

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

**Apparecchiatura spray congealing modificata e preparazione di microsfere
lipidiche contenenti ibuprofene**

Relatore

Silvia Morel

Candidato

Alessia Tiberto

Correlatore

Franco Pattarino

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

Sessione Autunnale

Sommario

Introduzione	3
Scopo	11
Metodi	12
Spray congealing	12
Calorimetria differenziale a scansione	17
Diagramma di fase	18
Analisi DSC per polimorfismi	19
Saggio di rilascio dell'ibuprofene dalle microparticelle	19
Realizzazione del saggio di rilascio	19
Determinazione quantitativa dell'ibuprofene	20
Risultati	22
Analisi termiche	22
Diagramma di fase	28
Analisi DSC delle microsfele	29
Dosamento dell'ibuprofene: costruzione della retta di calibrazione	30
Comparazione dei profili di rilascio dell'ibuprofene	31
Discussione	37
Conclusioni	39
Bibliografia	40
Lista delle abbreviazioni	41
Ringraziamenti	42

Introduzione

Lo spray congealing (o spray chilling) è una tecnica che permette di ottenere microparticelle solide a partire da un materiale fuso. Si tratta di una tecnologia complementare allo spray drying: in quest'ultimo la formazione delle particelle deriva dall'evaporazione del solvente, mentre nello spray congealing la solidificazione è determinata da una rapida diminuzione della temperatura.

Il processo si basa sull'atomizzazione di una miscela di materiali costituita da una matrice (generalmente grassi, cere, polimeri) in cui è disperso un principio attivo. La miscela viene riscaldata ad una temperatura superiore al suo punto di fusione e convogliata verso un ugello atomizzatore.

All'uscita dall'ugello il materiale fuso entra in contatto con un flusso di aria a bassa temperatura all'interno della camera di raffreddamento, determinando l'atomizzazione del materiale fuso in goccioline. Questo shock termico provoca la rapida solidificazione delle goccioline in microparticelle solide, generalmente di forma sferica, che vengono raccolte e separate in base alla loro dimensione dal flusso di aria.

Il principio attivo viene in questo modo intrappolato all'interno della matrice solida.

Dimensione, forma e proprietà delle microparticelle dipendono dai parametri di processo.

Questa tecnica presenta diversi vantaggi. Lo spray congealing offre benefici significativi rispetto ad altre tecniche di microincapsulazione:

- assenza di solventi: non utilizza acqua né solventi organici, rendendo il metodo sicuro, ecocompatibile e ideale per sostanze sensibili all'umidità.
- efficienza e velocità: non richiedendo l'evaporazione del solvente, il processo è rapido e continuo.
- scalabilità: è facilmente trasferibile su scala industriale.
- versatilità: trova impiego non solo in ambito farmaceutico, ma anche cosmetico, nutraceutico ed alimentare (protezione di aromi e oli essenziali).

I numerosi vantaggi dello spray congealing hanno fatto sì che le sue applicazioni siano numerose e che non si limitino solamente all'ambito farmaceutico; infatti, ha impiego anche in altri ambiti, come quello cosmetico, nutraceutico ed alimentare.

In campo alimentare e nutraceutico, la tecnologia viene impiegata prevalentemente per la stabilizzazione di ingredienti sensibili e il miglioramento delle proprietà organolettiche:

- microincapsulazione di composti volatili: utilizzata per l'intrappolamento di aromi naturali e oli essenziali (es. vanillina), prevenendone l'evaporazione e il degrado.
- protezione di nutrienti labili: preserva l'integrità di vitamine termolabili e fotosensibili dall'ossidazione e dai fattori ambientali.
- solidificazione di fasi liquide: consente la trasformazione di sostanze liquide in polveri stabili, facilitandone lo stoccaggio e il dosaggio.
- mascheramento sensoriale: risulta efficace nell'attenuare o mascherare sapori e odori sgradevoli di alcuni nutrienti o integratori.

In campo farmaceutico, lo spray congealing rappresenta una strategia formulativa avanzata per il superamento di diverse criticità biofarmaceutiche:

- incremento della biodisponibilità: migliora le performance di principi attivi scarsamente solubili (appartenenti alle classi II e IV del BCS) attraverso l'ottimizzazione della bagnabilità e della velocità di dissoluzione nella matrice.
- protezione dell'API (Active Pharmaceutical Ingredient): fornisce una barriera fisica contro agenti esterni (umidità, luce) e condizioni fisiologiche avverse, quali il pH gastrico acido o la degradazione enzimatica nel tratto gastroenterico.
- modulazione del rilascio: consente la progettazione di sistemi a rilascio controllato, prolungato o sito-specifico (es. rilascio enterico).
- ottimizzazione delle proprietà tecnologiche: le microparticelle ottenute presentano eccellenti proprietà reologiche (scorrevolezza) e di comprimibilità. Questo permette il riempimento diretto di capsule o la compressione senza la necessità di ulteriori step produttivi, quali l'essiccazione secondaria, la granulazione o la macinazione, configurandosi come un processo single-step altamente efficiente.

Nella letteratura scientifica, sono numerosi gli studi inerenti le applicazioni di questa tecnica in campo farmaceutico.

Ilić¹ e collaboratori hanno studiato l'influenza della pressione di atomizzazione e della portata del flusso sulla resa e sulle dimensioni delle particelle, utilizzando la glimepiride come farmaco modello e diversi carrier (Gelucire® 50/13, Poloxamer 188 e PEG 6000).

Le microparticelle caricate con il principio attivo hanno mostrato un significativo incremento della solubilità rispetto al carrier Gelucire® 50/13 tal quale. Tra i tre eccipienti esaminati, il Gelucire® 50/13 è risultato il sistema più efficace nel migliorare il profilo di dissoluzione del farmaco.

L'influenza della pressione di atomizzazione e della portata del fuso sulla resa del processo è stata inizialmente valutata su particelle prive di farmaco. Per lo studio sono state impostate una velocità di flusso costante di 6,0 mL/min e pressioni operative differenziate in base alla natura del carrier: 1,4 bar per Gelucire® 50/13, 2,0 bar per Poloxamer 188 e 1,8 bar per PEG 6000.

I test di dissoluzione, condotti confrontando le microparticelle con il farmaco puro, hanno confermato che la scelta del carrier è determinante per la cinetica di rilascio della glimepiride: Gelucire® 50/13 ha garantito la performance superiore, raggiungendo il rilascio massimo in soli 5 minuti. Poloxamer 188 e PEG 6000 hanno mostrato tempi di rilascio sensibilmente più lunghi, rispettivamente di 15 e 30 minuti.

L'efficacia del Gelucire® 50/13 è riconducibile alla sua capacità di incorporare maggiori quantità di farmaco e di promuoverne una più rapida bagnabilità.

L'analisi granulometrica mediante diffrazione laser ha evidenziato una correlazione diretta tra i parametri fluidodinamici e la morfologia del prodotto:

Dimensione particellare: si è osservata una riduzione del diametro medio da 280 a 60 μm all'aumentare della pressione dell'aria (da 1,1 a 1,6 bar). È stato quindi dedotto che un incremento della pressione di atomizzazione favorisce l'ottenimento di microparticelle più fini.

Resa di processo: di contro, l'aumento della pressione di atomizzazione è inversamente proporzionale alla resa utile del prodotto, che tende a diminuire costantemente a causa di una maggiore dispersione delle polveri fini o dell'adesione alle pareti della camera.

La resa totale del processo di spray congealing non è determinata esclusivamente dai parametri operativi, ma è influenzata in modo significativo dalle perdite fisiologiche di materiale lungo il percorso di alimentazione. Una frazione del materiale fuso, infatti, tende a stratificarsi all'interno dei condotti e nei raccordi dell'ugello prima di raggiungere la camera di raffreddamento, costituendo un residuo tecnico che non viene atomizzato.

Per valutare l'impatto della portata del liquido sulla resa, sono stati analizzati diversi lotti mantenendo costante la pressione di atomizzazione (1,440 bar) e variando il flusso tra 6,0, 11,0, 16,0 e 23,4 mL/min. L'evidenza sperimentale ha mostrato che un incremento della portata determina una riduzione del rapporto massa aria/liquido, con un conseguente aumento del diametro medio delle microparticelle. Tuttavia, la sensibilità delle dimensioni particellari rispetto alla variazione della portata è risultata inferiore rispetto a quella osservata variando la pressione di atomizzazione. Inoltre, operando a pressione costante, portate elevate generano goccioline di dimensioni maggiori che presentano una cinetica di raffreddamento più lenta. Tale fenomeno impedisce la completa solidificazione delle particelle prima del contatto con le pareti

della camera, determinando la formazione di depositi solidi (croste) che riducono drasticamente la resa utile.

In conclusione, la modulazione della pressione di atomizzazione a flusso costante si è dimostrata la strategia più efficace per il controllo dimensionale del prodotto, garantendo un grado di precisione superiore rispetto alla variazione della portata a pressione costante.

L'analisi mediante microscopia elettronica a scansione (SEM) ha evidenziato che le microparticelle formulate con Poloxamer 188 e PEG 6000 presentano diametri medi superiori rispetto a quelle prodotte con Gelucire® 50/13.

Questo comportamento, osservato nonostante l'impiego di rapporti aria/liquido più elevati, è attribuibile alle differenti proprietà reologiche dei carrier allo stato fuso: la maggiore viscosità di Poloxamer e PEG contrasta l'azione di frammentazione del getto operata dall'aria compressa, favorendo la formazione di gocce più voluminose rispetto a quelle ottenute con il Gelucire® 50/13, caratterizzato da una viscosità inferiore.

Tutti i sistemi particellari formulati hanno evidenziato un incremento della solubilità apparente rispetto al principio attivo tal quale; tale miglioramento è direttamente correlato alle proprietà chimico-fisiche dei carrier polimerici e lipidici impiegati.

In particolare, le microparticelle a base di Gelucire® 50/13 hanno fatto registrare le performance migliori in termini di velocità di dissoluzione e profilo di rilascio. Sulla base delle evidenze sperimentali, si può concludere che l'impiego del Gelucire® 50/13 rappresenti la strategia formulativa più efficace per incrementare la solubilità della glimepiride, configurandosi come l'approccio più promettente per lo sviluppo di forme farmaceutiche solide ad elevata biodisponibilità.

Zhu² e collaboratori hanno indagato le potenzialità delle dispersioni solide come strategia per incrementare la velocità di dissoluzione dei farmaci. Lo studio si è focalizzato sulla caratterizzazione microstrutturale di sistemi preparati con polietilenglicole (PEG) e quattro principi attivi scelti per le differenti proprietà fisico-chimiche: clorpropamide, aloperidolo, aceclofenac e loratidina.

Il comportamento di fase è stato inizialmente valutato mediante microscopia a luce polarizzata, evidenziando cinetiche di cristallizzazione eterogenee:

- aloperidolo: cristallizza immediatamente in seguito al raffreddamento.
- clorpropamide: raggiunge lo stato cristallino nell'arco di poche ore.
- aceclofenac e loratidina: entrambi hanno mostrato una natura amorfa nelle prime 24 ore di conservazione. Tuttavia, l'analisi mediante calorimetria differenziale a scansione

(DSC) ha rivelato per l'aceclofenac un piccolo picco endotermico di fusione dopo 24 ore a temperatura ambiente, indice di una cristallizzazione parziale.

Nelle dispersioni a base di clorpropamide, è stata osservata la coesistenza di diverse forme polimorfiche. Mentre il principio attivo puro si presenta nel polimorfo A, la sua incorporazione nel PEG al 20% p/p ha favorito la formazione del polimorfo B. Aumentando la concentrazione (40/60) o variando la temperatura di cristallizzazione (40 °C), è stata rilevata anche la presenza del polimorfo C.

Per quanto concerne la loratidina, i profili di diffrazione di raggi X (XRD) non hanno mostrato picchi cristallini a 25 °C, suggerendo una struttura disordinata. Tuttavia, a 40 °C, il sistema ha manifestato una cristallinità apprezzabile dopo 24 ore. In tutti i casi esaminati, la struttura reticolare del PEG è rimasta invariata rispetto al polimero puro.

Il PEG è un polimero ad elevata cristallinità (circa il 90%). Durante il consolidamento, esso organizza una struttura a lamelle che evolve nel tempo verso configurazioni più stabili. Lo studio ha dimostrato che la localizzazione dell'API all'interno della matrice dipende dalla sua solubilità nel polimero, dalla tendenza alla cristallizzazione e dalla temperatura di processo:

Incorporazione interlamellare: per molecole a cristallizzazione lenta e alta affinità per il PEG, come la clorpropamide (CPM) e l'aceclofenac (ACF), è stata osservata l'incorporazione nelle regioni interlamellari amorfe e interfibrillari. Nel caso dell'aceclofenac (20/80), circa il 63% della frazione è risultato miscelato con il PEG amorfo interlamellare.

Esclusione e Variazione del Periodo Lungo: per la loratidina solidificata a 25 °C, è stato registrato un aumento significativo del periodo lungo della struttura lamellare, segno di un impatto diretto sull'organizzazione del PEG. Al contrario, a 40 °C, la cristallizzazione della loratidina ne ha causato l'esclusione dalle regioni interlamellari, senza alterare il periodo lungo del polimero.

Le evidenze sperimentali indicano che la microstruttura finale di una dispersione solida PEG/farmaco è il risultato di un complesso equilibrio tra la mobilità molecolare, le interazioni specifiche farmaco-polimero e le rispettive velocità di cristallizzazione. La temperatura di preparazione emerge come parametro critico in grado di condizionare la stabilità fisica e la distribuzione spaziale del principio attivo nella matrice polimerica.

Lo studio condotto da Berton³ e collaboratori ha riguardato la progettazione di un sistema di rilascio sito-specifico per la β -galattosidasi (lattasi), finalizzato al trattamento dell'intolleranza al lattosio. L'obiettivo principale è stato l'incapsulamento dell'enzima in microparticelle

lipidiche solide (SLM) per preservarne l'attività biologica dalla degradazione gastrica e garantirne il rilascio selettivo nell'intestino tenue.

Per identificare il carrier più idoneo, è stata valutata la suscettibilità alla degradazione di diversi sistemi lipidici in presenza di sali biliari e lipasi intestinali. Lo studio ha analizzato l'influenza della struttura chimica del gliceride (lunghezza della catena acilica e grado di esterificazione) sulla cinetica di digestione. I test, condotti su microparticelle non caricate preparate con cinque diversi gliceridi (trimiristina, tristearina, gliceril monostearato, dibehenato di glicerolo e glicerolo distearato), hanno evidenziato che la trimiristina presenta la cinetica di idrolisi più rapida e che esiste una correlazione diretta tra la brevità della catena degli acidi grassi e l'attività della lipasi pancreatica: catene più corte favoriscono l'accesso al sito attivo dell'enzima, accelerando la lipolisi.

Sulla base dei risultati dello screening, è stata selezionata la trimiristina per l'incapsulamento dell'enzima. In parallelo, è stata sviluppata una formulazione comparativa utilizzando l'acido grasso corrispondente (acido miristico). Sebbene la formulazione ad acido grasso libero abbia mostrato un rendimento produttivo superiore grazie a una solidificazione più rapida durante lo spray congealing, la trimiristina ha garantito una protezione superiore.

L'analisi mediante calorimetria differenziale a scansione (DSC) ha permesso di monitorare il comportamento polimorfico del sistema: immediatamente dopo la produzione, è stato rilevato un picco endotermico a 33-35 °C, indicativo della presenza della forma metastabile α .

Un secondo picco a circa 60 °C ha confermato la parziale ricristallizzazione nella forma stabile β . Dopo 7 giorni di conservazione, la completa scomparsa del picco α ha documentato la totale transizione verso la configurazione polimorfica stabile.

L'efficienza di incapsulamento è risultata estremamente elevata (95,6-108,1%), con una tendenza al miglioramento proporzionale all'aumentare del diametro particellare.

La valutazione della stabilità in fluidi gastrici simulati (SGF) in condizioni di digiuno (pH fortemente acido) ha dimostrato l'efficacia del sistema: l'enzima libero veniva quasi completamente inattivato dopo 30 minuti di esposizione, mentre per l'enzima incapsulato, il lipide offriva una significativa protezione dell'attività enzimatica, particolarmente marcata nelle microparticelle di dimensioni maggiori.

Infine, lo studio del rilascio intestinale ha confermato che la formulazione con trimiristina garantisce un rilascio graduale e completo. È stato inoltre osservato un effetto matrice positivo in condizioni di "stomaco pieno": la presenza di lecitina, sali biliari e prodotti della digestione

lipidica nel fluido intestinale simulato ha accelerato il rilascio dell'enzima, simulando efficacemente l'ambiente fisiologico post-prandiale.

Lo studio condotto da Trau-Hoffmann⁴ e collaboratori è stato finalizzato alla progettazione di una forma farmaceutica ad azione prolungata (15 giorni) per la somministrazione di gonadorelina in ambito veterinario. La strategia formulativa ha previsto l'impiego dello spray congealing per incorporare il principio attivo in una matrice lipidica complessa, costituita da gliceril tristearato, glicerolo monostearato e alcol cetilstearylco, additivata con tensioattivi della serie Span (40, 80 e 85).

Prima della formulazione del principio attivo target, sono stati condotti test su microparticelle "placebo" o caricate con sostanze modello (triptofano e aspartame) per valutare l'impatto degli eccipienti sulle proprietà tecnologiche. L'aggiunta di gliceril monostearato ha determinato un leggero incremento del diametro particellare. Nelle formulazioni a base di tripalmitina, è stato osservato un miglioramento della resa, confermando il ruolo del gliceril monostearato nell'ottimizzare l'efficienza di incapsulazione. L'analisi dimensionale ha rivelato che l'impiego di Span 85 e trigliceridi puri favorisce la formazione di particelle più voluminose, mentre tensioattivi come lo Span 40 e lo Span 65 tendono a ridurre le dimensioni, suggerendo una minore efficacia nell'incapsulamento del farmaco.

Lo studio ha inoltre evidenziato come le variabili di processo influenzino drasticamente il rendimento produttivo. Una riduzione del flusso ha causato un decremento significativo della resa. Al contrario, flussi più elevati favoriscono la formazione di goccioline che solidificano più rapidamente, incrementando il recupero del prodotto. Riducendo la temperatura a cui far avvenire la fusione del materiale da 90 a 75 °C, è stata osservata una solidificazione più efficiente. Tale fenomeno è riconducibile alla minore escursione termica necessaria per la transizione dallo stato liquido a quello solido, accelerando il consolidamento della matrice.

I test di rilascio hanno dimostrato che i soli trigliceridi puri non sono in grado di garantire un profilo cinetico adeguato all'obiettivo terapeutico. L'introduzione di un sistema combinato di gliceril monostearato e Span 40 si è rivelata la soluzione più efficace per modulare il burst release iniziale, evitando picchi plasmatici eccessivi immediatamente dopo la somministrazione. La miscela gliceril monostearato e Span 40 si è rivelata anche in grado di estendere la durata del rilascio: infatti, sono stati raggiunti tempi di rilascio completi fino a 22 giorni per le matrici in tristearina e 20 giorni per quelle in tripalmitina.

Con un carico teorico dell'1,8%, le microparticelle prodotte hanno garantito un'incapsulazione quantitativa dell'API, permettendo la somministrazione della dose terapeutica in un'unica

iniezione. In conclusione, l'integrazione di specifici agenti emulsionanti nella matrice lipidica ha permesso di ottenere un rilascio controllato e prolungato, perfettamente coerente con il target dei 15 giorni previsti per l'applicazione in vivo.

Lo studio condotto da Sorita⁵ e collaboratori ha riguardato l'ottimizzazione della composizione lipidica nel processo di spray congealing, con l'obiettivo di modulare la temperatura di solidificazione e migliorare le proprietà di carico della curcumina. La ricerca si è focalizzata sull'impiego di miscele ternarie costituite da cera d'api (beeswax), cera di carnauba e trigliceridi a catena media (MCT).

Per ogni formulazione sono stati allestiti campioni di controllo (placebo) e microparticelle caricate con curcumina allo 1,5%. Al fine di garantire la stabilità fisica del sistema a temperatura ambiente e la processabilità strumentale, sono stati definiti rigorosi vincoli compositivi: la miscela doveva contenere almeno il 40% di cera d'api e non oltre il 60% di MCT per evitare la formazione di sistemi liquidi o eccessivamente molli a temperatura ambiente. Sono stati anche definiti alcuni vincoli operativi: in particolare, il punto di fusione massimo della miscela è stato fissato a 70 °C, in conformità con i limiti tecnici dell'apparecchiatura di spray congealing utilizzata.

Le microparticelle ottenute sono state conservate a 4 °C in assenza di luce per preservare la stabilità chimica dell'API fino alla fase di caratterizzazione (morfologia, distribuzione dimensionale e analisi chimico-fisiche).

Dall'analisi dei dati è emerso che le proprietà finali delle microparticelle sono strettamente dipendenti dal rapporto tra le componenti lipidiche della matrice: in tutte le formulazioni analizzate, la curcumina ha subito una transizione di fase, passando dalla forma cristallina nativa a una struttura amorfa. Tale trasformazione ne ha favorito la solubilizzazione all'interno della fase lipidica, migliorando potenzialmente la sua biodisponibilità. Inoltre, l'efficacia dell'incapsulamento è risultata inversamente proporzionale alla capacità di cristallizzazione della matrice. È stato dimostrato che le matrici caratterizzate da un'elevata tendenza alla cristallizzazione presentano una minore capacità di trattenere il principio attivo; durante il consolidamento del reticolo cristallino lipidico, infatti, l'API tende a essere "espulso" verso la superficie della particella, riducendo l'efficienza di incapsulamento complessiva.

Scopo

La tecnica di spray congealing, complementare allo spray drying, permette di produrre sistemi solidi particellari a partire da una miscela di sostanze fuse (soluzione o sospensione), operando in precise condizioni termodinamiche.

Presso il Laboratorio di Tecnologia Farmaceutica del Dipartimento di Scienze del Farmaco, l'attività di ricerca si avvale di un'apparecchiatura di spray drying opportunamente implementata con un modulo accessorio per il congealing. Tale componente è progettato per garantire il riscaldamento del materiale da trattare e dell'aria di atomizzazione. Tuttavia, l'accessorio originale fornito dal produttore ha mostrato alcuni limiti operativi, principalmente legati all'impiego di un bagno ad olio come sistema di riscaldamento, che comporta significative dispersioni di calore e la necessità di operare a temperature estremamente elevate (circa 140 °C), con conseguenti rischi per la sicurezza e potenziale degradazione termica dei componenti.

Per superare questa criticità, è stato progettato e implementato un sistema costituito da un modulo di riscaldamento dell'aria di atomizzazione indipendente e un modulo separato per la fusione e l'erogazione del materiale. Mentre la sezione relativa al riscaldamento dell'aria è stata oggetto di uno studio precedente, il presente lavoro ha riguardato l'implementazione e la validazione del sistema di alimentazione e dispensazione della materiale da trattare.

La seconda fase della ricerca ha riguardato l'applicazione del sistema sviluppato a matrici lipidiche contenenti ibuprofene da impiegare come sospensione lipidica multiparticellare nella somministrazione orale in ambito pediatrico del principio attivo

Nello sviluppo di questa forma farmaceutica sono stati considerati due requisiti fondamentali: il mascheramento del sapore amaro caratteristico del principio attivo per favorire la compliance del paziente e la garanzia di un profilo di rilascio biofarmaceutico adeguato, capace di liberare l'ibuprofene in tempi e quantità idonei a garantire l'efficacia terapeutica desiderata del medicinale.

Metodi

Spray congealing

La tecnica dello spray congealing permette di ottenere microsfele a partire da un materiale fuso e atomizzato, mediante un rapido raffreddamento. Tale metodica deriva dallo spray drying (Figura 1), da cui si differenzia per le condizioni operative e per l'impiego di uno specifico accessorio.



Figura 1: apparecchio spray drying

Il cuore dell'apparecchiatura è costituito da un ugello a doppia via (nel quale transitano sia l'aria sia il materiale da atomizzare) che, nella versione originale commercializzata dalla ditta Büchi, è collegato a un sistema di riscaldamento a olio. In questa configurazione, sopra lo strumento è posizionato un modulo contenente un recipiente e una serpentina per il riscaldamento del fluido termovettore. L'olio caldo viene fatto circolare tramite una pompa peristaltica all'interno del supporto dell'ugello: ciò consente di mantenere il materiale allo stato fuso fino all'orifizio di uscita e di preriscaldare l'aria di atomizzazione alla temperatura impostata.

Nel presente lavoro, l'accessorio spray congealing originale (Figura 2) è stato sostituito da un sistema di riscaldamento elettrico alimentato ad aria compressa e collegato direttamente al supporto dell'ugello.

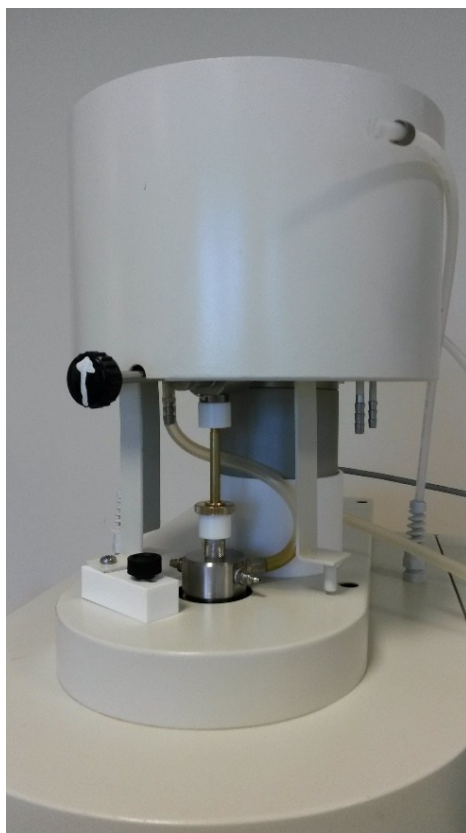


Figura 2: accessorio spray congealing

L'aria, portata alla temperatura desiderata nel riscaldatore, passa attraverso il supporto dell'ugello dove trasferisce calore al condotto di alimentazione del materiale; successivamente, viene convogliata all'ugello per consentire l'atomizzazione della massa fusa. La pressione e il flusso dell'aria sono misurati e regolati mediante un manometro e un flussimetro collegati in serie (Figura 5).

Il materiale fuso viene atomizzato all'uscita dell'ugello e, entrando in contatto con l'aria secca a bassa temperatura all'interno della camera (tower), solidifica rapidamente formando le microsfele. Si genera così una sospensione di microparticelle in aria che viene convogliata in un ciclone separatore; qui, la miscela viene separata e le particelle vengono raccolte in un apposito contenitore.

L'apparecchio modificato (Figura 3) è stato inoltre dotato di un sistema avanzato di caricamento, posizionato sopra lo strumento, che trasferisce il materiale fuso direttamente all'ugello.

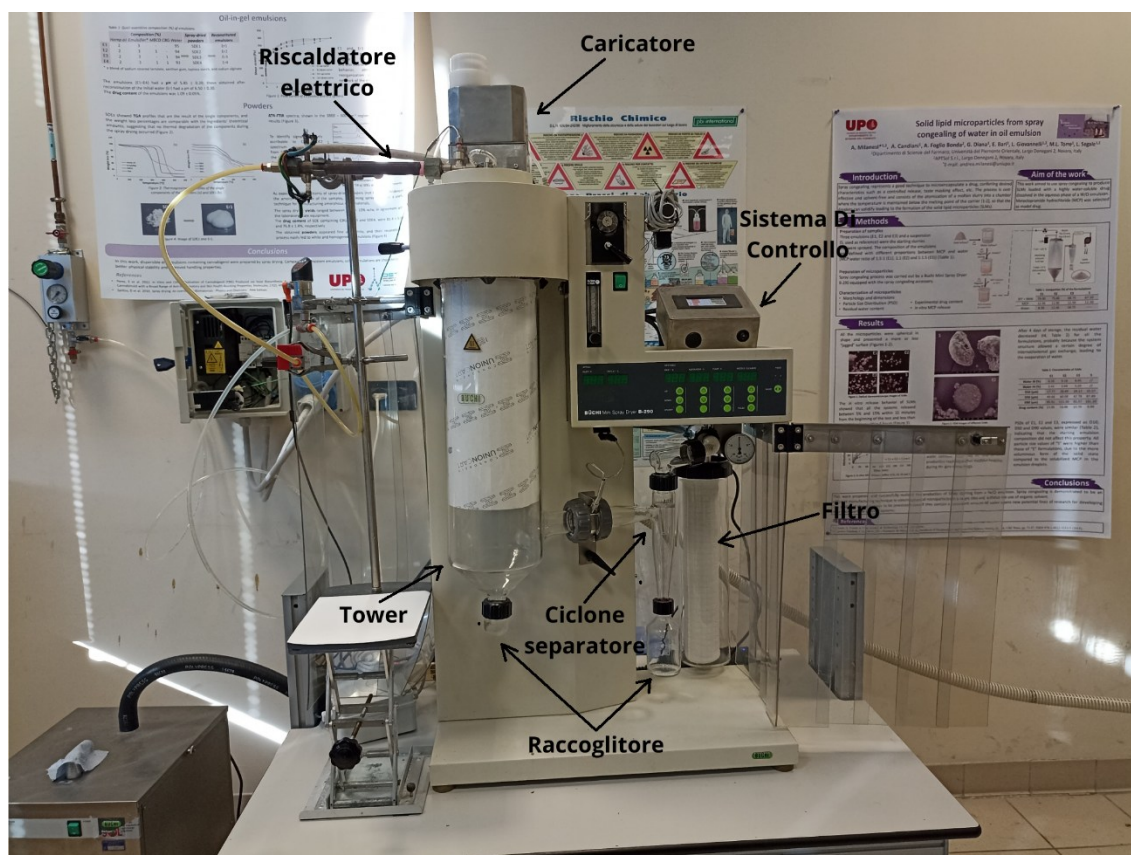


Figura 3: apparecchio spray congealing modificato

Nella Figura 4 è rappresentato lo schema dell'apparecchio spray congealing dotato di sistema di caricamento.

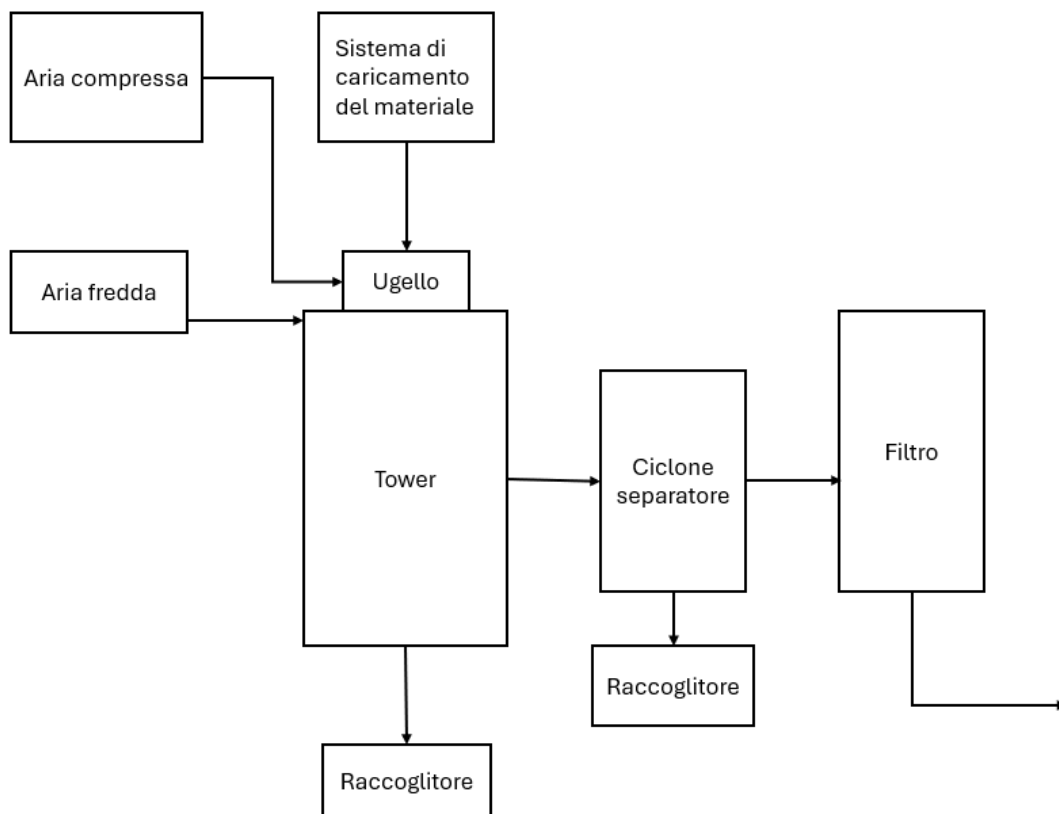


Figura 4: schema di funzionamento dell'apparecchio spray congealing

Il caricatore (Figura 6) è costituito da una pompa peristaltica riscaldata che consente sia la preparazione del materiale (mediante riscaldamento fino a fusione limpida), sia la sua erogazione a una velocità prefissata.

La temperatura di riscaldamento e la velocità di erogazione sono monitorate e regolate attraverso un sistema di controllo elettronico (Figura 7). Questo sistema avanzato di caricamento permette di riscaldare il materiale fino a una temperatura di 120 °C, con un intervallo di erogazione compreso tra 1 e 100 mL/min.

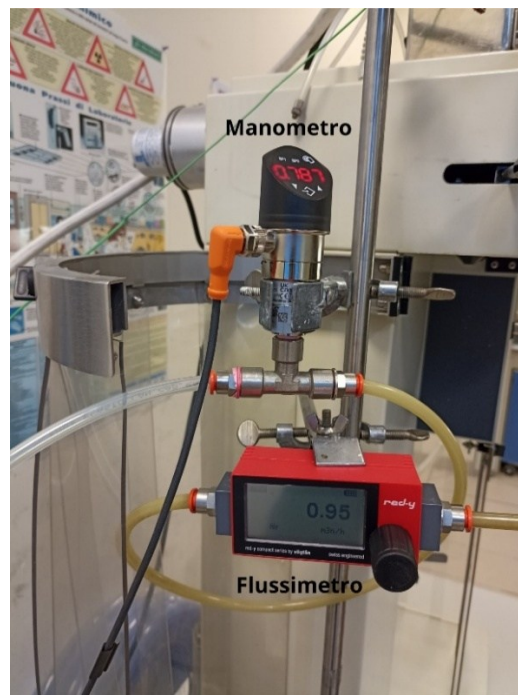


Figura 5: manometro e flussimetro per la regolazione e misurazione della pressione e della portata del flusso d'aria

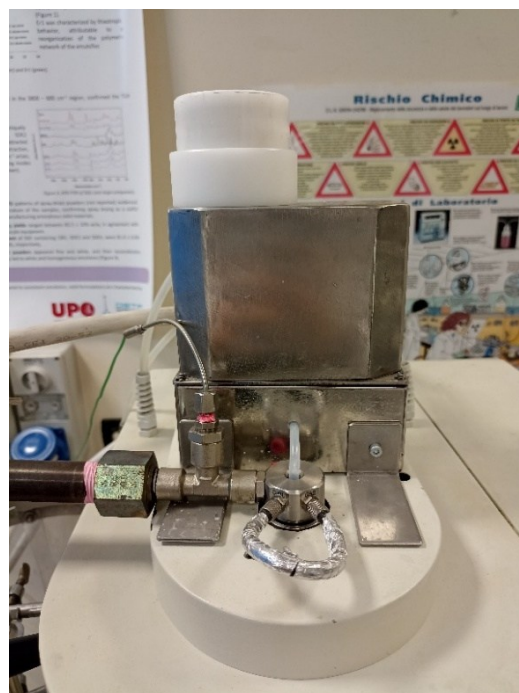


Figura 6: sistema di alimentazione del materiale



Figura 7: sistema di alimentazione: controller

Calorimetria differenziale a scansione

L'analisi termica è stata condotta con un apparecchio Mettler Toledo STARE DSC3 secondo il programma di scansione illustrato in Tabella 1.

Tabella 1: programma di scansione termica dei sistemi in studio

	Range °C	°C/min
Segmento 1	25/100	10
Segmento 2	100/-40	2
Segmento 3	-40/100	10

L'analisi è stata condotta su miscele di gliceriltristearato e ibuprofene in diverse proporzioni, come indicato in Tabella 2.

Tabella 2: composizione delle miscele sottoposte ad analisi DSC

Miscela	Peso (mg)		Percentuale		Peso del campione (mg)
	Ibuprofene	GTS	Ibuprofene	GTS	
GTS	0,00	2,00	0,00	100,00	2,00
GTS/IBU 4:1	25,63	100,49	20,32	79,68	2,10
GTS/IBU 3:1	25,20	75,46	25,03	74,97	1,96
GTS/IBU 2:1	49,72	99,59	33,30	66,70	2,14
GTS/IBU 1:1	50,54	51,14	49,70	50,30	1,95
GTS/IBU 1:2	100,81	50,14	66,78	33,22	2,06
GTS/IBU 1:3	75,38	25,66	74,60	25,40	2,04
GTS/IBU 1:4	100,31	25,38	79,81	20,19	2,20
Ibuprofene	2,24	0,00	100,00	0,00	2,24

Il GTS e l'ibuprofene, pesati con bilancia di precisione, sono stati introdotti in un mortaio di ceramica e sottoposti a levigazione per cinque minuti. Per l'analisi, un'aliquota della miscela di circa 2 mg è stata trasferita in un crogiolo in alluminio, successivamente sigillato con un coperchio forato (vented).

Diagramma di fase

Le analisi DSC effettuate sui sistemi riportati in Tabella 2 hanno permesso di ricavare i valori di entalpia, temperatura di onset e temperatura di picco per ogni segnale termico rilevato. I valori della temperatura di picco, riportati in funzione della frazione ponderale di ibuprofene, sono stati utilizzati per la costruzione del diagramma di fase.

Analisi DSC per polimorfismi

I sistemi binari GTS-IBU (60:40) e ternari GTS-PEG 4000-IBU (55:5:40) sono stati analizzati mediante DSC, eseguendo una scansione a temperature crescenti sulle microsfele prodotte. Le analisi sono state condotte sia su campioni appena preparati (fresh) sia su campioni conservati a temperatura ambiente per 2 settimane (old).

Saggio di rilascio dell'ibuprofene dalle microparticelle

Il saggio di rilascio dell'ibuprofene dalle microparticelle è stato effettuato con un apparecchio Sotax AT6 (CH 4008-Basel), seguendo il metodo 2 della F.U. XII (sistema a palette). Le condizioni operative prevedevano una temperatura di 37 °C e una velocità di rotazione di 100 rpm.

Come fluido accettore sono stati impiegati 900 mL di fluido gastrico simulato⁶ privo di enzimi (pH 1,2), preparato sciogliendo 3,13 g di HCl al 37% e 2,92 g di NaCl in un litro di acqua deionizzata⁷.

Il saggio è stato eseguito sulle formulazioni binarie e ternarie contenenti il 40% di principio attivo, confrontando i campioni fresh con quelli conservati per due settimane a temperatura ambiente (old). In ogni esperimento sono stati impiegati 34 mg di microsfele.

Ad intervalli di tempo prestabiliti (5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 minuti), è stata prelevata un'aliquota di 1 mL di soluzione, conservata per la successiva determinazione quantitativa dell'ibuprofene disciolto. Ogni esperimento è stato condotto in triplicato.

I dati ottenuti hanno permesso di calcolare la media e la deviazione standard della quantità di ibuprofene rilasciato. La percentuale di rilascio è stata calcolata come rapporto tra la quantità di farmaco rilasciata e il contenuto teorico massimo di ibuprofene presente nella formulazione (titolo).

I profili di rilascio sono stati confrontati calcolando il fattore di similarità f2, un parametro statistico che permette di valutare l'equivalenza tra i profili di dissoluzione di due sistemi.

Il valore di f2 è calcolato mediante l'equazione:

$$f2 = 50 * \log\left\{\left(\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}\right) * 100\right\}$$

Equazione 1

dove:

- R_t e T_t : sono le percentuali cumulate di sostanza in esame rilasciate allo stesso valore di tempo dalle due formulazioni oggetto del confronto;
- n : è il numero di valori sperimentali del saggio di rilascio;

I valori del fattore di similarità variano da 0 a 100: valori inferiori a 50 indicano dissimilarità, mentre valori superiori a 50 indicano che i profili delle due curve sono molto simili.

Determinazione quantitativa dell'ibuprofene

Campioni contenenti quantità incognite di principio attivo sono stati sottoposti ad analisi HPLC per determinare il contenuto di ibuprofene.

Il sistema HPLC è costituito da un cromatografo Series 200 della Perkin Elmer, composto da una pompa, un campionatore automatico e da un detector a diodi.

Metodo di analisi:

Colonna: Kromasil 100-3.5 C8 100*4,6 mm E54505

Temperatura colonna: ambiente

Rilevazione: a 222 e 254 nm

Tipo di eluizione: isocratica

Eluente A: acetonitrile

Eluente B: acqua ultrapura

Composizione eluente: 55% A – 45% B

Flusso eluente: 0,70 mL/min

Volume di iniezione: 10 μ L

La determinazione quantitativa dell'analita ha previsto l'uso del metodo dello standard esterno, impiegando una serie di soluzioni di ibuprofene a concentrazione nota.

Le soluzioni standard sono state preparate a partire da una soluzione madre (SM), ottenuta sciogliendo 10 mg di ibuprofene (pesati accuratamente su bilancia di precisione) in 10 mL di acetonitrile. Aliquote predefinite di tale soluzione madre sono state successivamente diluite con

la fase mobile fino a un volume finale di 10 mL, ottenendo le diverse concentrazioni riportate in Tabella 3.

Tabella 3: soluzioni standard per la costruzione della retta di taratura

Soluzione	Volume SM (mL)	Concentrazione (mg/mL)
St 1	1	0,100
St 2	0,75	0,075
St 3	0,50	0,050
St 4	0,25	0,025
St 5	0,10	0,010

Ognuna delle soluzioni standard è stata iniettata per due volte nel cromatografo.

La curva è stata costruita impiegando i valori di area di picco rilevati alla lunghezza d'onda 222 nm.

Risultati

Analisi termiche

Di seguito sono riportati i termogrammi ottenuti mediante analisi DSC di GTS, ibuprofene e miscele GTS-IBU (Figure 8-16).

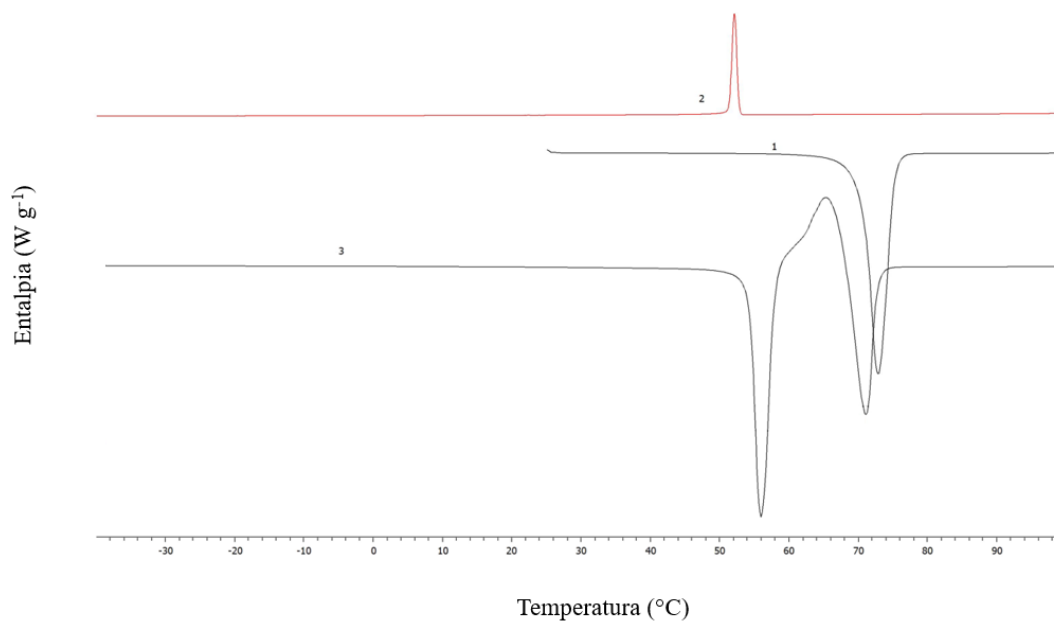


Figura 8: analisi DSC di GTS

Dal profilo termico del GTS (Figura 8) si evince che nella prima fase dell'analisi (condotta riscaldando il materiale da temperatura ambiente fino a 100 °C) è presente un picco a 73 °C, associabile alla fusione del lipide (segmento 1).

Il successivo raffreddamento controllato del campione (segmento 2) evidenzia un picco di cristallizzazione alla temperatura di 52 °C. La scansione finale in riscaldamento (segmento 3) mostra la presenza di un picco di fusione del polimorfo α a 56 °C, seguito da un segnale di cristallizzazione del GTS nella forma β a 65 °C; quest'ultimo segnale risulta parzialmente sovrapposto al picco di fusione della medesima forma cristallina.

Tale profilo termico concorda con quanto riportato in letteratura da Pattarino et al. (2003)⁸.

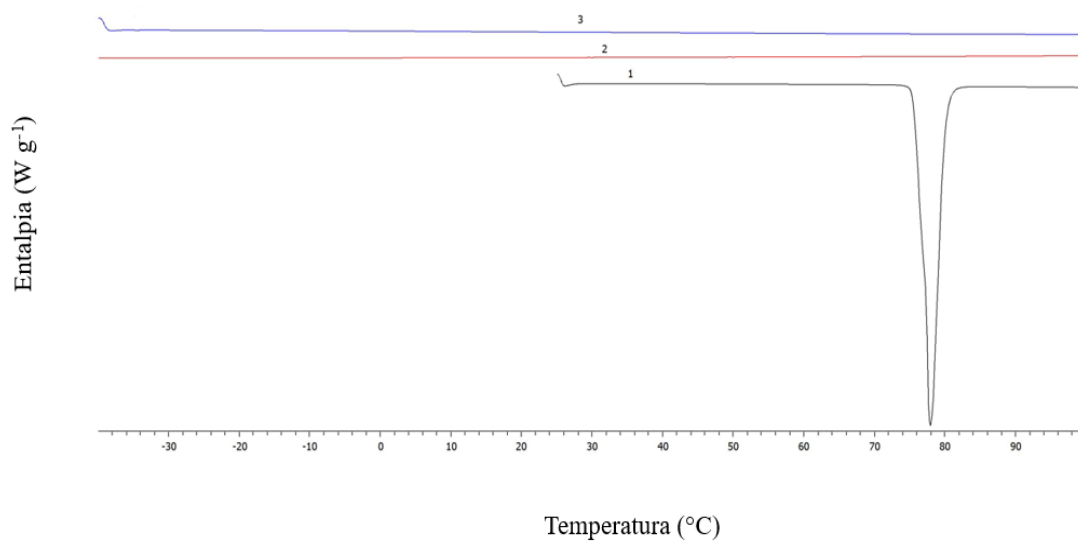


Figura 9: analisi DSC di ibuprofene

In Figura 9 è riportato il profilo termico dell'ibuprofene. La scansione in riscaldamento evidenzia un picco di fusione a 78 °C, mentre il successivo raffreddamento e la seconda scansione termica non mostrano alcun segnale rilevante.

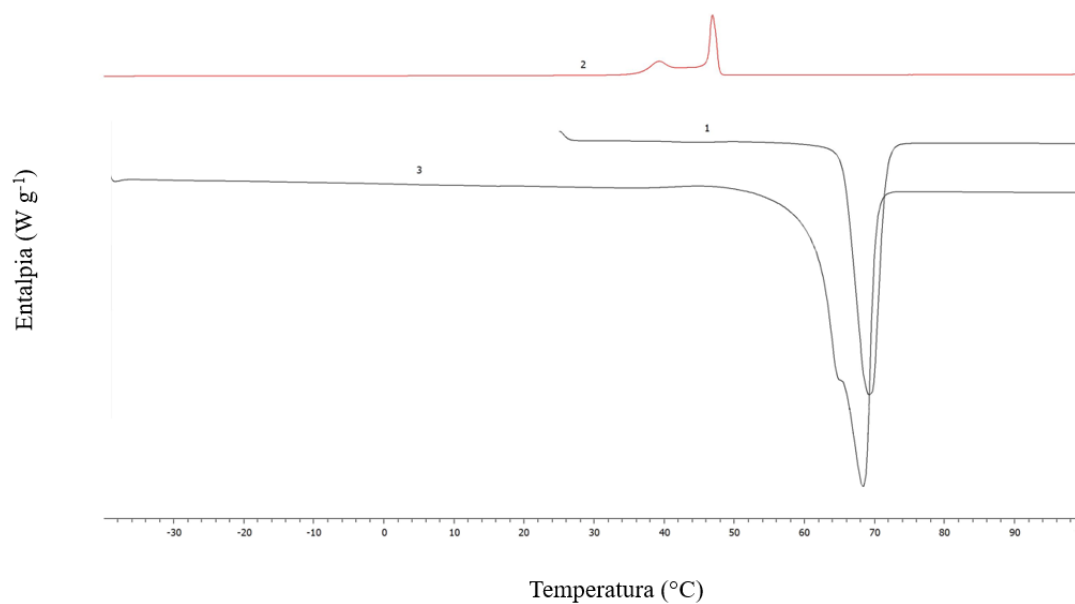


Figura 10: analisi DSC del sistema GTS-IBU 4:1

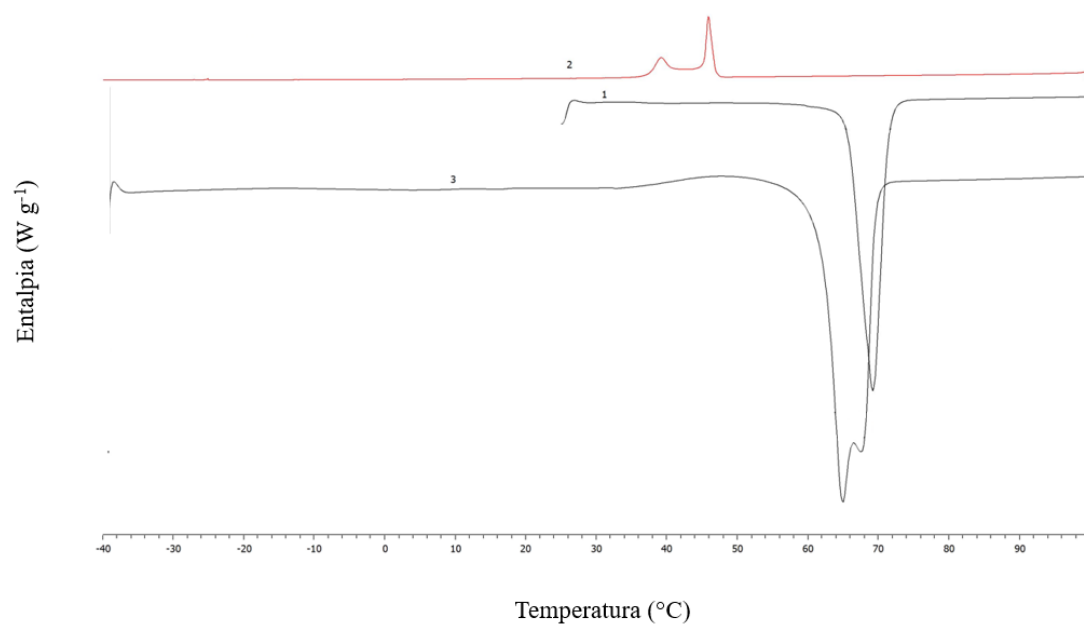


Figura 11: analisi DSC del sistema GTS-IBU 3:1

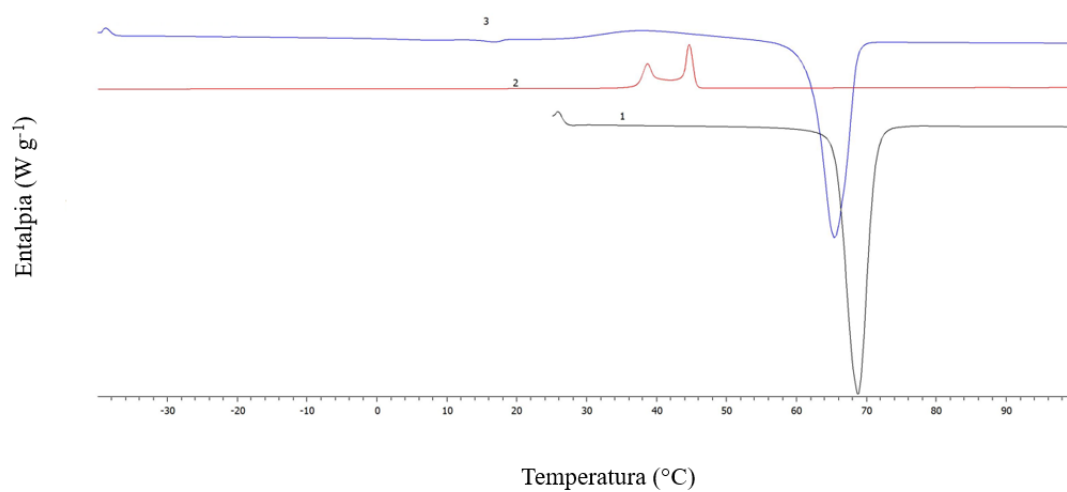


Figura 12: analisi DSC del sistema GTS-IBU 2:1

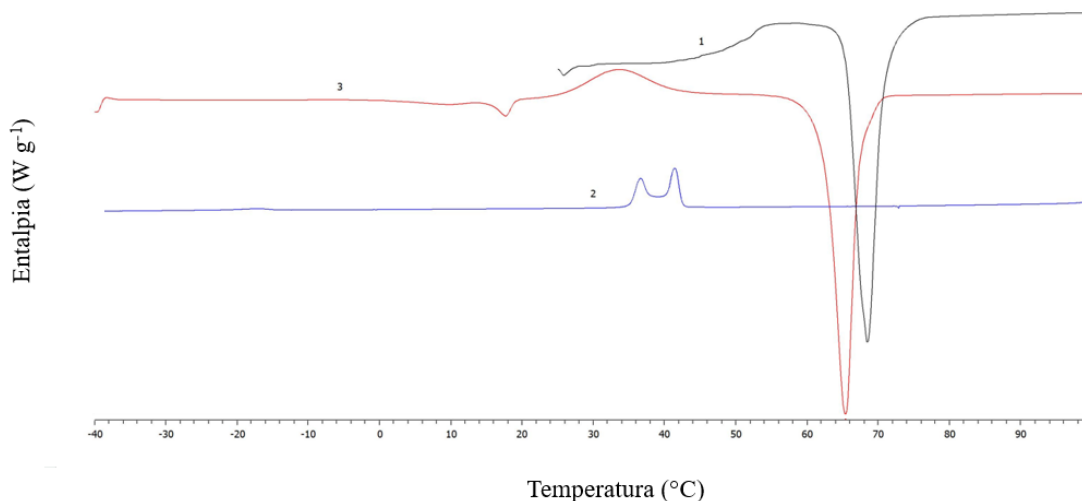


Figura 13: analisi DSC del sistema GTS-IBU 1:1

Nelle Figure 10-13 sono riportati i profili termici relativi alle miscele GTS-ibuprofene a diverse concentrazioni; le percentuali di GTS impiegate sono riassunte in Tabella 4.

La prima scansione in riscaldamento mostra un singolo picco endotermico (con temperatura di fusione intorno ai 68 °C), attribuibile alla fusione del GTS.

Per tutti i sistemi esaminati, la successiva fase di raffreddamento evidenzia la presenza di due picchi di cristallizzazione a temperature inferiori a 50 °C. La successiva scansione in riscaldamento mostra invece un segnale di fusione localizzato a circa 65 °C.

Nello specifico, per le miscele con rapporto GTS-IBU 4:1 e 3:1, si osserva un ulteriore segnale sulla spalla sinistra (Figura 10) o destra (Figura 11) del picco principale. Al contrario, nei profili termici relativi alle Figure 12 e 13, si rileva un unico picco di fusione alla temperatura di 65 °C.

Tabella 4: percentuali di GTS nelle miscele delle Figure 10-13

Rapporto GTS-IBU	Percentuale di GTS
4:1	80
3:1	75
2:1	66,67
1:1	50

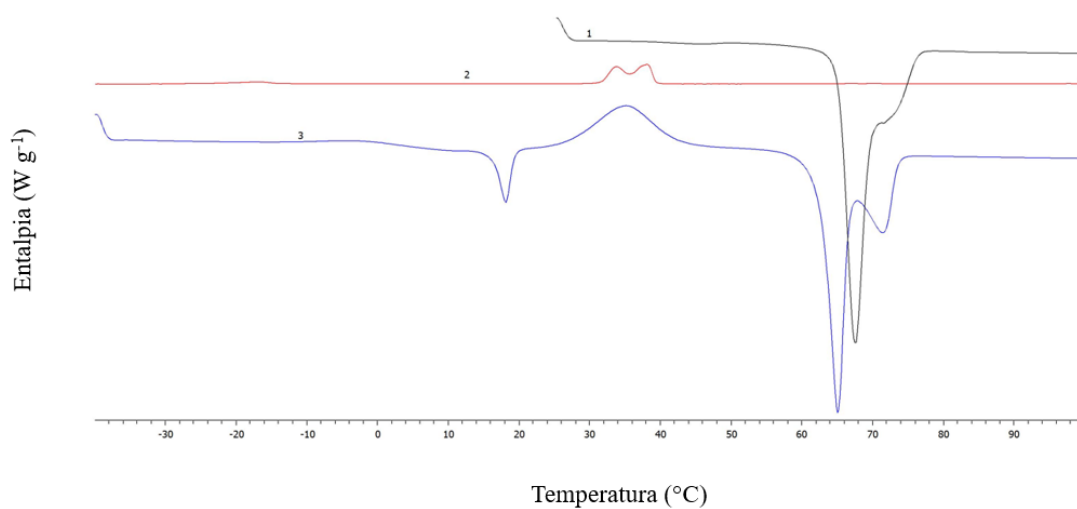


Figura 14: analisi DSC del sistema GTS-IBU 1:2

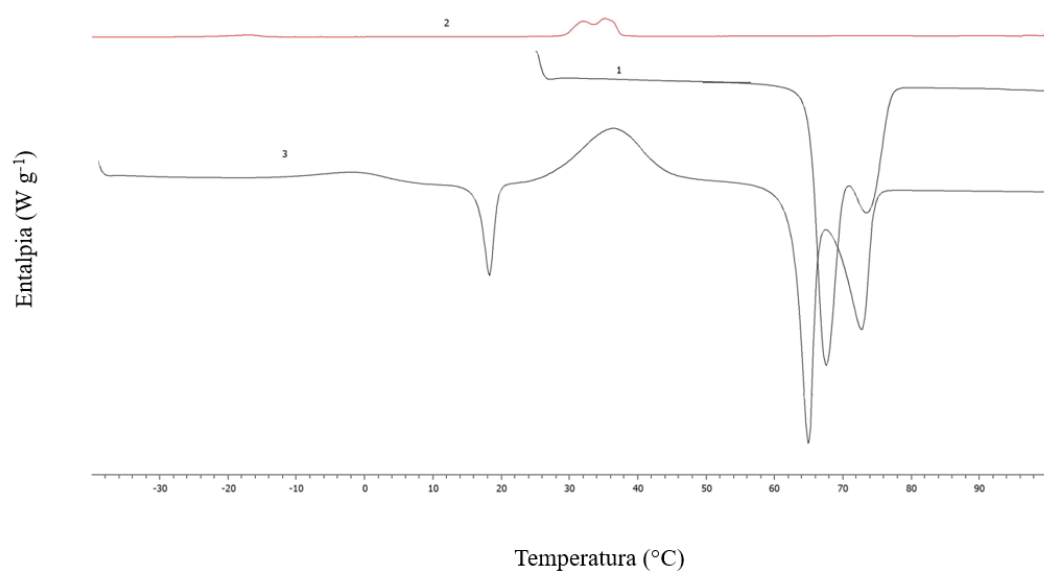


Figura 15: analisi DSC del sistema GTS-IBU 1:3

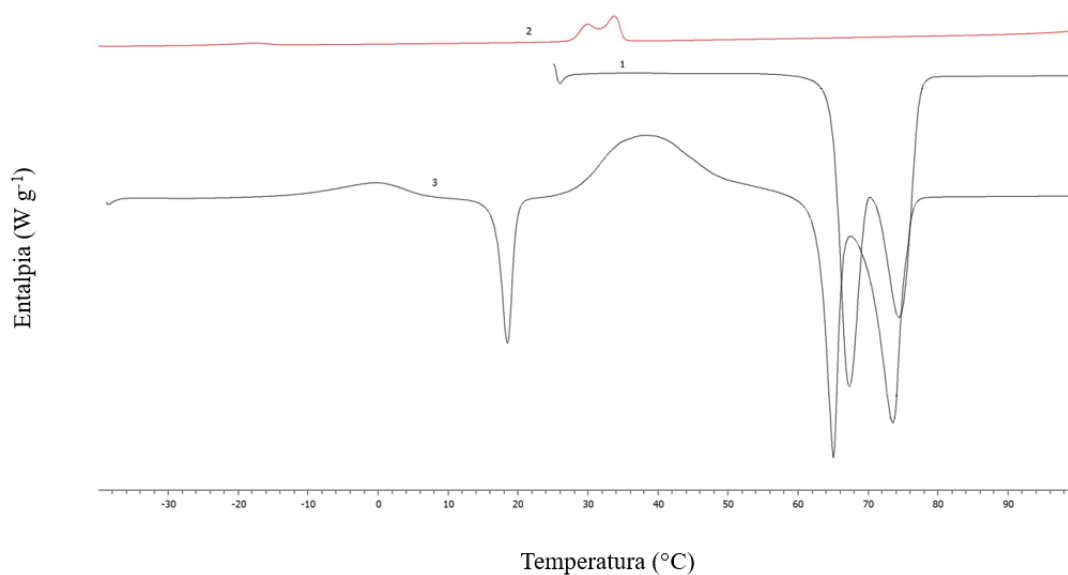


Figura 16: analisi DSC del sistema GTS-IBU 1:4

L'analisi DSC delle miscele in cui la frazione di ibuprofene è superiore a quella del GTS (Figure 14-16) mostra, nella prima scansione in riscaldamento (segmento 1), un picco di fusione corrispondente al GTS e un secondo segnale a 74 °C, associabile all'eccesso di ibuprofene. Questi due segnali risultano solo parzialmente risolti; inoltre, l'area del secondo picco aumenta proporzionalmente al contenuto di principio attivo.

Come osservato per i sistemi precedentemente analizzati, il raffreddamento del materiale evidenzia fenomeni di cristallizzazione a temperature inferiori a 45 °C.

La successiva scansione in riscaldamento dello stesso campione mostra la presenza di due eventi termici: il primo a 65 °C e il secondo a 74 °C. Questi sono associabili, rispettivamente, alla fusione della miscela eutettica e della frazione di ibuprofene eccedente la composizione eutettica stessa.

In Tabella 5 sono riportate le percentuali di GTS relative alle miscele descritte nelle Figure 14-16.

Tabella 5: percentuale di GTS nelle miscele delle Figure 14-16

Rapporto GTS-IBU	Percentuale di GTS
1:2	33,33
1:3	25
1:4	20

Diagramma di fase

Dai valori dei picchi ottenuti mediante analisi DSC è stato possibile ottenere il diagramma riportato in Figura 17.

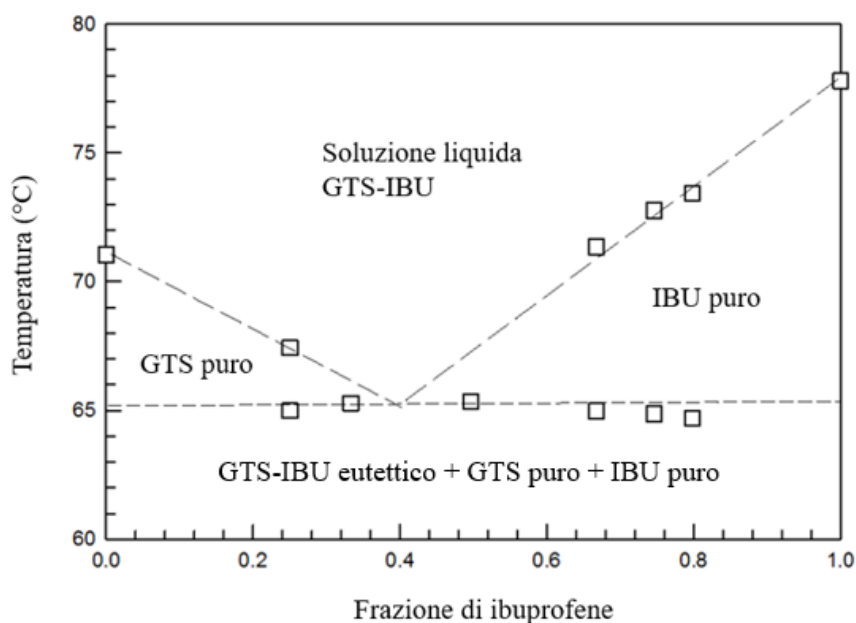


Figura 17: diagramma di fase

In particolare, in questo diagramma è riconoscibile una zona (a temperatura inferiore a 65 °C) associabile alla miscela eutettica di composizione GTS-IBU 60:40.

Per i sistemi a più alto contenuto di GTS la solidificazione porta alla separazione di questo eutettico e di GTS puro, mentre per i sistemi a più alta frazione di ibuprofene il solido è costituito dalla miscela eutettica e da ibuprofene puro.

Analisi DSC delle microsfere

Le analisi termiche sono state eseguite anche sulle microsfere ottenute con spray congealing, sia per le formulazioni binarie (Figura 18) che per quelle ternarie (Figura 19).

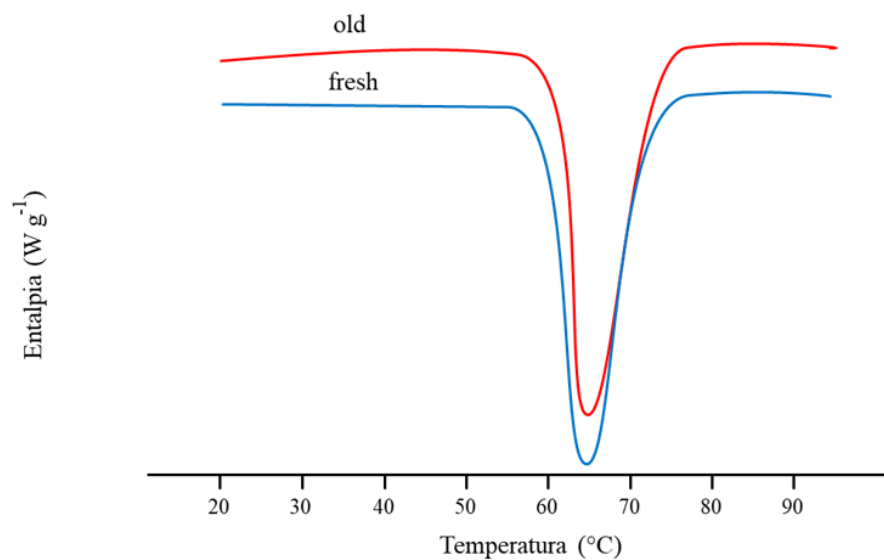


Figura 18: analisi DSC delle microparticelle GTS/IBU (60:40)

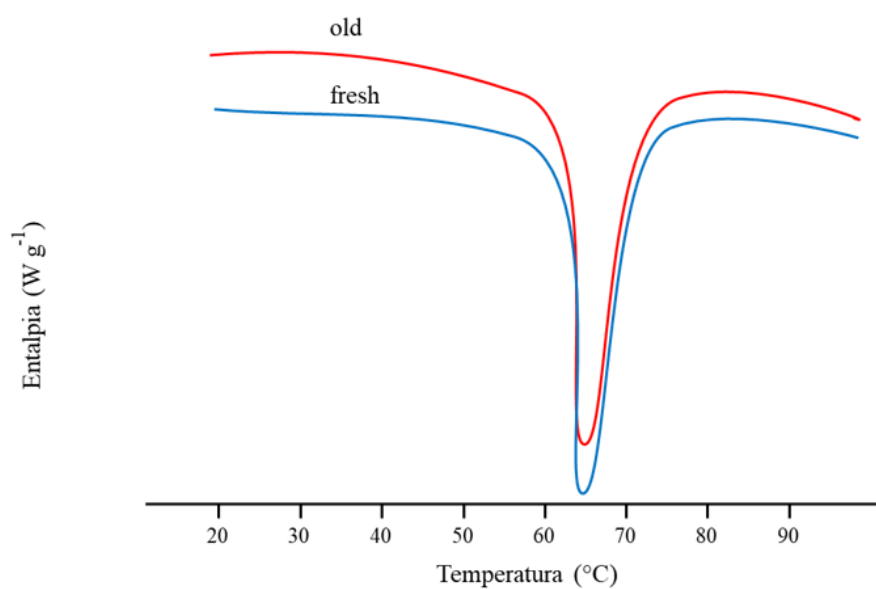


Figura 19: analisi DSC delle microparticelle GTS/IBU/PEG 4000 (55:40:5)

I termogrammi mostrano la presenza di un solo segnale, con temperatura di picco a 65°C, sia per le formulazioni binarie che ternarie. Il segnale relativo alle microsfeere appena preparate non è sostanzialmente diverso da quello osservato per le microsfeere conservate a temperatura ambiente. Ciò indica che non vi sono significative modificazioni della struttura delle particelle entro 2 settimane dalla loro produzione

Dosamento dell'ibuprofene: costruzione della retta di calibrazione

Per determinare la quantità di ibuprofene è stata costruita una retta di calibrazione a partire da soluzioni standard di ibuprofene e acetonitrile.

In Tabella 6 sono riportati i valori di concentrazione e valori di picco dell'ibuprofene come rilevato dall'analisi cromatografica

Tabella 6: soluzioni standard per la costruzione della retta di calibrazione

Soluzione	Concentrazione (mg/mL)	Area media picco (μV*s)
St 1	0,100	2070540,59
St 2	0,075	1640523,26
St 3	0,050	1073219,04
St 4	0,025	535591,74
St 5	0,010	214920,80

La curva è stata costruita impiegando i valori di area di picco rilevati alla lunghezza d'onda 222 nm.

Mediante l'analisi di regressione applicata ai valori riportati nella tabella 6 è stata ottenuta la retta di calibrazione (Figura 20) ed i parametri della stessa.

$$\text{Area} = 20890869,19[\text{IBU}] + 21638,05$$

$$R^2: 0,998$$

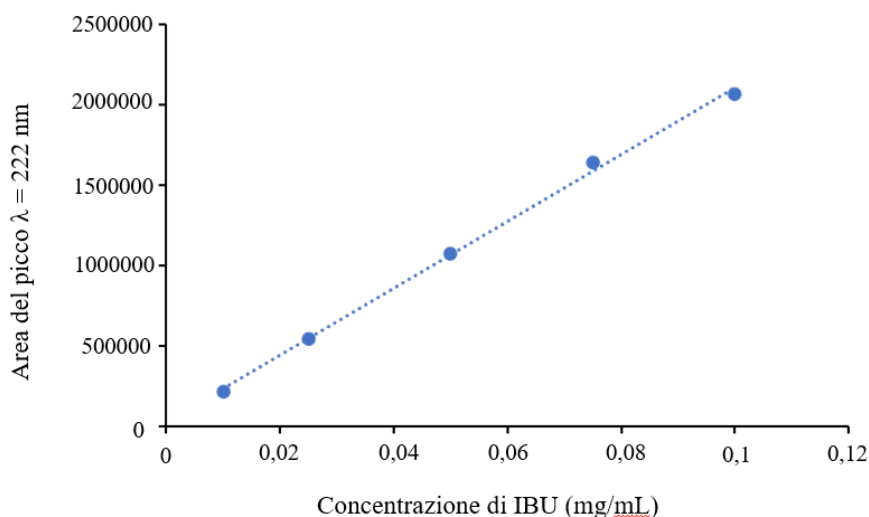


Figura 20: retta di calibrazione dell'ibuprofene

Comparazione dei profili di rilascio dell'ibuprofene

Il saggio di rilascio dell'ibuprofene dalle formulazioni binarie e ternarie (contenenti il 40% di principio attivo) è stato condotto sia sui campioni appena preparati (fresh), sia su quelli sottoposti a conservazione (old).

I dati ottenuti dalle tre repliche sperimentali hanno permesso di calcolare la media e la deviazione standard della quantità di ibuprofene rilasciata da ciascuna formulazione.

Di seguito si riportano le tabelle dei valori medi e delle deviazioni standard (Tabelle 7-10), seguite dai grafici comparativi dei profili di rilascio per le diverse formulazioni studiate (Figura 21 e 22).

Tabella 7: valori di media e deviazione standard della formulazione GTS-IBU 60:40 fresh

Tempo	Media	Deviazione standard
5	3,80	0,27
10	6,35	1,27
15	9,01	0,35
30	13,76	0,46
45	18,90	0,39
60	22,19	1,28
75	25,50	0,04
90	27,84	1,67
105	30,07	3,26
120	32,64	3,15

Tabella 8: valori di media e deviazione standard della formulazione GTS-IBU 60:40 cured (old)

Tempo	Media	Deviazione standard
5	4,88	0,04
10	6,92	0,65
15	8,47	0,94
30	15,30	1,37
45	20,06	1,95
60	25,47	0,19
75	29,24	0,66
90	34,27	0,05
105	38,08	3,82
120	38,46	1,70

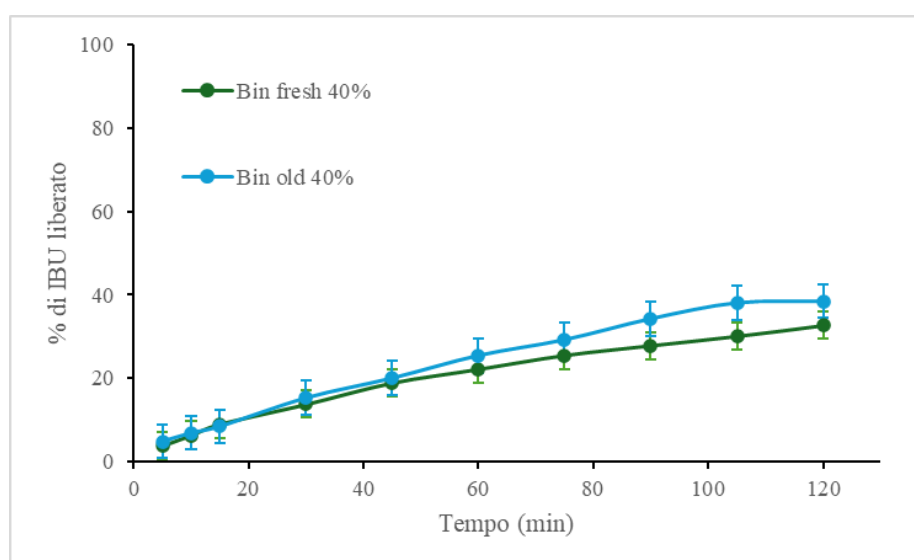


Figura 21: confronto dei profili di rilascio di ibuprofene dalla formulazione binaria GTS-IBU (60-40) dopo la preparazione (fresh) e dopo conservazione (old)

Graficamente le due curve di rilascio non sembrano essere diverse. Il parametro f2 (fattore di similarità) calcolato supporta questa osservazione: infatti, il valore di 69,6 indica che le curve non sono statisticamente differenti. Ciò porta a concludere che durante il periodo di conservazione (2 settimane a 25 °C) non sono intervenute modificazioni nella struttura delle microsfele: la transizione polimorfica osservata per il componente lipidico tal quale non avviene in presenza di ibuprofene, ma all'atto della formazione delle microsfele si forma una struttura cristallina stabile.

Tabella 9: valori di media e deviazione standard della formulazione GTS-PEG 4000-IBU 55:5:40 fresh

Tempo	Media	Deviazione standard
5	16,37	0,61
10	25,46	3,64
15	32,64	3,47
30	38,90	0,27
45	54,48	3,46
60	58,07	0,40
75	65,21	2,60
90	65,57	0,54
105	69,83	1,65
120	70,95	1,21

Tabella 10: valori di media e deviazione standard della formulazione GTS-PEG 4000-IBU 55:5:40 cured (old)

Tempo	Media	Deviazione standard
5	14,20	0,34
10	24,20	2,47
15	29,08	1,43
30	45,22	2,07
45	53,55	1,54
60	59,86	1,38
75	63,48	0,15
90	64,98	1,72
105	69,53	0,35
120	69,36	2,51

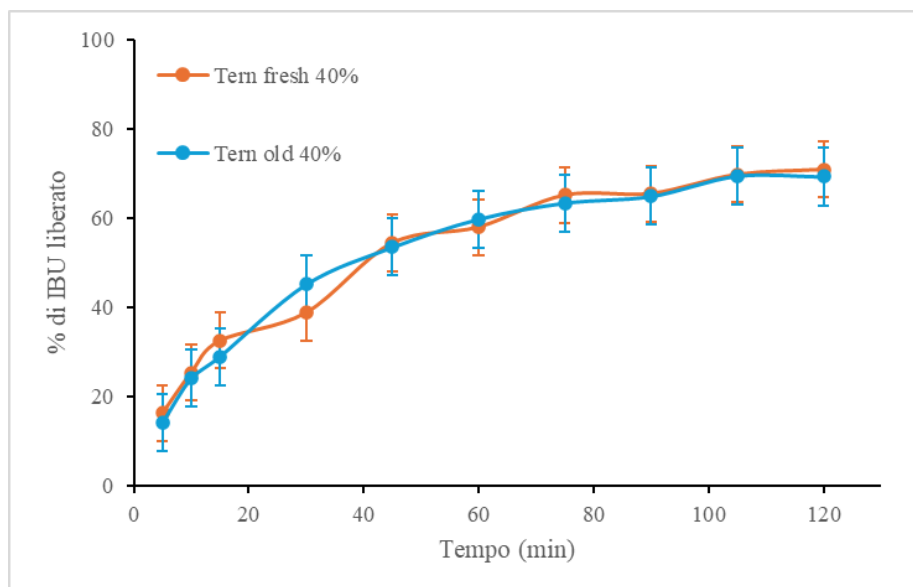


Figura 22: confronto dei profili di rilascio di ibuprofene dalla formulazione ternaria GTS-PEG 4000-IBU dopo la preparazione (fresh) e dopo conservazione (old)

Analogamente a quanto osservato per i precedenti sistemi, anche per le microsfere contenenti PEG 4000 il profilo di rilascio dalle microsfere appena preparate (fresh) non è risultato graficamente dissimile da quello del sistema conservato (old) e il valore di f_2 corrobora questa osservazione ($f_2 = 78,5$). È invece da notare che aggiungendo alle miscele PEG 4000 la quantità di sostanza che viene liberata nel tempo è maggiore, circa il doppio di quella osservata per le microsfere costituite da IBU e dall'eccipiente lipidico.

Discussione

L'attività sperimentale ha permesso di valutare le performances dell'apparecchiatura destinata alla produzione di microsfele lipidiche. L'innovazione principale ha riguardato l'integrazione del sistema di riscaldamento ad aria, progettato con il sistema di alimentazione del materiale da trattare costituito da un caricatore a pompa peristaltica termostato.

Questa modifica si è rivelata determinante: il passaggio a un'alimentazione forzata a velocità controllata ha garantito una maggiore riproducibilità del processo e delle caratteristiche morfologiche e dimensionali del prodotto finale. Nonostante la natura prototipale dello strumento richieda ulteriori affinamenti per una piena ottimizzazione operativa, i risultati confermano la validità dell'assetto ingegneristico adottato.

Per quanto attiene la seconda parte del lavoro, l'indagine mediante calorimetria differenziale a scansione (DSC) ha fornito informazioni cruciali sull'organizzazione strutturale della matrice. Nei sistemi a basso contenuto di ibuprofene, l'assenza del segnale termico caratteristico del principio attivo puro suggerisce una sua totale incorporazione all'interno della matrice di tristearina (GTS). In questi campioni, l'unico picco rilevato è riconducibile alla frazione di GTS eccedente, che non concorre alla formazione della fase omogenea. Al contrario, l'emergere del picco di fusione del farmaco, quando questo è presente in concentrazioni più elevate, indica il superamento del limite di solubilità solida e la formazione di un sistema eterogeneo.

L'elaborazione del diagramma di fase binario ha permesso di mappare con precisione i domini di esistenza delle diverse fasi cui la miscela binaria può dare origine. In funzione della diversa composizione della miscela binaria, si riconoscono: un sistema omogeneo a temperatura inferiore a 65 °C, due fasi costituite dai singoli componenti in forma pura e una soluzione limpida a temperature relativamente elevate.

Gli esperimenti di rilascio di ibuprofene dai sistemi lipidici GTS-IBU hanno confermato la capacità della formulazione di agire come sistema a rilascio prolungato, con una quota di ibuprofene liberata inferiore al 40% nell'arco delle due ore. L'aggiunta di una piccola aliquota di PEG 4000 pari al 5% (p/p) permette di modulare la cinetica e di accelerare il rilascio del farmaco: infatti dopo 2 ore di contatto con il fluido accettore, la percentuale di principio attivo rilasciato è risultata essere circa il 70%.

Questi risultati hanno portato ad ipotizzare che la natura idrofila del polietilenglicole potesse fungere da agente "canalizzante".

I risultati ottenuti suggeriscono che il PEG favorisce la bagnabilità della microsfera e, sciogliendosi, crea una rete di micro-canalicoli che permettono al solvente di penetrare più facilmente nella matrice. L'aggiunta del polimero ha incrementato il rilascio fino al 70% in 120 minuti, dimostrando la versatilità del sistema nel modulare la liberazione del farmaco.

Il presente lavoro ha permesso di valutare la stabilità morfologica delle microsfele: l'analisi termica DSC ha evidenziato che non vi sono differenze tra microsfele appena preparate (fresh) e quelle conservate per due settimane a temperatura ambiente (old), indicando che non si verificano fenomeni di ricristallizzazione o transizioni polimorfiche della formulazione lipidica nel breve periodo. Si può ipotizzare che le microsfele presentino una struttura omogenea, in cui il principio attivo è molecolarmente disperso nell'eccipiente lipidico. Quanto osservato nell'analisi termica è corroborato dai risultati dei saggi rilascio di ibuprofene condotti sulle microsfele: confrontando i profili di liberazione del principio attivo da formulazioni fresh e old, non si sono osservate differenze statisticamente significative.

In conclusione, il prototipo di spray congealing sviluppato si propone come una piattaforma tecnologica affidabile e riproducibile per la microincapsulazione di farmaci lipofili, offrendo ampi margini di personalizzazione del profilo terapeutico.

Conclusioni

L'impiego della tecnica di spray congealing si è dimostrato una strategia vincente per la produzione di microsfele lipidiche ad alto dosaggio di ibuprofene. La capacità di ottenere particelle con un elevato drug loading rappresenta un parametro critico per lo sviluppo di forme farmaceutiche orali: un carico maggiore consente infatti di ridurre il volume della dose somministrata, migliorando la compliance del paziente. Tali microsfele si prestano ottimamente all'allestimento di dispersioni acquose estemporanee, dove la matrice lipidica protegge il principio attivo e ne maschera, ove necessario, eventuali caratteristiche organolettiche sgradevoli.

L'indagine comparativa tra i sistemi binari (GTS-IBU) e quelli ternari ha messo in luce il ruolo determinante del PEG 4000 come modulatore della cinetica di rilascio. In assenza di additivi, la matrice di tristearina (GTS) agisce come una barriera idrofobica compatta. Il rilascio, limitato a una quota inferiore al 40%, avviene esclusivamente per diffusione lenta attraverso i pori naturali della matrice, rendendo questi sistemi adatti a un rilascio prolungato nel tempo.

L'aggiunta del polimero idrofilo trasforma radicalmente la dinamica di dissoluzione. Durante il contatto con il fluido gastrico simulato, il PEG 4000 tende a solubilizzarsi precocemente, agendo come un agente canalizzante. Questo processo genera una fitta rete di micro-canalicoli all'interno della struttura lipidica, aumentando drasticamente la superficie di contatto e permettendo un rilascio del 70%, più rapido e completo.

Un risultato di particolare rilievo scientifico concerne la stabilità termodinamica delle microsfele prodotte. Spesso, le matrici lipidiche ottenute per fusione sono soggette a fenomeni di "instabilità polimorfica", ovvero la transizione spontanea verso forme cristalline stabili che può causare l'espulsione del farmaco (effetto sweating) o alterarne il profilo di rilascio.

Le analisi condotte sui campioni fresh e old confermano che il protocollo sperimentale adottato previene tali criticità. La costanza dei profili di rilascio e l'assenza di fenomeni di ricristallizzazione indicano che l'ibuprofene rimane stabilmente disperso nella matrice di GTS. Questo garantisce che le proprietà fisico-chimiche e le performance biofarmaceutiche della formulazione rimangano inalterate durante il periodo di stoccaggio, requisito fondamentale per il futuro sviluppo industriale del prodotto.

Bibliografia

1. I. Ilic', R. Dreua, M. Burjak, M. Homar, J. Kerc', S. Srci'c', Microparticle size control and glimepiride microencapsulation using spray congealing technology, "International Journal of Pharmaceutics" (2009);
2. Qing Zhu, Lynne S. Taylor, and Michael T. Harris, Evaluation of the Microstructure of Semicrystalline Solid Dispersions, "Molecular Pharmaceutics" (2010);
3. S. Bertoni, B. Albertini, L. Stella Dolci, N. Passerini, Spray congealed lipid microparticles for the local delivery of β -galactosidase to the small intestine, "European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics" (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.08.014>;
4. Kerstin Traub-Hoffmann, Katrin Gegenfurtner, Kay-Uwe Kraft, Wolfgang Friess, Spray congealed solid lipid microparticles as a sustained release delivery system for Gonadorelin [6-D-Phe]: Production, optimization and in vitro release behavior, "European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics" 154 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.017>;
5. G.D Sorita, , A Santamaria-Echart, , A.M Gozzo, O.H Gonçalves, F.V Leimann, E Bona, Y Manrique, I.P.M Fernandes, I.C.F.R Ferreira, M.F Barreiro, Lipid composition optimization in spray congealing technique and testing with curcumin-loaded microparticles (2021), <https://doi.org/10.1016/j.appt.2021.03.028>;
6. F.U. XII Edizione Paragrafo 2.9.3 Saggi di dissoluzione per forme farmaceutiche solide, Mezzi di dissoluzione consigliati pag. 351;
7. F.U. XII Edizione Paragrafo 2.9.3 Saggi di dissoluzione per forme farmaceutiche solide, Apparecchio 2 (apparecchio a paletta) pag. 344;
8. F. Pattarino, R. Bettini, A. Foglio Bonda, A. Della Bella, L. Giovannelli, Polymorphism and kinetic behavior of binary mixtures of triglycerides, "International journal of pharmaceutics" (2014), <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.042>;

Lista delle abbreviazioni

- BCS: sistema di classificazione biofarmaceutica
- API: principio attivo farmaceutico
- PEG: polietilenglicole
- SEM: microscopia elettronica a scansione
- DSC: calorimetria differenziale a scansione
- XRD: diffrazione di raggi X
- CPM: clorpropamide)
- ACF: aceclofenac
- SLM: microparticelle lipidiche solide
- SGF: fluidi gastrici simulati
- MCT: trigliceridi a catena media
- GTS: gliceriltristearato
- IBU: ibuprofene
- ACN: acetonitrile
- SM: soluzione madre

Ringraziamenti

Ringrazio il professor Pattarino e la professoressa Morel per avermi seguito durante questo periodo.

Ringrazio i miei genitori per avermi sempre sostenuta e permesso di affrontare questo percorso.

Ringrazio Andrea per essermi stato accanto, avermi supportato ed incoraggiato anche quando avrei voluto mollare tutto. Così come le mie amiche Vale, Stefi, Adele e Michi. Alcune nella mia vita da più tempo, altre che ci sono entrate più recentemente, ma che nei momenti belli, come in quelli più difficili, hanno saputo trovare le parole giuste per incoraggiarmi, che mi hanno fornito una spalla su cui piangere quando non ce la facevo più, ma soprattutto per essere state in grado di strapparmi un sorriso quando ne avevo più bisogno.

Un ringraziamento va anche alla mia fan numero uno, nonna Marta, che ha aspettato pazientemente questo giorno e che sono sicura sarà quella più orgogliosa di me.