



Universita' degli Studi di Milano



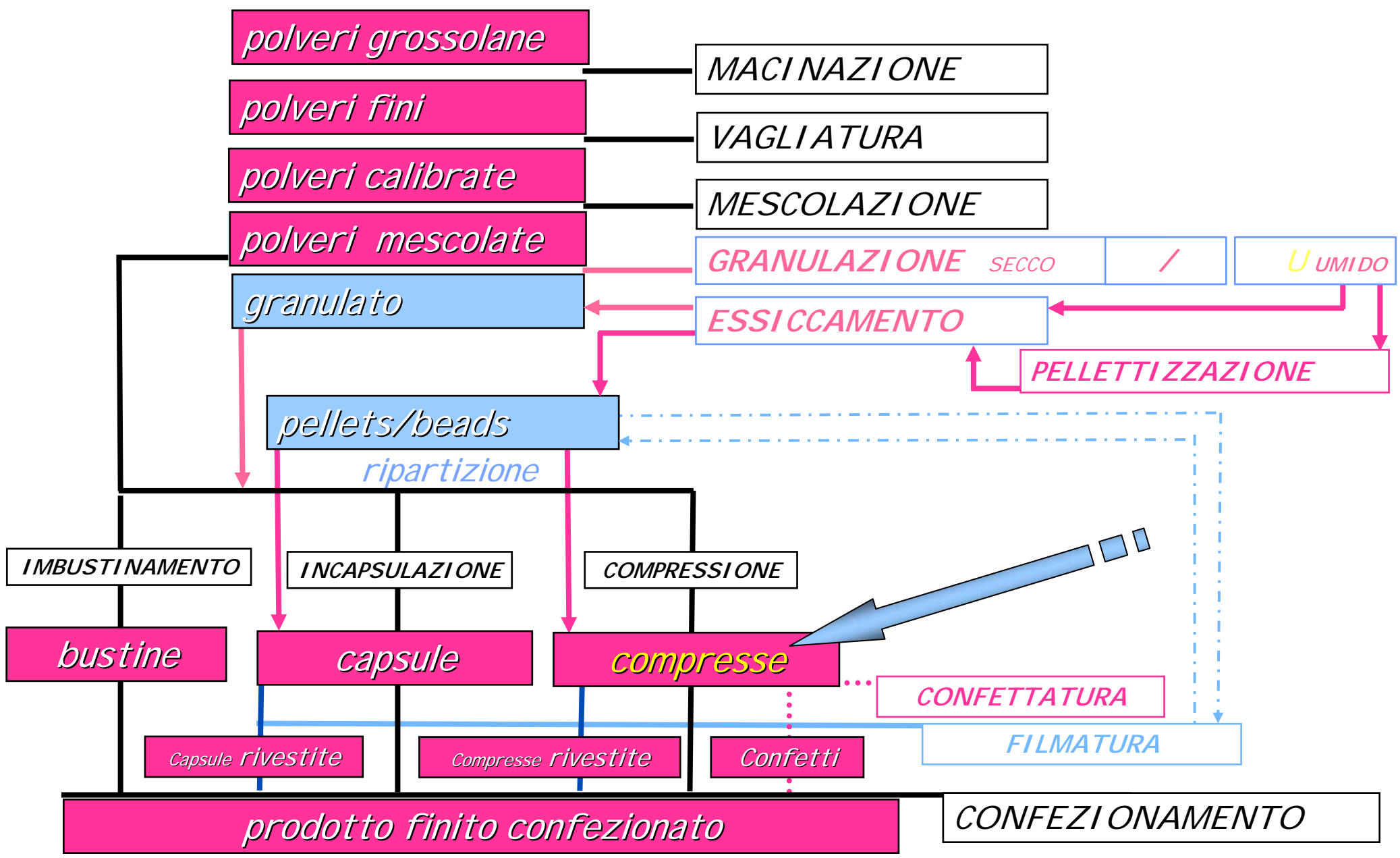
Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Fabbricazione Industriale dei Medicinali

Prof. Andrea Gazzaniga

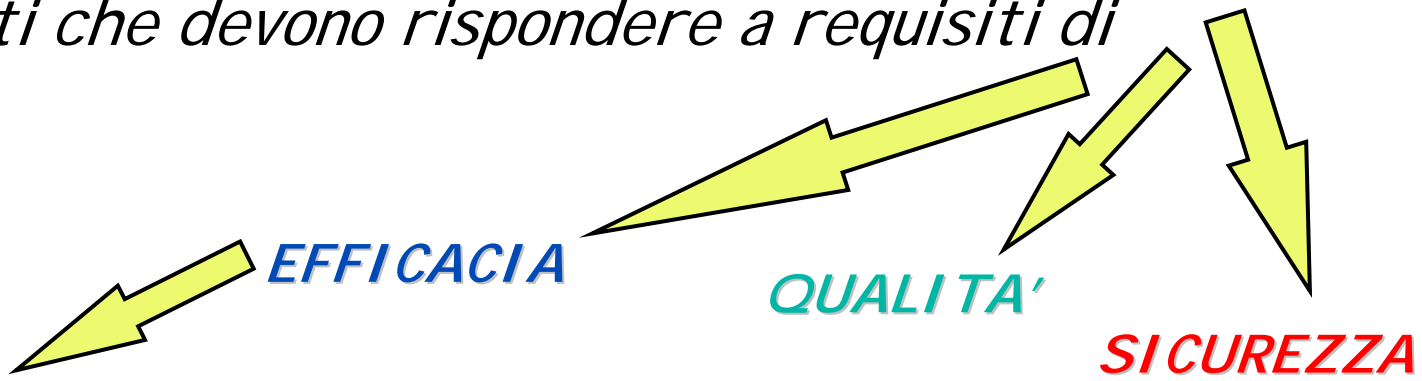
FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - compresse

FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



Allestimento Forme Farmaceutiche

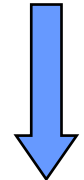
Obiettivo: preparati che devono rispondere a requisiti di



performance biofarmaceutica

INDUSTRIA

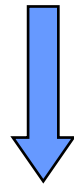
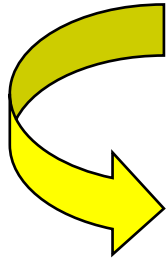
*garantita da
sperimentazione in vivo
riproducibilità dei lotti*
(procedure di convalida di processo)



controllo qualità'
(es. uniformità di peso, uniformità di contenuto, tempo di disgregazione e/o dissoluzione secondo Farmacopee, ecc.)

FARMACIA

*garantita da
conoscenza delle
problematiche formulative e
preparative*



NBP- Norme di Buona Preparazione
operare al meglio
sviluppare capacità di valutazione critica
esclusivamente preparazioni "sicure"

Allestimento Forme Farmaceutiche

... in FARMACIA

La preparazione galenica può contribuire in alcuni casi a risolvere problemi relativi a:

Personalizzazione del dosaggio o della formulazione (età; dose funzione del peso; allergie o intolleranze a specifici eccipienti)

Principi attivi non (o non più) considerati remunerativi dall'industria farmaceutica (farmaci orfani)

Principi attivi/Preparazioni con problemi di stabilità (stabilità del medicinale non compatibile con i tempi di produzione/commercializzazione, il galenico magistrale invece e' estemporaneo e viene utilizzato subito dopo la preparazione)

Associazione di più principi attivi (critica; deve rivestire carattere di eccezionalità; richiede necessariamente verifica in letteratura delle compatibilità)

Ricerca di una forma farmaceutica meglio accettata da parte del paziente (molto critica)

Placebo

COMPRESSE

(F.U. XI):

- ▣ compresse non rivestite
- ▣ compresse rivestite
- ▣ compresse effervescenti
- ▣ compresse solubili
- ▣ compresse dispersibili
- ▣ compresse orodispersibili
- ▣ compresse a rilascio modificato
- ▣ compresse gastroresistenti
- ▣ compresse da utilizzare nella cavità buccale

DEFINIZIONE

Le compresse sono preparazioni solide contenenti ciascuna una dose unica di uno o più principi attivi e ottenute usualmente per compressione di volumi uniformi di particelle. Sono destinate alla somministrazione orale. Alcune vengono inghiottite intere, alcune dopo essere state masticate, altre sono disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione e altre ancora sono tenute in bocca, dove viene liberato il principio attivo.

Le particelle sono formate da uno o più componenti attivi con o senza eccipienti come diluenti, leganti, disaggreganti, sostanze atte a favorire lo scorrimento, lubrificanti, sostanze in grado di modificare il comportamento della preparazione nel tubo digerente, coloranti autorizzati e aromatizzanti.

Le compresse sono di norma cilindri solidi regolari, con le superfici di base piane o convesse e con i bordi che possono essere smussati. Possono avere linee o segni di rottura e possono portare un simbolo o altri marchi. Possono essere rivestite.

Quando richiesto, i contenitori per compresse soddisfano alle specifiche dei *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori* (3.1. e sottosezioni) e *Contenitori* (3.2. e sottosezioni).

Si possono distinguere varie categorie di compresse per uso orale:

- compresse non rivestite,
- compresse rivestite,
- compresse effervescenti,
- compresse solubili,
- compresse dispersibili,
- compresse orodispersibili,
- compresse a rilascio modificato,
- compresse gastroresistenti,
- compresse da utilizzare nella cavità buccale.

Attività formulativa

Primi Obiettivi



- ✓ *scorrevolezza della miscela di polveri*
- ✓ *omogeneità di distribuzione del principio attivo*
- ✓ *proprietà di compattazione della miscela di polveri*

composizione quali-quantitativa

PRINCIPIO ATTIVO

ECCIPIENTI

*... punto di partenza **imprescindibile***

Dose
Scorrevolezza e
Compaction ability

come tale

*Molto raramente il principio attivo può essere ripartito senza preventiva **mescolazione** con eccipienti*

*... dipendentemente dalla dose rimane a disposizione un diverso **"spazio formulativo"***

... volume apparente massimo di miscela di polveri che può essere sottoposto a compressione

*... un corretto approccio dovrebbe andare verso la realizzazione di compresse di **minor peso-volume** possibile, utilizzando quindi la **minor quantità possibile** di eccipienti.*

Diluenti
Leganti
Glidanti
Lubrificanti
Antiaderenti
Disgreganti
Tensioattivi

PRINCIPIO ATTIVO

Potrebbe essere **indispensabile** utilizzare:

un particolare range
dimensionale (area superficiale specifica)

una particolare forma fisica
(polimorfismo, habitus, forma particelle)

implicazioni biofarmaceutiche

(biodisponibilità)

tecnologiche

(scorrevolezza, compattazione)

DILUENTI

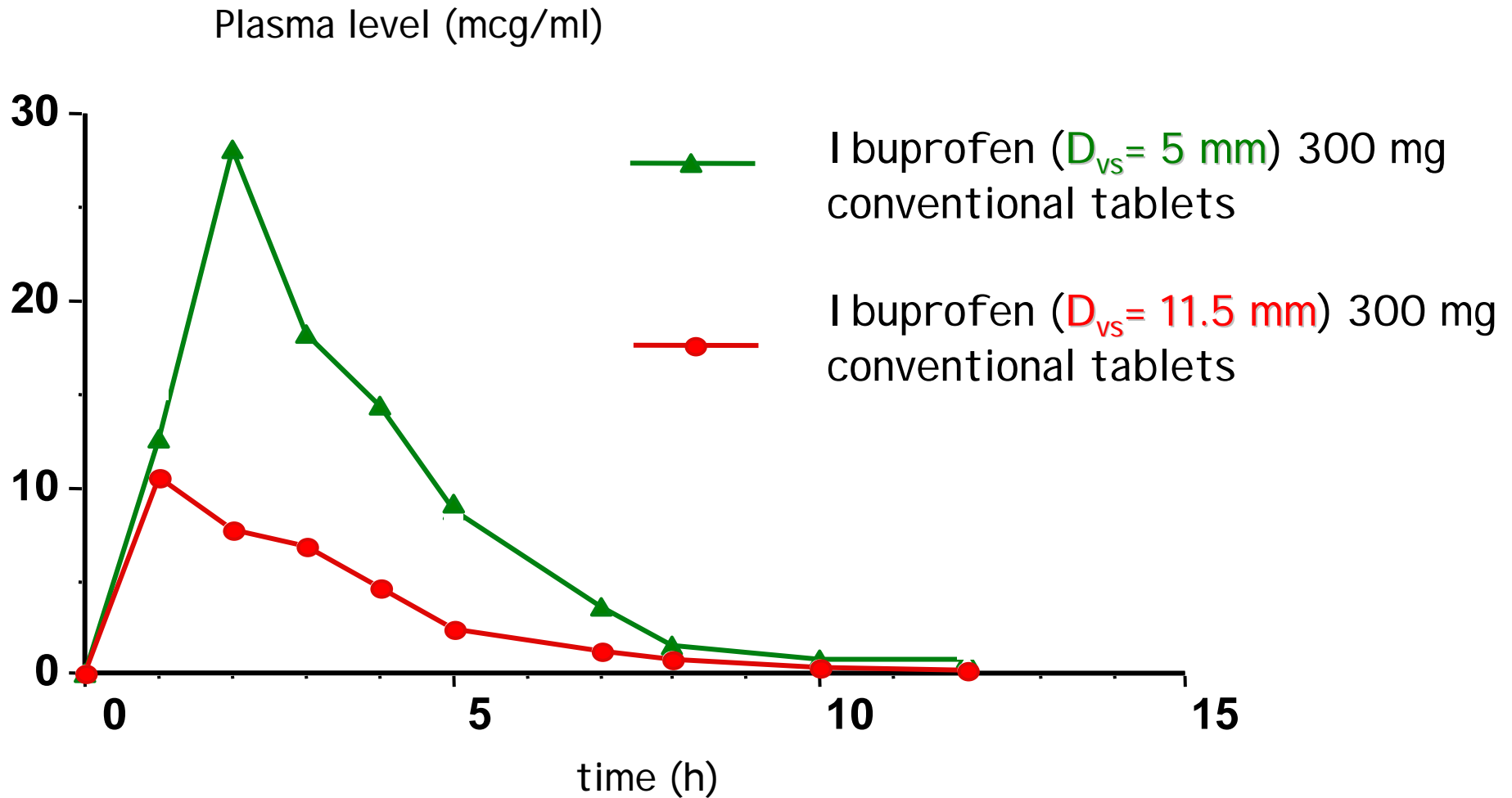
... comunemente usati: amido,

lattosio, calcio fosfato
bibasico, cellulosa
microcristallina,
saccarosio, mannitolo ...

*buone caratteristiche di
scorrevolezza e di
compattazione*

implicazioni biofarmaceutiche

(la solubilità dei singoli diluenti può
influire sulla velocità di dissoluzione
dell'attivo)



Livelli plasmatici di *ibuprofene* in seguito alla somministrazione di compresse contenenti principio attivo a diversa granulometria.

Ludipress® BASF

Lactose - Acts as a carrier and filler.

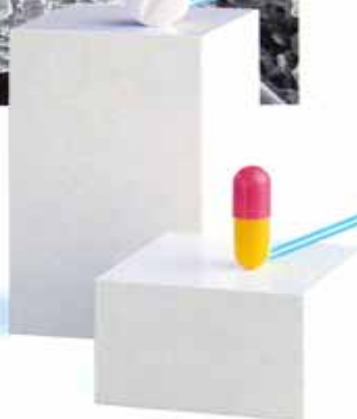
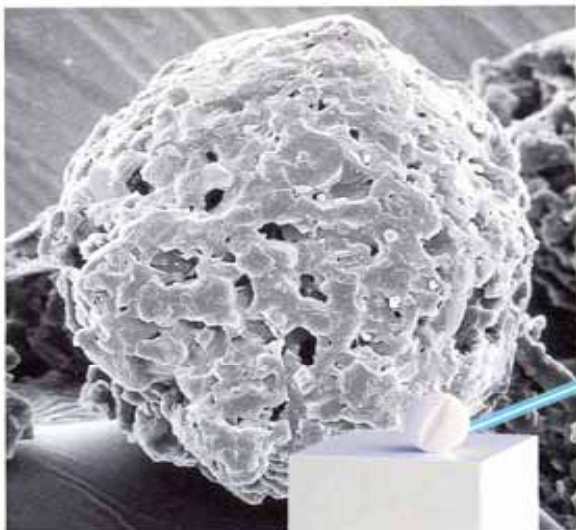
Kollidon 30 - Povidone, the binder with superior binding power.

Kollidon CL - Crospovidone, the disintegrant that ensures that the tablet disintegrates and releases its active ingredients rapidly on contact with water.

Ludipress provides a variety of advantages for product development, validation as well as the actual tableting process.

- 3-in-1 system with carrier/filler, binder and disintegrant.
- Storage of only one component.
- Reduced analysis costs.
- Very low degree of hygroscopicity.
- Very good flowability.
- No demixing of active ingredients.
- Tablets of good hardness.
- Tablets with very low friability.
- Tablets with short disintegration times.
- Tablets with rapid release of the active ingredients.
- Basis for low-cost, high-speed production.

Cellactose



Intermediate products determine the final products.

It is in your hands.

CELLACTOSE

the future of tableting

- Highest possible formulation security because of excellent flowability – therefore best content uniformity
- Excellent binding property – therefore lower compression force and controlled disintegration time
- Very low friability – therefore minimized packing problems
- High toughness – therefore foremost mechanical strength and elasticity
- Tight particle size distribution
- Non-hygroscopic
- White as lactose
- Excellent compressibility – therefore controllable tablet hardness
- Excellent direct tableting excipient – therefore ideal for sensitive active substances
- Highly cost effective because of reduced additional excipients and reduced machine wear



GIUSTO FARAVELLI s.p.a.



Milano - Via Medardo Rosso, 8
Tel. 66802722 - Fax 6996401 - Tx 330483

697171


MEGGLE

MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO KG
Megglestraße 6-12 · D-8090 Wasserburg
Telefon (0 80 71) 73-0 · Telex 525 137
Teletax (0 80 71) 7 34 44 · Telex 8 07 18 02


MEGGLE

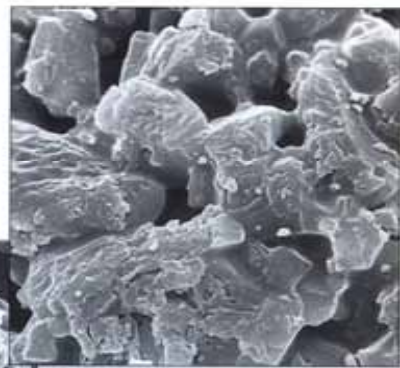
FlowLac[®]

Modified Lactose
EP/USP/JP

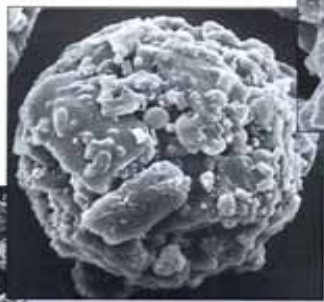
100

Master-Key to DC-Technology

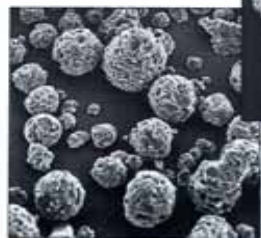
- excellent mass flow
- exceptional hardness yield
- extraordinary hardness stability
- superior adherence of micronized actives



2800x



700x







150x

MEGGLE
PHARMA

Expert in Excipients &
Compound Technology



CHOOSE THE OPTION THAT MEETS YOUR NEEDS

	Description	Applications
COMMERCIAL GRADES AVAILABLE		
 <p>PROSOLV SMCC 50 <i>Silicified Microcrystalline Cellulose</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Particle size 60µ • Most compactible commercial grade of SMCC 	<ul style="list-style-type: none"> • Direct compression • High compactibility where flow is not challenging
 <p>PROSOLV SMCC 90 <i>Silicified Microcrystalline Cellulose</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Particle size 110µ • Optimal balance of high compactibility and flow 	<ul style="list-style-type: none"> • Direct compression • Use for enhanced compaction and flow • Good capsule excipient
 <p>PROSOLV HD 90 <i>High Density</i> <i>Silicified Microcrystalline Cellulose</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • High density SMCC • Particle size 110µ • Densified for superior flow • Exhibits disintegration properties 	<ul style="list-style-type: none"> • Use for flow • Use for improving formula density • Higher batch yields from densification • Excellent capsule filler
CUSTOM DEVELOPMENT		
 <p>PROSOLV CUSTOM DEVELOPMENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adjustments in: <ul style="list-style-type: none"> – Particle size – CSD level – Density – Moisture • Ready-to-blend 	<ul style="list-style-type: none"> • Direct compression solutions for: <ul style="list-style-type: none"> – Difficult to compress actives – Poorly flowing actives – Unstable actives

To arrange a technical consultation, call 800-431-2457

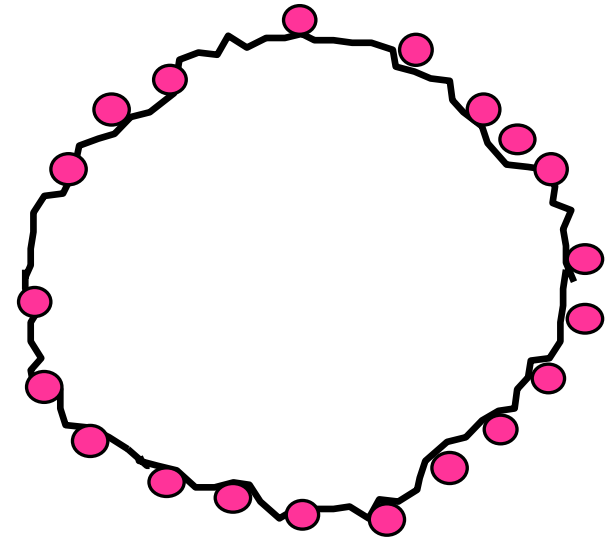
Corporate Headquarters
2981 Rt. 22
Patterson, NY 12563-2335
Phone 845-878-3414
FAX 845-878-3484

European Centre
Church House, 48 Church St.
Reigate, Surrey RH2 0SN
United Kingdom
Phone +44-1737-222323
FAX +44-1737-222545

 **Penwest**
Making your drugs deliver
for you.

GLIDANTI
agenti di scorrimento

Uniformità di massa (peso)



... di scelta **SiO₂** (Areosil[®], Syloid[®]) 0,1 - 0,2 %

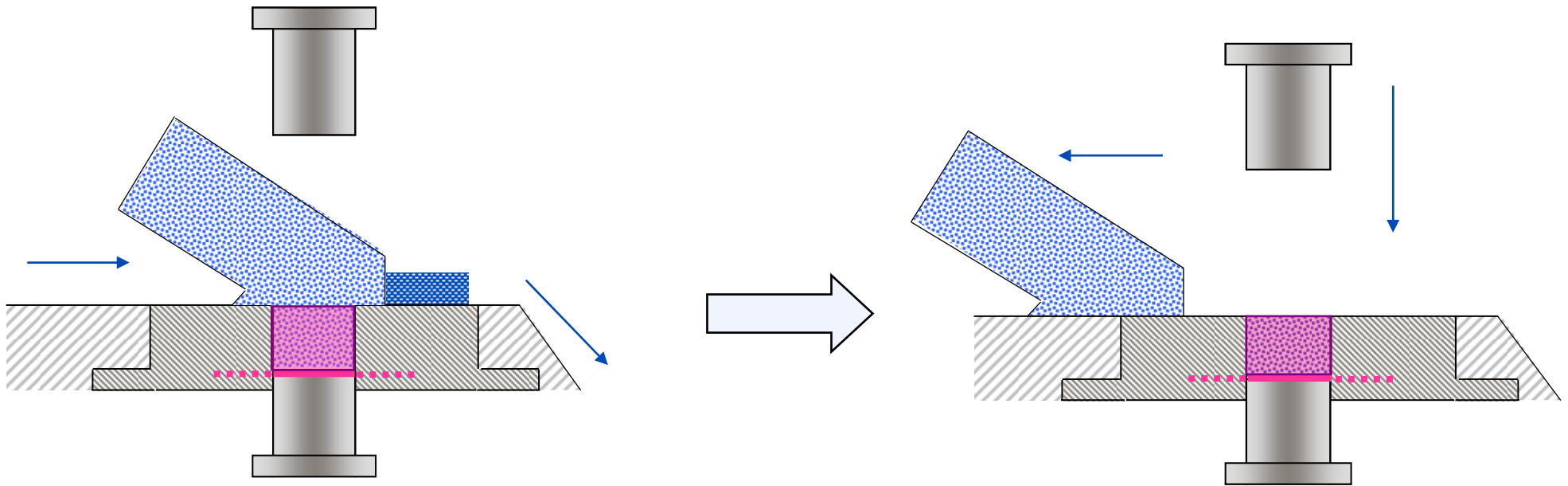
*Altre sostanze con piccolo particle size possono presentano
proprietà glidanti (es. amido, talco, magnesio stearato)*

Attenzione!

GLIDANTI

agenti di scorrimento

Uniformità di massa (peso)



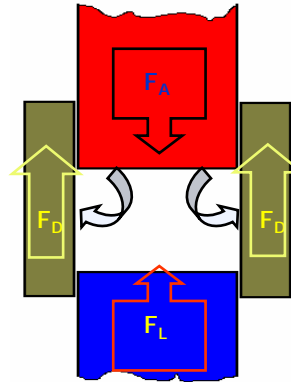
legata alle caratteristiche di scorrevolezza

LUBRIFICANTI

riduzione degli attriti
sostanze caratterizzate da bassa forza di taglio

coefficiente di
lubrificazione

$$R = \frac{F_L}{F_A}$$



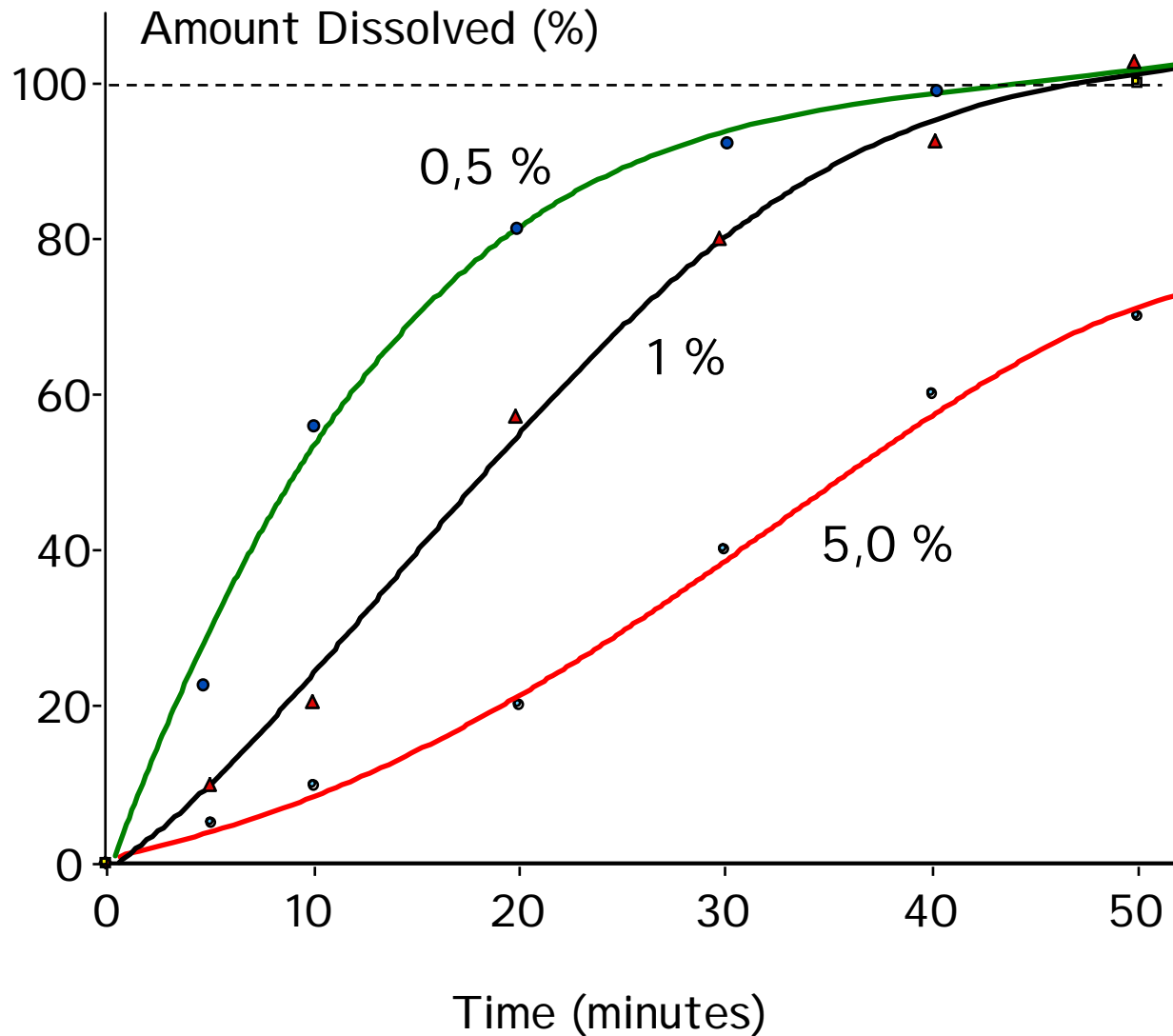
F_D resistenza dovuta alla
frizione compatto/pareti della
matrice

magnesio, sodio e calcio stearato, acido stearico
PEG, gliceril beenato (*Compritol*[®])

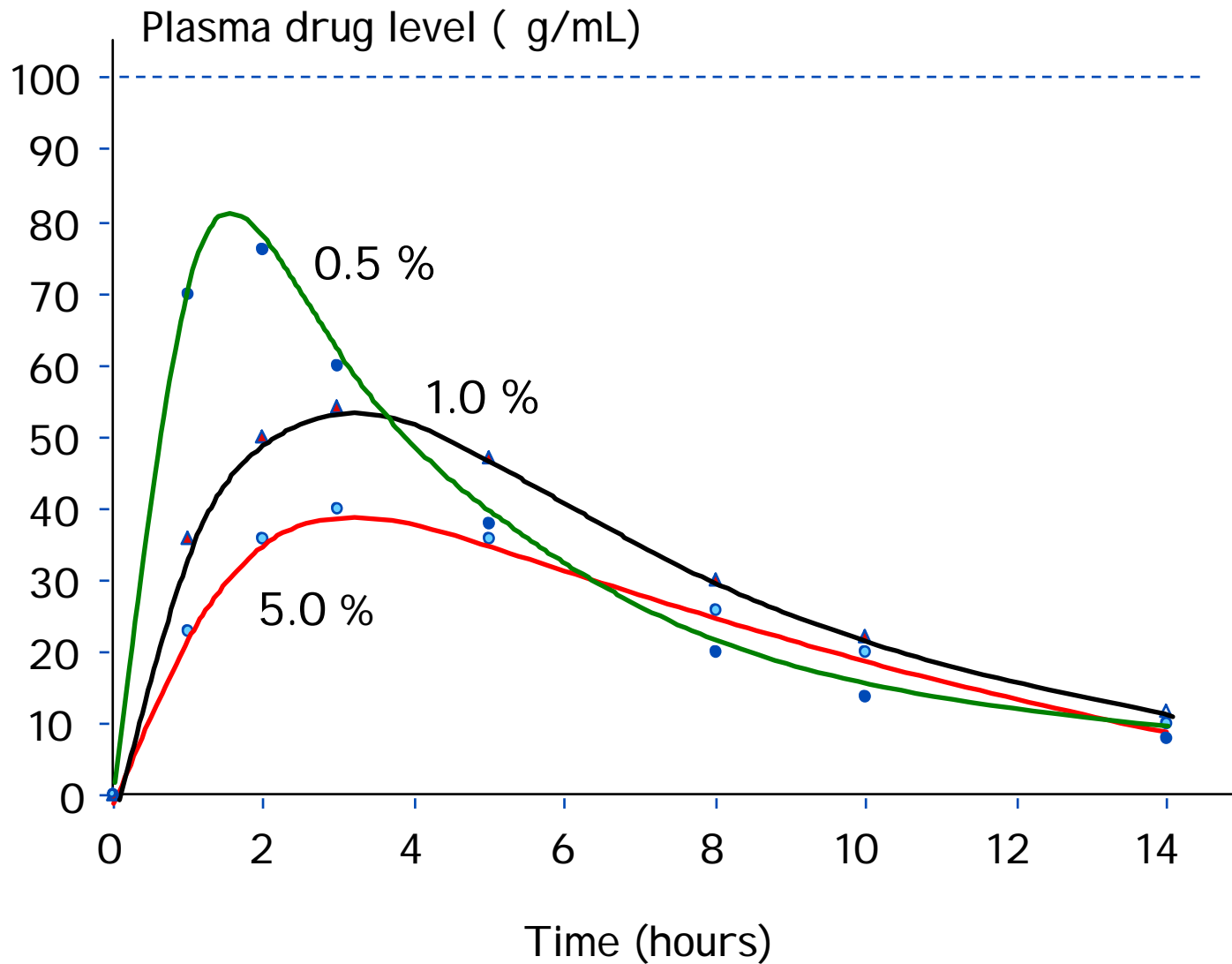
Pessime proprietà di compattazione (*compresse tenere*)

Natura idrofobica (es. Mg stearato-max 2%) può diminuire la velocità di
disgregazione e dissoluzione.

Tempi di mescolazione critici



Effetto della percentuale di magnesio stearato sulla velocità di dissoluzione *in vitro* del principio attivo.



Effetto della percentuale di magnesio stearato sull'assorbimento del principio attivo.

DISGREGANTI

generalmente sostanze idrofile, assorbono fluidi acquosi e sviluppano forza

comunemente usati:

amido (5-10%)

superdisgreganti (1-2%)

sodio amidoglicolato (Primojel[®], Explotab[®])

crosspovidone (Polyplasdone[®])

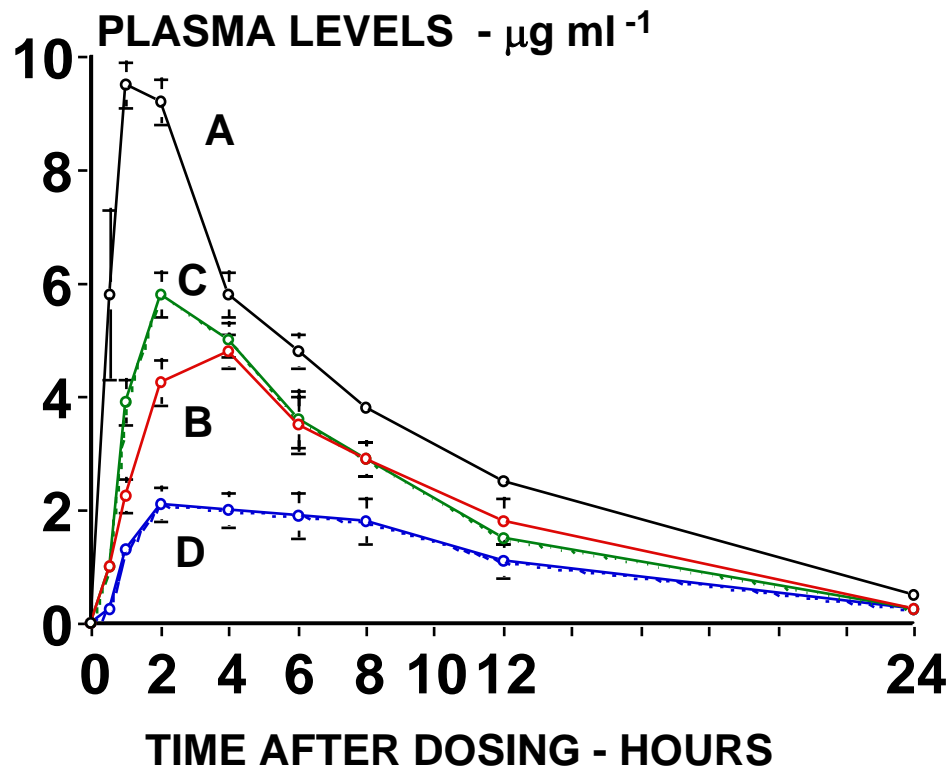
sodio carbossimetilcellulosa reticolata (Acdisol[®])

.....



DISGREGANTI

In vivo: livelli plasmatici di *cloramfenicolo* in seguito a somministrazione di capsule provenienti da 4 produttori diversi



In vitro: il tempo di disgregazione diminuisce nell'ordine: $D > C \sim B > A$

ANTIADERENTI

riduzione dei fenomeni di *sticking*

talco

... cattive caratteristiche di compattazione - **max 10%**

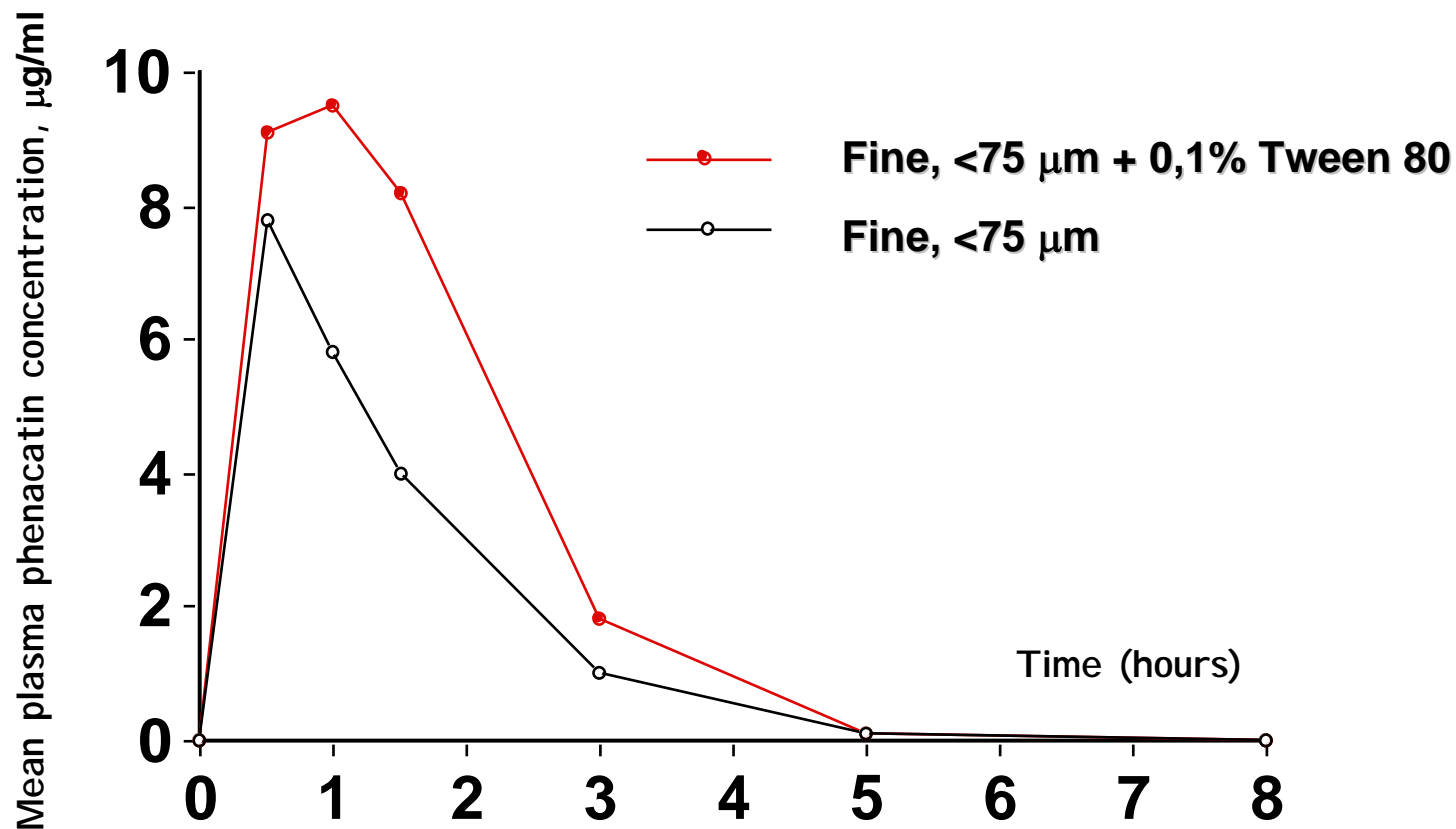
TENSI OATTIVI

favoriscono la bagnabilità

comunemente usati: **Sodiolaurilsolfato, sodio docusato** (solidi) 0,1 - 0,5 %

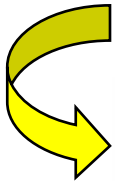
- Cremophor[®], Tween[®] 80 (*liquidi, addizionabili in fase di bagnatura per impasti*)

TENSIOATTIVI



L'aggiunta di un tensioattivo (Tween 80) puo' influire positivamente sulla biodisponibilita' del principio attivo.

Compresse effervescenti




Le compresse effervescenti sono compresse non rivestite contenenti generalmente sostanze acide e carbonati o bicarbonati che reagiscono rapidamente in presenza di acqua sviluppando anidride carbonica. Sono destinate ad essere disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione.

Compresse effervescenti

Acido acetilsalicilico	0,4 g
Acido ascorbico	0,24 g
Citrato monosodico	1,21 g
Sodio carbonato	0,2 g
Sodio bicarbonato	0,91 g
Acido citrico anidro	0,24 g

Compresse da utilizzare nella cavità buccale



Le compresse da utilizzare nella cavità buccale sono, di norma, compresse non rivestite. Sono formulate in modo da dare un rilascio lento e azione locale del o dei principi attivi o il rilascio e assorbimento in una zona definita della bocca. Soddisfano alle specifiche della manografia *Preparazioni oromucosali (1807)*.

Compresse masticabili

Magnesio trisilicato	mg 500
Alluminio idrossido anidro	mg 250
Mannitolo	mg 300
Saccarina sodica	mg 2
Salda d'amido 5%	q.b.
Essenza di menta	mg 1
Magnesio stearato	mg 10