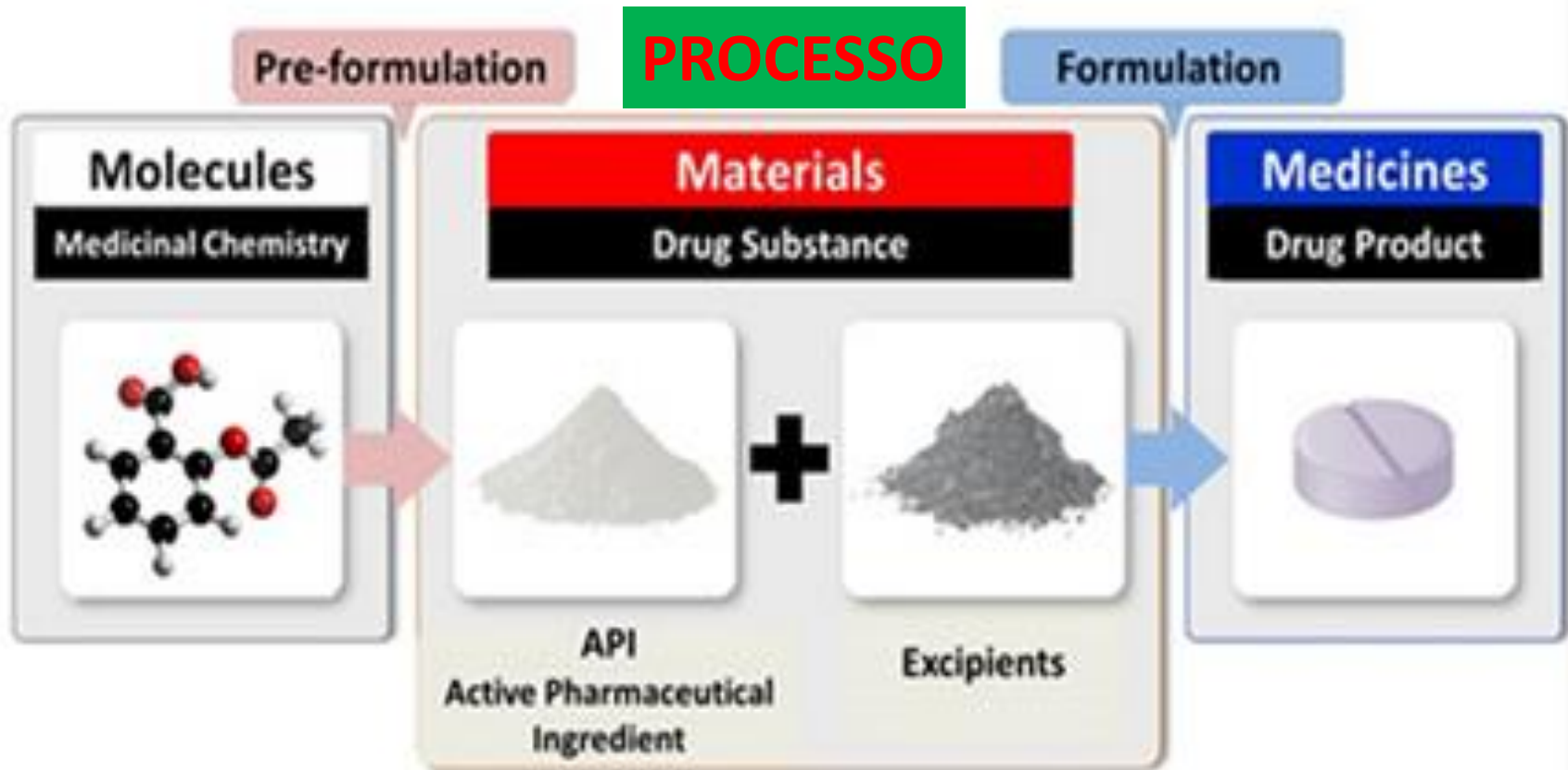


# 4. COMPRESSIONE

## Drug Discovery and Development Molecules to Materials to Medicines



# COMPRESSIONE

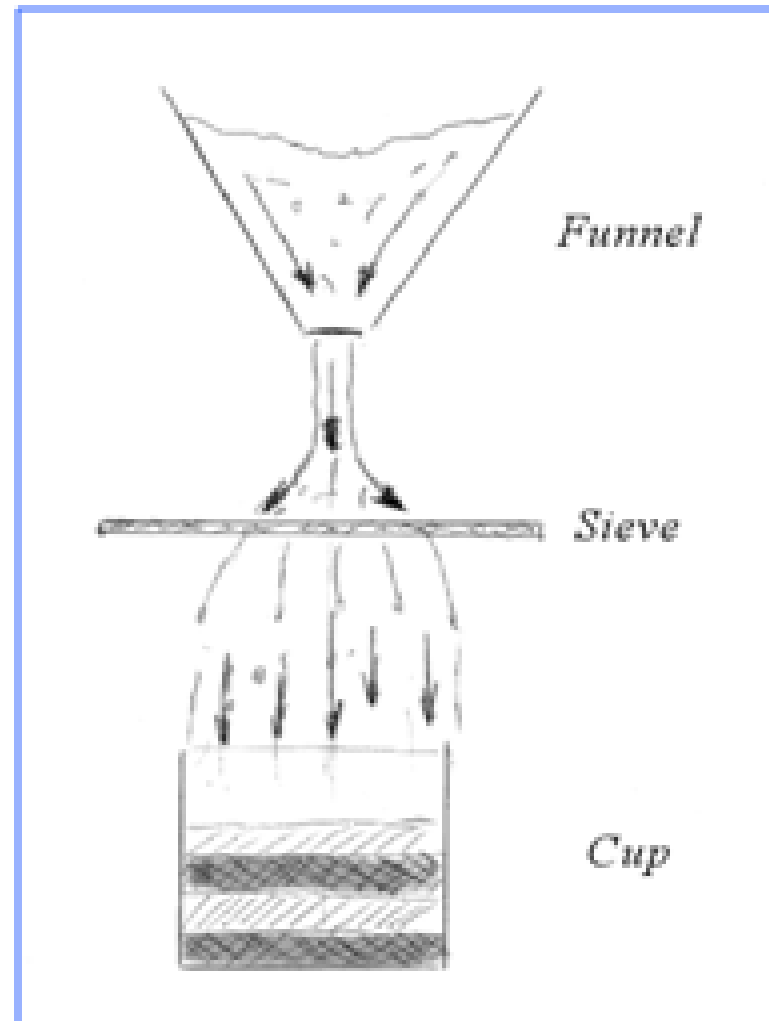
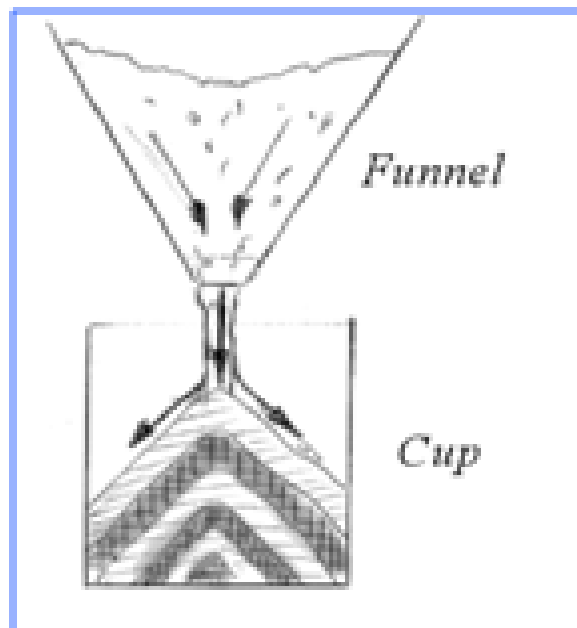
## PREPARAZIONE DEL MATERIALE PER LA COMPRESSIONE



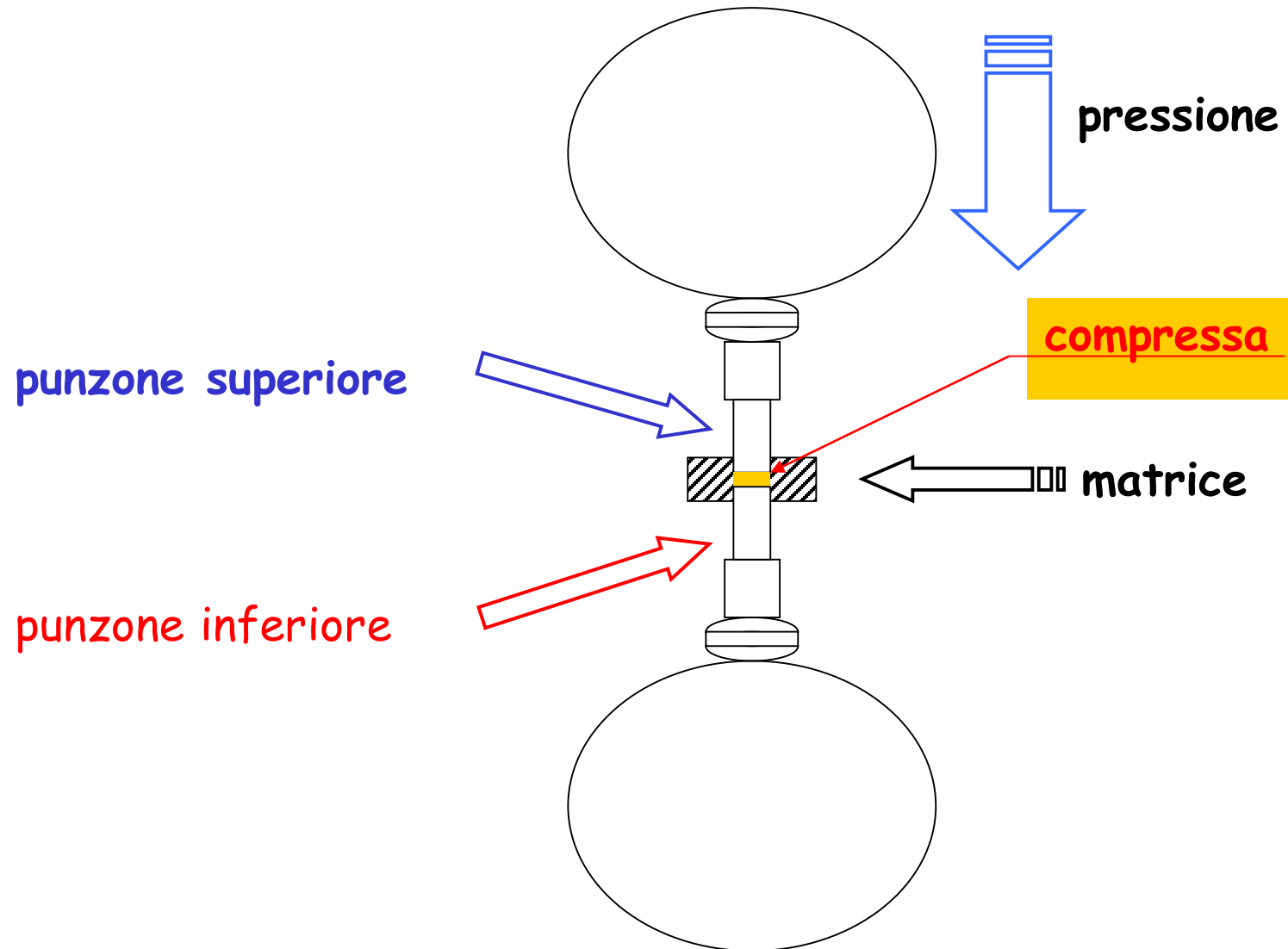
# CONTROLLO DEL PRODOTTO:

- **ESAME GRANULOMETRICO (DA 90  $\mu\text{m}$  A 2 mm; FINO NON SUPERIORE AL 10%)**
- **FRIABILITÀ**
- **VOLUME AL VERSAMENTO/SCUOTIMENTO E DENSITÀ**
- **POROSITÀ**
- **CARATTERISTICHE DI SCORRIMENTO**
- **UMIDITÀ (3-5%)**

# Meccanismi di impaccamento



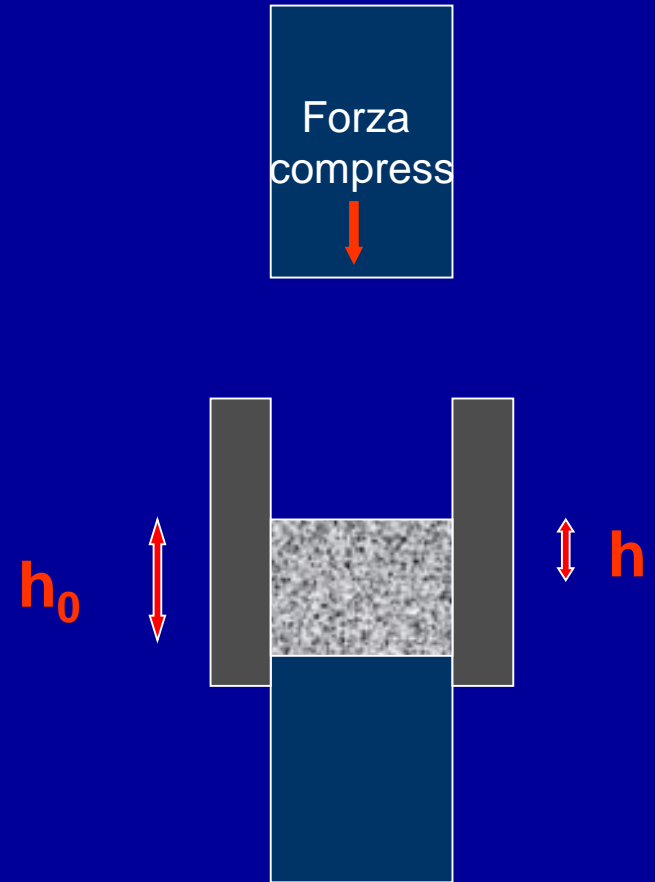
# Rappresentazione schematica dei punzoni e della matrice



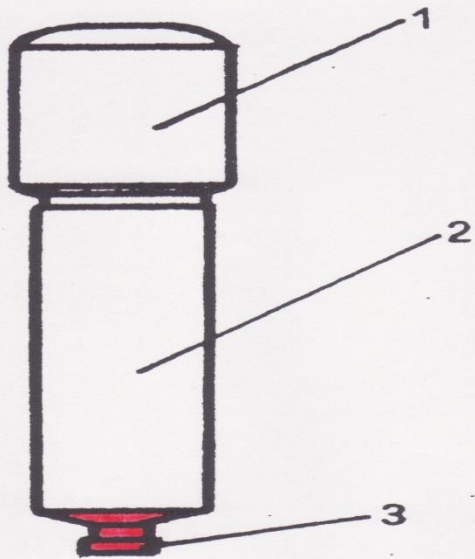
# Comprimatrici



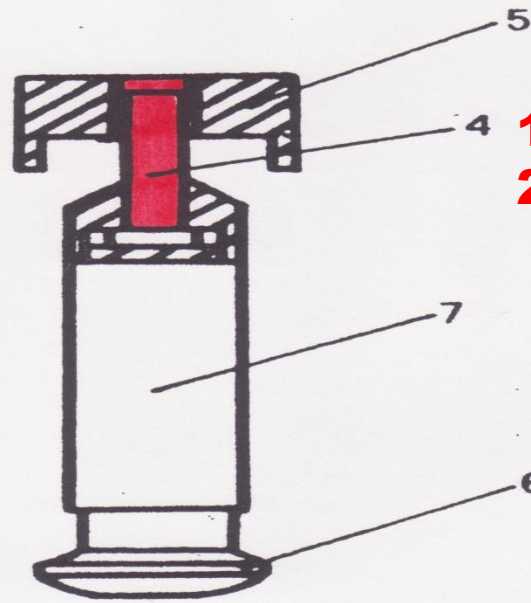
PUNZONI e MATRICI



$$\text{Lavoro} = F \times \Delta h$$

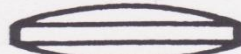


**PUNZONE SUPERIORE**



**1. 6. TESTA PUNZONE  
2. 7. CORPO**

**PUNZONE INFERIORE**

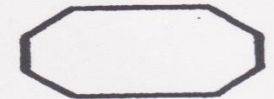
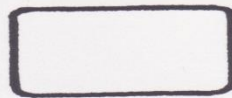
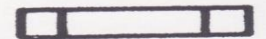
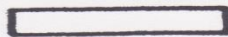


1

2

3

4



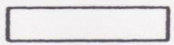
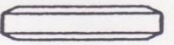
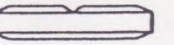

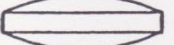
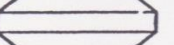
5

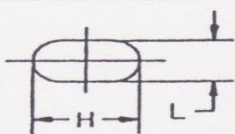
6

7

8



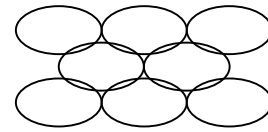
DIAM mm	AREA mm <sup>2</sup>	FORZA MASSIMA DI COMPRESSIONE IN KN. APPLICABILE AI PUNZONI					
							
3	7.07	5.50	4.20	3.20	4.20	3.20	2.00
4	12.57	10.00	7.50	5.60	7.50	5.60	3.70
5	19.64	15.00	11.70	8.80	11.75	8.80	5.90
6	28.27	22.50	17.00	12.50	17.00	12.50	8.50
7	38.48	30.00	23.00	17.50	23.00	17.50	11.50
8	50.27	40.00	30.00	22.50	30.00	22.50	15.00
9	63.62	50.00	38.00	28.50	38.00	28.50	19.00
10	78.54	60.00	47.00	35.00	47.00	35.00	23.50
11	95.03	75.00	57.00	42.50	57.00	42.50	28.50
12	113.09	90.00	68.00	50.00	68.00	50.00	34.00
13	132.73	100.00	79.00	60.00	79.00	60.00	40.00
14	153.94	120.00	92.50	69.00	92.50	69.00	46.00
15	176.71	140.00	105.00	79.50	105.00	79.50	53.00
16	201.06	160.00	120.00	90.50	120.00	90.50	60.00
17	226.98	180.00	135.00	102.00	135.00	102.00	68.00
18	254.47	200.00	152.00	114.00	152.00	114.00	76.00
19	283.53	225.00	170.00	127.00	170.00	127.00	85.00
20	314.16	250.00	188.00	140.00	188.00	140.00	94.00
21	346.36	275.00	208.00	156.00	208.00	156.00	104.00
22	380.13	300.00	228.00	171.00	228.00	171.00	114.00
23	415.47	330.00	249.00	187.00	249.00	187.00	124.00
24	452.39	360.00	271.00	203.00	271.00	203.00	135.00
25	490.87	390.00	294.00	220.00	294.00	220.00	147.00



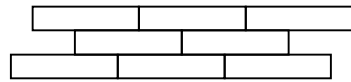
LA PRESSIONE MASSIMA SUI PUNZONI SAGOMATI E' DA CALCOLARE SULLA LARGHEZZA DELLA SAGOMA  
ESEMPIO: L = DIAM.



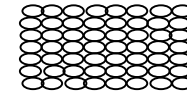
# Elasticità, plasticità e frammentazione di un letto di polvere



**applicazione** della  
forza di compressione



deformazione

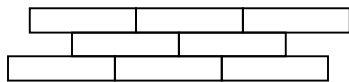


**frammentazione**

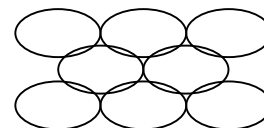
**rimozione**

forza compressione

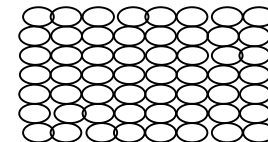
def. **plastica**:  
le particelle rimangono  
deformate e coese



def. **elastica**:  
le particelle  
tornano alla  
forma originaria  
di solito si perde  
la coesione

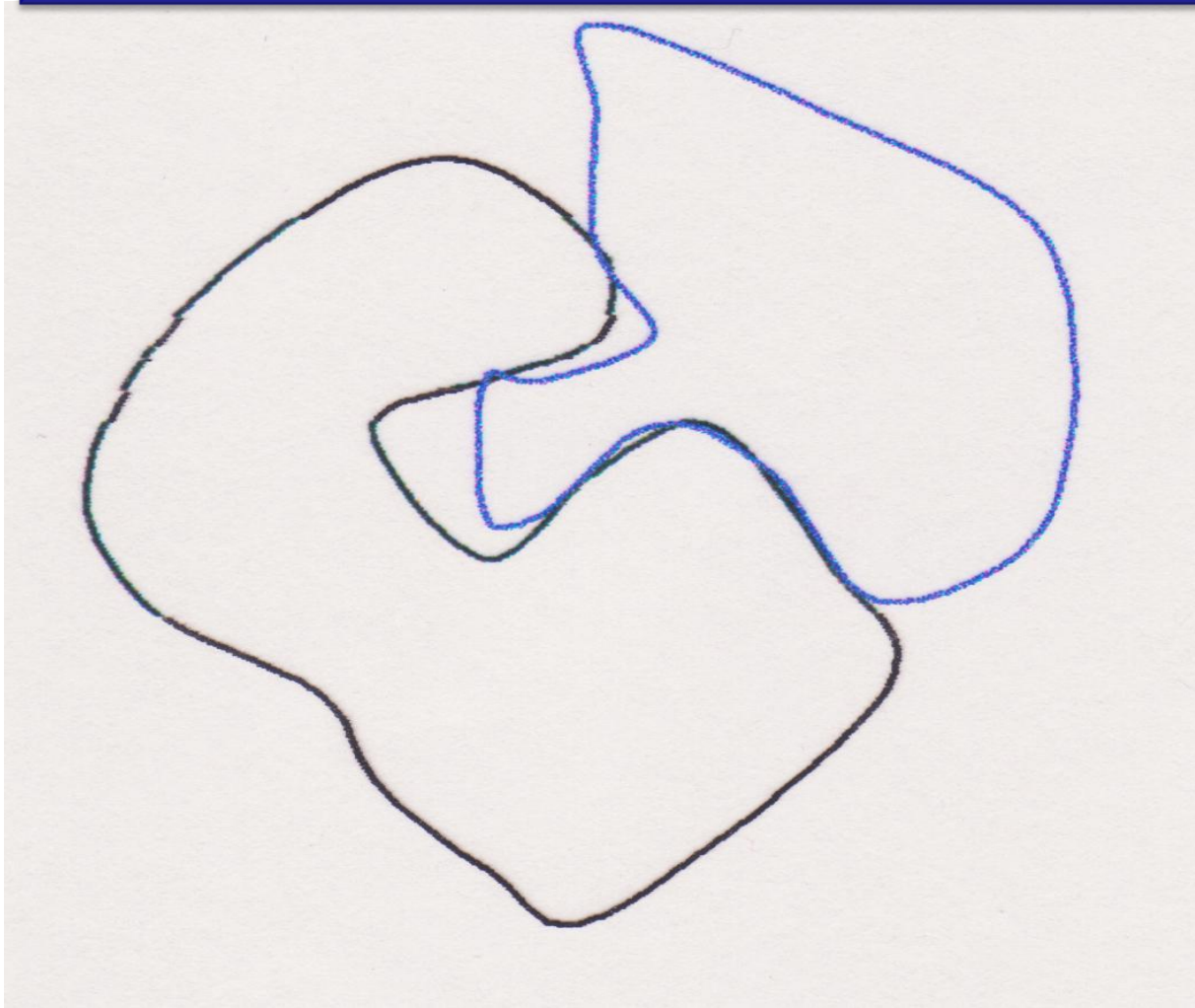


le particelle  
rimangono coese

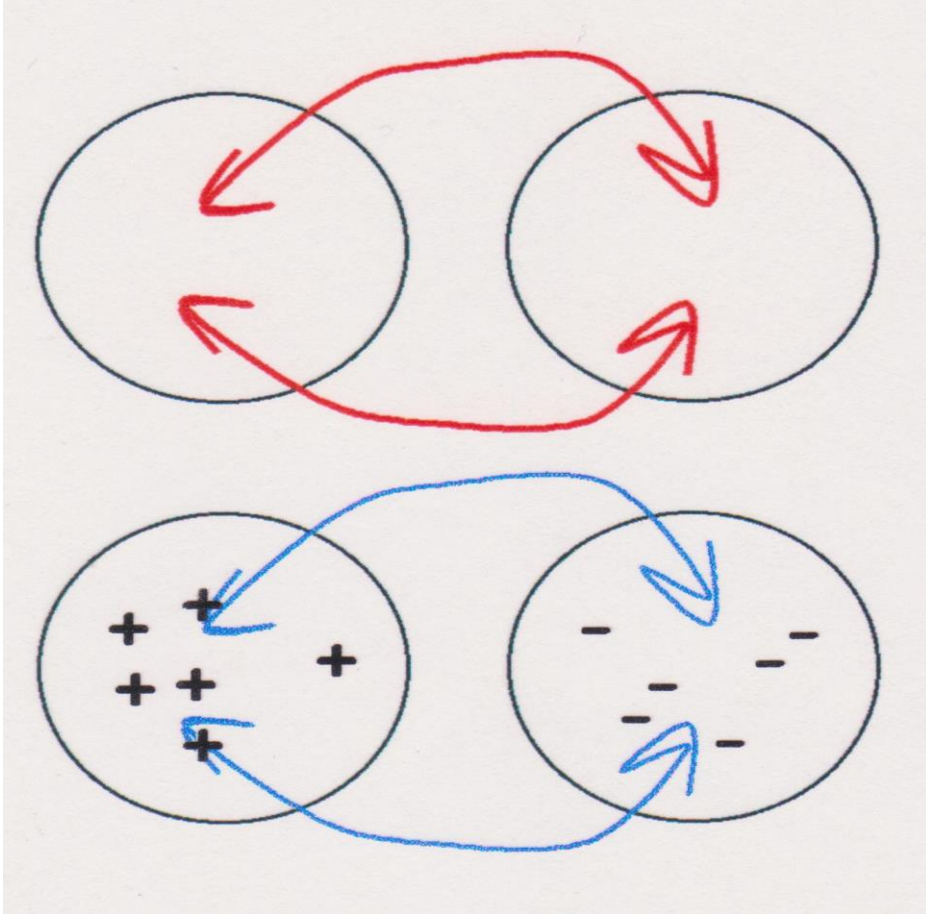


# TEORIA DELLA FORMAZIONE DI LEGAMI DURANTE LA COMPRESSIONE

## 1) TEORIA MECCANICA



## 2) TEORIA INTER-MOLECOLARE



**a) FORZE DI VAN DER WAALS**

**b) FORZE ELETTROSTATICHE**

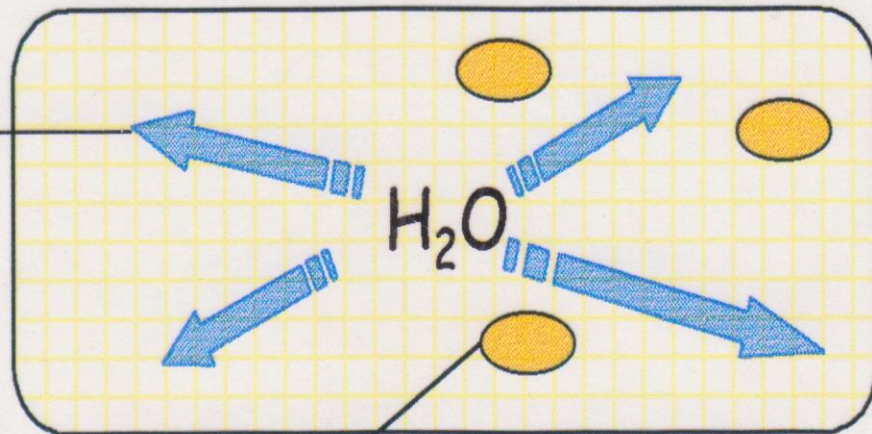
**c) LEGAMI IDROGENO TRA GRUPPI FUNZIONALI DI P.A., ECCIPIENTE E ACQUA**

# 3) TEORIA DEL FILM LIQUIDO

Teoria del film liquido:

pressione punzone

solubilizzazione  
e cristallizzazione



microfusione e solidificazione



# **ECCIPIENTI PER COMPRESSE**

**1. DILUENTI**

**2. LEGANTI ( soluzioni di )**

**3. LEGANTI A SECCO**

**4. DISGREGANTI**

**5. GLIDANTI (o agenti di scorrimento)**

**6. LUBRIFICANTI**

**7. ANTI-ADERENTI**

**8. ALTRI**

- **Stabilizzanti**
- **Coloranti**
- **Dolcificanti /edulcoranti**
- **Aromatizzanti**
- **Assorbenti**
- **Tensioattivi**

# 1.DILUENTI

**Scopo:** quello di dare un corpo alla compressa (peso minimo 50 mg e diametro 3 mm).

## Caratteristiche desiderate:

❑ **INERZIA CHIMICA**

❑ **NON IGROSCOPICI**

❑ **BIOCOMPATIBILI**

❑ **BUONE PROPRIETÀ BIOFARMACEUTICHE**  
(es. idrofilia e solubilità)

❑ **BUONE PROPRIETÀ TECNOLOGICHE**

(Quelli preferiti subiscono deformazione plastica, cioè non reversibile come invece nel caso della deformazione elastica, o per frammentazione, che fa aumentare la superficie di legame )

❑ **GUSTO ACCETTABILE**

❑ **COSTO ACCETTABILE**

# COMPOSTI ORGANICI

## Lattosio

- Più comunemente usato
  - Solubile in acqua
  - **Discreta compatibilità**
    - Gusto gradevole
    - Non ecc. igroscopico
  - Intolleranza al lattosio

Esiste in forma: **amorfa e cristallina**

La forma **cristallina** è ottenuta per precipitazione e a seconda delle condizioni si ottiene:

**alfa-lattosio monoidrato**  
**beta- lattosio anidro (migliore comprimibilità)**

La forma **amorfa** può essere ottenuta per **spray-drying** di una soluzione di lattosio.

È più facilmente dissolvibile in acqua, e' **più compatibile**, ma e' anche più igroscopica e fisicamente instabile per cui tende a trasformarsi nella forma cristallina spontaneamente in certe condizioni di temperatura e umidità.

# **ALTRI ZUCCHERI e POLIOLI**

**Glucosio**

**Saccarosio**

**Mannitolo**

**Sorbitolo**

Spesso usati nelle compresse masticabili o nelle losanghe ( pastiglie da sciogliere in bocca ) per il gusto gradevole.

**AMIDI:**

**naturale**

**amido modificato (parz. idrolizzato)**



# CELLULOSA E DERIVATI

- **Biocompatibili / chimicamente inerti.**
- **buona compattabilità ( def plastica )**
- **buone proprietà di disgregazione**
- **buona compatibilità con molti farmaci**
  - **piuttosto igroscopici**

## **cellulosa microcristallina**

**( in parte cristallina , in parte amorfa )** Dal grado di cristallinità dipendono le caratteristiche di compattabilità e igroscopicità. Si ottiene per idrolisi della cellulosa seguita da **spray-drying** il che porta alla formazione di aggregati di fibre più piccole di cellulosa.

**Esistono numerosi tipi a seconda dello stato di aggregazione e quindi della granulometria.**

# COMPOSTI INORGANICI

## **CALCIO FOSFATO BIBASICO DIIDRATO**

( insolubile , ma idrofilo, non igroscopico, esiste in varie forme, compattabilità discreta per **frammentazione** )

## **CALCIO FOSFATO TRIBASICO**

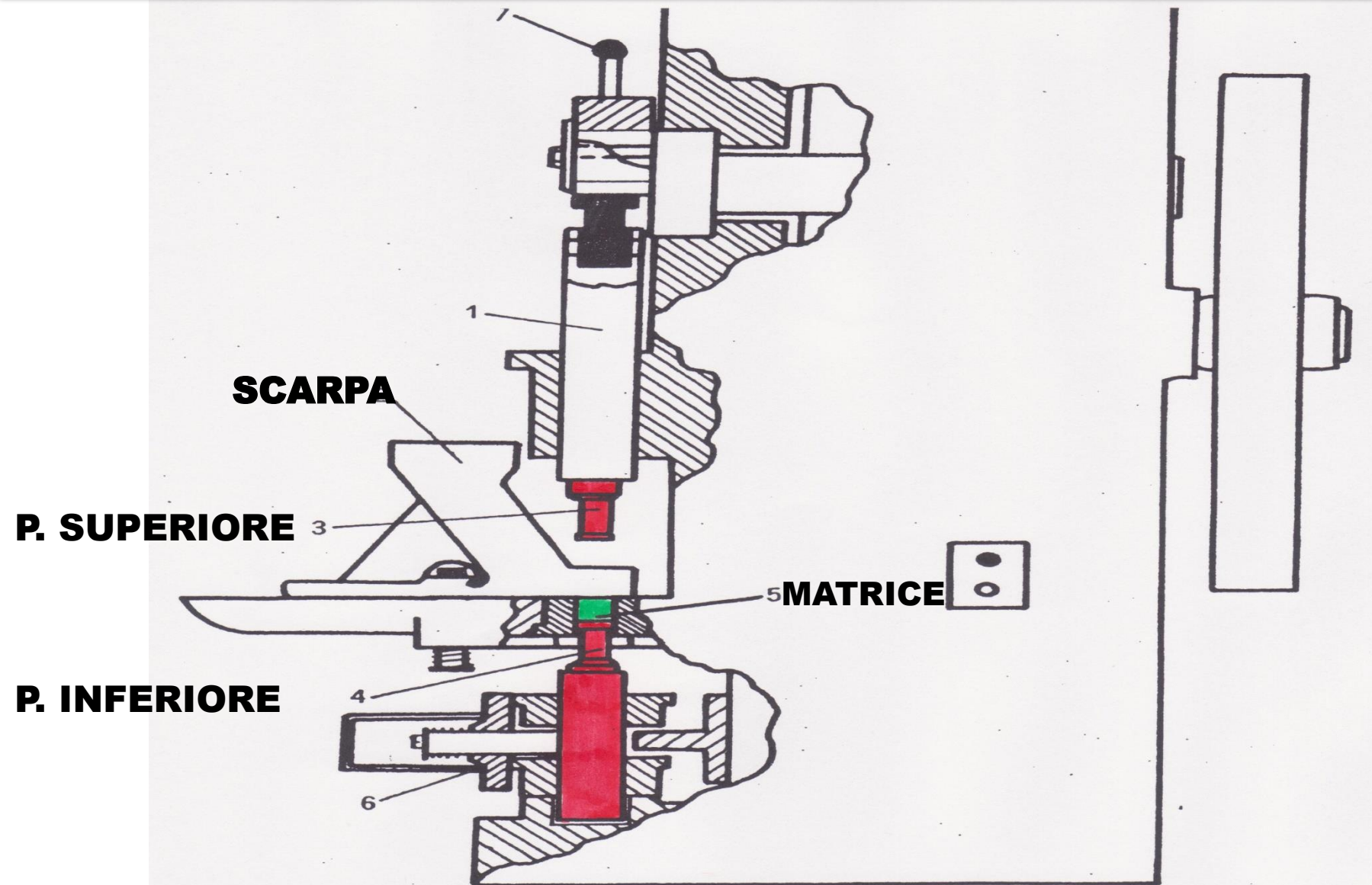
( leggermente alcalino )

## **CALCIO CARBONATO (FRIABILE)**

# COMPIMITRICI

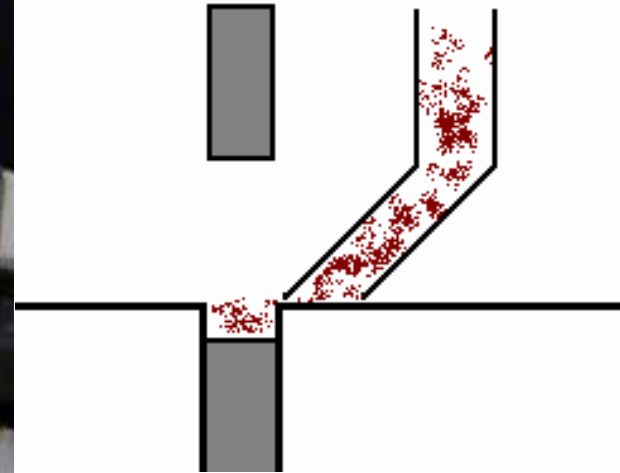
- 1) COMPIMITRICE ALTERNATIVA**
- 2) COMPIMITRICE ROTATIVA**
- 3) COMPIMITRICE STRUMENTATA**
- 4) COMPIMITRICE CONFETTATRICE**

# 1) COMPRIMITRICE ALTERNATIVA

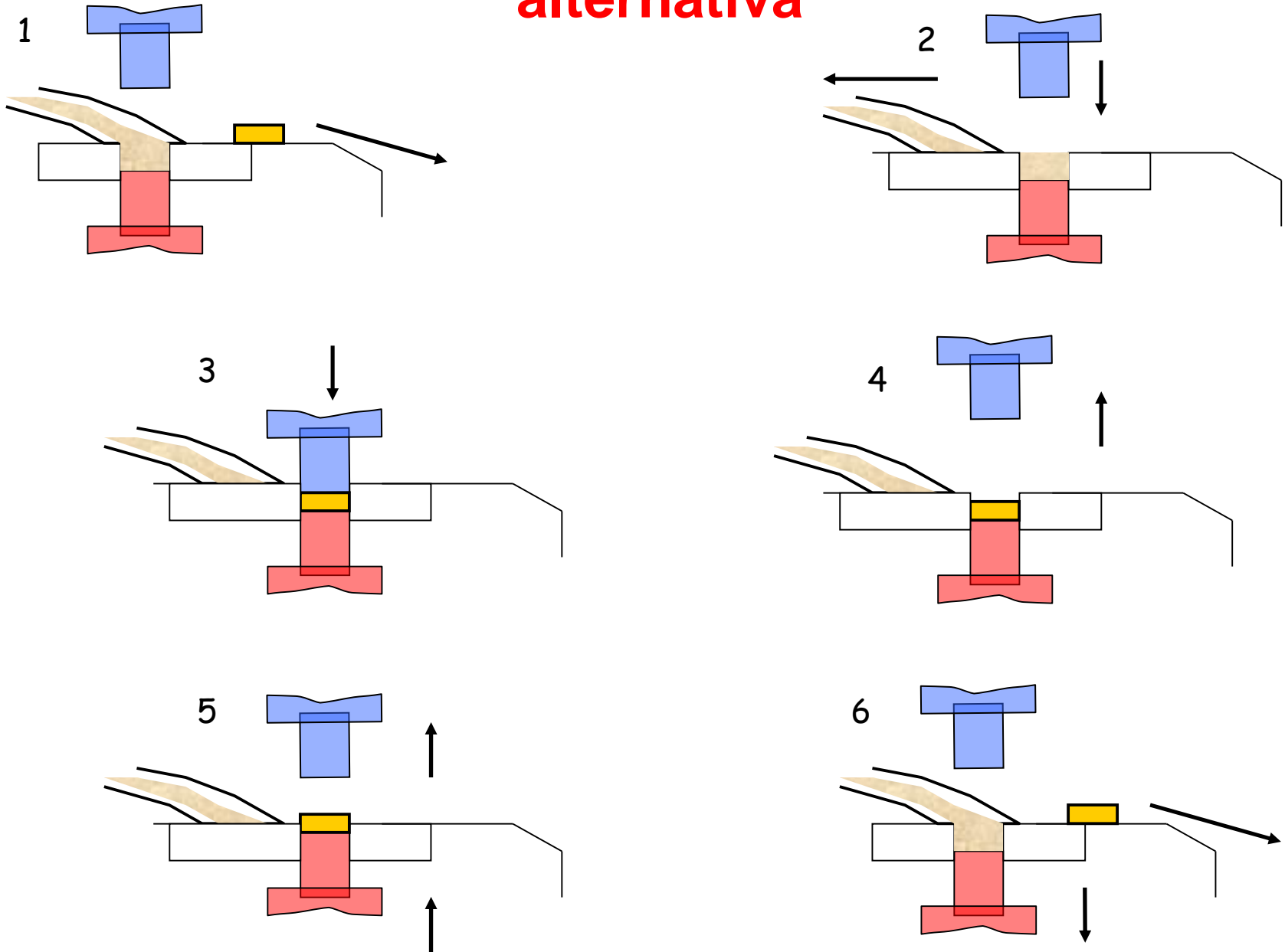




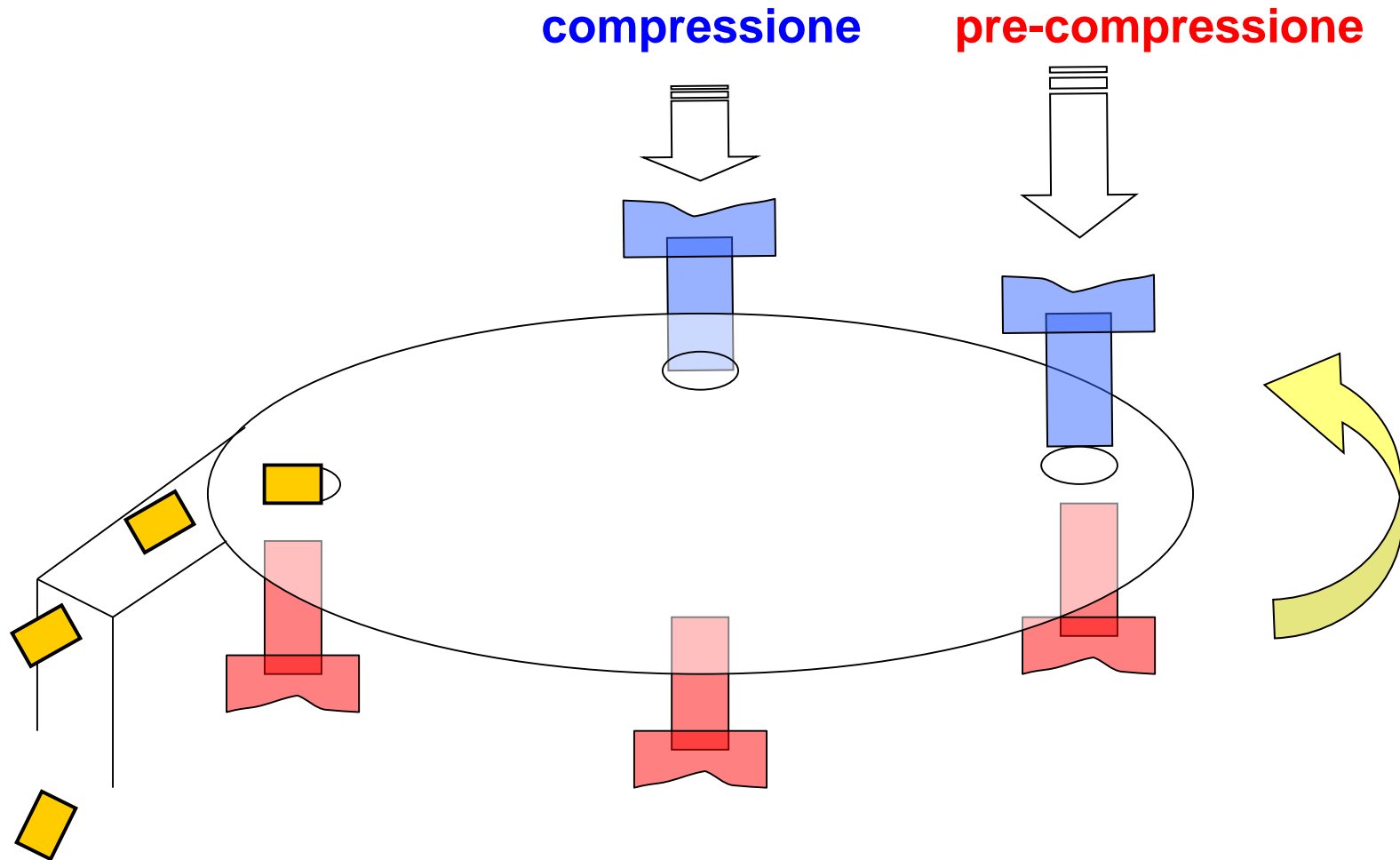
# 1) COMPRIMITRICE ALTERNATIVA



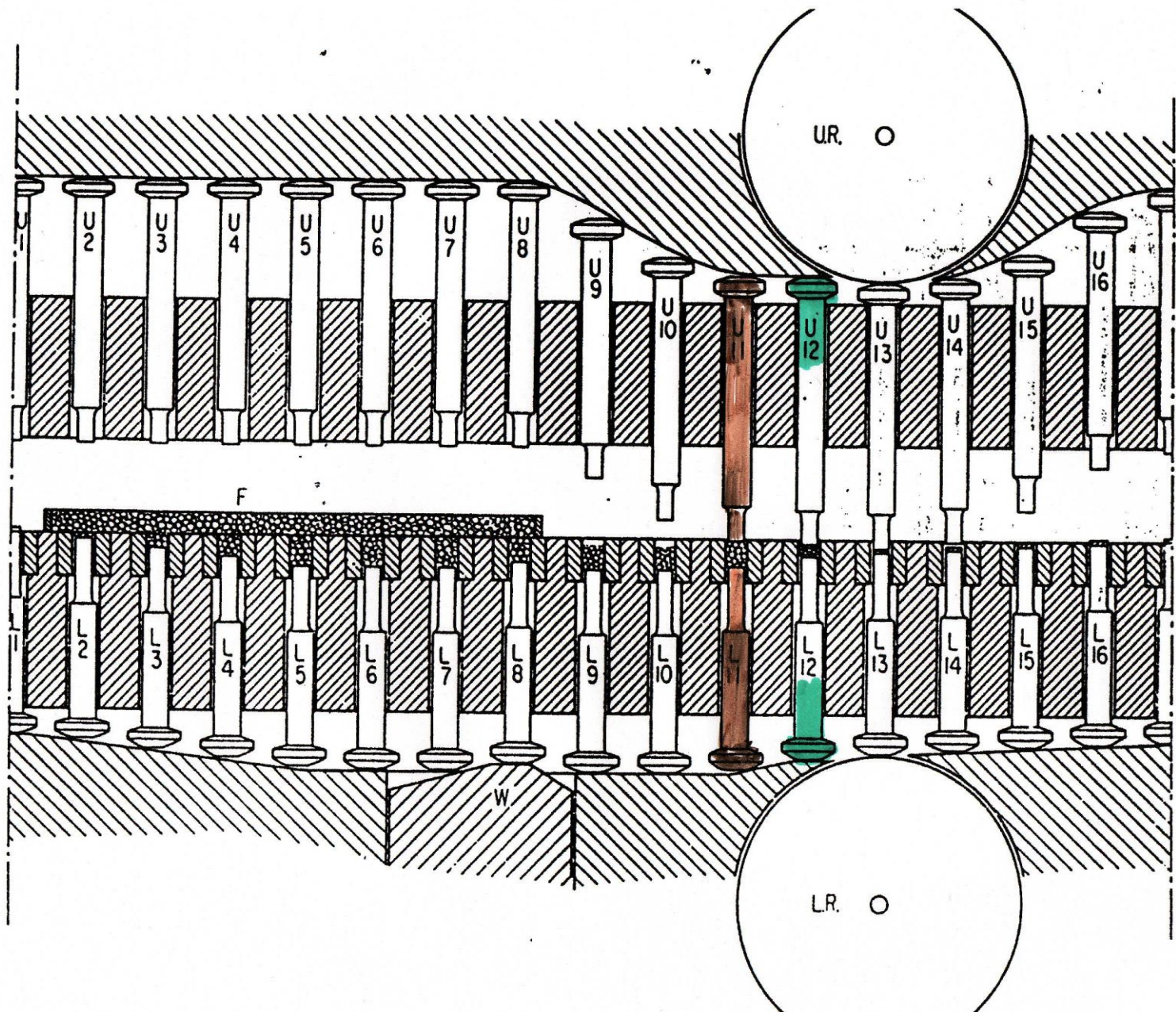
# Ciclo di compressione di una comprimitrice alternativa



# 2) COMPRIMITRICE ROTATIVA

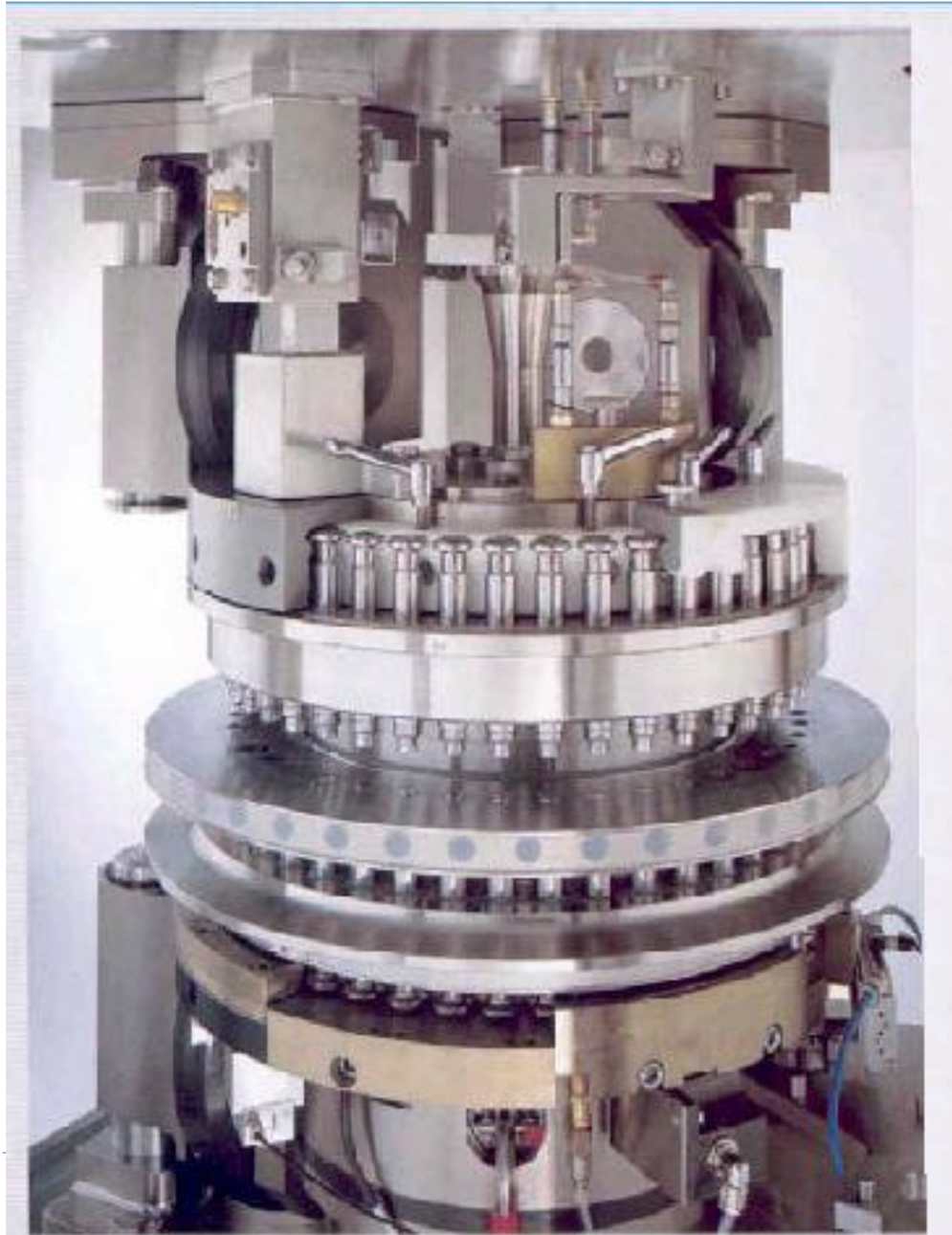


# COMPRESSITRICE ROTATIVA



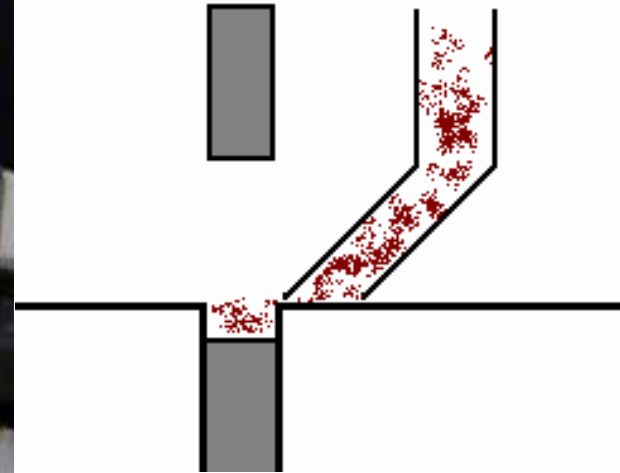


# COMPRIMITRICE ROTATIVA

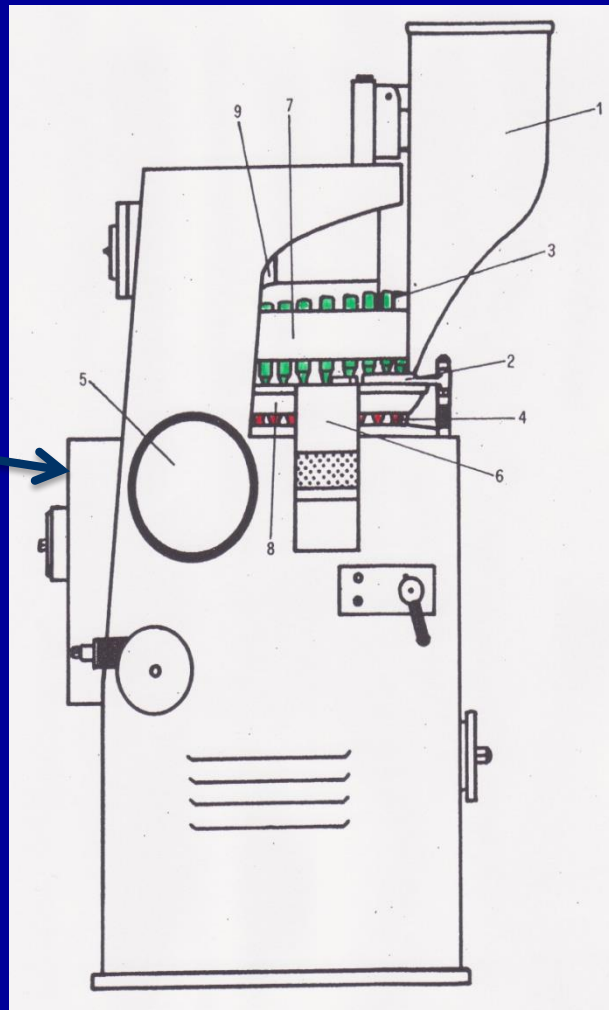
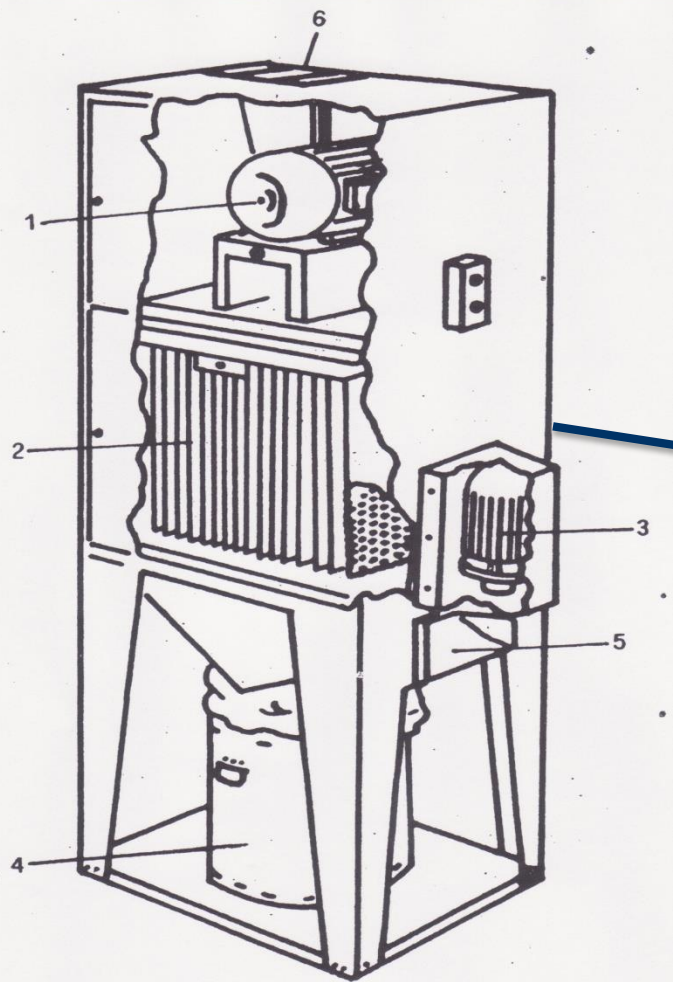




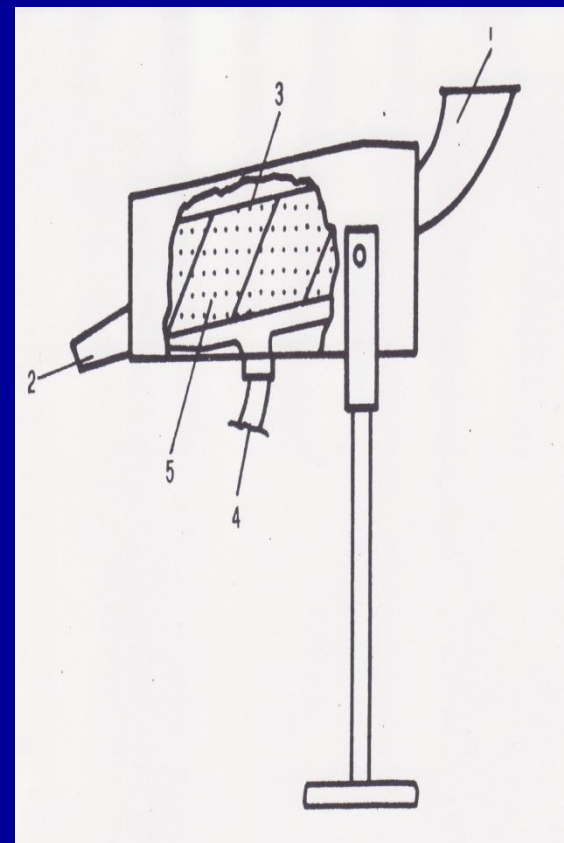
# 1) COMPRIMITRICE ALTERNATIVA



# ASPIRATORE E RACCOGLITORE DELLA POLVERE



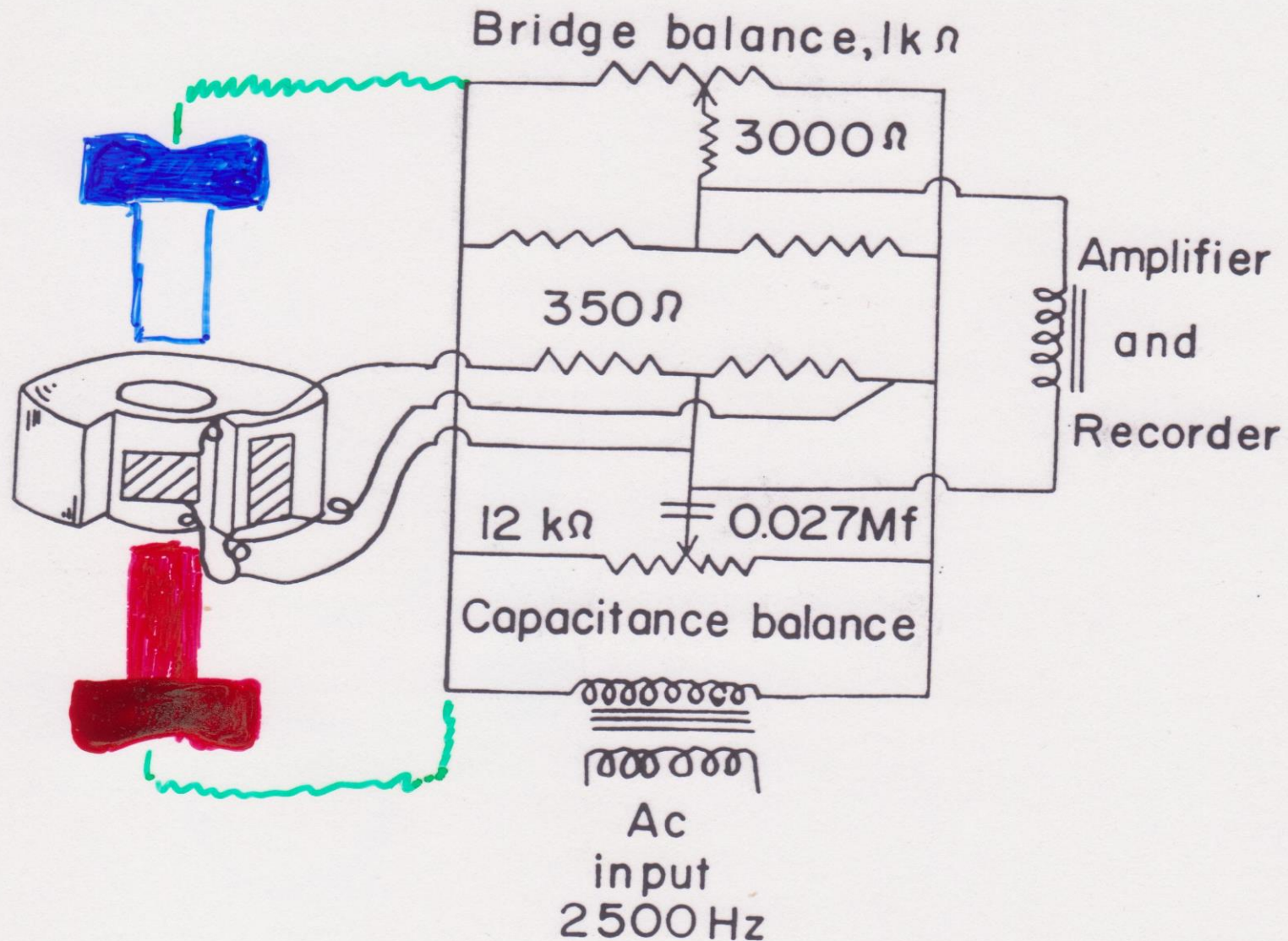
# DEPOLVERIZZATORE



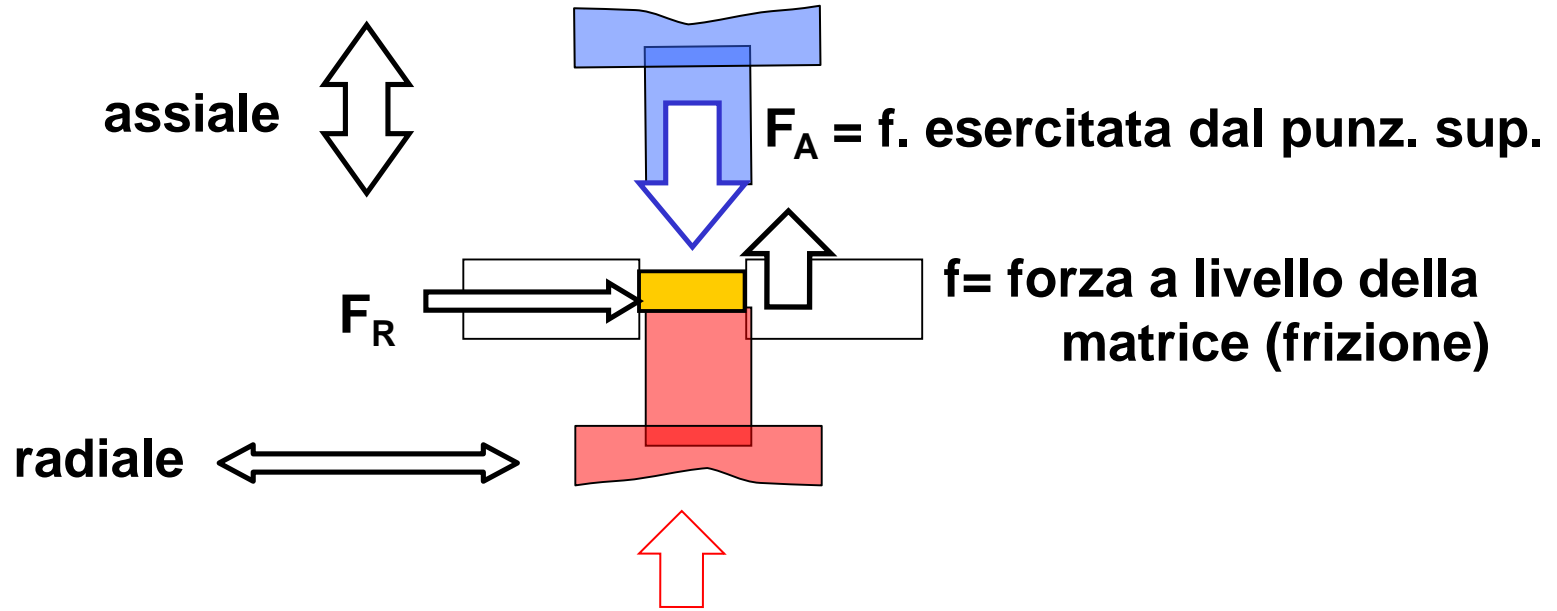
# **VANTAGGI DELLE COMPRIMITRICI ROTATIVE RISPETTO ALLE ALTERNATIVE**

- ELEVATA PRODUZIONE ORARIA (ELEVATO NUMERO DI PUNZONI SUL TAMBURO) 1000-3000 cpr/h; 80.000 - 450.000**
- RIEMPIMENTO OMOGENEO DELLA MATRICE (DOSAGGIO PIU UNIFORME)**
- COMPRESSIONE PIU REGOLARE (POSSIBILITÀ DI COMPRESSIONE DI POLVERI POCO ADESIVE)**
- DUREZZA OMOGENEA IN TUTTI I PUNTI DELLA COMPRESSA (GRADUALE SCHIACCIAMENTO DELLE MISCELE DI POLVERI O DEL GRANULATO)**
- LA FASE DI PRECOMPRESSIONE FAVORISCE LA FUORIUSCITA DI ARIA E QUINDI SI OSSERVA MINOR TENDENZA ALLO SCOPERCHIAMENTO DELLE COMPRESSE**
- MINOR USURA DEI PUNZONI (PRESSIONE GRADUALE)**

# 3) COMPRESSITRICE STRUMENTATA



# Distribuzione delle forze nella matrice

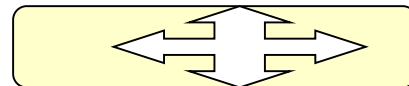
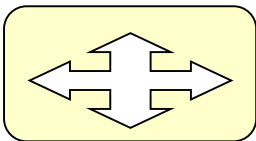


$$F_A = F_B + f \quad f = \mu F_R \quad \mu = \text{coeff. d'attrito}$$

$R = F_B / F_A =$  coefficiente dell'efficienza del lubrificante

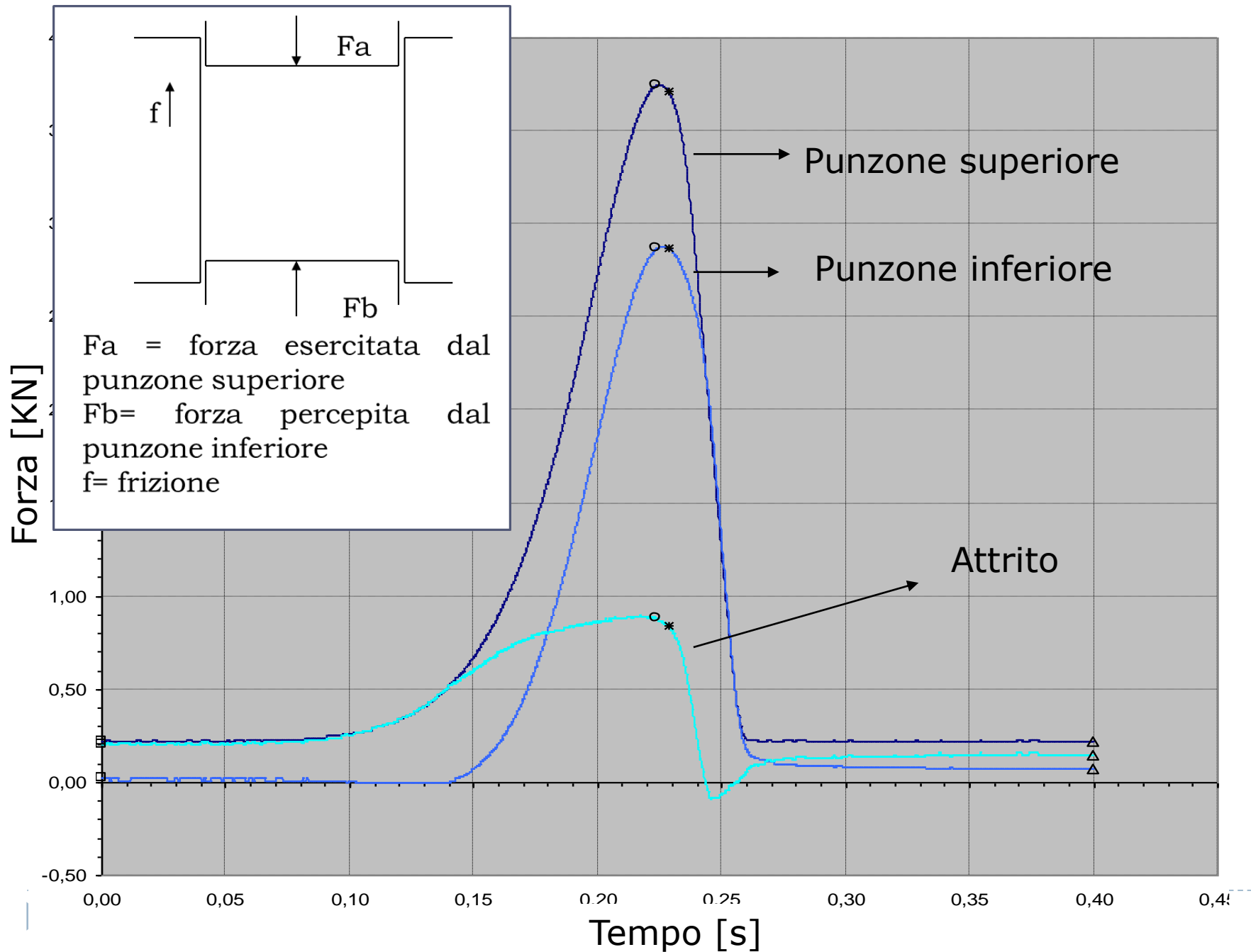
Se  $F_A = F_B \Rightarrow R = 1$

0,98 – 1  
< 0,8 sistema non lubrificato

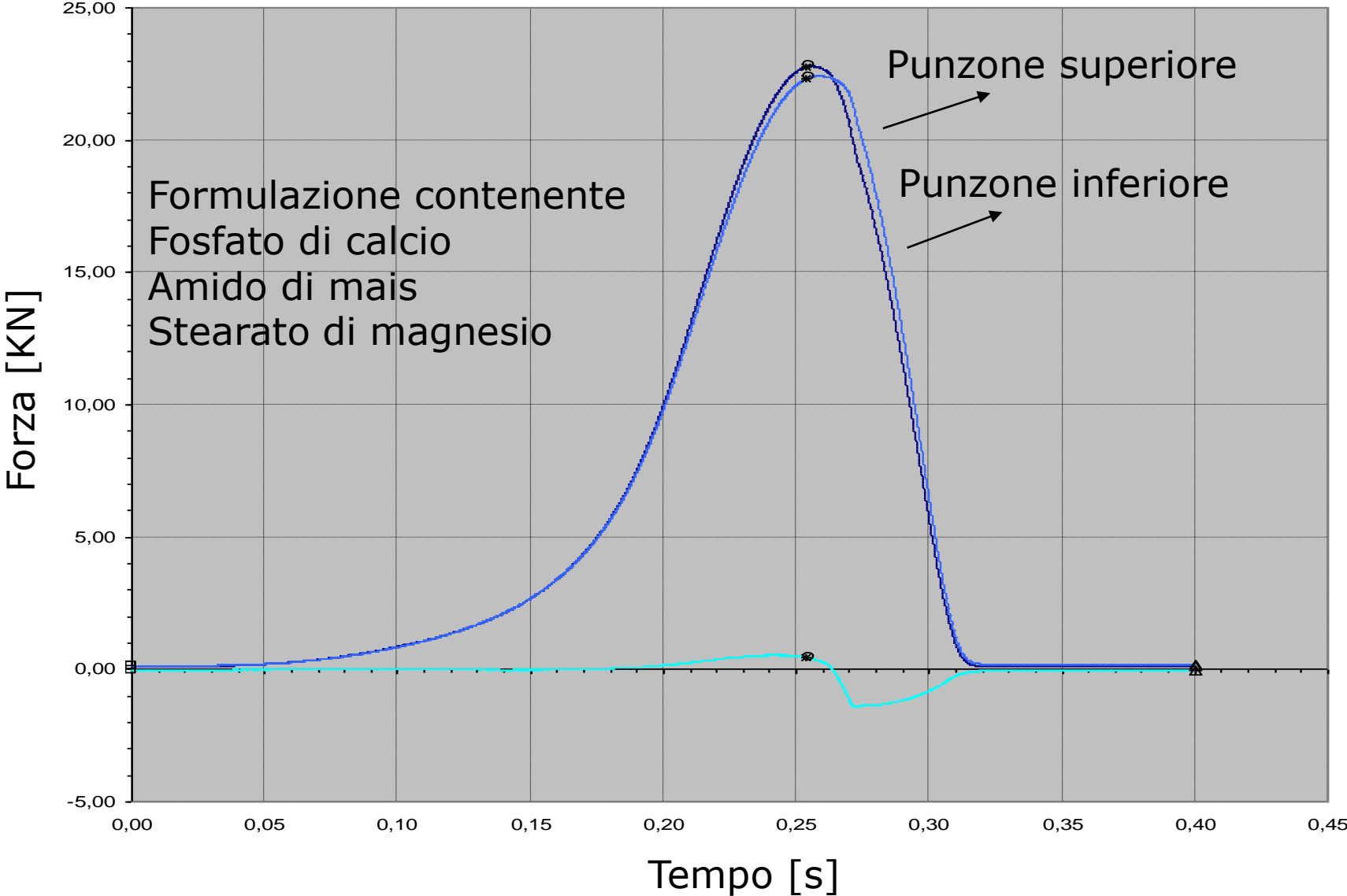


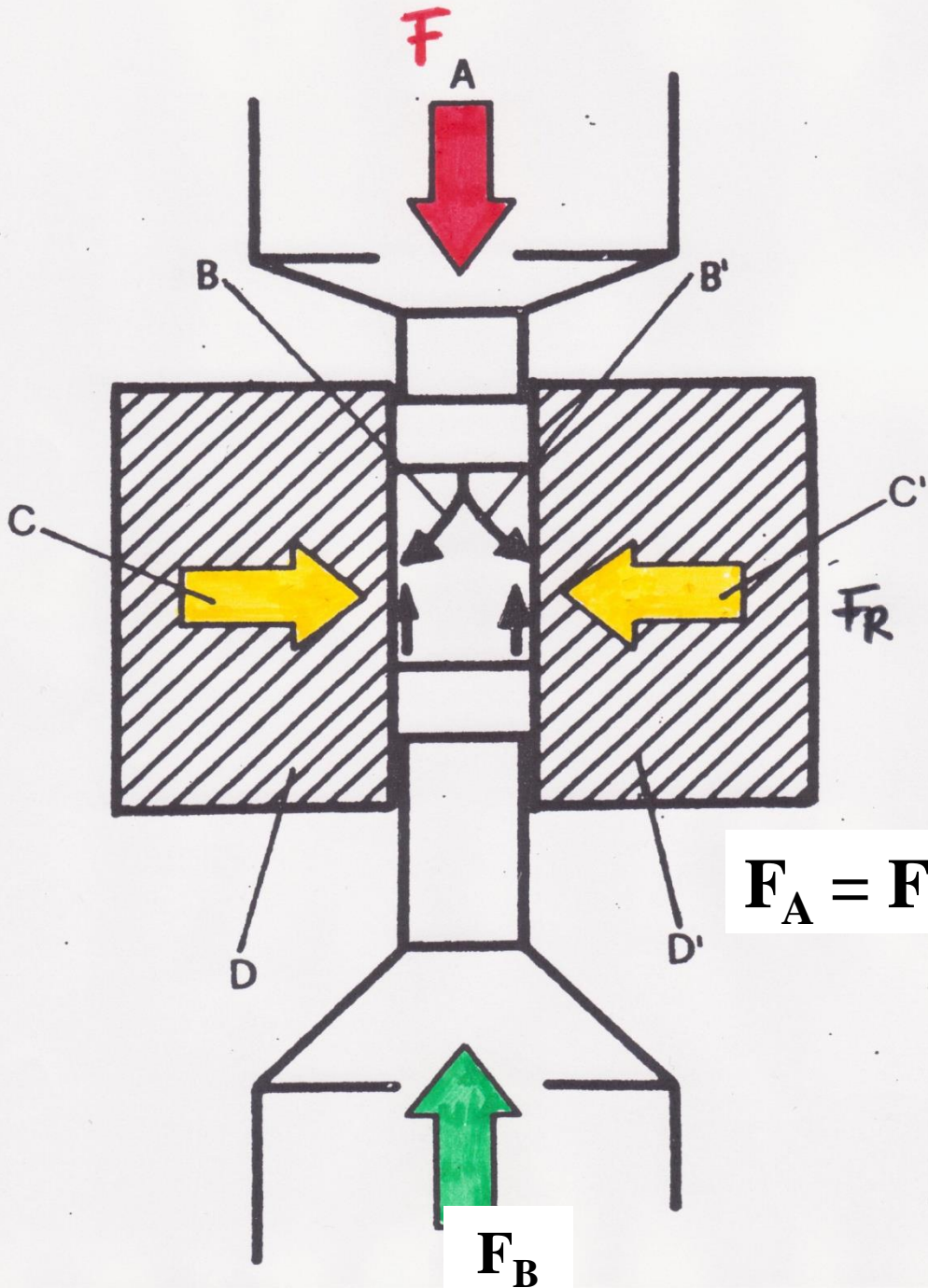


# Grafico Forza vs Tempo



# Grafico Forza vs Tempo





$$F_A = F_B + uF_R$$

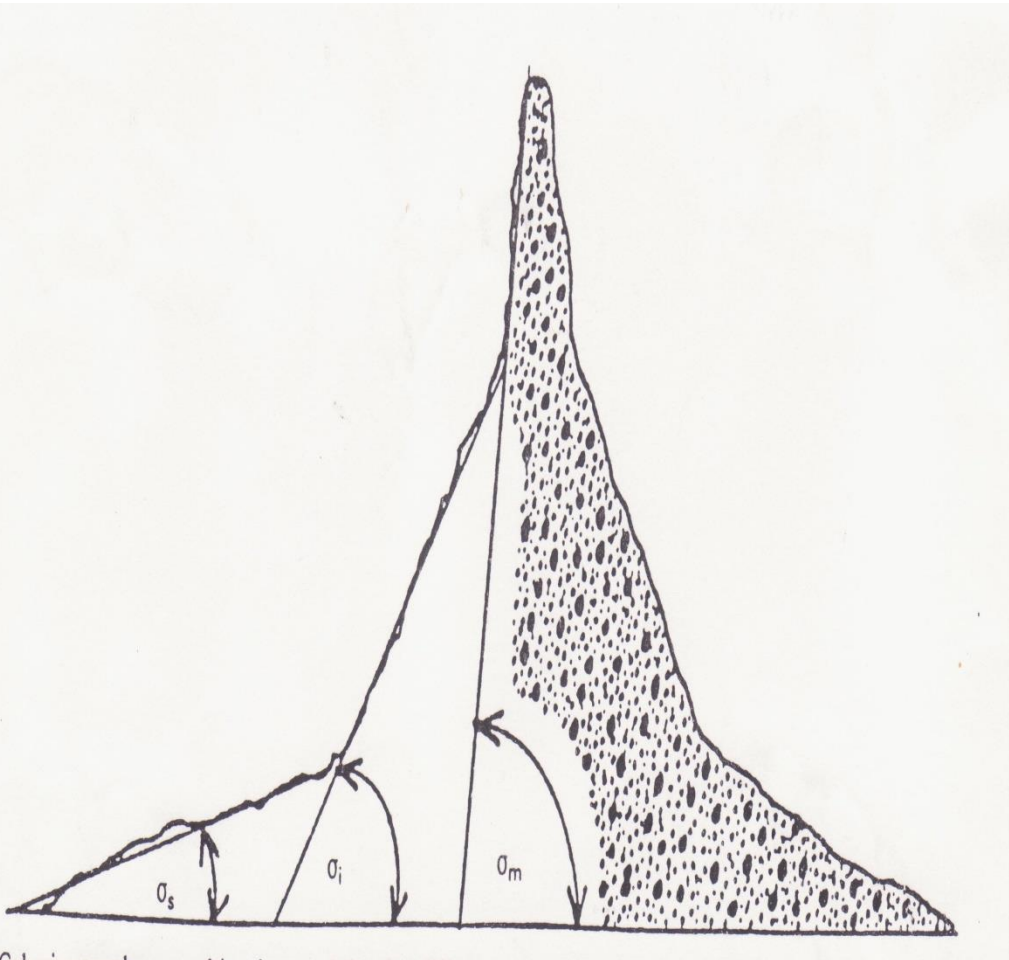
# COEFFICIENTE DI FRIZIONE ( $\tan \alpha$ )

**FORZE COESIVE**



$$\tan 65^\circ = 2.14$$

$$\tan 35^\circ = 0.7$$



**CAMBIANDO**



**FORMA**

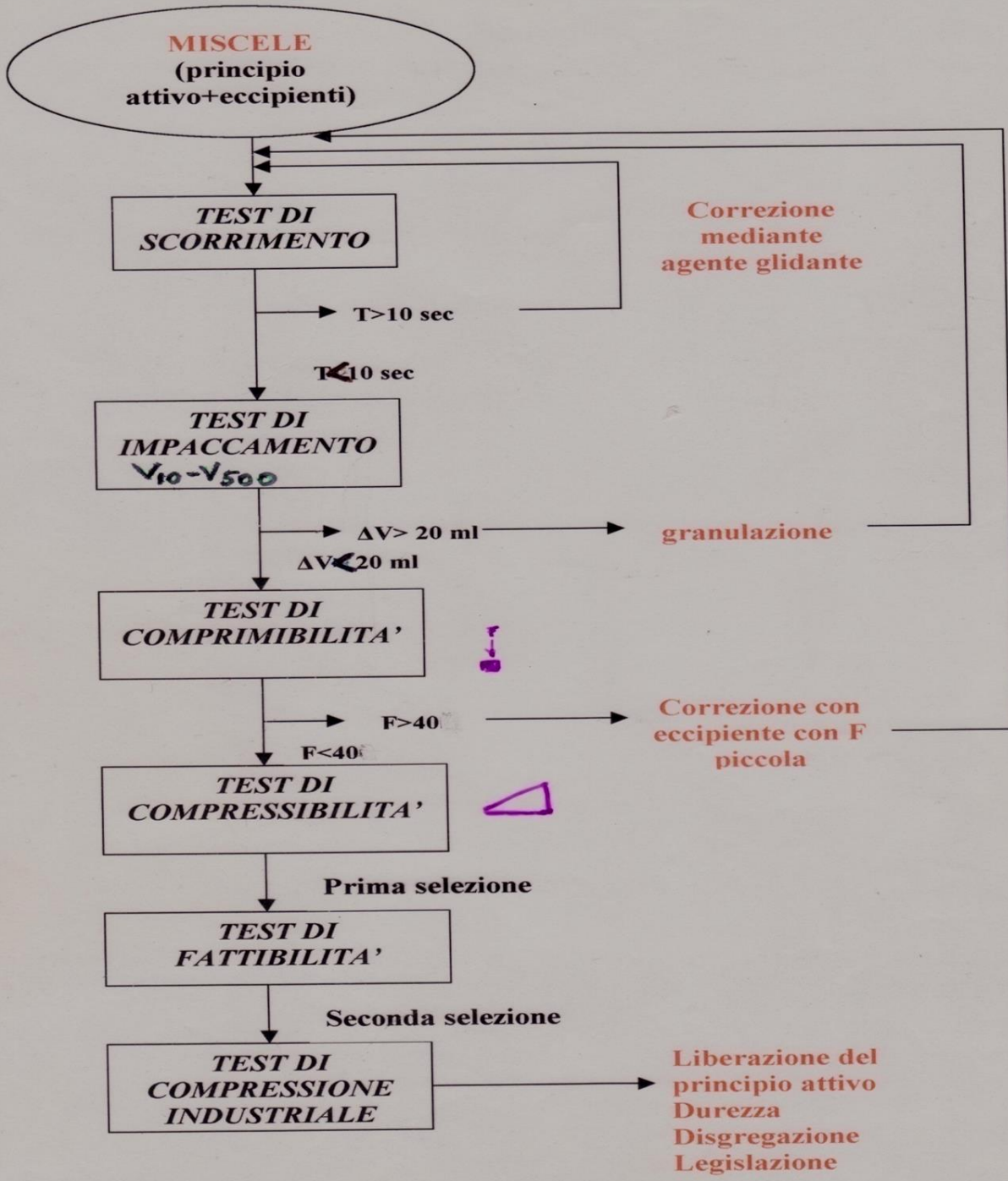




**ECHI 17**



07/02/2011



**MISCELE**  
(principio attivo+eccipienti)

**TEST DI SCORRIMENTO**

$T > 10 \text{ sec}$

$T \leq 10 \text{ sec}$

**TEST DI IMPACCAMENTO**  
 $V_{10} - V_{500}$

$\Delta V > 20 \text{ ml}$

$\Delta V \leq 20 \text{ ml}$

**TEST DI COMPRIMIBILITA'**

$F > 40$

$F \leq 40$

**TEST DI COMPRESSIBILITA'**

Prima selezione

**TEST DI FATTIBILITA'**

Seconda selezione

**TEST DI COMPRESSIONE INDUSTRIALE**

Correzione mediante agente glidante

granulazione

Correzione con eccipiente con F piccola

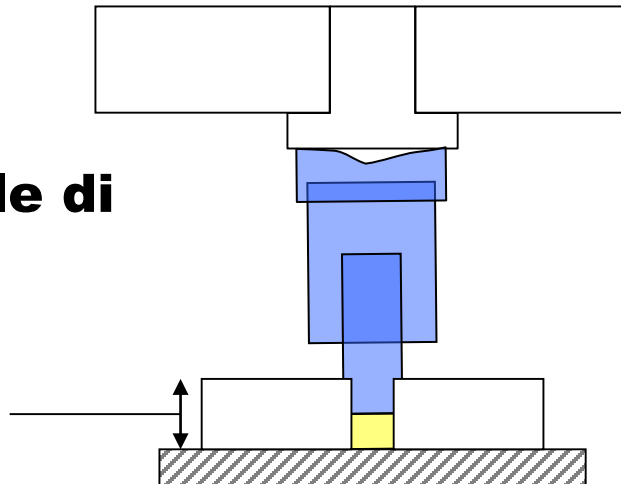
Liberazione del principio attivo  
Durezza  
Disgregazione  
Legislazione

# Test di comprimibilità

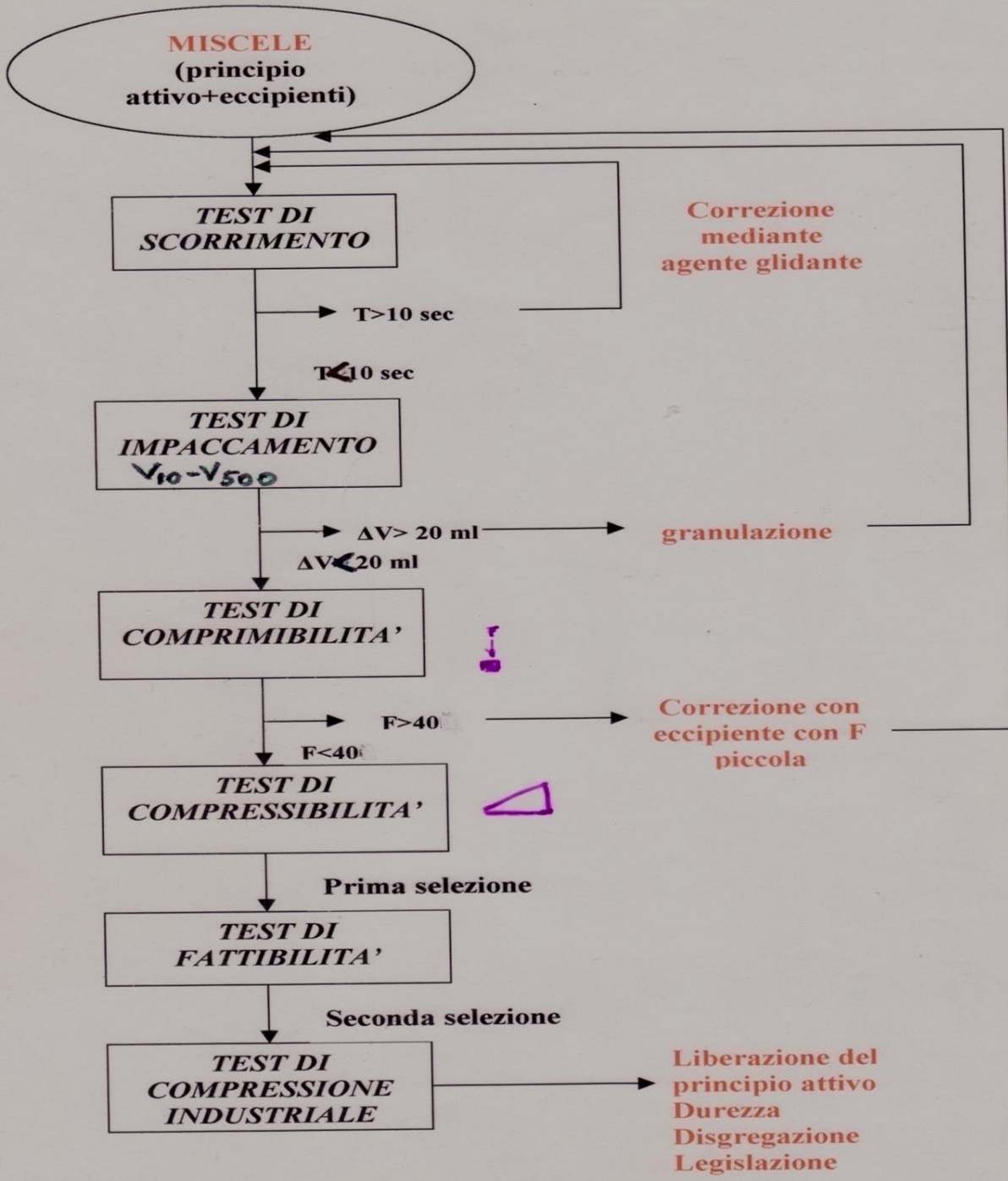
$$\Delta h = F$$

**valore ottimale di  
F: < del 40%**

**h fissa = 1 cm**



<b>Avicel: F:</b>	<b>14%</b>
<b>NaCl</b>	<b>14%</b>
<b>Calcio fosfato</b>	<b>19%</b>
<b>Amido di mais</b>	<b>25%</b>
<b>Maltodestrine</b>	<b>22%</b>
<b>Lattosio</b>	<b>25%</b>
<b>Aspirina (cristalli)</b>	<b>28%</b>
<b>Aspirina (polvere)</b>	<b>52%</b>
<b>Meprobamato</b>	<b>41%</b>
<b>Secobarbitale</b>	<b>30%</b>
<b>Butobarbitale</b>	<b>32%</b>



**MISCELE**  
(principio attivo+eccipienti)

**TEST DI SCORRIMENTO**

$T > 10 \text{ sec}$

**Correzione mediante agente glidante**

$T \leq 10 \text{ sec}$

**TEST DI IMPACCAMENTO**  
*V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>*

$\Delta V > 20 \text{ ml}$

**granulazione**

$\Delta V \leq 20 \text{ ml}$

**TEST DI COMPRIMIBILITA'**

$F > 40$

**Correzione con eccipiente con F piccola**

$F \leq 40$

**TEST DI COMPRESSIBILITA'**

**Prima selezione**

**TEST DI FATTIBILITA'**

**Seconda selezione**

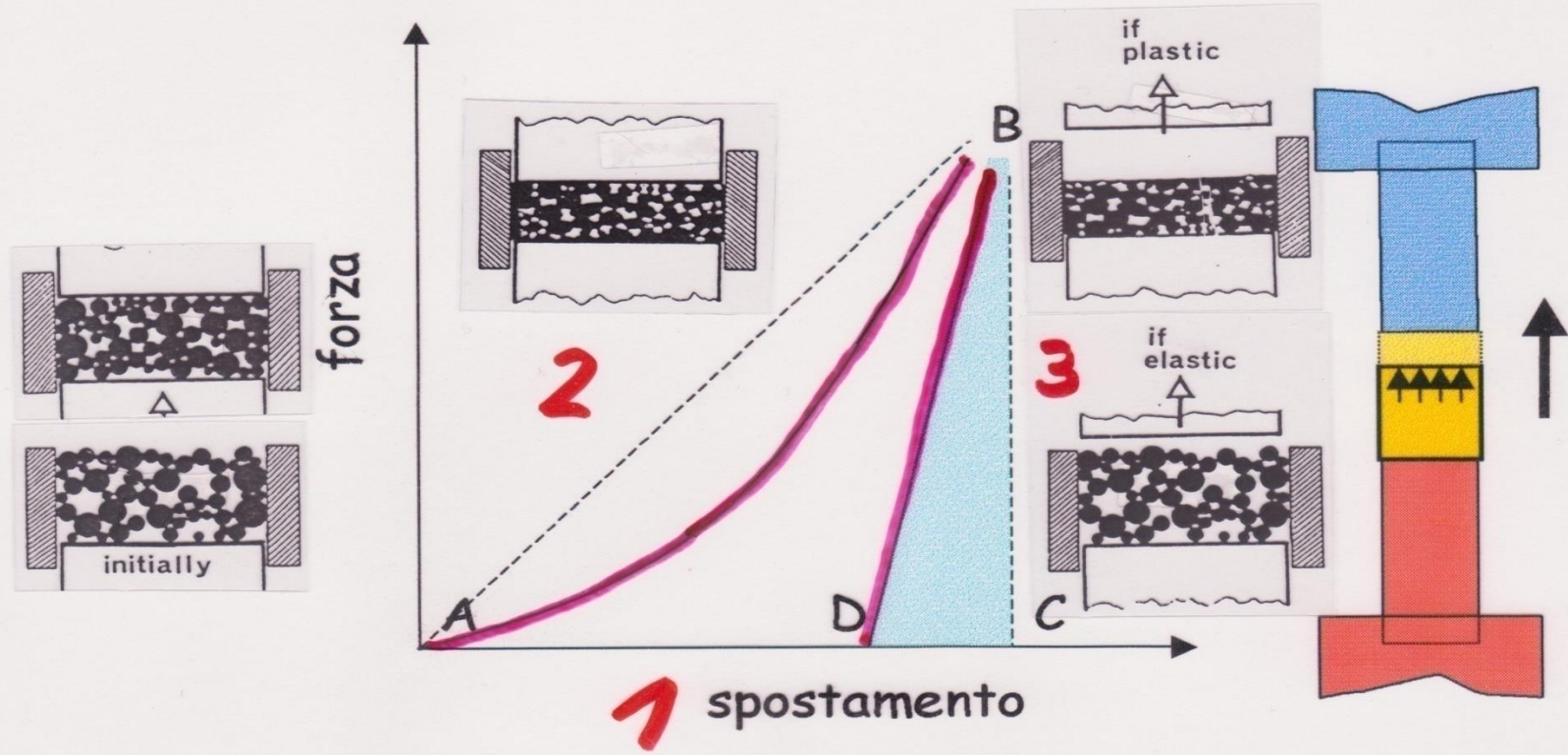
**TEST DI COMPRESSIONE INDUSTRIALE**

**Liberazione del principio attivo**  
Durezza  
Disgregazione  
Legislazione



# TEST DI COMPRESSIBILITÀ

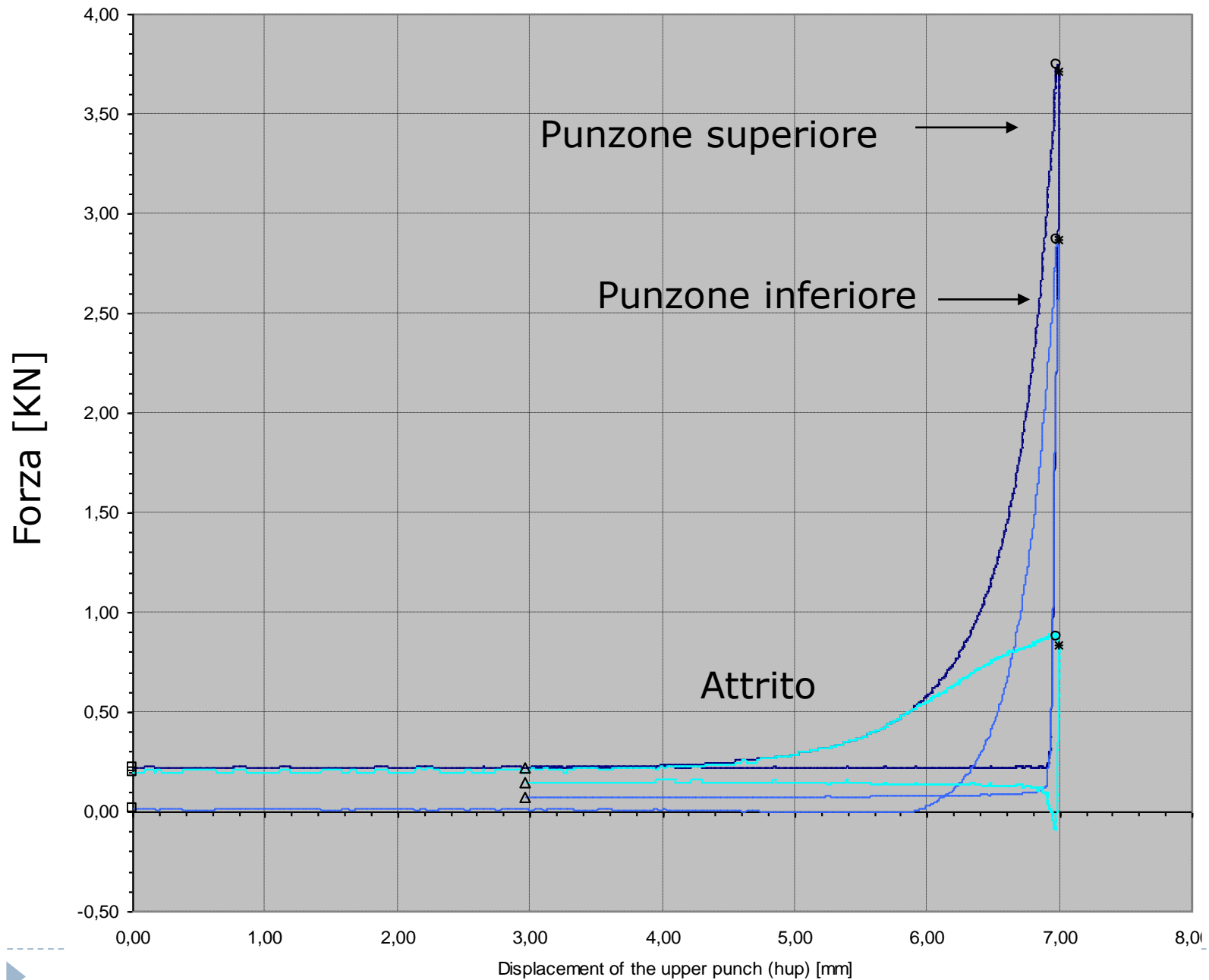
Curva forza/spostamento relativa al punzone superiore durante la compressione



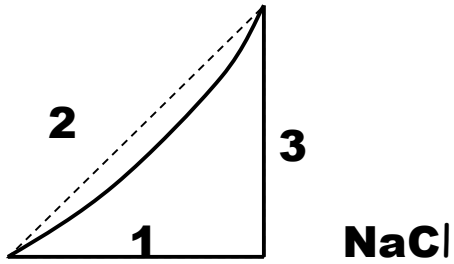
ABC = lavoro utilizzato per la compressione  
DBC = lavoro restituito al punzone superiore (espansione)  
ABD = lavoro di compressione



# Grafico Forza vs Posizione del punzone superiore



# Test di compressibilità



Amido di mais



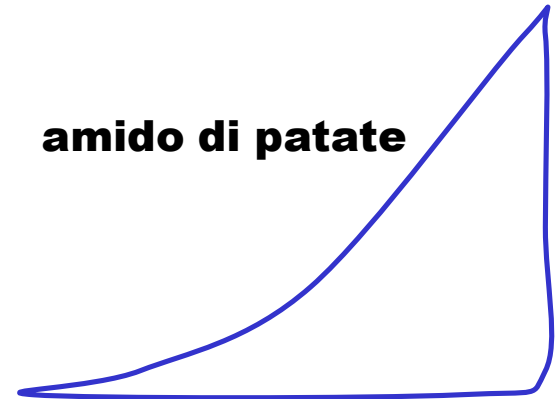
maltodestrine



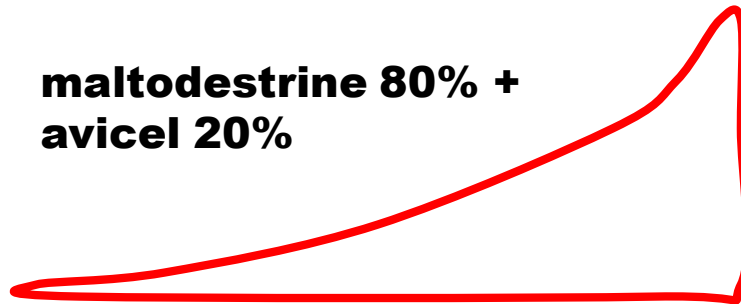
avicel

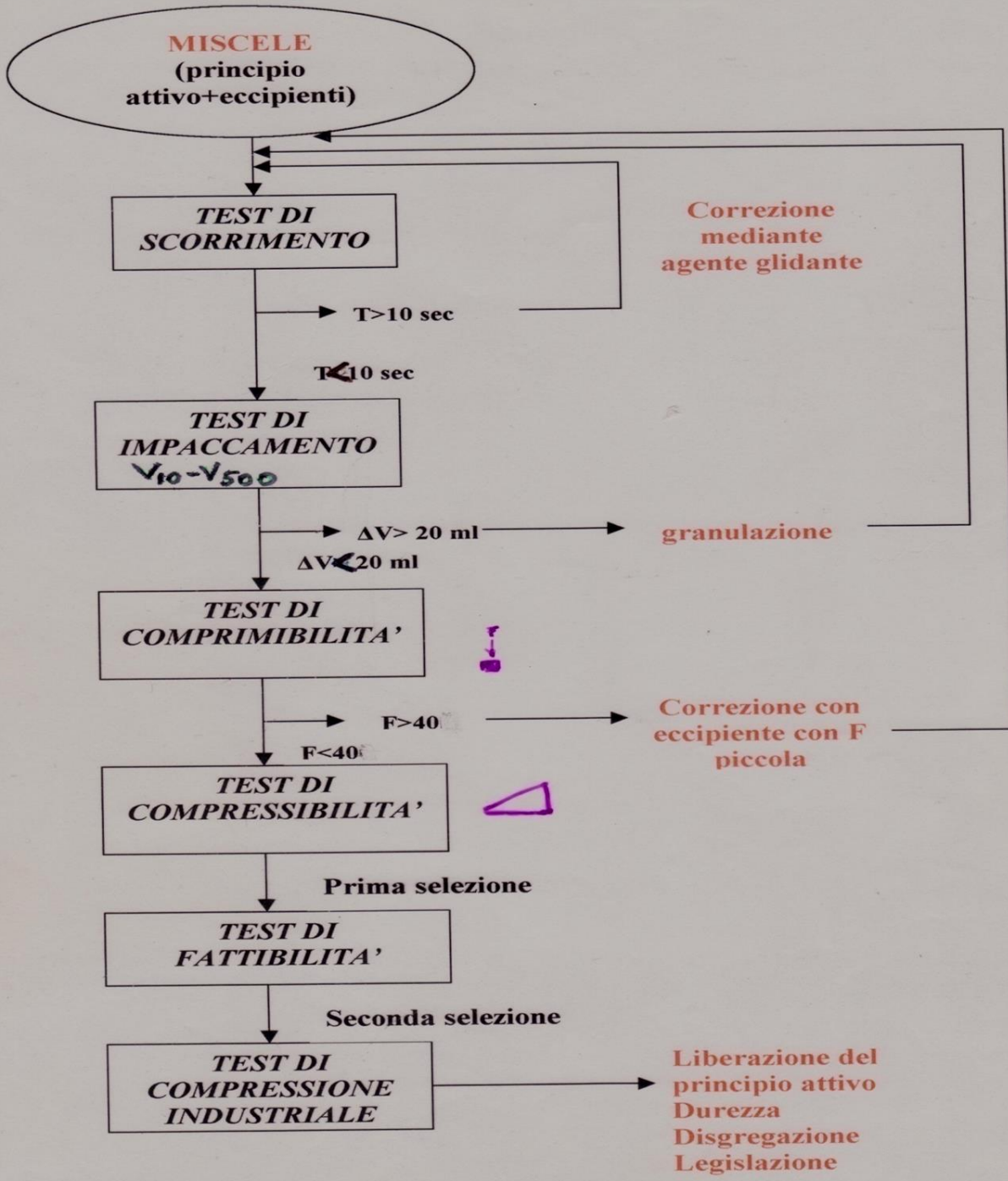


amido di patate



maltodestrine 80% +  
avicel 20%





**MISCELE**  
(principio attivo+eccipienti)

**TEST DI SCORRIMENTO**

$T > 10 \text{ sec}$

**Correzione mediante agente glidante**

$T \leq 10 \text{ sec}$

**TEST DI IMPACCAMENTO**  
*V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>*

$\Delta V > 20 \text{ ml}$

**granulazione**

$\Delta V \leq 20 \text{ ml}$

**TEST DI COMPRIMIBILITA'**

$F > 40$

**Correzione con eccipiente con F piccola**

$F \leq 40$

**TEST DI COMPRESSIBILITA'**

**Prima selezione**

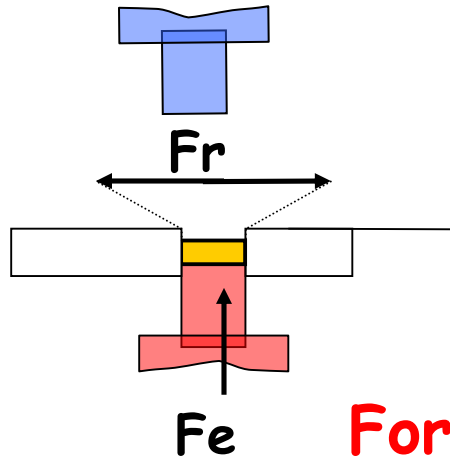
**TEST DI FATTIBILITA'**

**Seconda selezione**

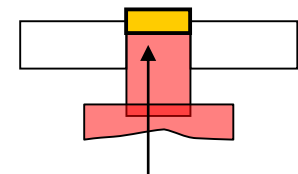
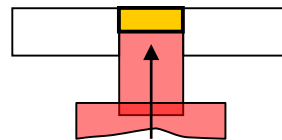
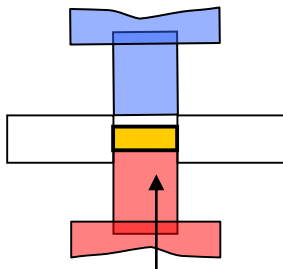
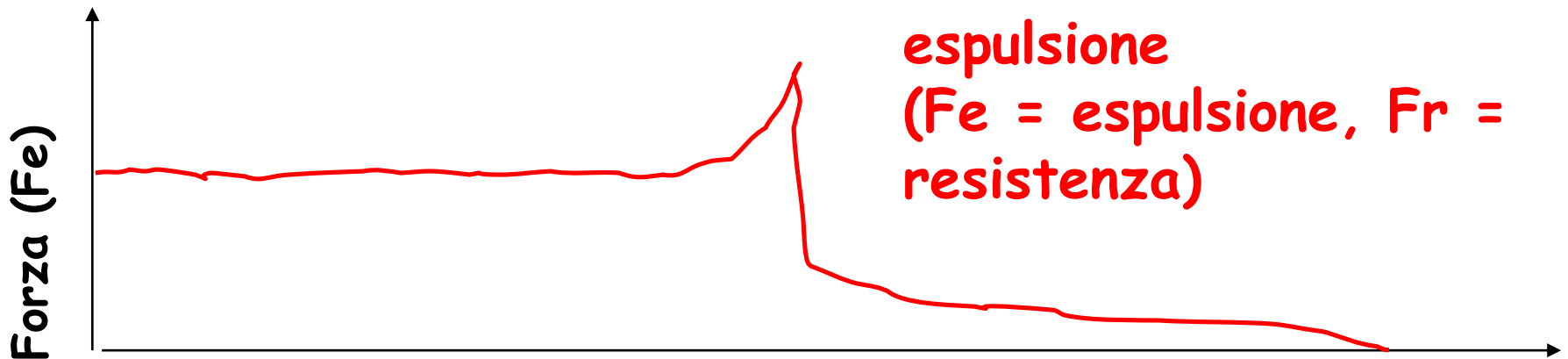
**TEST DI COMPRESSIONE INDUSTRIALE**

**Liberazione del principio attivo**  
Durezza  
Disgregazione  
Legislazione

# TEST DI FATTIBILITÀ



Forze durante la fase di espulsione  
(Fe = espulsione, Fr = resistenza)




# FENOMENI DI ATTRITO NELLA COMPRESSIONE

## a) FRA PARTICELLA E PARTICELLA (GLIDANTI) :

- SILICE COLLOIDALE
- TALCO
- AMIDO DI MAIS

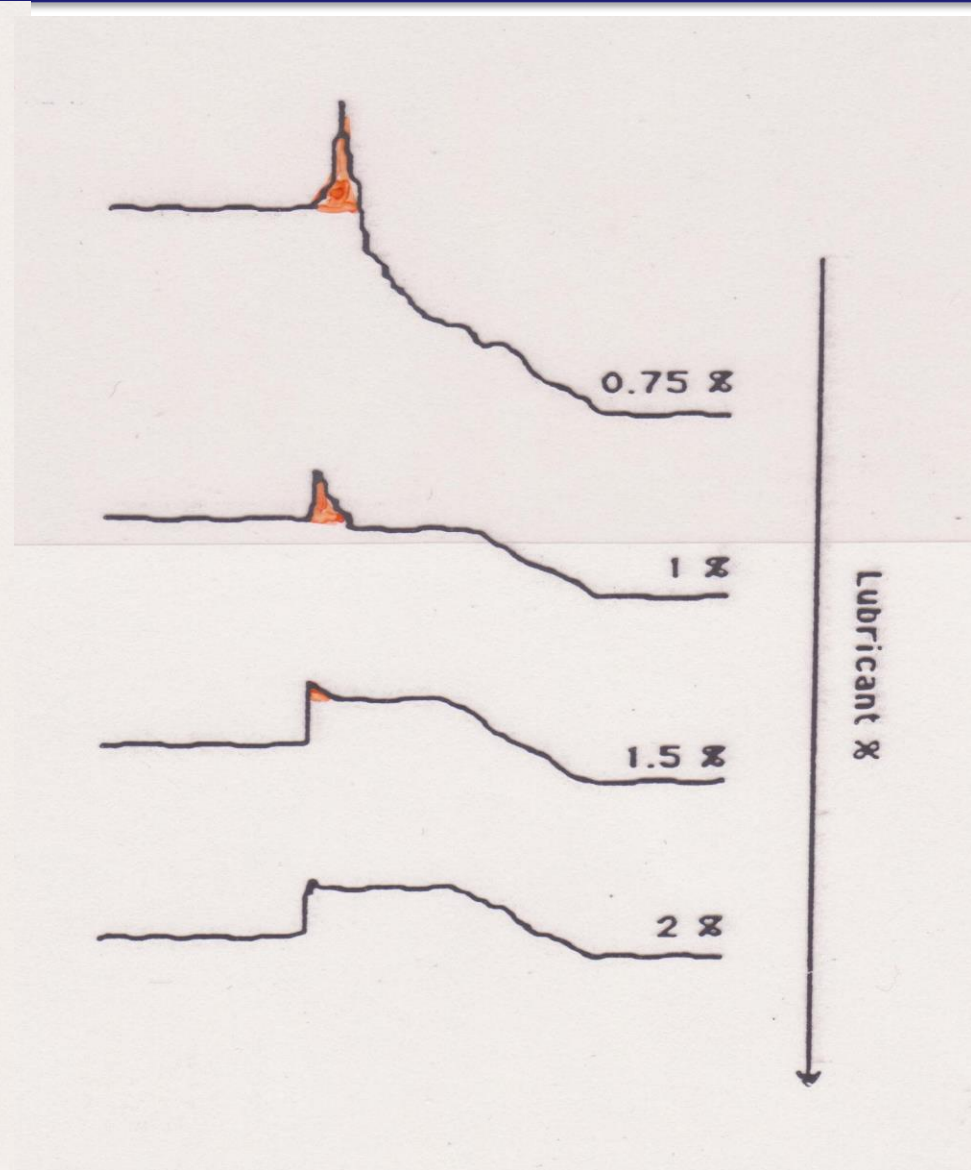
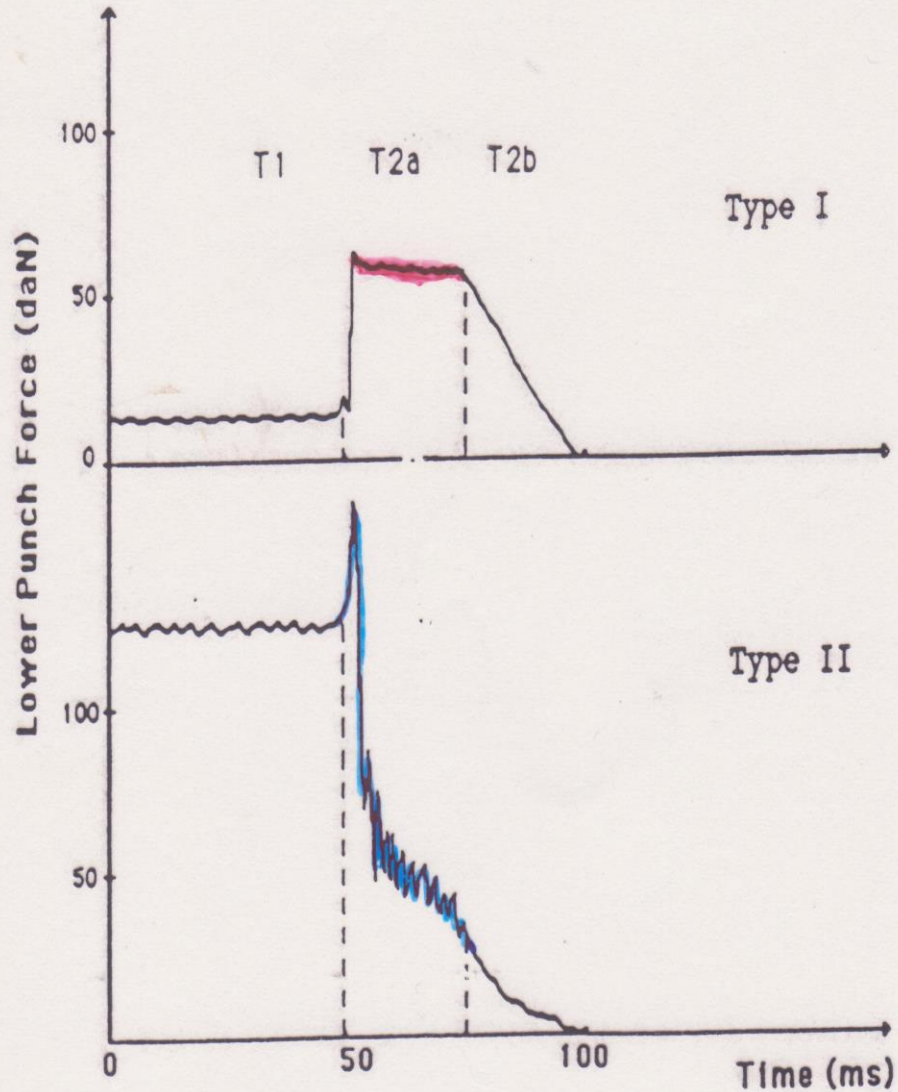
## b) A LIVELLO DELLE PARETI DELLA MATRICE (LUBRIFICANTI):

- MAGNESIO STEARATO
  - TALCO
  - ACIDO STEARICO
  - CERE ALTOFONDENTI
  - SODIO FUMARATO
  - SODIO BENZOATO
  - PEG 4000- 6000
- Sodio stearilfumarato
  - Oli vegetali idrogenati
- 

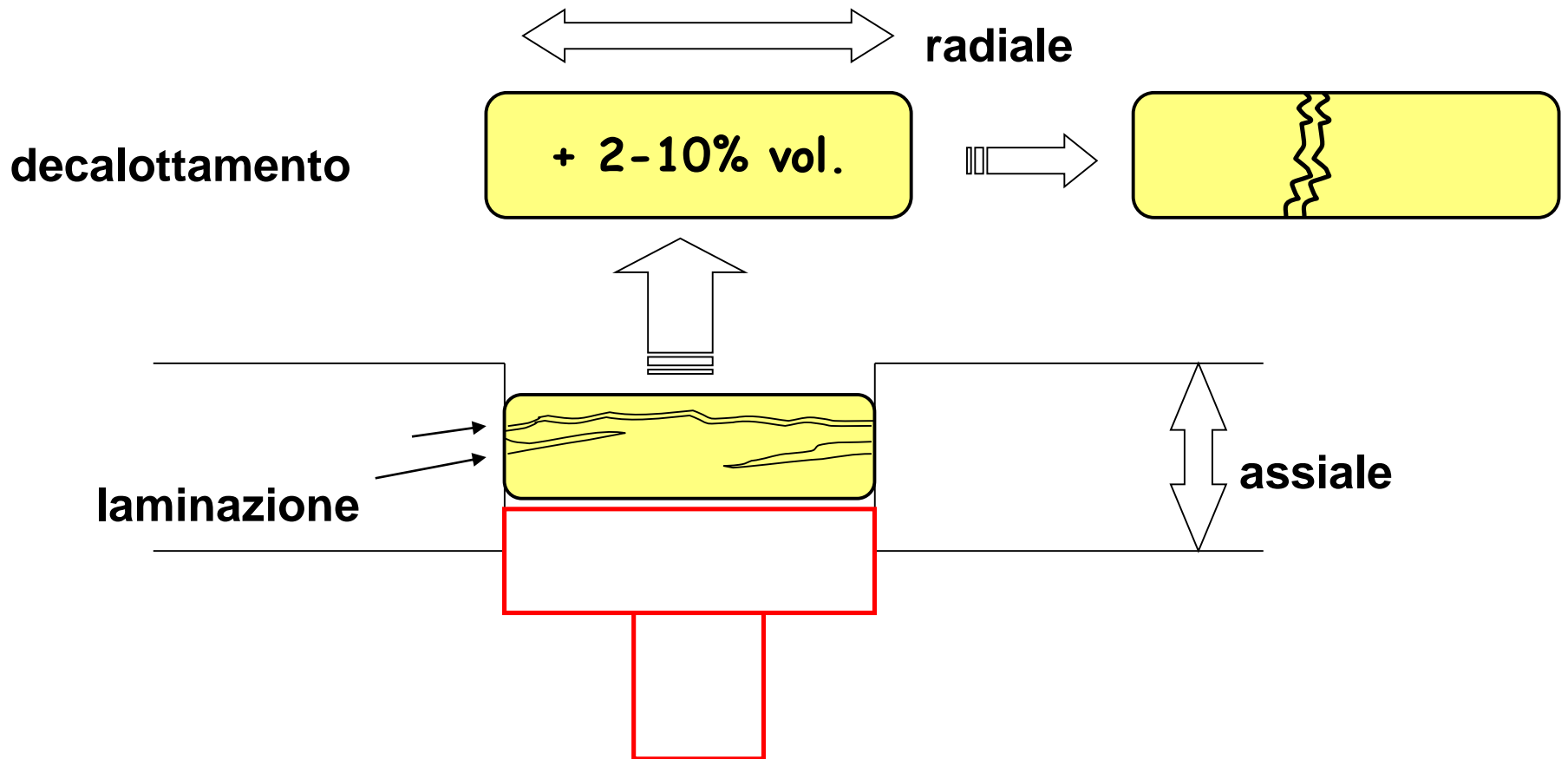
## c) ANTI-ADERENTI: TALCO, SILICE COLLOIDALE.

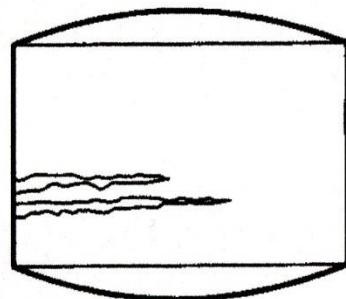
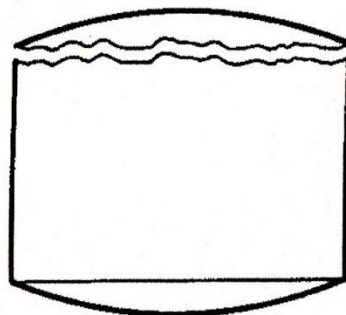
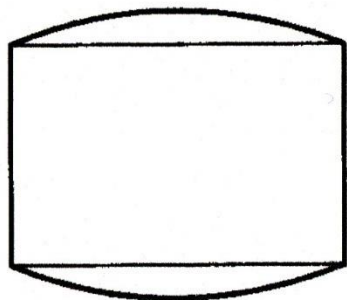


# L'EFFETTO DEL LUBRIFICANTE



# INCONVENIENTI IN FASE DI COMPRESSIONE

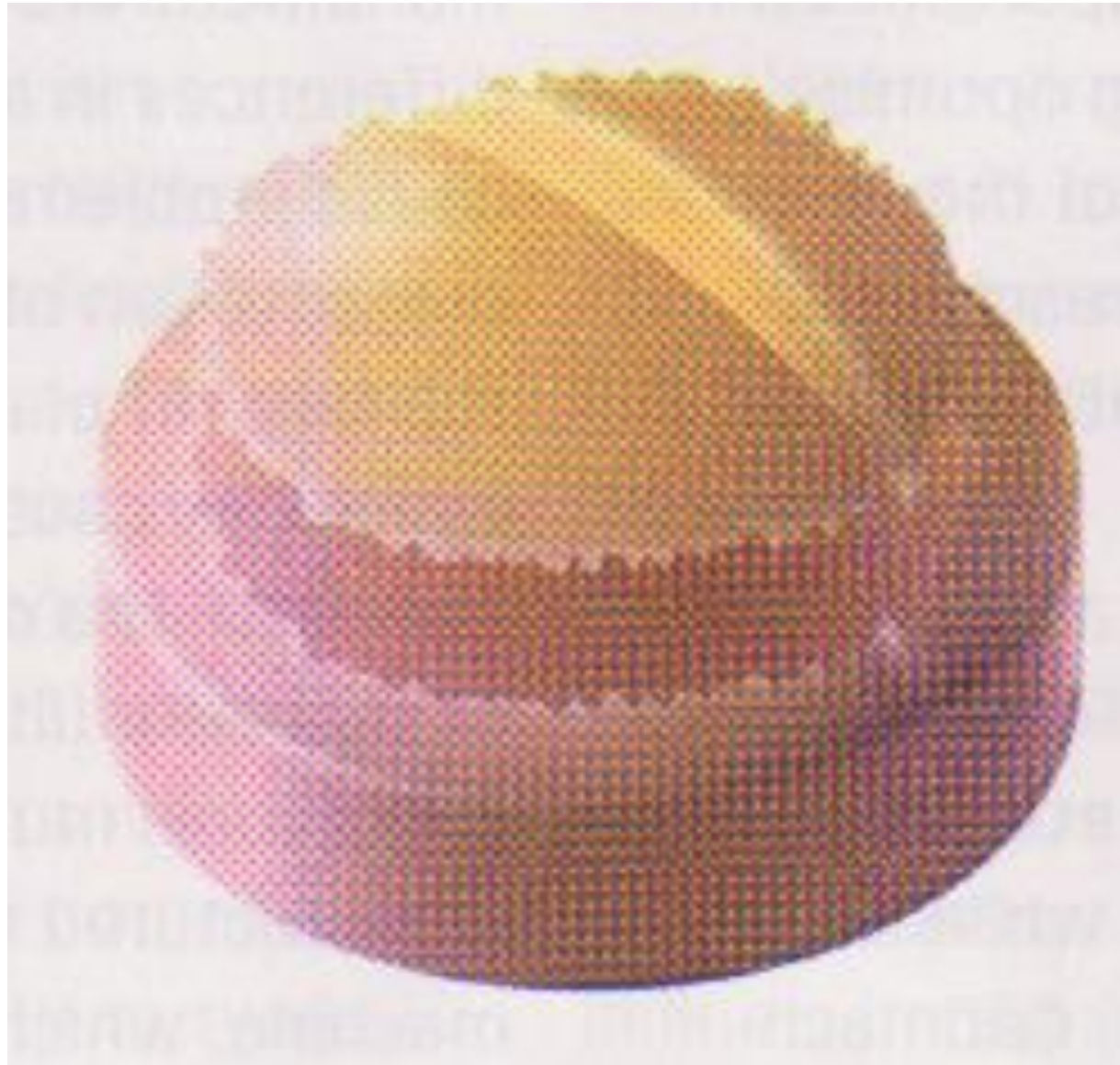




**Scalottamento=capping=**  
sollevamento della porzione  
superiore della compressa,  
per fessurazione o distacco  
vero e proprio

**Laminazione=rottura a**  
strati

# DECALOTTAMENTO











**1) Le compresse ottenute sono poco resistenti, friabili, con sup. opaca e/o rugosa**

- **aumentare la f. di compressione (cellulosa microcristallina: perde la plasticità**
- **aumentare la quantità di avicel o di lattosio (peso finale)**
- **1 – 1,5 % calcio fosfato tribasico**
- **1 – 3 % olio di ricino idrogenato o Mg stearato**

**2) Le compresse si sfaldano (decalottamento e laminazione) le forze non sono ben trasmesse, l'interno della compressa rimane morbido, polveri con caratteristiche elastiche**

- + cellulosa microcristallina o lattosio**
- Aggiungere lubrificante (Acido stearico, Mg stearato, talco) 1%**
- ridurre la velocità di compressione**
- controllare i punzoni**

**3) Le compresse rimangono attaccate ai punzoni (inferiori)  
(miscele troppo adesive => troppo calcio fosfato)**

- **talco 1 – 5 %**
- **o la miscela è umida (essiccare) 1 – 5 %**

**4) Le compresse risultano troppo “dure” e non si disgregano**

- **aggiungere PVP**
- **Aggiungere disgreganti**



# COMPRESSIONE

## PREPARAZIONE DEL MATERIALE PER LA COMPRESSIONE



# **VANTAGGI DELLA COMPRESSIONE DIRETTA:**

- **RIDUZIONE TEMPI PRODUZIONE, SPAZI ED APPARECCHIATURE**
- **POSSIBILE RIDUZIONE COSTI, SEBBENE GLI ECCIPIENTI SIANO PIÙ COSTOSI**
- **ADATTA PER PRINCIPI ATTIVI CHE TEMONO CALORE E UMIDITÀ**
- **LA DISSOLUZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO È IN GENERE FACILITATA**

# **SVANTAGGI DELLA COMPRESSIONE DIRETTA:**

**SONO PREVALENTEMENTE TECNOLOGICI:**

- ❑ OCCORRE UTILIZZARE ECCIPIENTI A GRANULOMETRIA  
MAGGIORE**
- ❑ DIFFICOLTÀ DI MISCELAZIONE CON POLVERI FINI E  
TENDENZA ALLA SEGREGAZIONE**
- ❑ DIFFICILE SE IL PRINCIPIO ATTIVO È IN ELEVATA  
CONCENTRAZIONE E POCO COMPATTABILE : 25%**

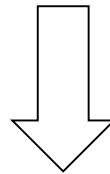
# QUANDO LA COMPRESSIONE DIRETTA È INDICATA?

➤ **FARMACI RELATIVAMENTE SOLUBILI**

**CHE POSSONO ESSERE USATI CON GRANULOMETRIA PIUTTOSTO GROSSOLANA. SPESSO I PRINCIPI ATTIVI SONO GIÀ DISPONIBILI SUL MERCATO IN FORMA DIRETTAMENTE COMPRIMIBILE (PARACETAMOLO, ALCUNI ANTIBIOTICI)**

# **CARATTERISTICHE DEI DILUENTI PER COMPRESSIONE DIRETTA:**

- **PROPRIETÀ DI DILUENTI E DI LEGANTI A SECCO**
- **SONO SPESSO GLI STESSI GIÀ VISTI MA SONO  
PRESENTATI IN FORMA FISICA ADATTA ALLA  
COMPRESSIONE DIRETTA**





# **UN BUON DILUENTE PER COMPRESSIONE DIRETTA DEVE POSSEDERE LE SEGUENTI CARATTERISTICHE:**

**□ BUONE PROPRIETÀ DI SCORRIMENTO**

**□ BUONA COMPATTABILITÀ**

**□ BUONA ATTITUDINE ALLA MISCELAZIONE CON IL  
PRINCIPIO ATTIVO: 25%**

**□ BASSA SENSIBILITÀ ALLA PRESENZA DEL  
LUBRIFICANTE**

**□ BUONA STABILITÀ**

# **QUALI SONO I PROCEDIMENTI TECNOLOGICI CHE RENDONO UN NORMALE DILUENTE ADATTO ALLA COMPRESSIONE DIRETTA?**

**SPECIALI TECNICHE DI CRISTALLIZZAZIONE**

**MACINAZIONE E SETACCIATURA,**

**SPRAY-DRYING**

**GRANULAZIONE, AGGLOMERAZIONE, COATING**

**PREGELATINIZZAZIONE**

**DISIDRATAZIONE**

**IL CONCETTO È COMUNQUE QUELLO DI AUMENTARE LE DIMENSIONI, OTTENERE PARTICELLE APPROX. SFERICHE, IN PARTE O COMPLETAMENTE AMORFE.**

# **ESEMPI:**

**LATTOSIO GRANULATO**

**LATTOSIO AGGLOMERATO (TABLETOSE)**

**LATTOSIO SPRAY- DRIED**

E' amorfo e quindi piu' compattabile.

**LATTOSIO DC (anidro)**

**LATTOSIO FLO LAC**

**LATTOSIO FAST FLO (monoidrato alfa /beta )**

**AMIDO**

( pregelatinizzato o per compressione diretta )

Nome commerciale Sta-RX 1500

# **CELLULOSA**

**( microcristallina, in forma agglomerata )**

**Nome commerciale : Avicel PH**

# **MISCELA**

## **DESTROSIO/MALTOSIO**

**Nome commerciale : Emdex**

# **MISCELA**

## **SACCAROSIO-DESTRANO 97:3**

**Nome commerciale: D-PAC**

# **SORBITOLO**

**Nome commerciale :NEOSORB**

# **XILITOLO**

**Nome commerciale : XILITAB**

**CALCIO FOSFATO BIBASICO**

**EMCOMPRESS**

**CALCIO FOSFATO TRIBASICO**

**TRI-TAB**

**CALCIO SOLFATO DIIDRATO**

**COMPACTROL**

**CALCIO FOSTATO**

**CALCIO CARBONATO**



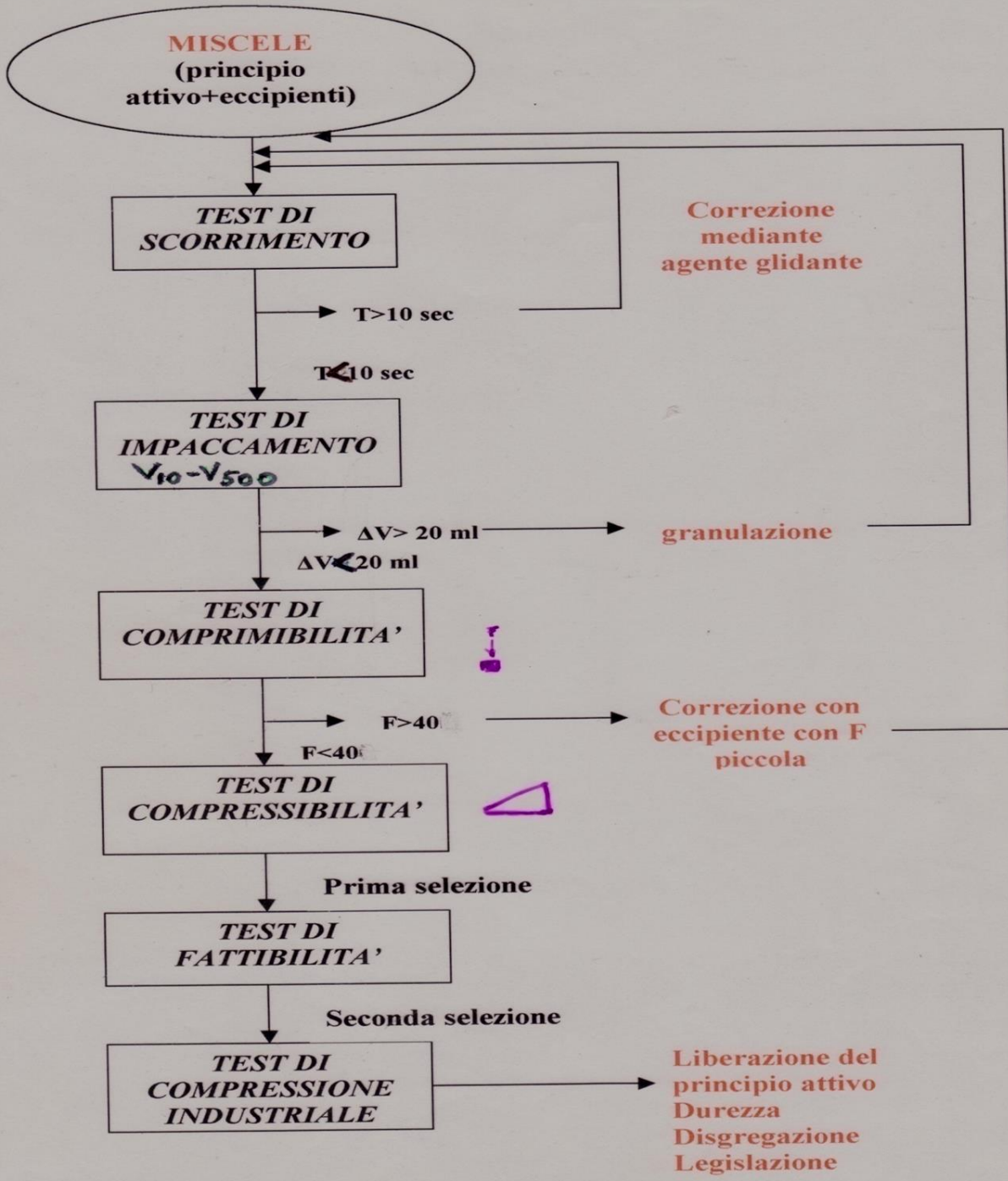
**RECENTEMENTE SI USANO PRODOTTI  
COSIDDETTI CO-PROCESSATI OTTENUTI  
DALL 'UNIONE ( CO-PROCESSAZIONE E NON  
SEMPLICE MISCELA ) **DI DUE O PIÙ**  
**ECCIPIENTI CHE SVOLGONO AZIONE**  
**SINERGICA O COMPLEMENTARE IN MODO DA**  
**MIGLIORARE LA LORO FUNZIONALITÀ E**  
**RENDERLI MULTIFUNZIONALI.****

**1. CELLULOSA MICROCRISTALLINA +  
LATTOSIO**

**2. AMIDO + LATTOSIO**

**3. LATTOSIO ricoperto con PVP e CL-  
PVP)  
( diluente + legante + disgregante )**

**4. CELLULOSA MICROCRISTALLINA  
rivestita con silice (diluente+ glidante)**



**MISCELE**  
(principio attivo+eccipienti)

**TEST DI SCORRIMENTO**

$T > 10 \text{ sec}$

**Correzione mediante agente glidante**

$T \leq 10 \text{ sec}$

**TEST DI IMPACCAMENTO**  
*V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>*

$\Delta V > 20 \text{ ml}$

**granulazione**

$\Delta V \leq 20 \text{ ml}$

**TEST DI COMPRIMIBILITA'**

$F > 40$

**Correzione con eccipiente con F piccola**

$F \leq 40$

**TEST DI COMPRESSIBILITA'**

**Prima selezione**

**TEST DI FATTIBILITA'**

**Seconda selezione**

**TEST DI COMPRESSIONE INDUSTRIALE**

**Liberazione del principio attivo**  
Durezza  
Disgregazione  
Legislazione

Seconda selezione

*TEST DI  
COMPRESSIONE  
INDUSTRIALE*

Liberazione del  
principio attivo  
Durezza  
Disgregazione  
Legislazione

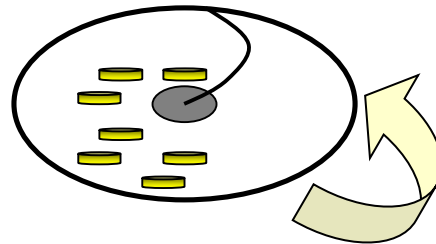
# **CLASSIFICAZIONE DELLE COMPRESSE**

## **F.U. XII ed. PER USO ORALE**

- COMPRESSE NON RIVESTITE**
- COMPRESSE RIVESTITE**
- COMPRESSE EFFERVESCENTI**
- COMPRESSE SOLUBILI**
- COMPRESSE DISPERDIBILI**
- COMPRESSE ORODISPERDIBILI**
- COMPRESSE GASTRORESISTENTI**
- COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO**
- COMPRESSE DA UTILIZZARE NELLA CAVITA' BUCCALE**

# SAGGI TECNOLOGICI:

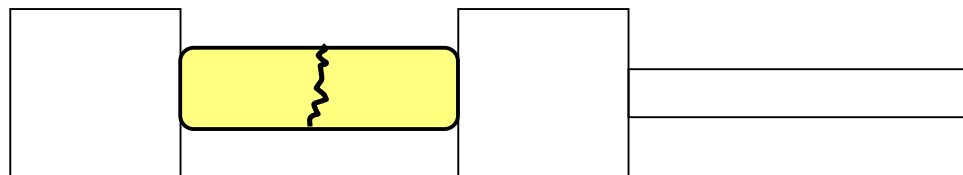
- 1) **UNIFORMITA' DI MASSA ( $> 2\%$ ) o DI CONTENUTO ( $< 2\%$ )**
- 2) **FRIABILITA' CPR. NON RIVESTITE/ Resistenza alla rottura**
- 3) **POROSITA'**
- 4) **REQUISITI MICROBIOLOGICI**



**20 cpr. ( $< 0,65$  g)**  
**10 cpr. ( $> 0,65$  g)**  
**100 giri a 25 rpm**

**E RESISTENZA ALLA ROTTURA**

 **> 6 KG**

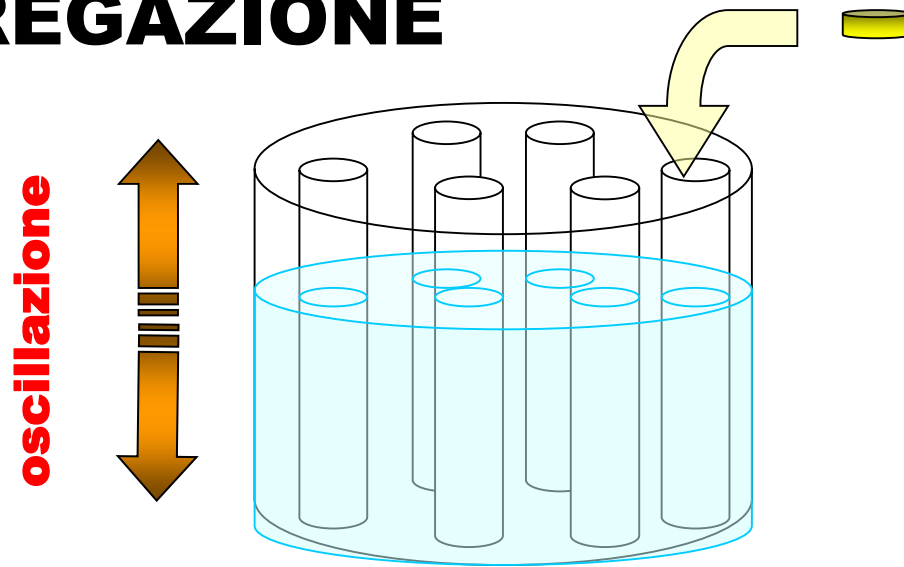




0.5050



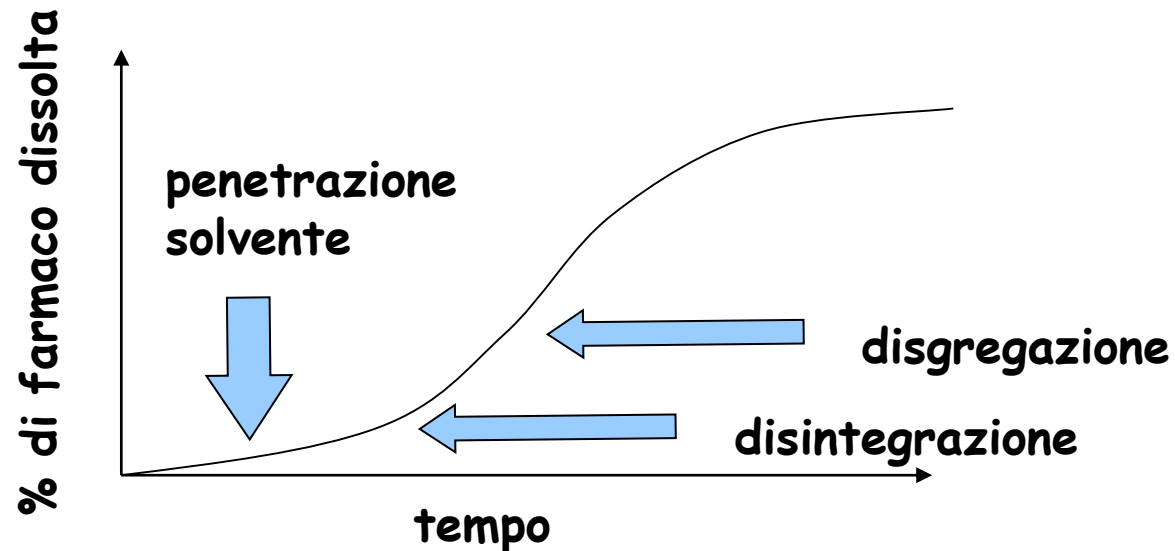
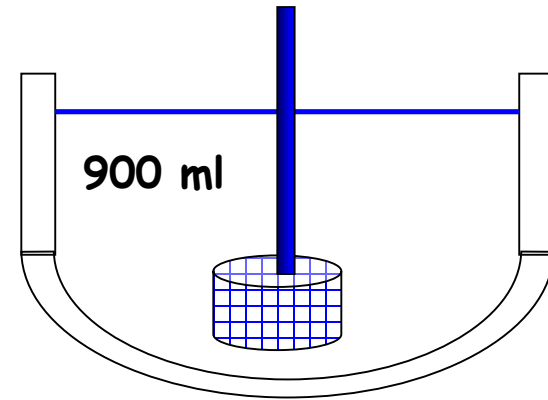
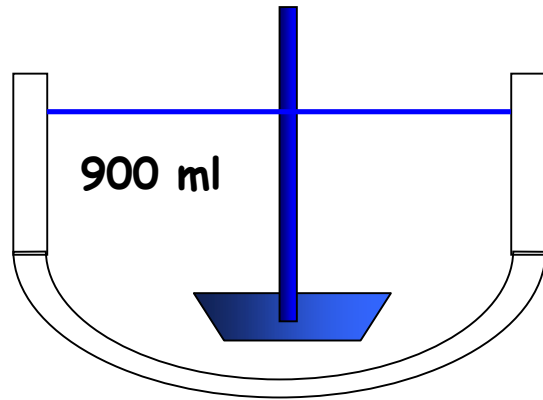
# **5. DISAGGREGAZIONE**



## **Condizioni operative x diversi tipi di compresse:**

<b>Tipi di compresse</b>	<b>Mezzo di disaggregazione</b>	<b>Tempo di disagg.</b>
Non rivestite	H <sub>2</sub> O depurata, 37 °C	15 minuti
Solubili	H <sub>2</sub> O depurata, 15-25 °C	3 minuti
Rivestite (no film)	H <sub>2</sub> O depurata, 37 °C	60 minuti
Rivestite (film)	H <sub>2</sub> O depurata, 37 °C	30 minuti
Gastroresistenti	HCl 0,1 M tampono fosfato pH 6,8	2h e NO disgr. 1h
Effervescenti	H <sub>2</sub> O depurata, 200 ml	< 5 minuti

# 6) DISSOLUZIONE



**influenza della disintegrazione e disaggregazione di una Compresa sulla velocità di dissoluzione di un farmaco**

# **ESEMPI:**

**TACHIPIRINA<sup>®</sup> 500 mg ( compresse semplici)**

**Paracetamolo**

**Cellulosa microcristallina**

**Povidone (PVP)**

**Sodio carbossimetilcellulosa**

**Magnesio stearato**

**Silice colloidale**

**ZIMOX<sup>®</sup> 500 mg ( compresse solubili e  
masticabili)**

**Amoxicillina**

**Cellulosa microcristallina**

**Crospovidone**

**Aroma di lampone**

**Sodio saccarinato**

**Sodio laurilsolfato**

**Magnesio stearato**

**NO-GAS® enzimi (compresse bistrato)**

**Cellulosa microcristallina**

**Dicalcio fosfato**

**Idrossipropilmetilcellulosa**

**Polivinilpolipirrolidone**

**Beenato di glicerolo**

**Biossido di silicio**



**•ES:**

**•AMIDO DI MAIS**

**•CALCIOIDROGENOFOSFATO**

**•AMIDO SOLUBILE**

**•SILICE COLLOIDALE**

**•ACIDO TARTARICO**

**ACIDO STEARICO**

**ES:**

**•LATTOSIO**

**AMIDO DI MAIS**

**•PVP**

**•SODIO LAURILSOLFATO**

**•CELLULOSA MICROCRISTALLINA**

**•SILICE COLLOIDALE**

**•OLIO VEGETALE IDROGENATO**

**•MAGNESIO STEARATO**

- ES:**
- CITRATO MONOSODICO**
- SODIO BICARBONATO**
- SODIO CARBONATO**
- ACIDO CITRICO ANIDRO**

ES:

- PVP
- CELLULOSA MICROCRISTALLINA
- CROSCARAMELLOSA SODICA
- MAGNESIO STEARATO

**ES:**

- **CELLULOSA MICROCRISTALLINA**
- **AMIDO PREGELATINIZZATO**
- **CALCIO FOSFATO DIBASICO DIIDRATO**
- **MAGNESIO STEARATO**

**ES:**

- **LATTOSIO MONOIDRATO**
- **AMIDO DI MAIS**
- **GELATINA**
- **CROSCARAM ELLOSA SODICA**
- **MAGNESIO STEARATO**



# COMPRESSE IN GALENICA

## DUE METODOLOGIE POSSIBILI:

### 1. Compresse preparate mediante l'uso di una **comprimitrice di tipo alternativo**

Eccipienti necessari:

- *Diluenti* (lattosio x cd, ludipress®, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina)
  - *Leganti* (zuccheri: saccarosio, sorbitolo x cd, mannitolo x cd)
  - *Disaggreganti* ( sodio amidoglicolato)
  - *Glidante* (silice) inserito ad inizio miscelazione
  - *Lubrificante* (magnesio stearato)
  - *Antiaderente* (talco)
- } Inseriti a fine miscelazione

Formula generale per una **compressa semplice**:

<b>Principio attivo</b>	<b>fino al 30%</b>
Silice	<b>0,5-1%</b>
<b>Talco</b>	<b>3%</b>
<b>Magnesio stearato</b>	<b>1%</b>
Diluyente e/o legante	q.b.100

Vanno setacciati (**300 micron** o 50 mesh) tutti i componenti della miscela ad eccezione degli eccipienti per compressione diretta.

# LUDIPRESS®

Compound of Lactose Monohydrate USP/NF, EP, JP and Povidone USP/NF, EP, JP

Grade	Composition	Applications
<i>Ludipress</i>	93% lactose monohydrate, 3.5% povidone and 3.5% crospovidone	Direct compression of solid orals (disintegrating tablets) and as a filler in hard gelatin capsules.
<i>Ludipress LCE</i>	96.5% lactose monohydrate and 3.5% povidone	Direct compression of lozenges, sublingual, chewable and effervescent tablets. Also used as a bulking agent for modified-release formulations.



# Esempio FU: CALCIO CARBONATO E MAGNESIO IDROSSIDO COMPRESSE

## DEFINIZIONE

Le compresse di calcio carbonato e magnesio idrossido contengono Calcio carbonato e Magnesio idrossido **in adeguati eccipienti**.

Contenuto di calcio carbonato ( $\text{CaCO}_3$ ): non meno del 95,0 per cento e non più del 105,0 per cento della quantità indicata in etichetta.

Contenuto di magnesio idrossido [ $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ]: non meno del 95,0 per cento e non più del 105,0 per cento della quantità indicata in etichetta.





## 2. Compresse preparate mediante l'uso di uno **stampo appropriato**

**a. COMPRESSE SPATOLATE** (o «*PELLET*») – Metodo inadatto nel caso di principi attivi incompatibili con acqua e/o alcool

### **Formulazione A**

Saccarosio microniz	<b>30%</b>
Aroma in polvere	<b>q.b.</b>
Lattosio per c.d.	<b>q.b.100</b>

### **Formulazione B**

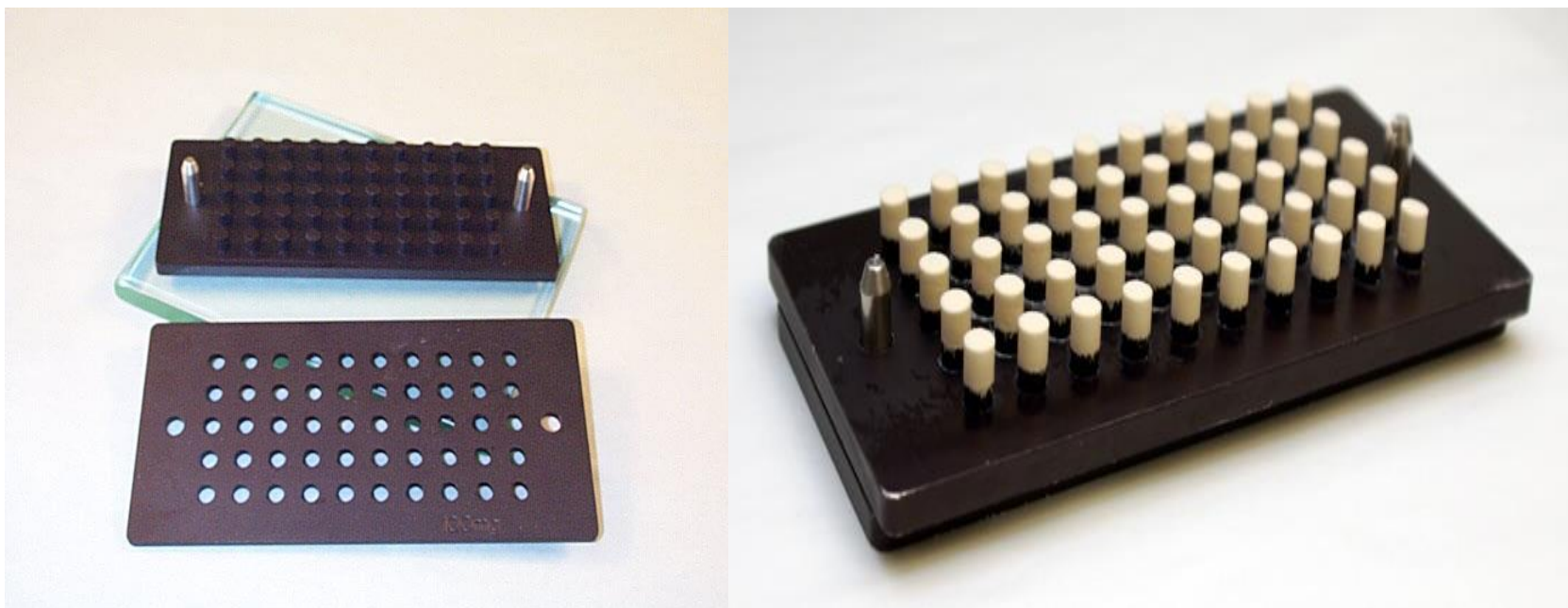
Aroma in polvere	<b>q.b.</b>
Mannitolo per c.d.	<b>q.b.100</b>



Ad entrambe le formulazioni va aggiunta la seguente soluzione idroalcolica:

<b>Alcool 96°</b>	<b>65%</b>
<b>Acqua dp</b>	<b>25%</b>
<b>PVP K30</b>	<b>10%</b>

In quantità tale da far aderire la massa al pestello (se usato mortaio) o alla spatola (se usata la piastra) senza che questa si sgretoli.



Comprimere la massa inumidita nelle cavità della piastra, con una spatola dura, utilizzando una pressione sufficiente per riempire ermeticamente ed uniformemente tutte le cavità. Spingere le compresse con una piastra costituita da pioli e lasciare asciugare le compresse su tali pioli.

**b. COMPRESSE OTTENUTE PER FUSIONE (o «TROCHES»)** –  
Metodo inadatto nel caso di principi attivi termolabili

Le compresse ottenute per fusione o “troches” prevedono la presenza nella miscela di eccipienti di circa il **35% di PEG4000**. La polvere viene versata su una piastra con cavità che verranno uniformemente riempite. Si pone quindi **in stufa a 90-110°C per circa 15 min**, si estrae e si lascia raffreddare.