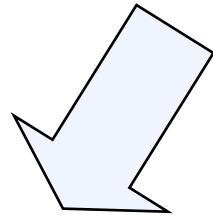
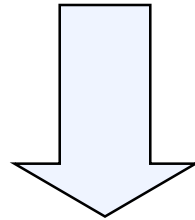


# Forme di dosaggio SOLIDE

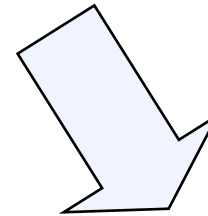
## ATTIVITA' FORMULATIVA



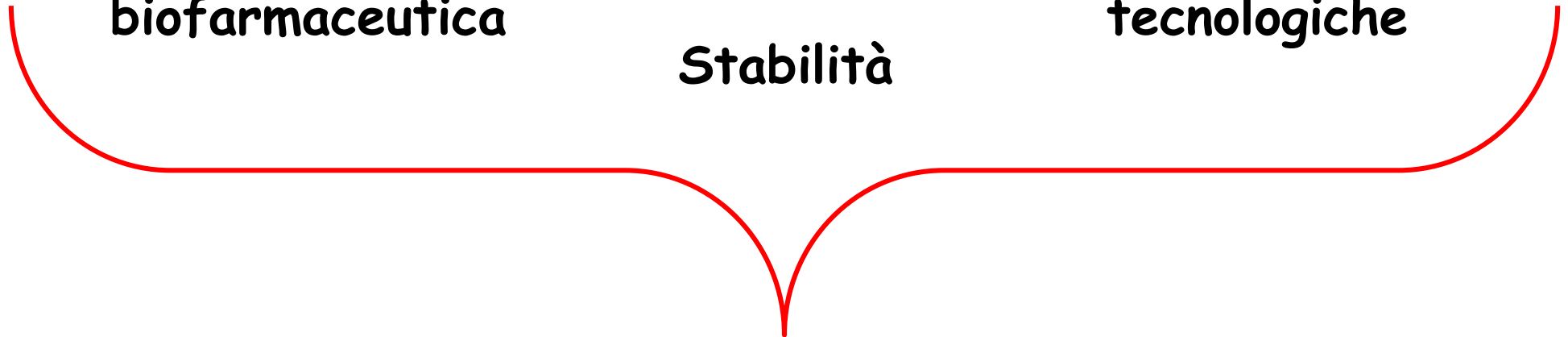
**Performance  
biofarmaceutica**



**Stabilità**



**Caratteristiche  
tecnologiche**



**QUALITA'**

# Forme di dosaggio SOLIDE

## ATTIVITA' FORMULATIVA

### *Primi Obiettivi*

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

Per le compresse

- ✓ *proprietà di compattazione della miscela di polveri*

Limitazione: **volume apparente**

# Forme di dosaggio SOLIDE

## ATTIVITA' FORMULATIVA

PRINCIPIO ATTIVO

+

ECCIPIENTI

... punto di partenza **imprescindibile**

... dotati di una propria **funzionalità**

**Dose** (volume apparente)

... dipendentemente dalla dose rimane a disposizione un diverso

**"spazio formulativo"**

Scorrevolezza e  
Altre proprietà  
(compaction ability)

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

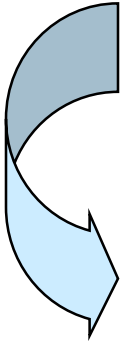
Molto raramente il principio attivo può essere ripartito senza preventiva **mescolazione** con eccipienti

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

Diluenti  
Disgreganti  
Leganti  
Glidanti  
Lubrificanti  
Antiaderenti  
Tensioattivi  
Altri

(stabilizzanti/conservanti, coloranti, dolcificanti/edulcoranti, aromatizzanti, assorbenti...)

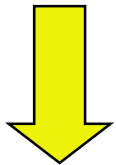
## PRINCIPIO ATTIVO



Potrebbe essere **indispensabile** utilizzare:

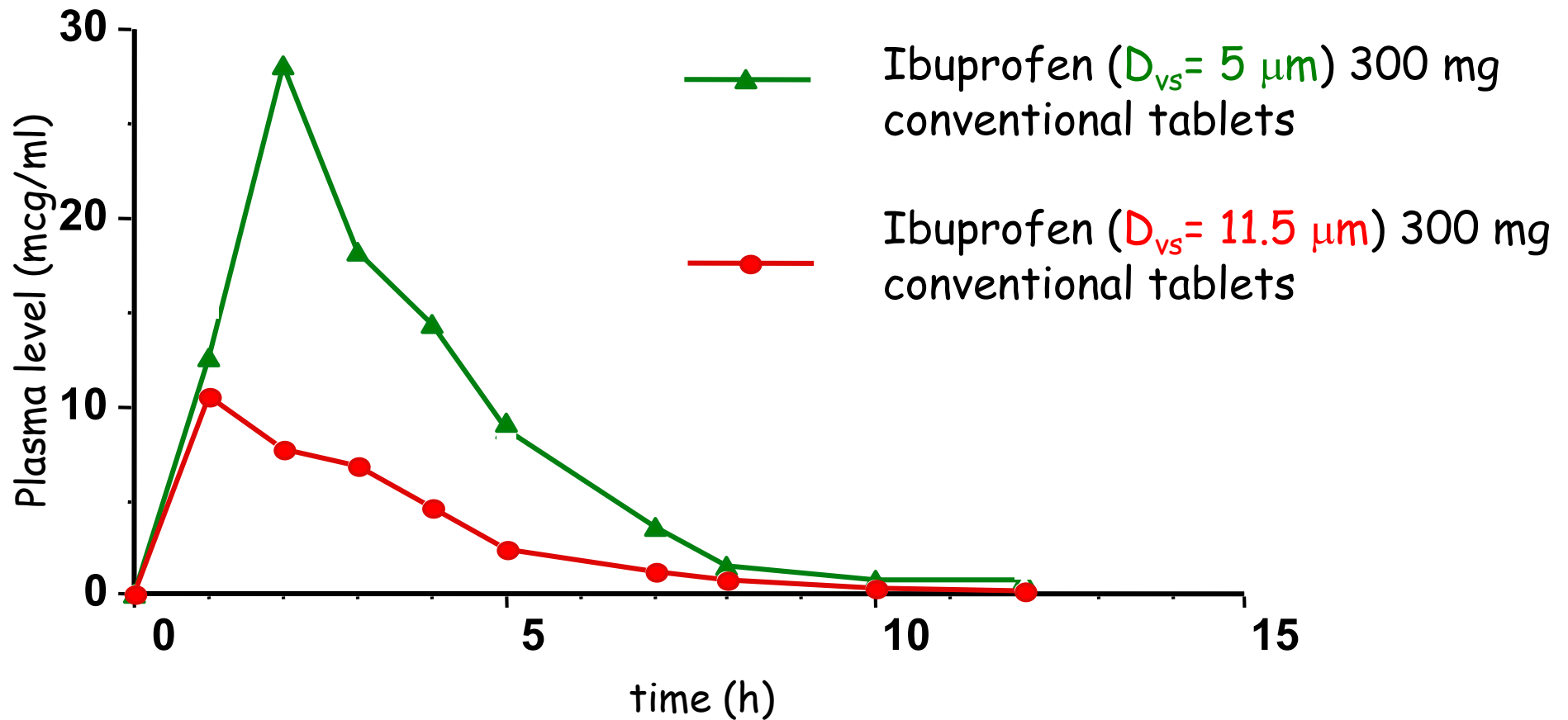
un particolare *range dimensionale* (area superficiale specifica)

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



**Implicazioni biofarmaceutiche** (biodisponibilità)

**tecnologiche** (scorrevolezza, compattazione)



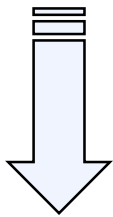
Livelli plasmatici di *ibuprofene* in seguito alla somministrazione di compresse contenenti principio attivo a diversa granulometria.

## ECCIPIENTI

### DILUENTI *Bulking agents o fillers*

Comunemente usati:

lattosio, saccarosio, sorbitolo,  
mannitolo, amido, calcio fosfato  
bibasico, calcio carbonato, cellulosa  
microcristallina, ...



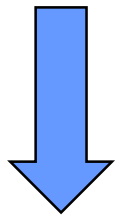
Solubilità/idrofilia, forma e dimensioni, caratteristiche di scorrevolezza e di compattazione (compressione diretta), gusto, costo, ...

**ECCIPIENTI**

**DILUENTI**

## **Spray-dried lactose**

migliori proprietà di:  
scorrevolezza e compattazione

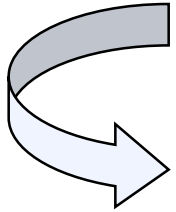


**compressione diretta**



MEGGLE Excipients & Technology

# ECCIPIENTI



## DISGREGANTI

Aumentano la velocità di disgregazione di compatti/aggregati (intra/extra-granul) a seguito dell'interazione con fluidi acquosi

Sostanze idrofile, assorbono fluidi acquosi e sviluppano forza

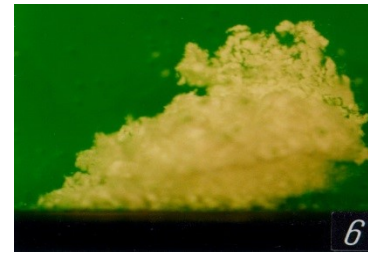
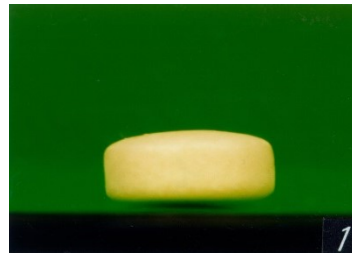
Comunemente usati:  
amido (5-10%)

superdisgreganti (1-2%)

sodioamidoglicolato (Primojel® , Explotab®)

crosspovidone (Polyplasdone®)

sodiocarbossimetilcellulosa reticolata (Acdisol®)





# Miscele effervescenti

Sviluppo di  $CO_2$  in contatto con l'acqua



Reazione di un acido organico solubile con una base

## Acidi organici

Citrico

Malico

Tartarico

Adipico

Fumarico

## Basi

Sodio Bicarbonato

Sodio carbonato potassio

Potassio carbonato

Potassio bicarbonato

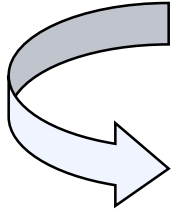
Es: reazione del sodio bicarbonato con l'acido citrico



## Miscele effervescenti

- Possono essere utilizzate per la preparazione di: polveri, granulati o compresse
- Utilizzo di eccipienti solubili:
  - Leganti, es: lattosio, saccarosio, sorbitolo, destrosio
  - Lubrificanti, es: polietilenglicole (PM > 4000), glicina
- Accorgimenti:
  - Mantenere le materie prime al riparo dall'umidità
  - Processo produttivo in ambienti con umidità relativa molto bassa
  - Confezionamento: alluminio da solo o alluminio con altri materiali. Tappi con essicante

## ECCIPIENTI



## LEGANTI

Favoriscono la formazione di legami intraparticellari (granulazione, compattazione)

A secco /ad umido

Cellulosa

Polivinilpirrolidone (PVP)

Gelatina

Polietilenglicole (PEG)

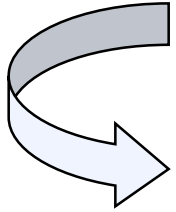
Saccarosio

Derivati cellulosa (idrossipropilmetilcellulosa a basso peso molecolare)  
salsa d'amido

...

# ECCIPIENTI

## GLIDANTI O AGENTI DI SCORRIMENTO

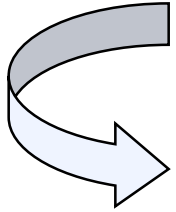


Uniformità di massa (peso)

$\text{SiO}_2$  (Areosil<sup>®</sup>, Syloid<sup>®</sup>) 0,1 - 0,2 %

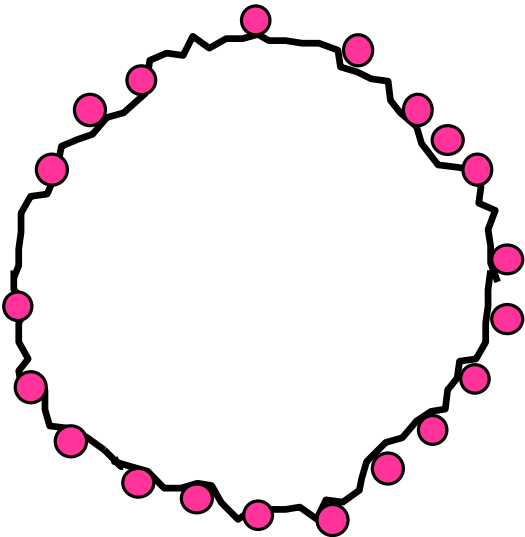
# ECCIPIENTI

## GLIDANTI O AGENTI DI SCORRIMENTO



Uniformità di massa (peso)

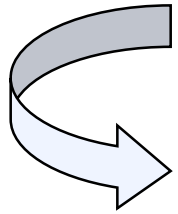
$\text{SiO}_2$  (Areosil<sup>®</sup>, Syloid<sup>®</sup>) 0,1 - 0,2 %



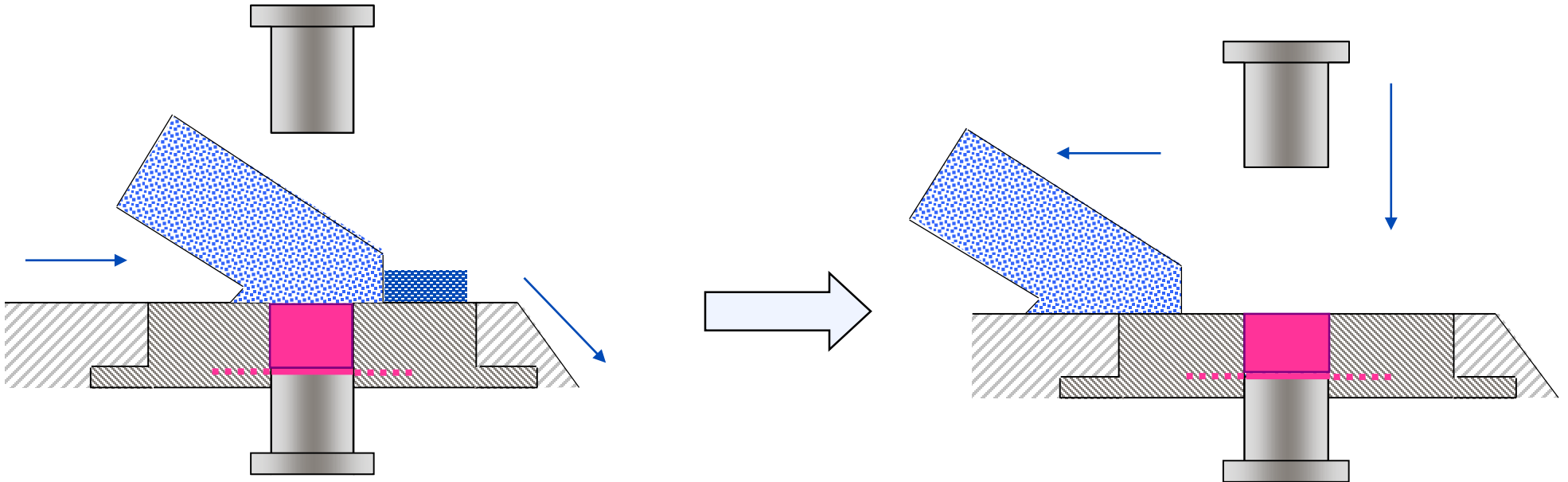
*Altre sostanze con particle size ridotto presentano proprietà glidanti (es. amido, talco, magnesio stearato)*

# ECCIPIENTI

**GLIDANTI O AGENTI DI SCORRIMENTO**

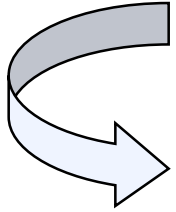


Uniformità di massa (peso)



## ECCIPIENTI

## LUBRIFICANTI



Riducono gli attriti che si sviluppano durante i processi produttivi

- magnesio, sodio e calcio stearato, acido stearico
- PEG, gliceril beenato (*Compritol*<sup>®</sup>)

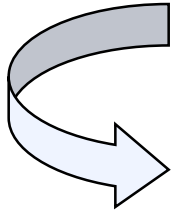
Pessime proprietà di compattazione (comprese tenere)

Natura più o meno idrofobica che può influenzare velocità di disgregazione e dissoluzione (es. Mg stearato- max 2%)

**Tempo di mescolazione critico**

# ECCIPIENTI

## LUBRIFICANTI

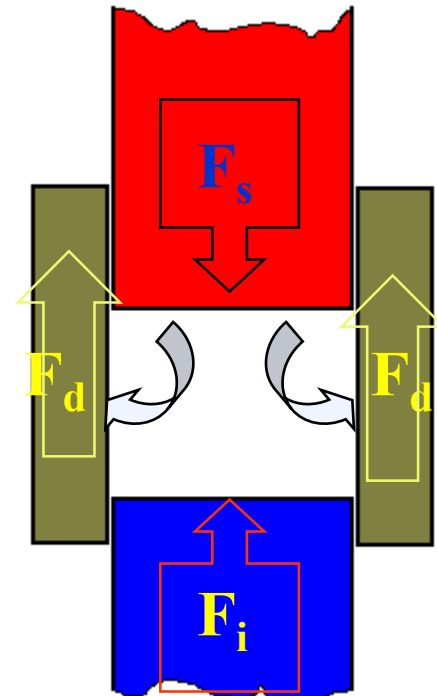


Riducono gli attriti che si sviluppano durante i processi produttivi (produzione di compresse, capsule)

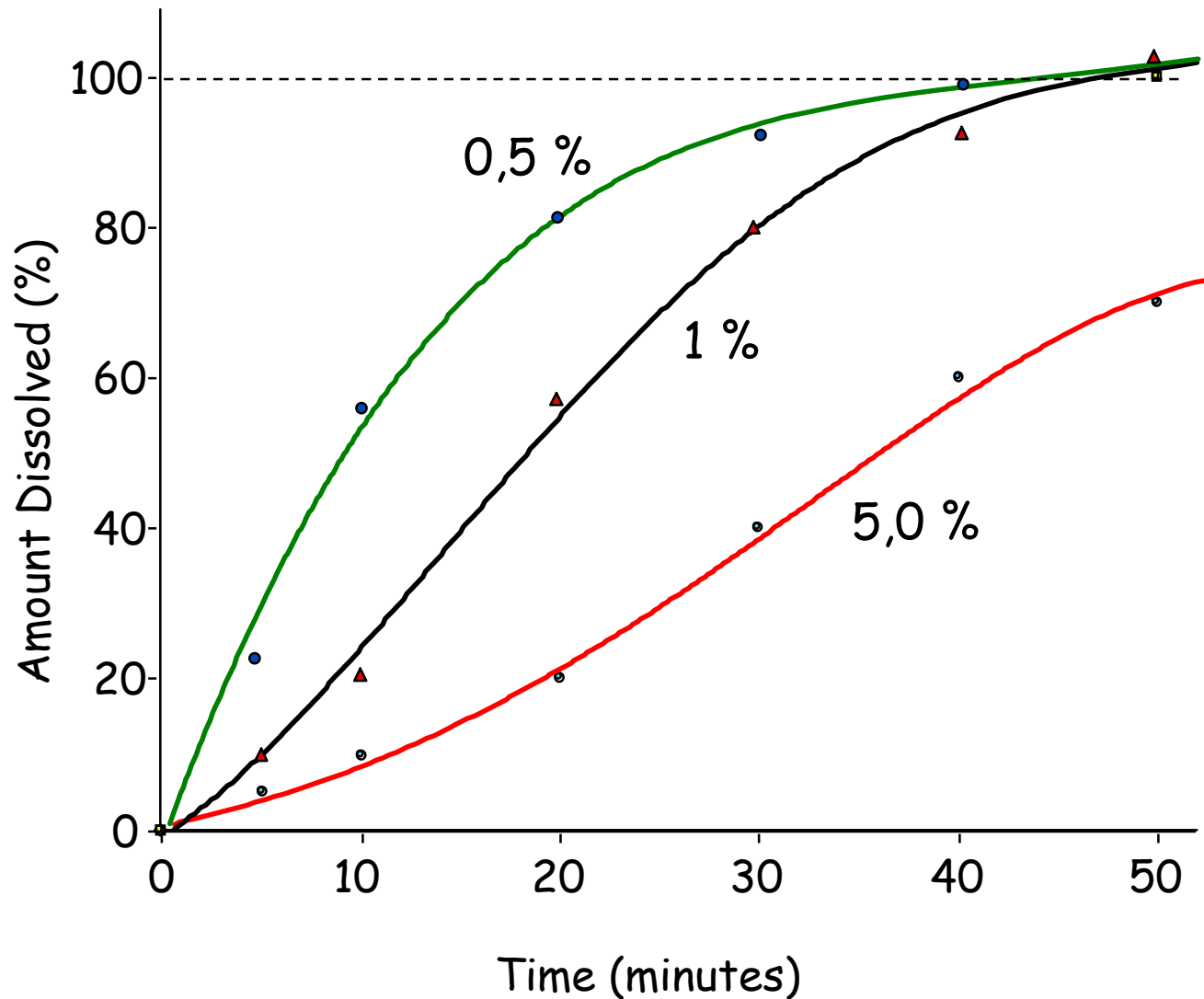
**riducono**

$F_d$  resistenza dovuta alla frizione  
compatto/pareti della matrice agendo su  $\mu_w$

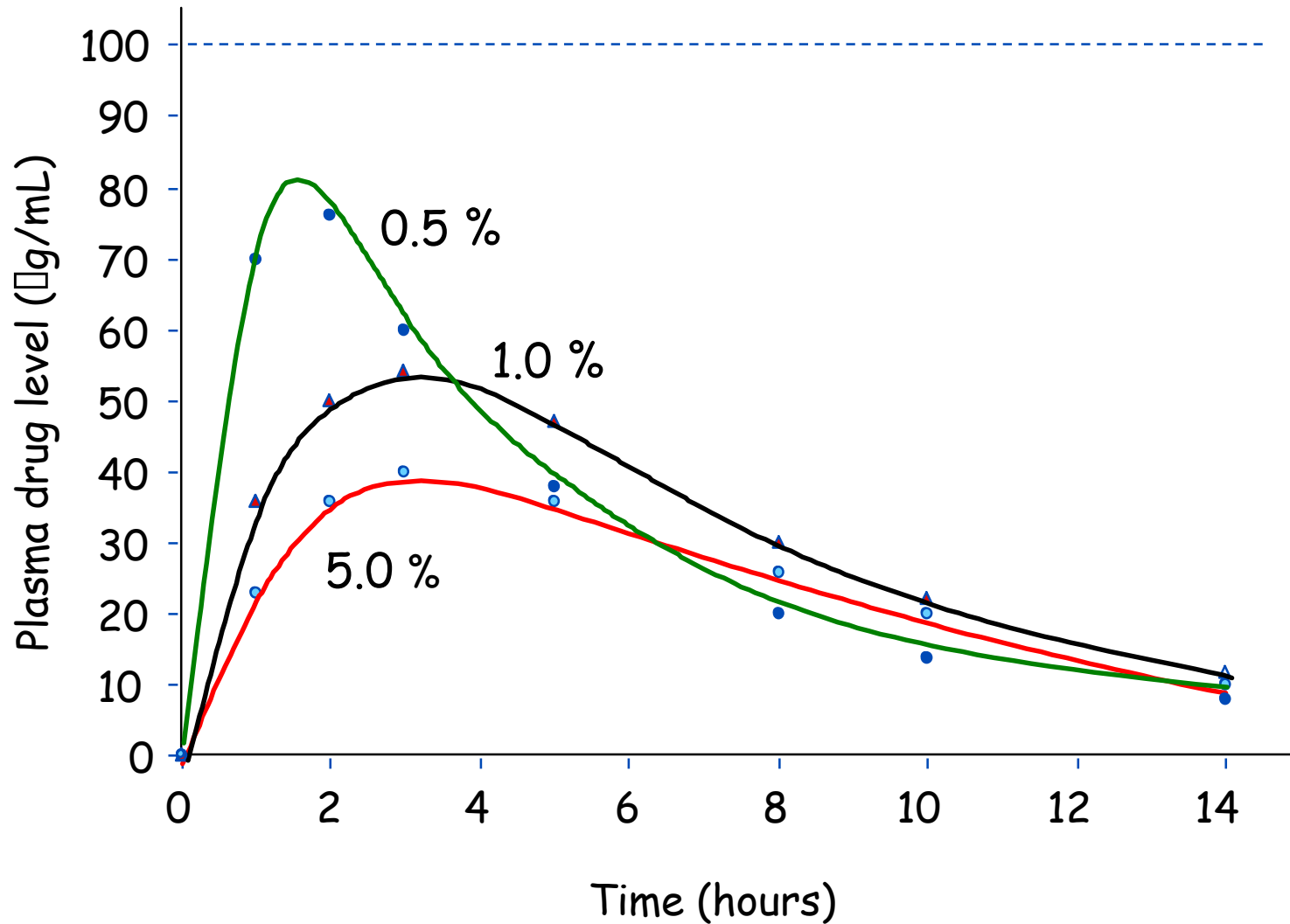
Possono essere utilizzati per il riempimento di capsule solo quando si utilizzano macchinari che prevedono una previa compattazione delle polveri (*dense packing*)







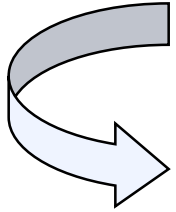
Effetto della percentuale di magnesio stearato sulla velocità di dissoluzione *in vitro* del principio attivo.



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

# ECCIPIENTI

## ANTIADERENTI



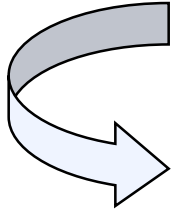
Riducono i fenomeni di *sticking*  
(adesione delle polveri ai punzoni)

**talco**

Cattive caratteristiche di compattazione - max 10%

## ECCIPIENTI

### TENSIOATTIVI



Riducono la tensione superficiale liquido/solido favorendo la bagnabilità del solido

Comunemente usati:

Sodio laurilsolfato, sodio docusato: 0,1 - 0,5 %

Cremophor<sup>®</sup>, Tween<sup>®</sup> 80 (liquidi)

# ECCIPIENTI

Esempio di un prodotto commerciale (Ludipress®) costituito da una miscela di eccipienti co-processati

**Ludipress® (BASF)** eccipiente per compressione diretta

- Lattosio: diluente
- Polivinilpirrolidone: legante
- Crosspovidone: superdisgregante

## Caratteristiche:

- ✓ Buona scorrevolezza
- ✓ Bassa igroscopicità
- ✓ Buone proprietà leganti
- ✓ Facilita processo di miscelazione (miscele omogenee)