

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

selezione pubblica per n. 1 posto di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art.24, comma 3, lettera a) della Legge 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, (avviso bando pubblicato sulla G.U. n. 7 del 25/01/2022) Codice concorso 4938

## **Saliha Moutaharrik**

### **CURRICULUM VITAE**

#### **INFORMAZIONI PERSONALI**

COGNOME	MOUTAHARRIK
NOME	SALIHA
DATA DI NASCITA	17,09,1988

#### **TITOLI**

##### **TITOLO DI STUDIO**

03/11/2015

**Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo tesi di Laurea: *"Studio e Sviluppo di un Sistema Orale Contenente un Antibiotico per la Terapia Locale di Infezioni Intestinali"*

Voto 110/110 con lode

07/07/2009

**Diploma di maturità scientifica**

*Liceo Scientifico G.B. Grassi, Saronno (VA)*

Voto 100/100

**TITOLO DI DOTTORE DI RICERCA O EQUIVALENTI, OVVERO, PER I SETTORI INTERESSATI, DEL DIPLOMA DI SPECIALIZZAZIONE MEDICA O EQUIVALENTE, CONSEGUITO IN ITALIA O ALL'ESTERO**

22/01/2020

**Dottorato di ricerca in Scienze Farmaceutiche**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo tesi di Dottorato: *“Design and Development of a Novel Physiologically-Based Combination Approach to Oral Colon Delivery”*

22/01/2020

**Doctor Europaeus in Scienze Farmaceutiche**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo tesi di Dottorato: *“Design and Development of a Novel Physiologically-Based Combination Approach to Oral Colon Delivery”*

**CONTRATTI DI RICERCA, ASSEGNI DI RICERCA O EQUIVALENTI**

21/02/2022

**Rinnovo assegno di ricerca tipo A per il biennio 01/03/2022-29/02/2024**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo progetto assegno di ricerca: *“Innovative Oral Delivery Platforms with Improved Physiologically-Based Colon Targeting Properties”*

01/03/2020-28/02/2022

**Assegno di ricerca tipo A**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo progetto assegno di ricerca: *“Innovative Oral Delivery Platforms with Improved Physiologically-Based Colon Targeting Properties”*

**ALTRI TITOLI**

2022-presente

**Membro del comitato editoriale Scientific Advisors to the Editors (SAE)** della rivista *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Elsevier BV, NL) per il triennio 2022-2024

22/01/2020

**Doctor Europaeus in Scienze Farmaceutiche**

*Università degli Studi di Milano*

Titolo tesi di Dottorato: *“Design and Development of a Novel Physiologically-Based Combination Approach to Oral Colon Delivery”*

2019-presente

**Peer reviewer** per riviste scientifiche nell'area del *drug delivery*

2019-presente

**Membro di associazioni scientifiche** quali CRS Italy Local Chapter e Associazione Docenti e Ricercatori Italiani di Tecnologie e Legislazione Farmaceutiche, A.D.R.I.T.E.L.F. (socio junior)

30/09/2019

**Membro del comitato scientifico e organizzatore** della Giornata di studio *“Incontro in memoria della Prof.ssa M. E. Sangalli”* Settore didattico via Colombo, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

2016-II sessione

**Abilitazione all'esercizio della professione di Farmacista**, Università degli Studi di Milano

A.A. 2012-2013

**Borsa di studio regionale per merito** (ex CIDIS) (€ 1.954,00), a supporto degli studi universitari presso la Facoltà di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Milano, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

A.A. 2011-2012

**Borsa di studio per merito** dell'Università degli Studi di Milano (€ 4.776,44), a supporto degli studi universitari presso la Facoltà di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

A.A. 2010-2011

**Borsa di studio regionale per merito** (ex CIDIS) (€ 1.873,00), a supporto degli studi universitari presso la Facoltà di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Milano, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

#### **Lingue straniere**

Arabo: madrelingua

Italiano: eccellente

Inglese: avanzato

Francese: avanzato

#### **Competenze digitali**

Utilizzatore avanzato degli strumenti della *suite* per ufficio Microsoft Office, e di *software* per l'analisi dei dati quali OriginPro® (OriginLab, Northampton, US-MA) e BioVinci (BioTuring Inc., San Diego, US-CA).

### **ATTIVITÀ DIDATTICA A LIVELLO UNIVERSITARIO IN ITALIA O ALL'ESTERO**

#### Professore a contratto:

A.A. 2021-2022:

Insegnamento di Formulazione e Legislazione di Prodotti Salutari (16 h, 1 CFU), Corso di Laurea in Scienze e Tecnologie Erboristiche (Classe L-29), Università degli Studi di Milano.

A.A. 2020-2021:

Insegnamento di Fabbricazione Industriale dei Medicinali e Laboratorio di Tecnologia Farmaceutica, unità didattica: Laboratorio di Tecnologia Farmaceutica (32 h, 2 CFU), Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (Classe LM-13), Università degli Studi di Milano.

#### Correlatore di tesi di Laurea:

- Correlatore tesi di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche dal titolo "Formulazione e valutazione di rivestimenti pH-dipendenti per il rilascio al colon contenenti polisaccaridi naturali degradati dal microbiota", laureando Federico Fornari, relatore Prof.ssa Alessandra Maroni.
- Correlatore tesi di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche dal titolo "Rivestimenti a base di pectina per il rilascio di farmaci al colon: applicazione mediante tecniche consolidate e per stratificazione di polveri", laureanda Francesca Scaccabarozzi, relatore Prof.ssa Alessandra Maroni.

#### Tutor in esercitazioni didattiche:

A.A. 2018/2019:

- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio di tecnologia farmaceutica I, Corso di Laurea in Farmacia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (20 ore).

- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio tecnologia farmaceutica, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (10 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio tecnologia farmaceutica, Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (20 ore).

#### A.A 2017/2018:

- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio di tecnologia farmaceutica II-I turno; Corso di Laurea in Farmacia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (6 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio di tecnologia farmaceutica I-II turno; Corso di Laurea in Farmacia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (6 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Tecnologia e legislazione Medicinali biotecnologici; Corso di Laurea in Biotecnologia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (8 ore).

#### A.A 2016/2017:

- Tutor per l'insegnamento di Tecnologia e legislazione farmaceutiche I e lab. di Tecnologia Farmaceutica I, Corso di Laurea in Farmacia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (7 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Tecnologia e legislazione farmaceutiche II e lab. Di tecnologia farmaceutica II e prodotti cosmetici, Corso di Laurea in Farmacia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (7 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Laboratorio di tecnologie farmaceutiche (turno 3), Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (12 ore).
- Tutor per l'insegnamento di Tecnologia e legislazione farmaceutiche, Corso di Laurea in Biotecnologia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano (16 ore).

#### Tutor di studenti interni:

##### *2017-presente:*

Tutor per n° 8 tesisti e n° 1 dottorando presso il Laboratorio di Oral Drug Delivery, Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Dipartimento Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano.

#### **DOCUMENTATA ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA PRESSO QUALIFICATI ISTITUTI ITALIANI O STRANIERI;**

##### Marzo 2020-presente

Attività di ricerca svolta in qualità di *Assegnista di Ricerca di tipo A* presso il Laboratorio di Oral Drug Delivery, Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Dipartimento Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, sotto la supervisione della Prof.ssa Alessandra Maroni.

##### Ottobre 2019-Febbraio 2020

Attività di ricerca svolta in qualità di laureato frequentatore presso il Laboratorio di Oral Drug Delivery, Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Dipartimento Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, sotto la supervisione del Prof. Andrea Gazzaniga, proseguendo le prove sperimentali oggetto del Dottorato di Ricerca, consolidando le mie competenze nell'uso delle tecniche di lavorazione a caldo e affrontando problemi irrisolti relativi a forme farmaceutiche orali a pronto rilascio.

##### Novembre 2018-Luglio 2019

Attività di formazione e ricerca svolta in qualità di *dottoranda in Scienze Farmaceutiche* presso INSERM U 1008: Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, Université de Lille, Faculté de Pharmacie, Lille, France, sotto la supervisione del Prof. Juergen Siepmann.

Ottobre 2016-Settembre 2019

Attività di formazione e ricerca svolta in qualità di *dottoranda in Scienze Farmaceutiche* presso il dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, sotto la supervisione della Prof.ssa Alessandra Maroni.

Novembre 2015-Settembre 2016

Attività di ricerca svolta in qualità di *laureato frequentatore* presso il Laboratorio di Oral Drug Delivery, Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Dipartimento Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, sotto la supervisione del Prof. Andrea Gazzaniga, nell'ambito dello studio di formulazioni orali per il *colon delivery* della raccolta della letteratura pertinente.

## REALIZZAZIONE DI ATTIVITÀ PROGETTUALE

18/05/2017

**Programme PHC Galilée 2018, Université Franco Italienne**

Titolo progetto: “*Design and Development of a New Colon Delivery Platform Based on a Combined Targeting Approach*”

Responsabile italiano del progetto: Prof.ssa Alessandra Maroni

Responsabile francese del progetto: Prof. Juergen Siepmann

Ruolo: Componente del gruppo italiano

Stato: Non finanziato

## ORGANIZZAZIONE, DIREZIONE E COORDINAMENTO DI GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI, O PARTECIPAZIONE AGLI STESSI

2021-presente

Partecipazione a un gruppo di ricerca nazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano, 2) Euronovis S.r.l., Liscate (MI) e 3) NG Labtec S.r.l., Bergamo. Le attività di tale gruppo hanno portato alla pubblicazione dell'articolo: L. Palugan, M. Cerea, C. Vecchio, A. Maroni, A. Foppoli, S. Moutaharrik, A. Melocchi, L. Zema, A. Gazzaniga, *Newly designed punch for scored tablets: Evaluation by an expert system based on quality by design*, J. Drug Deliv. Sci. Technol. 65 (2021) 102729.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102729>.

2020-presente

Partecipazione a un gruppo di ricerca nazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano e 2) Freund-Vector Co., Villasanta (MB). Le attività di tale gruppo hanno portato a una comunicazione a congresso: M. Cerea, L. Palugan, A. Gelain, I. Filippin, S. Moutaharrik, A. Melocchi, A. Foppoli, *Study on the use of different mannitol grades to improve the flow and tableting properties of dry-granulated drug mixtures by roller compaction*, AAPS PharmSci 360, Philadelphia US-PA, October 17-20, 2021.

2018-presente

Partecipazione a un gruppo di ricerca internazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano, 2) INSERM, CHU Lille, U1008: Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, Université de Lille, Lille, France e 3) INSERM, CHU Lille, U1286: Institute for Translational Research in Inflammation, Lille, France. Le attività di tale gruppo hanno portato alla pubblicazione dell'articolo: S. Moutaharrik, A. Maroni, A. Melocchi, L. Zema, A. Foppoli, M. Cerea, L. Palugan, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, *Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation*, J. Drug Deliv. Sci. Technol. 66 (2021) 102919. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102919>, e a due comunicazioni a congresso: S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Palugan, M. Cerea, L. Zema, A. Melocchi, A. Foppoli, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, *Pectin as a Targeting Component for an Oral Colon Delivery Platform Based on a Combination Approach*, 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Rotterdam (NL), March 28-31,

2022; S. Moutaharrik, A. Maroni, M. Uboldi, I. Filippin, M. Cirilli, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, *High-Amylose Starch as a Targeting Component for an Oral Colon Delivery Platform Based on a Combination Approach*, 2nd Autumn Meeting for Young Chemists in Biomedical Sciences (AMYC BIOMED), virtual, 3-5 Novembre 2021.

2018-presente

Partecipazione a un gruppo di ricerca internazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano, 2) IMA S.p.a., Ozzano dell'Emilia (BO), 3) INSERM, CHU Lille, U1008: Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, Université de Lille, Lille, France e 4) INSERM, CHU Lille, U1286: Institute for Translational Research in Inflammation, Lille, France. Le attività di tale gruppo hanno portato alla pubblicazione dell'articolo: F. Casati, A. Melocchi, S. Moutaharrik, M. Uboldi, A. Foppoli, A. Maroni, L. Zema, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, *Injection molded capsules for colon delivery combining time-controlled and enzyme-triggered approaches*, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020).  
<https://doi.org/10.3390/ijms21061917>.

2018-presente

Partecipazione a un gruppo di ricerca nazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano e 2) Dipartimento di Chimica, Materiali ed Ingegneria Chimica "G. Natta" del Politecnico di Milano. Le attività di tale gruppo hanno portato alla pubblicazione dell'articolo: A. Melocchi, M. Uboldi, F. Briatico-Vangosa, S. Moutaharrik, M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, *The Chronotopic™ system for pulsatile and colonic delivery of active molecules in the era of precision medicine: feasibility by 3D printing via Fused Deposition Modeling (FDM)*, *Pharmaceutics*, 2021, 13: 759.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050759>.

2016-2019

Partecipazione a un gruppo di ricerca internazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano e 2) Multiply Labs, S. Francisco, US-CA. Le attività di tale gruppo hanno portato a una comunicazione a congresso: A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Zema, A. Gazzaniga, *Oral capsular systems for pulsatile release of dietary supplements*, *CRS Annual Meeting, Boston, US-MA, July 16-19, 2017*.

2015-2016

Partecipazione a un gruppo di ricerca internazionale costituito da afferenti a 1) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano e 2) Mechanical Engineering Department, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, US-MA. Le attività di tale gruppo hanno portato a due comunicazioni a congresso: A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, F. Casati, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, L. Zema, *Development of injection-molded capsular devices for pulsatile and colonic delivery through the application of fused deposition modeling (FDM) 3D printing*, *CRS Annual Meeting, Seattle, US-WA, July 17-20, 2016* (premio "Graduate Research Advances in Delivery Science Award"); A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, F. Casati, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, L. Zema, *Allestimento per estrusione a caldo di filamenti a base di polimeri termoplastici di interesse farmaceutico e loro impiego per la stampa 3d mediante Fused Deposition Modeling*, 56° Simposio AFI, Rimini, 8-10 Giugno 2016.

## ATTIVITÀ DI RELATORE A CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

25/03/2022

S. Moutaharrik, "Innovative Oral Delivery Platforms with Improved Physiologically-Based Colon Targeting Properties", presentazione su invito nell'ambito del ciclo di seminari "Let's DISFARM", Università degli Studi di Milano.

13/09/2021

S. Moutaharrik, "Oral Colon Delivery Platform Based on a Combination Approach: Exploitation of High-Amylose Starch as a Microbially Degradable Targeting Component", presentazione su invito al convegno DISFARM Insights, Università degli Studi di Milano.

10/09/2019

S. Moutaharrik, A. Maroni, A. Gazzaniga, Design and development of a novel physiologically-based combination approach for oral colon delivery, 19th Advanced School in Pharmaceutical Technology "Characterization of colloidal nanocarriers", 9-12/09/2019, Soverato (CZ).

## CONSEGUIMENTO DI PREMI E RICONOSCIMENTI NAZIONALI E INTERNAZIONALI PER ATTIVITÀ DI RICERCA

2016-2017

- Borsa di studio per la frequenza al Dottorato di ricerca in Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano.
- Premio "Graduate Research Advances in Delivery Science Award" per il 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 CRS Annual Meeting, Seattle, US-WA, 17-20 Luglio 2016.

## PRODUZIONE SCIENTIFICA

### Discussione pubblicazioni scientifiche presentate

L'attività di ricerca da me svolta si è incentrata sul *design*, la realizzazione e la caratterizzazione di forme farmaceutiche convenzionali e a rilascio modificato destinate alla somministrazione orale. In merito al rilascio modificato, particolare interesse è stato rivolto alla cessione mirata di farmaci al colon, nota per migliorare l'efficacia e la tollerabilità della terapia farmacologica di patologie infiammatorie locali quali colite ulcerosa e morbo di Crohn (*inflammatory bowel disease*, IBD). Inoltre, il colon è oggetto di studio quale sito di rilascio per farmaci di derivazione biotecnologica, che per la maggior parte presentano biodisponibilità orale insoddisfacente, in virtù di alcune peculiari caratteristiche fisiologiche dell'intestino crasso, fra cui una inferiore concentrazione di enzimi digestivi rispetto all'intestino tenue ed una migliore risposta della mucosa ad *enhancers* d'assorbimento. Per indirizzare la cessione di farmaci al colon sono state descritte strategie tempo-, microbiota- e pH-dipendenti. Questi approcci sfruttano rispettivamente il tempo di transito nell'intestino tenue (*small intestinal transit time*, SITT) che è stato riportato essere di  $3 \pm 1$  h (media  $\pm$  errore standard), la presenza di una flora batterica colonica in grado di scindere legami glicosidici o azoici e un ipotetico aumento graduale del pH dallo stomaco fino al colon. L'approccio tempo-dipendente è stato perseguito sviluppando un sistema costituito da un nucleo, contenente acido 5-aminosalicilico, provvisto di un rivestimento polimerico idrofilo rigonfiante/erodibile a base di idrossipropil metilcellulosa (HPMC) a bassa viscosità, di entità sufficiente a ritardare la liberazione del farmaco per un periodo di tempo corrispondente al SITT, e di un film gastroresistente esterno (Eudragit® L) al fine di neutralizzare l'influenza dell'elevata variabilità inter- ed intra-individuale del tempo di svuotamento gastrico [1]. Valutato in volontari sani in uno studio farmaco-scintigrafico, il sistema si è dimostrato in grado di dare luogo ad una cessione selettiva nell'intestino crasso prossimale. Per favorire una riproducibile erosione della barriera in HPMC, soprattutto quando allestita con gradi polimerici ad alta viscosità e/o per doppia compressione, ed ampliare quindi le opzioni di formulazione e processo del sistema sopra descritto, è stato esplorato l'uso di un prodotto cellulolitico (Sternzym® C13030) [2]. Tale prodotto ha dimostrato di migliorare, dipendentemente dalla quantità utilizzata, la *performance* di rilascio in seguito ad applicazione sia in uno strato interno che in miscela con il polimero idrofilo. Sulla scorta dei risultati ottenuti, è stata valutata anche la possibilità di sfruttare Sternzym® C13030 allo scopo di affinare la cinetica di rilascio di matrici idrofile a base di HPMC ad alta viscosità, contrastando così la progressiva diminuzione della velocità di cessione dell'attivo tipicamente associata a questi sistemi [3]. L'uso del prodotto enzimatico ha portato, in funzione della sua concentrazione, a una sincronizzazione precoce e duratura dei fronti di *swelling* ed

erosione nelle matrici e a uno spostamento progressivo dei profili di rilascio verso la linearità. Ancora con l'obiettivo di modificare la liberazione del farmaco in termini di tempo e sito di insorgenza, ed utilizzando un derivato idrofilo della cellulosa con caratteristiche di termoplasticità (idrossipropilcellulosa, HPC) quale polimero funzionale, sono stati preparati sistemi multistrato mediante stampa tridimensionale per modellazione a deposizione fusa (*3D printing by Fused Deposition Modeling, FDM*), tecnica innovativa e versatile di recente introduzione in campo farmaceutico [4]. Tali sistemi hanno dimostrato di offrire una valida alternativa a quelli ottenuti con le tecniche tradizionalmente impiegate, consentendo inoltre la personalizzazione del prodotto e la produzione *one-step*. I progressi raggiunti nell'impiego della tecnica di stampa 3D per FDM sono stati sottolineati in una *review* di letteratura [5]. Sistemi erodibili per il *targeting* colonico con differente *design*, progettati per sfruttare sia il SITT che il microbiota intestinale, sono stati preparati mediante un'altra tecnica di lavorazione a caldo, lo stampaggio ad iniezione (*Injection molding*), in forma di capsule concepite come "contenitori funzionali" [6]. Le capsule stampate sarebbero adatte alla veicolazione di formulazioni di natura diversa e ad uno sviluppo di queste ultime indipendente dal dispositivo veicolante, con importanti vantaggi sul piano sia tecnico-produttivo che regolatorio. *In vitro*, tali sistemi hanno mostrato di impartire alla cessione del farmaco un tempo di latenza definito dallo spessore delle pareti in HPMC (AffiniSol™ 15LV and AffiniSol™ 4M) e una potenziale specificità del sito di liberazione del contenuto dettata dalla presenza di un componente biodegradabile (amido ad alto contenuto di amilosio) nella composizione delle capsule, come indicato dall'aumentata velocità di rilascio in fluido colonico simulato preparato con campioni fecali di pazienti affetti da IBD. Anche il pH del tratto gastrointestinale è stato preso in considerazione quale variabile di interesse per indirizzare il rilascio al colon. A tal fine, è stata condotta una disamina critica dei limiti dell'approccio pH-dipendente e delle strategie descritte in letteratura per ovviare agli stessi [7]. Sono state così poste le basi per la progettazione di una piattaforma che trae vantaggio da una combinazione di molteplici parametri fisiologici, ovvero pH, microbiota e SITT, per un migliorato *targeting* della cessione dell'attivo. Questo approccio è stato perseguito per contrastare il rischio sia di prematura apertura nell'intestino tenue, sia di mancato o incompleto rilascio nell'intestino crasso, ascrivito ad un andamento del pH enterico non rispondente al progressivo aumento originariamente ipotizzato [8]. Tale piattaforma presenta un rivestimento funzionale esterno costituito da un polimetacrilato enterosolubile (Eudragit® S) in combinazione con amido ad alto contenuto di amilosio selettivamente degradato nel colon, per determinare un indebolimento del film pH-dipendente in caso non sia dissolto entro il passaggio della forma di dosaggio attraverso la valvola ileocecale. Inoltre, è previsto uno strato interno realizzato con un polimero idrofilo rigonfiante per differire l'insorgenza del rilascio nel caso in cui il film enterico abbia perso integrità prima del raggiungimento del sito d'interesse. Quest'ultimo strato è stato realizzato sia come rivestimento in HPMC applicato a compresse per filmatura, sia come opercolo funzionale sotto forma di capsule in HPC. I risultati dei saggi *in vitro*, eseguiti anche con fluido colonico simulato, hanno dimostrato la validità dell'approccio proposto in entrambe le sue declinazioni (compresse e capsule rivestite). La tecnica di rivestimento per filmatura è stata sfruttata per ottenere strati polimerici in grado di modificare non soltanto il sito e il tempo della liberazione del principio attivo da compresse e capsule, ma anche la velocità di rilascio di prototipi matriciali ottenuti per estrusione a caldo o FDM da un polimero a memoria di forma (polivinil alcool) [9]. I sistemi in oggetto sono destinati alla ritenzione all'interno dello stomaco, o della vescica, in seguito al recupero di una configurazione originale più voluminosa di quella che ne rende possibile la somministrazione. Per rivestire il peculiare substrato, avente forma allungata, superficie non perfettamente liscia e problemi di stabilità ad alte temperature, è stata ideata un'apparecchiatura *ad hoc* su scala di laboratorio, mettendo a punto le condizioni operative e valutando la fattibilità del processo. Attraverso la caratterizzazione dello strato applicato, è stata confermata la sua capacità di rallentare il rilascio dai sistemi rivestiti senza influenzarne la transizione di forma. L'uso della stampa 3D per la lavorazione di materiali a memoria di forma, noto con la denominazione di stampa 4D dato il coinvolgimento del parametro tempo come quarta dimensione, è stato preliminarmente studiato in modo approfondito nella letteratura pertinente [10]. La tecnica di filmatura è stata parallelamente impiegata per applicare a compresse convenzionali formulazioni commerciali per il rivestimento cosmetico prive di titanio biossido, che è stato riportato presentare potenziali rischi per la salute in seguito ad assunzione orale [11]. Mediante l'innovativo impiego di un metodo quantitativo basato sullo spazio colore CIELab, sono stati verificati con tutti i prodotti pronti all'uso considerati una capacità di copertura accettabile e un grado di bianco paragonabile a quelli conseguiti con una formulazione di riferimento contenente l'opacizzante tradizionale. Ancora in materia di compresse convenzionali, è stato proposto e collaudato un nuovo punzone progettato allo scopo di rendere più agevoli e riproducibili le operazioni di rottura di unità divisibili, vantaggiose in termini di modulazione della dose e di *compliance* da parte di pazienti anziani, pediatrici e disfagici ma spesso ardue da fratturare e problematiche dal punto di vista dell'uniformità di massa delle porzioni ottenute [12]. Attraverso la



costruzione di un *expert system a partire da dieci Critical Quality Attributes*, sono state evidenziate l'adeguatezza e le prestazioni robuste del punzone in esame nell'allestimento di compresse orodispersibili, forma farmaceutica selezionata per la criticità del relativo bilancio tra caratteristiche di resistenza meccanica e di porosità.

### Elenco delle pubblicazioni

Per ogni pubblicazione sono riportati, tra parentesi, alcuni parametri bibliometrici specifici

1. A. Foppoli, A. Maroni, S. Moutaharrik, A. Melocchi, L. Zema, L. Palugan, M. Cerea, A. Gazzaniga, In vitro and pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release, *Int. J. Pharm.* 572 (2019) 118723. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118723>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0378-5173 (IF<sub>5 year</sub> 5,423, IF<sub>2020</sub> 5,875, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 5,875, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 19, Field weighted citation impact 2,76)
2. A. Foppoli, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, S. Moutaharrik, A. Melocchi, M. Cerea, A. Gazzaniga, Erodible coatings based on HPMC and cellulase for oral time-controlled release of drugs, *Int. J. Pharm.* 585 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119425>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0378-5173 (IF<sub>5 year</sub> 5,423, IF<sub>2020</sub> 5,875, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 5,875, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 4, Field weighted citation impact 1,06)
3. L. Palugan, I. Filippin, M. Cirilli, S. Moutaharrik, L. Zema, M. Cerea, A. Maroni, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Cellulase as an “active” excipient in prolonged-release HPMC matrices: A novel strategy towards zero-order release kinetics, *Int. J. Pharm.* 607 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121005>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0378-5173 (IF<sub>5 year</sub> 5,423, IF<sub>2020</sub> 5,875, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 5,875, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
4. A. Melocchi, M. Uboldi, F. Briatico-Vangosa, S. Moutaharrik, M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, The Chronotopic™ system for pulsatile and colonic delivery of active molecules in the era of precision medicine: feasibility by 3d printing via Fused Deposition Modeling (FDM), *Pharmaceutics*. 13 (2021) 759. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050759>. MDPI AG (AG), ISSN: 1999-4923 (IF<sub>5 year</sub> 6,734, IF<sub>2020</sub> 6,321, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 6,321, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 5, Field weighted citation impact 4,92)
5. A. Melocchi, M. Uboldi, M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, A graphical review on the escalation of Fused Deposition Modeling (FDM) 3D printing in the pharmaceutical field, *J. Pharm. Sci.* 109 (2020) 2943-2957. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.011>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0022-3549 4923 (IF<sub>5 year</sub> 3,990, IF<sub>2020</sub> 3,534, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 3,534, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 24, Field weighted citation impact 2,4)
6. F. Casati\*, A. Melocchi\*, S. Moutaharrik, M. Uboldi, A. Foppoli, A. Maroni, L. Zema, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, Injection molded capsules for colon delivery combining time-controlled and enzyme-triggered approaches, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21061917>. ISSN: 1422-0067. MDPI AG (AG), ISSN: 1661-6596 (IF<sub>5 year</sub> 6,132, IF<sub>2020</sub> 5,924, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 5,924, Q1, Settore Computer science applications n° citazioni 6, Field weighted citation impact 1,1) \**primo nome*
7. 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. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1360864>. Taylor & Francis (GB), ISSN: 1742-5247 (IF<sub>5 year</sub> 6,760, IF<sub>2020</sub> 6,648, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 6,648, Q1, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 6, Field weighted citation impact 1,1)
8. S. Moutaharrik, A. Maroni, A. Melocchi, L. Zema, A. Foppoli, M. Cerea, L. Palugan, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, Oral colon delivery platform based on a novel combination approach: Design concept and preliminary evaluation, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 66 (2021) 102919. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102919>. Elsevier BV (NL), ISSN: 1773-2247 (IF<sub>5 year</sub> 3,833, IF<sub>2020</sub> 3,981, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 3,981, Q2, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
9. M. Uboldi, A. Melocchi, S. Moutaharrik, M. Cerea, A. Gazzaniga, L. Zema, Dataset on a small-scale film-coating process developed for self-expanding 4D printed drug delivery devices,

- Coatings. 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/coatings11101252>. MDPI AG (CH), ISSN: 2079-6412 (IF<sub>5 year</sub> 3,038, IF<sub>2020</sub> 2,881, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 2,881, Q2, Settore materials chemistry, n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
10. Melocchi, M. Ubaldi, M. Cerea, A. Foppoli, A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, Shape memory materials and 4D printing in pharmaceuticals, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 173 (2021) 216-237. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.013>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0169-409X (IF<sub>5 year</sub> 18,881, IF<sub>2020</sub> 15,47, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 15,47, Q1, Settore Pharmaceutical Science n° citazioni 10, Field weighted citation impact 3,56)
  11. L. Palugan, M. Spoldi, F. Rizzuto, N. Guerra, M. Ubaldi, M. Cerea, S. Moutaharrik, A. Melocchi, A. Gazzaniga, L. Zema, What's next in the use of opacifiers for cosmetic coatings of solid dosage forms? Insights on current titanium dioxide alternatives, *Int. J. Pharm.* 616 (2022) 121550. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121550>. Elsevier BV (NL), ISSN 0378-5173 (IF<sub>5 year</sub> 5,423, IF<sub>2020</sub> 5,875, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 5,875, Q1, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
  12. L. Palugan, M. Cerea, C. Vecchio, A. Maroni, A. Foppoli, S. Moutaharrik, A. Melocchi, L. Zema, A. Gazzaniga, Newly designed punch for scored tablets: Evaluation by an expert system based on quality by design, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 65 (2021) 102729. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102729>. Elsevier BV (NL), ISSN: 1773-2247 (IF<sub>5 year</sub> 3,833, IF<sub>2020</sub> 3,981, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 3,981, Q2, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
  13. L. Palugan, M. Cerea, M. Cirilli, S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Zema, A. Melocchi, M. Ubaldi, I. Filippin, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Intravesical drug delivery approaches for improved therapy of urinary bladder diseases, *Int. J. Pharm.* X, 3 (2021), 100100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100100>. Elsevier BV (NL), ISSN: 2590-1567 (IF<sub>5 year</sub> NA, IF<sub>2020</sub> NA, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> NA, Q2, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 0, Field weighted citation impact NA)
  14. M. Cerea, A. Maroni, L. Palugan, S. Moutaharrik, A. Melocchi, L. Zema, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Oral hydrophilic matrices having non uniform drug distribution for zero-order release: A literature review, *J. Control. Release.* 325 (2020) 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.033>. Elsevier BV (NL), ISSN: 0168-3659 (IF<sub>5 year</sub> 10,413, IF<sub>2020</sub> 9,776, IF<sub>anno della pubblicazione</sub> 9,776, Q2, Settore Pharmaceutical Science, n° citazioni 4, Field weighted citation impact 0,3)

*Parametri bibliometrici al 24 febbraio 2022 secondo la banca dati Scopus: numero totale di citazioni: 102, numero medio di citazioni per pubblicazione: 7,286, h-index: 5, impact factor totale: 79,891, impact factor medio per pubblicazione: 5,706.*

#### Elenco delle comunicazioni a congresso

- S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Palugan, M. Cerea, L. Zema, A. Melocchi, A. Foppoli, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, Pectin as a Targeting Component for an Oral Colon Delivery Platform Based on a Combination Approach, 13th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, March 28-31, 2022.
- I. Filippin, M. Cirilli, M. Cerea, L. Palugan, S. Moutaharrik, A. Maroni, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Impact of the addition of a cellulolytic enzyme into HPMC-based drug delivery systems formulations, 20th Advanced Course in Pharmaceutical Technology, Virtual, September 27-29, 2021.
- M. Cirilli, I. Filippin, S. Moutaharrik, M. Ubaldi, A. Melocchi, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Cellulase as active excipient in HPMC prolonged-release matrices: a novel approach to zero-order kinetics, XXVII Congresso Nazionale Della Società Chimica Italiana, virtuale, 13-24 Settembre 2021.
- S. Moutaharrik, A. Maroni, M. Ubaldi, I. Filippin, M. Cirilli, C. Neut, F. Siepmann, J. Siepmann, A. Gazzaniga, High-Amylose Starch as a Targeting Component for an Oral Colon Delivery Platform Based on a Combination Approach, 2nd Autumn Meeting for Young Chemists in Biomedical Sciences (AMYC BIOMED), virtuale, 3-5 Novembre 2021.
- M. Ubaldi, A. Melocchi, S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Zema, A. Gazzaniga, Eudragit® RL/RS-coated drug delivery systems based on shape memory poly(vinyl alcohol) for gastric or vesical retention,

- 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, virtuale, May 11-14, 2021.
- I. Filippin, M. Cirilli, S. Moutaharrik, M. Uboldi, A. Foppoli, A. Maroni, A. Gazzaniga, Evaluation of cellulolytic enzyme into hydrophilic matrices formulation, CRS Virtual Annual Meeting, July 25-29, 2021.
  - M. Cerea, L. Palugan, A. Gelain, I. Filippin, S. Moutaharrik, A. Melocchi, A. Foppoli, Study on the use of different mannitol grades to improve the flow and tableting properties of dry-granulated drug mixtures by roller compaction, AAPS PharmSci 360, Philadelphia, US-PA, October 17-20, 2021.
  - S. Moutaharrik, A. Maroni, A. Gazzaniga, Design and development of a novel physiologically-based combination approach for oral colon delivery, 19th Advanced School in Pharmaceutical Technology "Characterization of colloidal nanocarriers", Soverato, 9-12 Settembre 2019.
  - M. Cerea, A. Melocchi, S. Moutaharrik, L. Palugan, L. Zema, A. Foppoli, A. Maroni, A. Gazzaniga, Non-Uniform Drug Distribution Matrix system (NUDDMat) for achievement of zero-order release of drugs with different solubility, AAPS PharmSci 360, Washington D.C., US, November 4-7, 2018.
  - A. Melocchi, L. Zema, A. Maroni, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, 3d printed reservoir systems for oral pulsatile release, CRS Italy chapter annual workshop, Padova, 18-20 Ottobre 2018.
  - M. Cerea, A. Melocchi, A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Palugan, A. Foppoli, A. Gazzaniga, Matrix systems with non-uniform drug distribution for zero-order release of APIs with different solubility, CRS Annual Meeting, New York, US-NY, July 22-24, 2018.
  - S. Moutaharrik, Design and application of film-coatings for colon delivery of drugs based on a combined formulation approach, 18th Advanced School in Pharmaceutical Technology "Innovation in Local Drug Delivery", Como, 25-27 Settembre 2018.
  - S. Moutaharrik, Design and development of a novel physiologically-based combination approach to oral colon delivery, 17th Advanced School in Pharmaceutical Technology "Advanced School in Nanomedicine", Pula (CA), 25-28 Settembre 2017.
  - A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, S. Moutaharrik, L. Zema, A. Gazzaniga, Oral capsular systems for pulsatile release of dietary supplements, CRS Annual Meeting, Boston, US-MA, July 16-19, 2017.
  - M. Uboldi, A. Melocchi, S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Zema, A. Gazzaniga, Feasibility of injection molding in the manufacturing of immediate-release capsules based on polyvinyl alcohol, 57° Simposio AFI, Rimini, 7-9 Giugno 2017.
  - L. Palugan, M. Cerea, S. Moutaharrik, A. Foppoli, C. Vecchio, A. Gazzaniga, Valutazione statistica della performance di nuovi stampi per la preparazione di compresse divisibili orodispersibili, 57° Simposio AFI, Rimini, 7-9 Giugno 2017.
  - F. Casati, L. Zema, A. Maroni, A. Melocchi, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, Development of micromolded capsular devices for colonic delivery based on a combined time/microbiological approach. 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April 4-7, 2016.
  - A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, F. Casati, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, L. Zema, Development of injection-molded capsular devices for pulsatile and colonic delivery through the application of fused deposition modeling (FDM) 3D printing, CRS Annual Meeting, Seattle, US-WA, July 17-20, 2016.
  - A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, F. Casati, S. Moutaharrik, A. Gazzaniga, L. Zema, Allestimento per estrusione a caldo di filamenti a base di polimeri termoplastici di interesse farmaceutico e loro impiego per la stampa 3d mediante Fused Deposition Modeling, 56° Simposio AFI, Rimini, 8-10 Giugno 2016.
  - M.D. Del Curto, L. Sole, A. Maroni, L. Palugan, S. Moutaharrik, L. Zema, A. Gazzaniga, Erodible Coatings Based on HPMC and Cellulase for Oral Pulsatile Delivery, Micro and Nanotechnologies to Overcome Biological Barriers: CRS Italy Local Chapter, Napoli, 12-14 Novembre 2015.

Data

24/02/2022

Luogo

Limido Comasco