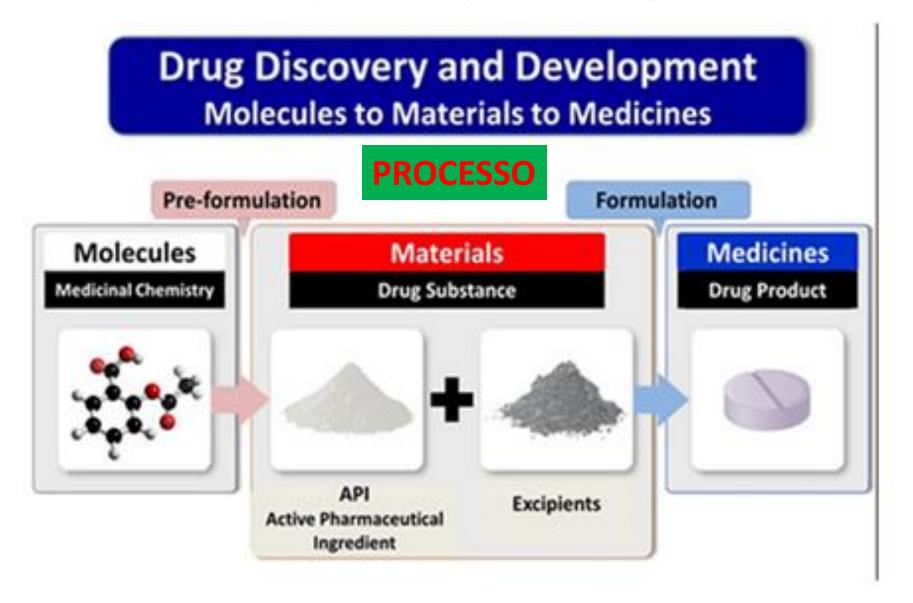
5. RIVESTIMENTO



Il Rivestimento





Cosa si può rivestire?



Capsule di gelatina molli



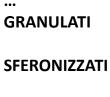
???



Compresse



Compresse 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%

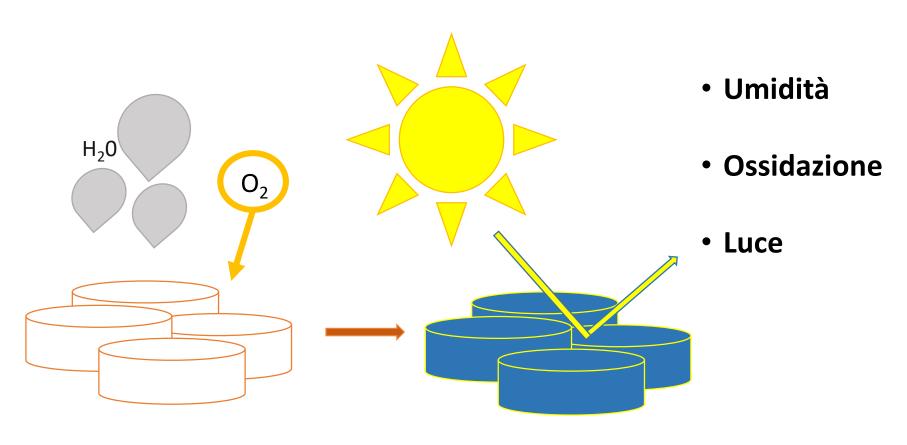
La friabilità è un fattore particolarmente importante nel caso di film funzionali

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

La friabilità e la durezza dipendono dalla formulazione

Funzioni:

Protezione



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



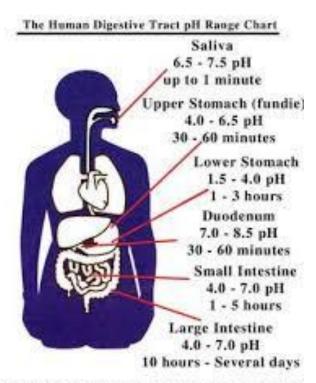


- Consente un riconoscimento immediato, sia per il paziente che per il medico
- Fattore estetico



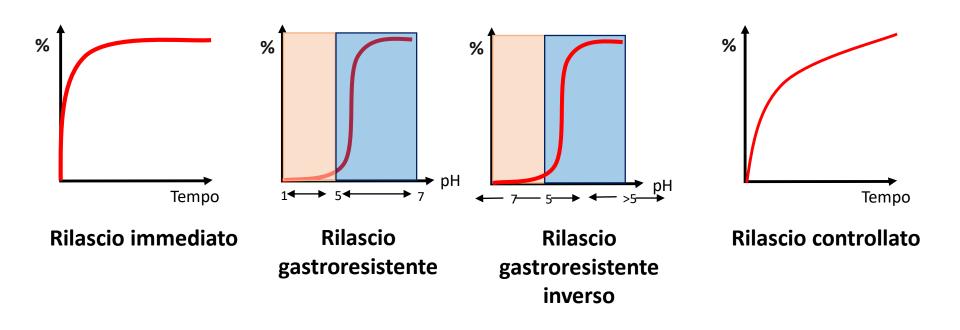
Rivestimento funzionale

- Rilascio gastroresistente
- Rilascio gastroresistente inverso
- Rilascio controllato



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

Rivestimento Funzionale



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

SVANTAGGI

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

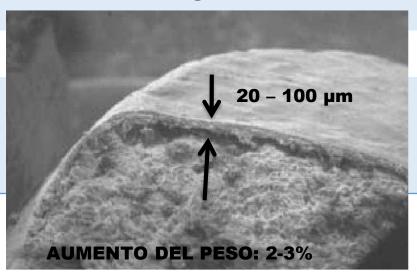
La formulazione per la filmatura deve tener conto delle caratteristiche della compressa (possibili incompatibilità)

Processo rapido (75-120 minuti)

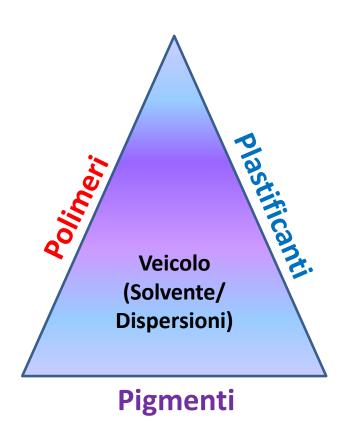
Possibile rivestimento funzionale

Se la compressa è difettosa non è possibile migliorarla

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



Componenti Formulativi per il <u>Rivestimento Filmogeno</u> (<u>Film Coating</u>)



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
НРМС	170-198°
HPC	105°
PVA	75-85
PVA-PEG	40

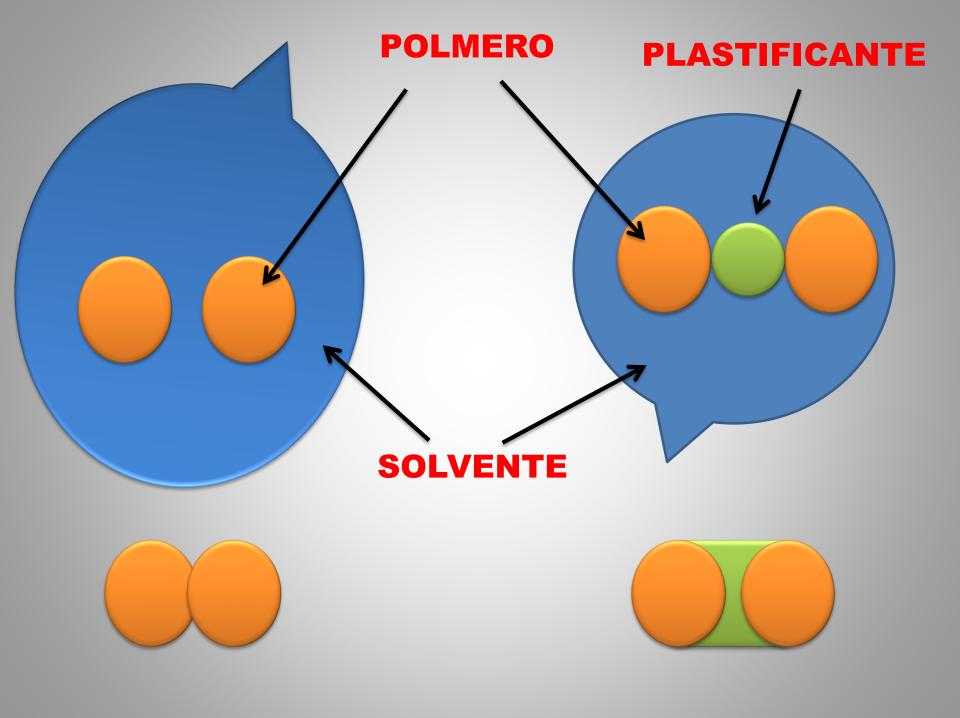
Quanto?

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



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	
Viscosizzanti	Rendono la dispersione più viscosa	Gomma xantana
Disperdenti	Favoriscono lo scorrimento	Talco silice 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



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

Esempio di formulazione per filmatura a base di HPMC

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

- · Scarsa barriera all'umidità
- Adesione non sempre efficiente

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

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

- 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

- 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

- Ottima barriera all'umidità e all'ossidazione
- Buona adesione

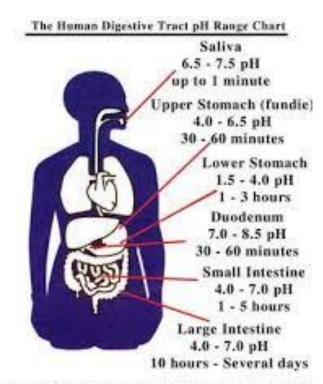
Esempio di formulazione per filmatura a base di PVA-PEG

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

Caratteristiche:

• Buona barriera all'umidità e all'ossidazione

Filmatura per il rilascio controllato



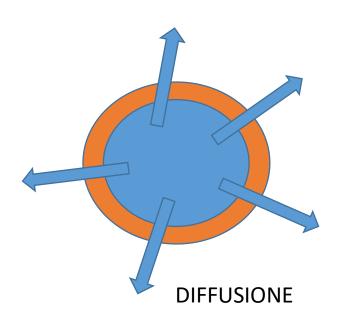
The diagram illustrates the average time food spends in each part of the digestive system along with the average pH.

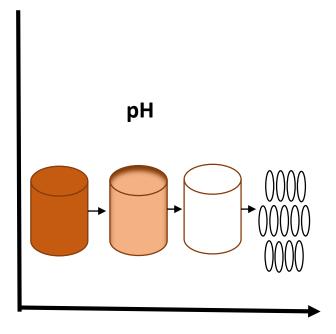
Perché utilizzare questo rivestimento?

- 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
- Rilasciare in modo controllato un farmaco a profilo complesso (antistaminici a dosaggio giornaliero)
- Evitare il reflusso di attivi dal gusto/odore sgradevole (olii di pesce, aglio...)

Come funziona il rivestimento?

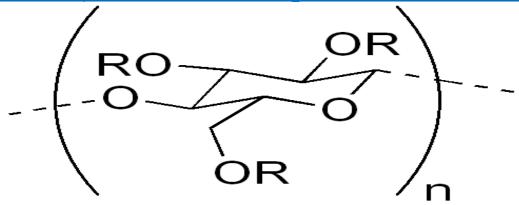
- È insolubile a pH acidi, mentre è solubile a pH neutri e basici
- Conc. Polimerica del 10-15% p/p, film più spesso.
- Il principio attivo viene rilasciato dopo che il rivestimento si è sciolto al valore di pH
- I polimeri detti «enterici» si sciolgono a pH 4.5-6 a seconda del tipo e della formulazione





INSOLUBILI IN ACQUA (SOLVENTI ORGANICI)

ETIL CELLULOSA (EC): <u>diffusione</u> HPMC,PEG 600: pori X modific.diffu



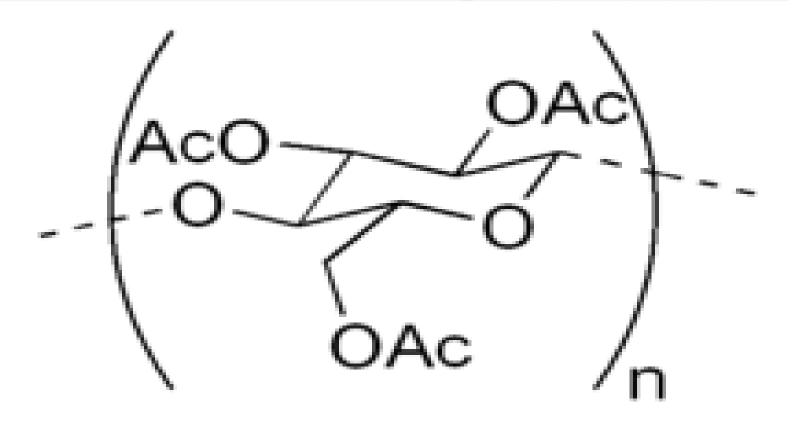
R = H or CH_2CH_3

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

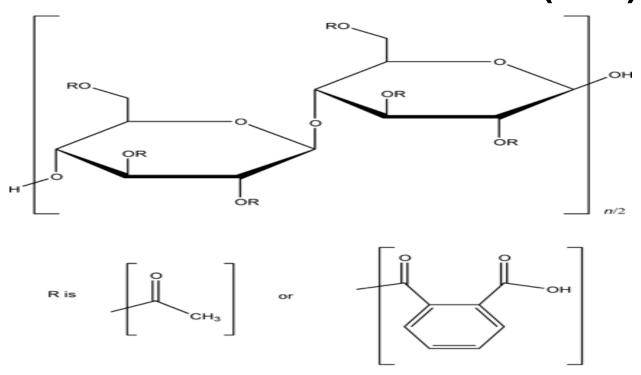
CELLULOSA ACETATO (CA): membrana semipermeabile



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 GRANULARE (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(methacylic 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(methacylic 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(methacylic acid-co-methyl methacrylate) 1:2

Monographs:

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

Polivinil acetoftalato (PVAP)

incompatibilità con copolimeri dell'acido metacrilico

2) ph indipendenti (Rilascio Prolungato – Eudragit RL ed RS)

TIPO A

TIPO B

RL = FACILMENTE 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

Miscele polimeriche?

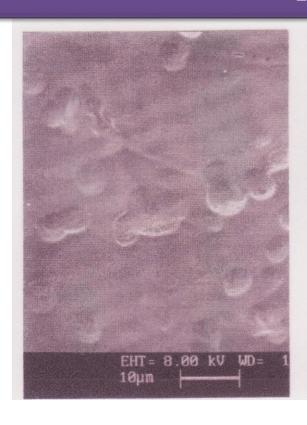


Singolo polimero



Miscela di polimeri

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





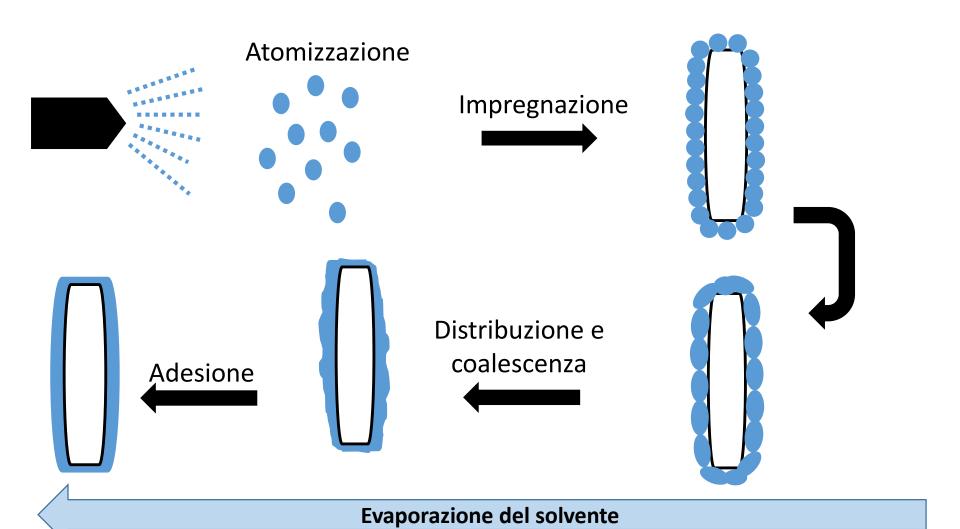


Impianti per la filmatura

Strategia per un buon rivestimento:

- Distribuzione della sospensione
 - Mescolamento continuo

- Asciugatura continua
- Rimozione del solvente



-organico/lattici O/A

Lattici-Fasi di formazione del film da dispersioni polimeriche. dispersioni O/A Le particelle sono separate da un sottile strato di veicolo molecole polimeriche e formazione del film

Fase 1

Fase 2

Fase 3

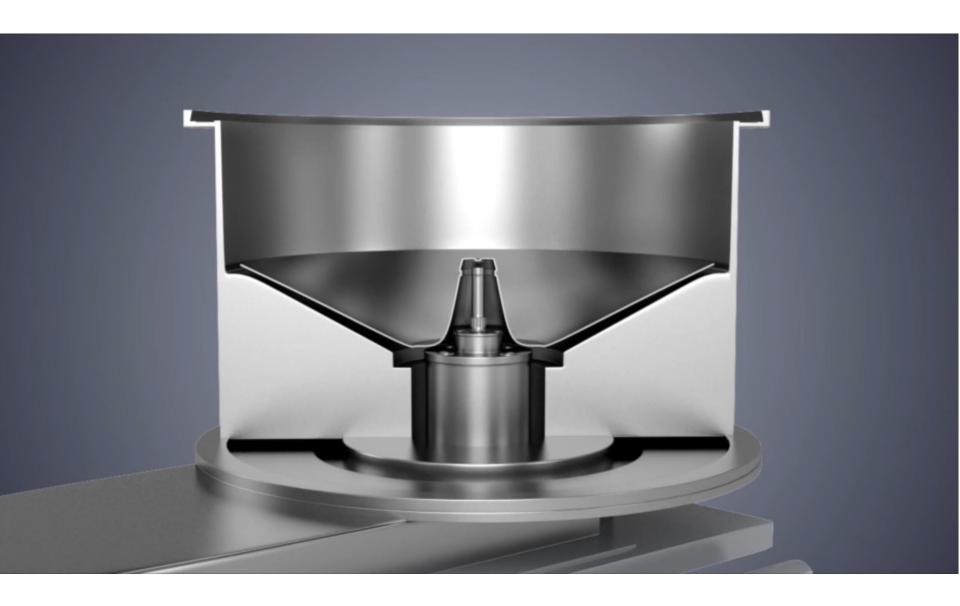
Fase 4

liquido residuo

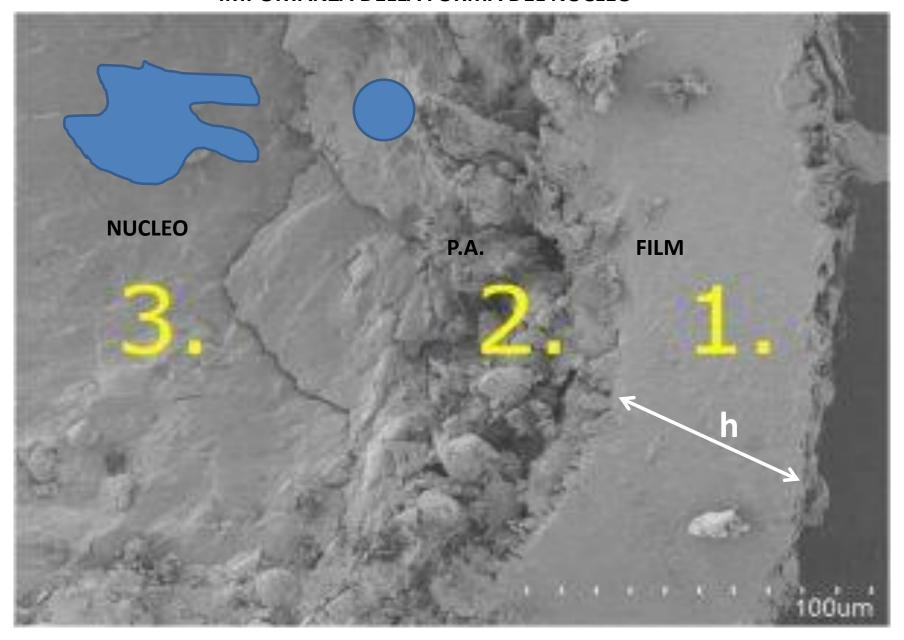
Deformazione delle particelle

Coalescenza delle particelle mediante interdiffusione delle

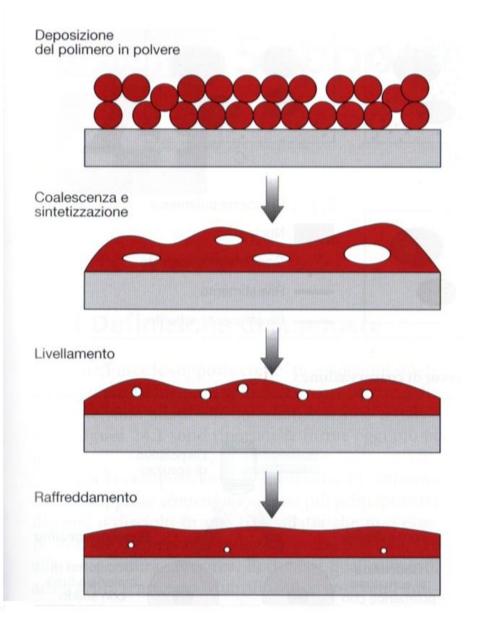
Evaporazione del veicolo liquido



IMPORTANZA DELLA FORMA DEL NUCLEO



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

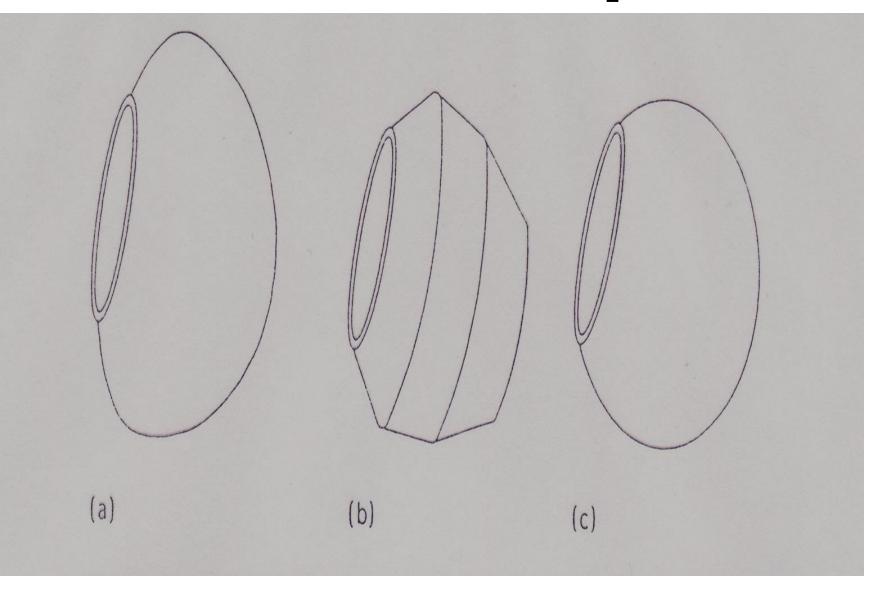


Rivestimento per fusione:

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



BASSINE/ compresse



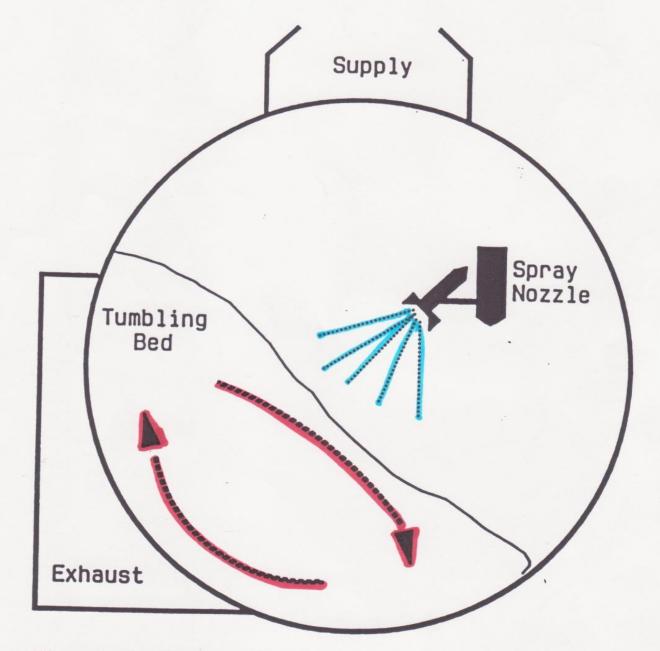
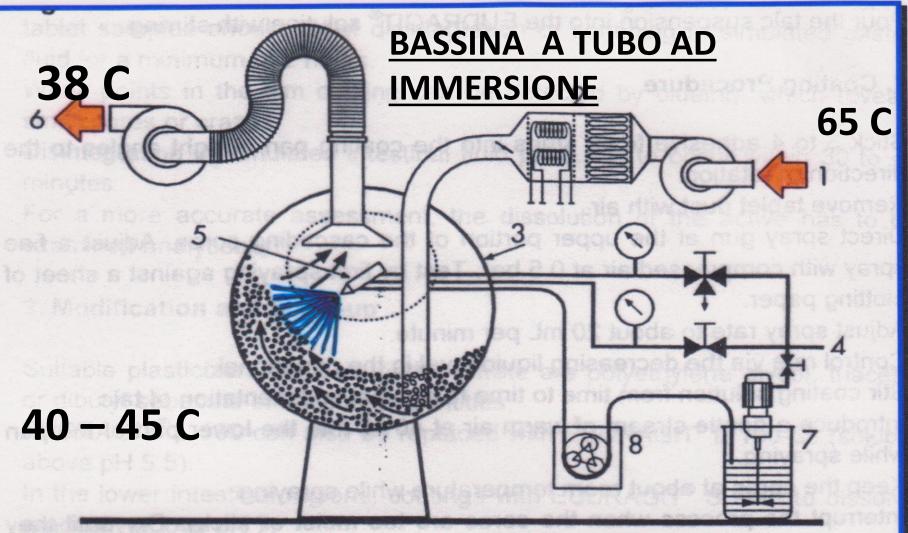


Fig. 5 Perforated pan.



1 = inlet air

2 = inlet air filter and air heater

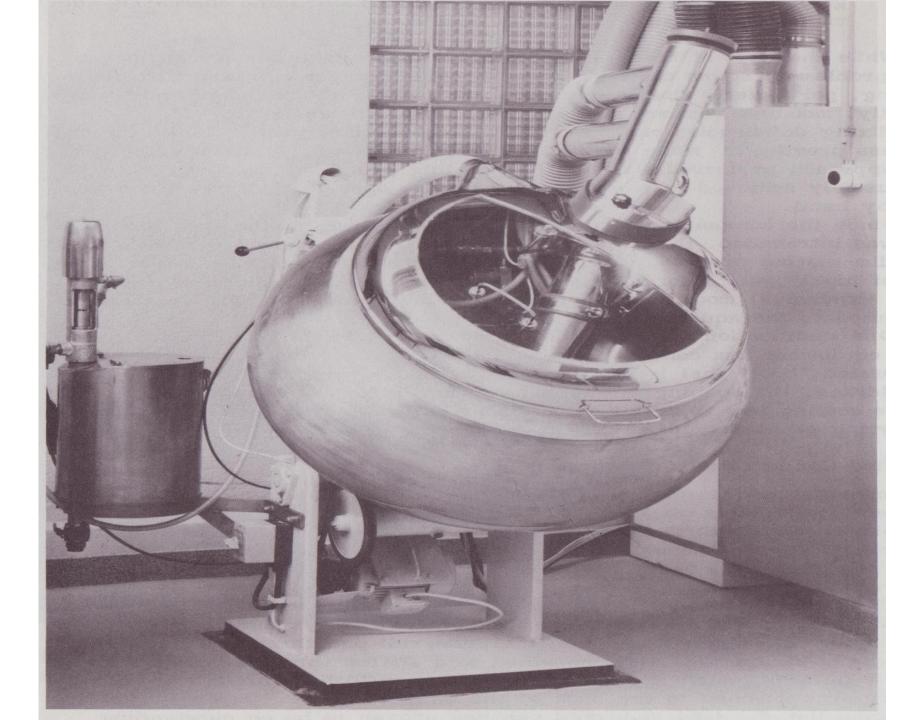
3 = coating pan

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



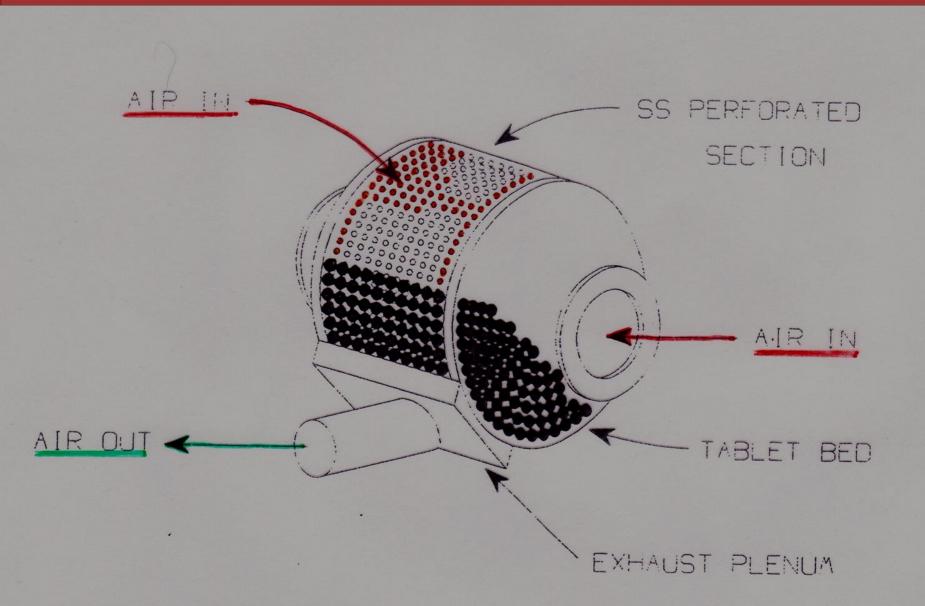




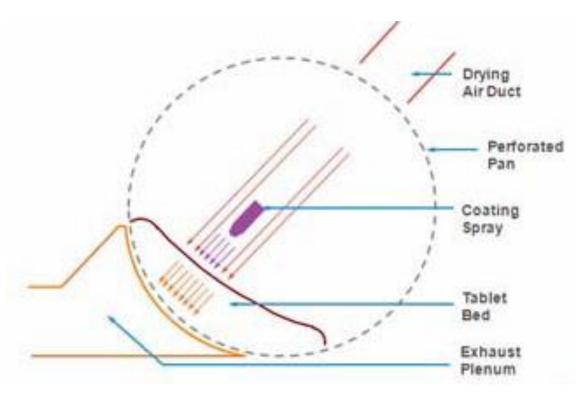




BASSINA (PANNELLO FORATO)

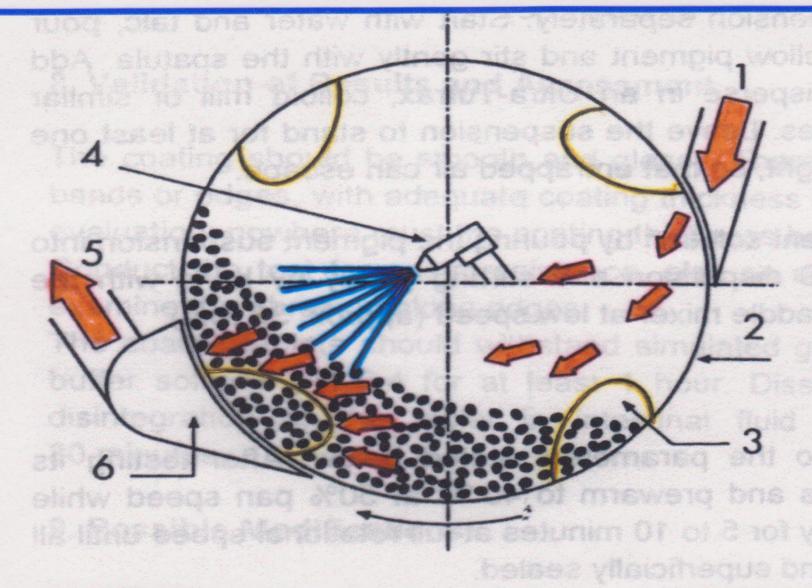


1) Bassina forata con flusso laterale



Alto flusso d'aria

→ processo veloce



1 = inlet air

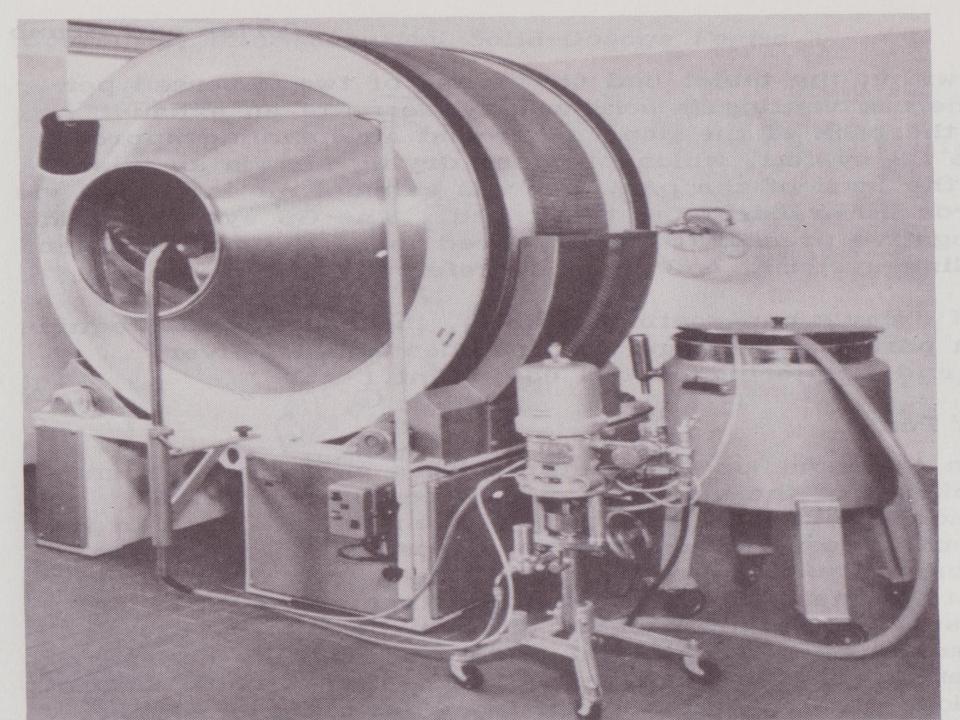
2 = coating pan with perforated wall

3 = mixing blades

4 = spray gun

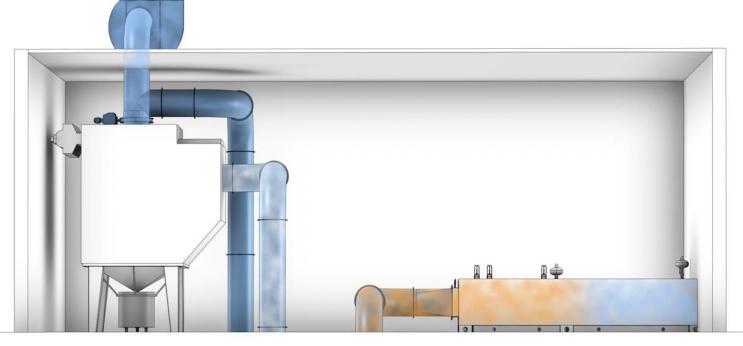
5 = exhaust air

6 = suction shoe

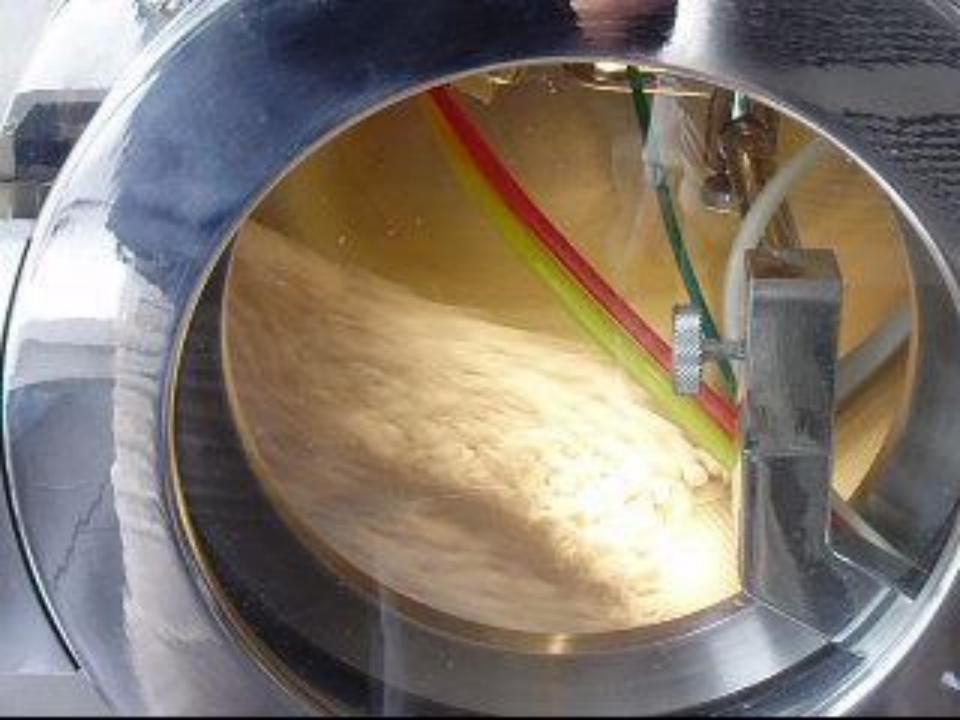








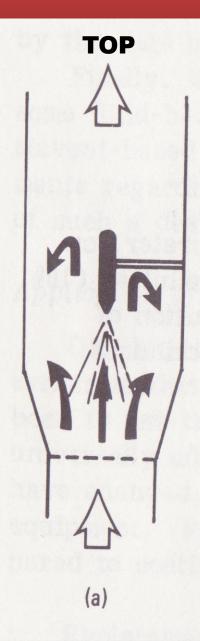




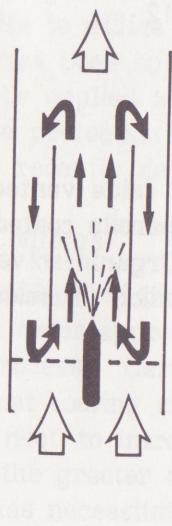




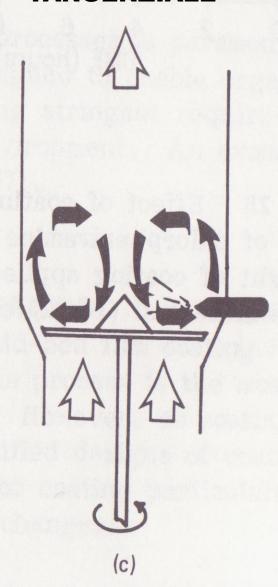
LETTO FLUIDO MODIFICATO



воттом

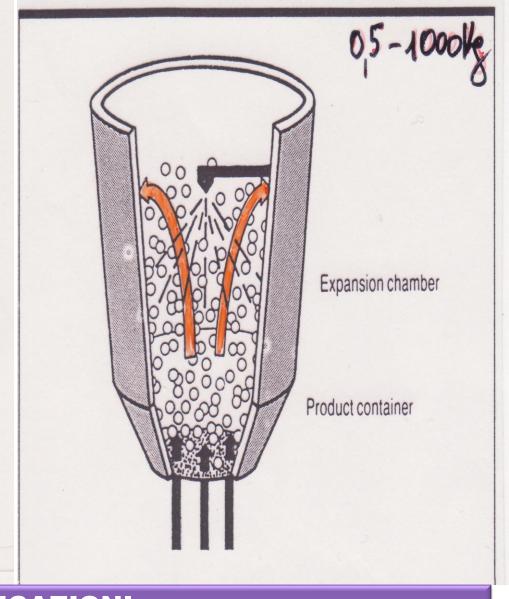


TANGENZIALE



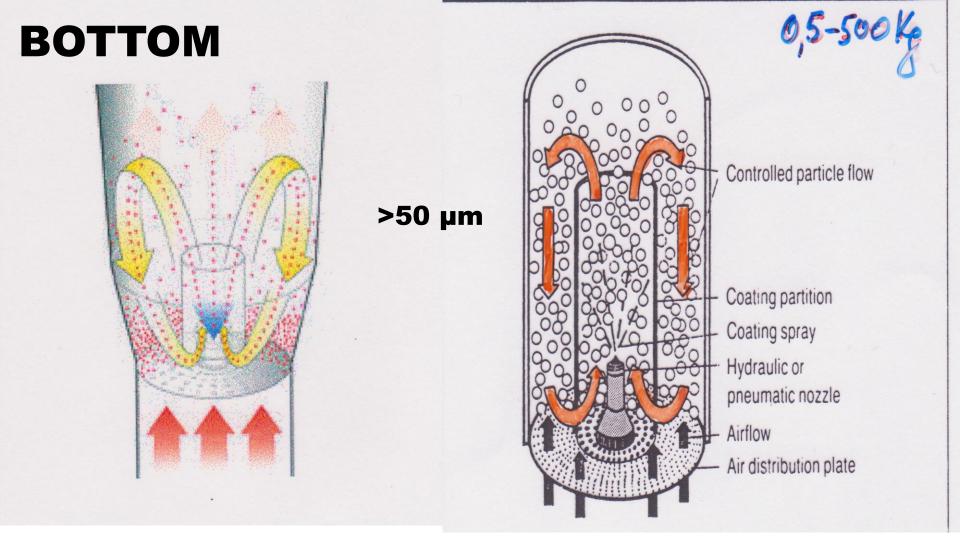
(b)

TOP



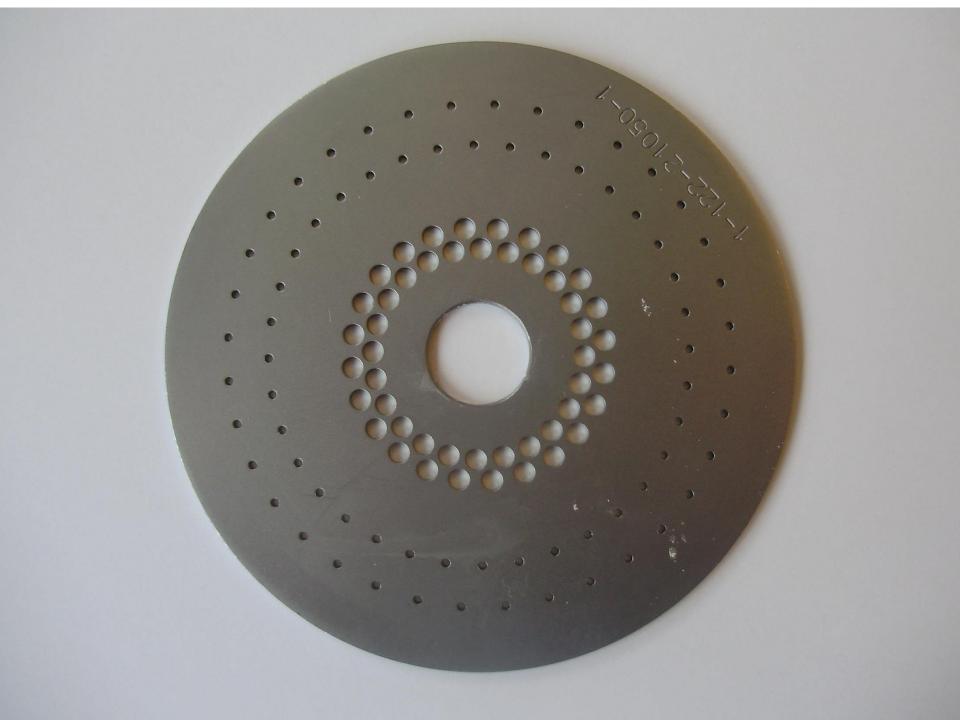
APPLICAZIONI: RIVESTIMENTI ACQUOSI

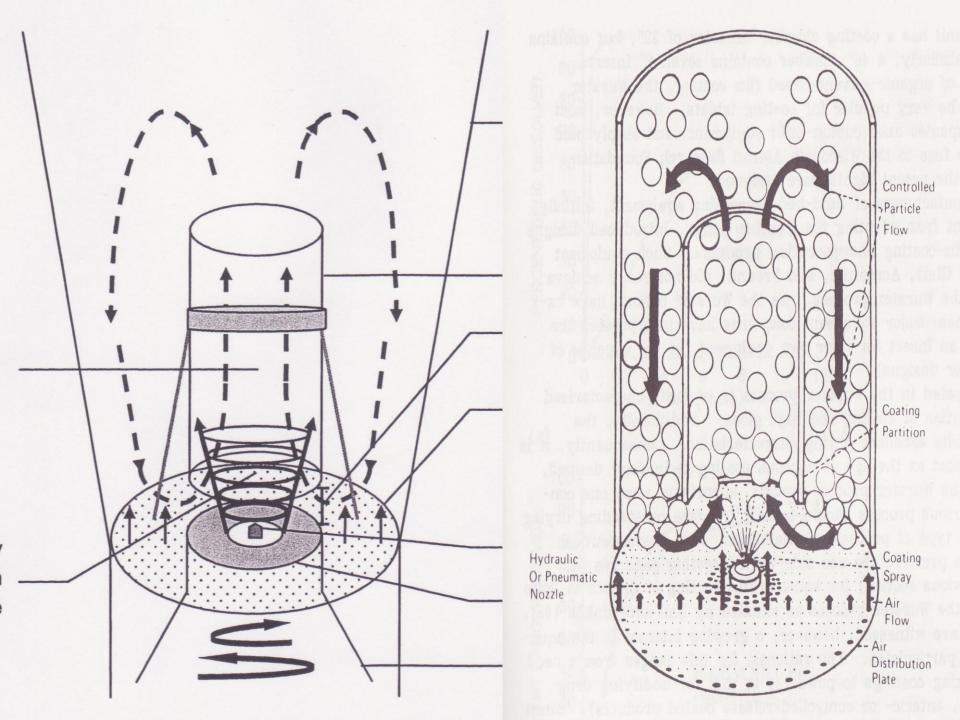
> NON RACCOMANDATO PER PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO



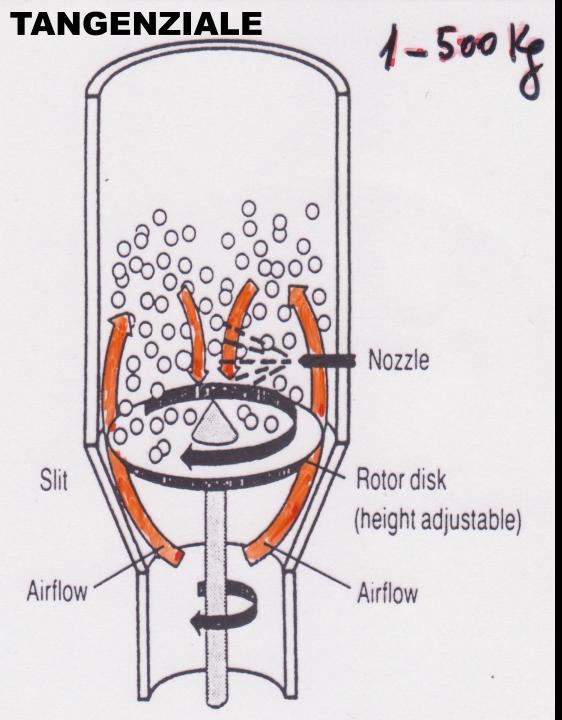
***PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO**

***PRODOTTI GASTRORESISTENTI**









- OTTIMO PER LA STRATIFICAZIONE
- PRODOTTI A RILASCIO CONTROLLATO
- PRODOTTI
 GASTRORESISTENTI
- NON
 RACCOMANDATO PER
 PRODOTTI FRIABILI

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 (30-80% del volume).

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.



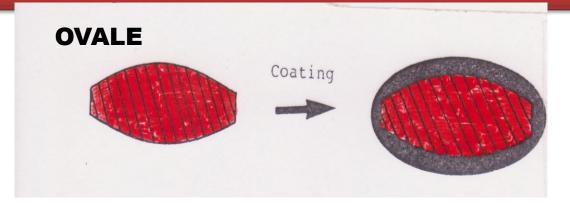


RIVESTIMENTO AD UMIDO

A. CONFETTATURA (RIVESTIMENTO ZUCCHERINO)

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

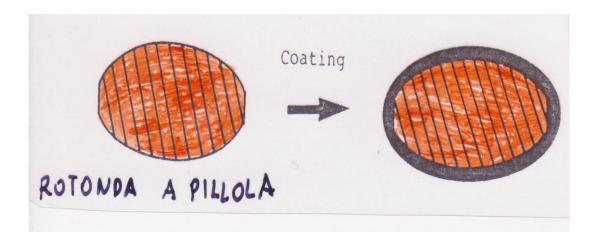
CARATTERISTICHE DEL NUCLEO:



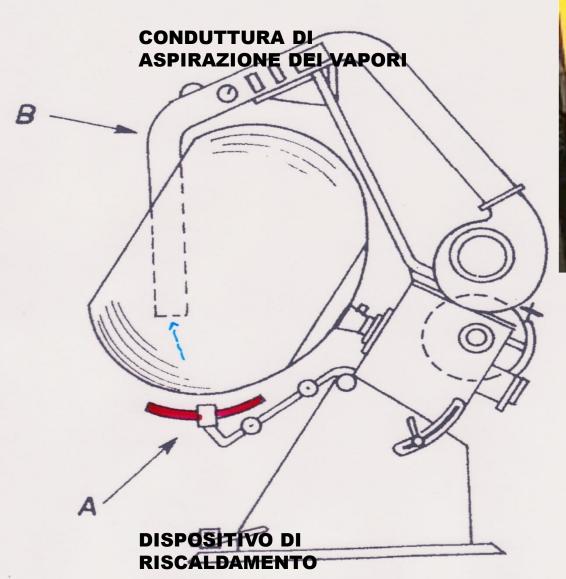
A. DUREZZA (70-90N) E RESISTENZA ALL'ABRASIONE (<0.5%)

B. SUPERFICIE CONVESSA CON RAGGIO DI CURVATURA ABBASTANZA ACCENTUATO

C. SUPERFICIE BAGNABILE



BASSINA PER CONFETTATURA





PHARMA & FOOD

- Compresse
- Minicompresse
- Capsule di gelatina dure/molli
- Pellets
- Granuli
- Nuclei inerti



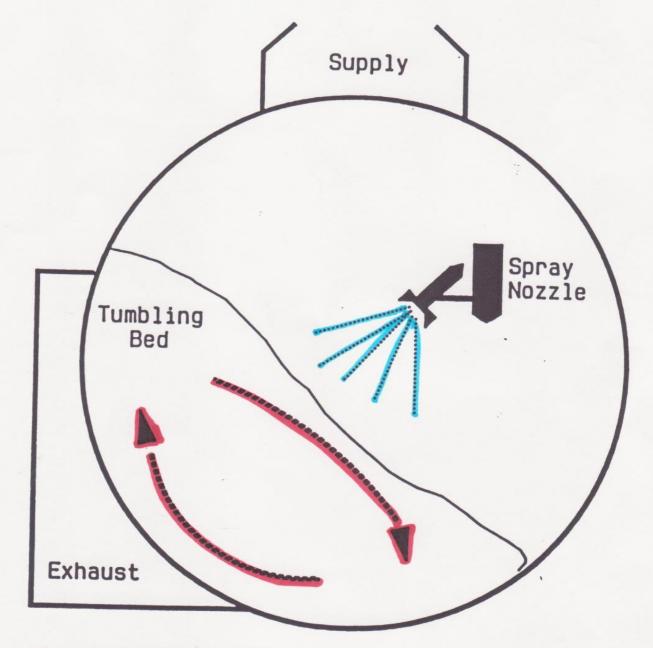
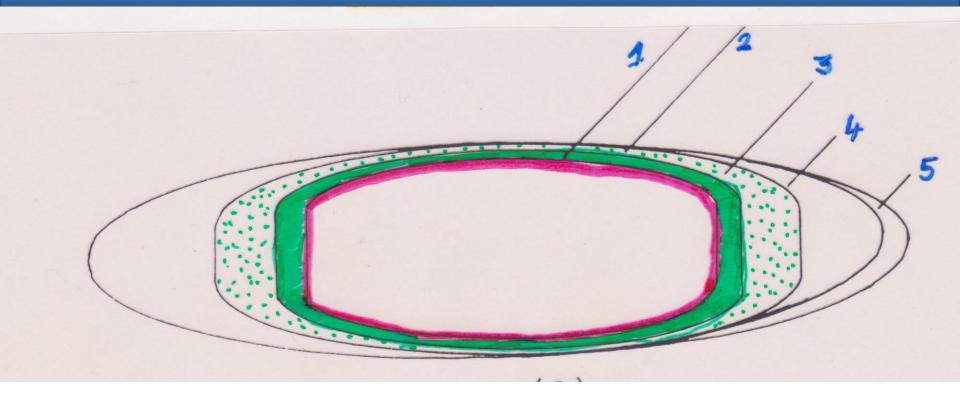


Fig. 5 Perforated pan.

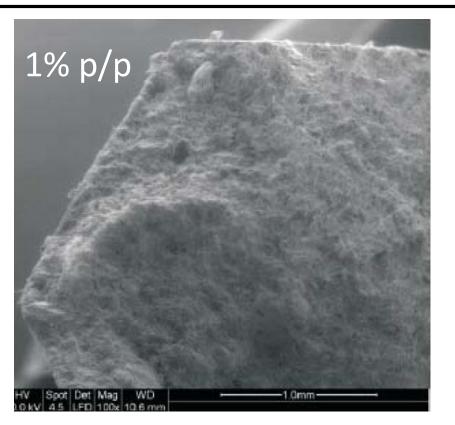
FASI:



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

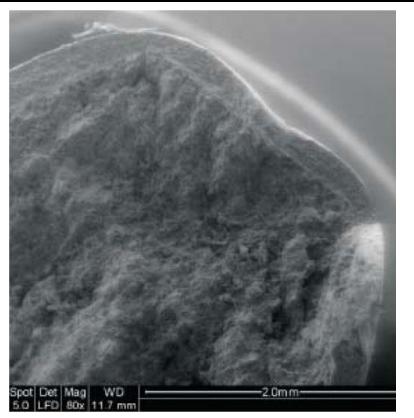
Esempio:

- METACRILATI
- DERIVATI DELLA
 CELLULOSA-HPMC

ESEMPIO:

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

2. <u>INGROSSAMENTO</u> (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

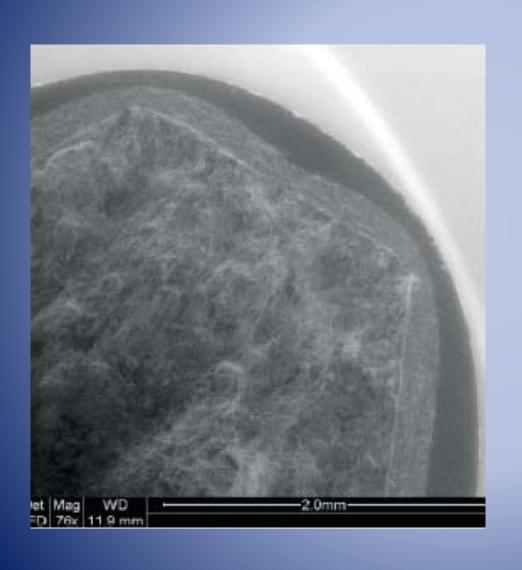
POLVERI ASSORBENTI

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

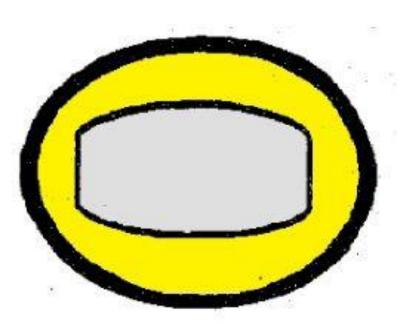
3. LISCIATURA



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

SERVE PER OTTENERE SUPERFICI PRIVE DI RUGOSITÀ (LEVIGARE)

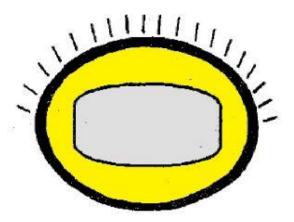
4. COLORAZIONE



- ☐ 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 vero la superficie in fase di essiccamento)
- □ COLORANTI INSOLUBILI IN ACQUA (PIGMENTIminori problemi di migrazione)

5. LUCIDATURA

(conferire la lucentezza tipica dei confetti)



CONSISTE NEL DISTRIBUIRE SUL CONFETTO FINITO UN LEGGERISSIMO 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

