

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

Procedura di valutazione per la chiamata a professore di II fascia da ricoprire ai sensi dell'art. 24, comma 6, della Legge n. 240/2010 per il settore concorsuale 03/D2 - Tecnologia, Socioeconomia e Normativa dei Medicinali, settore scientifico-disciplinare CHIM/09 - Farmaceutico Tecnologico Applicativo presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Codice concorso 4066

Alessandra Maroni

*Curriculum vitae*

**INFORMAZIONI PERSONALI**

COGNOME	Maroni
NOME	Alessandra
DATA DI NASCITA	2 Gennaio 1968

**ISTRUZIONE E FORMAZIONE**

1986	Maturità classica presso il Liceo Ginnasio E. Cairoli di Varese (52/60).
1994	Laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Milano (110/110 e lode).
1995	Abilitazione all'esercizio della professione di Farmacista conseguita presso l'Università degli Studi di Milano (275/280).
1996	Borsa di studio annuale istituita da Ordine dei Farmacisti e Associazione Titolari di Farmacia della Provincia di Varese.
1997-1999	Dottorato di Ricerca in Chimica del Farmaco (XII Ciclo) presso l'Università degli Studi di Milano.
1999-2002	Docente a contratto a termine presso la Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano
2002	Vincitrice di pubblico concorso per un posto di Ricercatore universitario per il Settore scientifico-disciplinare Farmaceutico Tecnologico Applicativo CHIM/09.
2006	Conferma in ruolo.

## ATTIVITA' DI RICERCA

Dal 1996, in qualità di beneficiaria di borsa di studio e dottoranda di ricerca e, in seguito, come Ricercatore universitario, svolgo attività di ricerca in campo tecnologico-farmaceutico presso la Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche "M.E. Sangalli" del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, già Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica "P. Pratesi", Università degli Studi di Milano.

Il lavoro di ricerca da me svolto ha principalmente riguardato lo studio e lo sviluppo di sistemi per il rilascio modificato di farmaci destinati alla somministrazione orale, finalizzate ad una migliore *compliance* da parte del paziente, ad una potenziata efficacia del trattamento farmacologico o un'aumentata biodisponibilità di farmaci con problemi di solubilità, degradabilità enzimatica e/o permeazione attraverso la mucosa enterica. Per la realizzazione dei sistemi di cui sopra, sono stati messi a punto e sfruttati processi basati sull'impiego di tecniche sia tradizionali, quali compressione, rivestimento per *spray-coating* o per *powder-layering* e pellettizzazione, sia emergenti, fondate sulla lavorazione a caldo di materiali termoplastici (estrusione, stampaggio ad iniezione e stampa tridimensionale). In parallelo, sono stati effettuati studi di caratterizzazione dello stato solido di molecole di interesse farmaceutico mediante tecniche analitiche strumentali consolidate, volti all'approfondimento di problematiche formulative e preformulative e alle relative ripercussioni di carattere biofarmaceutico.

L'attività di ricerca svolta ha portato alla pubblicazione di 51 articoli in riviste indicizzate, con *h-index* 22 e numero totale di citazioni pari a 1331 secondo Scopus, 5 contributi in volume e 2 domande di brevetto internazionale, di cui uno concesso dall'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi. Sono inoltre coautore di oltre cento comunicazioni a congresso, di rilevanza prevalentemente internazionale, e ho tenuto presentazioni orali su invito.

Ai risultati ottenuti sono stati attribuiti premi e riconoscimenti.

Ho preso parte, nel ruolo di collaboratore o responsabile scientifico, alla stesura e/o alla realizzazione di progetti di ricerca in risposta a bandi nazionali ed europei.

Sono coinvolta in collaborazioni scientifiche che hanno condotto alla pubblicazione di articoli in rivista, alla presentazione di comunicazioni a congresso e/o alla redazione di progetti di ricerca condivisi.

Ho partecipato, in qualità di membro del comitato scientifico e/o organizzatore, all'organizzazione di numerosi seminari e giornate di studio.

Fungo da *peer reviewer* per le principali riviste del settore e, dal 2016, faccio parte dell'*Editorial Advisory Board* della rivista *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Elsevier, Amsterdam, NL).

Sono membro delle associazioni scientifiche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI), Associazione Docenti e Ricercatori Italiani di Tecnologie e Legislazione Farmaceutiche (ADRITELF), Società Chimica Italiana (SCI), Controlled Release Society Italy Local Chapter (CRS Italy Chpt) e all'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Varese.

## *Elenco delle pubblicazioni*

### Articoli in riviste indicizzate

- [1] A. Gazzaniga, L. Zema, M.E. Sangalli, P. Minghetti, A. Maroni, L. Rampoldi, F. Giordano, The problems of preparing galenical products to be used in the MDB therapy (Metodo Di Bella): Solid state and dissolution studies of physical mixtures and preparations containing melatonin, *Acta Technol. Legis Medicam.* 9 (1998) 37–48.
- [2] L. Palugan, M. Cerea, C. Vecchio, L. Zema, M.E. Sangalli, A. Maroni, F. Giordano, A. Gazzaniga, Optimization of direct pelletization process of a beta- cyclodextrin/microcrystalline cellulose mixture in fluidized bed rotor granulator, *Boll. Chim. Farm.* 138 (1999) 79–85.
- [3] M.E. Sangalli, A. Maroni, C. Buscetti, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, In vitro and in vivo evaluation of oral systems for time and site specific delivery of drugs (Chronotopic technology), *Boll. Chim. Farm.* 138 (1999) 68–73.
- [4] D. Butler, D. Bonadeo, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, Comparative in vitro evaluation of nimesulide-containing preparations on the Italian market., *Boll. Chim. Farm.* 139 (2000) 237–241.
- [5] M.E. Sangalli, L. Zema, A. Maroni, A. Foppoli, F. Giordano, A. Gazzaniga, Influence of betacyclodextrin on the release of poorly soluble drugs from inert and hydrophilic heterogeneous polymeric matrices, *Biomaterials* 22 (2001) 2647–2651. doi:10.1016/S0142-9612(01)00005-9.
- [6] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, C. Busetti, F. Giordano, A. Gazzaniga, In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery, *J. Control. Release* 73 (2001) 103–110. doi:10.1016/S0168-3659(01)00291-7.
- [7] L. Zema, M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Foppoli, F. Giordano, A. Gazzaniga, The application of ultrasonics in the assessment of the in vitro dissolution rate of powders, *S.T.P. Pharma Sci.* 12 (2002) 163–166.
- [8] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, U. Conte, A. Gazzaniga, A study on the release mechanism of drugs from hydrophilic partially coated perforated matrices, *Farmaco.* 58 (2003) 971–976. doi:10.1016/S0014-827X(03)00168-X.
- [9] A. Foppoli, M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Gazzaniga, M.R. Caira, F. Giordano, Polymorphism of NCX4016, an NO-Releasing Derivative of Acetylsalicylic Acid, *J. Pharm. Sci.* 93 (2004) 521–531. doi:10.1002/jps.10547.
- [10] M. Grassi, L. Zema, M.E. Sangalli, A. Maroni, F. Giordano, A. Gazzaniga, Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC, *Int. J. Pharm.* 276 (2004) 107–114. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.02.016.
- [11] M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: A study on process parameters and in vitro performances, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22 (2004) 469–476. doi:10.1016/j.ejps.2004.05.002.
- [12] A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, M.E. Sangalli, Oral pulsatile drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.* 2 (2005) 855–871. doi:10.1517/17425247.2.5.855.
- [13] A. Gazzaniga, A. Maroni, M.E. Sangalli, L. Zema, Time-controlled oral delivery systems for colon targeting, *Expert Opin. Drug Deliv.* 3 (2006) 583–597. doi:10.1517/17425247.3.5.583.
- [14] A. Gazzaniga, A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, Oral colon delivery: rationale and time-based drug design strategy., *Discov. Med.* 6 (2006) 223–228.
- [15] K.D. Rainsford, A. Bernareggi, M. Bevilacqua, F. Berti, M. Bianchi, F. Bissoli, I. Bjarnason, A. Boccazzi, F. Dallegri, G.E. Ehrlich, F. Facchinetti, A. Gazzaniga, E.C. Huskisson, A. La Marca, A. Maroni, J. Martel-Pelletier, G.G.I. Moore, N. Moore, U. Moretti, G.M. Pasinetti, P. Jenoure, J.-P. Pelletier, K. Pavelka, M.O. Pulkkinen, G. Sandrini, C. Tassorelli, I.A. Tavares, G. Varrassi, Nimesulide - A Multifactorial Approach to Inflammation and Pain: Scientific and Clinical Consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 22 (2006) 1161–1179, doi: 10.1185/030079906X104849.
- [16] L. Zema, A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, M.E. Sangalli, A. Gazzaniga, Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: An investigation into the mechanisms governing drug release, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 1527–1536. doi:10.1002/jps.20802.
- [17] L. Zema, L. Palugan, A. Maroni, A. Foppoli, M.E. Sangalli, A. Gazzaniga, The Use of  $\beta$ -Cyclodextrin in the Manufacturing of Disintegrating Pellets with Improved Dissolution Performances, *AAPS PharmSciTech.* 9

- (2008) 708–717. doi:10.1208/s12249-008-9106-0.
- [18] M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, M.E. Sangalli, Dry coating of soft gelatin capsules with HPMCAS, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34 (2008) 1196–1200. doi:10.1080/03639040801974360.
- [19] L. Zema, L. Palugan, M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, M.E. Sangalli, Pelletization of a  $\beta$ -cyclodextrin-acetaminophen interaction compound in a rotary fluid bed granulator: An optimization study, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 18 (2008) 197–202. doi:10.1016/S1773-2247(08)50036-0.
- [20] A. Maroni, M.D. Del Curto, M. Serraton, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Feasibility, stability and release performance of a time-dependent insulin delivery system intended for oral colon release, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72 (2009) 246–251. doi:10.1016/j.ejpb.2008.12.002.
- [21] M.D. Del Curto, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Preparation and evaluation of an oral delivery system for time-dependent colon release of insulin and selected protease inhibitor and absorption enhancer compounds, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 4661–4669. doi:10.1002/jps.21761.
- [22] A. Foppoli, L. Zema, A. Maroni, M.E. Sangalli, M.R. Caira, A. Gazzaniga, Dehydration kinetics of theophylline-7-acetic acid monohydrate, *J. Therm. Anal. Calorim.* 99 (2010) 649–654. doi:10.1007/s10973-009-0196-z.
- [23] L. Zema, M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Foppoli, A. Bettero, A. Gazzaniga, Active packaging for topical cosmetic/drug products: A hot-melt extruded preservative delivery device, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75 (2010) 291–296. doi:10.1016/j.ejpb.2010.03.007.
- [24] A. Maroni, L. Zema, M.D. Del Curto, G. Loreti, A. Gazzaniga, Oral pulsatile delivery: Rationale and chronopharmaceutical formulations, *Int. J. Pharm.* 398 (2010) 1–8. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.07.026.
- [25] A. Gazzaniga, M. Cerea, A. Cozzi, A. Foppoli, A. Maroni, L. Zema, A Novel Injection-Molded Capsular Device for Oral Pulsatile Delivery Based on Swellable/Erodible Polymers, *AAPS PharmSciTech.* 12 (2011) 295–303. doi:10.1208/s12249-011-9581-6.
- [26] M.D. Del Curto, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Oral delivery system for two-pulse colonic release of protein drugs and protease inhibitor/absorption enhancer compounds, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 3251–3259. doi:10.1002/jps.22560.
- [27] A. Maroni, L. Zema, M.D. Del Curto, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 540–556. doi:10.1016/j.addr.2011.10.006.
- [28] L. Zema, G. Loreti, A. Melocchi, A. Maroni, A. Gazzaniga, Injection Molding and its application to drug delivery, *J. Control. Release* 159 (2012) 324–331. doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.001.
- [29] L. Zema, G. Loreti, A. Melocchi, A. Maroni, L. Palugan, A. Gazzaniga, Gastroresistant capsular device prepared by injection molding, *Int. J. Pharm.* 440 (2013) 264–272. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.071.
- [30] A. Maroni, M.D. Del Curto, M. Cerea, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Polymeric coatings for a multiple-unit pulsatile delivery system: Preliminary study on free and applied films, *Int. J. Pharm.* 440 (2013) 256–263. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.075.
- [31] L. Zema, G. Loreti, E. Macchi, A. Foppoli, A. Maroni, A. Gazzaniga, Injection-molded capsular device for oral pulsatile release: Development of a novel mold, *J. Pharm. Sci.* 102 (2013) 489–499. doi:10.1002/jps.23371.
- [32] A. Maroni, L. Zema, G. Loreti, L. Palugan, A. Gazzaniga, Film coatings for oral pulsatile release, *Int. J. Pharm.* 457 (2013). doi:10.1016/j.ijpharm.2013.03.010.
- [33] A. Maroni, M.D. Del Curto, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Film coatings for oral colon delivery, *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 372–394. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.05.043.
- [34] G. Loreti, A. Maroni, M.D. Del Curto, A. Melocchi, A. Gazzaniga, L. Zema, Evaluation of hot-melt extrusion technique in the preparation of HPC matrices for prolonged release, *Eur. J. Pharm. Sci.* 52 (2014) 77–85. doi:10.1016/j.ejps.2013.10.014.
- [35] M.D. Del Curto, L. Palugan, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, A. Maroni, Erodible time-dependent colon delivery systems with improved efficiency in delaying the onset of drug release, *J. Pharm. Sci.* 103 (2014) 3585–3593. doi:10.1002/jps.24150.
- [36] A. Melocchi, G. Loreti, M.D. Del Curto, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, Evaluation of hot-melt extrusion and injection molding for continuous manufacturing of immediate-release tablets, *J. Pharm. Sci.* 104

- (2015) 1971–1980. doi:10.1002/jps.24419.
- [37] A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 30 (2015) 360–367. doi:10.1016/j.jddst.2015.07.016.
- [38] E. Macchi, L. Zema, A. Maroni, A. Gazzaniga, L.A. Felton, Enteric-coating of pulsatile-release HPC capsules prepared by injection molding, *Eur. J. Pharm. Sci.* 70 (2015) 1–11. doi:10.1016/j.ejps.2014.12.020.
- [39] L. Palugan, M. Cerea, L. Zema, A. Gazzaniga, A. Maroni, Coated pellets for oral colon delivery, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 25 (2015) 1–15. doi:10.1016/j.jddst.2014.12.003.
- [40] A. Maroni, M.D. Del Curto, S. Salmaso, L. Zema, A. Melocchi, P. Caliceti, A. Gazzaniga, In vitro and in vivo evaluation of an oral multiple-unit formulation for colonic delivery of insulin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 108 (2016) 76–82. doi:10.1016/j.ejpb.2016.08.002.
- [41] A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, A. Foppoli, L. Palugan, A. Gazzaniga, Erodible drug delivery systems for time-controlled release into the gastrointestinal tract, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 32 (2016) 229–235. doi:10.1016/j.jddst.2015.10.001.
- [42] A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, A. Foppoli, A. Gazzaniga, L. Zema, Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling, *Int. J. Pharm.* 509 (2016). doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.
- [43] A. Maroni, A. Melocchi, F. Parietti, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery, *J. Control. Release* 268 (2017) 10–18. doi:10.1016/j.jconrel.2017.10.008.
- [44] A. Foppoli, A. Maroni, M. Cerea, L. Zema, A. Gazzaniga, Dry coating of solid dosage forms: an overview of processes and applications, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2017) 1919–1931. doi:10.1080/03639045.2017.1355923.
- [45] L. Zema, A. Melocchi, A. Maroni, A. Gazzaniga, Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy, *J. Pharm. Sci.* 106 (2017) 1697–1705. doi:10.1016/j.xphs.2017.03.021.
- [46] A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Zema, A. Gazzaniga, Enteric coatings for colonic drug delivery: state of the art, *Expert Opin. Drug Deliv.* 14 (2017) 1027–1029. doi:10.1080/17425247.2017.1360864.
- [47] A. Melocchi, F. Parietti, S. Maccagnan, M.A. Ortenzi, S. Antenucci, F. Briatico-Vangosa, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, Industrial Development of a 3D-Printed Nutraceutical Delivery Platform in the Form of a Multicompartment HPC Capsule, *AAPS PharmSciTech.* 19 (2018) 3343–3354. doi:10.1208/s12249-018-1029-9.
- [48] M. Cerea, A. Maroni, L. Palugan, M. Bellini, A. Foppoli, A. Melocchi, L. Zema, A. Gazzaniga, Novel hydrophilic matrix system with non-uniform drug distribution for zero-order release kinetics, *J. Control. Release* 287 (2018) 247–256. doi:10.1016/j.jconrel.2018.08.027.
- [49] F. Casati, F. Briatico-Vangosa, F. Baldi, A. Melocchi, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, Assessment of hot-processability and performance of ethylcellulose-based materials for injection-molded prolonged-release systems: An investigational approach, *Int. J. Pharm.* 548 (2018) 400–407. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.07.015.
- [50] A. Melocchi, N. Inverardi, M. Uboldi, F. Baldi, A. Maroni, S. Pandini, F. Briatico-Vangosa, L. Zema, A. Gazzaniga, Retentive device for intravesical drug delivery based on water-induced shape memory response of poly(vinyl alcohol): design concept and 4D printing feasibility, *Int. J. Pharm.* 559 (2019) 299–311. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.045.
- [51] F. Briatico-Vangosa, A. Melocchi, M. Uboldi, A. Gazzaniga, L. Zema, A. Maroni, Effect of polyethylene glycol content and molar mass on injection molding of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based gastroresistant capsular devices for oral drug delivery, *Polymers* 11 (2019) 517–534. doi:10.3390/polym11030517.

#### Contributi in volume

- [1] A. Maroni, A. Gazzaniga, Pharmaceutical formulations of nimesulide, in: *Nimesulide - Actions and uses*, K. Rainsford Ed., Birkhäuser Verlag AG, Basel, CH, 2005, pp. 121–132. doi:10.1007/3-7643-7410-1\_3.
- [2] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, A. Gazzaniga, Chronotopic™ Technology, in:

Chronopharmaceutics. Science and Technology for Biological Rhythm Guided Therapy and Prevention of Diseases, B.B.C. Youan Ed., John Wiley&Sons, Hoboken, US-NJ, 2009, pp. 145-163. doi:10.1002/9780470498392.ch6.

- [3] A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, A. Gazzaniga, Drug Delivery: Pulsatile Release Systems, in: Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Fourth Edition, J. Swarbrick Editor, CRC Press - Taylor & Francis Group, New York, US-NY, 2013, Vol. II, pp. 1173-1182.
- [4] A. Maroni, M.D. Del Curto, Sistemi orali per il rilascio ritardato di farmaci, in: Principi di Tecnologia Farmaceutica, 2° Edizione, a cura di P. Colombo, F. Alhaique, C. Caramella, B. Conti, A. Gazzaniga, E. Vidale, Casa Editrice Ambrosiana - Zanichelli, Rozzano, 2015, pp. 516-517.
- [5] A. Maroni, A. Foppoli, Sistemi orali per il rilascio di farmaci al colon, in: Principi di Tecnologia Farmaceutica, 2° Edizione, a cura di P. Colombo, F. Alhaique, C. Caramella, B. Conti, A. Gazzaniga, E. Vidale, Casa Editrice Ambrosiana - Zanichelli, Rozzano, 2015, pp. 523-524.

#### Brevetti

- [1] M.E. Sangalli, M.D. Del Curto, A. Gazzaniga, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, M. Spreafico, System for the Colon Delivery of Drugs Subject to Enzyme Degradation and/or Poorly Absorbed in the Gastrointestinal Tract. WO 2010/007515 A2, 21 January 2010.
- [2] Gazzaniga, M. Cerea, A. Maroni, M. Barchielli, Prolonged Release Pharmaceutical Composition Comprising Cysteamine or Salts Thereof. WO 2017/157922 A1, 21 September 2017.

Brevetto concesso dall'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi in data 2 Ottobre 2018, Domanda di invenzione n. 102016000028453, 18 Marzo 2016 (Composizione farmaceutica a rilascio prolungato comprendente cisteamina o un suo sale.).

#### *Discussione ed elenco e delle pubblicazioni presentate*

Il *design*, la realizzazione e la caratterizzazione di forme farmaceutiche a rilascio modificato destinate alla somministrazione orale, in grado di esercitare un controllo spazio-temporale sulla cessione del farmaco, hanno rappresentato i temi di maggiore rilievo lungo l'intero percorso dell'attività di ricerca da me svolta. In particolare, sono state perseguite modalità di rilascio prolungato, pulsante o ritardato e mirato al colon. Quali eccipienti funzionali, responsabili della modulazione del rilascio, sono stati principalmente sfruttati alcuni derivati idrofili della cellulosa con proprietà chimico-fisiche comprese in una vasta gamma ma accomunati dalle peculiari modalità d'interazione con il solvente acquoso, dalla biocompatibilità e dal consolidato profilo di sicurezza d'uso.

Tra i sistemi a rilascio prolungato, di tradizionale interesse soprattutto per la possibilità di contenere le oscillazioni dei livelli plasmatici di farmaco e la frequenza di somministrazione, le matrici rivestono considerevole popolarità per la semplicità di produzione e versatilità in termini di modulazione della velocità di rilascio. Tuttavia, le stesse comportano alcune importanti criticità, fra cui la limitazione nell'applicazione a principi attivi con solubilità acquosa estremamente bassa o elevata, per i quali può risultare difficile imporre l'auspicato controllo del rilascio. Per fare fronte alla sfida formulativa posta da farmaci scarsamente solubili, è stata proposta l'aggiunta di  $\beta$ -ciclodestrina, che si è rivelata utile ad aumentare la velocità di liberazione di un attivo modello da matrici sia idrofile che inerti [1]. Raffrontando l'influenza di tale composto con quella di un semplice diluente solubile quale lattosio, è stato possibile ipotizzare che questo riscontro fosse da attribuire alla formazione di un composto di inclusione con aumentata solubilità apparente piuttosto che ad un mero effetto di canalizzazione. Nel caso specifico delle matrici idrofile, inoltre, è stato largamente descritto come il conseguimento di una cinetica di ordine zero sia pregiudicato da una diminuzione della velocità di rilascio nel corso del tempo, determinata da una graduale riduzione dell'area del sistema al fronte di penetrazione del solvente (*swelling*) e dal progressivo aumento del cammino diffusionale che le molecole di farmaco in soluzione devono percorrere per essere liberate. Questo problema è stato affrontato attraverso una formulazione matriciale a gradiente, con concentrazione del principio attivo decrescente dall'interno verso l'esterno [16]. Per l'allestimento del sistema multistrato è stata impiegata la tecnica della deposizione di polveri (*powder-layering*), che offre vantaggi di *cost-effectiveness* legati soprattutto al limitato utilizzo di solventi. La struttura a gradiente è stata confermata mediante microscopia Raman, e la strategia formulativa descritta è risultata utile alla linearizzazione della cinetica di rilascio, incrementando la porzione di ordine zero dei relativi profili come confermato dall'analisi dei dati secondo il modello di Durbin-Watson.

Il rilascio pulsante o ritardato può essere vantaggiosamente utilizzato nel trattamento di cronopatie con sintomi ricorrenti nelle ore notturne o del risveglio (*angina pectoris*, asma bronchiale, artrite reumatoide). D'altro canto, il rilascio di farmaci al colon è noto migliorare l'efficacia e la tollerabilità associate al trattamento farmacologico di patologie infiammatorie locali quali colite ulcerosa e morbo di Crohn (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD). Tale distretto, inoltre, è oggetto di studio quale possibile sito di rilascio per farmaci di natura peptidica che, grazie ai progressi nel campo delle biotecnologie, sono attualmente disponibili in largo numero su scala produttiva ma per la maggior parte presentano biodisponibilità insoddisfacente in seguito a somministrazione per vie non invasive. Il colon, infatti, è ritenuto costituire una regione potenzialmente favorevole per l'assorbimento di queste molecole in virtù di alcune peculiari caratteristiche fisiologiche, fra cui una inferiore concentrazione di enzimi proteolitici rispetto all'intestino tenue ed una migliore risposta della mucosa ad *enhancers* d'assorbimento. Al fine di differire la cessione del farmaco dopo la somministrazione, o direzionarla alla regione colonica, è stato sviluppato un sistema costituito da un nucleo centrale contenente il principio attivo rivestito con un polimero idrofilo (idrossipropil metilcellulosa, HPMC) deputato ad imprimere una fase di latenza di durata dipendente dalle caratteristiche chimico-fisiche dello stesso, dalla quantità applicata e dalla tecnica utilizzata per l'applicazione [2]. L'approccio formulativo seguito per la sito-selettività del rilascio è stato di tipo tempo-dipendente, basato sulla relativa riproducibilità del tempo di transito delle forme farmaceutiche lungo l'intestino tenue (*Small Intestinal Transit Time*, SITT). Il *design* del sistema, nella sua configurazione per il rilascio colonico, ha dunque previsto un rivestimento polimerico di entità sufficiente a ritardare la liberazione del farmaco per un periodo di tempo corrispondente al SITT, mentre esternamente è stato necessario applicare un film gastroresistente allo scopo di neutralizzare l'influenza del tempo di svuotamento gastrico, che è noto per l'ampia variabilità inter- ed intra-individuale. Valutato *in vivo* in volontari sani, sia attraverso il monitoraggio della concentrazione di un farmaco modello opportunamente selezionato in campioni di saliva raccolti a tempi successivi, sia mediante *imaging*  $\gamma$ -scintigrafico, il sistema si è dimostrato in grado di rilasciare farmaci dopo una fase di latenza programmabile e dare luogo, quando progettato *ad hoc*, ad una loro cessione selettiva nell'intestino crasso prossimale. Nel corso dello sviluppo di tale piattaforma per il rilascio pulsante/colonico di farmaci, sono state valutate HPMC a diverso grado di viscosità quali materiali di possibile impiego per la realizzazione dello strato di rivestimento funzionale. L'indagine sui polimeri ha riguardato anzitutto la loro attitudine all'applicazione per filmatura (*spray-coating*) acquosa, più coerente rispetto a quella organica con la consapevolezza maturata in merito a problematiche ambientali e di sicurezza sul lavoro, ma d'altro canto meno agevolmente fattibile a causa della viscosità delle soluzioni rivestenti, che rappresenta un ostacolo tecnico importante ad un'efficiente nebulizzazione delle stesse [3]. Sono state quindi indagate le prestazioni di rilascio *in vitro* dei sistemi ottenuti, anche in termini di riproducibilità in mezzi con diversi valori fisiologici di pH e forza ionica, e la robustezza della tecnica di rivestimento adottata. Il meccanismo di controllo del rilascio è stato approfonditamente studiato al fine di definire, in funzione di ciascun polimero utilizzato, il ruolo dei processi di dissoluzione ed erosione meccanica nonché della pressione esercitata dal nucleo in disgregazione [4]. Un meccanismo prettamente erosivo è stato identificato nel caso dei polimeri a basso grado di viscosità. E' stata in seguito esplorata la possibilità di utilizzo del sistema di rilascio per la veicolazione al colon di insulina ed adiuvanti funzionali, quali inibitori delle proteasi e promotori d'assorbimento. A tal fine è stato inizialmente valutato l'impatto del processo produttivo e della conservazione sulla stabilità della proteina e sulle modalità di cessione della stessa [5]. Le singole operazioni farmaceutiche effettuate non sono risultate pregiudicare l'integrità della molecola. Le formulazioni allestite hanno per altro mostrato buone caratteristiche di stabilità chimica e fisica in seguito ad un anno di conservazione a 4 °C. All'interno del nucleo del sistema sono stati successivamente incorporati, previa verifica della rispettiva compatibilità allo stato solido con insulina, un inibitore delle proteasi (camostat mesilato) ed un promotore d'assorbimento (sodio glicolato) [6]. E' stato così possibile ottenere una cessione concomitante di adiuvanti ed insulina dopo la necessaria fase di latenza. In seguito, è stata perseguita la realizzazione di un sistema con rivestimento multistrato che presentasse opportune modalità di rilascio degli adiuvanti funzionali rispetto all'insulina [7]. Nella fattispecie, essendo stato ipotizzato che un loro rilascio preventivo possa instaurare condizioni più favorevoli al mantenimento dell'integrità e alla permeazione mucosale della proteina, è stato allestito un sistema in grado, dopo una fase di latenza di durata prestabilita, di rilasciare tali composti con anticipo programmabile. Il saggio di rilascio ha evidenziato una liberazione pulsante sia del farmaco veicolato nel nucleo sia dell'inibitore enzimatico e/o promotore d'assorbimento contenuto nel film intermedio nonché, come auspicato, un'insorgenza anticipata nella cessione dell'adiuvante. Non sono state rilevate differenze significative nella durata complessiva della fase di latenza fra sistemi provvisti e privi dello strato di adiuvante, il che ha permesso di escludere che tale modifica, introdotta nella formulazione originaria, alterasse il

meccanismo di controllo del rilascio basato sulla progressiva idratazione e dissoluzione dell'HPMC. Parallelamente alle attività sperimentali, è stata in questo ambito condotta una approfondita disamina della letteratura scientifica di pertinenza, che ha portato alla stesura di una *review* riguardante formulazioni destinate al rilascio colonico di insulina ed adiuvanti funzionali [8]. Con particolare interesse è stata successivamente indagata la possibilità di realizzare sistemi erodibili a rilascio pulsante in configurazione ad unità multiple, che offrirebbero ben noti vantaggi in termini di riproducibilità nel transito gastrointestinale e nei profili di assorbimento rispetto alle forme farmaceutiche ad unità singole [9]. A tal fine è stato necessario ovviare all'esigenza di applicare, per ottenere fasi di latenza di durata congrua con obiettivi cronoterapici o di rilascio colonico, rivestimenti polimerici di spessore relativamente elevato non compatibili con i requisiti dimensionali delle forme ad unità multiple. Sono stati pertanto condotti studi volti all'individuazione di formulazioni filmogene insolubili, permeabili e dotate di buona flessibilità, potenzialmente utili a rallentare l'ingresso dei fluidi acquosi all'interno del rivestimento funzionale migliorandone l'efficienza nel ritardare il rilascio e, quindi, permettendo un contenimento del suo spessore finale. La caratterizzazione di film isolati costituiti da un copolimero neutro dell'etilacrilato e metilmetacrilato (Eudragit® NE) e da superdisgreganti differenti, impiegati quali *pore formers* non convenzionali, ha mostrato come l'aggiunta di sodio carbossimetilamido (Explotab® V17) fosse efficace nel conferire permeabilità all'Eudragit® NE senza inficiarne le spiccate proprietà filmogene e tensili. Le composizioni filmogene più promettenti sono state applicate per *spray-coating* acquoso, secondo la tecnologia precedentemente sviluppata, a compresse di dimensioni diverse rivestite con HPMC. I sistemi allestiti hanno dato luogo ad una cessione del tracciante dopo un tempo di latenza protratto rispetto a quello ottenuto da un sistema di riferimento, dotato del solo rivestimento polimerico idrofilo, pur non alterandone il tipico profilo di rilascio pulsante. La valutazione di variabili quali il rapporto tra spessore del rivestimento in HPMC e del film acrilico esterno nonché la concentrazione di superdisgregante nel film medesimo ha portato alla realizzazione di un sistema con le caratteristiche di rilascio e dimensionali desiderate, stabile per un periodo di 3 anni a temperatura ambiente [10]. Tale formulazione è stata utilizzata quale piattaforma ad unità multiple per il rilascio colonico di insulina e del promotore d'assorbimento sodio glicocolato [13]. Somministrate a ratti con diabete indotto farmacologicamente, le minicompresse rivestite hanno sortito, dopo una fase di latenza di 6 ore, un netto aumento dell'insulinemia concomitante ad un'evidente riduzione della glicemia, con valori di biodisponibilità relativa e disponibilità farmacologica rispettivamente più che raddoppiati e decuplicati se raffrontati con quanto osservato in seguito a somministrazione di unità non rivestite.

Sempre con l'obiettivo di un rilascio modificato in termini di tempo e sito di insorgenza, ed utilizzando un derivato idrofilo della cellulosa con caratteristiche di termoplasticità (idrossipropilcellulosa, HPC), sono stati proposti e preparati mediante tecniche di lavorazione a caldo sistemi in forma di capsula concepiti come "contenitori funzionali". Tali sistemi, adatti alla veicolazione di formulazioni di natura diversa ed in grado di impartire alla cessione del farmaco un tempo di latenza definito dallo spessore delle pareti, si configurano come particolarmente innovativi in quanto realizzabili attraverso tecniche di largo impiego nell'industria delle materie plastiche ma di soltanto recente introduzione in campo farmaceutico, con ampie prospettive in termini di versatilità di applicazione e brevettabilità. Inoltre, rispetto ai tradizionali sistemi rivestiti, di cui rappresentano un'interessante evoluzione, consentirebbero uno sviluppo farmaceutico indipendente per la formulazione veicolata ed il dispositivo veicolante, con indubbi vantaggi sul piano sia tecnico-produttivo che regolatorio. In questo ambito, è stato dapprima esplorato l'uso dello stampaggio ad iniezione (*injection-molding*), che ha consentito l'allestimento di capsule dotate di soddisfacenti caratteristiche fisico-tecnologiche e di rilascio, passibili di filmatura acquosa con una resina acrilica a solubilità enterica [11]. Le proprietà di gastroresistenza ed insorgenza programmabile della liberazione del contenuto mostrate dai sistemi capsulari provvisti di film enterico sono state considerate di particolare interesse ai fini dell'ottenimento di un rilascio colonico di tipo tempo-dipendente. Lo studio è stato inoltre allargato alla tecnica di stampa tridimensionale (3D) per modellazione a deposizione fusa (*Fused Deposition Modeling, FDM*), il cui impiego è stato esplorato per la preparazione degli opercoli a partire da filamenti polimerici allestiti *ad hoc* per estrusione a caldo [12]. L'esperienza acquisita *ex novo* nell'impiego dell'FDM ha reso possibile realizzare sistemi capsulari di *design* più avanzato e complesso, costituiti da opercoli con spessore e composizione differenti assemblati attraverso un setto divisorio, e per tanto in grado di offrire *performance* di rilascio altamente versatili che ben si adatterebbero alla personalizzazione della terapia [14]. Con la rilevazione di prestazioni comparabili tra sistemi capsulari analoghi allestiti attraverso le due tecniche di lavorazione a caldo, è stata inoltre assodata la capacità di prototipazione rapida dell'FDM, più appropriata per la produzione su scala ridotta, rispetto all'*injection-molding*, più vantaggiosa sotto il profilo del tempo di processo e promettente in termini di scalabilità. La

piattaforma di rilascio allestita mediante FDM è stata in seguito applicata alla produzione di integratori alimentari personalizzati, ed in questa prospettiva è stato approntato uno studio di sviluppo industriale dei processi coinvolti [15]. Il lavoro affrontato ha condotto alla messa a punto di un impianto pilota per l'estrusione di filamenti a base di polimero di grado farmaceutico (HPC) da impiegare per la stampa 3D, e alla preliminare valutazione della fattibilità di quest'ultima tecnica per l'allestimento di sistemi capsulari secondo le vigenti norme di buona fabbricazione (*Current Good Manufacturing Practices, CGMPs*) per gli integratori alimentari redatte dalla *Food and Drug Administration (FDA)*.

- [1] M.E. Sangalli, L. Zema, A. Maroni, A. Foppoli, F. Giordano, A. Gazzaniga, Influence of betacyclodextrin on the release of poorly soluble drugs from inert and hydrophilic heterogeneous polymeric matrices, *Biomaterials* 22 (2001) 2647–2651. doi:10.1016/S0142-9612(01)00005-9.
- [2] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, C. Busetti, F. Giordano, A. Gazzaniga, In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site-specific drug delivery, *J. Control. Release* 73 (2001) 103–110. doi:10.1016/S0168-3659(01)00291-7.
- [3] M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: A study on process parameters and in vitro performances, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22 (2004) 469–476. doi:10.1016/j.ejps.2004.05.002.
- [4] L. Zema, A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, M.E. Sangalli, A. Gazzaniga, Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: An investigation into the mechanisms governing drug release, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 1527–1536. doi:10.1002/jps.20802.
- [5] A. Maroni, M.D. Del Curto, M. Serratori, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Feasibility, stability and release performance of a time-dependent insulin delivery system intended for oral colon release, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72 (2009) 246–251.
- [6] M.D. Del Curto, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Preparation and evaluation of an oral delivery system for time-dependent colon release of insulin and selected protease inhibitor and absorption enhancer compounds, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 4661–4669.
- [7] M.D. Del Curto, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, Oral delivery system for two-pulse colonic release of protein drugs and protease inhibitor/absorption enhancer compounds, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 3251–3259. doi:10.1002/jps.22560.
- [8] A. Maroni, L. Zema, M.D. Del Curto, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 540–556. doi:10.1016/j.addr.2011.10.006.
- [9] A. Maroni, M.D. Del Curto, M. Cerea, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Polymeric coatings for a multiple-unit pulsatile delivery system: Preliminary study on free and applied films, *Int. J. Pharm.* 440 (2013) 256–263. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.075.
- [10] M.D. Del Curto, L. Palugan, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, A. Maroni, Erodible time-dependent colon delivery systems with improved efficiency in delaying the onset of drug release, *J. Pharm. Sci.* 103 (2014) 3585–3593. doi:10.1002/jps.24150.
- [11] E. Macchi, L. Zema, A. Maroni, A. Gazzaniga, L.A. Felton, Enteric-coating of pulsatile-release HPC capsules prepared by injection molding, *Eur. J. Pharm. Sci.* 70 (2015) 1–11. doi:10.1016/j.ejps.2014.12.020.
- [12] A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 30 (2015) 360–367. doi:10.1016/j.jddst.2015.07.016.
- [13] A. Maroni, M.D. Del Curto, S. Salmaso, L. Zema, A. Melocchi, P. Caliceti, A. Gazzaniga, In vitro and in vivo evaluation of an oral multiple-unit formulation for colonic delivery of insulin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 108 (2016) 76–82. doi:10.1016/j.ejpb.2016.08.002.
- [14] A. Maroni, A. Melocchi, F. Parietti, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery, *J. Control. Release* 268 (2017) 10–18. doi:10.1016/j.jconrel.2017.10.008.
- [15] A. Melocchi, F. Parietti, S. Maccagnan, M.A. Orteni, S. Antenucci, F. Briatico-Vangosa, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, Industrial Development of a 3D-Printed Nutraceutical Delivery Platform in the Form of a Multicompartment HPC Capsule, *AAPS PharmSciTech* 19 (2018) 3343–3354. doi:10.1208/s12249-018-1029-9.
- [16] M. Cerea, A. Maroni, L. Palugan, M. Bellini, A. Foppoli, A. Melocchi, L. Zema, A. Gazzaniga, Novel hydrophilic matrix system with non-uniform drug distribution for zero-order release kinetics, *J. Control. Release* 287 (2018) 247–256. doi:10.1016/j.jconrel.2018.08.027.

#### *Presentazioni orali e relazioni su invito*

- [1] Maroni, M.E. Sangalli, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, Preparation and Performance of an Oral Drug Delivery System for Time and/or Site-Specific Release, 1st Mediterranean Meeting on Controlled Release of Bioactive Materials "Drug Delivery for 3rd Millenium", Pisa, 10-12 Ottobre 1999.
- [2] A. Maroni, M.E. Sangalli, Razionale ed approcci potenziali per il rilascio al colon di peptidi e proteine, Giornata di studio "Vie e forme di somministrazione tradizionali ed alternative di farmaci biotecnologici", Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Pavia, 30 Settembre-1 Ottobre 2002.
- [3] A. Maroni, Cronoterapia orale: razionali ed approcci formulativi, Exposalute, Fieramilanocity, Milano, 14 Marzo 2003.
- [4] A. Maroni, Caratterizzazione e controlli di compresse, Exposalute, Fieramilanocity, Milano, 16 Marzo 2003.

- [5] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, A. Foppoli, M. Cerea, F. Giordano, A. Gazzaniga, Compartment Model-Based Simulation Approach to the Design of a Matrix Cosmetic Preservative System, 30th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Glasgow, UK, 19-23 Luglio 2003.
- [6] A. Maroni, Modalità di somministrazione dei medicinali e biodisponibilità, Fondazione Guido Muralti - Federfarma Lombardia, Milano, 3 Dicembre 2003.
- [7] A. Maroni, Colon Targeting: an Overview, CRS Italy Local Chapter Thematic Workshop, Università degli Studi di Padova, 20-21 Febbraio 2004.
- [8] A. Maroni, Time and Site-Controlled Oral Delivery: the Chronotopic Technology, Minisimposio del corso di Dottorato in Chimica del Farmaco, Sala Napoleonica di Palazzo Greppi, Università degli Studi di Milano, 25-26 Ottobre 2004.
- [9] A. Maroni, Compatibility of Insulin with Camostat Mesilate and Sodium Glycocholate: Preliminary Formulation Study for an Oral Colon Delivery System", M.D. Del Curto, A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, L. Zema, M.E. Sangalli, A. Gazzaniga, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcellona (ES), 7-10 Aprile 2008.
- [10] A. Maroni, Colonic Drug Delivery Systems: pH- & Time-Dependent Formulations, Workshop on Advances in Pharmacotherapy. Convenience, Compliance & Innovation for Oral Drug Delivery, Auditorium Unifarm, Trento, 24 Settembre 2010.
- [11] A. Maroni, Razionale e strategie formulative per il rilascio al colon, Auditorium Italfarmaco, Milano, 4 Febbraio 2014.
- [12] A. Maroni, Forme farmaceutiche a rilascio ritardato per trattamenti cronoterapici, 54° Simposio AFI, Rimini, 11-13 Giugno 2014.
- [13] A. Maroni, Il rivestimento di forme farmaceutiche solide orali, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 19-20 Marzo 2015.
- [14] A. Maroni, Swellable/Erodible Delivery Systems for Time-Controlled Release of Drugs into the Gastrointestinal Tract, 8th International Conference and Exhibition on Pharmaceutics & Novel Drug Delivery Systems, Madrid (ES), 7-9 Marzo 2016.

#### *Riconoscimenti e premi*

- [1] Premio VectorPharma/CRS Italy Local Chapter quale miglior poster al contributo "Valutazione in vitro ed in vivo di sistemi orali per il rilascio tempo e sito-specifico di farmaci (Chronotopic® Technology)", M.E. Sangalli, A. Maroni, C. Buseti, P. Pavesi, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, 38° Simposio AFI (Montecatini Terme, 3-5 Giugno 1998).
- [2] Premio quale *Outstanding and innovative research work* e selezione per la presentazione nella sessione "Recent Advances in Drug Delivery" al contributo "In Vitro and In Vivo Evaluation of HPMC-Coated Hard Gelatin Capsules for Oral Time-Controlled Release", A. Maroni, M. Cerea, C. Gervasutti, M.E. Sangalli, L. Zema, A. Foppoli, F. Giordano, A. Gazzaniga, AAPS Annual Meeting & Exposition (Denver, US-CO, 21-25 Ottobre 2001).
- [3] Premio CRS Italy Local Chapter quale miglior poster al contributo "Oral Delivery System Intended for Time-Based Colonic Release of Insulin and a Protease Inhibitor", M.D. Del Curto, A. Maroni, L. Zema, G. Di Pretoro, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, 49° Simposio AFI (Rimini, 10-12 Giugno 2009).
- [4] Premio quale miglior poster in tema di tecnologia industriale al contributo "Contenitori capsulari gastroresistenti realizzati mediante injection molding", G. Loreti, A. Melocchi, E. Macchi, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, 52° Simposio AFI (Rimini, 30 Maggio-1 Giugno 2012).
- [5] Premio quale miglior poster al contributo "Valutazione in vitro ed in vivo di un sistema orale per il rilascio colonico di insulina", M.D. Del Curto, S. Salmaso, A. Maroni, P. Caliceti, A. Gazzaniga, 54° Simposio AFI (Rimini, 11-13 Giugno 2014).

- [6] Premio *Best Poster* al contributo "3D-Printing: Application Potential for the Manufacturing of Drug Delivery Systems in the Form of Capsular Devices", A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, L. Zema, A. Gazzaniga, CRS Italy Local Chapter Thematic Workshop (Firenze, 6-8 Novembre 2014).
- [7] Premio *Recipharm Italia Award 2015* alla migliore tesi di laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche all'elaborato "Rivestimenti polimerici erodibili a base di HPMC e cellulasi per il rilascio pulsante di farmaci", candidato Leonardo Sole, relatore Alessandra Maroni (55° Simposio AFI, Rimini, 10-12 Giugno 2015).
- [8] Premio *Best Paper 2015* della rivista *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Elsevier, Amsterdam, NL) all'articolo "3D Printing by Fused Deposition Modeling (FDM) of a Swellable/Erodible Capsular Device for Oral Pulsatile Release of Drugs", A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, A. Maroni, A. Gazzaniga, L. Zema, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 30, 360-367, 2015.
- [9] Premio *Graduate Research Advances in Delivery Science Award* al contributo "Development of Injection-Molded Capsular Devices for Pulsatile and Colonic Delivery through the Application of Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printing", A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, F. Casati, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, L. Zema, presentato al 2016 CRS Annual Meeting & Exposition (Seattle, US-WA, 16-19 Luglio 2016).
- [10] Premio *Eudragit® Award 2015 best paper from North America* all'articolo "Enteric-Coating of Pulsatile-Release HPC Capsules Prepared by Injection Molding", E. Macchi, L. Zema, A. Maroni, A. Gazzaniga, L.A. Felton, *Eur. J. Pharm. Sci.* 70, 1-11, 2015.
- [11] Premio *Poster Award* per il contributo "Single- and Multi-Compartment Capsules for Delivery of Nutraceuticals", A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, L. Zema, A. Gazzaniga, presentato al CRS Italy Local Chapter Thematic Workshop (Fisciano, SA, 26-28 Ottobre 2017).

#### *Progetti di ricerca e finanziamenti*

- [12] Collaboratore alla ricerca nel progetto speciale "Sistemi per il rilascio di farmaci peptidici e di derivazione biotecnologica in regioni specifiche del tratto gastrointestinale", Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Coordinatore Prof.ssa R. Silvestrini, Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale Tumori, Milano, Responsabile scientifico Prof. A. Gazzaniga (1998-2000).
- [13] Partecipante al programma di ricerca di rilevante interesse nazionale (PRIN 2000) "Progettazione e realizzazione di forme farmaceutiche innovative a cessione programmata del principio attivo", Coordinatore nazionale Prof. U. Conte, Università degli Studi di Pavia, Responsabile scientifico di unità di ricerca Prof. A. Gazzaniga (2001-2003).
- [14] Partecipante al programma di ricerca di rilevante interesse nazionale (PRIN 2002) "Studio di formulazione e sviluppo di nuove forme farmaceutiche a rilascio modificato", Coordinatore nazionale Prof. U. Conte, Università degli Studi di Pavia, Responsabile scientifico di unità di ricerca Prof. A. Gazzaniga (2003-2005).
- [15] Partecipante al programma di ricerca di rilevante interesse nazionale (PRIN 2004) "Innovazione nella tecnologia farmaceutica e sviluppi applicativi di forme farmaceutiche convenzionali e non convenzionali", Coordinatore nazionale Prof. U. Conte, Università degli Studi di Pavia, Responsabile scientifico di unità di ricerca Prof. A. Gazzaniga (2005-2006).
- [16] Responsabile scientifico di unità di ricerca nel programma di rilevante interesse nazionale (PRIN 2012) "Progettazione e sviluppo di inserti oculari per il trattamento delle patologie del segmento posteriore dell'occhio realizzati mediante tecniche di estrusione e injection-molding", Coordinatore nazionale Prof.ssa P. Chetoni, Università degli Studi di Pisa (valutazione sopra soglia: 13,333/15).
- [17] Beneficiario di "Transition Grant - Horizon 2020, Linea A1\_B. Progetto Italia per l'Europa" (I e II *tranche*), istituito dall'Università degli Studi di Milano, in qualità di Responsabile scientifico di unità di ricerca in un programma di rilevante interesse nazionale (PRIN 2012) con valutazione sopra soglia e, successivamente, di *supervisor* del progetto di ricerca "Oral Colon Delivery of Naturally-Occurring Products from Tanzanian Biodiversity", Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Actions - Individual Fellowships 2016 (H2020-MSCA-IF-2016), in collaborazione con Prof. H.M. Malebo, Department of Traditional Medicine Research, National Institute for Research, Dar es Salaam, Tanzania, e Prof. F. Corsi, Laboratorio di Nanomedicina, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano.
- [18] Beneficiario del Fondo per il Finanziamento delle Attività Base di Ricerca (FFABR 2017).

- [19] *Research team member* nel progetto "GRAB CARE - GRAPhene nanoparticles for Bladder CANcer: a REtentive intravesical delivery system for personalized therapy", Bando Progetti di Rete - II Edizione (2018), Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (2018), *Coordinator* Dott.ssa V. Varca, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Rhodense (ammesso e non finanziato).

#### *Collaborazioni nazionali ed internazionali*

- [1] Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A-F. S.p.A., Roma.
- [2] Departamento de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Universidade de Lisboa, Portugal.
- [3] Department of Chemistry, University of Cape Town, South Africa.
- [4] Department of Pharmaceutical Sciences, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, New Mexico, US.
- [5] Department of Traditional Medicine Research, National Institute for Research, Dar es Salaam, Tanzania.
- [6] Department of Chemical, Environmental and Raw Materials Engineering, DICAMP, Università degli Studi di Trieste.
- [7] Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università degli Studi di Pavia.
- [8] Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "G. Natta", Politecnico di Milano.
- [9] Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano.
- [10] Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Pisa.
- [11] Dipartimento di Ingegneria Civile e Architettura, Università degli Studi di Pavia.
- [12] Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Industriale, Università degli Studi di Brescia.
- [13] Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano.
- [14] Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano.
- [15] Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova.
- [16] Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara.
- [17] Dipartimento di Urologia, ASST Rhodense, Garbagnate Milanese (MI).
- [18] Dipartimento Farmaceutico, Università di Parma.
- [19] Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (INSERM U1008), Université de Lille 2, Lille, France.
- [20] Gimac S.r.l., Castronno (VA).
- [21] Helsinn Healthcare SA, 6915 Pambio-Noranco, Svizzera.
- [22] Humana Biosciences S.A.S., Labège, France.
- [23] Institut für Pharmazie, Freie Universität, Berlin, Deutschland.
- [24] Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium.
- [25] Mechanical Engineering Department, Massachusetts Institute of Technology, Boston, Massachusetts, US.
- [26] Multiply Labs, San Francisco, California, US.
- [27] Pharmaceutical Technologies R&D, Veruno (NO).
- [28] Poli Industria Chimica S.p.A., Rozzano (MI).
- [29] Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Milano.

#### *Organizzazione di seminari e giornate di studio*

- [1] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "A.P.I. - Active Pharmaceutical Ingredients. Proprietà fisiche: importanza ed opportunità", Centro Congressi Fondazione Stelline, Milano, 28 Ottobre 1999.
- [2] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Quale approccio tecnico-regolatorio alle variazioni di composizione e/o di processo farmaceutici?", Sala Napoleonica di Palazzo Greppi, Università degli Studi di Milano, 5 Novembre 2003.
- [3] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Quale approccio tecnico-regolatorio alle variazioni di composizione e/o processo farmaceutici?", Residenza di Ripetta, Roma, 24 Marzo 2004.

- [4] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Generici... Saranno famosi. Istruzioni per l'uso", Sala di Rappresentanza, Università degli Studi di Milano, 26 Ottobre 2005.
- [5] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Titolo IV: produzione e importazione dei medicinali per uso umano", Sala di Rappresentanza, Università degli Studi di Milano, 23 Novembre 2006.
- [6] Membro del comitato scientifico e organizzatore della giornata di studio "Advances in Drug Delivery for Inhalation", Sala di Rappresentanza, Università degli Studi di Milano, 23 Aprile 2007.
- [7] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Prefilled syringe systems: requirements, solutions and trends", Aula Scienze, Università degli Studi di Milano, 25 Novembre 2008.
- [8] Organizzatore del seminario "Preparazioni inalatorie: razionali, problematiche e strategie formulativo-produttive", Aula Magna del Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, 14 Aprile 2010.
- [9] Membro del comitato scientifico e organizzatore della giornata di studio "Advanced Drug Delivery Systems", Sala Napoleonica di Palazzo Greppi, Università degli Studi di Milano, 2 Novembre 2010.
- [10] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Pelletisation: An Old/New Emerging Technology?", Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 17 Febbraio 2011.
- [11] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Generici: un puzzle da (ri)comporre", Sala di Rappresentanza, Università degli Studi di Milano, 6 Luglio 2011.
- [12] Membro del comitato organizzatore della giornata di studio "Primary Packaging and Drug Delivery Trends for Injectables. Ensuring Quality and Safety in Manufacturing Injectables", Aula Magna del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 6 Dicembre 2012.
- [13] Membro del comitato scientifico e organizzatore del corso "GMP, QbD, QRM, PQS, QP, ICH Q8-Q10: un labirinto di regole o un'armonia di filari in un campo fertile per il miglioramento della qualità?", Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 9-10 Febbraio 2016.
- [14] Membro del comitato scientifico e organizzatore della giornata di studio "Formulation Challenges of Protein Drugs", Aula Magna del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 25 Ottobre 2017.
- [15] Membro del comitato scientifico e organizzatore della giornata di studio "Applicazione del Quality by Design (QbD) nella fabbricazione dei medicinali", Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, 6 Maggio 2019.

#### ATTIVITA' DIDATTICA

A partire dall'a.a. 1999/2000 ho svolto continuamente attività didattica presso l'Università degli Studi di Milano, in qualità di Docente a contratto a termine fino all'a.a. 2001/2002 e di Ricercatore universitario a partire dall'a.a. 2002/2003, con il titolo di Professore aggregato dall'a.a. 2005/2006.

Negli a.a. 1999/2000 e 2000/01 ho tenuto l'insegnamento di Preparazione di Forme Farmaceutiche Solide integrativo all'insegnamento di Tecnologia Farmaceutica I nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera.

Negli a.a. dal 2001/02 al 2005/06 ho tenuto l'insegnamento di Tecnologie Farmaceutiche Innovative (60 ore) previsto dall'indirizzo Tecnologico Applicativo del Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

Dall'a.a. 2005/06 al 2012/13 sono stata titolare per affidamento dell'insegnamento di Laboratorio di Tecnologia Farmaceutica I (3 CFU/48 ore), Corso di Laurea Magistrale in Farmacia.

Dall'a.a. 2006/07 al 2011/12 e, di nuovo, dall'a.a. 2013/14 ad oggi mi è stato affidato l'insegnamento di Laboratorio di Tecnologia Farmaceutica II (3 CFU/48 ore) per lo stesso Corso di Laurea Magistrale, di cui ho tenuto 2 linee nell'a.a. in corso (6 CFU/96 ore).

Svolgo inoltre attività didattica integrativa e di servizio agli studenti, principalmente per i Corsi di Laurea Magistrale in Farmacia e in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

Sono stata relatore e correlatore di svariate tesi di laurea, di carattere sperimentale o compilativo, in Farmacia, Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e Scienze e Tecnologie Erboristiche.

Fungo da docente guida nell'ambito del Corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche, già Dottorato di Ricerca in Chimica del Farmaco, attivo presso l'Ateneo (Cicli XXII e XXXII), e sono stata Responsabile scientifico per un Assegno di ricerca post-dottorale di tipo A (2010-2012) rinnovato al termine del biennio.

Quale componente del Collegio dei Docenti del suddetto Dottorato e membro della Commissione Didattica in seno allo stesso, sono stata responsabile dell'organizzazione del corso dal titolo "Polymers of Pharmaceutical Interest: Main Features and Characterization", tenutosi presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche nei giorni 20-22 Giugno 2017 (2 CFU/10 ore).

Sono docente nel Master di II livello in Farmacia dei Servizi, Università degli Studi di Pavia.

#### ATTIVITA' GESTIONALE

Svolgo attività gestionale prendendo parte ai lavori del Consiglio di Dipartimento del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, del Collegio Didattico Interdipartimentale del Corso di Laurea Magistrale in Farmacia e del Collegio dei Docenti del Corso di Dottorato in Scienze Farmaceutiche, di cui sono componente.

All'interno del Collegio Didattico Interdipartimentale del Corso di Laurea Magistrale in Farmacia sono membro della Commissione del Riesame dall'a.a. 2017/2018.

All'interno del Collegio dei Docenti del Corso di Dottorato in Scienze Farmaceutiche sono membro della Commissione Didattica dal 2015.

Sono stata componente della Commissione Giudicatrice di un concorso pubblico per titoli ed esami, bandito con Decreto Rettoriale del 06.06.2016, N. PROT. 1676/2016, per l'assegnazione di n. 4 posti ordinari dello stesso Dottorato (Ciclo XXXII).

Infine, presto servizio alle prove pratiche degli Esami di Stato di abilitazione all'esercizio della professione di farmacista in qualità di membro della relativa Commissione di Vigilanza.

30 Giugno 2019