IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Appunti di Tecnologia Farmaceutica, ristampa aggiornata

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/133224 since 2016-04-11T15:23:43Z

Publisher:

Edizioni Cortina Torino

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

12 October 2024

APPUNTI DI

TECNOLOGIA FARMACEUTICA

I Edizione aggiornata 2013

Paola Brusa Francesca Baratta

Paola Brusa, docente di Tecnologia, Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

Francesca Baratta, dottoranda di ricerca in Scienze farmaceutiche e biomolecolari, XXVII ciclo, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

Hanno collaborato alla realizzazione del testo i dottori farmacisti
Claudia Maranzana
Paola Pirrotta

Si ringrazia inoltre il dott. Paolo Tosco

Il mortaio riprodotto in copertina è opera del Sig. Demetrio Bianco che si ringrazia per averne autorizzato la riproduzione.

Edizioni Libreria Cortina Torino, prima edizione aggiornata, 2013

INDICE:

1.I MEDICINALI ... UN PO' DI STORIA 3
2. PRINCIPI GENERALI SUL PASSAGGIO DEI FARMACI ATTRAVERSO LE BARRIERE BIOLOGICHE 15
2.1 CARATTERISTICHE DEL FARMACO 19
2.2 EXTRAVASAZIONE 20
2.3 BARRIERE BIOLOGICHE 22
3. FASE FARMACEUTICA 26
4. FASE FARMACOCINETICA 28
4.1 ASSORBIMENTO 28
4.2 DISTRIBUZIONE 32
4.3 METABOLISMO 35
4.4 ESCREZIONE 37
4.5 VELOCITÀ ED ORDINE DELLE REAZIONI 42
5. BIODISPONIBILITÀ 47
6. CONTROLLO DI QUALITÀ DELLE FORME FARMACEUTICHE 50
6.1 DISAGGREGAZIONE DELLE COMPRESSE E DELLE CAPSULE 50
6.2 DISSOLUZIONE PER LE FORME FARMACEUTICHE SOLIDE 52
6.3 UNIFORMITÀ DI MASSA 55
6.4 UNIFORMITÀ DI CONTENUTO 56
6.5 FRIABILITÀ DELLE COMPRESSE NON RIVESTITE 56
6.6 RESISTENZA ALLA ROTTURA DELLE COMPRESSE 57
6.7 FINEZZA DELLE POLVERI 57
6.8 UNIFORMITÀ DELLE UNITÀ DI DOSAGGIO 57
7. FORME FARMACEUTICHE 59
8. POLVERI PER APPLICAZIONE CUTANEA E PER USO ORALE 61
9. SOLVENTI 75
9.1 ACQUA 75
9.2 ALTRI SOLVENTI ISCRITTI NELLA FARMACOPEA EUROPEA 80
10. GAS MEDICINALI 82
11. PREPARAZIONI PER INALAZIONE 85
12. PREPARAZIONI LIQUIDE PER USO ORALE 94
12.1 SOLUZIONI 95
12.2 EMULSIONI E SOSPENSIONI 107
12.3 COLLOIDI 128
13. PREPARAZIONI LIQUIDE AD USO TOPICO 130
14. PREPARAZIONI VEGETALI 133
15. PREPARAZIONI INIETTABILI 144
15.1 PREPARAZIONI PER USO PARENTERALE 144
15.2 TERAPIA NUTRIZIONALE PARENTERALE 161
15.3 STERILIZZAZIONE 163
16. PREPARAZIONI OFTALMICHE 171
17. PREPARAZIONI SEMISOLIDE PER APPLICAZIONE CUTANEA 177
18. PREPARAZIONI OROMUCOSALI 183
19. PREPARAZIONI RETTALI E VAGINALI 184
19.1 RECTALIA 184
19.2 VAGINALIA 188
20. ADDITIVI NELLE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE 189
20.1 CONSERVANTI 192
20.2 AROMATIZZANTI E DOLCIFICANTI 195
21. MATERIALI PER IL CONFEZIONAMENTO 198
21.1 IL VETRO 198
21.2 MATERIE PLASTICHE 201
21.3 METALLI 205
21.4 MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO SECONDARIO 208
21.5 POLIMERI 208
22. VEICOLAMENTO E DIREZIONAMENTO DI FARMACI 210
22.1 VEICOLAMENTO 210
22.2 DIREZIONAMENTO 226
23. MICROPARTICELLE 230

24. NANOPARTICELLE 233
25. LE BIOTECNOLOGIE … UN PO' DI STORIA 236
26. PROBIOTICI E PREBIOTICI 246
27. LABORATORIO GALENICO 259
28. LA GESTIONE DEL MAGAZZINO IN FARMACIA: 288
BIBLIOGRAFIA 294

8. POLVERI PER APPLICAZIONE CUTANEA E PER USO ORALE

Sono miscele di sostanze solide che possono costituire intermedio per la preparazione di varie forme farmaceutiche (compresse, capsule, sospensioni, preparazioni semisolide, iniettabili) oppure costituire esse stesse una forma farmaceutica. Come forma farmaceutica, possono essere utilizzate:

a) *per somministrazioni orali* (uso interno) e vengono dispensate come:
   - preparato polidose: il paziente preleverà di volta in volta la dose opportuna da sciogliere o sospendere in acqua o da assumere come tale a cucchiai;
   - preparato monodose: la polvere è già ripartita in singole dosi unitarie in forma di cartine (vedi figure 1-5), cialdini (o cachets) o capsule.

b) *per applicazioni dermatologiche* (uso esterno), come polveri aspersorie (assorbenti, protettive, lenitive, ecc.)

In entrambi i casi, determinanti sono il grado di finezza della polvere, l'uniformità di granulometria e l'omogeneità di miscelazione.
In relazione al grado di finezza di polveri composte quali forme farmaceutiche, occorre ricordare che, generalmente, quanto più fine è la polvere, tanto più rapida sarà la dissoluzione (somministrazione orale, azione sistemica) oppure tanto più uniformemente potrà essere distribuita sulle mucose o sulla cute (applicazione topica), con indubbi vantaggi nella terapia.
L'uniformità di dimensione delle particelle di una polvere composta assicura, soprattutto nel caso di assorbimento a seguito di somministrazione orale, costanza di assorbimento dei principi attivi.
L'omogeneità di miscelazione è legata ai due requisiti suddetti: quanto più elevato è il grado di finezza delle polveri, tanto maggiore sarà l'omogeneità di distribuzione delle particelle nella massa. Ciò è di importanza determinante soprattutto nel caso di sostanze molto attive.
L'uniformità di granulometria delle particelle di una polvere composta assicura una omogenea distribuzione nella fase di miscelazione ed il mantenimento di tale omogeneità durante la conservazione del prodotto (evita smescolamenti delle polveri).

ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE IN FARMACIA

Nel mescolamento di polveri si fa uso della **tecnica della "diluizione progressiva"**, consistente nel miscelare dapprima le sostanze presenti in quantità minori fino all'ottenimento di un nucleo omogeneo che verrà successivamente diluito con l'aggiunta dei rimanenti componenti in ordine crescente di quantità.
Durante la miscelazione si possono manifestare fenomeni di incompatibilità legati alla formazione di miscele eutettiche, a basso punto di fusione od a liberazione di acqua di cristallizzazione. In questi casi, quando il problema non risulti risolvibile con l'utilizzo di sostanze perfettamente anidre, sarà necessario evitare l'associazione delle sostanze spedendo separatamente i componenti responsabili del fenomeno.
Note per la tariffazione: per tutte le preparazioni monodose (ad es. capsule, cartine, ...) non tariffare mai una dose singola moltiplicando poi per il numero delle dosi totali allestite.

POLVERI PER APPLICAZIONE CUTANEA (1166)
Pulveres ad usum dermicum

DEFINIZIONE

Le polveri per applicazione cutanea sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, secche, di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi, con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati dall'autorità competente.
Le polveri per applicazione cutanea si presentano come polveri a dose unica o come multidose;

sono prive di granulosità. Le polveri indicate specificamente per l'uso su larghe ferite aperte o su cute gravemente lesa sono sterili.
Le polveri per applicazione cutanea multidose possono essere dispensate in contenitori spargitalco, in contenitori dotati di un sistema spruzzatore meccanico o in contenitori pressurizzati.

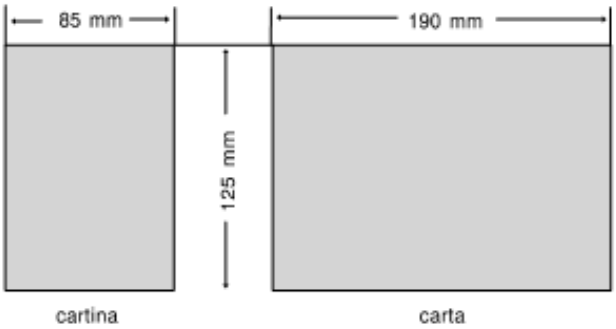
POLVERI PER USO ORALE (1165)
Pulveres perorales

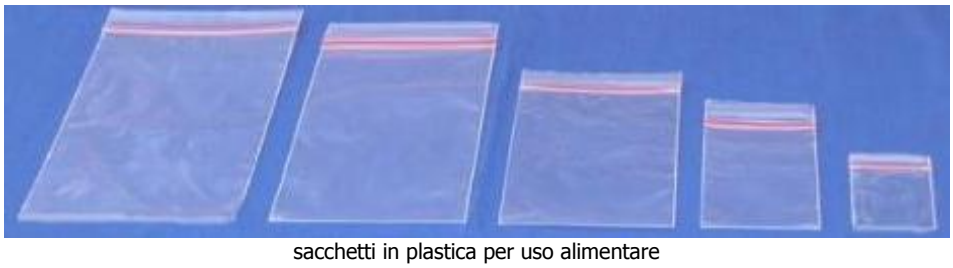
DEFINIZIONE

Le polveri per uso orale sono preparazioni costituite da particelle solide, non aggregate, asciutte e di vari gradi di finezza. Contengono uno o più principi attivi, con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati e aromatizzanti. Sono generalmente somministrate in o con acqua o altro liquido adatto. Possono anche essere ingerite direttamente. Sono presentate come polveri a dose unica o multidose.
Le polveri orali multidose richiedono la fornitura di un misurino in grado di dare la quantità prescritta. Ogni dose di una polvere a dose unica è racchiusa in un contenitore singolo, per esempio un sacchetto, una cartina o un flaconcino.

CARTINE

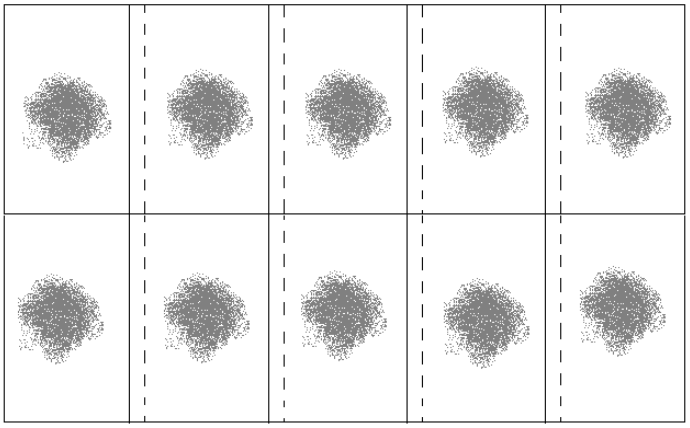
Le cartine rappresentano una tra le più antiche forme farmaceutiche solide monodose preparate e dispensate in farmacia. Sono costituite da bustine di carta oleata (chiamate cartine o carte a seconda del quantitativo di polvere che sono in grado di contenere) che contengono miscele di polveri. Oggi possono essere sostituite da sacchetti in plastica inerte (plastica per uso alimentare).



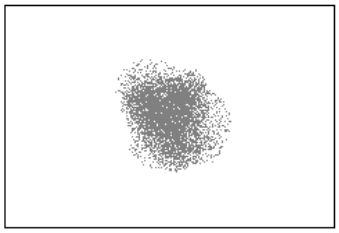

sacchetti in plastica per uso alimentare

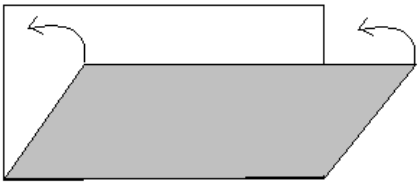
ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE IN FARMACIA

- Disporre sul banco di lavoro un numero di cartine corrispondenti alle dosi unitarie da suddividere. Le cartine vanno disposte leggermente sovrapposte l'una sull'altra (circa 1 cm) da sinistra verso destra in più file: questa particolare disposizione evita che la polvere venga persa durante la ripartizione.
- La polvere, una volta trasferita dal mortaio su una carta oleata di dimensioni opportune, viene dunque suddivisa sulle cartine predisposte.

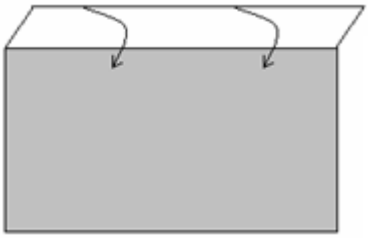


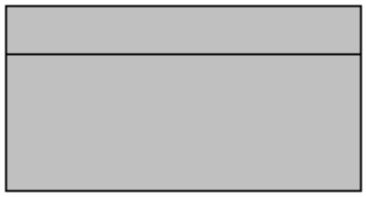
- Le cartine dunque vengono chiuse, come rappresentato nell' immagine, con ordine inverso a quello con cui sono state riempite.

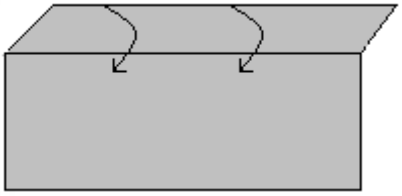




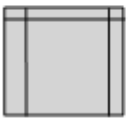
1) La cartina con la dose depositata viene ripiegata lasciando libero un lembo di 3-4 mm sulla faccia inferiore.







2) Tale lembo viene ripiegato due volte sul margine superiore.



3) Piegare dunque uno dei lati fino a superare di qualche mm la metà della cartina e fare poi lo stesso con l'altro. Inserire dunque una delle pieghe nell'altra per chiudere così la cartina.

CAPSULE (0016)
Capsulae

DEFINIZIONE

Le capsule sono preparazioni solide con involucri duri o molli di varie forme e capacità, contenenti usualmente una dose unica di principio attivo. Sono destinate alla somministrazione orale.

Gli involucri delle capsule sono fatti di gelatina o altre sostanze, la cui consistenza può essere regolata per aggiunta di sostanze come glicerolo o sorbitolo. Possono essere aggiunti eccipienti come tensioattivi, cariche opache, conservanti antimicrobici, dolcificanti, coloranti autorizzati dalla competente autorità e aromatizzanti. Le capsule possono avere sulla superficie delle marcature.
I contenuti delle capsule possono essere di consistenza solida, liquida o pastosa; consistono di uno o più principi attivi con o senza eccipienti come solventi, diluenti, lubrificanti e disaggreganti. I contenuti non devono causare alterazione dell'involucro. Questo, tuttavia, viene attaccato dai fluidi digestivi così che siano liberati i contenuti.
Si possono distinguere varie categorie di capsule:

- *capsule rigide,*
- *capsule molli,*
- *capsule a rilascio modificato,*
- *capsule gastroresistenti,*
- *cialdini.*

SAGGI

Uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40). Le capsule soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo.
Uniformità di contenuto (2.9.6). Le capsule con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa contenuta soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto di preparazioni a dose unica.
Uniformità di massa (2.9.5). Le capsule soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni a dose unica. Se per tutti i principi attivi è prescritto il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.
Dissoluzione. Può essere effettuato un saggio idoneo a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio uno dei saggi descritti al Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide **(2.9.3)**. Se è prescritto un saggio di dissoluzione, può non essere richiesto un saggio di disaggregazione.

CAPSULE RIGIDE

DEFINIZIONE

Le capsule rigide hanno involucri costituiti da due sezioni cilindriche preformate, un'estremità delle quali è arrotondata e chiusa, l'altra è aperta.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1);
2. Utilizzare come liquido acqua R (HCl 0,1 M o succo gastrico artificiale R);
3. Se le capsule galleggiano sulla superficie dell'acqua, si può aggiungere un disco.
4. Azionare l'apparecchio per 30 min.

ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE IN FARMACIA

La preparazione delle capsule rigide può essere eseguita tramite due metodi alternativi: il metodo detto "**a volume**" ed il metodo detto "**a peso**".
Indipendentemente dal metodo di allestimento scelto si rendono necessari alcuni accorgimenti: se necessario, ogni principio attivo si tritura e si setaccia separatamente fino ad ottenere una polvere delle dimensioni particellari desiderate. I vari principi attivi e gli eventuali eccipienti si mescolano secondo il metodo delle diluizioni progressive e si rendono omogenei. Qualora la polvere risulti umida e/o presenti difficoltà di scorrimento, può essere conveniente aggiungere in questa fase una quantità di opportuno eccipiente (ad esempio amido di mais) sufficiente a limitare i due fenomeni.

Qualora il/i principio/i attivo/i sia/siano in quantità ridotta, può essere conveniente aggiungere un eccipiente diluente inerte per aumentare il volume e consentire di ridurre statisticamente le possibilità di errori nella suddivisione. Nel caso di polveri bianche può essere aggiunta in piccola quantità un colorante inerte, ad esempio carbone, per verificare successivamente l'omogenea miscelazione delle polveri.

Allestimento delle capsule rigide in base al metodo "a volume"

Tabella 1 – Schema per la scelta del formato della capsula

Formato	Capacità totale approssimata in base al numero di capsule (ml)								
	1 cps	10 cps	20 cps	25 cps	30 cps	40 cps	50 cps	60 cps	100 cps
5	0,15	1,5	3,0	3,7	4,5	6,0	7,5	9,0	15,0
4	0,20	2,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0	20,0
3	0,30	3,0	6,0	7,5	9,0	12,0	15,0	18,0	30,0
2	0,40	4,0	8,0	10,0	12,0	16,0	20,0	24,0	40,0
1	0,50	5,0	10,0	12,5	15,0	20,0	25,0	30,0	50,0
0	0,70	7,0	14,0	17,5	21,0	28,0	35,0	42,0	70,0
00	0,95	9,5	19,0	24,0	28,5	38,0	47,5	57,0	95,0
000	1,35	13,5	27,0	34,0	40,5	54,0	67,5	81,0	135,0

In base a questa tabella si può notare come ogni capsula presenti un volume di riempimento caratteristico. Il formato delle capsule viene scelto in base alla quantità di principio attivo da ripartire in ogni capsula. L'aggiunta dell'eccipiente permette di raggiungere un corretto riempimento delle capsule.
Il volume totale di polvere da ripartire nelle capsule viene valutato con un cilindro graduato. Prima di versare la polvere nel cilindro, si ambienta lo stesso con un po' di eccipiente che andrà poi eliminato (in questo modo la polvere scorrerà meglio e si eviteranno errori di dosaggio dell'eccipiente e conseguentemente di scelta del formato della capsula). La quantità di principio attivo pesata viene successivamente versata a cascata nel cilindro graduato e se ne valuta il volume. A questo punto si procede alla scelta del formato capsula (Tabella 1).
Una volta scelta la capsula di volume opportuno, si calcola il volume totale da raggiungere per avere un corretto riempimento delle capsule. Per portare a volume si usa una corretta quantità di eccipiente.
Esempio: Cps di tipo "0" = 0,70 ml; quindi per allestire 100 capsule si dovrà raggiungere un volume di 70 ml. Si procede nel seguente modo:

- versare il principio attivo nel cilindro graduato;
- aggiungere l'eccipiente fino al volume desiderato e battere ripetutamente sul piano o sul palmo della mano fino a che il volume occupato dalle polveri resta costante (almeno tre volte, come da FU);
- se necessario aggiungere ancora eccipiente e battere, fino ad ottenere i 70 ml richiesti.

Una volta raggiunto il volume desiderato miscelare le polveri fino a che non siano omogenee, ricontrollare il volume finale in cilindro graduato e dunque ripartirle nelle capsule. Il successivo ingresso della polvere nelle capsule viene favorito tramite vibrazione (manuale o automatica in base all'incapsulatrice in dotazione).

Allestimento delle capsule rigide in base al metodo "a peso"

Riempire un campione di dieci capsule con il solo eccipiente compattandolo in modo adeguato. Fatto questo procedere allo svuotamento delle capsule e valutare il peso totale di eccipiente recuperato. Una volta valutato il peso totale calcolare il peso medio di eccipiente contenuto in ogni capsula. A questo punto sostituire con il principio attivo desiderato la corrispondente quantità di eccipiente e procedere, previa miscelazione delle polveri, al riempimento.
Qualora il principio attivo sia rappresentato da sostanze per le quali sia richiesto un dosaggio elevato, ad esempio amoxicillina o paracetamolo, si opera in modo differente: si va a riempire un

campione di dieci capsule con il solo principio attivo compattando in modo adeguato. Fatto questo si procede allo svuotamento di esse calcolando il peso medio di principio attivo. Si verifica infine la quantità di principio attivo prescritta nella ricetta per ogni capsula e si sostituisce pertanto il principio attivo in eccesso con eccipiente.
A questo punto miscelare le polveri fino a che non siano omogenee e dunque ripartirle nelle capsule. L'ingresso della polvere nelle capsule viene favorito tramite compressione (manuale o automatica in base all'incapsulatrice in dotazione).

Riempimento e chiusura delle capsule vengono eseguite con l'ausilio di un'apposita apparecchiatura, l'**incapsulatrice**, che può essere di tipo manuale, semiautomatico o automatico. Tra queste, quella più adatta alle esigenze della farmacia è quella manuale; questa è costituita da due parti: il "caricatore", necessario per disporre le capsule chiuse nella corretta posizione, e l"opercolatrice", che contiene gli alloggiamenti per le singole capsule, ne consente l'apertura, il riempimento e la successiva chiusura.

CAPSULE MOLLI

DEFINIZIONE

Le capsule molli hanno involucri più spessi di quelli delle capsule dure. Gli involucri sono costituiti da un'unica parte e hanno diverse forme.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1);
2. Utilizzare come liquido acqua R (HCl 0,1 M o succo gastrico artificiale R);
3. Aggiungere un disco in ogni tubo. Sostanze medicinali liquide dispensate in capsule molli possono attaccare il disco; in questi casi, e quando autorizzato, il disco può essere omesso.
4. Azionare l'apparecchio per 30 min.
5. Se le capsule non soddisfano al saggio perchè aderiscono ai dischi, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei capsule omettendo i dischi.
6. Le capsule soddisfano al saggio se tutte e sei sono disaggregate

CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO

DEFINIZIONE

Le capsule a rilascio modificato sono capsule rigide o molli in cui i contenuti o l'involucro o entrambi contengono eccipienti speciali oppure sono preparate con procedimento particolare che modifichi la velocità, il sito o il tempo al quale vengono rilasciati il o i principi attivi.
Le capsule a rilascio modificato includono le ***capsule a rilascio prolungato*** *e le* ***capsule a rilascio ritardato****.*

CAPSULE GASTRORESISTENTI

DEFINIZIONE

Le capsule gastroresistenti sono capsule a rilascio ritardato preparate in modo da resistere al fluido gastrico ed a rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale. Sono usualmente preparate riempiendo le capsule con granulati o con particelle provviste di un rivestimento gastro-resistente o, in certi casi, ricoprendo le capsule rigide o molli con un rivestimento gastroresistente (capsule enteriche).

SAGGI

Disaggregazione:

1. Per capsule con involucro gastroresistente effettuare il saggio di disaggregazione (2.9.1) con le seguenti modifiche;
2. Utilizzare come liquido acido cloridrico 0,1 M e azionare l'apparecchio per 2 h senza i dischi;
3. Esaminare lo stato delle capsule;

4. Il tempo di resistenza al mezzo acido non può essere inferiore ad 1 h;
5. Nessuna capsula mostra segni di disaggregazione o di rottura che permettano fuoriuscita dei contenuti;
6. Sostituire l'acido con tampone fosfato soluzione a pH 6,8 R. Aggiungere un disco in ogni tubo.
7. Azionare l'apparecchio per 60'.
8. Dopo 60' tutte le capsule (6) devono essere disaggregate.

Dissoluzione:

1. Per capsule preparate da granuli o particelle già ricoperte con rivestimento gastroresistente si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio il saggio descritto al Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide (2.9.3).

CIALDINI

DEFINIZIONE

I cialdini sono preparazioni solide costituite da un involucro duro contenente una dose unica di uno o più principi attivi. L'involucro del cialdino è fatto di pane azzimo usualmente di farina di frumento e consiste di due sezioni cilindriche appiattite preformate.
Prima della somministrazione, i cialdini sono immersi in acqua per pochi secondi, posti sulla lingua ed inghiottiti con un sorso d'acqua.

ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE IN FARMACIA

- Disporre sul banco di lavoro un numero di corpi (per corpo si intende la sezione delle due che compongono il cialdino dotata di minore diametro) corrispondenti alle dosi unitarie da suddividere.
Nota: è consigliabile appoggiare i corpi, non direttamente sul banco di lavoro, ma su di un foglio di carta oleata di dimensioni opportune in modo da poter recuperare quantitativamente l'eventuale polvere che per errore sia stata fatta fuoriuscire durante la fase di riempimento.

- La polvere, una volta trasferita dal mortaio su una carta oleata di dimensioni opportune, viene dunque suddivisa nei corpi predisposti.
- I cialdini dunque vengono chiusi appoggiando la testa (sezione a diametro maggiore) dei cialdini sul corpo.

COMPRESSE (0478)
Compressae

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.
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.*

SAGGI

Uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40). Le compresse soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio o, se giustificato ed autorizzato, al saggio per l'uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo.

Uniformità di contenuto (2.9.6). Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le compresse con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa totale soddisfano al saggio A per l'uniformità di contenuto per le preparazioni a dose unica.

Uniformità di massa (2.9.5). Le compresse non rivestite e, se non diversamente giustificato e autorizzato, le compresse rivestite con film soddisfano al saggio per l'uniformità di massa di preparazioni in dose unica. Se per tutti i principi attivi è prescritto o giustificato e autorizzato il saggio per l'uniformità di contenuto, il saggio per l'uniformità di massa non è richiesto.

Dissoluzione. Può essere effettuato un idoneo saggio atto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio uno dei saggi descritti al Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide **(2.9.3)**. Se è prescritto un saggio di dissoluzione, può non essere richiesto un saggio di disaggregazione.

COMPRESSE NON RIVESTITE

DEFINIZIONE

Le compresse non rivestite comprendono compresse a singolo strato, risultanti da una singola compressione di particelle e compresse multistrato costituite da strati concentrici o paralleli ottenuti per successiva compressione di particelle di differente composizione. Gli eccipienti usati non sono specificamente intesi a modificare il rilascio del principio attivo nei fluidi digestivi.

Le compresse non rivestite sono conformi alla definizione generale di compresse. Una sezione, esaminata mediante una lente, mostra o una struttura relativamente uniforme (compresse monostrato) o una struttura stratificata (compresse multistrato) ma nessun segno di rivestimento.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1);
2. Utilizzare come liquido acqua R.
3. Mettere un disco in ciascun tubo. Azionare l'apparecchio per 15 min ed esaminare lo stato delle compresse;
4. *Le compresse masticabili non devono soddisfare al saggio*.

COMPRESSE RIVESTITE

DEFINIZIONE

Le compresse rivestite sono compresse ricoperte con uno o più strati di miscele di varie sostanze come resine naturali o sintetiche, gomme, gelatina, cariche inattive e insolubili, zuccheri, plastificanti, polioli, cere, coloranti autorizzati e talvolta aromatizzanti e principi attivi. Le sostanze usate come rivestimento sono di norma applicate come soluzione o sospensione in condizioni in cui si abbia evaporazione del veicolo.Quando il rivestimento è costituito da uno strato polimerico molto sottile, le compresse sono dette compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite hanno una superficie liscia che è spesso colorata e può essere lucidata; una sezione, esaminata mediante una lente, mostra un nucleo circondato da uno o più strati continui

con differente struttura.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Le compresse rivestite, ma non quelle rivestite con film, soddisfano al Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1).
2. Utilizzare come liquido acqua R.
3. Mettere un disco in ciascun tubo. Azionare l'apparecchio per 60' ed esaminare lo stato delle compresse.
4. Se qualcuna delle compresse non è disaggregata, ripetere il saggio su altre sei compresse, sostituendo l'acqua R con acido cloridrico 0,1 M.
5. Le compresse rivestite con film soddisfano al saggio di disaggregazione prescritto per le compresse non rivestite, con la differenza che, se non è diversamente giustificato e autorizzato, si aziona l'apparecchio per 30'.
6. Le compresse masticabili non devono soddisfare al saggio.

COMPRESSE EFFERVESCENTI

DEFINIZIONE

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.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Compressa in un recipiente con 200 ml di acqua R a 15-25 °C;
2. Si svolgono numerose bolle di gas;
3. Quando cessa l'effervescenza intorno alla compressa o ai suoi frammenti, la compressa è disaggregata, essendo o dispersa o disciolta nell'acqua, così che non rimangono agglomerati di particelle;
4. Ripetere l'operazione su altre cinque compresse;
5. Le compresse soddisfano al saggio se ciascuna delle sei compresse utilizzate si disaggrega nella maniera prescritta entro 5'.

COMPRESSE SOLUBILI

DEFINIZIONE

Le compresse solubili sono compresse non rivestite o rivestite con film. Sono destinate ad essere disciolte in acqua prima della somministrazione. La soluzione ottenuta può essere leggermente opalescente a causa degli additivi utilizzati nella produzione delle compresse.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1);
2. Utilizzare come liquido acqua R a 15-25°C;
3. Azionare per 3 min.
4. Tutte disaggregate.

COMPRESSE DISPERSIBILI

DEFINIZIONE

Le compresse dispersibili sono compresse non rivestite o rivestite con film destinate ad esser disperse in acqua prima della somministrazione dando una dispersione omogenea.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1);
2. Utilizzare come liquido acqua R a 15-25°C;
3. Azionare per 3 min.
4. Tutte disaggregate.

Finezza della dispersione:

1. Porre due compresse in 100 ml di acqua R;
2. Agitare finchè sono completamente disperse;
3. Si ottiene una dispersione omogenea, che passa attraverso un setaccio con apertura nominale delle maglie di 710 µm.

COMPRESSE ORODISPERSIBILI

DEFINIZIONE

Le compresse orodispersibili sono compresse non rivestite destinate ad essere poste nella bocca dove si disperdono rapidamente prima di essere inghiottite.

SAGGI

Disaggregazione: Le compresse orodispersibili si disaggregano entro 3 min quando vengono sottoposte al saggio per la disaggregazione di compresse e capsule **(2.9.1)**

COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO

DEFINIZIONE

Le compresse a rilascio modificato sono compresse rivestite o non, contenenti eccipienti speciali o preparate con procedimenti speciali che, separatamente o insieme, sono studiati per modificare la velocità, il sito o il tempo al quale il o i principi attivi sono rilasciati.

*Le compresse a rilascio modificato comprendono compresse a **rilascio prolungato**, a r**ilascio ritardato**, a **rilascio pulsatile**.*

COMPRESSE GASTRORESISTENTI

DEFINIZIONE

Le compresse gastroresistenti sono compresse a rilascio ritardato preparate per resistere al fluido gastrico e rilasciare il o i loro principi attivi nel fluido intestinale. Sono preparate rivestendo le compresse con una sostanza gastroresistente (compresse a rivestimento enterico) o da granuli o particelle già ricoperti con un rivestimento gastroresistente.

Le compresse ricoperte con un rivestimento gastroresistente sono conformi alla definizione di compresse rivestite.

SAGGI

Disaggregazione:

1. Per compresse con involucro gastroresistente effettuare il saggio di disaggregazione (2.9.1) con le seguenti modifiche;
2. Utilizzare come liquido acido cloridrico 0,1 M e azionare l'apparecchio per 2 h senza i dischi;
3. Esaminare lo stato delle compresse;
4. Il tempo di resistenza al mezzo acido non può essere inferiore ad 1 h;
5. Nessuna compressa mostra segni di disaggregazione o di rottura che permettano fuoriuscita dei contenuti;
6. Sostituire l'acido con tampone fosfato soluzione a pH 6,8 R. Aggiungere un disco in ogni tubo.
7. Azionare l'apparecchio per 60'.
8. Dopo 60' tutte le compresse (6) devono essere disaggregate.

Dissoluzione:

1. Per compresse preparate da granuli o particelle già ricoperte con rivestimento gastroresistente si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi, per esempio il saggio descritto al Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide (2.9.3).

COMPRESSE DA UTILIZZARE NELLA CAVITÀ BUCCALE

DEFINIZIONE

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 monografia Preparazioni oromucosali (1807).

Una compressa si forma mediante la pressione che viene esercitata da un punzone sulla miscela di polveri (o sul granulato) immessi in una cavità detta matrice. la compressa assume dunque la forma e le dimensioni dei punzoni delle matrici che vengono utilizzate.
Le macchine comprimitrici possono essere di due tipi:
1) **Comprimitrici alternative**: queste macchine sono caratterizzate da una produzione discontinua ovvero tutte le fasi di compressione devono essere portate a termine prime che inizi un nuovo ciclo. L'operazione di compressione consiste principalmente in tre fasi:

- Caricamento della polvere all'interno della matrice attraverso la scarpa la quale si muove orizzontalmente sul piano della matrice. Durante il movimento di ritorno la scarpa rasa il piano della matrice asportando il materiale in eccesso.
- Il punzone superiore si abbassa, entra nella matrice e dunque comprime la polvere dando origine alla compressa.
- Il punzone superiore si ritrae e quello inferiore sale fino al livello superiore della matrice portando così la compressa fuori dalla matrice. La compressa, grazie al successivo movimento della scarpa, viene spinta nel recipiente di raccolta.

2) **Comprimitrici rotative**: i punzoni e le relative matrici sono fissate ad un tamburo ruotante. Il movimento circolare del tamburo portante le matrici è abbinato ad un movimento ascendente e discendente dei punzoni. La tramoggia, contenente il rifornimento di polvere, è fissa e comunica con un telaio di alimentazione da cui la polvere scende nelle matrici durante il loro passaggio.

Al fine di ottenere compresse con le desiderate caratteristiche chimico-fisiche è necessario modificare le proporzioni degli eccipienti utilizzati e l'impostazione della comprimitrice. È dunque necessario mettere in relazione le caratteristiche delle compresse (peso, durezza, friabilità, velocità di disaggregazione, contenuto in principio attivo) con alcune variabili relative al processo (posizione del punzone superiore della comprimitrice) ed alle sostanze utilizzate (composizione della miscela di eccipienti).

In questa ottica è dunque necessario scegliere degli **eccipienti** idonei alle caratteristiche delle compresse che si vogliono ottenere. Di seguito vengono quindi riportate, a titolo di esempio, alcune delle classi di eccipienti più utilizzate per l'allestimento di compresse.

Diluenti (ad es. amido, derivati della cellulosa, glucosio, lattosio): vengono utilizzati al fine di aumentare il volume della compressa rendendo la polvere idonea alla compressione. Di norma non è consigliabile allestire compresse di peso inferiore a 70-80 mg.

Leganti (ad es. acqua, alcol, amido, derivati della cellulosa): sono utilizzati per impartire proprietà coesive alla miscela che deve essere compressa e cioè hanno la funzione di tenere

intimamente legate le particelle dei componenti della compressa.

Disgreganti (ad es. amido, derivati della cellulosa, gomma guar, resine a scambio ionico): questo tipo di eccipiente è in grado di provocare la disaggregazione della compressa dopo la sua somministrazione e, di conseguenza, permette la dissoluzione del principio attivo nei fluidi intestinali. I disgreganti sono sostanze praticamente insolubili in acqua ma che hanno la proprietà di rigonfiare in presenza di acqua: il conseguente aumento di volume della compressa ne determina lo sfaldamento.

Lubrificanti (ad es. magnesio stearato, paraffina liquida, talco): hanno la proprietà di ridurre gli attriti tra la polvere da comprimere e le parti metalliche degli stampi di compressione. Il loro utilizzo permette di facilitare l'espulsione della compressa dalla matrice, previene l'adesione della compressa ai punzoni e ne riduce l'usura.

Glidanti (ad es. amido, magnesio stearato, talco): queste sostanze aumentano le proprietà di flusso e dunque permettono che la miscela di polveri defluisca con regolarità all'interno della matrice portando alla formazione di compresse di peso uniforme.

Antiaderenti (ad es. amido, magnesio stearato, talco): alcune polveri possiedono proprietà adesive verso il metallo dei punzoni e delle matrici e quindi le compresse allestite presenteranno bordi. Il fenomeno può essere evitato con l'aggiunta di una sostanza con proprietà antiaderenti. Normalmente il lubrificante presente nella miscela da comprimere agisce anche da antiaderente.

Agenti bagnanti (ad es. derivati della cellulosa, Tween®, Span®): vengono utilizzati per impartire caratteristiche di bagnabilità alle polveri idrofobe eventualmente presenti nella miscela. Abbassando dunque la tensione superficiale tra la superficie solida della compressa ed i liquidi fisiologici ne consentono una rapida penetrazione all'interno della compressa e dunque permettono al disgregante di svolgere la sua funzione.

Una volta scelti gli eccipienti più idonei e, dopo averli miscelati con il principio attivo, è necessario che la miscela ottenuta possieda due caratteristiche fondamentali: scorrevolezza e comprimibilità.
Le caratteristiche di scorrevolezza sono essenziali per avere un buon trasporto del materiale da comprimere attraverso la tramoggia, il telaio di alimentazione ed a livello delle matrici.
Una buona comprimibilità si riferisce invece alla proprietà di formare una massa stabile e compatta in seguito all'applicazione di una pressione.

Al fine di conferire alla polvere le suddette caratteristiche molto spesso si rende indispensabile sottoporre la miscela al processo di **granulazione**. Le ragioni di questa necessità sono principalmente due:
1) migliorare le proprietà di flusso della polvere portando alla formazione di aggregati sferiformi, o comunque di forma il più possibile regolare,
2) migliorare le proprietà coesive della miscela che, in seguito a granulazione, viene convertita in aggregati in grado di compattarsi.
La granulazione può avvenire secondo due metodiche: la granulazione ad umido e la granulazione a secco.

- Granulazione ad umido: la coesività tra le polveri, e quindi la loro comprimibilità, viene migliorata per effetto di una soluzione legante che, ricoprendo le singole particelle, permette loro di aggregarsi trasformandosi in granuli.
- Granulazione a secco: l'aggregazione tra le particelle di polvere viene favorita tramite un procedimento meccanico. In pratica la miscela di polveri viene sottoposta a compressione in modo da provocare una compenetrazione delle strutture superficiali delle particelle. La coesione tra le particelle può anche essere ottenuta grazie alla formazione di un film liquido

alla superficie delle particelle, per fusione del materiale a causa dell'elevata pressione, e sua successiva solidificazione.

Per una descrizione più dettagliata dei due processi si rimanda a testi di tecnologia farmaceutica.

Nel caso il processo di granulazione non sia necessario si può procedere a **compressione diretta** delle polveri.

Una volta allestita una miscela, composta dal principio attivo e da idonei eccipienti, regolando la velocità di riempimento della matrice e la forza di compressione esercitata dal punzone della comprimitrice sarà possibile ottenere delle compresse con le caratteristiche di peso, durezza, friabilità, velocità di disaggregazione e contenuto in principio attivo desiderate.

ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE IN FARMACIA

- Selezionare gli eccipienti idonei all'allestimento della preparazione e dunque miscelarli con il principio attivo in base alla tecnica della diluizione progressiva. Se necessario procedere al processo di granulazione della polvere.
- Per la scelta del formato di compressa più adatto fare riferimento alla tabella di seguito riportata. In base al formato scelto per la compressa scegliere poi il diametro del punzone che dovrà essere proporzionale alle dimensioni delle compresse da allestire

TABELLA PER LA SCELTA del diametro compressa (SIFAP)

Diametro in mm del punzone	Massa in g della polvere
6	0,07-0,12
7	0,10-0,15
8	0,12-0,17
9	0,17-0,25
10	0,25-0,35
11	0,35-0,45
12	0,45-0,56
13	0,56-0,67
14	0,67-0,79
15	0,79-0,92
-	-
25	2,50-4,00

- Versare nella matrice della comprimitrice una quantità sufficiente della miscela allestita ed azionare la macchina manualmente. Pesare dunque le compresse ottenute e regolare di conseguenza il riempimento della matrice fino ad ottenere compresse del peso desiderato.
- Una volta raggiunto il peso desiderato azionare la comprimitrice in modalità automatica e regolarne la velocità in modo da permettere un riempimento uniforme della matrice.
- Regolare dunque la forza di compressione fino ad ottenere compresse con le caratteristiche di durezza desiderate.
- Procedere dunque all'allestimento delle compresse controllando costantemente che il riempimento della matrice sia sempre uniforme.
- Spolverare dunque le compresse allestite e procedere al confezionamento.

GRANULATI (0492)

Granulata

DEFINIZIONE

I granulati sono preparazioni solide costituite da aggregati solidi, secchi, di particelle di polvere, sufficientemente resistenti a manipolazioni energiche. Sono destinati alla somministrazione orale.

Possono essere deglutiti come tali, masticati oppure disciolti o dispersi in acqua o in altro liquido adatto prima di essere somministrati. I granulati contengono uno o più principi attivi con o senza eccipienti e, se necessario, coloranti autorizzati o sostanze aromatizzanti.
I granulati sono presentati come preparazioni a dose unica o multidose. Ciascuna dose di una preparazione multidose viene dispensata per mezzo di un misurino atto a prelevare la quantità prescritta. Per i granulati a dose unica, ogni dose è racchiusa in un contenitore individuale, per esempio un sacchetto, una cartina o un flaconcino.
Si possono distinguere varie categorie di granulati:

- *granulati effervescenti,*
- *granulati rivestiti,*
- *granulati a rilascio modificato,*
- *granulati gastroresistenti.*

PASTIGLIE E PASTE

DEFINIZIONE

Le pastiglie e le paste sono preparazioni solide, a dose unica destinate ad essere succhiate per ottenere, di solito, un effetto locale nella cavità buccale e nella gola. Contengono una o più sostanze attive, usualmente in una base aromatizzata e dolcificata, e sono destinate a disciogliersi o disaggregarsi lentamente nella bocca quando vengono succhiate. Le pastiglie sono saccaroliti solidi preparati con stampi. Le paste sono gomme morbide, elastiche preparate con stampi da miscele contenenti polimeri naturali o sintetici e dolcificanti.