Universita' degli Studi di Milano

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche II - 9 CFU

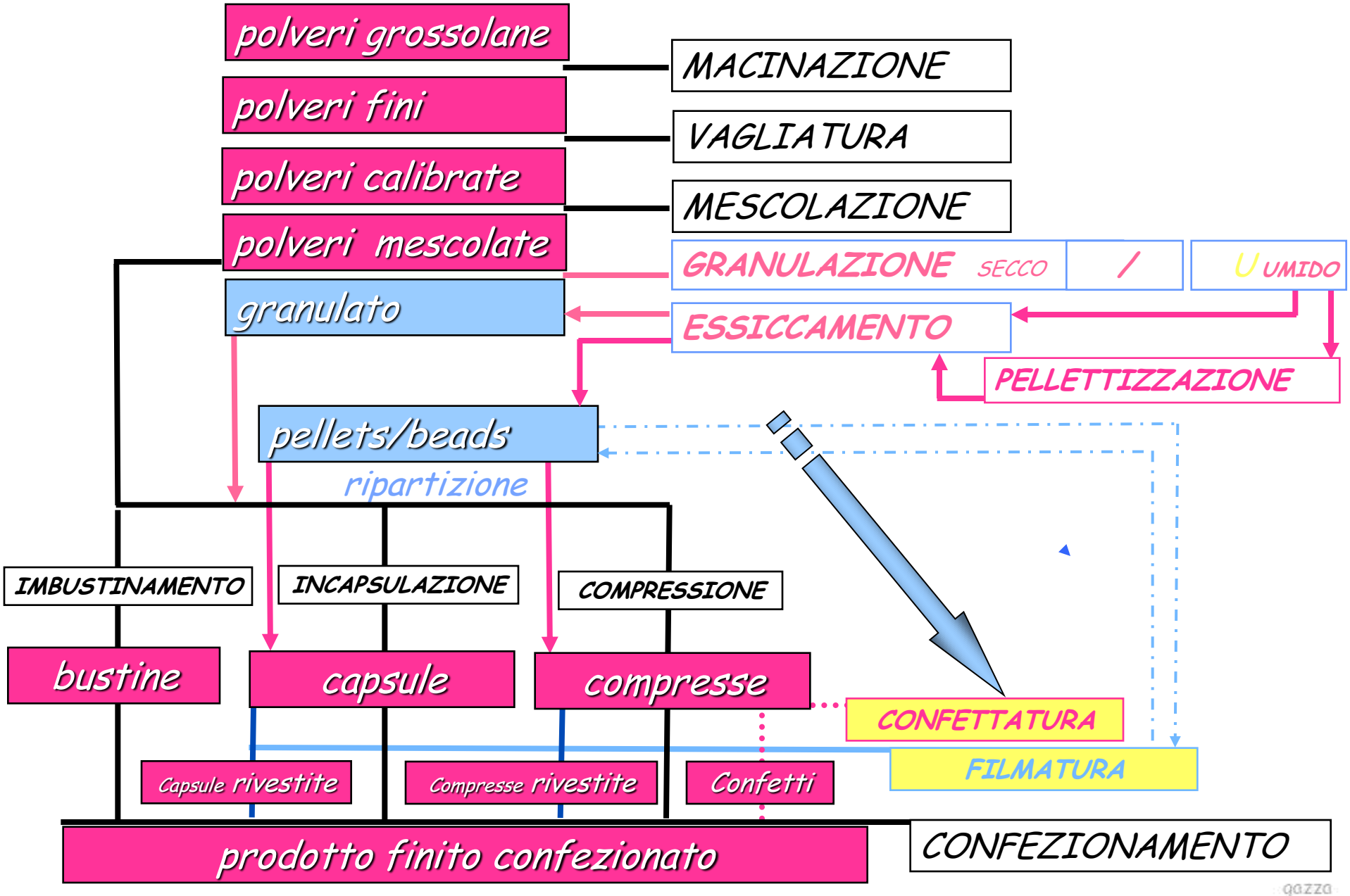
Prof. Andrea Gazzaniga

slides Dott. Matteo Cerea

FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI – RIVESTIMENTO

gazza

FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Cenni storici

- ***Al Razis*** (850-923 d.C.): rivestimento pillole con mucillagine di Psillio
- ***Avicenna*** (980-1037 d.C.): doratura pillole
- ***Garot*** (1838): rivestimento pillole con gelatina
- ***Anonimo*** (1920): rivestimento compresse contenenti veleno con cere

Razionale

-Miglioramento della resistenza meccanica *(migliore maneggevolezza and handling-linee produttive di ripartizione ad elevata velocita', minor problemi di cross-contamination)*

-Compliance *(deglutizione facilitata)*

-Mascheramento sapore, odore sgradevoli

-Sicurezza *(diverse colorazioni)*

-Protezione dall'ambiente *(aria, umidità, luce …)*

-Modifica del profilo di rilascio *(rivestimento enterico, membrane diffusive …)*

-Diminuzione dei rischi di interazione fra principi attivi incompatibili *(uno nel nucleo, l'altro nel rivestimento)*

- … … …

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

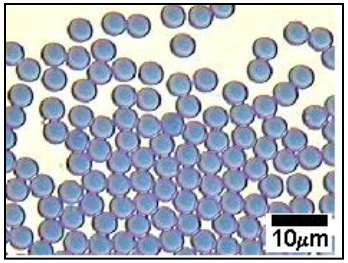
PROCESSO DI RIVESTIMENTO *(COATING-PROCESS)*

Rivestimento a secco [doppia compressione]

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]

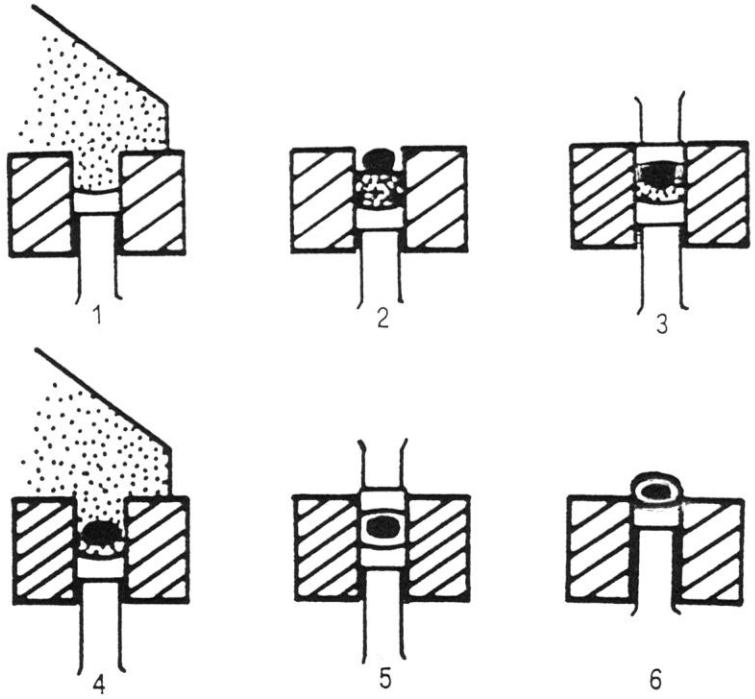
Microincapsulazione [es. coacervazione]



gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento a secco [doppia compressione]



svantaggi

Rivestimento solo di compresse

Spessori di rivestimento elevati; comprimitrici speciali

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

Ricopertura costituita da saccarosio, depositato generalmente su compresse , strato relativamente spesso *(può arrivare a raddoppiare il peso iniziale del nucleo),* che conferisce al prodotto finito un aspetto levigato e senza spigoli.

Caratteristiche del substrato (compresse o altri tipi nuclei) da rivestire

-Resistenza meccanica

– durezza e resistenza all'abrasione *(bassa friabilità)*

–forma e caratteristiche di superficie idonee

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

I nuclei da rivestire vengono caricati in *bassina*

Bagnati in fasi successive con *soluzioni acquose di saccarosio* (sciroppi)

Eventualmente stratificazione di polveri

Dipendentemente dallo stadio di rivestimento raggiunto introduzione di altri ingredienti funzionali come *diluenti, coloranti* ecc..

Dopo l'evaporazione del solvente si ottiene uno strato secco, duro compatto resistente agli urti

Fasi:

1- isolamento/sigillatura *(sealing, subcoating …)*
2- ingrossamento/accrescimento
3- lisciatura
4- colorazione
5- lucidatura … eventuale stampa

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

isolamento/sigillatura

Copertura di isolamento

Scopo: proteggere il substrato dall'azione del liquido bagnante/acqua

indurire superficialmente i nuclei per ridurre i fenomeni di abrasione

Soluzioni alcoliche o altri solventi organici (10-30%)

Gomma Lacca (Shellac)
Zeina
Metacrilati
Derivati Cellulosa

... graduale abbandono e uso limitato di solventi organici

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

ingrossamento/accrescimento

Scopo: incremento dello spessore fino al raggiungimento del peso desiderato (INCREMENTO 50-100%)

… nel passsato *stratificazione di polvere* (zucchero e polveri assorbenti) mediante nebulizzazione di *soluzioni acquose* ad azione legante (relativamente alte percentuali di saccarosio o gomme naturali)

… attualmente generalmente nebulizzazione di *sospensioni acquose* molto concentrate contenenti saccarosio, gomme e polveri assorbenti

Fasi alternate o continue di stratificazione/essiccamento

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

lisciatura

Scopo: levigare e riempire irregolarita' di superficie

si effettua con sciroppo di saccarosio (60-70%)

colorazione

Scopo: conferire colorazione allo strato applicato

si effettua con sciroppo di saccarosio contenenti coloranti

Coloranti idrosolubili

Migrazione verso la superficie in fase di essiccamento

Uniformità tra i lotti

Coloranti insolubili in acqua

Minori problemi di migrazione

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

lucidatura

Scopo: conferire la lucentezza tipica dei confetti

metodi utilizzati:

- nebulizzazione di soluzioni/sospensioni organiche o acquose di cere (carnauba o di api);
- uso di bassine con le pareti interne ricoperte con strati di cera;
- aggiunta di cere in polvere;
- nebulizzazione di olio minerale;
- filmatura con soluzioni organiche contenenti *shellac* con o senza cere.

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento zuccherino (*sugar coating*) [confettatura]

Esempi tipici di formulazioni per il rivestimento zuccherino

a) Soluzioni per copertura di isolamento

	% p/v	% p/v
Cellulosa acetoftalato	—	100
Zeina	200	—
Acido oleico	25	—
Propilenglicole	—	30
Polietilenglicole 4000	60	—
Cloruro di metilene	200 ml	480 ml
Etanolo	q.b. a 1 *l*	q.b. a 1 *l*

b) Formulazioni per sottocopertura

Soluzioni leganti	% p/p	% p/p
Gelatina	6,0	3,3
Gomma arabica (acacia polverizzata)	8,0	8,7
Saccarosio	45,0	55,0
Acqua	41,0	33,0

Polveri assorbenti	% p/p	% p/p	% p/p
Calcio carbonato	40,0	—	—
Titanio biossido	5,0	—	1,0
Talco	25,0	4,0	61,0
Saccarosio (polverizzato)	28,0	69,0	38,0
Gomma arabica (acacia polverizzata)	2,0	4,0	—
Amido	—	23,0	—

Sospensione per sottorivestimento	% p/p
Saccarosio	40,0
Calcio carbonato	20,0
Talco	12,0
Gomma arabica (acacia polverizzata)	2,0
Titanio biossido	1,0
Acqua	25,0

c) Soluzioni per lucidatura

Cera carnauba	90 g	10 g
Cera d'api	90 g	90 g
Paraffina	20 g	—
Solvente volatile	3,785 *l*	1,0 *l*

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]

Il *film coating* è stato introdotto negli anni '50 come tentativo di superare le limitazioni del processo di confettatura

Il *film coating* nasce inoltre dall'esigenza di conferire funzionalita' diverse al rivestimento,migliorare l'efficienza del processo e ridurre: tempi
costi
personale

Deposizione sulla superficie del substrato di una membrana polimerica di spessore generalmente compreso fra 20-100μ, uniforme,

… nel passato largo *impiego di soluzioni con solventi organici ora quasi esclusivamente soluzioni o sospensioni/dispersioni in veicolo acquoso*

Il rivestimento viene applicato al substrato, mantenuto in continuo movimento, mediante una soluzione o dispersione nebulizzata contenente il polimero filmogeno ed eccipienti (plasticizzanti, tensioattivi, coloranti …)

gazza

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]

film-coating vs confettatura -Vantaggi

- Minimo aumento di peso (2-3%) e spessore *(mantenimento leggibilità del logo inciso)*
- Riduzione sensibile dei tempi di processo
- Elevata flessibilità del preparato (es.rivestimenti per il rilascio modificato)
- Aumentata resistenza meccanica del rivestimento
- Possibile uso di substrati diversi *(compresse polveri, granuli, pellets, capsule di gelatina dura, softgels…)*

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]

FASI:

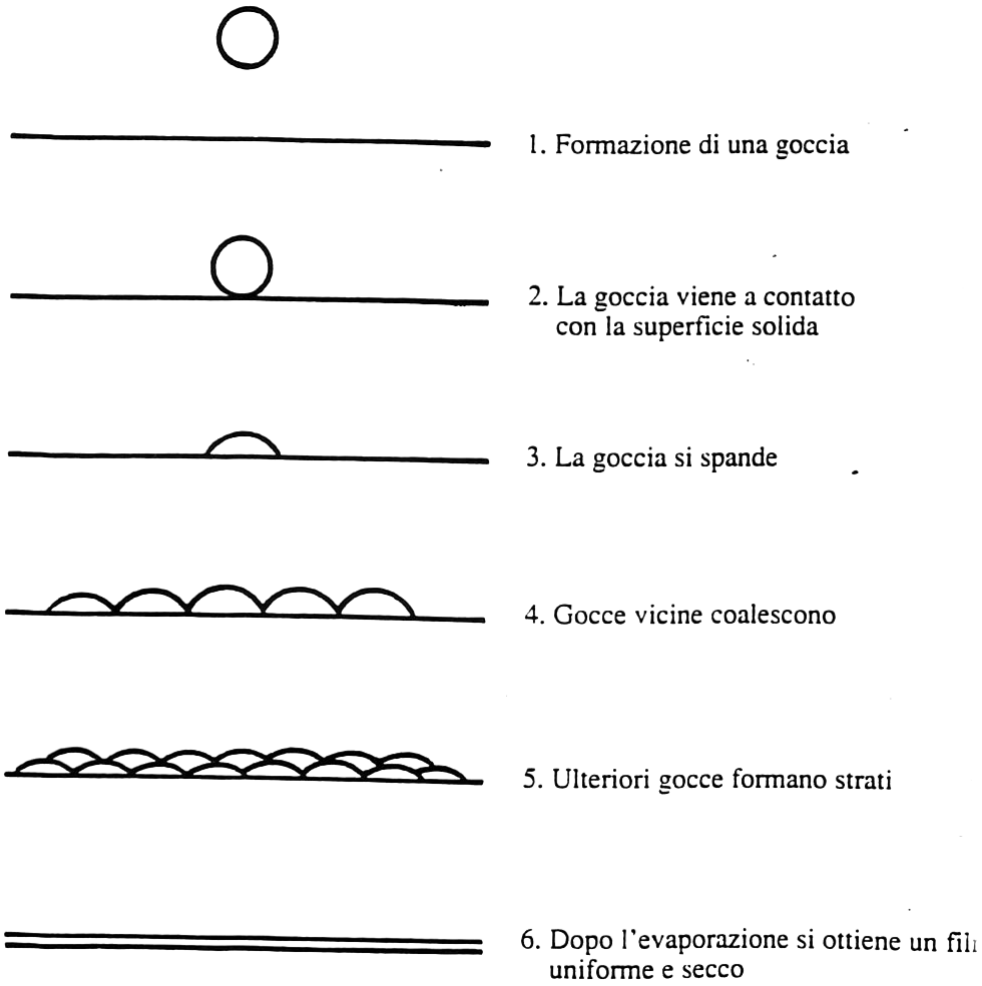
- nebulizzazione e formazione di gocce di soluzione o di dispersione polimerica
- adesione della gocce al substrato
- coalescenza delle gocce (formazione strato continuo e adesione superficie del substrato)
- coesione di gocce successive e formazione del rivestimento (aumento spessore)
- evaporazione del solvente

le varie fasi possono procedere contemporaneamente e non sono necessariamente dipendenti le une dalle altre

gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]



gazza

RIVESTIMENTO FORME FARMACEUTICHE SOLIDE

Rivestimento con film (*film coating*) [filmatura]

Composizione quali-quantitava

POLIMERO FILMOGENO	**5-30 %**
Plasticizzante	**0,2-2 %**
Colorante / Opacizzante	**1-3 %**
Solvente	**q.b. a 100 %**

I polimeri filmogeni possono essere o meno solubili in acqua

I polimeri solubili sono utilizzati per l'ottenimento di film generalmente destinati a dissolvere in tempi relativamente brevi dopo la somministrazione

I polimeri insolubili sono invece utilizzati per l'ottenimento di film destinati a modificare il profilo di rilascio dell'attivo

Devono possedere la capacità di produrre film con *caratteristiche meccaniche e chimico-fisiche definite in termini di:*

Stabilità *(calore, luce, umidità, acqua, aria),* compatibilità e tossicità

gazza

Polimeri filmogeni [classificazione su base chimica]

derivati cellulosici:

HPMC (idrossipropilmetilcellulosa) *[Methocel]*
HPC (idrossipropilcellulosa) *[Klucel]*
MC (metilcellulosa)
HEC (idrossietllcellulosa)
EC (etilcellulosa)
HPMCP (idrossipropilmetilcelluloseftalato)
CAP (cellulosaacetoftalato)
CA (acetato dicellulosa)

derivati vinilici:

PVP (polivinilpirrolidone) *[Kollidon 25, 30]*
Copovidone (vinilpirrolidone-vinilacetato copolimero)

derivati acrilici:

Copolimeri dell'acido acrilico/metil-metacrilato *[Eudragit]*

gazza

Solventi

funzione primaria di un sistema solvente: sciogliere (soluzione) o disperdere (es. lattici) i polimeri filmogeni e gli altri componenti -- > formazione di un film adesivo e coerente/continuo

DA SOLI O IN MISCELA

- H_2O
- ETANOLO
- CLOROFORMIO
- ACETONE
- METILENE CLORURO
- ISOPROPANOLO
- … …

CRITERI DI SCELTA DEL SISTEMA SOLVENTE

- Tossicità
- Infiammabilità
- Costo
- Impatto con l'ambiente
- Capacità solvente
- Viscosità soluzione
- Rapidità essiccamento

gazza

Plasticizzanti

Sostanze che per la loro affinità o il loro potere di solvatazione nei confronti dell'agente filmogeno favoriscono la coalescenza e impartiscono flessibilità al film rendondolo al tempo stesso più resistente *(utilizzati in proporzioni diverse, range 1 - 50% rispetto al polimero)*

… può essere un altro polimero, un liquido non volatile o spesso il solvente acquoso che altera le interazioni polimero-polimero per migliorare la flessibilità del film e diminuisce la ridigità molecolare..

Idrosolubili (per il film-coating in veicolo acquoso): ***glicerina***, ***glicolepropilenico***, ***polietilenglicoli***

Insolubili in acqua ma solubili in solventi organici:
triacetina, ***esteri del sorbitano***, ***olio di ricino idrogenato***, ***esteri dell'acido ftalico***, ***esteri dell'acido citrico***.

… la presenza di un adatto plasticizzante in una matrice polimerica riduce la T_g *(temperatura di transizione vetrosa, cambiamento non di stato ma della motilità macromolecolare del polimero) così da promuovere la formazione del film che risultera' anche più flessibile e resistente*

gazza

Coloranti

Permettono di migliorare l'aspetto e facilitano l'identificazione del preparato

ossidi di ferro e di titanio o lacche di Al
(no coloranti idrosolubili)
pigmenti insolubili per evitare problemi
di migrazione del colore

Opacizzanti

Sostanze inorganiche *insolubili in acqua* (generalmente bianche) impiegate per **rendere opaco** il rivestimento (es. per nascondere difetti superficiali)

- Ossidi (biossido di titanio, il più usato), Silicati, Carbonati

Antiaderenti

Sostanze che **riducono l'adesione** tra superfici durante il rivestimento, particolarmente nella tecnologia di rivestimento in bassina.

Talco (antiaderente per eccellenza), di qualche utilita' anche Silice colloidale, Magnesio stearato, Acido stearico

Polimeri filmogeni insolubili / lattici

I polimeri insolubili in acqua possono in linea teorica essere utilizzati in soluzioni organiche [uso dei solventi organici pero' ormai bandito nei paesi sviluppati]

...a partire dagli anni '70 sviluppo di formulazioni in sospensioni/dispersioni acquose colloidali (*lattici* e *pseudolattici*)

I lattici sono dispersioni colloidali di polimeri in fase aquosa (10-1000 nm), le dimensioni sono cruciali per la stabilità e quindi l'effettiva possibilità di utilizzo (indispensabile per favorire la coalescenza la presenza di plasticizzanti e tensioattivi e una temperatura adeguate –TMF temperatura minima di formazione del film)

es: EC (Aquacoat®, Surelease®),Eudragit®

es. Aquacoat® ECD latex

- Aquacoat® ECD ethylcellulose aqueous dispersion is a "pseudo" latex of ethylcellulose prepared mechanically by emulsification.
- Total solids in solution are about 30% of which ethylcellulose is 87%.
  - Ethylcellulose — USPNF Food Additive, EP
  - Cetyl alcohol — USPNF, EP
  - Sodium lauryl sulfate — USPNF, EP, JP
  - Dimethylpolysiloxane (Simethicone) — USPNF, Direct Food Additive

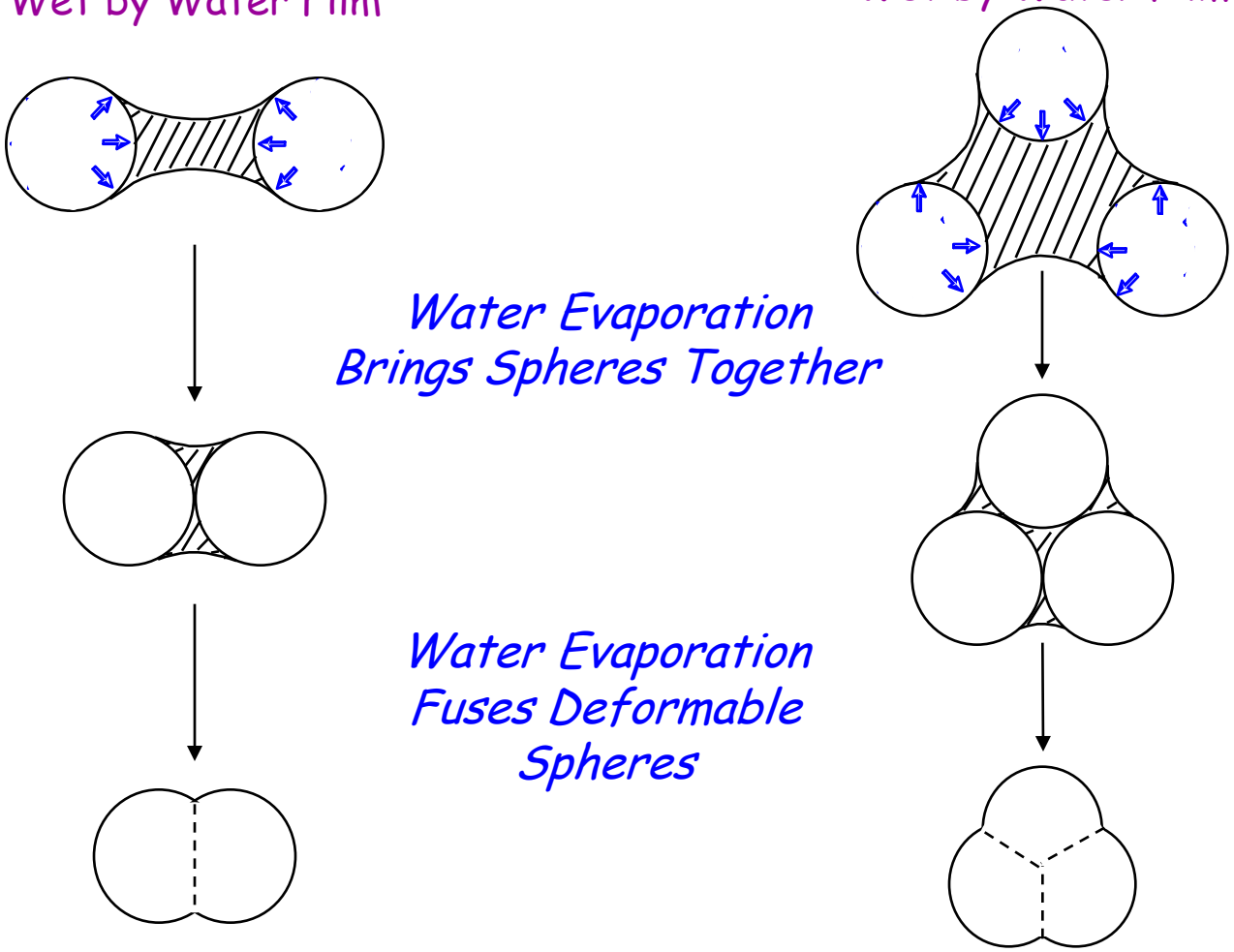
gazza

Polimeri filmogeni insolubili / lattici

Latex Particle Coalescence

Force Exerted on Two Spheres
Wet by Water Film

Force Exerted on Three Spheres
Wet by Water Film



Water Evaporation
Brings Spheres Together

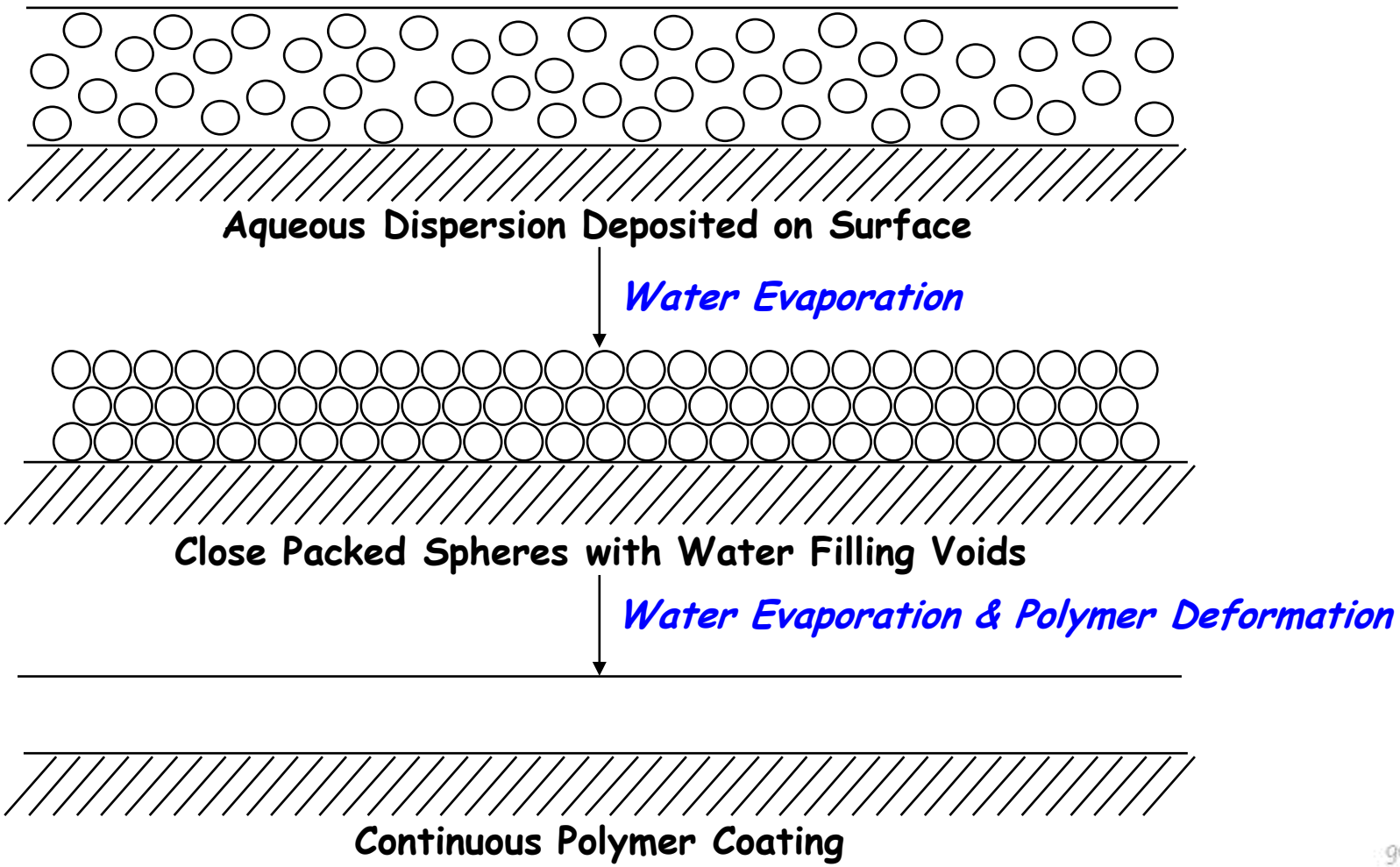
Water Evaporation
Fuses Deformable
Spheres

gazza

Polimeri filmogeni insolubili / lattici

Film Formation from Latex particles

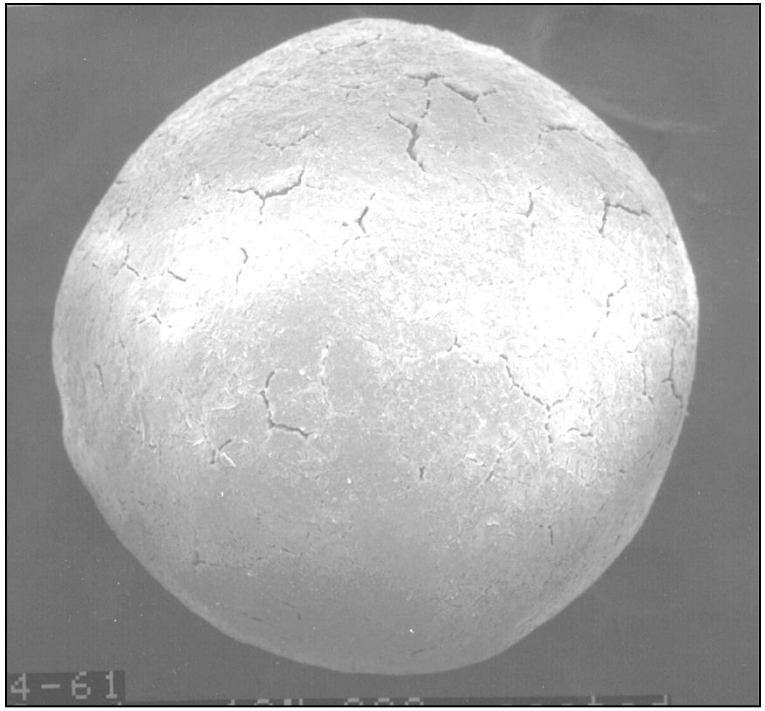
Overall View of Film Formation Process



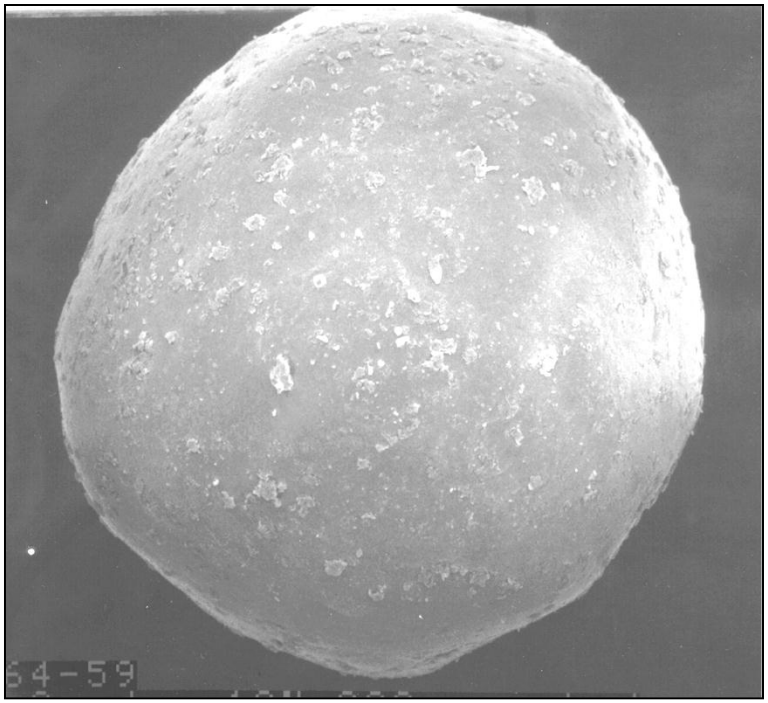
gazza

Polimeri filmogeni insolubili / lattici

Insufficient Plasticizer



Adeguate Plasticizer



gazza

Polimeri filmogeni insolubili / lattici

filmatura acquosa

tempi di processo relativamente lunghi *(calore latente di evaporazione acqua 540cal/g)*

acqua e temperature potenzialmente critici *(stabilità principio attivo)*

variabili *di processo*

La messa a punto delle condizioni delle fasi di spraying e di essiccamento (adeguatamente bilanciate) diventano fondamentali e sono strettamente legate alle caratteristiche dell'apparecchiatura impiegata

gazza

Criticita'

Sticking (adesione)

L'eccessiva "bagnatura" o l'eccessivo spessore del film provocano l'adesione dei nuclei tra loro o alle pareti della bassina *[velocità di applicazione, temperatura]*

Rugosità della superficie del fim

Prematuro essiccamento delle goccioline prima che si depositino sul substrato *[grado di atomizzazione, concentrazione del polimero]*

Effetto a buccia d'arancia alla superficie del fim

soluzione rivestente troppo viscosa

Bridging

Il film si solleva agli angoli *[legato al tipo di plasticizzante e alla sua concentrazione eventualmente troppo elevata]* ha scarsa adesione e tende, per esempio, a mascherare eventuale logo presente sulle compresse

Mottling (variazione di colore)

Insufficiente uniformita' di distribuzione del colorante

Cracking (rottura)

Le forze interne superano la forza tensile del film *[situazione migliorabile impiegando polimeri a più alto peso molecolare*

gazza

Apparecchiature per il rivestimento di compresse

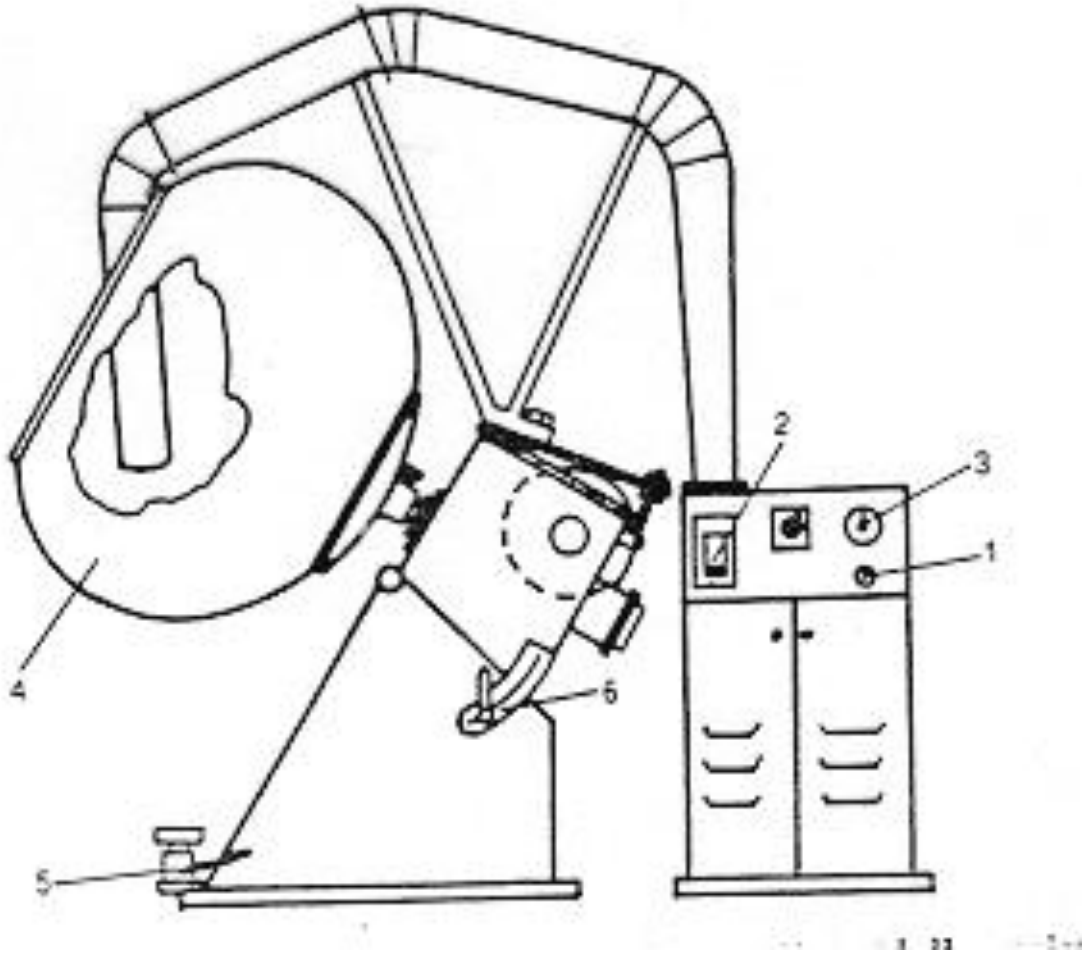
RIVESTIMENTO IN BASSINA

Bassine tradizionali
Bassine con apertura anche sul retro *(Pellegrini)*
Bassine perforate *(Accela Cota)*

RIVESTIMENTO IN LETTO FLUIDO

Top spray
Bottom spray *(inserto Wuster)*
Tangential spray *(inserto rotogranulatore)*

gazza



Schema di bassina tradizionale

1- interruttore della resistenza, 2- riscaldamento dell'aria, 3- termostato, 4- bassina, 5- interruttore della marcia e arresto del motore elettrico, 6- regolazione dell'inclinazione.

gazza

variabili del processo di filmatura, es. in bassina

Bassina

-forma-geometria/deflettori
-velocità di rotazione
-carico

Aria di processo

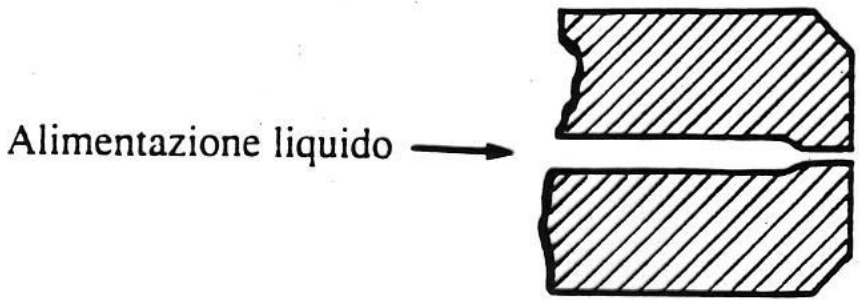
velocita' in entrata/volumi
umidita'
T in entrata
T in uscita

Spruzzo

-velocità e angolo di applicazione
-tipo di spruzzo/ampiezza cono
-grado di suddivisione gocce

gazza

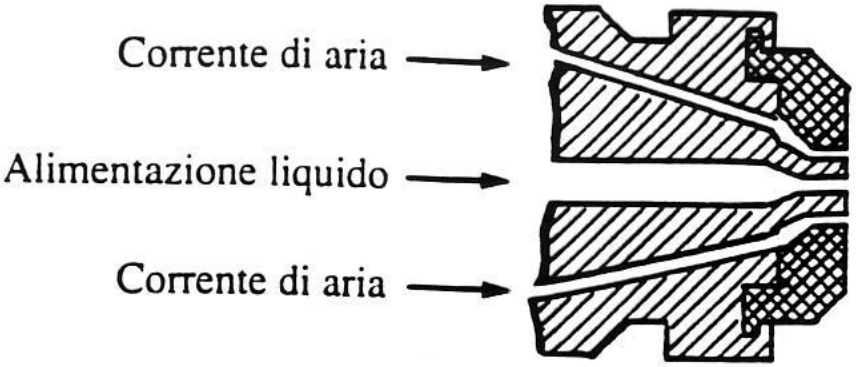
Sistemi di atomizzazione/nebulizzazione dei sistemi filmogeni



ad alta pressione, senz'aria

orifizio: 0.2-0.5mm

pressione liquido: 15-200bar



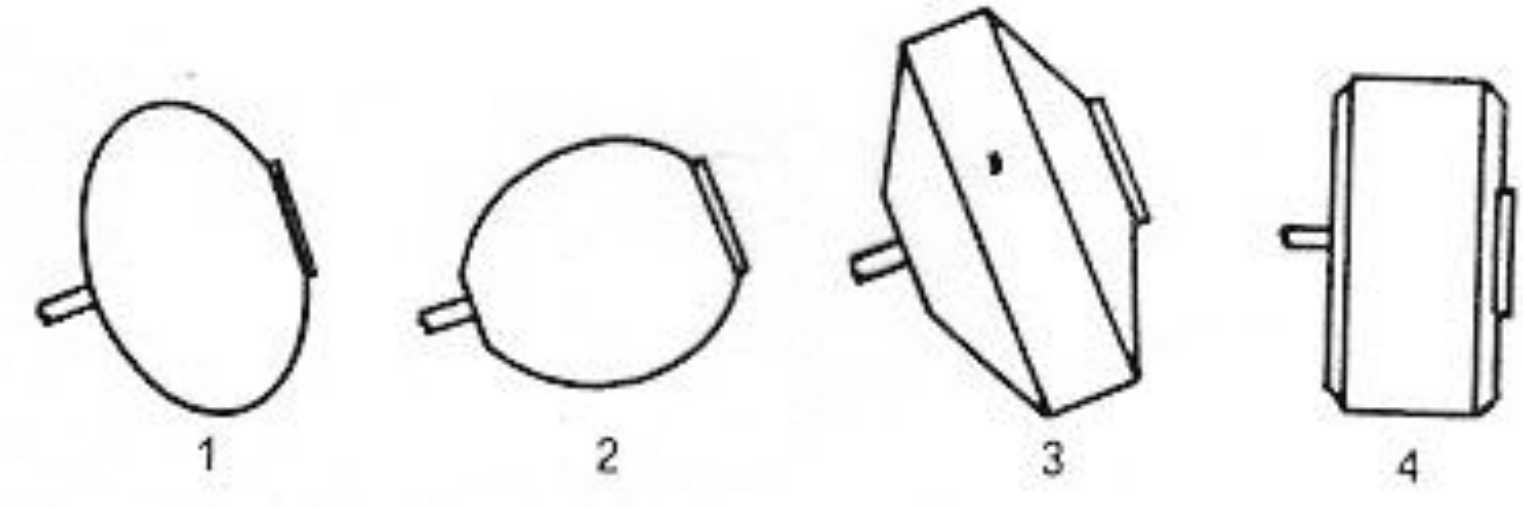
a bassa pressione con aria

orifizio: 0.5-3.5mm

pressione liquido: 0.5-3.5bar

pressione aria: 0.5-10 bar

gazza



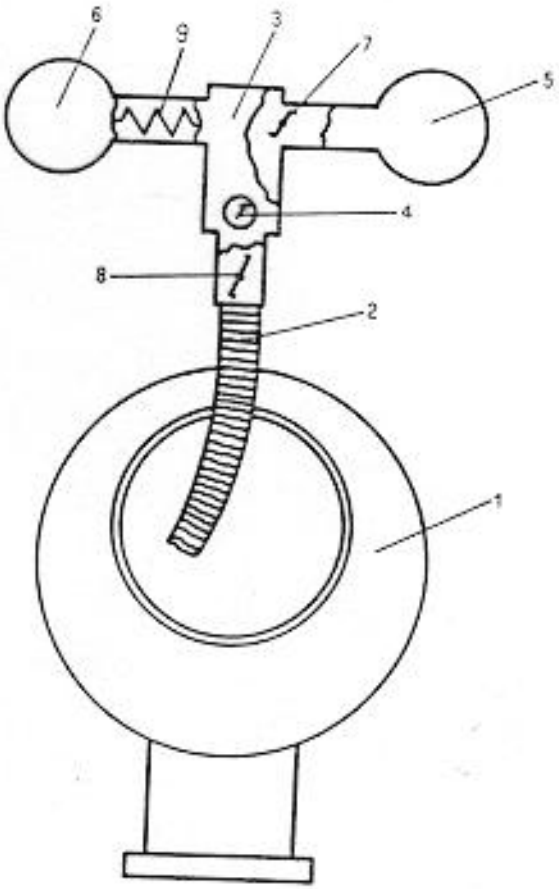
Varie forme di bassina 1- bassina a forma di mela, 2- bassina a forma di pera, 3- bassina a doppio tronco di cono, 4- bassina cilindrica.

Materiale di costruzione: rame, acciaio inox, vetro (speciali)
Capacità: estremamente variabile → fino ad alcune centinaia di Kg di prodotto finito. Riempimento iniziale ~ 2/5 capacità totale.
Velocità di rotazione: ~ 30 rpm
Inclinazione bassine : in funzione della quantità contenuta
Presenza deflettori interni (costole o vomeri)

gazza

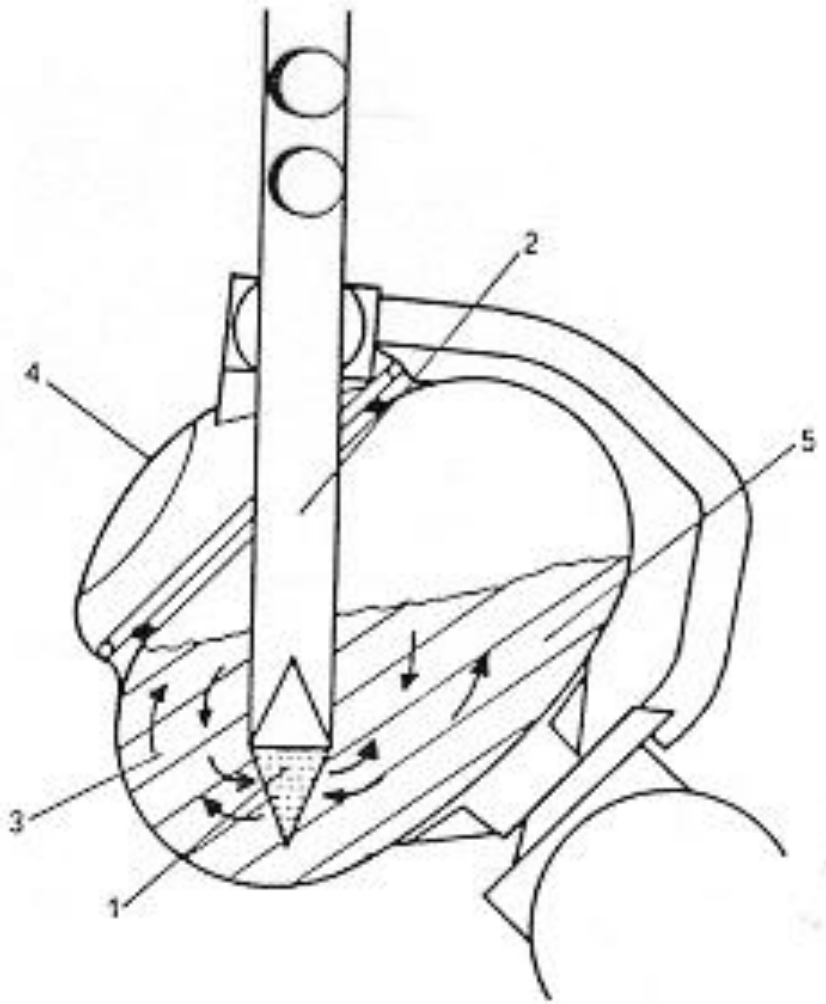
Sistema di insufflazione d'aria calda o fredda

1- bassina, 2- tubo flessibile, 3- scatola di miscelazione, 4- termometro, 5-6- entrata dell'aria a temperatura ambiente, 7- valvola a farfalla, 8- regolatore di flusso, 9- riscaldatore.



Aria depolverata (filtri)
Quantità regolabile
Importante! → l'essiccamento rapido non permette ai solventi di penetrare all'interno dei nuclei

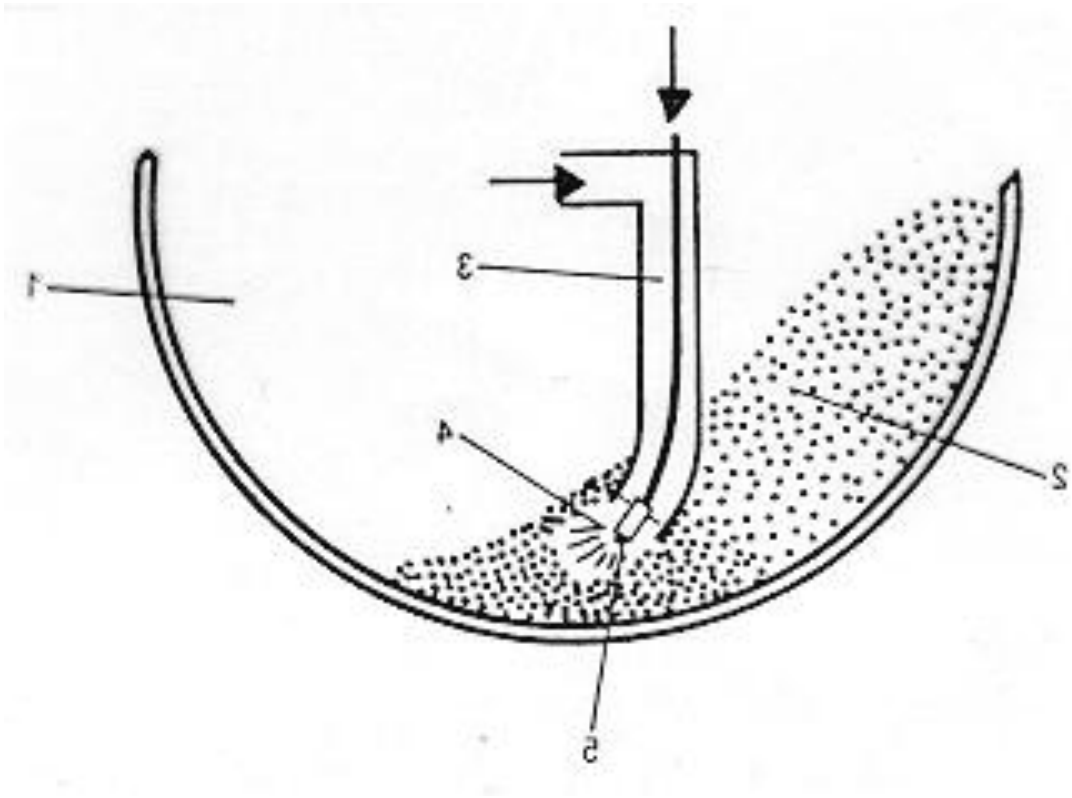
gazza



Sistema di areazione a tubo di immersione

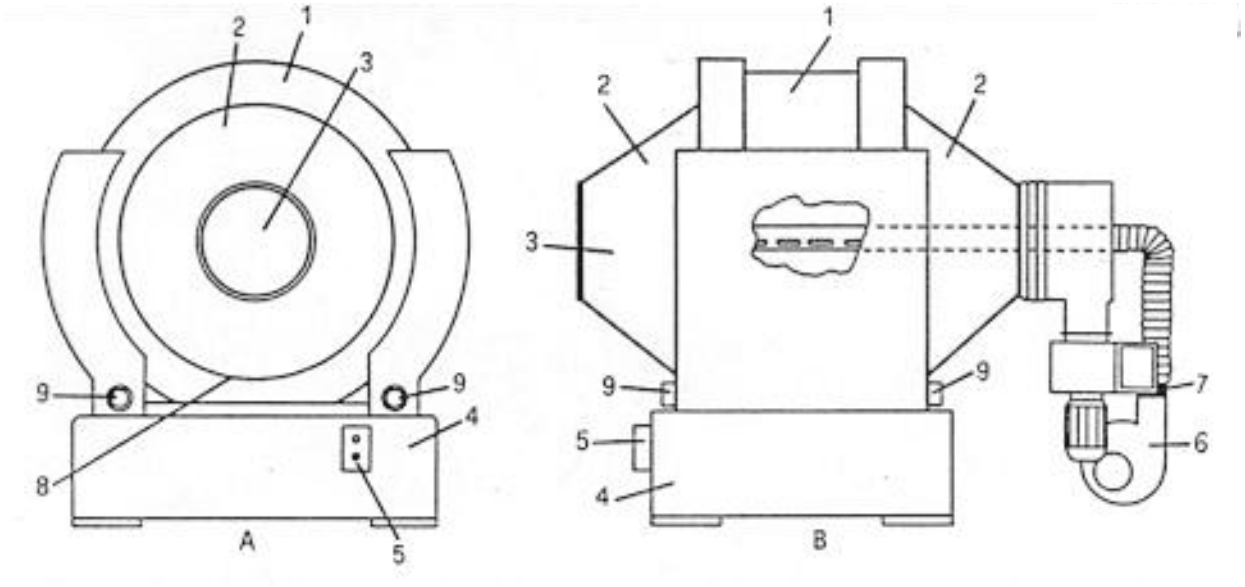
1- uscita dell'aria, 2- conduttura per l'entrata dell'aria, 3- bassina, 4- coperchio trasparente, 5- massa da ricoprire

gazza



Apparecchiatura di nebulizzazione con tubo ad immersione. 1- bassina, 2- nuclei, 3- tubo per l'entrata di aria calda, 4- cavità prodotta dal getto d'aria, 5- ugello.

gazza



Bassina a turbina vista di fronte (A) e di lato (B).

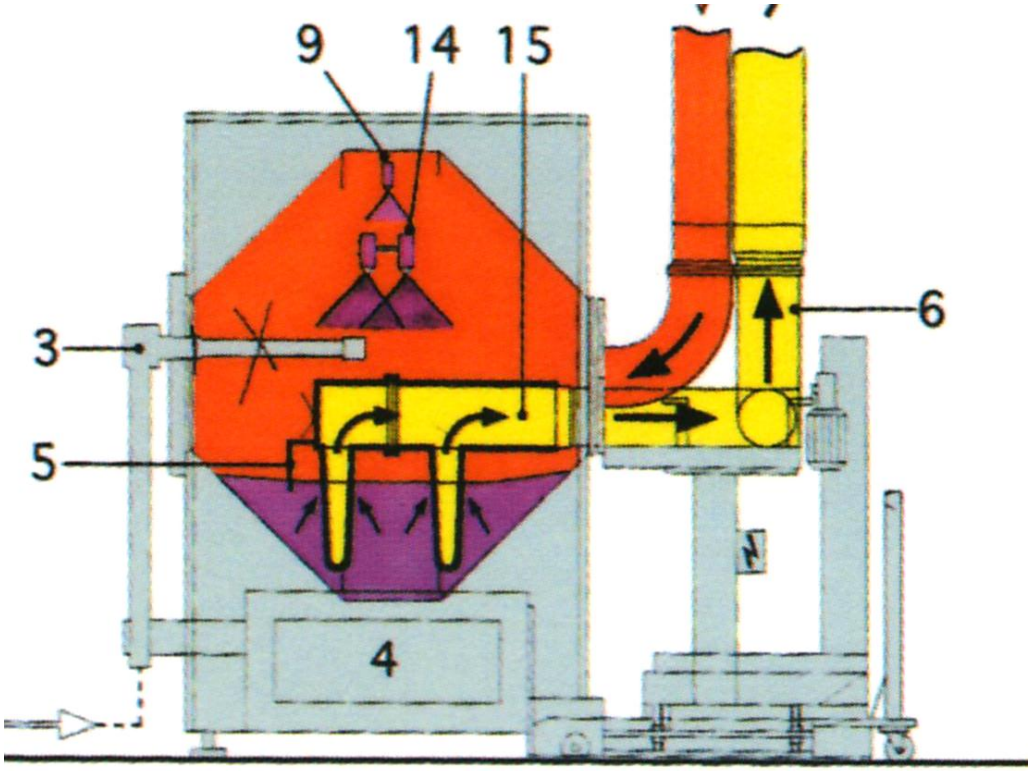
1- cilindro, 2- tronco di cono, 3- bocca della bassina , 4- supporto, 5- comandi elettrici, 6- elettroventilatore soffiante, 7- elettroventilatore aspirante, 8- pista di rotolamento, 9- rulli di rotolamento mossi da motore elettrico.

Due aperture circolari: *anteriore* (carico e scarico, controllo lavorazione) e *posteriore* (tubi aspirazione aria e spruzzo soluzioni). L'apparecchiatura poggia su rulli di gomma (rumore attutito). La fascia cilindrica può essere rivestita con materiale antirombo. Vomeri. Dimensioni notevoli. Possibilità di automazione. Ugello interno posizionabile

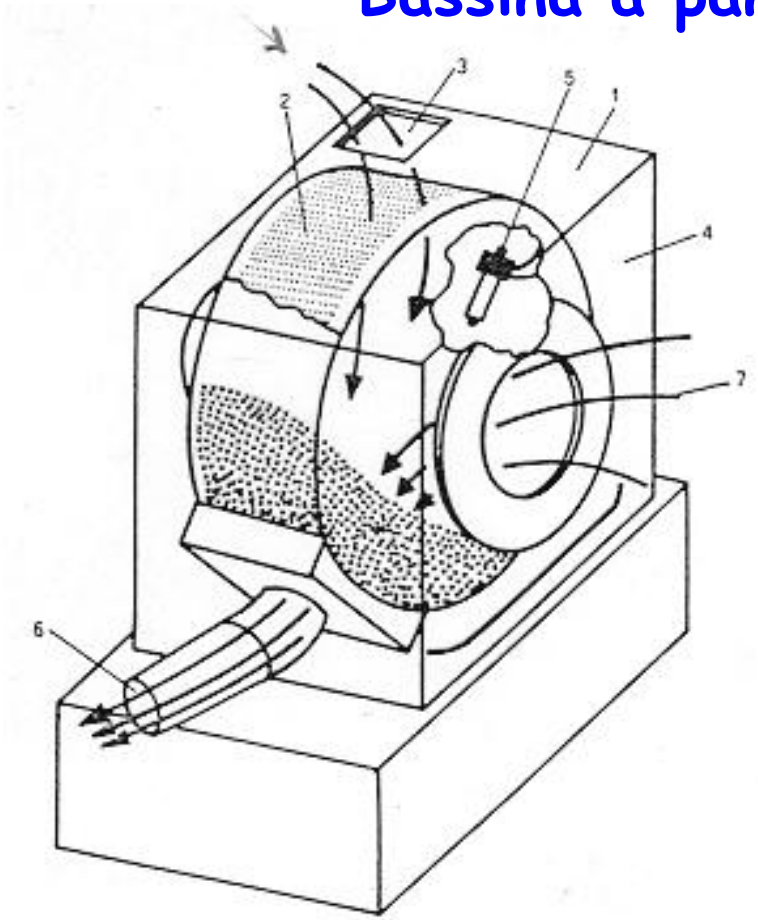
gazza

Bassina modello Pellegrini-IMA

Bassina modello Pellegrini-IMA



Bassina a pannello forato



1- coperchio trasparente, 2- fascia cilindrica forata, 3- ingresso dell'aria, 4- copertura in acciaio, 5- ugello di spruzzo, 6- uscita dell'aria umida, 7- carico e scarico dei confetti.

Fase cilindrica centrale finemente forata → rapido passaggio dell'aria carica di umidità (solventi) aspirata da una bocchetta posta esternamente

Cambio d'aria accelerato → tempi di essiccamento ridotti

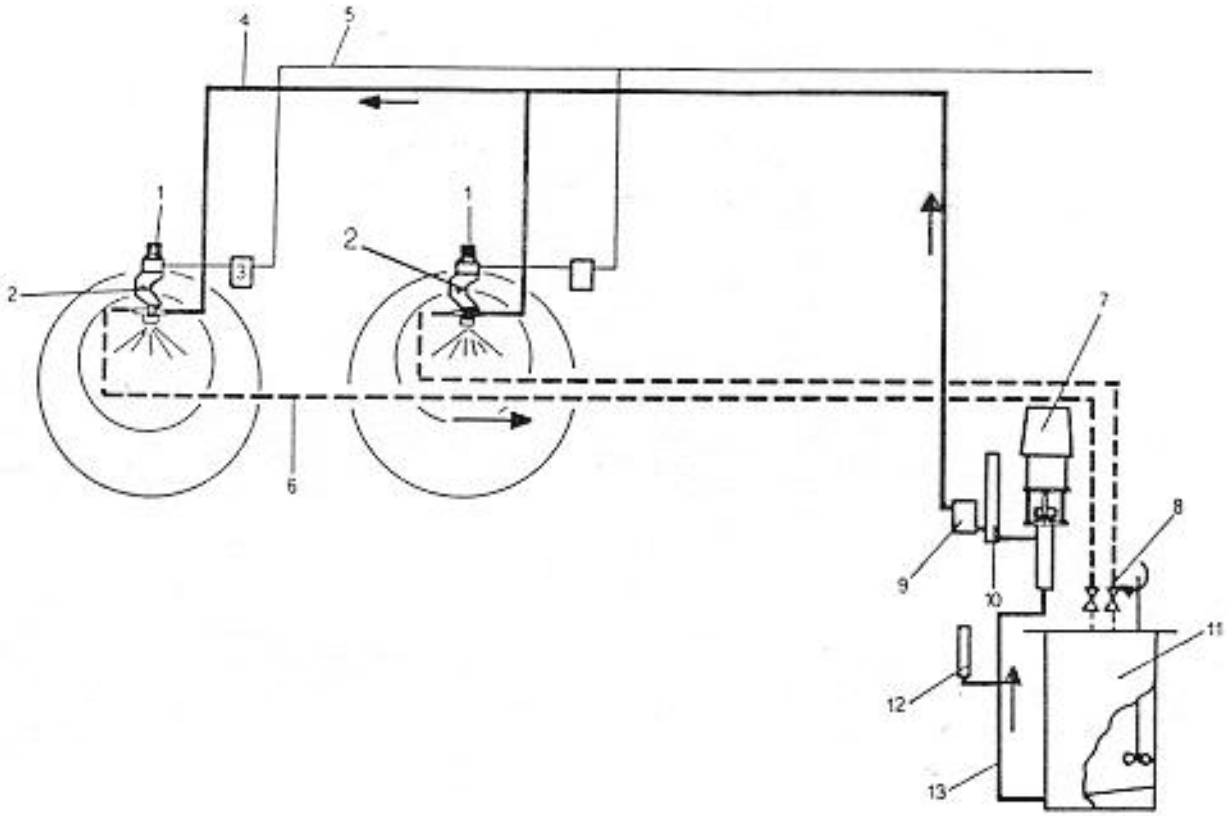
Filmature acquose

gazza

Bassina a pannello forato

principle of drum coating

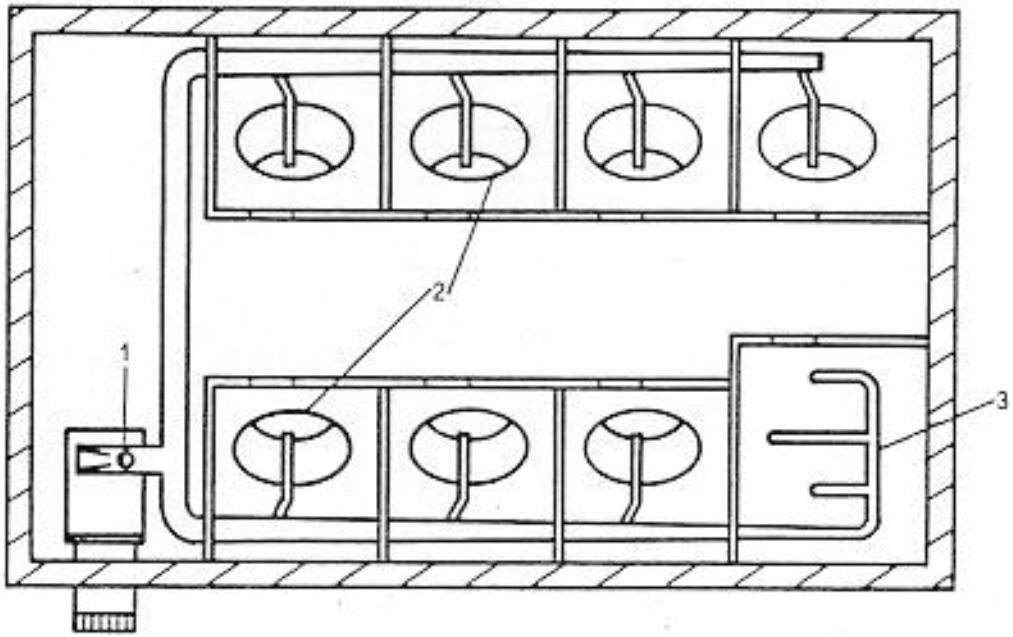
gazza



Schema di impianto per il rivestimento di compresse

1- turbina, 2- pistola, 3- elettrovalvola, 4- condutture di alimentazione, 5- condutture per l'aria, 6- condutture per il recupero dell'eccesso di soluzione rivestente, 7- pompa, 8- valvola di regolazione del flusso della soluzione, 9- filtro, 10- camera di compensazione, 11- caldaia, 12- sonda, 13- tubi d'aspirazione.

gazza

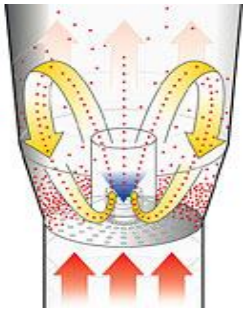


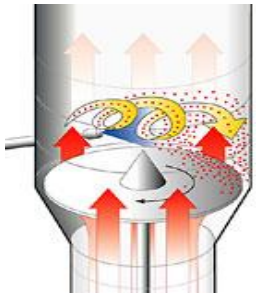
Esempio di reparto di confettatura tradizionale

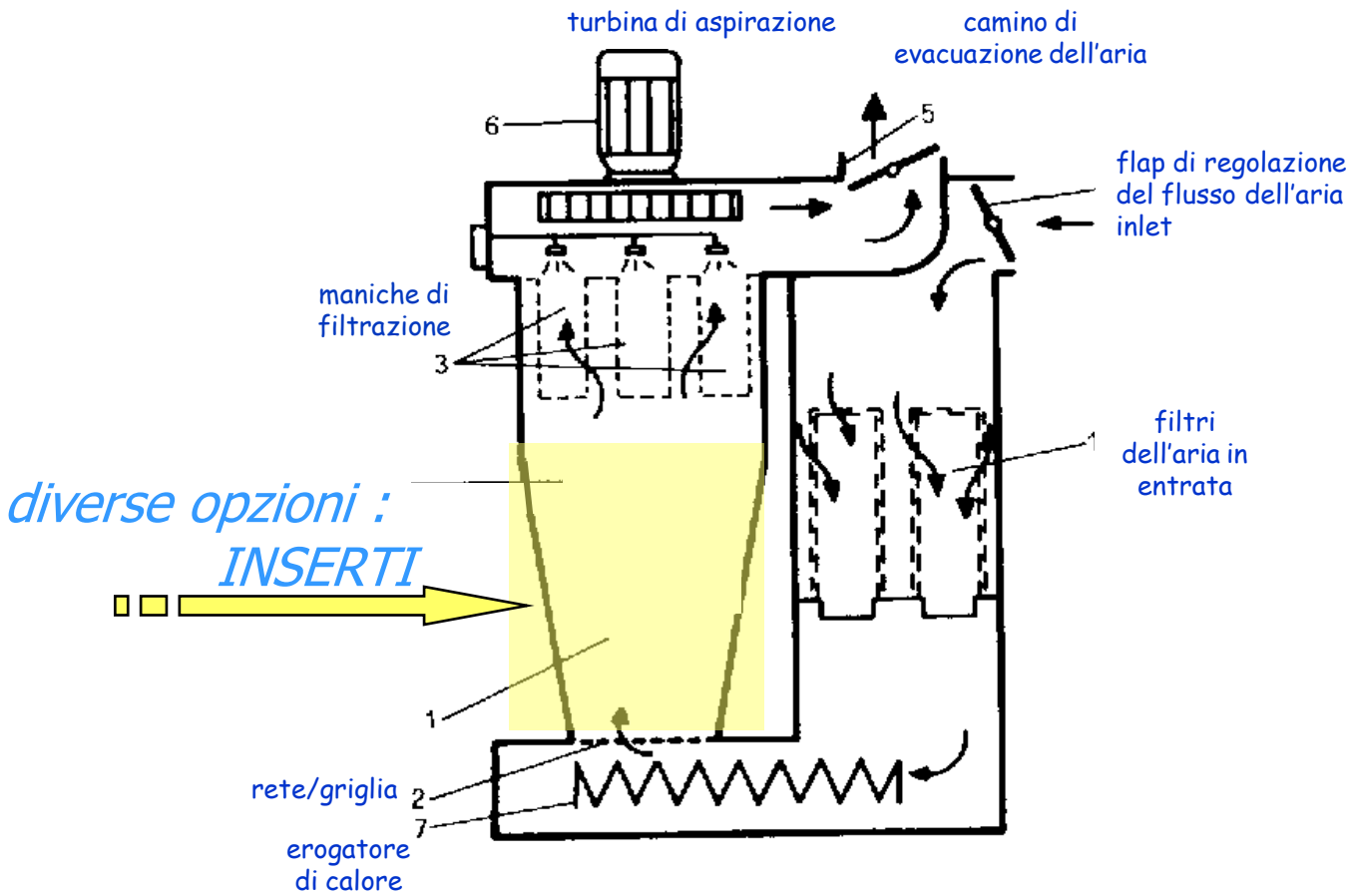
1- aspiratore, 2- bassine, 3- apparato antideflagrante.

gazza

Letto fluido attrezzato per processo di rivestimento





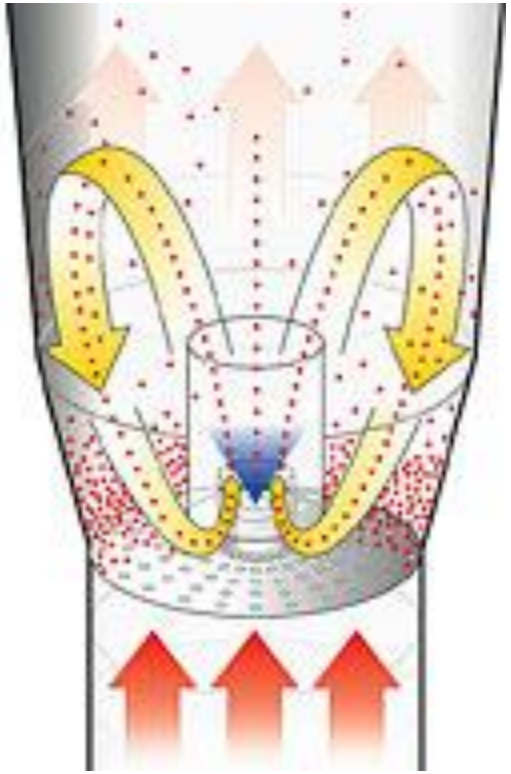


gazza

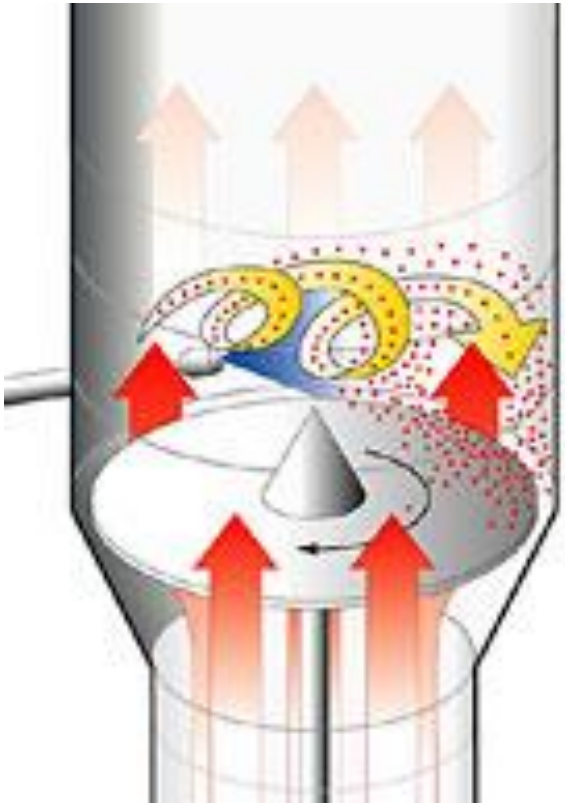
INSERTI per Letto fluido attrezzato per processo di rivestimento

Top-spray

Bottom-spray/Wuster



Tangential-Spray/Rotor



gazza