



Universita' degli Studi di Milano



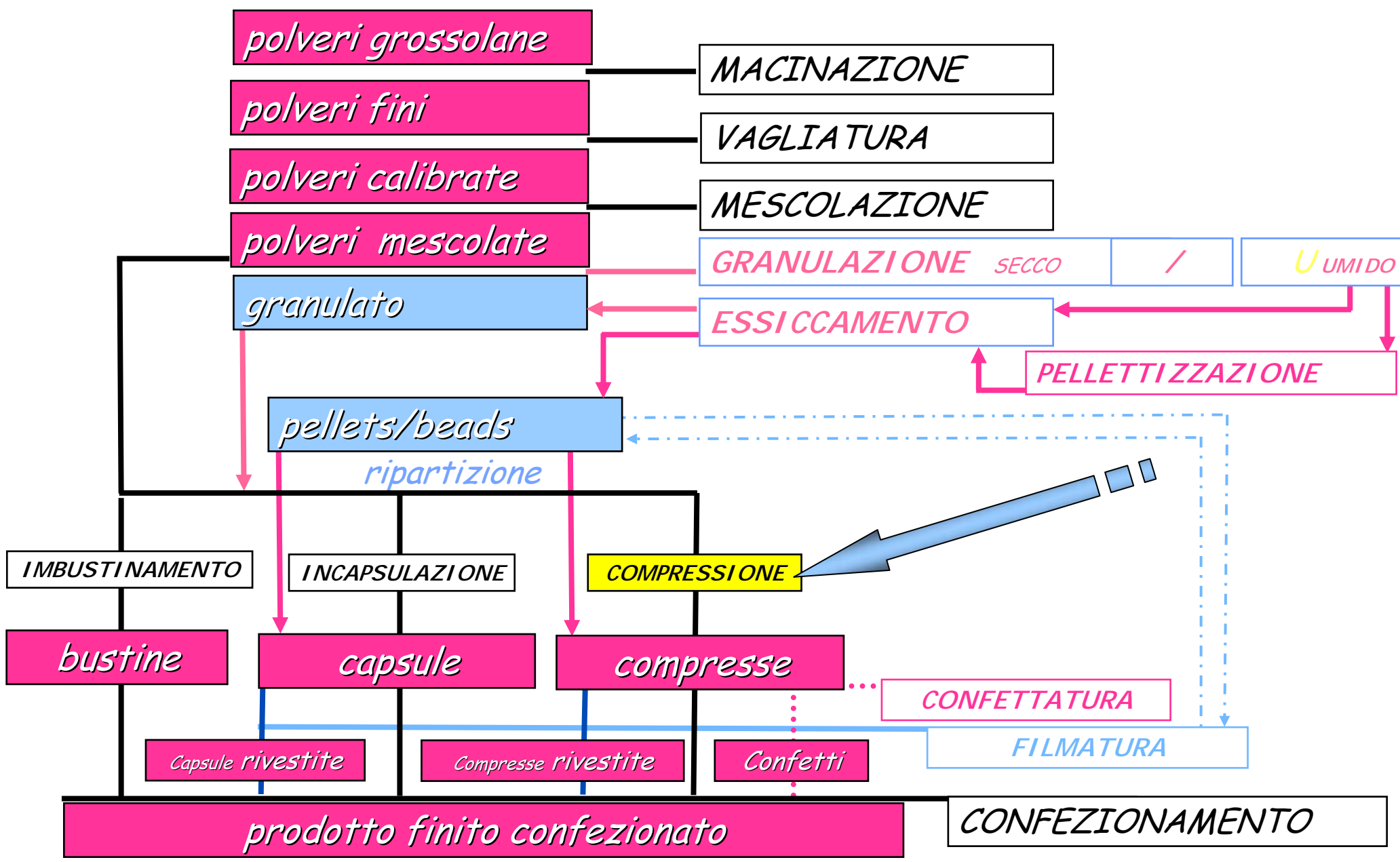
Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Fabbricazione Industriale dei Medicinali

Prof. Andrea Gazzaniga

FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - COMPRESSIONE 1

FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



COMPRESSIONE (*tableting*)

operazione farmaceutica che ha come risultato la produzione di compresse

l'operazione è eseguita da macchine chiamate **comprimitrici** (tableting machines)

COMPRESSE

forma farmaceutica più comune

termine "compressed tablets" nato a Filadelfia fine '800

vantaggi **produttore**

vantaggi **paziente**

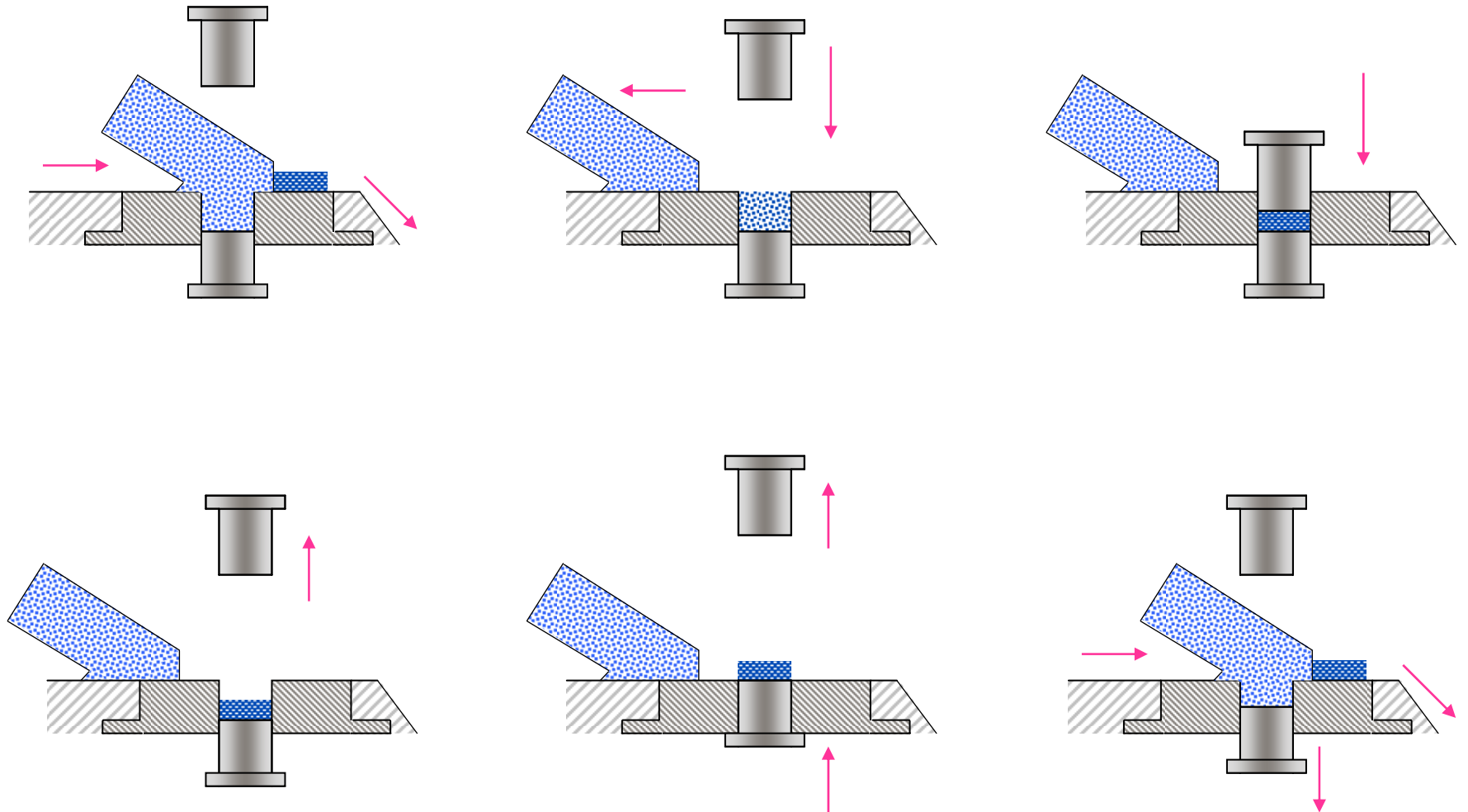
COMPRESSE

(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

Fasi del processo di produzione di compresse

Comprimettrice alternata a punzone singolo

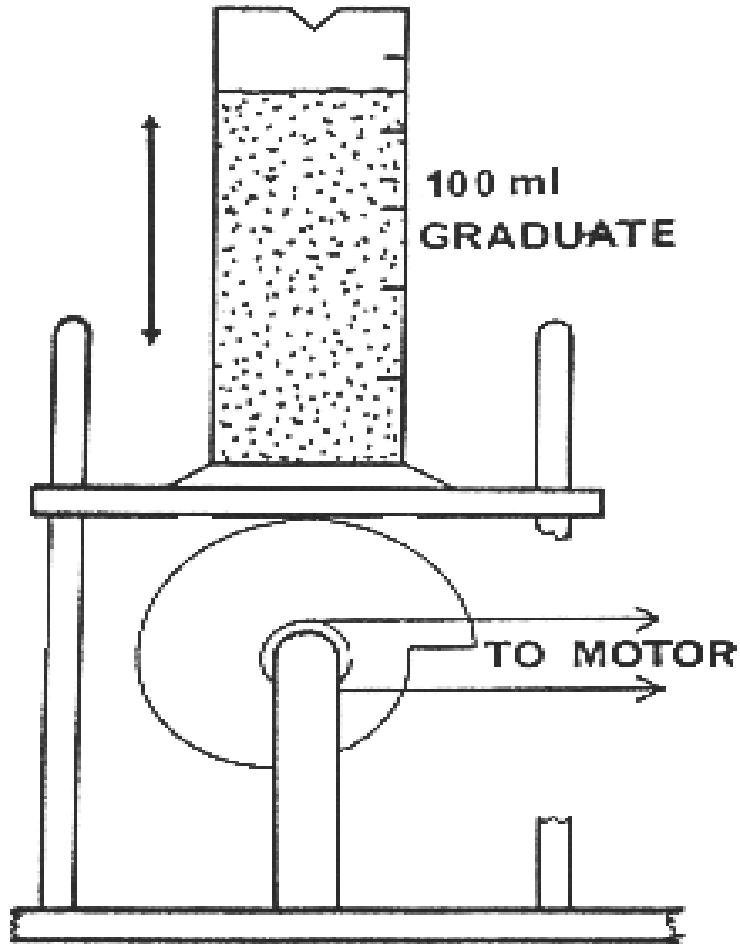


Compressione

essenzialmente

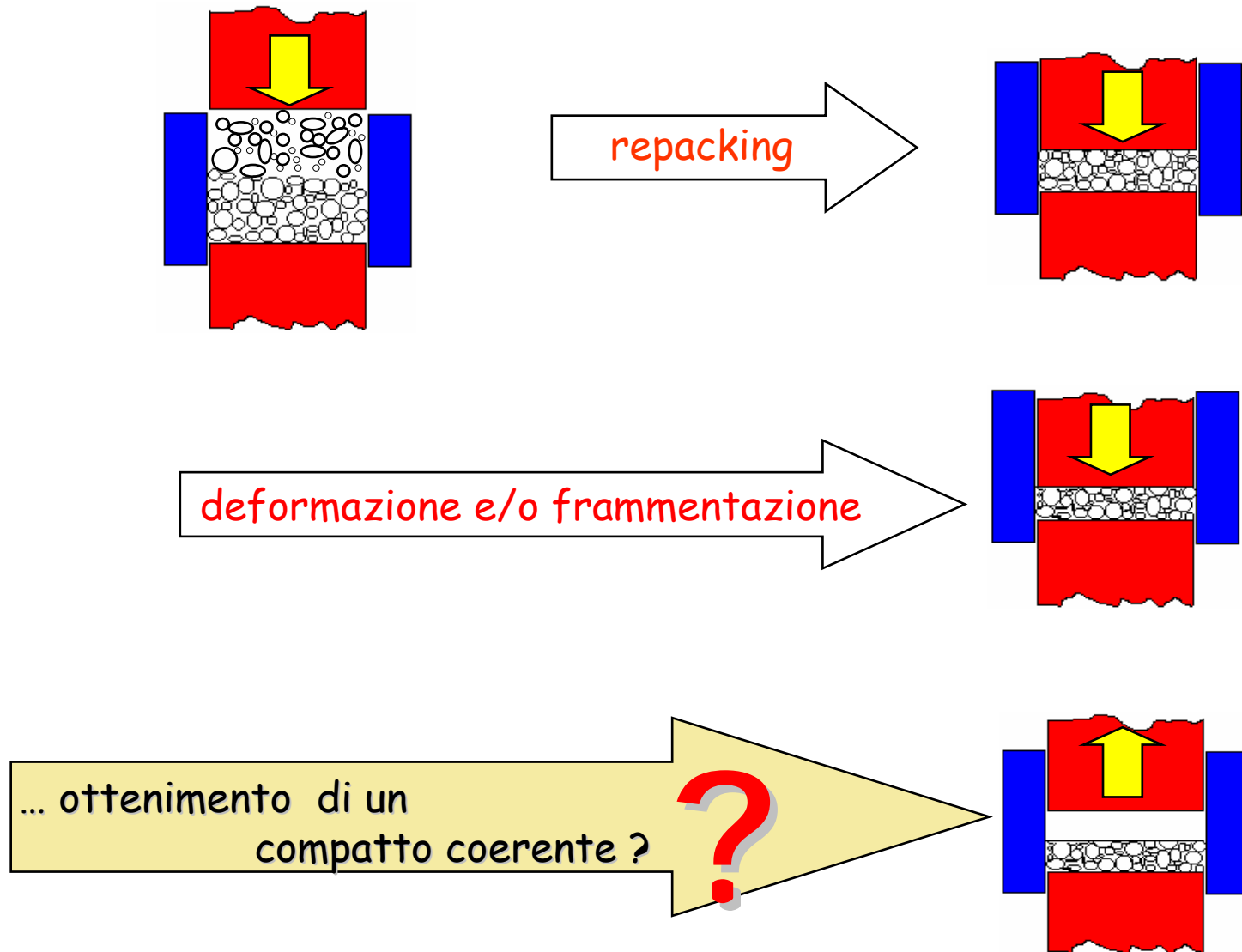
***Riduzione del volume
apparente delle polveri di
partenza***

*DIAGRAM OF APPARATUS FOR DETERMINING
THE BULK VOLUME OF POWDERS*



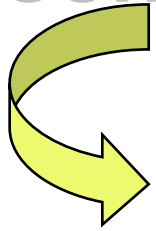
Volume apparente V_b

*volume occupato dall'intera massa di polvere
sottoposta a particolari condizioni di impaccamento
Include spazi inter-e intra- particellari*



...questa riduzione di volume apparente è sufficiente a garantire la formazione di un compatto, i.e. una struttura coerente?

compattazione (*compaction*)



compressione e consolidamento di un sistema

bifasico (particelle solide-gas) dovuto all'applicazione di forze esterne

compressione (*compression*) riduzione del volume in bulk del materiale come risultato dell'allontanamento (*displacement*) della fase gassosa (aria) e del riempimento degli spazi vuoti.

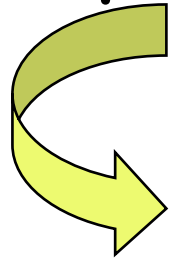
consolidamento (*consolidation*) aumento della resistenza meccanica del materiale dovuta ad interazioni particella-particella.

Compressione

riduzione del volume apparente

RIEMPIMENTO DEGLI SPAZI VUOTI

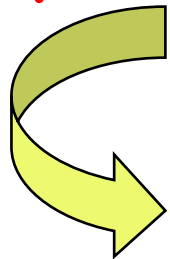
Deformazione plastica delle particelle



flusso viscoso (squeeze)

shear strength < crushing strength

Rottura delle particelle in frammenti

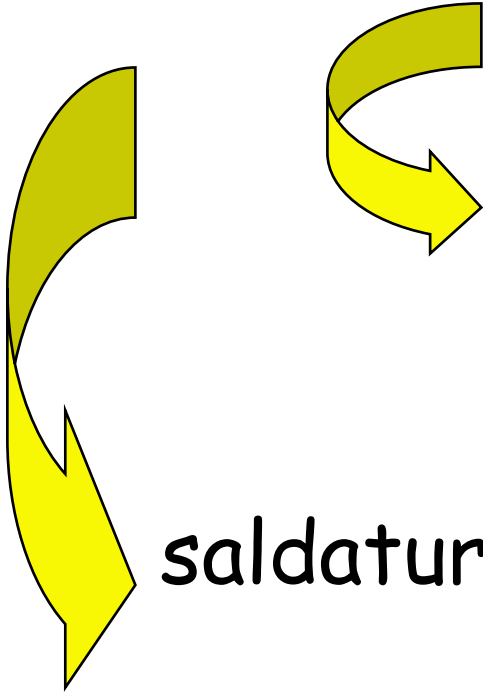


shear strength > crushing strength

Consolidamento

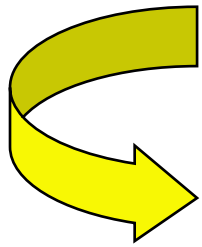
formazione di un compatto coerente

Ipotesi di meccanismo



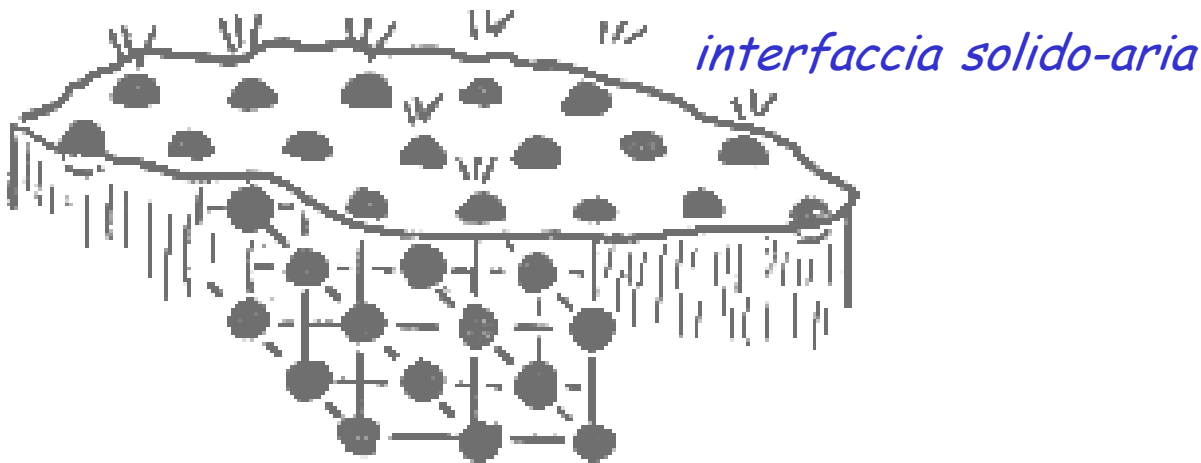
saldatura a freddo (cold welding)

saldatura a caldo (fusion bonding)



saldatura a freddo (*cold welding*)

FORZA ATTRATTIVA, DOVUTA ALL' ENERGIA LIBERA SUPERFICIALE, CHE SI SVILUPPA QUANDO DUE PARTICELLE SI TROVANO SUFFICIENTEMENTE VICINE (distanza < 50 nm)



Atomi o ioni localizzati alla superficie delle particelle esposti ad una differente distribuzione delle forze di legame intra intermolecolari rispetto a quelli all'interno delle particelle

saldatura a caldo (*fusion bonding*)

APPLICAZIONE DI FORZE DI COMPRESSIONE

CALORE FRIZIONALE

NUMEROSI PUNTI DI CONTATTO TRA LE PARTICELLE
(FORMA IRREGOLARE) PRESENTI NEL LETTO DI POLVERE

SE NON FACILMENTE DISSIPATO, PROVOCA LOCALMENTE
UN **INNALZAMENTO DELLA TEMPERATURA** IN
CORRISPONDENZA DEI PUNTI DI CONTATTO FRA LE
PARTICELLE CON CONSEGUENTE POSSIBILE **FUSIONE**

MATERIALI FARMACEUTICI

- BASSO CALORE SPECIFICO

- BASSA CONDUCEBILITA' TERMICA

POSSIBILITA' DI RAGGIUNGERE TEMPERATURE SUFFICIENTEMENTE ELEVATE DA PROVOCARE LA FUSIONE DI MOLTI PRINCIPI ATTIVI O ECCIPIENTI

IN SEGUITO A RIMOZIONE DEL CARICO APPLICATO
raffreddamento
SOLIDIFICAZIONE DEL MATERIALE FUSO

AUMENTO RESISTENZA MECCANICA DELLA MASSA COMPATTATA

... queste ipotesi sono avvalorate dal fatto che all'aumentare della forza di compressione aumenta la resistenza meccanica del compatto.

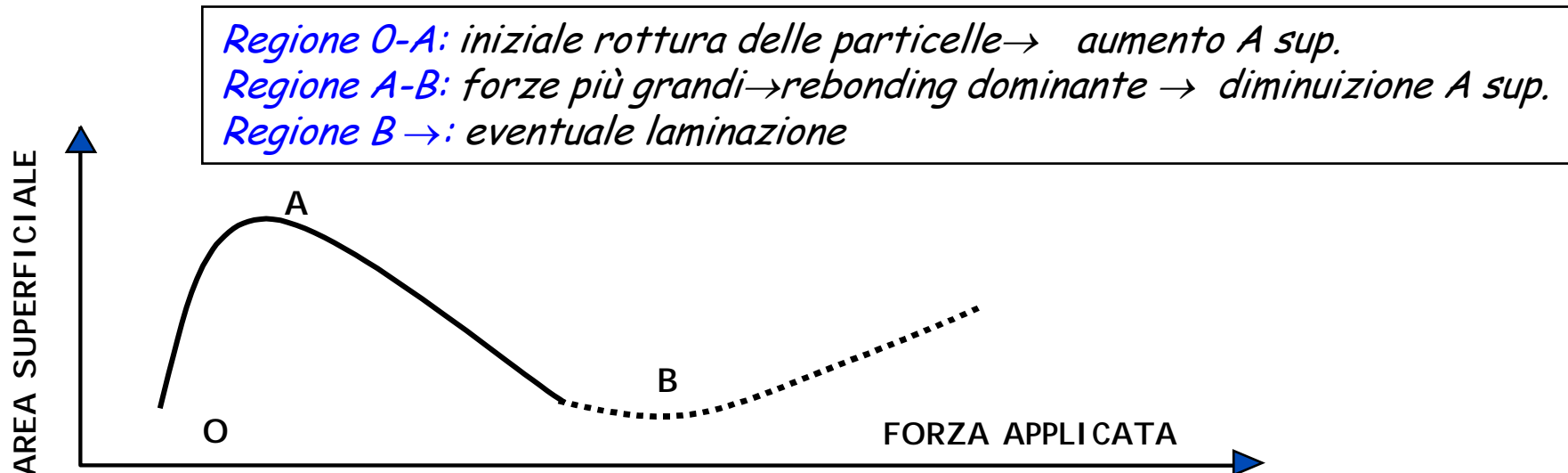


cold welding e *fusion bonding* INFLUENZATI DA

- NATURA CHIMICA DEI MATERIALI (anche forma fisica, polimorfismo)
- AREA SUPERFICIALE DISPONIBILE
- PRESENZA DI SOSTANZE ESTRANEE ALLA SUPERFICIE (... contaminanti).

• AREA SUPERFICIALE DISPONIBILE

materiali fragili che si rompono facilmente ---> grandi superfici che portate a contatto favoriscono un miglior bonding.



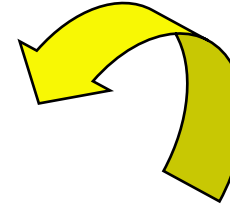
• SOSTANZE ESTRANEE IN SUPERFICIE

INTERFERENZE quando le superfici vengono a contatto

Umidità

Può essere sufficiente a portare in soluzione parte del solido che deve essere compattato

*il solido disciolto può **ricristallizzare** e **formare ponti solidi***



Lubrificanti

*... i lubrificanti formano legami deboli con le altre particelle di polvere, così una lubrificazione eccessiva può dar luogo ad un "**coating**" continuo delle particelle in superficie, che in alcuni casi determinerà la formazione di compatti molto deboli*

Compresse

Compromesso fra proprietà meccaniche e biofarmaceutiche

Resistenza alla rottura
Friabilità

POROSITA'

FORZA DI
COMPRESSIONE

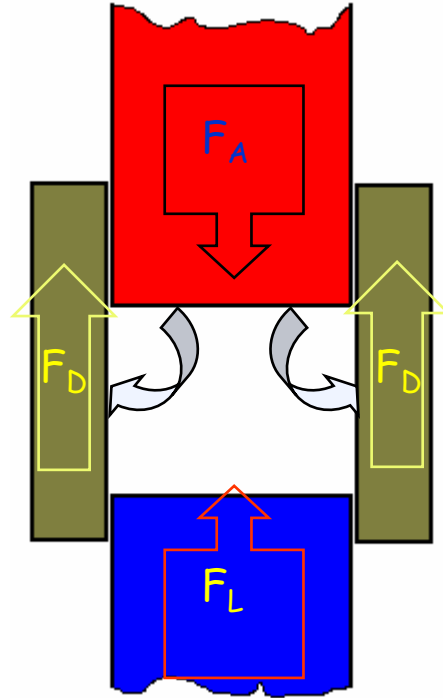
Tempo di disgregazione
Velocità di dissoluzione

parametri di controllo qualità'



... tutti interdipendenti e associati alle forze operanti durante la riduzione di volume del letto di polvere e la formazione del compatto

DISTRIBUZIONE DELLE FORZE

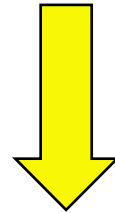


$$F_A = F_L + F_D$$

F_A forza applicata dal punzone superiore

F_L forza trasmessa al punzone inferiore

F_D resistenza dovuta alla frizione compatto/pareti della matrice



Forza di compressione

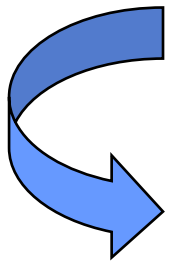
definizioni accettate:

Forza esercitata dal punzone superiore

Forza applicata dal punzone superiore

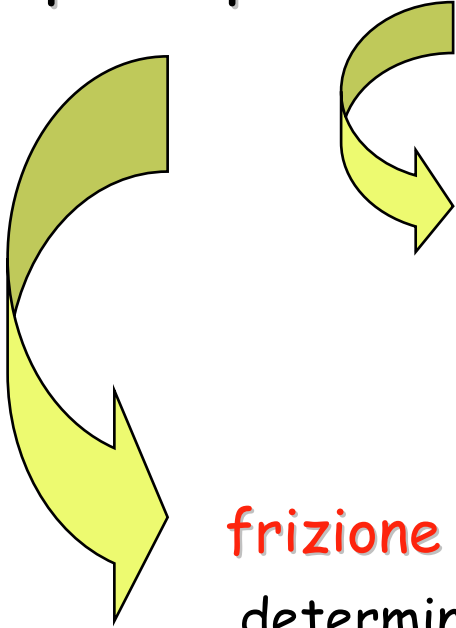
Forza trasmessa dal punzone superiore

Forza sentita dal punzone superiore



Resistenza opposta dal letto di polvere alla discesa del punzone superiore (alla riduzione di volume)

principali forze frizionali



frizione interparticellare

determinata dal contatto particella-particella, espressa in termini di coefficiente frizionale interparticellare (μ_i *coefficient of interparticulate friction*)

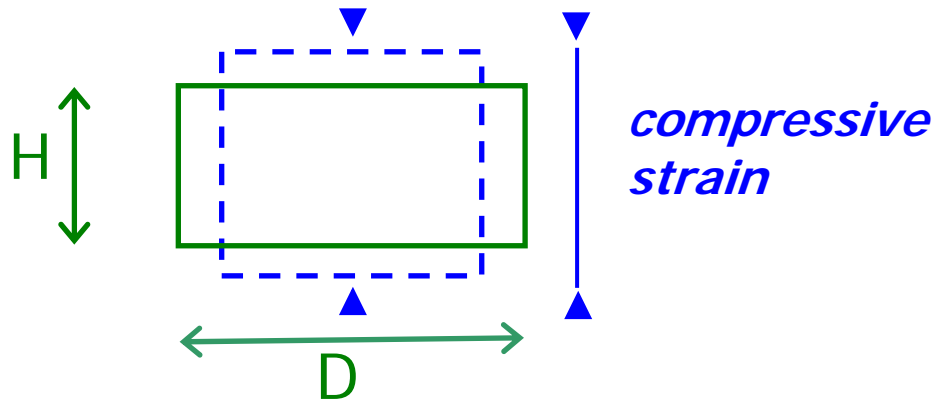
frizione materiale-parete matrice (die-wall friction)

determinata dallo spostamento lungo le pareti della matrice del materiale sottoposto all'azione del punzone (μ_w *coefficient of die-wall friction*)

Effetto dominante quando finisce il riarrangiamento delle particelle

SVILUPPO DELLA FORZA RADIALE

Una forza applicata verticalmente ad un corpo provoca una diminuzione di altezza ΔH e, nel caso in cui il corpo non sia confinato, una espansione lungo l'asse orizzontale ΔD .



.....il materiale nella matrice non essendo libero di espandersi orizzontalmente sviluppa una **forza radiale F_r** perpendicolare alle pareti della matrice

..... all'aumentare della forza di compressione e quando il *repacking* si è completato il compatto può essere considerato un **singolo corpo solido.....**

RAPPORTO DI POISSON

$$\lambda = \frac{\Delta D}{\Delta h}$$

costante caratteristica di ogni corpo solido

→ *influenza il processo di tableting*

esiste una relazione fra F_r e F_D ?

$$F_D = \mu_w F_r$$


μ_w COEFFICIENT OF DIE-WALL FRICTION

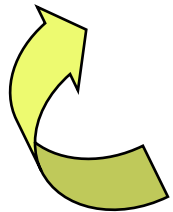
Ricordando

$$\lambda = \frac{\Delta D}{\Delta h}$$

$\lambda \propto F_r$ all'aumentare di λ aumenta F_r

se λ è piccolo anche F_r è piccolo \rightarrow trasmissione assiale della forza è buona

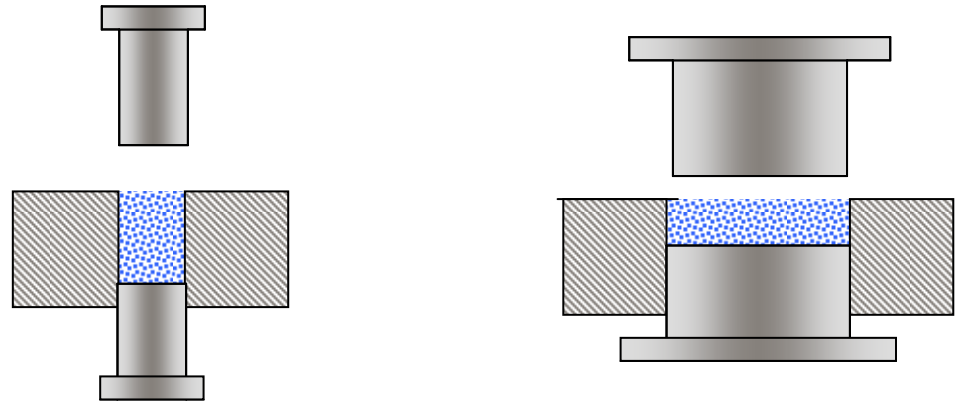
valore di F_D minimo  buona trasmissione di F_A



adeguata lubrificazione alle pareti della matrice

Per ridurre il valore di F_D esiste anche la possibilità, cambiando forma e/o diametro dei punzoni,

di diminuire, a parità di massa, l'altezza dei compatti (basso valore dell'area di contatto superficie laterale del compatto/ superficie laterale della camera di compressione).



$$F_L = F_A \cdot e^{-\frac{KH}{D}}$$

LA FORZA TRASMessa AL PUNZONE INFERIORE DIMINUISCE ESPONENZIALMENTE ALL'AUMENTARE DELLA PROFONDITA' DELLA MATRICE.

F_A

punzone superiore

F_L

punzone inferiore

K

costante determinata sperimentalmente legata alle componenti frizionali

H

altezza compressa

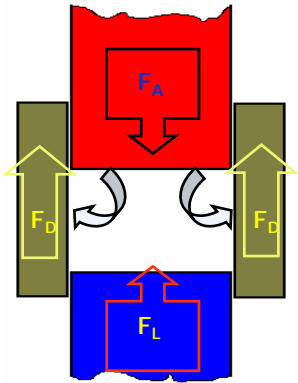
D

diametro compressa

LUBRIFICAZIONE



riduzione F_d



$$F_A = F_L + F_D$$

F_D resistenza dovuta alla frizione compatto/pareti della matrice

coefficiente di lubrificazione $R = \frac{F_L}{F_A}$

$R = 0.98$ ottima lubrificazione

$R < 0.8$ scarsa lubrificazione

La maggior parte delle formulazioni per compresse richiede la presenza di un **lubrificante per ridurre le frizioni** lungo le pareti.

I lubrificanti agiscono **interponendosi** come film tra la massa da compattare e le pareti interne della matrice.

Il film deve possedere una bassa resistenza al taglio (*low shear strength*).

FORZA DI ESPULSIONE (F_E) Le forze radiali e le frizioni lungo le pareti determinano anche la facilità con cui la compressa può essere rimossa dalla matrice.



SISTEMI BEN LUBRIFICATI



BASSA F_E

La forza necessaria per espellere la compressa può essere considerata in tre fasi successive:

- 1- *picco di forza* per iniziare l'espulsione interrompendo l'adesione compressa-pareti matrice
- 2- *forza minore* richiesta per far salire la compressa lungo la matrice
- 3- *forza ancora minore* per completare l'espulsione della compressa quando comincia ad essere al di fuori della matrice

R va considerato come relativo ad uno specifico sistema perché è influenzato da altri parametri variabili, come h (altezza del letto di polvere), d (diametro della compressa) e F_A forza di compressione applicata.

Es. se cambio il diametro dei punzoni il valore di R non è più valido!

DURANTE LE NORMALI OPERAZIONI DI COMPRESSIONE, IL **CONSOLIDAMENTO** E' **ACCENTUATO NELLE ZONE VICINE ALLE PARETI** DELLA MATRICE A CAUSA DELLE **FORZE DI TAGLIO** CHE SPINGONO IL MATERIALE VERSO LE PARETI STESSE. **IL RISULTATO E' UNA COMPRESSA A > DENSITA' VERSO LA SUPERFICIE LATERALE CHE NEL RESTO DELLA MASSA**

"SKIN" FORMAZIONE DI UNA PELLICOLA CHE PUO' RENDERE LE COMPRESSE PIU' RESISTENTI ALLA ABRASIONE MA NELLO STESSO TEMPO PUO' ESSERE DI OSTACOLO ALL'INGRESSO DEI FLUIDI BIOLOGICI