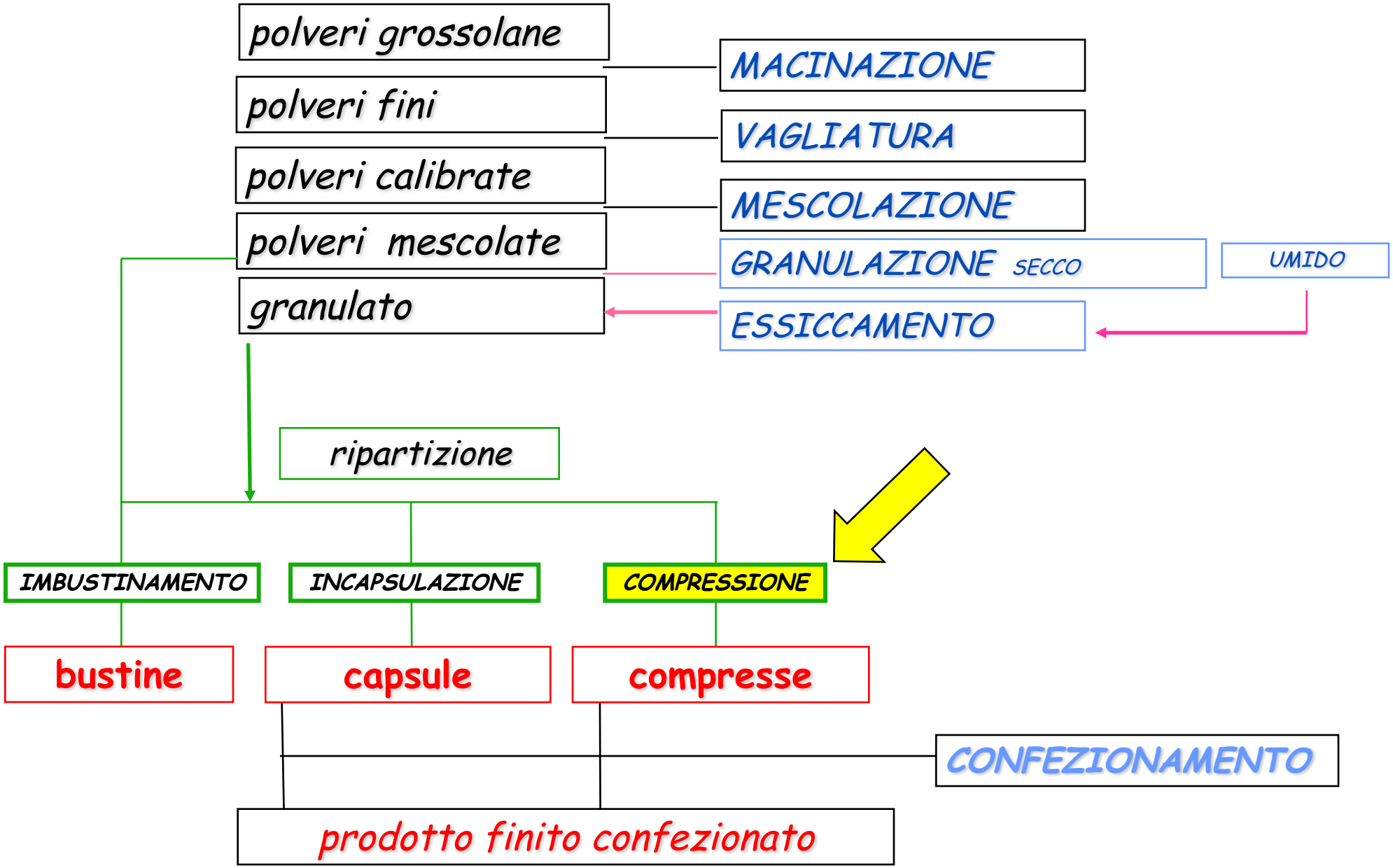
FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI – SCHEMA di PREPARAZIONE



COMPRESSE

"Le compresse sono preparazioni solide contenenti ciascuna una dose singola di uno o più principi attivi e ottenute usualmente per compressione di volumi uniformi di particelle. Sono destinate principalmente 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." (FU)

COMPRESSE

vantaggi

- produttore
- paziente

- Accuratezza del dosaggio
- Praticità di somministrazione
- Più stabili rispetto alle forme di dosaggio liquide
- Possibilità di controllare la cinetica di rilascio del principio attivo
- Possibilità di mascherare odori e sapori sgradevoli (*test masking*)

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

Preparazione compresse

....quando possibile

Compressione diretta

Operazioni

Pesata
Mescolazione
Lubrificazione
Compressione

Ma se il materiale da comprimere presenta:

- *Scarse caratteristiche di scorrevolezza*
- *Volume apparente troppo elevato*
- *Tendenza alla segregazione*
- *Scarse caratteristiche di compattazione*

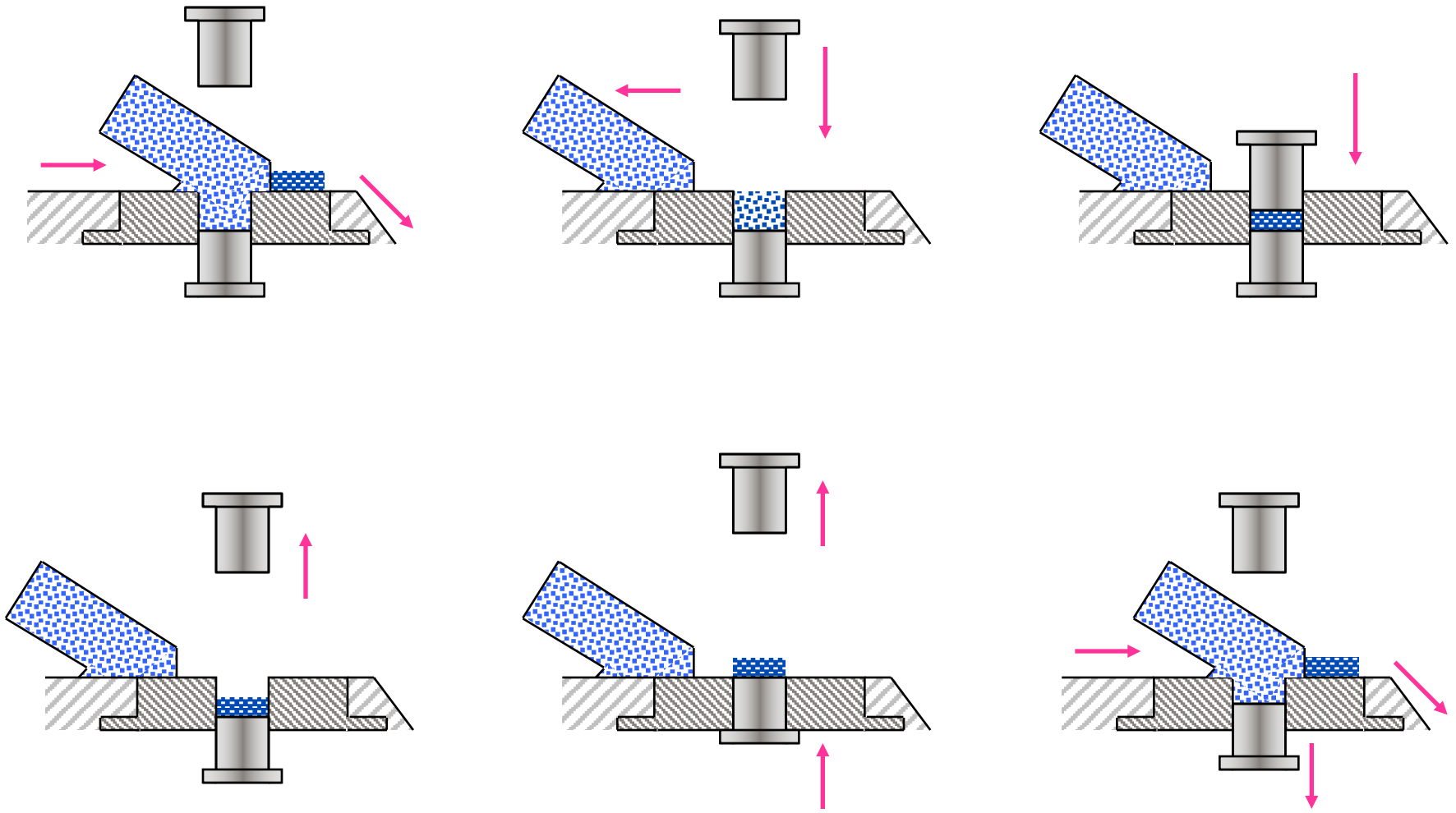
possibilità/necessità di ricorso a GRANULAZIONE

COMPRESSIONE (*tabletting*)

operazione tecnologica che consiste in forzare le particelle solide ad avvicinarsi le une alle altre in una matrice. Questo consente alle particelle di compattarsi in solido poroso con definita geometria (compressa). La compressione viene eseguita da macchine chiamate comprimitrici (tabletting machines).

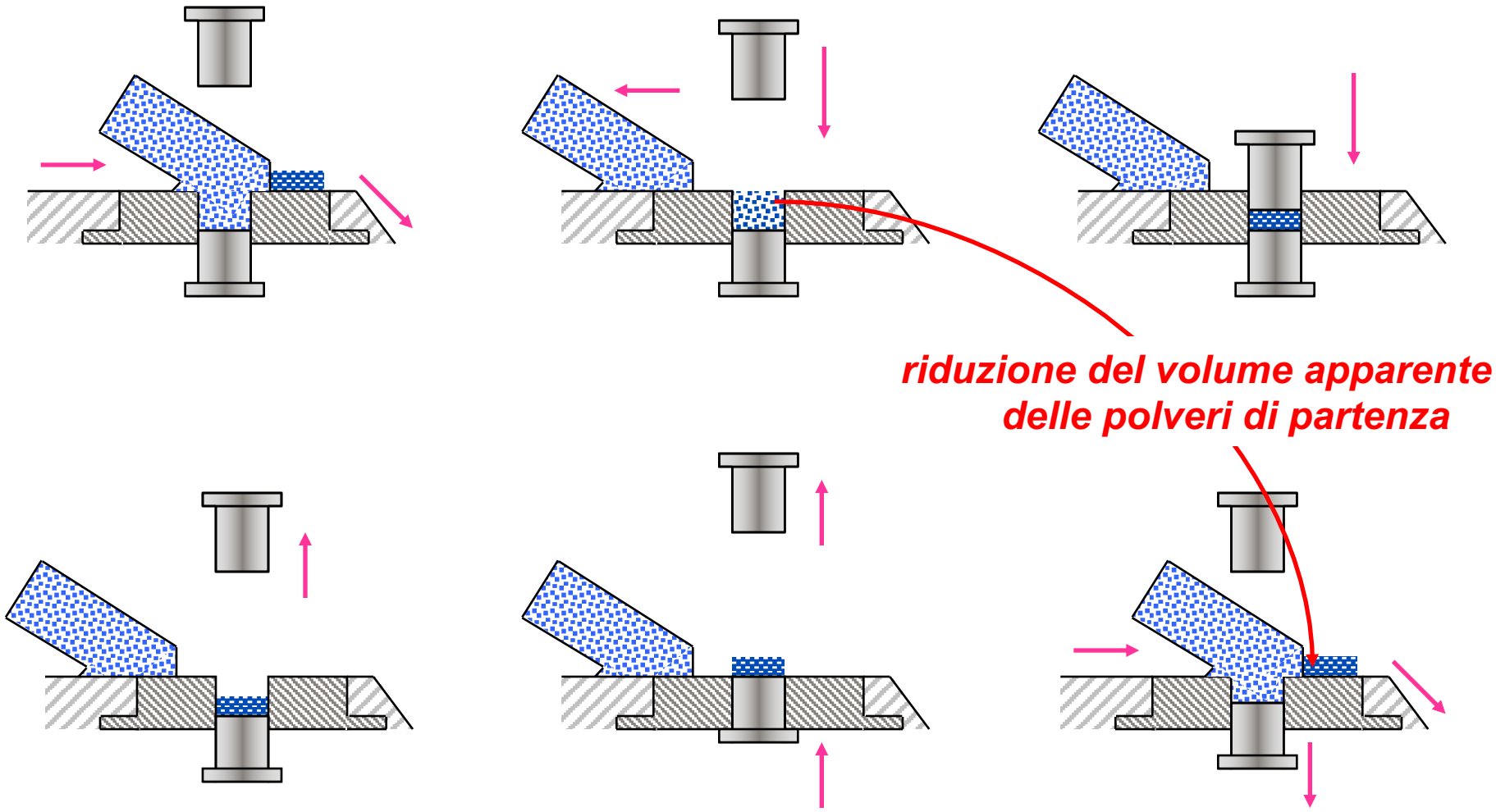
Fasi del processo di produzione di compresse

Comprimitrice alternativa a punzone singolo



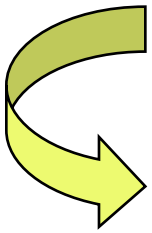
Fasi del processo di produzione di compresse

Comprimitrice alternativa a punzone singolo



Processo di produzione di compresse

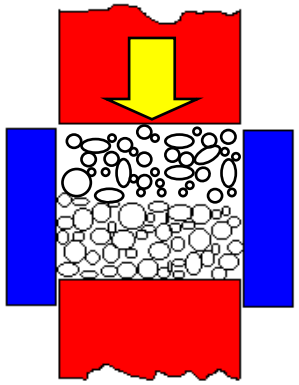
COMPATTAZIONE (*compaction*)



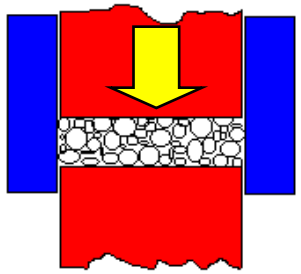
compressione e **consolidamento** di un sistema bifasico (particelle solide-gas) dovuto all'applicazione di forze esterne

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

consolidamento aumento della resistenza meccanica del materiale dovuta ad interazioni particella-particella

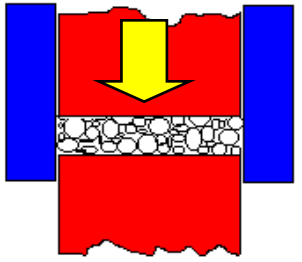


repacking

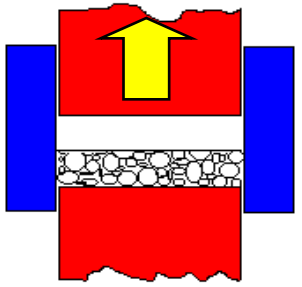


compressione

deformazione e/o frammentazione



consolidamento



saldatura a freddo/saldatura a caldo

consolidamento

saldatura a freddo (cold welding)

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

interfaccia solido-aria

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

consolidamento

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 dissipato, provoca localmente un innalzamento della temperatura con conseguente fusione ai punti di contatto fra le particelle

possibilita' di raggiungere temperature sufficientemente elevate da provocare la fusione di molti principi attivi o eccipienti utilizzati

per rimozione del carico applicato

solidificazione del materiale fuso

consolidamento

Da cosa dipende la fase di consolidamento:

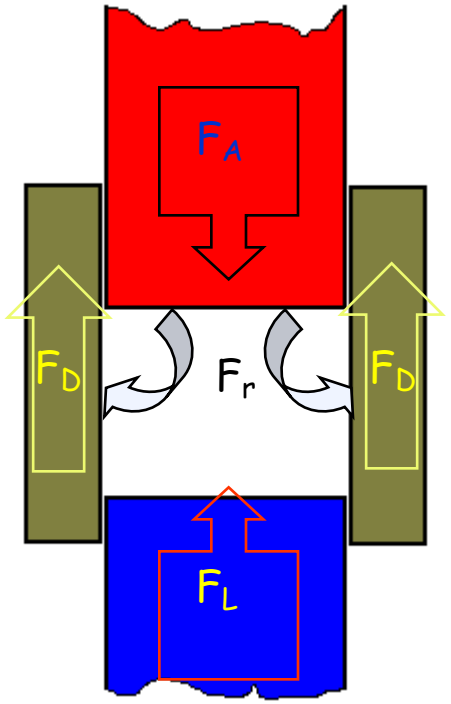
- NATURA CHIMICA E FISICA DEI MATERIALI
- AREA SUPERFICIALE DISPONIBILE
- PRESENZA DI SOSTANZE ESTRANEE ALLA SUPERFICIE (… contaminanti)

UMIDITÀ

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

il solido disciolto può ricristallizzare e formare ponti solidi

DISTRIBUZIONE DELLE FORZE



$$F_A = F_L + F_D$$

F_A forza applicata al 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

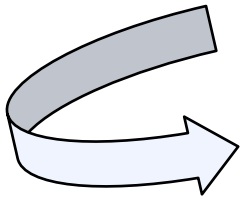
Resistenza opposta dal letto di polvere alla discesa del punzone superiore alla riduzione di volume

La forza esercitata dal punzone superiore genera una resistenza del letto di polvere alla sua discesa che provoca delle forze di frizioni al interno del sistema

principali FORZE FRIZIONALI

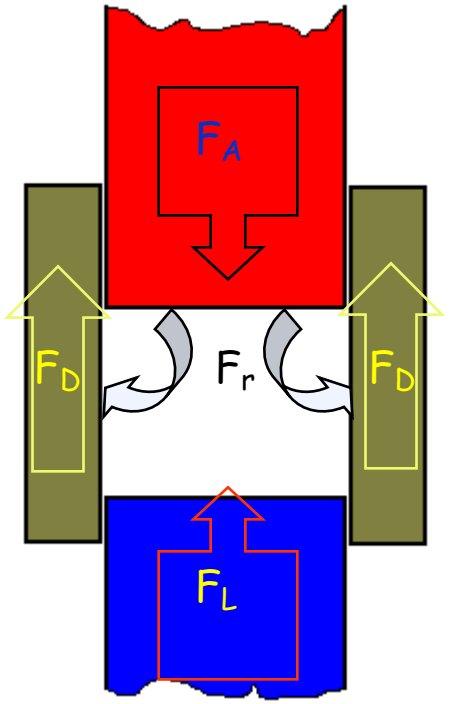
frizione interparticellare
determinata dal contatto particella-particella, espresso in termini di coefficiente frizionale interparticellare
(μ_i *coefficient of interparticulate friction*)

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

DISTRIBUZIONE DELLE FORZE



$$F_A = F_L + F_D$$

$$F_D = F_r\,(\mu_w + \mu_i)$$

Fr = forza radiale

μ_w = coefficient of die-wall friction

μ_i = coefficient interparticle friction (è molto piccola rispetto a μ_w)

$$F_D = F_r \cdot \mu_w$$

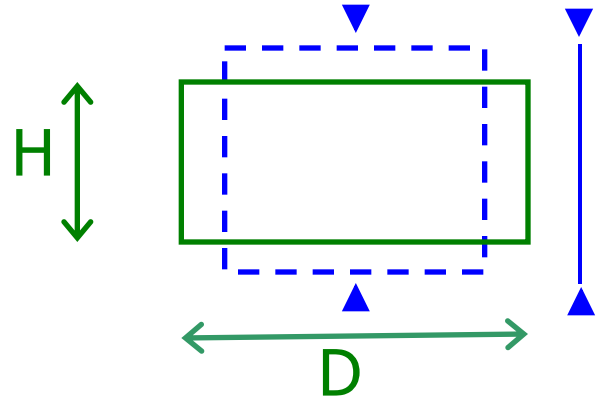
F_A forza applicata al punzone superiore

F_L forza trasmessa al punzone inferiore

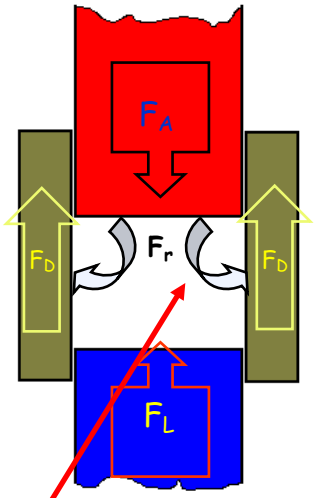
F_D resistenza dovuta alla frizione compatto/pareti della matrice

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.



compressive strain



.....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 tabletting*

$$F_D = \mu_w F_r$$

μ_w *COEFFICIENT OF DIE-WALL FRICTION*

$$F_r = \lambda/(1-\lambda) \cdot F_A$$

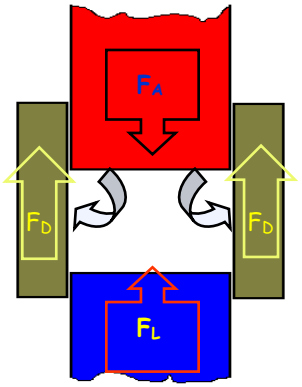
$F_r \propto \lambda$ ⇒ a maggiore λ aumenta F_r

se λ è piccolo anche F_r è piccolo → trasmissione assiale della forza è buona

valore di F_D minimo ⇒ buona trasmissione di F_A

adeguata lubrificazione alle pareti della matrice

LUBRIFICAZIONE ⇒ riduzione F_D



$F_A = F_L + F_D$

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 possiedono una bassa resistenza al taglio *(low shear strength)*.

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

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.

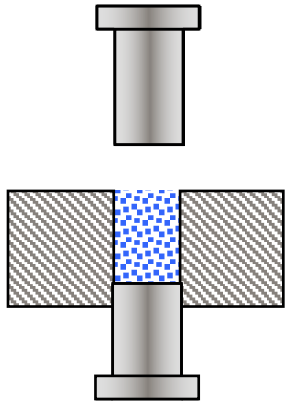
⇒ **SISTEMI BEN LUBRIFICATI → BASSA F_E**

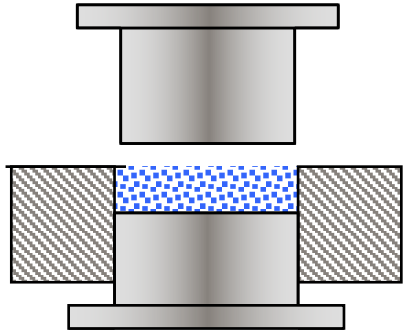
Ridurre il valore di F_D attraverso forma e diametro dei punzoni

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

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





diminuire, a parità di massa, l'altezza dei compatti

basso valore dell'area di contatto fra la superficie laterale del compatto e la superficie laterale della camera di compressione

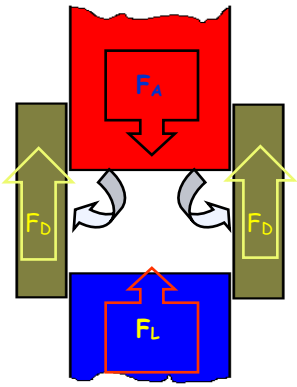
Misura delle forze coinvolte nel processo di compressione

COMPRIMITRICI ATTREZZATE PER LA MISURAZIONE DELLE FORZE DI COMPRESSIONE E DELLO SPOSTAMENTO DEI PUNZONI

FORZE

ESTENSIMETRI (STRAIN GAUGES)

TRASDUTTORI PIEZOELETTRICI IN QUARZO



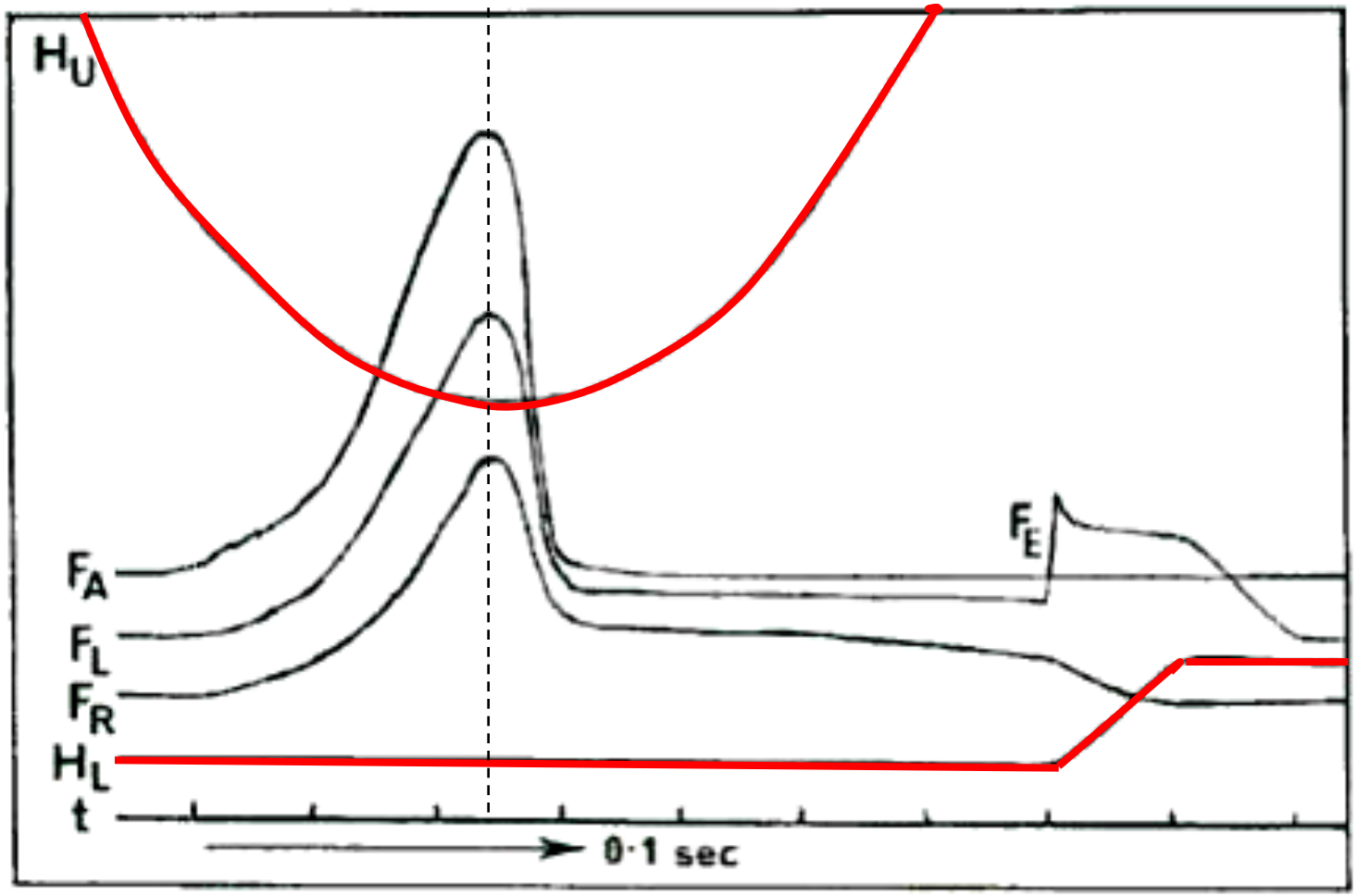
$F_A = F_L + F_D$

SPOSTAMENTO PUNZONI

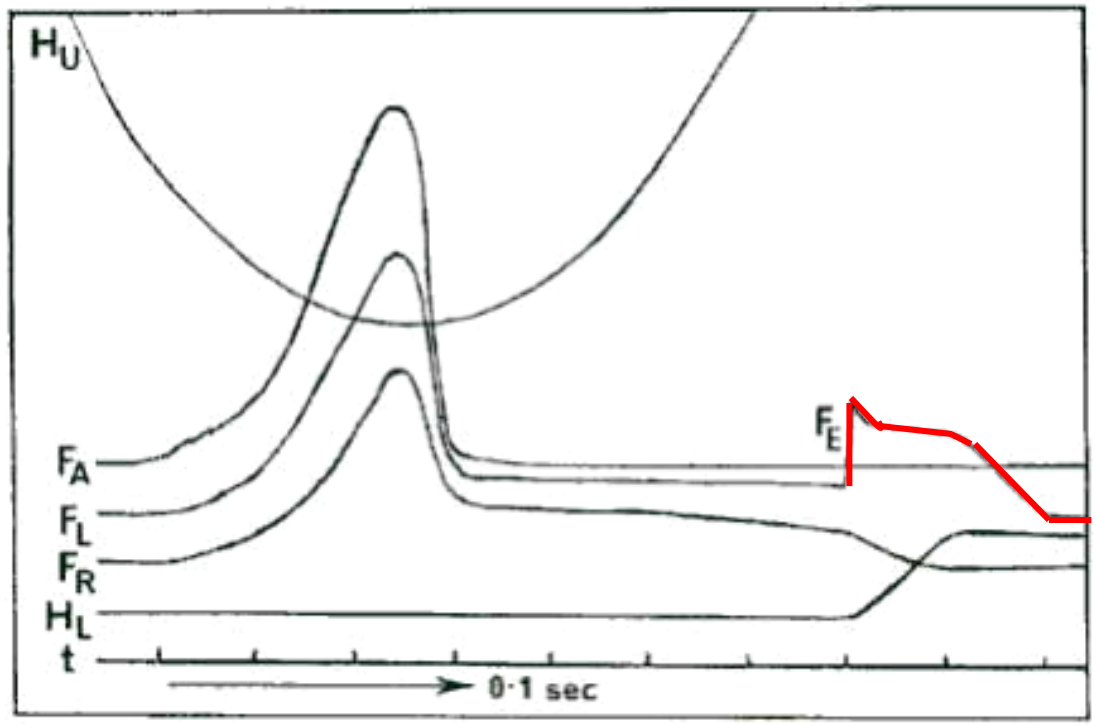
TRASDUTTORI DI POSIZIONI (LVDT) (LINEAR VARIABLE DIFFERENTIAL TRANSFORMER)

Andamento delle forze e dello spostamento dei punzoni in funzione del tempo

comprimitrice alternativa attrezzata per la misurazione delle forze di compressione e dello spostamento dei punzoni



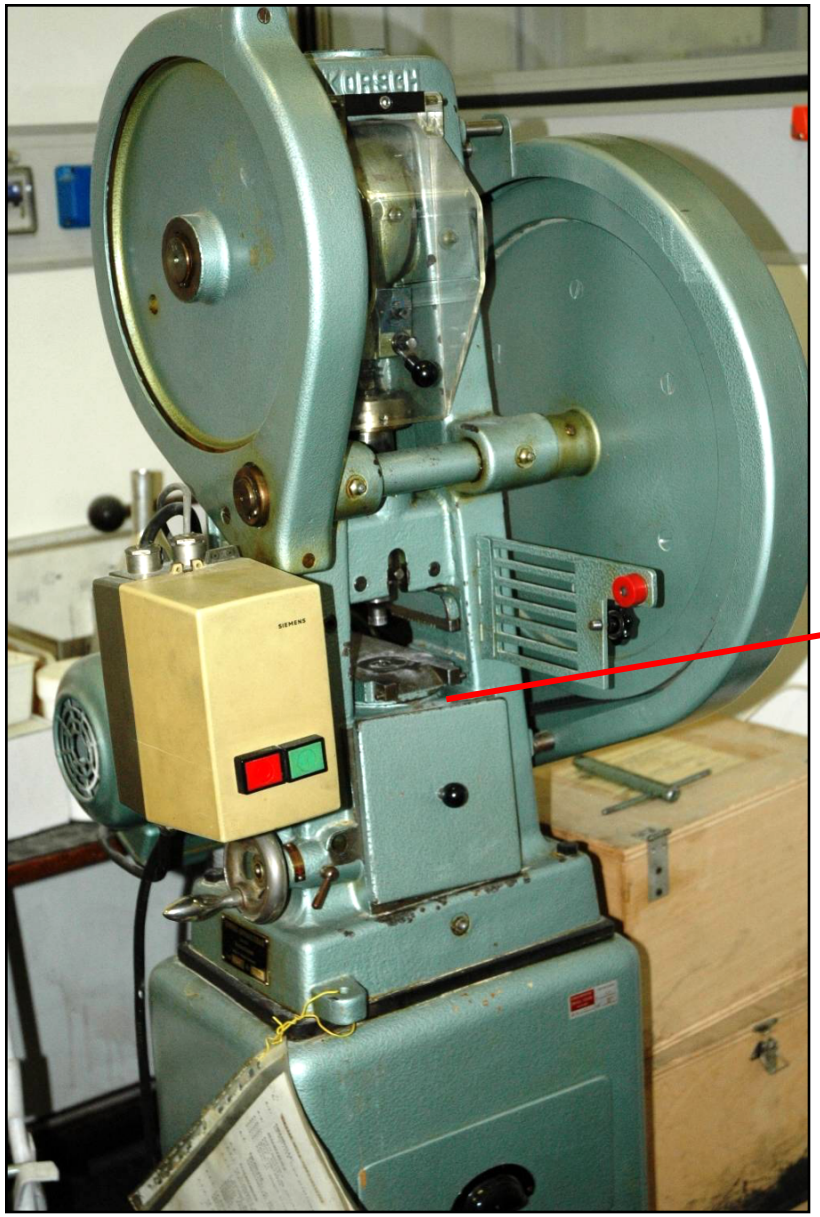
HU: spostamento del punzone superiore
F_A: forza applicata al punzone superiore
F_L: forza trasmessa al punzone inferiore
F_R: forza radiale
HL: spostamento del punzone inferiore
F_E: forza necessaria per espellere il compatto dalla matrice

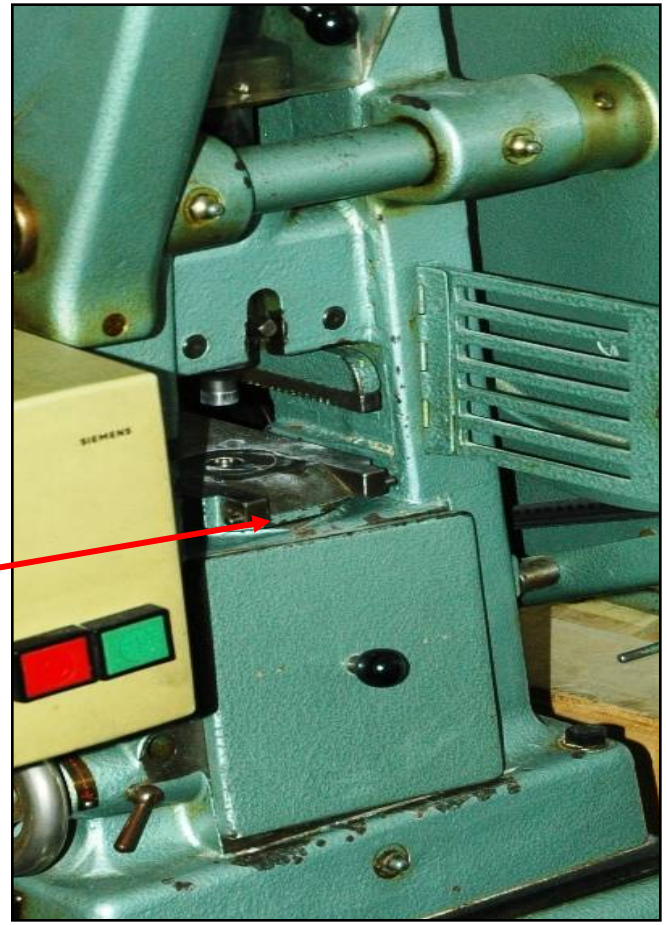


F_E forza necessaria per espellere la compressa;
può essere considerata in tre fasi successive:

1- *picco di forza* per iniziare l'espulsione rompendo l'adesione compressa-pareti matrice
2- *forza minore/costante* per far salire la compressa lungo la matrice
3- *forza progressivamente minore* per far uscire la compressa dalla matrice

Comprimitrice alternativa (eccentrica) a punzone singolo





- ✓ Costituita da una sola coppia di punzoni
- ✓ Produzione 1500-3000 compresse /ora

Comprimitrice rotativa a 8 punzoni

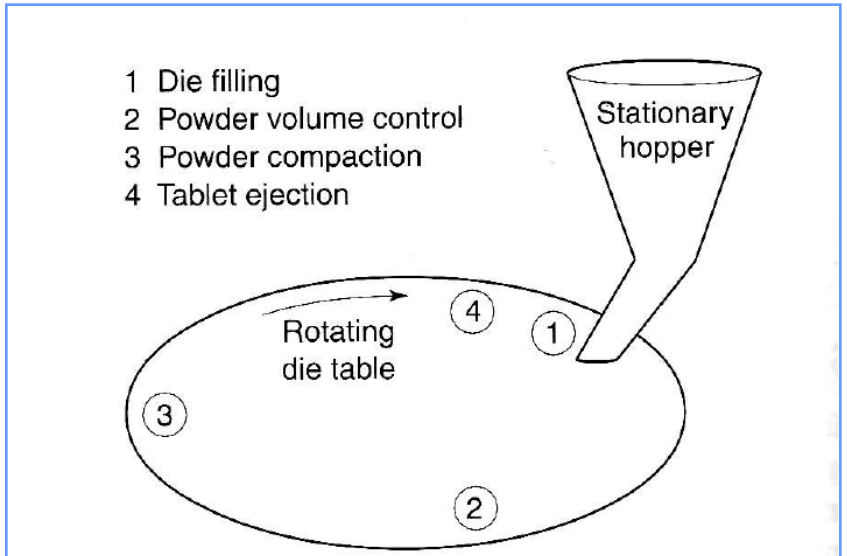
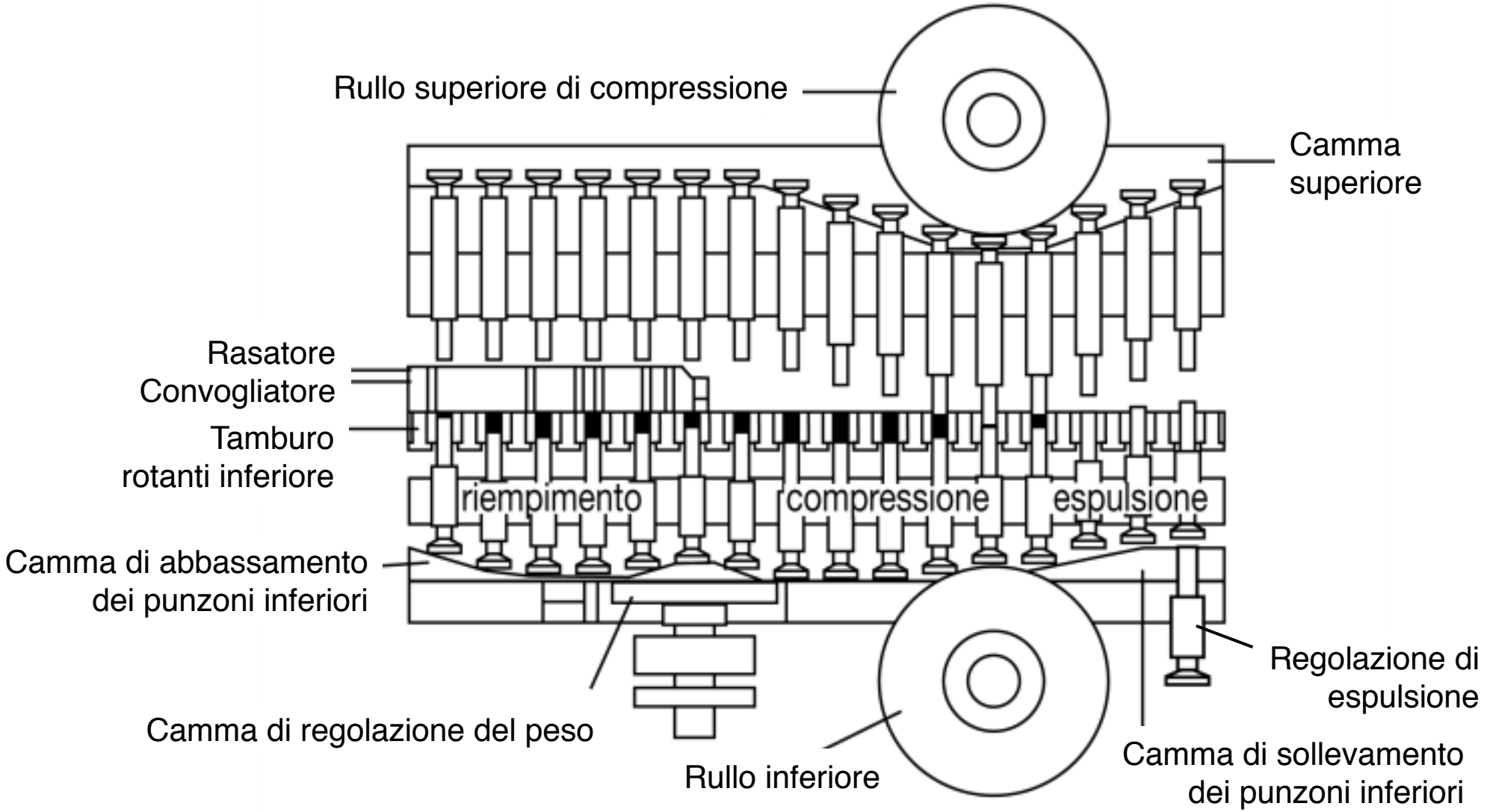


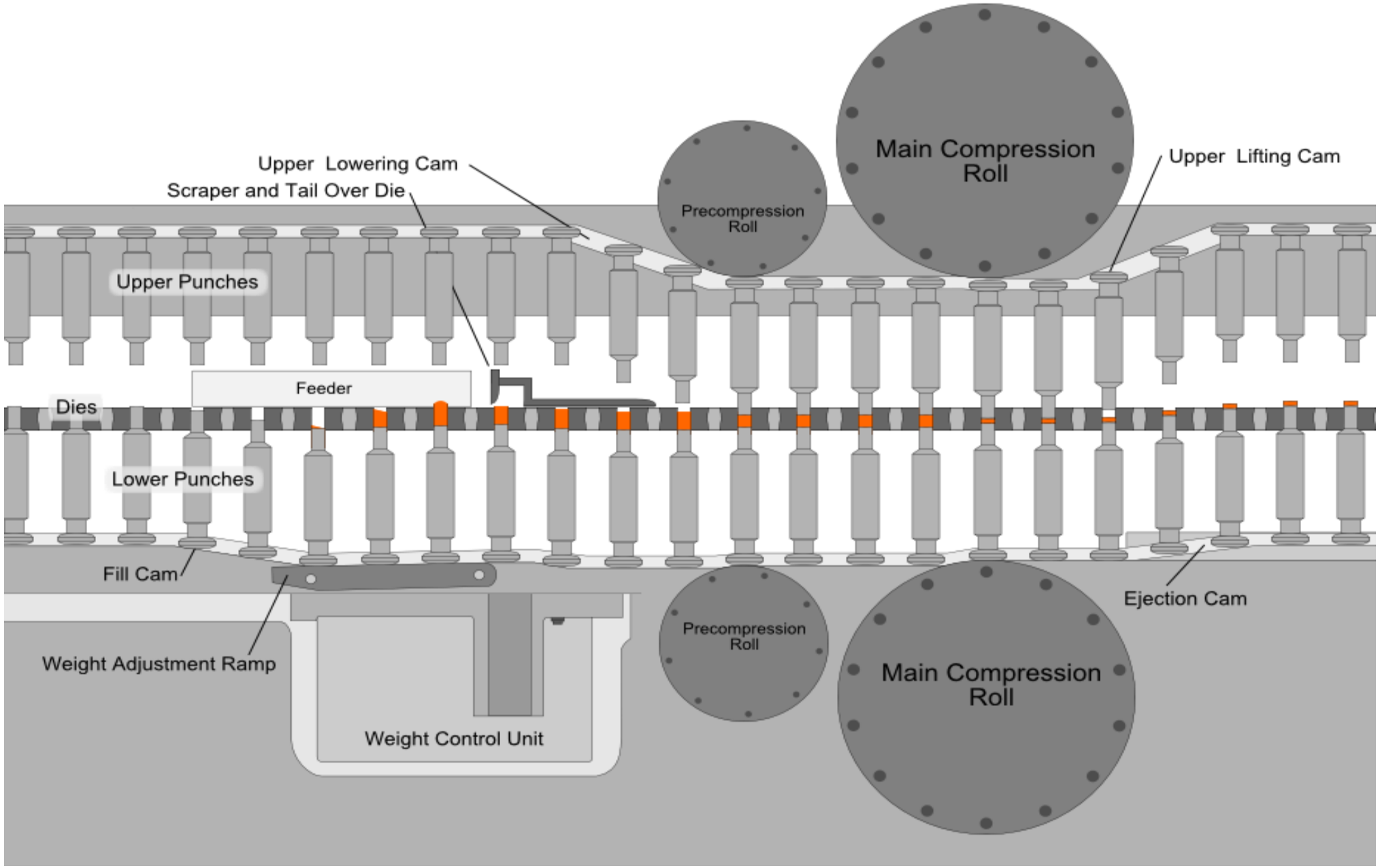
Fig. 27.3 Schematic illustration of the events involved in the formation of tablets with a rotary press.

https://www.youtube.com/watch?v=4xggZRckfTE

https://www.youtube.com/watch?v=ofo6Zr2NyMo

Ciclo di compressione di una comprimitrice




Upper Lowering Cam
Scraper and Tail Over Die
Precompression Roll
Main Compression Roll
Upper Lifting Cam
Upper Punches
Feeder
Dies
Lower Punches
Fill Cam
Ejection Cam
Weight Adjustment Ramp
Precompression Roll
Main Compression Roll
Weight Control Unit

Vantaggi delle comprimitrici rotative

- Elevata produzione oraria (processo continuo)
- Riempimento più omogeneo delle matrici
- Ottenimento di compresse di durezza più omogenea (pressione graduale di entrambi punzoni)
- Minore tendenza alla laminazione (capping)
- Minore usura meccanica di punzoni e matrici
- Minore rumorosità