

## **POLVERI PER APPLICAZIONE CUTANEA**

Pulveres ad usum dermicum

*Se giustificato e autorizzato, le specifiche di questa monografia non si applicano a polveri per applicazione cutanea destinate all'uso veterinario.*

### **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.

Le polveri dispensate in contenitori pressurizzati soddisfano alle specifiche delle *Preparazioni farmaceutiche pressurizzate (0523)*.

Se del caso, i contenitori per polveri soddisfano alle specifiche dei *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori (3.1. e sottosezioni)* e *Contenitori (3.2. e sottosezioni)*.

### PRODUZIONE

Nella produzione di polveri per applicazione cutanea, si adottano misure atte ad assicurare una dimensione particellare compatibile con l'uso previsto. Nella produzione, nel confezionamento, nella conservazione e nella distribuzione delle polveri per applicazione cutanea, si adottano opportune misure atte ad assicurare la loro qualità microbiologica; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche (5.1.4)*.

Le polveri per applicazione cutanea sterili si preparano usando materiali e metodi atti ad assicurare la sterilità ed evitare l'introduzione di contaminanti e la crescita di microrganismi; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Metodi di preparazione di prodotti sterili (5.1.1)*.

### SAGGI

**Finezza.** Se prescritto, la finezza di una polvere si determina per setacciatura (2.9.35) o con altro metodo appropriato.

#### **Uniformità delle unità di dosaggio.**

Le dosi (uniche) di polveri per applicazione cutanea soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) 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 è diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le polveri per applicazione cutanea a dose unica con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa totale soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto per le preparazioni a dose

unica. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica a quei principi attivi che corrispondono alle condizioni sopra citate.

**Uniformità di massa (2.9.5).** Le polveri per applicazione cutanea a dose unica soddisfano al saggio per l'uniformità di massa delle 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.

**Sterilità (2.6.1).** Quando l'etichetta indica che la preparazione è sterile, questa soddisfa al saggio di sterilità.

### ETICHETTE

L'etichetta indica:

- che la preparazione è per uso esterno,
- se del caso, che la preparazione è sterile.

1165

## POLVERI PER USO ORALE

### *Pulveres perorales*

*Le specifiche per le polveri da usare per la preparazione di soluzioni o sospensioni orali sono date nella monografia Preparazioni liquide per uso orale (0672). Se giustificato ed autorizzato, le specifiche di questa monografia non si applicano alle polveri per uso orale destinate all'uso veterinario.*

### 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 preparazioni a dose unica o multidose.

Se del caso, i contenitori per le polveri per uso orale soddisfano alle specifiche dei *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori (3.1. e sottosezioni)* e *Contenitori (3.2. e sottosezioni)*.

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 o un flaconcino.

### PRODUZIONE

Nella produzione di polveri per uso orale, si adottano misure atte a garantire una dimensione particellare adatta all'uso previsto.

Nella produzione, nel confezionamento, nella conservazione e nella distribuzione delle polveri per uso orale, si adottano opportune misure atte ad assicurare la loro qualità microbiologica; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche (5.1.4)*.

### SAGGI

**Uniformità delle unità di dosaggio.** Le polveri per uso orale a dose unica soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) 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 è diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le polveri orali a dose unica con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa totale soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto per le preparazioni a dose unica. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quei principi che corrispondono alle condizioni sopracitate.

**Uniformità di massa (2.9.5).** Le polveri orali a dose unica 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.

**Uniformità di massa delle dosi rilasciate da contenitori multidose (2.9.27).** Le polveri orali fornite in recipienti multidose soddisfano al saggio.

### CONSERVAZIONE

Se la preparazione contiene componenti volatili o il contenuto deve essere protetto, conservare in un recipiente ermeticamente chiuso.

## Polveri effervescenti

### DEFINIZIONE

Le polveri effervescenti si presentano come preparazioni a dose unica o multidose e generalmente contengono sostanze acide e carbonati o bicarbonati che reagiscono rapidamente in presenza di acqua liberando anidride carbonica. Sono preparate per essere disciolte o disperse in acqua prima della somministrazione.

### CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ermeticamente chiuso.

1037

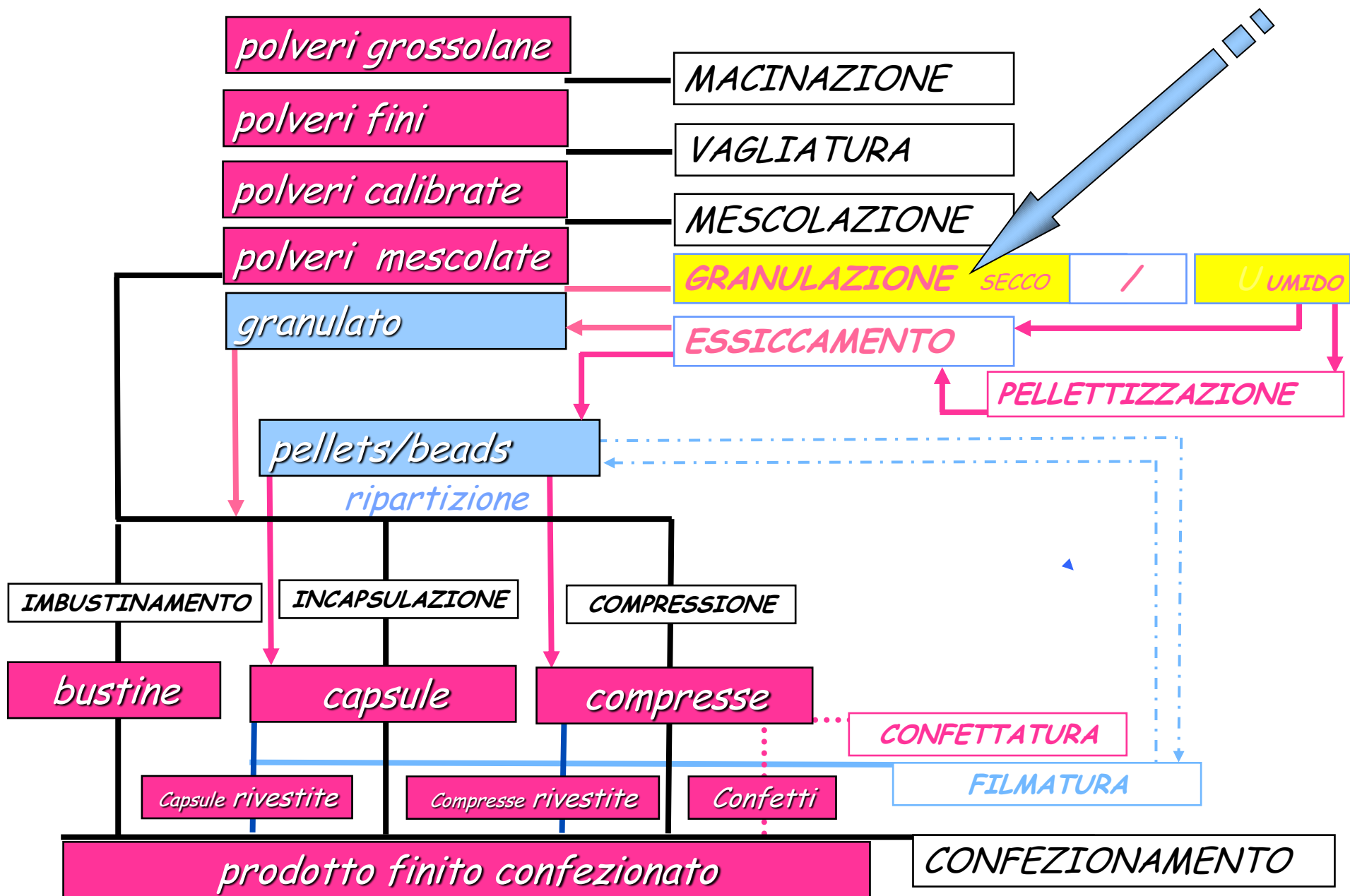
## PREMISCELE PER MANGIMI MEDICATI PER USO VETERINARIO

Praeadmixa ad alimenta medicata  
ad usum veterinarium

### DEFINIZIONE

Le premiscele per alimenti medicati per uso veterinario sono miscele di uno o più principi attivi, di norma in appropriati eccipienti, preparate per facilitare la somministrazione di principi attivi agli animali. Vengono usate esclusivamente nella preparazione di mangimi medicati.

Si presentano sotto forma di granulati, polveri, preparazioni semisolide o liquide. Utilizzate come polveri o granulati sono facilmente scorrevoli ed omogenee; qualsiasi aggregato si sbriciola durante la normale manipolazione. In forma liquida, sono soluzioni o sospensioni omogenee che possono essere ottenute da gel tissotropici o da liquidi strutturati. La dimensione delle particelle ed altre caratteristiche sono tali da garantire una uniforme distribuzione del/dei principi attivi nell'alimento finale. Se non diversamente giustificato e autorizzato, le istruzioni per l'uso stabiliscono che la concentrazione di una premiscela in forma di polvere o di granulato sia almeno 0,5 per cento del mangime medicato.



## GRANULATI

### Granulata

*Le specifiche per i granulati da usare per la preparazione di soluzioni o sospensioni orali sono date nella monografia Preparazioni liquide per uso orale (0672). Se giustificato ed autorizzato, le specifiche della presente monografia non si applicano ai granulati per uso veterinario.*

### DEFINIZIONE

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

tati come tali, 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 o un flaconcino.

Se del caso, i contenitori per granulati soddisfano alle specifiche per i *Materiali usati nella fabbricazione di contenitori* (3.1 e sottosezioni) e *Contenitori* (3.2 e sottosezioni).

Si possono distinguere varie categorie di granulati:

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

### PRODUZIONE

Nella produzione, nel confezionamento, nella conservazione e nella distribuzione di granulati si adottano opportune misure atte ad assicurare la loro qualità microbiologica; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche* (5.1.4).

### SAGGI

**Uniformità delle unità di dosaggio.** I granulati a dose unica soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) 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 è diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, i granulati a dose unica con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 per cento della massa totale soddisfano al saggio B per l'uniformità di contenuto di preparazioni a dose unica. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quei principi che corrispondono alle condizioni sopracitate

**Uniformità di massa** (2.9.5). I granulati a dose unica, con eccezione dei granulati rivestiti, 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.

**Uniformità di massa delle dosi rilasciate da contenitori multidose** (2.9.27). I granulati forniti in recipienti multidose soddisfano al saggio.

## CONSERVAZIONE

Se la preparazione contiene componenti volatili o se i contenuti devono essere particolarmente protetti, conservare in un recipiente ermeticamente chiuso.

## Granulati effervescenti

### DEFINIZIONE

I granulati effervescenti sono granulati non rivestiti contenenti generalmente sostanze acide e carbonati o bicarbonati che reagiscono rapidamente in presenza di acqua sviluppando anidride carbonica. Sono preparati per essere disciolti o dispersi in acqua prima della somministrazione.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Porre una dose di granulato effervescente in un recipiente contenente 200 ml di *acqua R* a 15-25 °C: si sviluppano numerose bolle di gas. Quando cessa l'effervescenza intorno ai singoli granuli, questi si sono disaggregati, essendo disciolti oppure dispersi nell'acqua. Ripetere l'operazione su altre cinque dosi. La preparazione soddisfa al saggio se ciascuna delle sei dosi utilizzate disaggrega entro 5 min.

## CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ermeticamente chiuso.

## Granulati rivestiti

### DEFINIZIONE

I granulati rivestiti sono generalmente preparazioni multidose costituite da granuli rivestiti da uno o più strati di miscele di vari eccipienti.

### PRODUZIONE

Le sostanze usate per il rivestimento sono di norma applicate come soluzione o sospensione in condizioni che favoriscono l'evaporazione del solvente.

### SAGGI

**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).

## Granulati a rilascio modificato

### DEFINIZIONE

I granulati a rilascio modificato sono granulati rivestiti o non rivestiti, che contengono eccipienti speciali o che sono preparati con procedimenti speciali o entrambi, studiati per modificare la velocità, il sito o il tempo al quale il o i principi attivi sono rilasciati.

I granulati a rilascio modificato comprendono granulati a rilascio prolungato e granulati a rilascio ritardato.

### PRODUZIONE

Si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi.

### SAGGI

**Dissoluzione.** Effettuare 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).

## Granulati gastroresistenti

### DEFINIZIONE

I granulati gastroresistenti sono granulati a rilascio ritardato preparati in modo che resistano al fluido gastrico e rilascino il o i principi attivi nel fluido intestinale. Queste proprietà si ottengono ricoprendo i granulati con una sostanza gastroresistente (granulati a rivestimento enterico) o con altri idonei mezzi.

### PRODUZIONE

Si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi.

### SAGGI

**Dissoluzione.** Effettuare 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).

# GRANULAZIONE

*Operazione farmaceutica che porta all'ottenimento di un granulato*

*Quando e' necessaria?*

## RAZIONALI

- *Migliore scorrevolezza, facilità di ripartizione (forma, dimensione granuli)*
- *Riduzione volume apparente*
- *Migliore conservazione della omogeneità della miscela*
- *Migliore attitudine alla compressione/compattazione*
- *Miglioramento bagnabilità (leganti idrofili, tensioattivi, ... → velocità di dissoluzione)*

# *GRANULAZIONE*

*Operazione farmaceutica che porta all'ottenimento di un granulato*

## *Preparazione dei granulati*

- .Granulazione per compattazione a secco  
(compression granulation)*
- .Granulazione ad umido*
- .Melt granulation*



# **METODI DI GRANULAZIONE**

**ESISTONO MOLTI METODI PER OTTENERE GRANULATI:**

- ❖ GRANULAZIONE A SECCO**
- ❖ GRANULAZIONE AD UMIDO**
- ❖ GRANULAZIONE PER ESTRUSIONE-SFERONIZZAZIONE**
  - ❖ GRANULAZIONE A LETTO FLUIDO**
  - ❖ GRANULAZIONE PER SPRAY-DRYING**

# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

## [Dry granulating method]


Indicato anche come:

- Precompression method
- Double compression method

### FASI:

- Pesata
- Miscelazione
- Compattazione ↔ precompressione

*Granulazione vera e propria*

- Frantumazione (sgranatura) 
- Calibrazione [setacci]

*...queste due operazioni possono avvenire nella stessa macchina*



*..... se il risultato non e' sufficiente si ricomincia*

- Ripartizione del granulato [se necessaria lubrificazione] *in compresse, capsule e bustine.*

# GRANULAZIONE A SECCO

**POLVERE IN UN GRANULATO SENZA IMPIEGO DI UMIDITA' E CALORE.**

**COMPATTARE MECCANICAMENTE LA POLVERE E POI FRANTUMARE LE MASSE SOLIDE OTTENENDO GRANULI DELLE DIMENSIONI VOLUTE.**

**PER POLVERI MOLTO VOLUMINOSE CONTENENTI PRINCIPI ATTIVI POCO STABILI AL CALORE E/O ALL' UMIDITA'**

**DUE TECNICHE**

- COMPRESSIONE DELLE POLVERI IN TAVOLETTE (*SLUGS*) POI MACINATE**
- COMPRESSIONE DELLA POLVERI MEDIANTE RULLI COMPATTATORI (*ROLLER COMPACTIION*)**

# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

*[Dry granulating method]*

Granulazione per COMPATTAZIONE PER MEZZO DI  
COMPRIMITRICI

*Normali compresse eventualmente dotate di  
caricamento forzato. Punzoni piatti di grande diametro.*

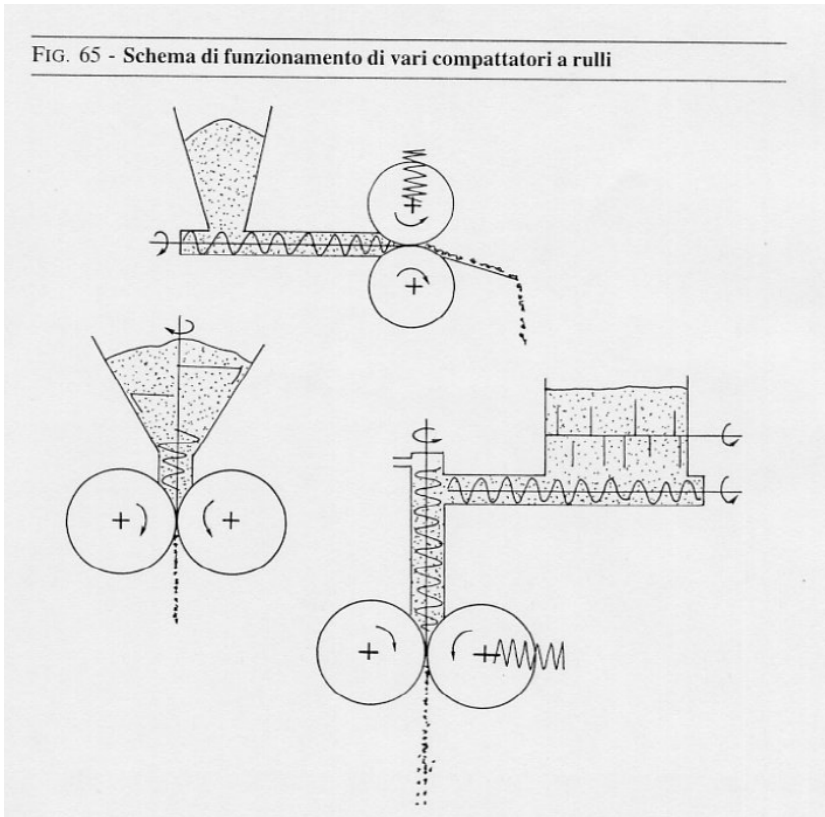
## FASI:

- Miscelazione attivo ed eccipienti
- Eventuale uso di lubrificante
- Compattazione
- Frantumazione dei compatti [*formelle-slugs*] e passaggio forzato attraverso una rete/setaccio [*sgranatura*]
- Ottenimento granuli

- Se l'obiettivo è l'ottenimento di compresse si procede ad una eventuale ulteriore mescolazione con lubrificante seguita dalle operazioni di tableting

# COMPATTATORI A RULLI

FIG. 65 - Schema di funzionamento di vari compattatori a rulli



**NELLA COMPATTAZIONE A RULLI LA POLVERE VIENE FATTA PASSARE TRA DUE RULLI, RUOTANTI IN DIREZIONI OPPOSITE, LE CUI SUPERFICI POSSONO ESSERE LISCE O VARIAMENTE SCANALATE. LA PRESSIONE ESERCITATA DALLE SUPERFICI DEI RULLI COMPRIME LA POLVERE IN UN FOGLIO SOTTILE CHE VIENE MACINATO DA UN MULINO POSTO A VALLE.**

# SVANTAGGI

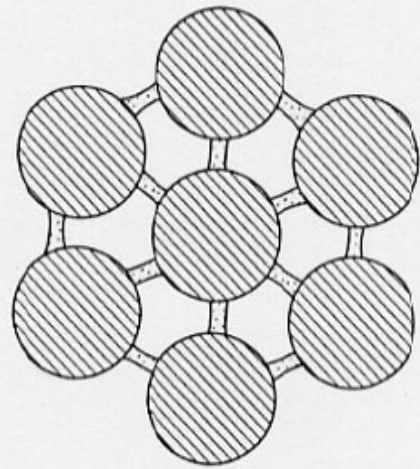
**NEL COMPLESSO LA GRANULAZIONE A SECCO COMPORTA ALCUNI SVANTAGGI:**

- POLVEROSITA' (RISCHIO DI CONTAMINAZIONI CROCIATE,RISCHIO PER IL PERSONALE)**
- DIFFICOLTA' A DISTRIBUIRE UNIFORMEMENTE I COLORANTI**
- LUNGI TEMPI DI PULIZIA**
- LE POLVERI POCO COESIVE NON SONO GRANULABILI A SECCO O TENDONO A DARE COMPATTI FACILMENTE SBRICIOLABILI**

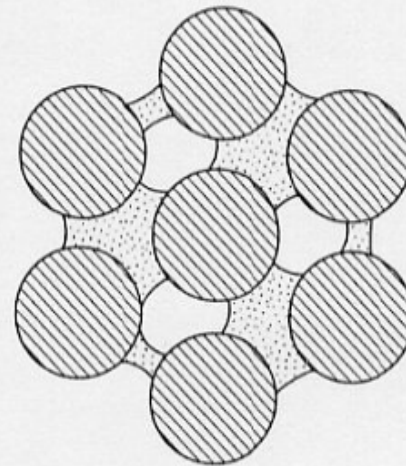
# **GRANULAZIONE AD UMIDO**

**E' LA TECNICA DI GRANULAZIONE PIU' UTILIZZATA E PREVEDE LE SEGUENTI FASI:**

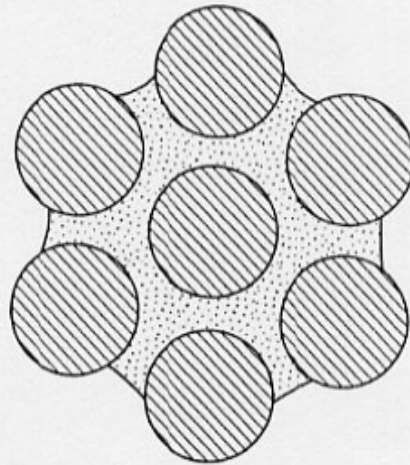
- IMPASTO DELLA POLVERE CON UNA OPPORTUNA QUANTITA' DI LIQUIDO (UN SOLVENTE PER UN COMPONENTE DELLA POLVERE, O UNA SOLUZIONE DI UN LEGANTE)**
- PASSAGGIO FORZATO DELLA MASSA PASTOSA ATTRAVERSO LE MAGLIE DI UNA RETE ED OTTENIMENTO DEI GRANULI**
- ESSICCAMENTO DEI GRANULI**
- CALIBRAZIONE DEI GRANULI**



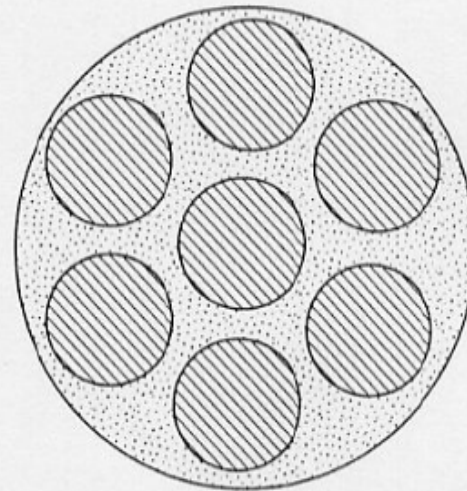
(a)



(b)



(c)



(d)

a) Pendolare b) Funicolare c) Capillare d) Goccia

---



# MECCANISMI DI LEGAME NELLA FORMAZIONE DEI GRANULI

Lo stadio ottimale è quello capillare che corrisponde alla massima resistenza del granulo, mentre allo stadio di goccia si ha una sospensione di particelle in liquido ma mancano le forze interparticellari. Lo stadio di goccia può essere raggiunto solo nella tecnica di spray-drying.

**PONTI SOLIDI:** reazioni chimiche, fusione parziale, indurimento dei leganti, cristallizzazione di sostanze disciolte, deposito di particelle colloidali in sospensione.

**FORZE DI ATTRAZIONE TRA PARTICELLE SOLIDE:** sono di natura molecolare (forze di Van der Waals, legami a idrogeno) ed elettrostatica. Le forze molecolari sono deboli e si manifestano tra particelle molto vicine, perciò sono importanti nella granulazione a secco.

**FORZE ELETTROSTATICHE:** intervengono nella fase iniziale di formazione.

**FORZE DI INTERCONNESSIONE:** sono importanti nella granulazione a secco quando si usano eccipienti filamentosi o microfibrosi.

# **SOLUZIONI LEGANTI NELLA GRANULAZIONE AD UMIDO**

**LE SOLUZIONI LEGANTI PIU' UTILIZZATE NELLA GRANULAZIONE AD UMIDO SONO:**

- SOLUZIONI ACQUOSE DI ZUCCHERI (ES., GLUCOSIO O SACCAROSIO) O POLIOLI (ES., SORBITOLO); 10-50% p/v**
- SOLUZIONI ACQUOSE DI GELATINA (5-10% p/v)**
- SOLUZIONI ACQUOSE DI AMIDO (5-20% p/v)**
- SOLUZIONI ACQUOSE DI GOMMA ARABICA (4-10% p/v)**
- SOLUZIONI ACQUOSE DI METILCELLULOSA (2-15% p/v)**
- SOLUZIONI ALCOLICHE O IDROALCOOLICHE DI POLIVINILPIRROLIDONE (5-10% p/v)**
- SOLUZIONI ALCOLICHE O IDROALCOOLICHE DI ETILCELLULOSA (2-10%)**

# **GRANULAZIONE AD UMIDO**

**I PROCESSI DI GRANULAZIONE AD UMIDO OGGI DISPONIBILI  
SONO:**

- **IMPASTO E GRANULAZIONE ATTRAVERSO RETI**
  - **GRANULAZIONE A LETTO FLUIDO**
- **IMPASTO E GRANULAZIONE IN MESCOLATORI-GRANULATORI  
AD ALTA VELOCITA'**
  - **GRANULAZIONE PER SPRAY-DRYING**
- **GRANULAZIONE PER ESTRUSIONE-SFERONIZZAZIONE**

# **FASE DI IMPASTO NELLA GRANULAZIONE AD UMIDO**

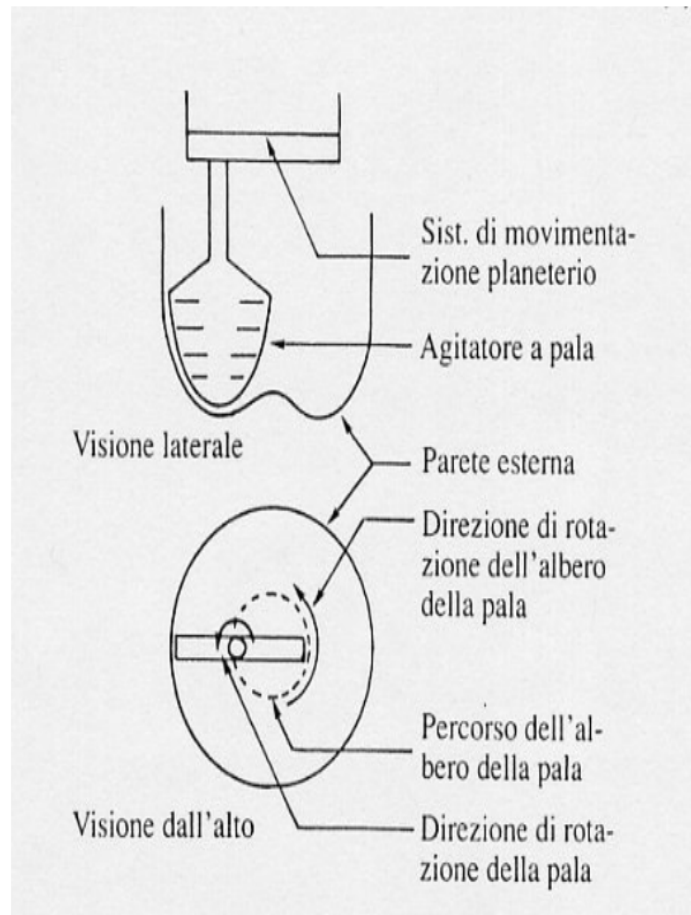
**LA FASE DI IMPASTO CONSISTE NELL'UMETTARE CON UN OPPORTUNO SOLVENTE O UNA SOLUZIONE LA POLVERE DA GRANULARE AL FINE DI OTTENERE UNA MASSA PASTOSA CHE SUCCESSIVAMENTE VIENE GRANULATA. IL LIQUIDO VA AGGIUNTO GRADUALMENTE E IN MISURA ADATTA.**

**L'IMPASTO VIENE EFFETTUATO CON APPARECCHIATURE DETTE IMPASTATRICI.**

**TRA LE MACCHINE IMPASTATRICI PIU' USATE SI RICORDANO:**

- IMPASTATRICE A QUATTROVIE**
- IMPASTATRICE A SIGMA O ZETA**
- IMPASTATRICE PLANETARIA**
- IMPASTATRICE A PALE ROTANTI**

# IMPASTATRICI-3



**IMPASTATRICE PLANETARIA**  
**E' MOLTO SIMILE AD UN NORMALE**  
**MISCELATORE PLANETARIO PER**  
**POLVERI CON EVENTUALE MODIFICA**  
**DELLA FORMA DEL CONTENITORE E**  
**DEGLI ORGANI DI MISCELAZIONE.**

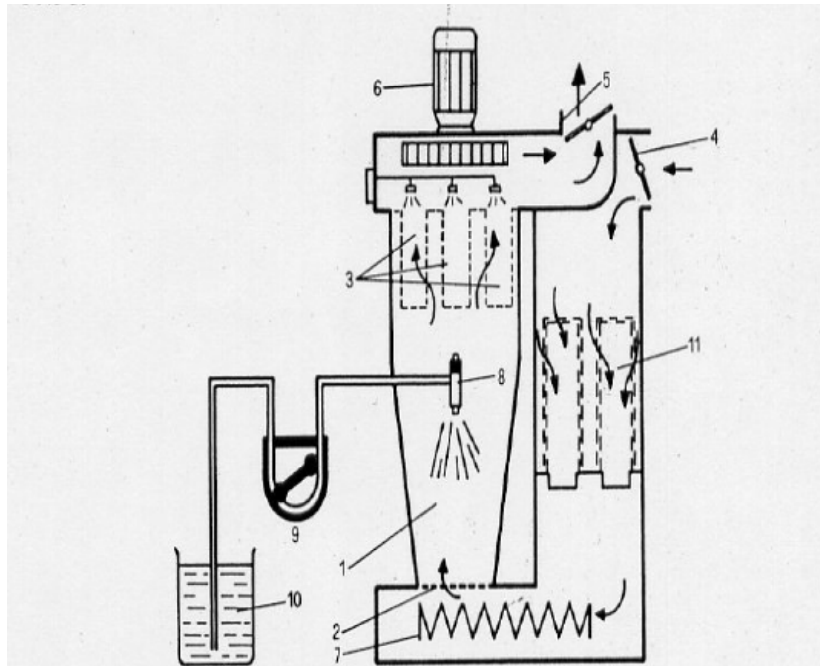
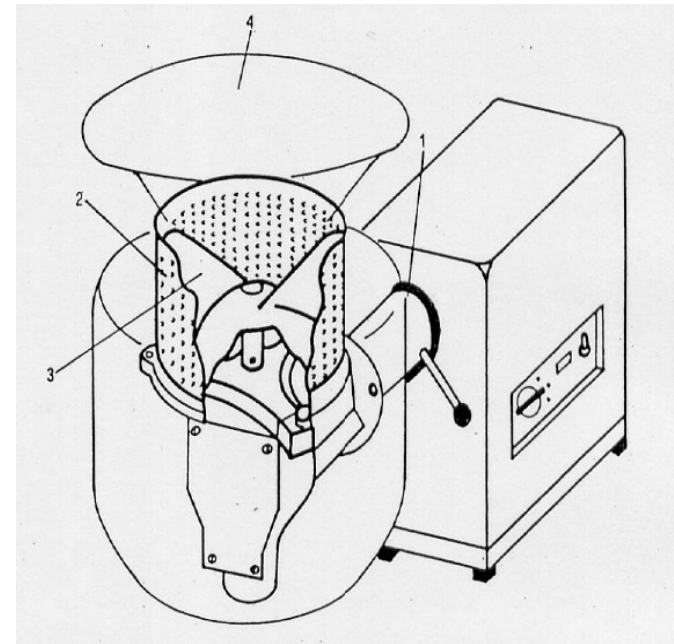
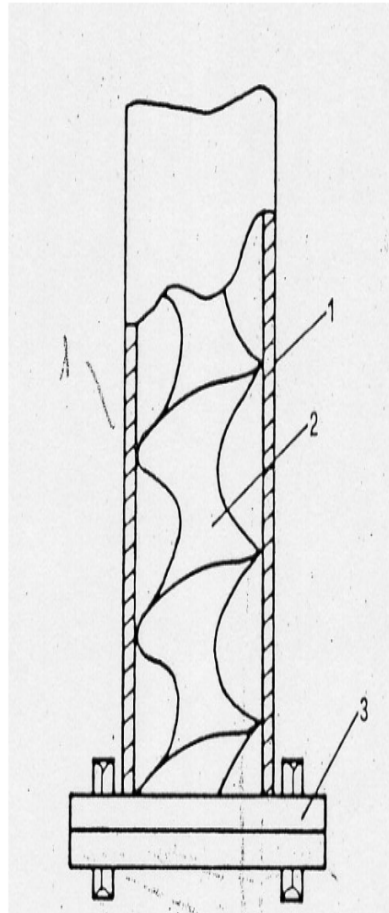


Fig. 10.38 - Granulatore-essiccatore a letto fluido. 1: Camera. 2: Rete finissima. 3: Filtri. 4: Ventola di regolazione del flusso d'aria. 5: Camino d'evacuazione dell'aria. 6: Turbina d'aspirazione. 7: Erogatore di calore. 8: Ugello per spruzzare la soluzione legante. 9: Pompa peristaltica. 10: Contenitore della soluzione legante. 11: Filtri dell'aria in entrata.



Un **granulatore ad estrusione a pale rotanti** e' sostanzialmente formato da un cestello la cui parete e' una griglia forata e al cui centro c'e' un albero motore collegato a pale di opportuna forma e dimensioni. Le pale, ruotando, forzano il materiale a passare attraverso le maglie; i granuli si raccolgono all'esterno

# GRANULATORE A COCLEA



**IL GRANULATORE AD ESTRUSIONE A COCLEA E' FORMATO DA UN CILINDRO ENTRO CUI RUOTA UN ALBERO A COCLEA CHE SPINGE IL MATERIALE DA GRANULARE CONTRO UNA PIASTRA FORATA FISSATA ALLA PARETE DEL CILINDRO.**

**1=RETE; 2=COCLEA; 3=SUPPORTO**

# **ESSICCAMENTO DEL GRANULATO**

**I PRINCIPALI METODI DI ESSICCAMENTO DEI GRANULATI COSI' OTTENUTI SONO:**

- ❖ ESSICCAMENTO STATICO DISCONTINUO (ARMADI A CIRCOLAZIONE D'ARIA; GRANDE INGOMBRO, TEMPI LUNGI, FACILE OSSIDAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI)**
- ❖ ESSICCAMENTO STATICO CONTINUO (IN TUNNEL DI ESSICCAMENTO)**
- ❖ ESSICCAMENTO A LETTO FLUIDO (GRANDE VELOCITA' DEL PROCESSO, SCARSO RISCALDAMENTO DEL PRODOTTO, ESSICCAMENTO UNIFORME, SCARSO INGOMBRO, DISCRETA POLVEROSITA')**
- ❖ ESSICCAMENTO SOTTO VUOTO (PER GRANULATI TERMOLABILI O FACILMENTE OSSIDABILI)**
- ❖ ESSICCAMENTO A MICROONDE (MOLTO EFFICIENTE, CONSENTE UN NOTEVOLE RISPARMIO ENERGETICO)**
- ❖ ESSICCAMENTO A RAGGI INFRAROSSI**



# **GRANULAZIONE A LETTO FLUIDO**

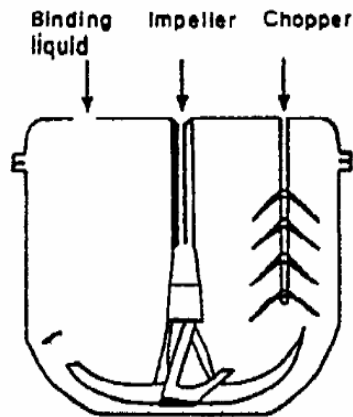
**L'APPARECCHIATURA PER LA GRANULAZIONE A LETTO FLUIDO E' SIMILE A QUELLA USATA PER L'ESSICCAMENTO A LETTO FLUIDO, CON LA DIFFERENZA CHE QUI C'E' IN PIU' UN SISTEMA DI NEBULIZZAZIONE CHE SPRUZZA SUL LETTO DI POLVERE IL LIQUIDO DI GRANULAZIONE. FILTRI A MANICHE TRATTENGONO IL GRANULATO.**

**UN CICLO DI GRANULAZIONE COMPRESO L'ESSICCAMENTO DURA 60-90 MINUTI (ESCLUSI I TEMPI DELLA PULIZIA).**

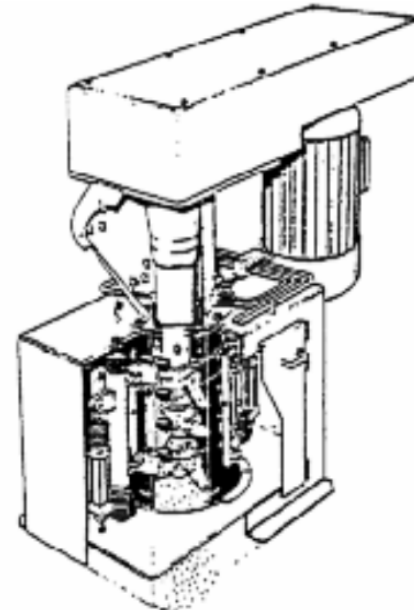
**I GRANULATORI A LETTO FLUIDO PRESENTI IN COMMERCIO HANNO CAPACITA' VARIABILI TRA 1 E 500 LITRI.**

**LA SUPERFICIE LIBERA DI EVAPORAZIONE E' MOLTO GRANDE E L'ESSICCAMENTO E' VELOCE; PER EFFETTO DELLA RAPIDA EVAPORAZIONE SI HA UN FORTE RAFFREDDAMENTO DEI GRANULI, CHE CONSENTE DI USARE ARIA MOLTO CALDA.**

# MISCELATORI- GRANULATORI VERTICALI



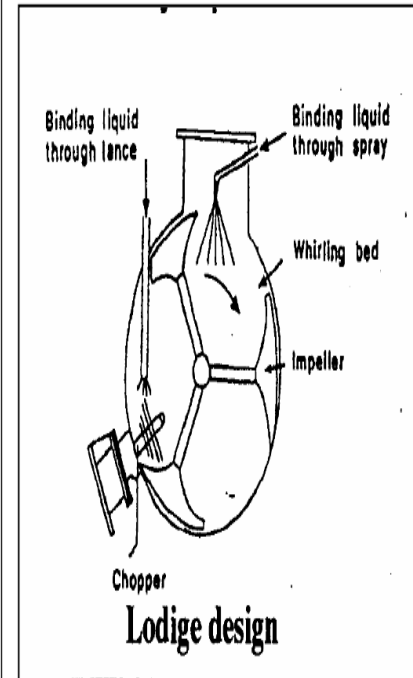
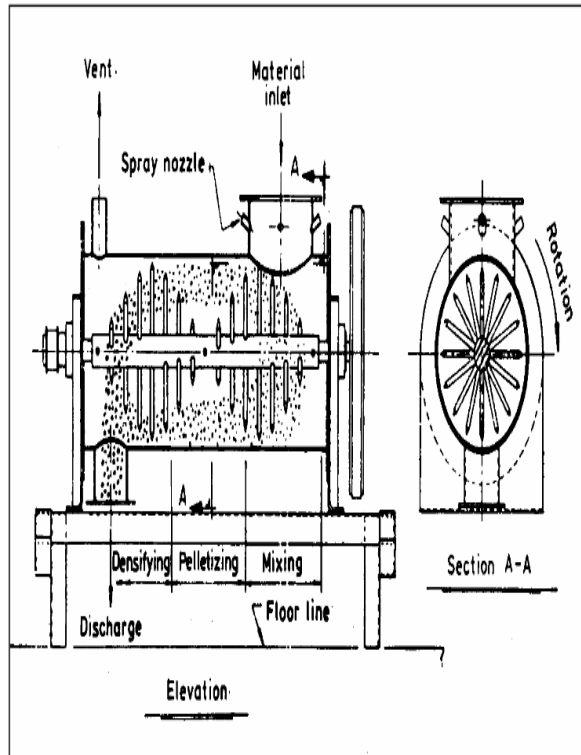
**Gral design**



**I MISCELATORI-GRANULATORI VERTICALI RISULTANO PIU' AGEVOLI DA PULIRE E DA SCARICARE.**

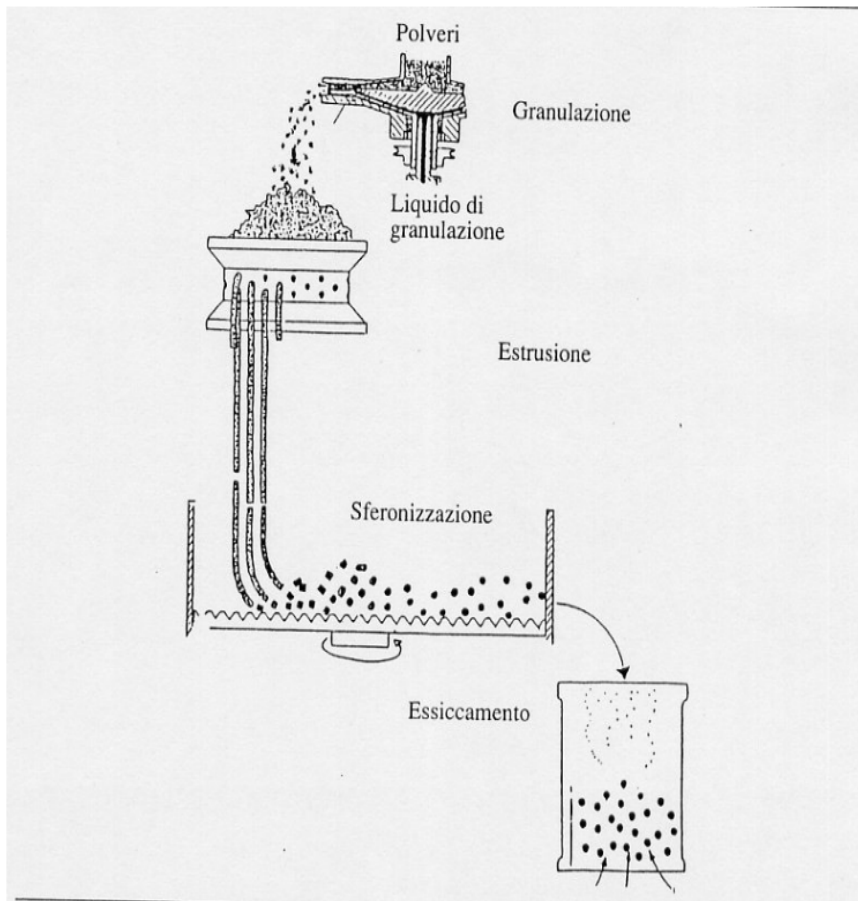
**INOLTRE ALCUNI MISCELATORI-GRANULATORI A CORPO FISSO POSSONO ANCHE ESSICCARRE IL GRANULATO; SI TRATTA DI APPARECCHIATURE IN CUI IL RECIPIENTE DI GRANULAZIONE E' INCAMICIATO PER PERMETTERE IL RISCALDAMENTO, E DOTATE DI UN SISTEMA PER FARE IL VUOTO E RACCOGLIERE IL CONDENSATO.**

# MISCELATORI-GRANULATORI ORIZZONTALI



**NEI MISCELATORI-GRANULATORI ORIZZONTALI L'ALBERO  
DELL'AGITATORE PRINCIPALE RUOTA IN UN PIANO ORIZZONTALE.**

# GRANULAZIONE PER ESTRUSIONE-SFERONIZZAZIONE



**LA MASSA UMIDA DA GRANULARE VIENE ESTRUSA ATTRAVERSO I FORI DI UN DISPOSITIVO CON L'OTTENIMENTO DI GRANULI CORTI E DENSII; QUESTI GRANULI CADONO SU UN DISCO CHE RUOTA AD ALTA VELOCITA' CHE TRASFORMA I GRANULI IN SFERETTE REGOLARI ED UNIFORMI, CHE VENGONO POI ESSICcate.**

**I GRANULATI OTTENUTI PER SFERONIZZAZIONE SONO MOLTO REGOLARI E AD ELEVATA DENSITA'; NON SONO MOLTO ADATTI ALLA COMPRESSIONE MA SI PRESTANO BENE AD ESSERE SUCCESSIVAMENTE RIVESTITI OPPURE PER IL RIEMPIMENTO DI CAPSULE.**

# **GRANULAZIONE PER FUSIONE**

**LA GRANULAZIONE PER FUSIONE PREVEDE L'USO DI LEGANTI SOLIDI A BASSO PUNTO DI FUSIONE O RAMMOLLIMENTO (ES., PEG 4000 E 6000, ACIDO STEARICO, CERE).**

**IL LEGANTE VIENE AGGIUNTO ALLA UNA MASSA DI POLVERE DA GRANULARE PREVENTIVAMENTE RISCALDATA AD UN TEMPERATURA VICINA AL P.F. DEL GRANULANTE STESSO.**

**PER LENTO ABBASSAMENTO DELLA TEMPERATURA IL LEGANTE RITORNA ALLO STATO SOLIDO E TIENE AGGREGATI I GRANULI.**

# GRANULATI (formulazione)

Lattosio	350g	(3)
Amido	26g	(2)
Colorante	0,25g	(1)
Magnesio stearato	5g	
Pasta d'amido 10%	140ml	

-LA PASTA D'AMIDO SI AGGIUNGE AD (1), (2) e (3).

-LA MASSA VIENE FATTA PASSARE ATTRAVERSO MAGLIE DA 4000  
MICROMETRI

-SI SECCA IN STUFA A 50°C

SI RIDUCONO LE DIMENSIONI A 250 MICROMETRI

-SI MISCELA CON MAGNESIO STEARATO

# GRANULATO EFFERVESCENTE

Sodio bicarbonato (3x24=252)

Acido citrico monoidrato (210)

1g acido citrico reagisce con 1,2g di sodio bicarbonato

Sodio bicarbonato (2x84=168)

Acido tartarico (150)

2g di acido tartarico reagiscono con 2,24g di sodio bicarbonato

Rapporto acido citrico/ acido tartarico=1/2

---

50 dosi (5g ciascuna contenente 1g di farmaco)

q.tà tot granulato= 250g

q.tà tot di farmaco= 50g

q.tà tot miscela effervescente= 200g

3g di miscela ac citrico –ac tartarico

Reagiscono con

2,24g + 1,20g= 3,44g di sodio bicarbonato

Miscela effervescente: 1g ac citrico

2 g acido tartarico

3,44 g bicarbonato

TAVOLETTE                      zucchero.....diluente  
   gomma arabica, metilcellulosa .....leganti  
   Tempo di disaggregazione 10-15 minuti  
   Durezza 10-20 kg

SUBLINGUALI                      amido, lattosio.....diluenti  
   Gomma arabica, metilcellulosa.....leganti  
   Durezza: elevata  
   Eccipienti aromatizzanti NO  
   Trinitrina, ormoni  
   Rilascio lento

EFFERVESCENTI                      si sciolgono in acqua  
   Protezione dall' umidità  
   Durezza non eccessiva

MASTICABILI                      Durezza: 3Kg  
   Mannitolo: freschezza,  
   Disgreganti NO

SOLUBILI                              Uso topico disinfettanti



## COMPRESSE

### Compressae

*Le specifiche di questa monografia non si applicano necessariamente a preparazioni presentate come compresse destinate ad uso diverso dalla somministrazione orale. Le specifiche per tali preparazioni si possono trovare, quando appropriato, in altre monografie generali, per esempio: Preparazioni rettali (1145), Preparazioni vaginali (1164) e Preparazioni oromucosali (1807). Questa monografia non si applica a tavolette, liofilizzati, paste e gomme per uso orale. Se giustificato e autorizzato, le specifiche di questa monografia non si applicano alle compresse per uso veterinario.*

### 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.

## PRODUZIONE

Le compresse sono preparate usualmente per compressione di volumi uniformi di particelle o di aggregati di particelle ottenuti per granulazione. Nella produzione di compresse si adottano opportune misure atte ad assicurare che abbiano sufficiente resistenza meccanica per evitare sbriciolamenti o rotture nelle manipolazioni o trattamenti successivi. Questo può essere dimostrato per mezzo dei saggi *Friabilità delle compresse non rivestite* (2.9.7) e *Resistenza alla rottura delle compresse* (2.9.8). Le compresse masticabili sono preparate in modo da assicurare che vengano facilmente rotte masticando.

Le compresse possono avere uno o più segni di rottura in modo tale che le compresse stesse possono essere suddivise in parti sia per facilitare l'assunzione del medicinale che per adeguare la posologia. In quest'ultimo caso la suddivisione deve essere valutata ed autorizzata dalla competente autorità. Per far sì che il paziente riceva la dose prescritta, deve essere valutata, durante il processo di sviluppo del prodotto, l'adeguatezza dei segni di rottura nei confronti dell'uniformità di massa delle parti suddivise.

Ogni dose autorizzata deve soddisfare al seguente saggio.

Prendere a caso 30 compresse, romperle a mano lungo i segni di rottura per ogni compressa utilizzata per il saggio prendere solo una parte e scartare le altre. Pesare individualmente ciascuna delle 30 parti e calcolare la

massa media. Le compresse soddisfano al saggio se non più di una singola massa è al di fuori dei limiti 85–115 per cento della massa media. Le compresse non soddisfano al saggio se più di una singola massa è fuori dei sopra specificati limiti o se una singola massa è al di fuori dei limiti 75–125 per cento della massa media.

Nella produzione, nel confezionamento, nella conservazione e nella distribuzione delle compresse si adottano opportune misure atte ad assicurare la loro qualità microbiologica; raccomandazioni al riguardo sono fornite nel testo *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche* (5.1.4).

## SAGGI

**Uniformità delle unità di dosaggio.** Le compresse soddisfano al saggio dell'uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) 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. Se la preparazione ha più di un principio attivo, la specifica si applica solo a quei principi che rispondono alle condizioni sopracitate.

Se non diversamente giustificato e autorizzato, le compresse rivestite, diverse da quelle rivestite con film, soddisfano al saggio A per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica, indipendentemente dal loro contenuto in principi attivi.

**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.

## Comprese 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.** Le compresse non rivestite soddisfano al saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1). Utilizzare come liquido *acqua R*. Mettere un disco in ciascun tubo. Se non diversamente giustificato e autorizzato, azionare l'apparecchio per 15 min, ed esaminare lo stato delle compresse.

Se le compresse non soddisfano al saggio a causa dell'aderenza al disco, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei compresse senza i dischi.

*Le compresse masticabili non devono soddisfare al saggio.*

## Comprese 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.

### PRODUZIONE

Se giustificato, l'uniformità di massa o l'uniformità di contenuto di compresse rivestite, diverse da quelle rivestite con film, può essere assicurata per mezzo del controllo dei nuclei.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Le compresse rivestite, ma non quelle rivestite con film, soddisfano al saggio per la disaggregazione di compresse e capsule (2.9.1). Utilizzare come liquido *acqua R*. Mettere un disco in ciascun tubo. Azionare l'apparecchio per 60 min, se non diversamente giustificato e autorizzato, ed esaminare lo stato delle compresse. Se qualcuna delle compresse non è disaggregata, ripetere il saggio su altre sei compresse, sostituendo l'*acqua R* con *acido cloridrico 0,1 M*.

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 min.

Se le compresse rivestite o rivestite con film non soddisfano al saggio per l'aderenza ai dischi, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei compresse, senza i dischi.

*Le compresse rivestite masticabili non devono soddisfare al saggio.*

## Comprese 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.** Porre una compressa in un recipiente contenente 200 ml di *acqua R* a 15-25 °C: si svolgono numerose bolle di gas. 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. Ripetere l'operazione su altre cinque compresse. Se non diversamente giustificato e autorizzato, le compresse soddisfano al saggio se ciascuna delle sei compresse utilizzate si disaggrega nella maniera prescritta entro 5 min.

## Comprese 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.** Le compresse solubili si disaggregano entro 3 min quando sono sottoposte al saggio per la disaggregazione delle compresse e delle capsule (2.9.1) ma usando *acqua R* a 15-25 °C.

## Comprese dispersibili

### DEFINIZIONE

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

### SAGGI

**Disaggregazione.** Le compresse dispersibili si disaggregano entro 3 min quando sono sottoposte al saggio per la disaggregazione delle compresse e delle capsule (2.9.1) ma usando *acqua R* a 15-25 °C.

**Finezza della dispersione.** Porre due compresse in 100 ml di *acqua R* e agitare finché sono completamente

disperse. 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 rilascio ritardato, a rilascio pulsatile.

### PRODUZIONE

Si effettua un saggio opportuno per dimostrare l'appropriato rilascio del o dei principi attivi.

## 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.

### PRODUZIONE

Per le 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.

### SAGGI

**Disaggregazione.** Per le compresse ricoperte con un rivestimento gastroresistente si effettua il saggio per la disaggregazione (2.9.1) con le modifiche seguenti. Usare *acido cloridrico 0,1 M* come liquido; azionare l'apparecchio per 2 h, o altro tempo simile che sia autorizzato, senza i dischi e controllare lo stato delle compresse. Il tempo di resistenza al mezzo acido varia secondo la formulazione delle compresse in esame. Normalmente è di 2-3 h ma, anche con le deroghe autorizzate, non è inferiore a 1 h. Nessuna compressa mostra segni sia di disaggregazione (a parte frammenti di rivestimento) che di rotture che permetterebbero la fuoriuscita dei contenuti. Sostituire l'acido con *tampone fosfato soluzione a pH 6,8 R* e aggiungere un disco in ciascun tubo. Azionare l'apparecchio per 60 min ed esaminare lo stato delle compresse. Se le compresse non soddisfano al saggio a causa dell'aderenza ai dischi, i risultati non sono validi. Ripetere il saggio su altre sei compresse omettendo i dischi.

**Dissoluzione.** Per compresse preparate da granuli o particelle già rivestite con una sostanza gastroresistente, si effettua un saggio adatto a dimostrare l'appropriato rilascio del/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. Satisfano alle specifiche della monografia *Preparazioni oromucosali* (1807).

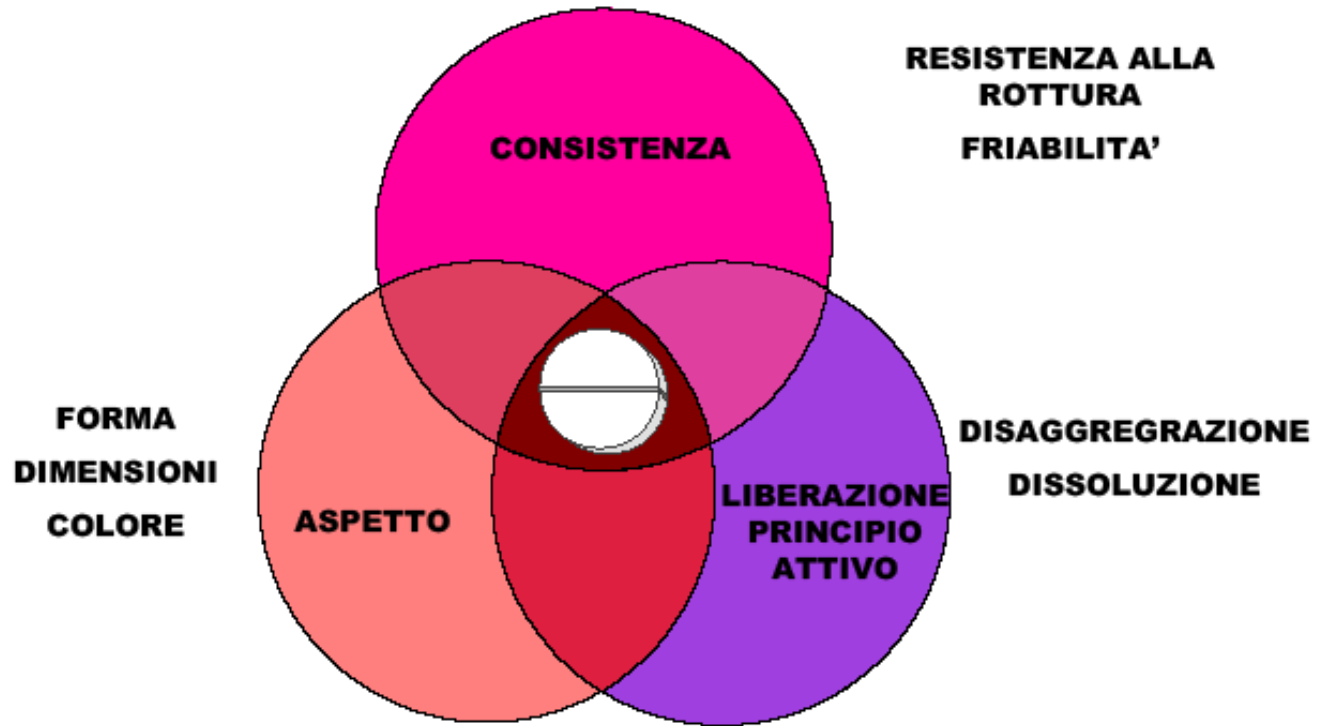
# VANTAGGI DELLE COMPRESSE

- FACILE IMPIEGO
    - RESISTENZA MECCANICA
    - FACILITA' DI TRASPORTO
    - SEMPLICITA' DI ASSUNZIONE
  - DOSAGGIO UNIFORME
  - BUONA CONSERVAZIONE
  - P.A. POCO SOLUBILI
  - PRODUZIONE SU VASTA SCALA
  - RIVESTIMENTO PER MASCHERARE IL SAPORE
  - VELOCITA' DI RILASCIO DEL P.A. CONTROLLABILE
- 

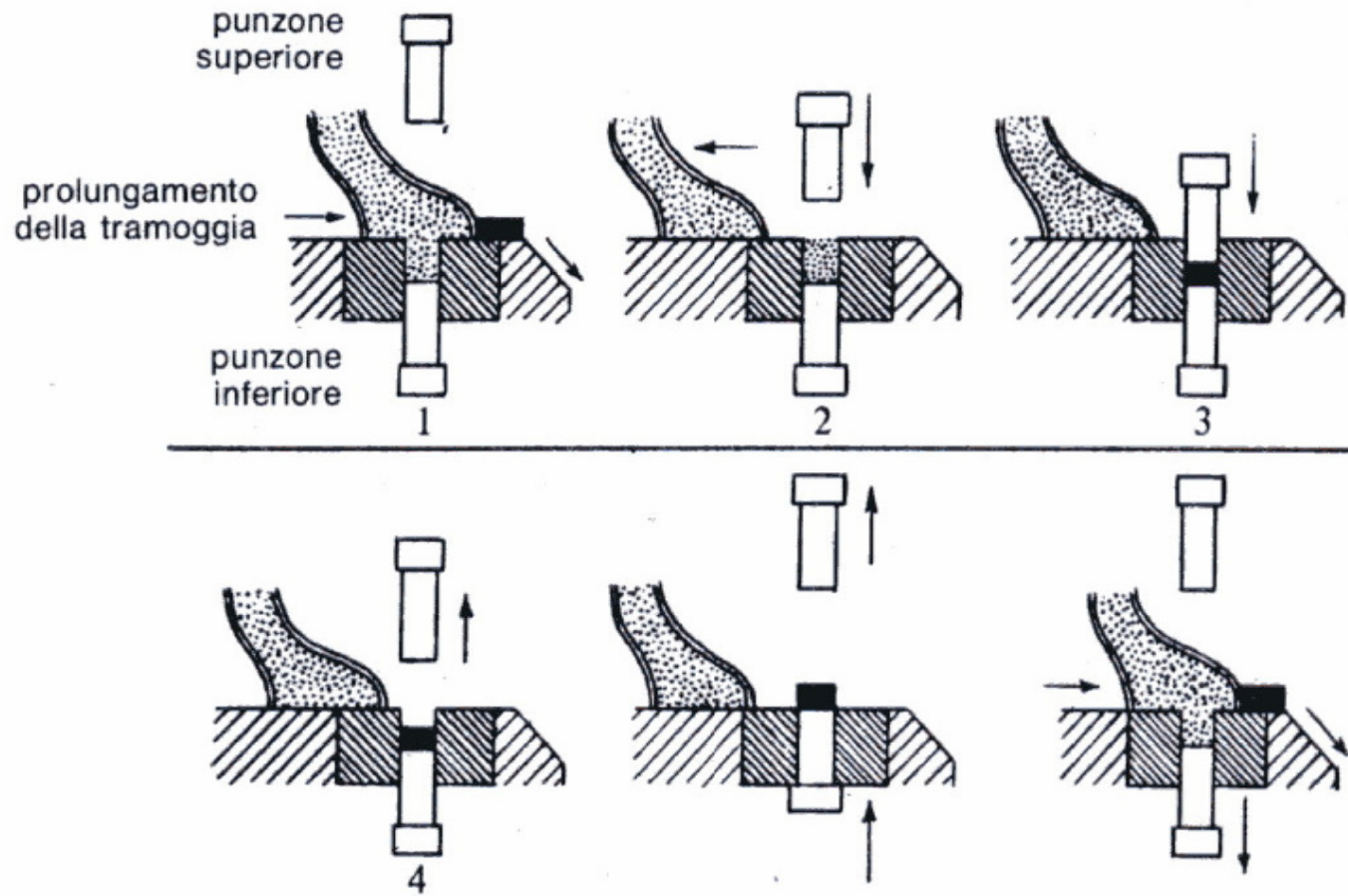
LA POLVERE DOVRA' ESSERE:

- SCORREVOLE
- RESISTENTE ALLA COMPRESSIONE
- SCARSAMENTE ADERENTE AI MACCHINARI
- CON BUONA DISGREGABILITA'

# CARATTERISTICHE DELLE COMPRESSE

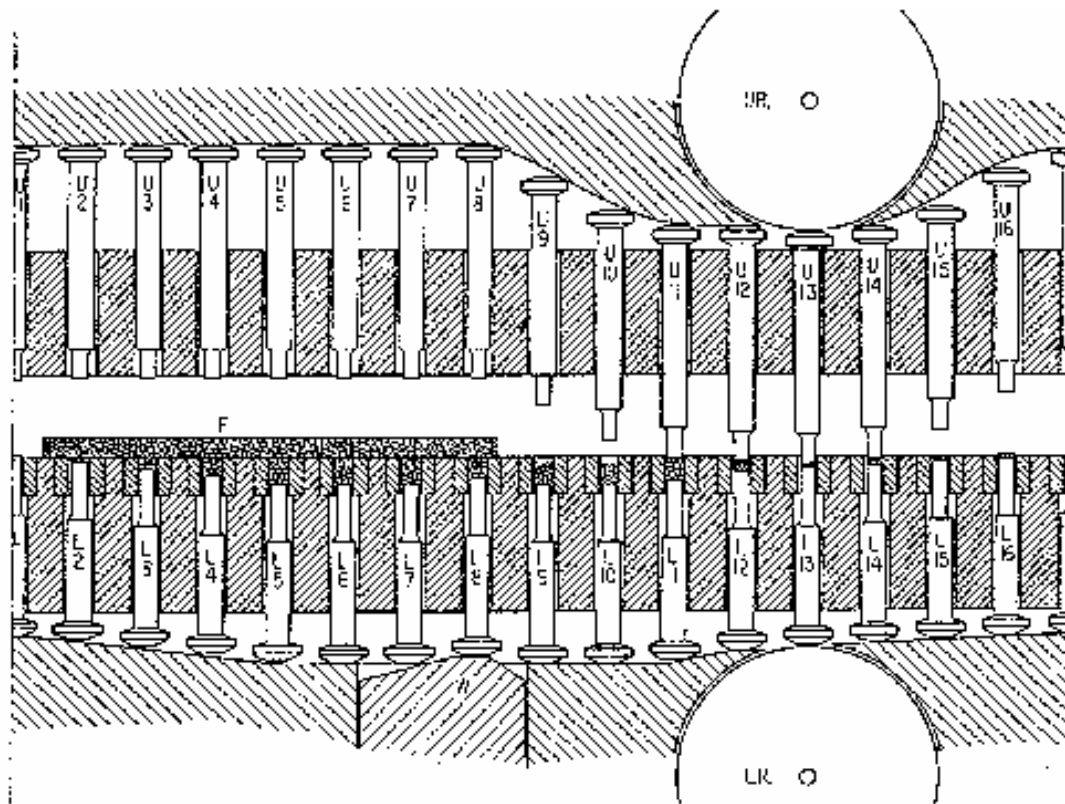


# COMPRIMITRICI ALTERNATIVE



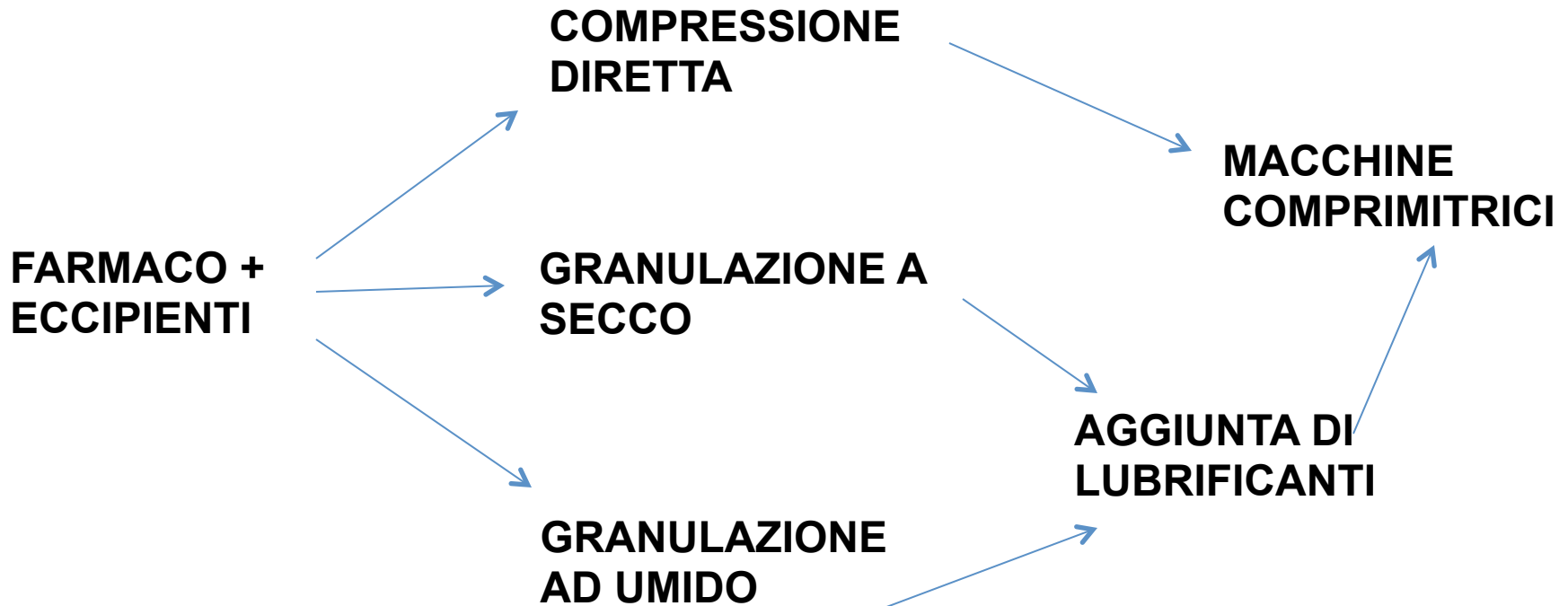


# COMPRIMITRICI ROTATIVE



# PREPARAZIONE DELLE COMPRESSE

LA PREPARAZIONE DELLE COMPRESSE PUO' ESSERE EFFETTUATA NEI SEGUENTI MODI:



# **SCOPI DEL RIVESTIMENTO DELLE COMPRESSE**

**GLI SCOPI DEL RIVESTIMENTO DELLE COMPRESSE POSSONO ESSERE  
MOLTEPLICI:**

- ▣ MASCHERARE ODORI O SAPORI SGRADUVOLI**
- ▣ PROTEGGERE IL PRINCIPIO ATTIVO DALL'AMBIENTE CIRCOSTANTE**
- ▣ RENDERE PIU' FACILE L'ASSUNZIONE DELLE COMPRESSE DA PARTE  
DEL PAZIENTE**
- ▣ MODIFICARE IL RILASCIO DEL PRINCIPIO ATTIVO (ES. RIVESTIMENTI  
GASTRORESISTENTI)**
- ▣ SUPERARE EVENTUALI INCOMPATIBILITA' TRA DUE PRINCIPI ATTIVI  
(INCLUDENDONE UNO NEL NUCLEO E UNO NEL RIVESTIMENTO)**
- ▣ RENDERE PIU' FACILE IL RICONOSCIMENTO DEL PRODOTTO (ES.,  
RIVESTIMENTO COLORATO)**
- ▣ RENDERE LE COMPRESSE PIU' FACILMENTE MANIPOLABILI (MAGGIORE  
RESISTENZA MECCANICA, MAGGIORE MANEGGEVOLEZZA, MAGGIORE  
SICUREZZA PER GLI OPERATORI)**

# TIPI DI RIVESTIMENTO DELLE COMPRESSE

**IN BASE AL TIPO DI RIVESTIMENTO, LE COMPRESSE RIVESTITE SI POSSONO DIVIDERE IN:**

- ▣ COMPRESSE CON RIVESTIMENTO DI ZUCCHERO O CONFETTI (IL RIVESTIMENTO E' COSTITUITO PER LA MASSIMA PARTE DA SACCAROSIO E PUO' ARRIVARE A RAPPRESENTARE LA META' DEL PESO TOTALE DEL CONFETTO FINITO)**
- ▣ COMPRESSE CON RIVESTIMENTO FILMOGENO (IL RIVESTIMENTO E' MOLTO SOTTILE ED E' COSTITUITO DA POLIMERI DI VARIA NATURA, CHE POSSONO ESSERE APPLICATI SOTTO FORMA DI SOLUZIONE ACQUOSA O ORGANICA)**
- ▣ COMPRESSE A DOPPIO STRATO CONCENTRICO O CON RIVESTIMENTO A SECCO (IL RIVESTIMENTO VIENE APPLICATO PER COMPRESSIONE DI UNO STRATO DI GRANULATO ATTORNO AD UNA COMPRESSA GIA' PREFORMATA)**

# **RIVESTIMENTO CON ZUCCHERO (CONFETTATURA)**

E' IL METODO DI RIVESTIMENTO PIU' ANTICO, UTILIZZATO PER PRODURRE I CONFETTI: I NUCLEI DA RIVESTIRE IN MOVIMENTO VENGONO BAGNATI, ALL'INTERNO DI APPARECCHIATURE DETTE **BASSINE**, CON UNA **SOLUZIONE ACQUOSA DI SACCAROSIO** ED ALTRE SOSTANZE; PER EFFETTO DI ARIA CALDA LA SOLUZIONE EVAPORA E LASCIA SULLE COMPRESSE UN RIVESTIMENTO DURO, SPESSO E RESISTENTE.

NEL PROCESSO DI CONFETTATURA SI DISTINGUONO LE SEGUENTI FASI:

▣ **COPERTURA DI ISOLAMENTO**

▣ **INGROSSAMENTO**

▣ **LISCIATURA**

▣ **COLORAZIONE**

▣ **LUCIDATURA**

# RIVESTIMENTO CON ZUCCHERO (CONFETTATURA)-2

NEL PROCESSO DI CONFETTATURA SI DISTINGUONO LE  
SEGUENTI FASI:

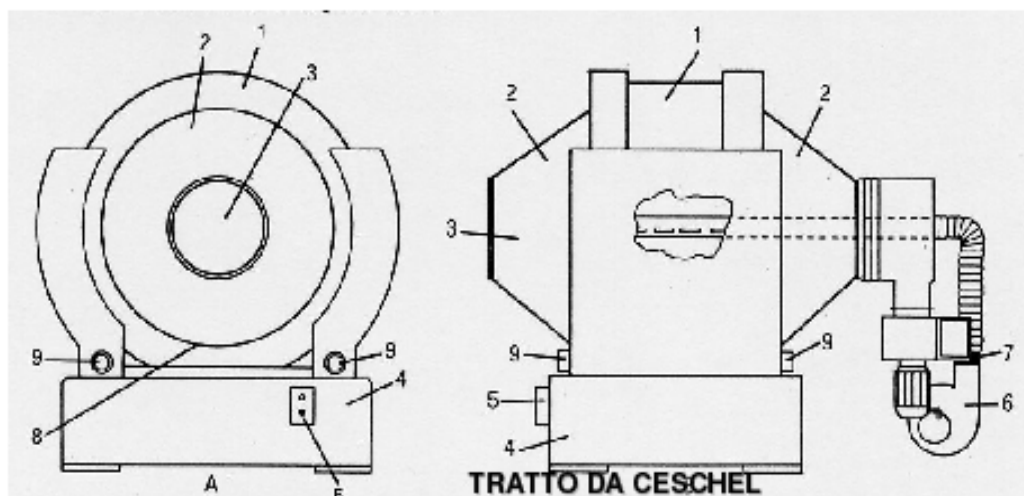
- ✿ **COPERTURA DI ISOLAMENTO** (*sealing*; sottilissima pellicola idrorepellente ottenuta per trattamento con soluzioni alcoliche di polimeri naturali o sintetici, come gomma lacca, colofonia, metacrilati, cellulosa acetofalato, che isola il nucleo per evitarne l'imbibizione; questa fase oggi non è sempre effettuata)
- ✿ **INGROSSAMENTO** (sottocopertura, *sub-coating*; in questa fase viene applicata la maggior parte del materiale di rivestimento, generalmente sotto forma di sospensione acquosa molto concentrata di saccarosio, gomma e polveri assorbenti)

# RIVESTIMENTO CON ZUCCHERO (CONFETTATURA)-3

- ✱ **LISCIATURA** (questa fase si effettua con solo sciroppo di zucchero – 60-70% di saccarosio – e deve levigare e riempire le irregolarità della superficie della compressa)
- ✱ **COLORAZIONE** (è la fase più critica dell'intero processo e si effettua applicando in più riprese soluzioni di saccarosio al 60-70% contenenti il colorante. I coloranti utilizzati oggi sono pigmenti insolubili, che hanno risolto tutti i problemi legati ai coloranti idrosolubili utilizzati un tempo)
- ✱ **LUCIDATURA** (è l'ultima fase del processo e serve per conferire ai confetti la tipica brillantezza. Le sostanze lucidanti sono costituite da cere naturali o sintetiche, come cera carnauba, cera d'api, paraffine, applicate generalmente come soluzioni in solventi volatili, come cloruro di metilene, etanolo, cloroformio-acetone, in particolari bassine rivestite internamente di tessuto)

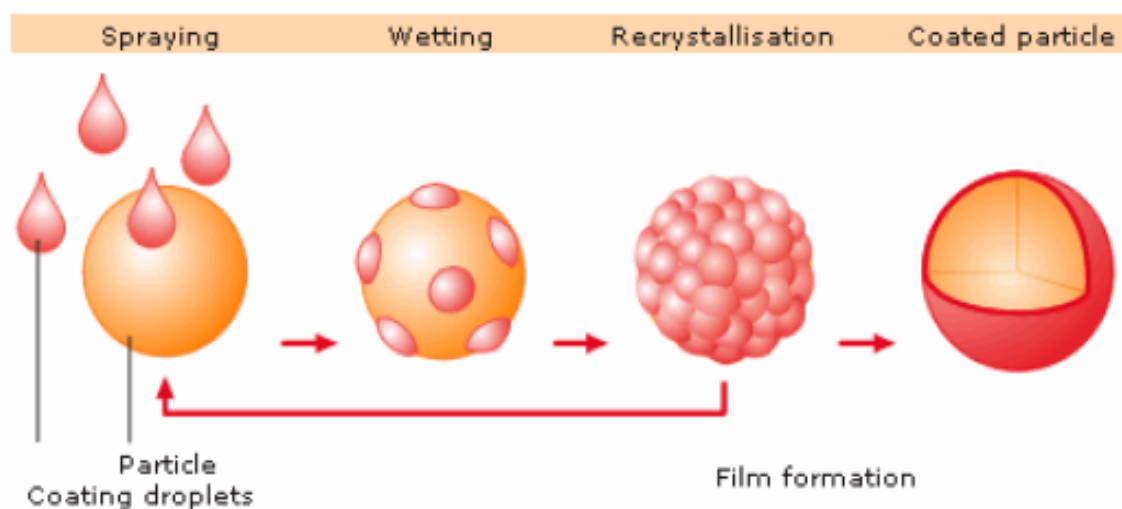
# BASSINE CON APERTURA SUL RETRO

IN QUESTE BASSINE L'EFFICIENZA DI ESSICCAMENTO E' NOTEVOLMENTE MIGLIORATA; HANNO FORMA A DOPPIO TRONCO DI CONO, ASSE DI ROTAZIONE ORIZZONTALE E UNA CAPACITA' CHE VA DA 10 A 1000 kg, IL CHE LE RENDE MOLTO ADATTE ANCHE AD APPLICAZIONI INDUSTRIALI. UN ESEMPIO E' LA BASSINA A TURBINA NELLA FIGURA IN BASSO, IN CUI L'ARIA IN ENTRATA E IN USCITA SONO FORNITE ENTRAMBE DAL RETRO; L'EFFICIENZA E' BUONA ANCHE SE L'ARIA VIENE SOLO APPLICATA SUL LETTO DI COMPRESSE.





# RIVESTIMENTO CON FILM



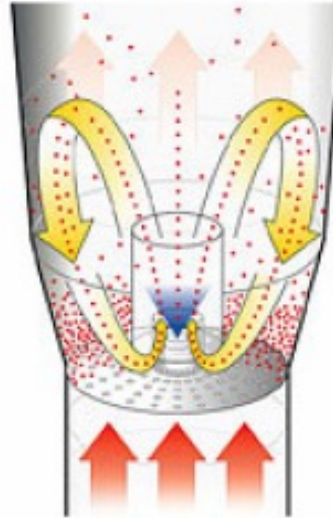
TRATTO DAL SITO DELLA DITTA GLATT

**QUESTA TECNICA CONSISTE NELLA DEPOSIZIONE DI UNA MEMBRANA POLIMERICA UNIFORME E SOTTILE (20-100  $\mu\text{m}$ ) SULLA SUPERFICIE DI UN NUCLEO DA RIVESTIRE. LA SOLUZIONE O SOSPENSIONE DI RIVESTIMENTO VIENE ATOMIZZATA SUI NUCLEI IN MOVIMENTO.**

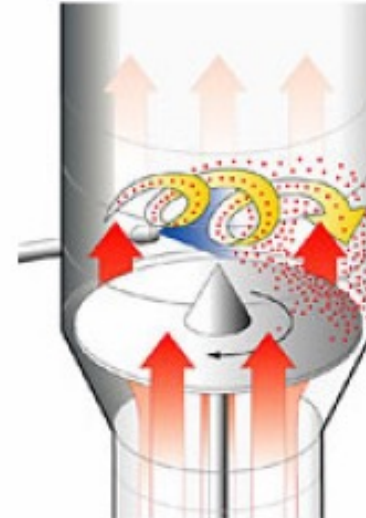
# RIVESTIMENTO IN LETTO FLUIDO IN BATCH



Principle:  
Batch fluid bed coating  
Top Spray



Principle:  
Batch fluid bed coating  
Bottom Spray  
(Wurster coating)



Principle:  
Batch fluid bed coating  
Tangential Spray  
(Rotor pellet coating)

# MATERIALI PER RIVESTIMENTO FILMOGENO

LA SOLUZIONE UTILIZZATA PER IL RIVESTIMENTO FILMOGENO DELLE COMPRESSE CONTIENE I SEGUENTI COMPONENTI:

- ❖ **POLIMERO FILMOGENO** (GASTROSOLUBILE, COME HPMC, HPC, PVP, NaCMC, PEG, O GASTRORESISTENTE, COME CAP, COPOLIMERI METILMETACRILATO-ACIDO METACRILICO, PVAP; DEVONO RISPONDERE A VARI REQUISITI)
- ❖ **SOLVENTE** (DEVE SCIUGLIERE O DISPERDERE IL POLIMERO; ACQUA, ETANOLO, CLOROFORMIO, ACETONE, CLORURO DI METILENE; CRITERI DI SCELTA)
  - ❖ **PLASTIFICANTE** (RENDE IL FILM PIU' FLESSIBILE E RESISTENTE; GLICERINA, GLICOLE PROPILENICO O PEG CON VEICOLO ACQUOSO; TRIACETINA, OLIO DI RICINO IDROGENATO, TRIETILCITRATO CON SOLVENTI ORGANICI)
- ❖ **COLORANTI** (GENERALMENTE SI TRATTA DI PIGMENTI INSOLUBILI)
- ❖ **OPACIZZANTI** (BIOSSIDO DI TITANIO, GEL DI SILICE, CARBONATO DI Mg)

# ESEMPIO DI MATERIALI PER RIVESTIMENTO ENTERICO

LIPASI  
PANCREATICA

pH  
SALOLO (p.f 42°C) fuso in soluzione alcool etere  
GOMMA LACCA (lenta a pH 6)  
SOSTANZE GRASSE (stearati + cera da pH 6.9)

ENZIMI  
PROTEOLITICI

pH  
GLUTINE (soluzione alcolica)  
KERATINA (soluzione acetica soluzione alcol ammoniacca 6-7%)

pH

CELLULOSA ACETOFTALATO (9-15% COOH) soluzione acetone+ plast da pH 5.8  
COPOLIMERI STIRENE ACIDO MALEICO da pH 3.5

---

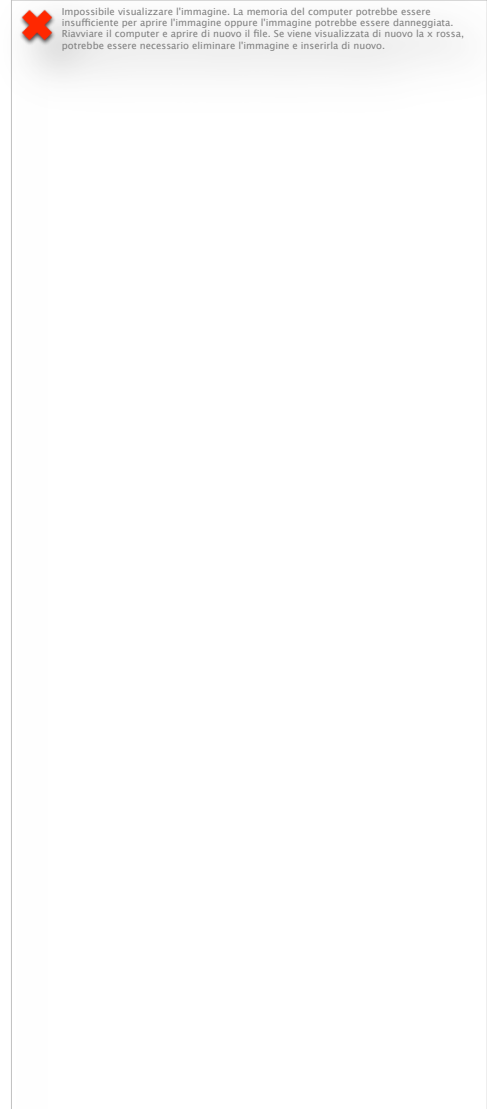
## RAGIONI DEL RIVESTIMENTO ENTERICO

1. IRRITAZIONE MUCOSA GASTRICA (salicilati, aminofillina)
2. FARMACO INATTIVATO A BASSI pH (estratti ghiandolari eritromicina, proteine)
3. NAUSEA E VOMITO
4. AZIONE SOLO NELL' INTESTINO
5. RITARDO DEL RILASCIO

# La geometria influenza i profili di rilascio

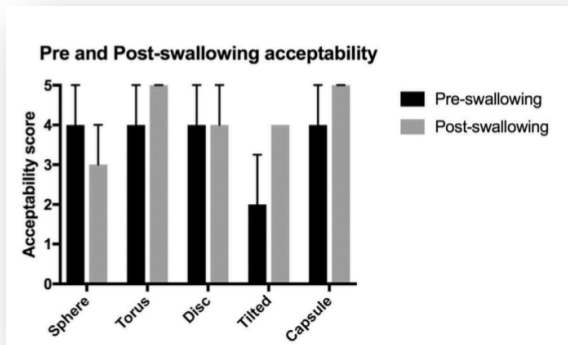
Compresse stampate in 3DP con costante (A) superficie, (B) area/  
volume e (C) massa.

Goyanes A., Martinez P.R., Buanz A., Basit A.W., Gaisford S.,  
*Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets*,  
International Journal of Pharmaceutics. Vol. 494, n. 2, pp.  
657-663, 2015.

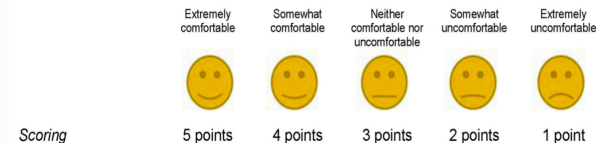
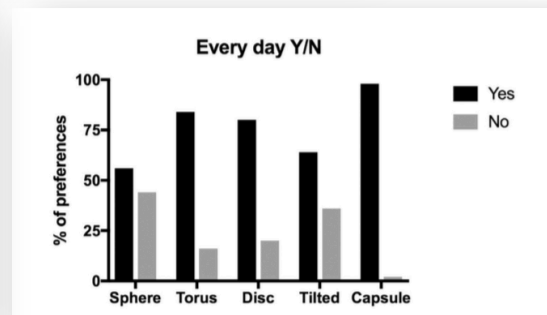


# Aumentare la *compliance*

La forma e le dimensioni delle forme farmaceutiche possono avere un'importante impatto sulla capacità/volontà del paziente di assumere farmaci.

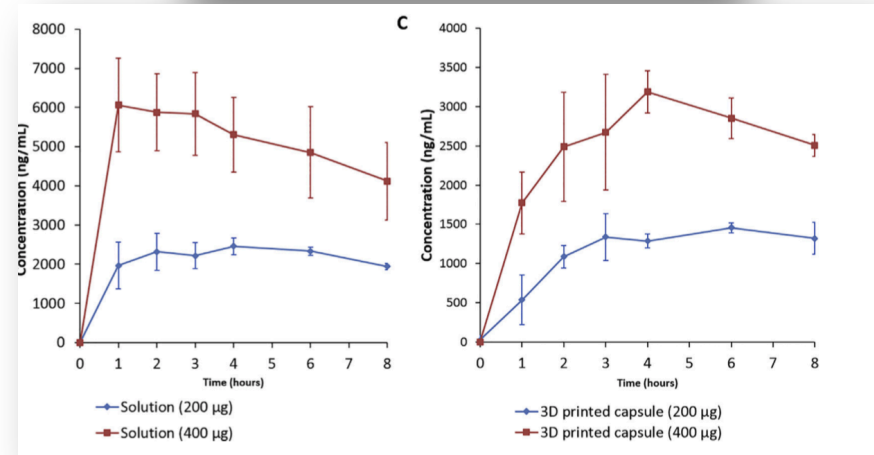
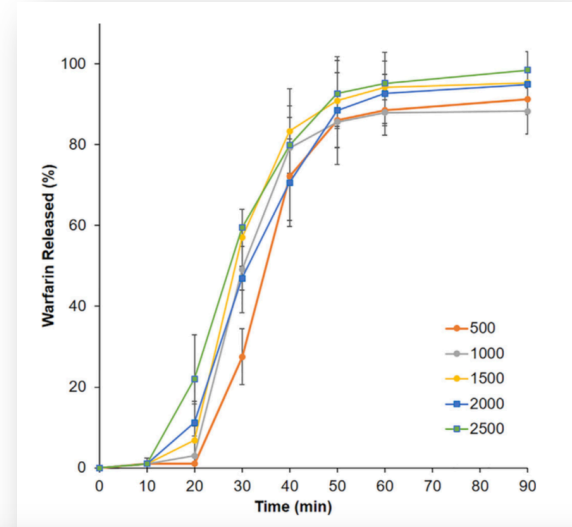
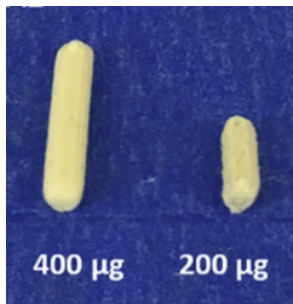
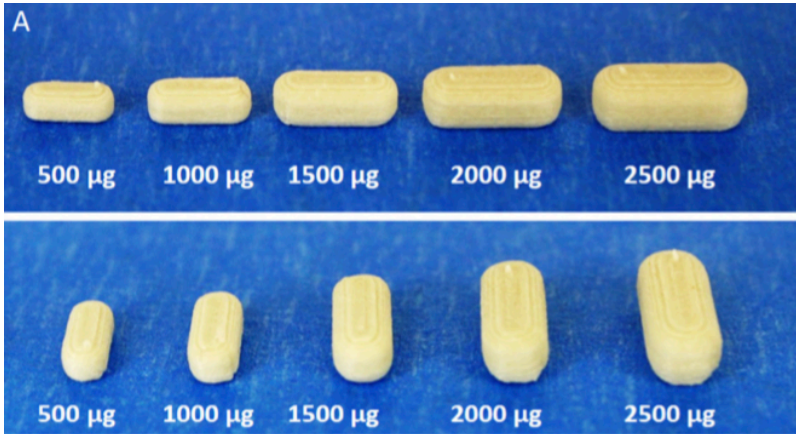


Lo studio si divide in tre brevi sessioni: nella prima è stata valutata la disponibilità del partecipante ad assumere i vari campioni (fase di pre-deglutizione), nella seconda è stata valutata la capacità del partecipante di prelevare e deglutire i diversi campioni e nell'ultima fase è stata valutata l'opinione dei partecipanti.



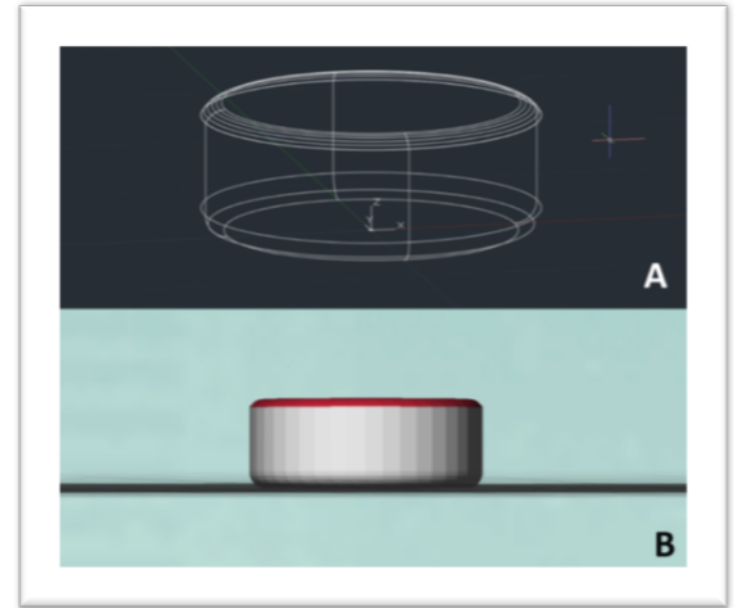
# Dosaggi individuali

## Allestimento di compresse di Warfarin



# Allestimento di compresse contenenti più di un principio attivo

è stata allestita mediante FDM una compressa a doppio strato contenente due farmaci anti-diabetici con diversi regimi di dosaggio: metformina (da assumere dalle due alle tre volte al giorno in dosaggi che vanno dai 500 ai 1000 mg) e glimepiride (da assumere una sola volta al giorno con dosi tra 1-4 mg). I due farmaci presentano anche differenti siti di assorbimento, la Glimepiride principalmente nello stomaco, la metformina in piccola parte nello stomaco e nell'intestino crasso



Modello Autocad® della compressa a doppio strato.

I due principi attivi sono stati caricati in due filamenti polimerici distinti allestendo una compressa a doppio strato



Per quanto riguarda il controllo del prodotto finito, nella direttiva 75/318/CEE figura la seguente definizione:  
"Nel controllo del prodotto finito, per lotto di fabbricazione di una specialita' medicinale si intende l'insieme delle unita' di una forma farmaceutica che provengono da una stessa messa iniziale e sono state sottoposte ad un'unica serie di operazioni di fabbricazione o a un'unica operazione di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione in continuo, l'insieme delle unita' fabbricate in un determinato periodo di tempo

## 2.9. SAGGI E PROCEDIMENTI TECNOLOGICI

### 2.9.1. DISAGGREGAZIONE DELLE COMPRESSE E DELLE CAPSULE

Questo saggio è destinato a determinare se le compresse o le capsule, quando sono poste in un mezzo liquido nelle condizioni sperimentali di seguito indicate, si disaggregano entro il tempo prescritto.

Per lo scopo di questo saggio, la disaggregazione non implica la completa dissoluzione dell'unità della forma farmaceutica sottoposta al saggio o quella del suo componente attivo. Per definizione, la disaggregazione è completa quando tutto il residuo è costituito da una massa molle, senza nucleo palpabile duro, con l'eccezione di frammenti insolubili del rivestimento o dell'involucro delle capsule che possono rimanere sulla rete del cestello o, se si è utilizzato il disco, aderenti alla faccia inferiore del disco stesso.

Utilizzare l'apparecchiatura A per compresse e capsule non superiori a 18 mm di lunghezza. Per compresse o capsule più grandi, utilizzare l'apparecchiatura B.

#### SAGGIO A - COMPRESSE E CAPSULE DI DIMENSIONE NORMALE

**Apparecchiatura.** L'apparecchio è composto da un cestello porta tubi, da un becher cilindrico basso, della capacità di un litro e destinato a contenere il liquido di immersione, avente una altezza di  $149 \pm 11$  mm ed un diametro interno di  $106 \pm 9$  mm, da un sistema termostatico che permetta di mantenere il liquido ad una temperatura compresa tra  $35^\circ\text{C}$  e  $39^\circ\text{C}$  e da un dispositivo per alzare ed abbassare alternativamente il cestello nel liquido di immersione ad una frequenza costante compresa tra 29 e 32 cicli per minuto e per una ampiezza di  $55 \pm 2$  mm. Il volume del liquido nel becher è regolato in modo che la rete metallica sia, al punto più alto della corsa, almeno 15 mm sotto la superficie del liquido e, al punto più basso della corsa sia almeno a 25 mm sopra il fondo del becher. In nessun momento la parte alta del cestello deve essere sommersa. I tempi di salita e discesa sono uguali, ed il cambio di senso va effettuato secondo una transizione progressiva, piuttosto che con una variazione brusca. Il cestello porta tubi si muove verticalmente lungo il suo asse, senza movimento orizzontale o deviazione apprezzabile dell'asse rispetto alla verticale.

**Cestello porta tubi.** Il cestello sostiene sei tubi trasparenti, aperti alle estremità. Ciascun tubo è lungo  $77,5 \pm 2,5$  mm, ha un diametro interno di  $21,85 \pm 1,15$  mm con pareti dello spessore di  $1,9 \pm 0,9$  mm. I tubi

sono tenuti in posizione verticale da due dischi di  $90 \pm 2$  mm di diametro e  $6,75 \pm 1,75$  mm di spessore, ciascuno con sei fori del diametro di  $24 \pm 2$  mm, equidistanti dal centro del disco ed equamente distanziati tra di loro. Sotto il disco inferiore è fissata una rete metallica costituita da fili in acciaio inossidabile del diametro di  $0,615 \pm 0,045$  mm a tessitura semplice e maglie quadrate con apertura di  $2,0 \pm 0,2$  mm. Le differenti parti dell'apparecchio sono tenute insieme e mantenute rigide da tre barre metalliche che attraversano i due dischi. Un dispositivo adeguato, posto sull'asse del cestello porta tubi, permette di sospenderlo al dispositivo meccanico in grado di sollevarlo ed abbassarlo.

La configurazione dell'apparecchio può presentare modifiche di dettaglio purché vengano rispettate le specifiche dimensionali dei tubi di vetro e della rete. Le dimensioni sono conformi alle specifiche riportate nella figura 2.9.1.-1

**Dischi.** L'impiego dei dischi è permesso solo quando specificato o autorizzato. Ciascun tubo viene in tal caso dotato di un disco cilindrico dello spessore di  $9,5 \pm 0,15$  mm e diametro di  $20,7 \pm 0,15$  mm, realizzato in adatta plastica trasparente avente densità di 1,18 - 1,20. Ciascun disco è attraversato da cinque fori paralleli di  $2 \pm 0,1$  mm di diametro. Uno dei fori è posto al centro dell'asse del cilindro e gli altri sono posti a  $6 \pm 0,2$  mm dall'asse, su immaginarie linee perpendicolari all'asse e parallele tra di loro. Sulla superficie laterale del disco sono intagliate quattro scanalature trapezoidali, identiche, quasi perpendicolari alle due basi del cilindro. Le scanalature hanno la forma di un trapezio simmetrico in cui i due lati paralleli coincidono con le basi del cilindro e sono parallele ad una linea immaginaria che collega i centri di due fori adiacenti tra quelli posti a 6 mm dall'asse. Il lato del trapezio visibile sulla faccia inferiore del cilindro è lungo  $1,6 \pm 0,1$  mm ed il suo spigolo inferiore è arretrato di  $1,6 \pm 0,1$  mm rispetto alla circonferenza del cilindro. Il lato del trapezio visibile sulla faccia superiore del cilindro è lungo  $9,4 \pm 0,2$  mm ed il suo centro è arretrato di  $2,6 \pm 0,1$  mm rispetto alla circonferenza del cilindro. Tutte le superfici del disco sono lisce.

Se è prescritto l'uso del disco, porre un disco in ciascun tubo ed utilizzare l'apparecchio come indicato a Metodo. I dischi sono conformi alle specifiche riportate in figura 2.9.1.-1.

L'impiego di un sistema automatico di rilevazione che utilizza dischi modificati è permesso quando l'uso dei dischi è specificato o autorizzato. Questi dischi devono soddisfare le specifiche di diametro e densità indicate in questo capitolo.

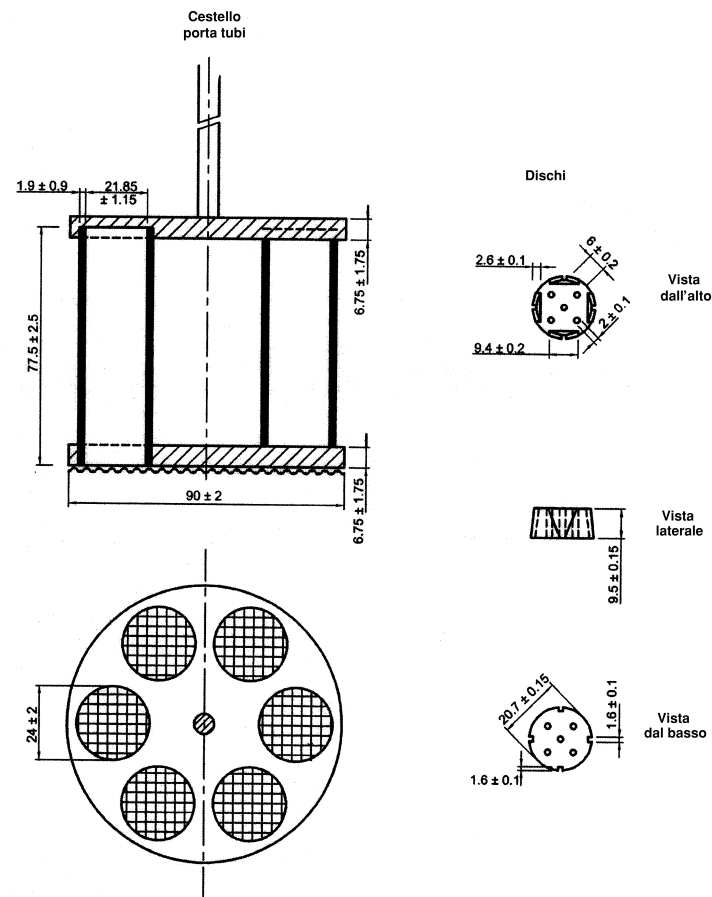


Figura 2.9.1-1. *Apparecchio A*  
Dimensioni in millimetri

**Metodo.** Introdurre, in ciascuno dei sei tubi del cestello, una unità della forma farmaceutica in esame e, se prescritto, aggiungere un disco. Mettere in funzione l'apparecchio impiegando, come liquido di immersione, il mezzo specificato, mantenuto a  $37 \pm 2$  °C. Trascorso il tempo indicato, sollevare il cestello dal liquido ed esaminare lo stato delle unità in esame. Tutte le unità devono essere completamente disaggregate. Se una o due unità non sono disaggregate, ripetere il saggio su ulteriori dodici unità. I requisiti del saggio sono soddisfatti se almeno sedici delle diciotto unità sottoposte al saggio sono disaggregate.

#### SAGGIO B - COMPRESSE E CAPSULE GRANDI

**Apparecchiatura.** La parte principale dell'apparecchio (vedi Figura 2.9.1.-2) è costituita da un sistema rigido a cestello che sostiene tre tubi cilindrici trasparenti lunghi  $77,5 \pm 2,5$  mm, del diametro interno di  $33,0 \pm 0,5$  mm e con pareti dello spessore di  $2,5 \pm 0,5$  mm. Ciascun tubo è dotato di un disco cilindrico del diametro di  $31,4 \pm 0,13$  mm e dello spessore di  $15,3 \pm 0,15$  mm, realizzato in plastica trasparente con densità relativa

di 1,18 - 1,20. Ciascun disco ha sette fori del diametro di  $3,15 \pm 0,1$  mm, uno al centro e gli altri sei disposti regolarmente su un cerchio del raggio di 4,2 mm dal centro del disco. I tubi sono tenuti verticali da due dischi rigidi di plastica, separati e sovrapposti, di 97 mm di diametro e 9 mm di spessore, con tre fori. I fori sono equidistanti dal centro del disco ed equamente distanziati tra di loro. Sotto il disco inferiore è fissata una rete metallica costituita da fili di acciaio inossidabile del diametro di  $0,63 \pm 0,03$  mm e con apertura delle maglie di  $2,0 \pm 0,2$  mm. I dischi sono tenuti rigidamente in posizione, ad una distanza di 77,5 mm, da barre metalliche verticali situate nella parte periferica; una barra metallica è anche fissata al centro del disco superiore per permettere di collegare il cestello ad un dispositivo mecca-

nico destinato ad alzarlo e abbassarlo in modo uniforme ad una frequenza costante compresa tra 29 e 32 cicli per minuto per un'ampiezza di  $55 \pm 2$  mm. Il sistema è sospeso nel liquido indicato e in un adatto recipiente, preferibilmente un becher da un litro. Il volume del liquido è tale che, quando il cestello è nella posizione più alta, la rete è almeno 15 mm sotto la superficie del liquido e, quando è nella posizione più bassa, la rete è almeno 25 mm sopra la base del becher e le estremità superiori aperte dei tubi rimangono sopra la superficie del liquido. Un opportuno termostato mantiene la temperatura del liquido a 35-39 °C. Gli elementi meccanici descritti possono subire modifiche purché rimangano inalterate le caratteristiche descritte dei tubi e della rete.

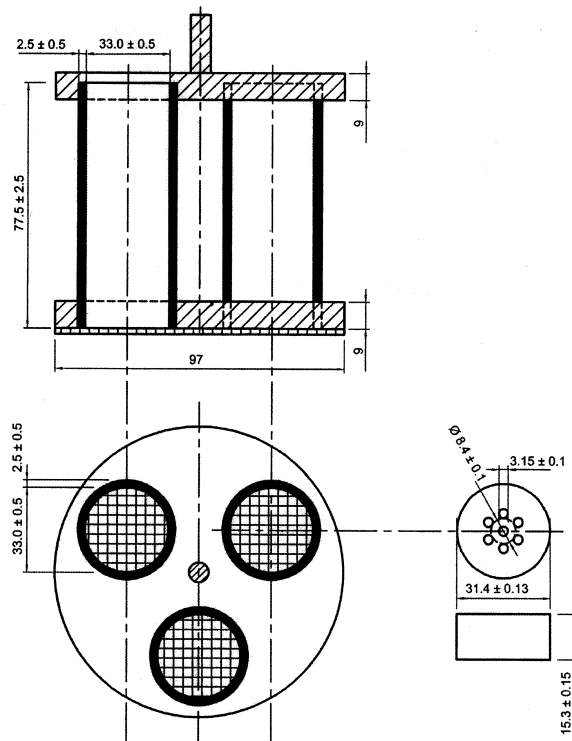
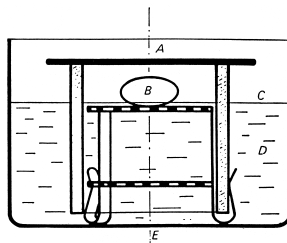


Figura 2.9.1.-2. *Apparecchiatura B*  
Dimensioni in millimetri

il tempo fissato nella monografia, esaminare lo stato dei campioni. Perché il saggio sia considerato positivo, tutti i campioni devono essersi disintegrati.



A. lastra di vetro  
 B. compressa vaginale  
 C. superficie dell'acqua  
 D. acqua  
 E. cristallizzatore, becher

Figura 2.9.2.-2

**2.9.3. SAGGIO DI DISSOLUZIONE PER LE FORME FARMACEUTICHE SOLIDE**

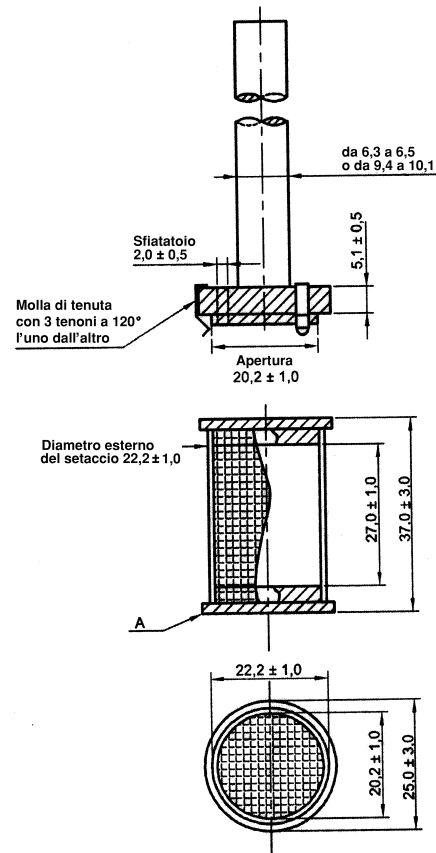
Questo saggio serve a determinare la corrispondenza di forme farmaceutiche solide orali ai requisiti di dissoluzione. In questo capitolo una unità della preparazione da controllare è intesa come una compressa/capsula o il numero indicato di compresse/capsule.

**APPARECCHIATURA**

**Apparecchio 1 (apparecchio a cestello).** L'apparecchio è composto da un recipiente, che può essere coperto, in vetro o altro materiale inerte e trasparente<sup>(1)</sup>; un motore, un agitatore, costituito da una asta funzionante da albero motore, e da un cestello cilindrico. Il recipiente è parzialmente immerso in un bagno maria, termostato, di dimensione adeguata o è riscaldato da una adatta camicia riscaldante. Il bagno maria, o la camicia riscaldante, permettono di mantenere, durante il saggio, una temperatura di  $37 \pm 0,5$  °C e di garantire un movimento fluido e costante del mezzo di dissoluzione. Nessuna parte dell'apparecchio, compreso l'ambiente in cui è posto, genera movimenti, agitazione o vibrazioni significative, eccetto quella dovuta alla rotazione regolare dell'agitatore. E' preferibile utilizzare un apparecchio che permetta di osservare, durante il saggio, la preparazione in esame e l'agitatore. Il recipiente è cilindrico, con fondo emisferico della capacità di un litro, la sua altezza è di 160–210 mm ed il diametro interno è di 98–106 mm; esso presenta una flangia su cui è possibile sistemare un adatto coperchio per ritardare l'evaporazione<sup>(2)</sup>. L'asta dell'albero motore è posi-

(1) Il materiale non deve assorbire, reagire o interferire con la preparazione che deve essere saggiata.  
 (2) Se si impiega un coperchio, esso deve essere dotato di aperture sufficienti per l'inserimento del termometro e per il prelievo dei campioni.

zionata in modo tale che il suo asse non devii, in nessun punto, più di 2 mm dall'asse verticale del recipiente e la sua rotazione sia uniforme e senza oscillazioni significative suscettibili di influenzare i risultati. L'apparecchio è dotato di un dispositivo che permette di regolare la velocità di rotazione dell'asta e di mantenerla ad un valore specificato con una variazione del 4 per cento.



1) Setaccio a saldatura continua: diametro dei fili 0,25-0,31 mm; apertura delle maglie 0,36-0,44 mm. La realizzazione della saldatura può dar luogo ad una lieve modificazione del setaccio.

2) Lo scarto massimo ammissibile in "A" è di 1,0 mm quando l'elemento è in rotazione attorno all'asse centrale con il cestello montato.

Figura 2.9.3.-1. *Apparecchio 1 a cestello*  
 Dimensioni in millimetri

L'asta dell'albero motore ed il cestello, che costituiscono l'agitatore, sono costruiti in acciaio inossidabile, del tipo 316 o equivalente, e sono conformi alle specifiche riportate in Figura 2.9.3.-1.

Può essere utilizzato un cestello con un rivestimento in oro, dello spessore di circa  $2,5 \mu\text{m}$  (0,0001 pollici). All'inizio di ciascun saggio, la preparazione in esame viene posta in un cestello asciutto. Durante il saggio la distanza tra il fondo del recipiente ed il fondo del cestello viene mantenuta a  $25 \pm 2 \text{ mm}$ .

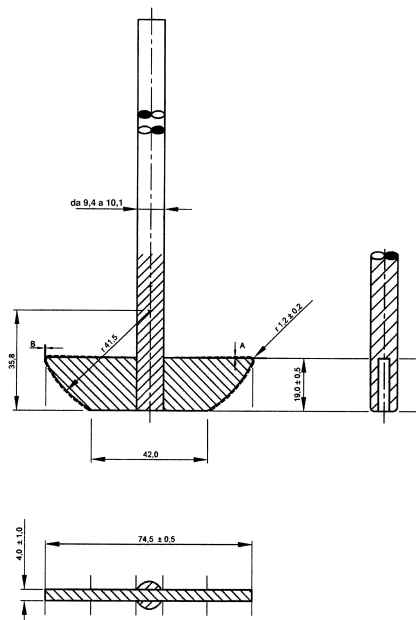
**Apparecchio 2 (apparecchio a paletta).** L'apparecchio presenta la stessa configurazione dell'apparecchio 1 ma, in questo caso, l'agitatore è costituito da una paletta e da un'asta. L'asta è posizionata in modo tale che il suo asse non devii, in nessun punto, più di 2 mm rispetto all'asse verticale del recipiente e la sua rotazione sia uniforme e senza oscillazioni suscettibili di influenzare i risultati. La paletta è inserita sull'asta in modo che i loro assi coincidano e che la superficie inferiore della paletta sia esattamente a filo con l'estremità dell'asta. L'agitatore a paletta è conforme alle specifiche riportate in Figura 2.9.3.-2. Durante il saggio la distanza tra il fondo del recipiente ed il bordo inferiore della paletta viene mantenuta a  $25 \pm 2 \text{ mm}$ . La paletta e l'asta sono di metallo e di altro materiale rigido ed inerte e formano un tutto unico. Tuttavia, può essere utilizzato un sistema costituito da due parti separabili, a condizione che le due parti restino solidamente unite durante il saggio. L'asta e la paletta possono essere rivestite da un adatto rivestimento che le renda inerti. Prima di mettere in rotazione l'agitatore a paletta si lascia cadere, sul fondo del recipiente, l'unità della preparazione in esame. Certe preparazioni, che presentano la tendenza a galleggiare, possono essere zavorrate con un materiale non reattivo, per esempio con qualche giro, ad elica, di filo metallico. Per ottenere l'immersione si può utilizzare anche il dispositivo in Figura 2.9.3.-3. Possono essere utilizzati anche altri dispositivi di zavorramento, purché siano convalidati.

**Apparecchio 3 (apparecchio a pistone).** L'apparecchio è composto dai seguenti elementi: una serie di recipienti cilindrici a fondo piatto, in vetro; una

serie di pistoni tubolari in vetro; dei raccordi in materiale inerte (in acciaio inossidabile tipo 316 o altro materiale idoneo); delle reti in materiale non reattivo e non assorbente che si adattino alle due estremità dei pistoni; un motore ed un meccanismo di trasmissione che possa, all'interno dei recipienti, imprimere ai pistoni un movimento verticale alternato, e, se necessario, permetta di trasferire i pistoni, orizzontalmente, ad una diversa fila di recipienti. I recipienti sono parzialmente immersi in un adatto bagno maria, termostato e di adatte dimensioni, che permette di mantenere, durante il saggio, una temperatura di  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Nessuna parte dell'apparecchio, incluso l'ambiente in cui è posto, genera movimento, agitazione o vibrazione significativa, eccetto quelle dovute al regolare movimento verticale del pistone. Un dispositivo di regolazione permette di selezionare la frequenza del movimento alternativo e di mantenerla al valore di specifica  $\pm$  il 5 per cento. È preferibile utilizzare un apparecchio che permetta di osservare l'unità sottoposta al saggio ed il pistone. I recipienti sono dotati di una copertura che regola l'evaporazione e che resta sul posto per la durata del saggio. Salvo indicazione contraria, i componenti dell'apparecchio sono conformi alle specifiche dimensionali riportate in Figura 2.9.3.-4.

**Apparecchio 4 (cella a flusso continuo).** L'apparecchio è composto dai seguenti elementi: un serbatoio; una pompa che assicura la circolazione del mezzo di dissoluzione; una cella a flusso continuo; un bagno maria che consente di mantenere il mezzo di dissoluzione a  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Impiegare una cella avente le dimensioni riportate in specifica.

La pompa spinge il mezzo di dissoluzione verso l'alto attraverso la cella a flusso continuo. Essa ha una portata di 240 – 960 ml/h, con velocità standard di 4 ml/min, 8 ml/min e 16 ml/min. Essa deve fornire una velocità costante ( $\pm$  5 per cento della velocità nominale); il profilo del flusso è sinusoidale con una frequenza di  $120 \pm 10$  pulsazioni al minuto. Può essere utilizzato anche un flusso non pulsante.



Le dimensioni A e B non variano più di 0,5 mm quando la paletta ruota sul suo asse centrale. Se non diversamente indicato, le tolleranze sono  $\pm 1,0$  mm.

Figura 2.9.3.-2. *Apparecchio 2 a paletta*  
Dimensioni in millimetri

La cella a flusso continuo (vedi Figure 2.9.3.-5 e 2-9.3.-6), di materiale trasparente ed inerte, è montata verticalmente e dotata, sulla parte alta, di un sistema filtrante che previene la fuoriuscita di particelle indissolte; i diametri delle celle standard sono di 12 mm e 22,6 mm; la parte inferiore conica della cella è riempita, generalmente, con piccole sfere di vetro di circa 1 mm di diametro ed una sfera più grossa, di circa 5 mm di diametro, è posta sulla punta per proteggere il tubo di entrata del fluido; per forme farmaceutiche particolari si può utilizzare un supporto speciale (vedi Figure 2.9.3.-5 e 2.9.3.-6). La cella è immersa in un bagno maria che consente di mantenere la temperatura a  $37 \pm 0,5$  °C.

Il montaggio della cella si effettua utilizzando un dispositivo di bloccaggio e due guarnizioni toroidali ("o ring"). La pompa è separata dall'unità di dissoluzione per proteggere quest'ultima dalle vibrazioni provenienti dalla pompa. La pompa non deve essere installata ad un livello superiore a quello del serbatoio del mezzo di dissoluzione. I tubi di collegamento sono il più corti possibile. È conveniente utilizzare tubi in

materiale inerte, come il politetrafluoroetilene, con un diametro interno di 1,6 mm e connessioni con raccordi a flangia chimicamente inerti.

*Idoneità dell'apparecchio.* La dimostrazione della idoneità dell'apparecchio ad eseguire il saggio di dissoluzione deve includere la conformità dell'apparecchio alle dimensioni ed alle tolleranze indicate precedentemente. Inoltre, i parametri critici che devono essere verificati, periodicamente, durante l'impiego, comprendono il volume e la temperatura del mezzo di dissoluzione, la velocità di rotazione (Apparecchi 1 e 2), la frequenza del movimento alternato (Apparecchio 3) e la velocità del mezzo di dissoluzione (Apparecchio 4).

Verificare periodicamente che la prestazione dell'apparecchio di dissoluzione sia accettabile.

## METODO

### APPARECCHI 1 E 2

#### Forme solide a rilascio convenzionale

*Metodo.* Nel recipiente dell'apparecchio riportato in specifica, introdurre il volume indicato ( $\pm 1$  per cento) del mezzo di dissoluzione. Assemblare l'apparecchio, equilibrare il mezzo di dissoluzione a  $37 \pm 0,5$  °C e rimuovere il termometro. Il saggio può essere condotto con il termometro inserito a condizione di dimostrare che i risultati ottenuti sono equivalenti a quelli ottenuti senza il termometro.

Porre una unità della preparazione da esaminare nell'apparecchio avendo cura di evitare la formazione di bolle d'aria sulla superficie del campione. Mettere in funzione l'apparecchio alla velocità di specifica. Nell'intervallo di tempo specificato, o a ciascuno dei tempi indicati, prelevare un campione del mezzo di dissoluzione da una zona intermedia tra la superficie del mezzo di dissoluzione e la parte superiore del cestello o della paletta, in rotazione, a non meno di 1 cm dalla parete del recipiente. Compensare i volumi prelevati con dei volumi uguali del mezzo di dissoluzione a 37 °C o, se è possibile dimostrare che non è necessaria la compensazione del mezzo di dissoluzione, tenere conto, nei calcoli, della variazione di volume. Mantenere il recipiente coperto per tutta la durata del saggio e verificare, ad appropriati intervalli di tempo, la temperatura del mezzo di dissoluzione. Procedere all'analisi del campione con un metodo di analisi appropriato<sup>(3)</sup>. Ripetere il saggio su altre unità della preparazione.

(3) I campioni vengono filtrati immediatamente dopo il campionamento, a meno che non si sia dimostrato che la filtrazione non è necessaria. Utilizzare un filtro inerte che non provochi adsorbimento della sostanza attiva o contenga sostanze estraibili che potrebbero interferire con l'analisi.

Se si utilizza un sistema di campionamento automatico o l'apparecchio è, in altro modo, modificato, è necessario verificare che l'apparecchio modificato fornisca risultati equivalenti a quelli ottenuti con l'apparecchio descritto in questo capitolo.

**Mezzo di dissoluzione.** Si utilizza un adatto mezzo di dissoluzione. Il volume prescritto è riferito ad una misura effettuata tra 20 e 25 °C. Se il mezzo di dissoluzione è costituito da una soluzione tampone, aggiustare il pH della soluzione entro  $\pm 0,05$  unità dal valore prescritto. La presenza di gas disciolti può causare la formazione di bolle che possono falsare il risultato del saggio. In questo caso i gas disciolti vanno allontanati prima dell'analisi<sup>(4)</sup>.

**Tempi.** Quando è indicato un solo tempo, il saggio può essere concluso in un periodo più breve se si raggiunge il tasso minimo di dissoluzione richiesto. I campioni devono essere prelevati solamente ai tempi indicati, con una tolleranza del  $\pm 2$  per cento.

**Forme solide a rilascio prolungato.**

**Metodo.** Operare come descritto per le forme a rilascio convenzionale.

**Mezzo di dissoluzione.** Operare come descritto per le forme a rilascio convenzionale.

**Tempi.** I tempi ai quali si effettuano i prelievi (generalmente tre) sono espressi in ore.

**Forme solide a rilascio ritardato.**

**Metodo.** Utilizzare il Procedimento A o il Procedimento B.

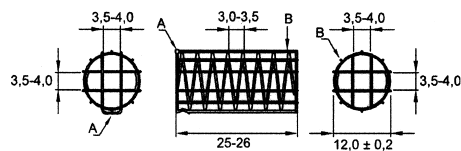
**PROCEDIMENTO A**

- **Ciclo acido.** Porre nel recipiente 750 ml di *acido cloridrico 0,1 M* ed assemblare l'apparecchio. Lasciare equilibrare a  $37 \pm 0,5$  °C il mezzo di dissoluzione. Introdurre nell'apparecchio una unità della preparazione in esame, coprire il recipiente e mettere in funzione l'apparecchio alla velocità prescritta. Dopo due ore di agitazione nell'*acido cloridrico 0,1 M*, prelevare un campione del mezzo di dissoluzione e proseguire immediatamente come indicato nel Ciclo tampone. Eseguire l'analisi del campione prelevato con un adatto metodo di dosaggio.

(4) Un metodo di deaerazione può essere il seguente: riscaldare il mezzo di dissoluzione a circa 41 °C in blanda agitazione, filtrare immediatamente, sotto vuoto e sotto energica agitazione, impiegando un filtro con una porosità di 0,45 µm o inferiore e continuare l'agitazione, sotto vuoto, per cinque minuti. Per allontanare i gas disciolti si possono utilizzare anche altre, convalidate, tecniche di deaerazione.

- **Ciclo tampone.** Le operazioni di aggiunta del tampone e di aggiustamento del pH devono essere eseguite entro cinque minuti. Con l'apparecchio in funzione alla velocità prescritta aggiungere, al mezzo di dissoluzione presente nel recipiente, 250 ml di una soluzione 0,20 M di *sodio fosfato tribasico dodecaidrato R* precedentemente equilibrato a  $37 \pm 0,5$  °C. Aggiustare il pH, se necessario, a  $6,8 \pm 0,05$  con *acido cloridrico 2 M* o *sodio idrossido 2 M*.

Continuare l'agitazione per 45 minuti, o per il tempo indicato, quindi prelevare un campione del mezzo di dissoluzione ed eseguire l'analisi impiegando un adatto metodo di dosaggio.



A: Fermaglio resistente all'acido  
B: Supporto resistente all'acido

Figura 2.9.3.-3. Dispositivo di mantenimento in immersione  
Dimensioni in millimetri

**PROCEDIMENTO B**

- **Ciclo acido.** Porre nel recipiente 1000 ml di *acido cloridrico 0,1 M* ed assemblare l'apparecchio. Lasciare equilibrare il mezzo di dissoluzione a  $37 \pm 0,5$  °C. Introdurre nell'apparecchio una unità della preparazione in esame, coprire il recipiente e mettere in funzione l'apparecchio alla velocità prescritta. Dopo due ore di agitazione nell'*acido cloridrico 0,1 M* prelevare un campione del mezzo di dissoluzione e proseguire immediatamente come indicato nel Ciclo tampone. Eseguire l'analisi del campione prelevato con un adatto metodo di dosaggio.
- **Ciclo tampone.** Per questo ciclo del procedimento utilizzare un tampone precedentemente equilibrato a  $37 \pm 0,5$  °C. Eliminare l'acido cloridrico contenuto nel recipiente ed introdurre 1000 ml di una soluzione tampone a pH 6,8 preparata come segue: mescolare tre volumi di *acido cloridrico 0,1 M* ed un volume di una soluzione 0,20 M di *sodio fosfato tribasico dodecaidrato R*, se necessario, aggiustare il pH a  $6,8 \pm 0,05$  con *acido cloridrico 2 M* o *sodio idrossido 2 M*. Si può anche procedere togliendo dall'apparecchio il recipiente contenente l'acido cloridrico sostituendolo con un altro contenente il



- il modo di prelevamento del campione del mezzo di dissoluzione (tempi, metodo e volumi) o le condizioni per il monitoraggio in continuo;
- il metodo di analisi;
- i criteri di accettazione.

La scelta dell'apparecchio da utilizzare dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche della forma farmaceutica. Quando, per realizzare le condizioni di immersione adeguate, è necessario un volume elevato del liquido di dissoluzione, o quando è necessario un cambiamento di pH, è preferibile impiegare l'apparecchio a flusso continuo.

### CONDIZIONI SPERIMENTALI

Il funzionamento dell'apparecchio a paletta, a cestello o a movimento alternativo è basato, generalmente, sul principio di applicare le condizioni di immersione adeguate, cioè in condizioni tali che il prodotto già passato in soluzione non determina modificazioni significative della velocità di dissoluzione del prodotto rimanente. Queste condizioni si realizzano, normalmente, quando il volume del mezzo di dissoluzione costituisce da tre a dieci volte, almeno, il volume di saturazione.

In generale, si utilizza un mezzo acquoso. La composizione del mezzo di dissoluzione è scelta sulla base delle caratteristiche fisico-chimiche della/e sostanza/e attiva/e e del o degli eccipienti, entro i limiti delle condizioni alle quali la forma farmaceutica è probabilmente esposta dopo somministrazione. Ciò si applica soprattutto al pH ed alla forza ionica del mezzo di dissoluzione.

Il pH del mezzo di dissoluzione è generalmente compreso tra pH 1 ed 8. In casi giustificati, può essere necessario un pH più elevato. Per valori di pH più bassi si impiega, normalmente, dell'*acido cloridrico 0,1 M*. I mezzi di dissoluzione raccomandati sono descritti più avanti.

L'impiego dell'acqua come mezzo di dissoluzione è raccomandato solo quando è provato che le variazioni di pH non influiscono sulle caratteristiche della dissoluzione.

In casi specifici, i mezzi di dissoluzione possono contenere enzimi, tensioattivi o altre sostanze inorganiche od organiche. Per saggiare preparazioni contenenti sostanze attive scarsamente solubili in acqua, può rendersi necessario modificare il mezzo di dissoluzione. In questo caso si raccomanda di impiegare una bassa concentrazione di un tensioattivo e di evitare l'uso di solventi organici.

La presenza di gas disciolti nel mezzo di dissoluzione può influenzare i risultati del saggio di dissoluzione. Ciò è vero, in particolare, per l'apparecchio a flusso con-

tinuo, per cui è necessario deaerare il mezzo di dissoluzione per evitare la formazione di bolle di gas nella cella. Un adatto metodo di deaerazione è il seguente: sotto debole agitazione riscaldare il mezzo di dissoluzione a circa 41 °C, sotto vigorosa agitazione filtrarlo rapidamente sotto vuoto utilizzando un filtro con una porosità di 45 µm o inferiore e continuare l'agitazione, sotto vuoto, per circa 5 minuti. Per eliminare i gas disciolti si possono impiegare anche altre tecniche di deaerazione.

Impiegando l'apparecchio a paletta o quello a cestello il volume del mezzo di dissoluzione è, normalmente, 500 - 1000 ml e la velocità di rotazione viene normalmente scelta tra 50 r/min e 100 r/min e non deve superare i 150 r/min.

Per l'apparecchio a flusso continuo, la velocità è normalmente regolata tra 4 ml/min e 50 ml/min.

### MEZZI DI DISSOLUZIONE CONSIGLIATI

Si possono impiegare i seguenti mezzi di dissoluzione

Tabella 2.9.3.-5. - *Esempi di mezzi di dissoluzione*

pH	Mezzo di dissoluzione
pH 1,0	HCl
pH 1,2	NaCl, HCl
pH 1,5	NaCl, HCl
pH 4,5	Tampone fosfato o acetato
ph 5,5 e pH 5,8	Tampone fosfato o acetato
pH 6,8	Tampone fosfato
pH 7,2 e 7,5	Tampone fosfato

La composizione ed il modo di preparazione di questi mezzi di dissoluzione sono riportati qui sotto.

#### Soluzioni con acido cloridrico

- *Acido cloridrico 0,2 M.*
- *Sodio cloruro 0,2 M.* Sciogliere 11,69 g di *sodio cloruro R* in *acqua R* e diluire a 1000,0 ml con lo stesso solvente.

Per preparare i mezzi di dissoluzione riportati in Tabella 2.9.3.-6, porre 250 ml di sodio cloruro 2 M in un matraccio tarato da 1000 ml, aggiungere il quantitativo indicato di *acido cloridrico 0,2 M* e portare a volume con *acqua R*.

I mezzi di dissoluzione con acido cloridrico possono anche essere preparati sostituendo il sodio cloruro con il potassio cloruro.

## Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide

Tabella 2.9.3.-6. - Mezzi di dissoluzione con acido cloridrico

pH	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
HCl (ml)	425,0	336,0	266,0	207,0	162,0	130,0	102,0	81,0	65,0	51,0	39,0

### Soluzioni con tampone acetato

- *Acido acetico 2M*. Diluire 120,0 g di *acido acetico glaciale R* a 1000,0 ml con *acqua R*.
- *Tampone acetato soluzione a pH 4,5*. Sciogliere 2,99 g di *sodio acetato R* in *acqua R*. Aggiungere 14,0 ml di *acido acetico 2 M* e diluire a 1000,0 con *acqua R*.
- *Tampone acetato soluzione a pH 5,5*. Sciogliere 5,98 g di *sodio acetato R* in *acqua R*. Aggiungere 3,0 di *acido acetico glaciale 2 M* e diluire a 1000,0 ml con *acqua R*.

- *Tampone acetato soluzione a pH 5,8*. Sciogliere 6,23 g di *sodio acetato R* in *acqua R*. Aggiungere 2,1 ml di *acido acetico glaciale 2 M* e diluire a 1000,0 ml con *acqua R*.

### Soluzioni con tampone fosfato

Per preparare le soluzioni tampone aventi i pH indicati in Tabella 2.9.3.-7, porre, in un matraccio tarato da 1000 ml, 250,0 ml di *potassio fosfato monobasico R*, aggiungere il volume indicato di *sodio idrossido 0,2 M* quindi portare a volume con *acqua R*.

Tabella .2.9.3.-7 - Tamponi fosfato, soluzioni

pH	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH (ml)	18,0	28,0	40,5	58,0	82,0	112,0	145,5	173,5	195,5	212,0	222,5	230,5

### Soluzioni con altri tamponi fosfato

- *Tampone fosfato soluzione a pH 4,5*. sciogliere 13,61 g di *potassio fosfato monobasico R* in 750 ml di *acqua R*. Se necessario, correggere il pH (2.2.3) con *sodio idrossido 0,1 M* o con *acido cloridrico 0,1 M*. portare a volume con *acqua R*.
- *Tampone fosfato soluzione a pH 5,5 R*.
- *Tampone fosfato soluzione a pH 6,8 Rl*.
- *Tampone soluzione a pH 7,2 R*.
- *Tampone fosfato a pH 7,5 (0,33M) R*.

*idrossido 0,2 M* e 500 ml di *acqua R*. Aggiungere 10,0 g di *pancreas polvere R*, mescolare e, se necessario, correggere il pH (2.2.3). Portare a 1000,0 ml con *acqua R*

### Soluzioni con succo gastrico artificiale

Sciogliere 2,0 g di *sodio cloruro R* e 3,2 g di *pepsina polvere R* in *acqua R*. Aggiungere 80 ml di *acido cloridrico 1 M* e portare 1000,0 ml con *acqua R*. Se necessario, la pepsina polvere può essere omessa.

### Soluzioni con fluido intestinale artificiale a pH 6,8

Mescolare 250,0 ml di una soluzione contenente 6,8 g di *potassio fosfato monobasico R*, 77,0 ml di *sodio*

### Incremento del pH

Nel caso in cui il saggio venga effettuato a pH crescenti, si può utilizzare una delle seguenti sequele:

Tempo (h)	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7	
pH	1,0								
pH	1,2	6,8							
pH	1,2	2,5	4,5		7,0		7,5		
pH	1,5	4,5			7,2				

## 2.9.5. UNIFORMITÀ DI MASSA DELLE FORME FARMACEUTICHE A DOSE UNICA

Pesare singolarmente venti unità prelevate a caso da uno stesso lotto o, per le preparazioni a dose unica allestite in confezione singola, i contenuti di venti unità e determinare la massa media. Non più di due di tali masse individuali possono presentare uno scarto, rispetto alla media, superiore alla percentuale riportata nella Tabella 2.9.5.-1 e nessuna unità può presentare uno scarto maggiore del doppio di tale percentuale.

Tabella 2.9.5.-1

Forma farmaceutica	Massa media	Deviazione percentuale
Comprese (non rivestite e rivestite con film)	80 mg o meno	10
	Più di 80 mg e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, granulati (non rivestiti, a dose unica) e polveri (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
Polveri per preparazioni per uso parenterale (*) (a dose unica)	Più di 40 mg	10
Supposte ed ovuli	Qualsiasi massa	5
Polveri per colliri e polveri per bagni oculari (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5

(\*) Quando la massa media è uguale o inferiore a 40 mg non si applica il saggio per l'uniformità di massa, ma il saggio per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica (2.9.6).

Per capsule e polveri per uso parenterale, procedere come di seguito indicato.

### CAPSULE

Pesare una capsula integra. Aprire la capsula senza perdere alcuna parte dell'involucro e prelevare il contenuto il più quantitativamente possibile. Per capsule molli, lavare l'involucro con un adatto solvente e lasciare a riposo finché l'odore del solvente non è più percettibile. Pesare l'involucro. La massa dei contenuti è data dalla differenza fra le pesate. Ripetere il procedimento con altre diciannove capsule.

### POLVERI PER USO PARENTERALE

Togliere qualsiasi etichetta di carta da un contenitore e lavare ed asciugare la superficie esterna. Aprire il contenitore e velocemente pesarlo con il suo contenuto. Vuotare il contenitore il più quantitativamente possibile con leggeri colpetti, sciacquare, se necessario, con acqua R e poi con alcool R e seccare a 100-105 °C per 1 h oppure, se la natura del contenitore non consente di raggiungere questa temperatura, seccare a temperatura inferiore fino a massa costante. Lasciare raffreddare in un essiccatore e pesare. La massa dei contenuti è data dalla differenza fra le pesate. Ripetere il procedimento con altri diciannove contenitori.

## 2.9.6. UNIFORMITÀ DI CONTENUTO DELLE FORME FARMACEUTICHE A DOSE UNICA

Il saggio si basa sulla determinazione dei contenuti individuali di principio attivo in un numero di unità a dose unica, per verificare se sono compresi entro i limiti stabiliti in rapporto al contenuto medio del campione.

Il saggio non si applica ai preparati multivitaminici e alle preparazioni contenenti oligoelementi, e in altri casi giustificati e autorizzati.

*Metodo.* Prelevare a caso dieci unità di dosaggio e determinare, con un metodo analitico idoneo, i contenuti individuali in principio attivo in ciascuna di esse.

Applicare i criteri di valutazione dei saggi A, B o C come specificato nella monografia per la forma farmaceutica considerata.

### SAGGIO A

*Comprese, polveri per uso parenterale, inserti oftalmici e sospensioni per preparazioni iniettabili.* La preparazione soddisfa al saggio se ciascun contenuto individuale è compreso tra l'85 per cento e il 115 per cento del contenuto medio. La preparazione non soddisfa al saggio se più di un contenuto individuale è fuori dei limiti suddetti, o se uno solo di essi è fuori dei limiti compresi tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

Se solo un contenuto individuale è fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento, ma è compreso entro i limiti tra il 75 per cento e il 125 per cento, determinare i contenuti individuali di altre venti unità, prelevate a caso. La preparazione soddisfa al saggio se non più di uno dei contenuti individuali, delle trenta unità, è fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento del contenuto medio e nessuno è fuori dei limiti compresi tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

### SAGGIO B

*Capsule, polveri non destinate all'uso parenterale, granulati, supposte e ovuli.* La preparazione soddisfa al saggio se non più di un contenuto individuale è fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento del contenuto medio e nessuno è fuori dei limiti compresi tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

La preparazione non soddisfa al saggio se più di tre contenuti individuali sono fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento del contenuto medio o se uno o più contenuti individuali sono fuori dei limiti compresi tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

Se due o tre contenuti individuali sono fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento, ma sono compresi entro i limiti tra il 75 per cento e il 125 per cento, determinare i contenuti individuali su altre venti unità di dosaggio, prelevate a caso. La preparazione soddisfa al saggio se non più di tre contenuti individuali, delle trenta unità, sono fuori dei limiti compresi tra l'85 per cento e il 115 per cento del contenuto medio e nessuno è fuori dei limiti compresi tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

### SAGGIO C

*Cerotti transdermici.* La preparazione soddisfa al saggio se il contenuto medio di dieci unità di dosaggio è compreso tra il 90 per cento e il 110 per cento del contenuto indicato in etichetta e se il contenuto individuale di ciascuna unità di dosaggio è compreso tra il 75 per cento e il 125 per cento del contenuto medio.

## 2.9.7. FRIABILITÀ DELLE COMPRESSE NON RIVESTITE

Questo capitolo fornisce indicazioni per la determinazione della friabilità di compresse non rivestite ottenute per compressione. Il procedimento di saggio descritto in questo capitolo è, in genere, utilizzabile per la maggior parte delle compresse ottenute per compressione. La misura della friabilità è integrativa di altre misure di resistenza meccanica, ad esempio quelle di resistenza alla rottura.

Utilizzare un tamburo con un diametro interno compreso tra 283 mm e 291 mm ed una profondità di 36-40 mm costruito con un polimero sintetico trasparente con superfici interne lisce e che generi il minimo possibile di elettricità statica. (vedi Figura 2.9.7.-1). Una delle facce del tamburo è rimovibile. Le compresse, ad ogni rotazione del tamburo, sono portate verso l'alto da un deflettore curvo con un raggio interno compreso tra 75,5 mm e 85,5 mm che si estende dal centro del tamburo alla parete esterna. Il diametro esterno dell'anello centrale è di 24,5 - 25,5 mm. Il tamburo è fissato all'asse orizzontale di un dispositivo che ruota a  $25 \pm 1$  giri al minuto. Ne consegue che, ad ogni rotazione, le compresse rotolano o scivolano e cadono sulle pareti del tamburo o una sull'altra.

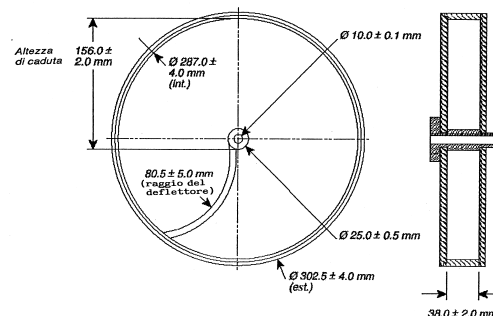


Figura 2.9.7.-1.- *Apparecchio per la determinazione della friabilità*

Per compresse di massa unitaria inferiore o uguale a 650 mg, prelevare un numero di compresse, intere, corrispondenti, il più vicino possibile, ad una massa di 6,5 g. Per compresse di massa unitaria superiore a 650 mg prelevare un campione di 10 compresse intere. Prima del saggio, le compresse devono essere accuratamente depolverate. Pesare accuratamente il campione di compresse e porlo nel tamburo. Far ruotare per 100 volte il tamburo e rimuovere le compresse. Eliminare, dalle compresse, la polvere che si è liberata operando come fatto precedentemente e pesarle di nuovo accuratamente.

Generalmente il saggio si effettua una sola volta. Se, al termine delle rotazioni, nel campione si riscontrano compresse visibilmente incrinare, fessurate o rotte, il campione non ha superato il saggio. Se i risultati sono difficili da interpretare o se la perdita di peso è superiore al valore bersaglio, ripetere il saggio altre due volte e determinare la media delle tre prove. Per la maggior parte dei prodotti è ritenuta accettabile una perdita di massa dell'1 per cento, ottenuta come risultato di un singolo saggio o dalla media di tre saggi.

Se si verificano irregolarità di movimento dovute alla forma od alle dimensioni delle compresse, regolare la posizione del tamburo in modo tale che la base formi un angolo di  $10^\circ$  con il piano orizzontale, per evitare, quando sono in posizione di riposo, l'aggregazione delle compresse che impedisce loro di cadere liberamente.

Relativamente alla friabilità, le compresse effervescenti e le compresse masticabili possono essere oggetto di specifiche particolari. Nel caso di compresse igroscopiche il saggio deve essere condotto in un ambiente ad umidità controllata.

Per la valutazione simultanea di campioni multipli è autorizzato l'impiego di apparecchi a doppio deflettore o a tamburi multipli.

---

### 2.9.8. RESISTENZA ALLA ROTTURA DELLE COMPRESSE

Questo saggio si effettua per determinare, in condizioni definite, la resistenza alla rottura delle compresse, misurata dalla forza necessaria per provocarne la rottura.

#### APPARECCHIATURA

L'apparecchio è costituito da due ganasce contrapposte, una delle quali si muove verso l'altra. Le superfici piane delle ganasce sono perpendicolari alla direzione del movimento. Le superfici di rottura delle ganasce sono piane e più larghe della zona di contatto con la compressa. Tarare l'apparecchio utilizzando un sistema che abbia la precisione di 1 newton.

## Apparecchio Monsanto

#### PROCEDIMENTO

Porre la compressa tra le ganasce, tenendo conto, quando possibile, della forma, della linea di frattura e della scritta per incisione; per ogni determinazione orientare la compressa nello stesso modo rispetto alla direzione di applicazione della forza. Effettuare la misura su dieci compresse, avendo cura che tutti i frammenti delle compresse siano stati rimossi prima di ogni determinazione.

*Questo procedimento non si applica quando si utilizza un apparecchio interamente automatizzato.*

#### ESPRESSIONE DEI RISULTATI

I risultati si esprimono come valori medi, minimi e massimi delle forze misurate, in newton.

Indicare il tipo di apparecchio e, se del caso, l'orientamento delle compresse.

# DISSOLUZIONE

Velocità di dissoluzione di un farmaco è un importante parametro preformulativo

$$\frac{dM}{dt} = kA(C_s - C)$$

Se  $C < 0,15C_s$

condizioni ***sink*** ←  $\left( \frac{dM}{dt} \right)_0 = kAC_s$

# Teoria dei processi di dissoluzione

- **Reazioni eterogenee:**
- 1) la reazione o l'interazione all'interfaccia è più veloce del "trasporto" dei reagenti e dei prodotti verso e da l'interfaccia - controllo = processi di trasporto;
- 2) la reazione all'interfaccia è più lenta del trasporto - controllo = reazioni o interazioni all'interfaccia;
- 3) la costante di velocità dei due processi è simile.
- 1) diffusione o trasporto convettivo del soluto dall'interfaccia al "bulk";
- 2) liberazione e deposizione delle molecole di soluto all'interfaccia;
- 3) la velocità di dissoluzione dipende dal bilanciarsi dei due processi.

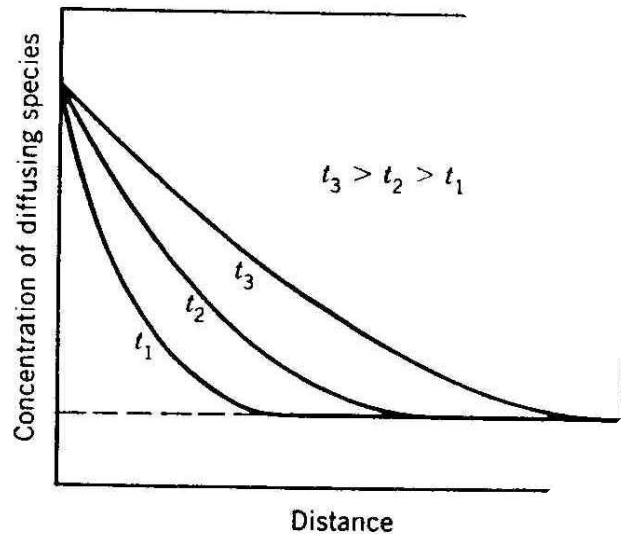


# LA DIFFUSIONE

I Legge di Fick  $J = -D \frac{dC}{dx}$

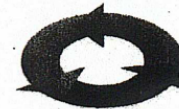
Gradiente di concentrazione =  $\frac{dC}{dx}$

in condizioni stazionarie, mentre al variare del tempo:



II Legge di Fick  $\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$

# Modello dello strato diffusionale (*Film theory*)



- La dissoluzione involve essenzialmente due passaggi successivi:  
1) la soluzione del solido all' interfaccia (stadio veloce)  
e  
2) diffusione verso il "bulk" (stadio lento)

- I legge di Fick (1855)

$$J = - D \delta c / \delta x$$

$$J = mg / cm^2 sec^{-1}$$

- II legge di Fick

$$dc/dt = D(\delta^2 c / \delta x^2)$$

$$dT/dt = K(\delta^2 T / \delta x^2)$$

- Noyes & Whitney (1897)

$$dc/dt = K(c_s - c_t)$$

K = cost. di dissoluzione  
I ordine

- Brunner & Tolloczko(1900)

$$dc/dt = k_1 S(c_s - c_t)$$

- Nerst (1904)

$$dc/dt = k_2 DS/vh (c_s - c_t)$$

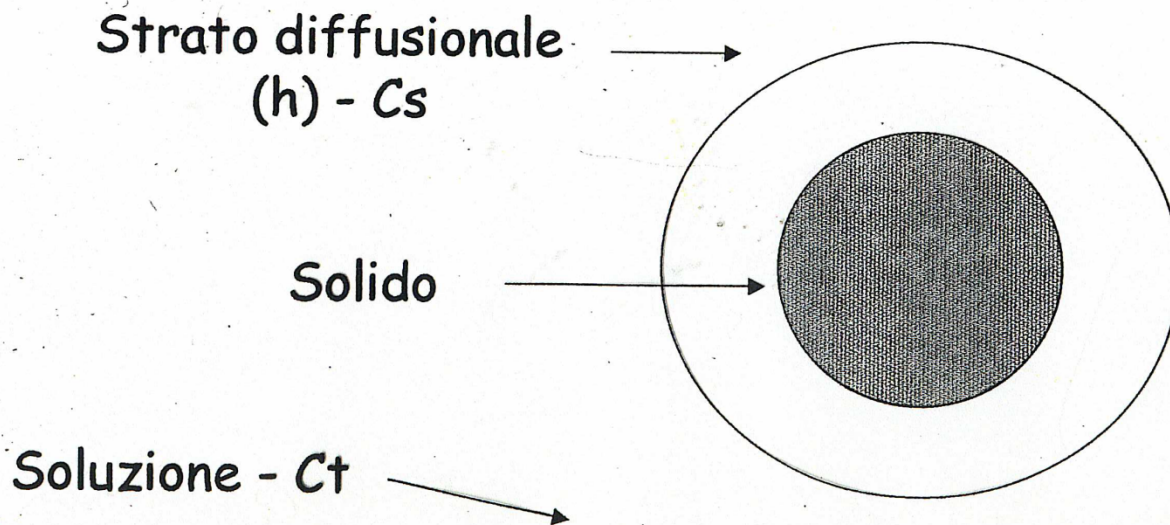
se  $v$  (volume del solvente) è molto grande  
allora  $c_t$  è minore di  $c_s$  ed avremo

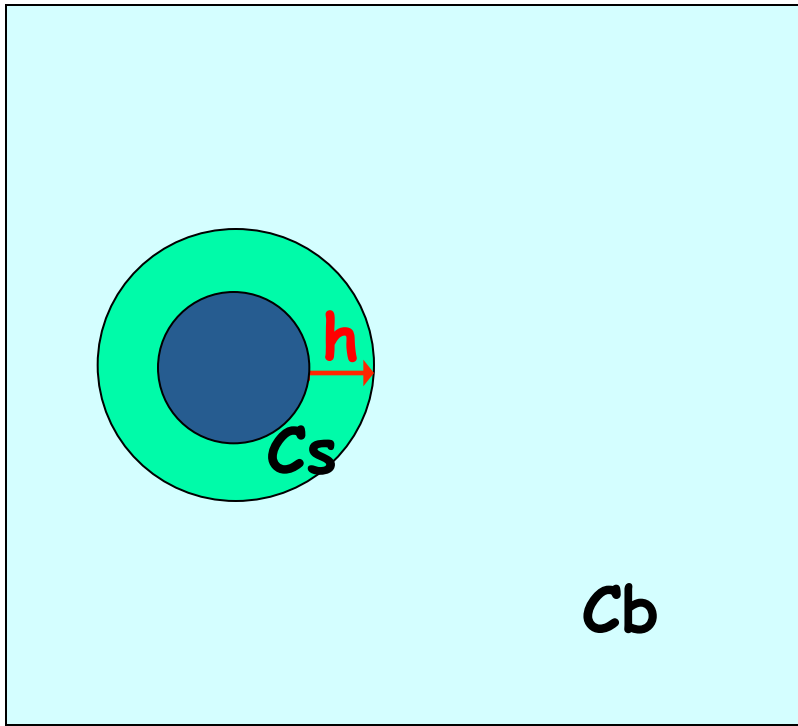
$$dc/dt = k_2 DS/vh c_s$$

mantenendo  $v$  ed  $S$   
costanti avremo

$$dc/dt = K \quad \text{dove } K \text{ incorpora tutte le costanti}$$

# Modello dello strato diffusionale "Film theory"





Gradiente di concentrazione  
tra la soluz. all'interfaccia  
solido-liquido ( $C_s$ ) e la  
soluzione all'interfaccia  
film-soluzione ( $C_b$ )



$$J = (dM/dt)/A$$

$$J = -D \left[ \frac{\delta C}{\delta x} \right]$$

I legge di Fick

da cui

Se  $\delta C/\delta x$  è lineare  
 $C = C_s$  a  $x = 0$   
 $C = C_b$



$$\frac{\delta C}{\delta x} = \frac{C_b - C_s}{h}$$

# EQUAZIONE DI NOYES-WHITNEY

$$\frac{1}{A} \frac{dM}{dt} = \frac{-D(C_b - C_s)}{h} = K(C_s - C_b)$$
$$\frac{dM}{dt} = \frac{DA(C_s - C_b)}{h}$$

Nernst Brunner  $K = \frac{D}{h}$  (cms<sup>-1</sup>)

dato che  $M=VC$   $V \frac{\delta C}{\delta t} = kA(C_s - C)$

in condizioni **sink**  $(C_s - C) = C_s$   $C = \left[ \frac{kAC_s}{V} \right] t$

in condizioni non sink

$$\frac{dC}{C_s - C} = \frac{kA}{V} dt = -d \ln(C_s - C)$$

integrando

$$-\ln(C_s - C) = \frac{kA}{V} t + \text{cost}$$

A  $t=0$   
 $C=0$

→  $-\ln(C_s - 0) = 0 + \text{cost}$

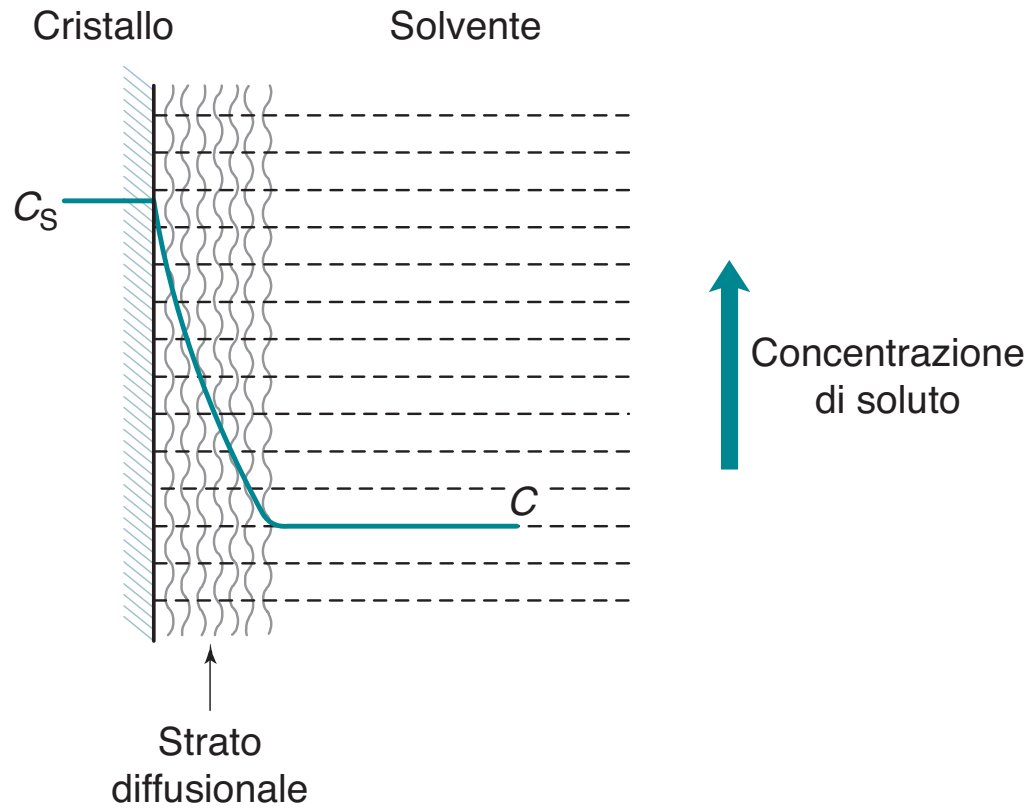
↓

$$-\ln C_s = \text{cost}$$

per cui avremo l'equazione:

$$\ln(C_s - C) - \ln C_s = -\frac{kA}{V} t$$

$$C = C_s(1 - e^{-\alpha t})$$



**Fig. 2.1** • Schema dello strato diffusionale e della variazione di concentrazione intorno a una particella che si sta sciogliendo.

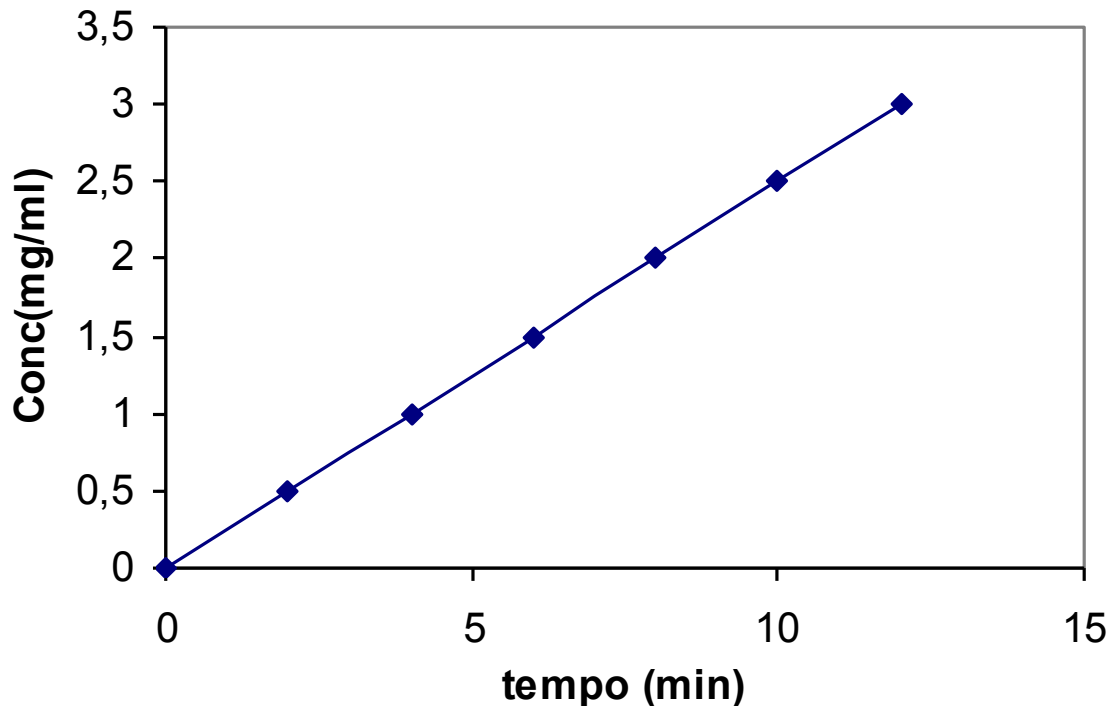


# Test di dissoluzione con superficie costante

Velocità di dissoluzione intrinseca (IDR)

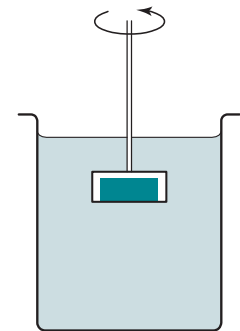


Test in *sink conditions*



Dalla pendenza ricavo  $k$

$$\text{IDR} = kC_s$$



d) Metodo con disco rotante  
Metodo con disco statico

**IDR**= velocità di trasferimento di massa per unità di area superficiale ( $\text{mg cm}^2 \text{s}^{-1}$ )

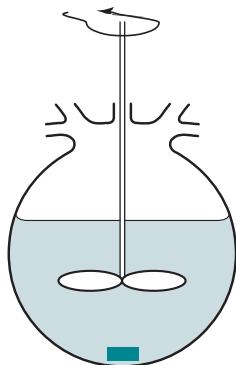
Misura le proprietà intrinseche del farmaco in funzione **SOLO** del mezzo di dissoluzione (è indipendente da h e Volume solvente)

Se  $\text{IDR} < 0,1 \text{mg cm}^{-2} \text{min}^{-1}$  assorbimento limitato dalla dissoluzione

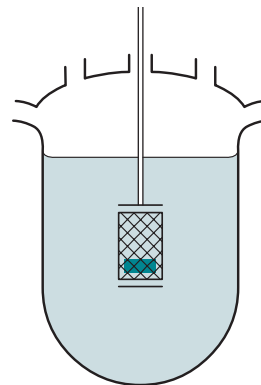
Se  $\text{IDR} > 1 \text{mg cm}^{-2} \text{min}^{-1}$  buona dissoluzione

**Tabella 2.1 Parametri che influenzano la velocità di dissoluzione in vitro di solidi nei liquidi**

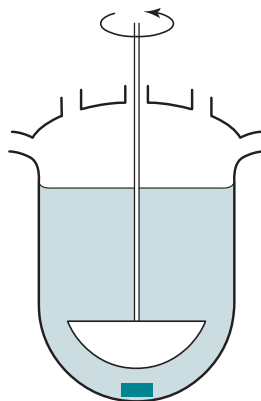
<b>Termine nella equazione di Noyes-Whitney (Eq 2.4)</b>	<b>Influenzato da</b>
<i>A</i> : superficie specifica del solido non disciolto (la velocità di dissoluzione aumenta proporzionalmente a un aumento di <i>A</i> )	Dimensioni delle particelle ( <i>A</i> aumenta al diminuire delle dimensioni delle particelle) Disperdibilità del solido polverizzato nel mezzo di dissoluzione Porosità delle particelle di solido
<i>C<sub>s</sub></i> : massima solubilità del solido (soluzione satura) nel mezzo di dissoluzione (la velocità di dissoluzione aumenta in maniera proporzionale con l'aumento della differenza tra <i>C<sub>s</sub></i> e <i>C</i> . Quindi un valore elevato di <i>C<sub>s</sub></i> porterà a un aumento della Velocità di dissoluzione)	Temperatura Natura del mezzo di dissoluzione Struttura molecolare del soluto Forma cristallina del solido Presenza di altre sostanze
<i>C</i> : concentrazione del soluto in soluzione al tempo <i>t</i> (la velocità di dissoluzione aumenta in maniera proporzionale all'aumento della differenza tra <i>C<sub>s</sub></i> e <i>C</i> . Quindi un basso valore di <i>C</i> aumenterà la velocità di dissoluzione)	Volume del mezzo di dissoluzione (un aumento di volume comporta una diminuzione di <i>C</i> ) Qualsiasi processo che rimuova il soluto sciolto dal mezzo di dissoluzione (in quanto diminuirà il valore di <i>C</i> )
<i>k</i> : costante della velocità di dissoluzione	Coefficiente di diffusione <i>D</i> del soluto nel mezzo di dissoluzione Viscosità del mezzo
<i>h</i> : spessore dello strato diffusionale (la velocità di dissoluzione diminuisce proporzionalmente con l'aumento dello spessore dello strato diffusionale)	Agitazione del mezzo di dissoluzione (se si aumenta l'agitazione diminuisce lo spessore dello strato diffusionale)



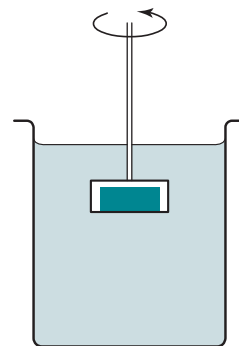
a Metodo per agitazione



b Metodo con il cestello rotante



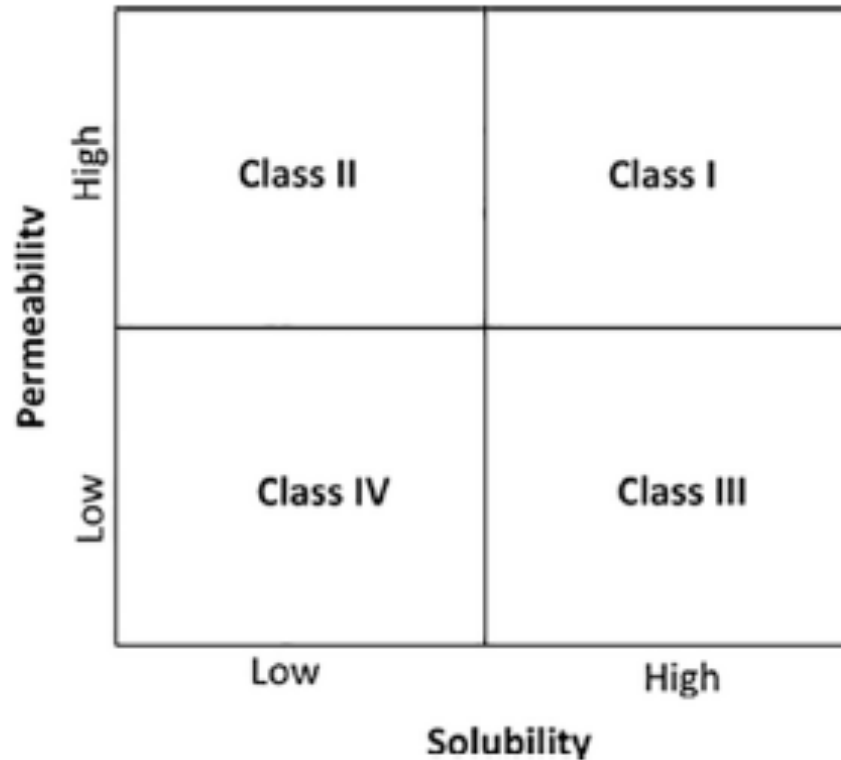
c Metodo a paletta



d Metodo con disco rotante  
Metodo con disco statico

**Fig. 2.5** • Metodi di misurazione delle velocità di dissoluzione.

# BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)



Biopharmaceutics Classification System (BCS) proposed in 1995 by Amidon et al. (1995).

Il **sistema di classificazione biofarmaceutico** (in inglese: Biopharmaceutics Classification System: BCS) è un metodo fornito ed approvato dalla Food and Drug Administration per la classificazione dei farmaci destinati all'assorbimento gastrointestinale. Il metodo è stato ideato in supporto a studi di biodisponibilità e di bioequivalenza<sup>[1]</sup>.

### Classificazione

I farmaci vengono suddivisi in quattro differenti classi in base alle proprietà di solubilità e di permeabilità attraverso le membrane biologiche.

<b>classe</b>	<b>solubilità</b>	<b>permeabilità</b>
I	alta	alta
II	bassa	alta
III	alta	bassa
IV	bassa	bassa

Secondo le convenzioni del BCS, una sostanza viene definita *ad alta solubilità* quando la dose singola a rilascio immediato più alta è solubile in 250 mL di acqua, in un range di pH da 1 a 7.5, mentre sono *ad alta permeabilità* quelle sostanze per cui la quantità di farmaco assorbito è maggiore del 90% della dose totale somministrata<sup>[1]</sup>.

**Case 1.** High solubility-high permeability drugs, **Case 2.** Low solubility-high permeability drugs, **Case 3.** High solubility-low permeability drugs, and **Case 4.** Low solubility-low permeability drugs.

Based on this classification scheme, suggestions are made for setting standards for *in vitro* drug dissolution testing methodology which will correlate with the *in vivo* process.

This methodology must be based on the physiological and physical chemical properties controlling drug absorption. This analysis points out conditions under which **no** *in vitro-in vivo* correlation may be expected e.g. rapidly dissolving low permeability drugs.

Furthermore, it is suggested for example that **for very rapidly dissolving** high solubility drugs, e.g. 85% dissolution in less than 15 minutes, a simple one point dissolution test, is all that may be needed to insure bioavailability. **For slowly dissolving drugs** a dissolution profile is required with multiple time points in systems which would include low pH, physiological pH, and surfactants and the *in vitro* conditions should mimic the *in vivo* processes.

For a **BCS class I** drug contained in an IR dosage form, gastric emptying is the only limiting factor for drug absorption, which would not enable prediction of the *in vivo* behavior based on *in vitro* assays.

**BCS class II** are drugs with good permeability but with poor solubility. Thus, in this case, the dosage form plays a key role to improve drug solubility and to control the release rate to promote the best condition for dissolution and, consequently, permeability. Sub-classifications for BCS class II have been proposed recently (IIa, IIb and IIc).

Since these substances are highly dependent on the characteristics of the drug in the physiological pH range (acidic, basic or neutral drugs), formulation factors and luminal environment (e.g. presence of food). This approach considers **BCS class IIa** as weak acid drugs, with good solubility in the small intestine and low solubility in the acidic stomach pH, while **BCS class IIb** is the classification for weak base drugs with low solubility in the small intestine and good solubility in the acidic stomach pH. Finally, **BCS class IIc** should be considered neutral drugs as their solubility is not influenced by the physiological pH range.

**BCS classes III and IV** drugs are poorly permeable, and this is related to molecule characteristics, with no regard to the formulation. Thereby, for these classes, any *in vitro* simulation aimed at predicting the *in vivo* behavior is generally more difficult or limited.



Considering that release/ dissolution is a limiting factor able to be simulated through in vitro tests (e.g. dissolution profiles), an IVIVC successful is expected mainly for BCS classes I and II, since for these classes drug permeability is not a limiting factor

-----  
 Relationship between dosage form, BCS class and IVIVC probability.

Dosage form	BCS class	IVIVC probability	Justification
MR	I	High.	Release/dissolution rate is the limiting factor.
	II	High.	Release/dissolution rate is the limiting factor.
	III	Limited.	Permeability is the limiting factor.
	IV	Limited.	Permeability is the limiting factor.
IR	I	Limited.	Gastric emptying is the limiting factor.
	II	High.	Release/dissolution rate is the limiting factor.
	III	Limited.	Permeability is the limiting factor.
	IV	Limited.	Permeability is the limiting factor.

MR: modified release; IR: immediate release; BCS: biopharmaceutics classification system. IVIVC: *in vitro in vivo* correlation.

Marcelo Gomes Davanco Daniel Rossi Campos, Patrícia de Oliveira Carvalho

In vitro – In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades International Journal of Pharmaceutics 580 (2020) 119210

• *velocità di dissoluzione*

FARMACI NON SALIFICATI

acido debole



scarsa velocità di  
dissoluzione nello stomaco

buona velocità di  
dissoluzione nell'intestino

base debole



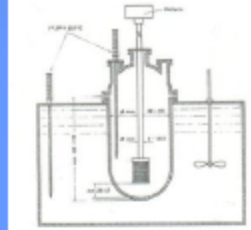
buona velocità di  
dissoluzione nello stomaco

scarsa velocità di  
dissoluzione nell'intestino

# Metodi per migliorare la dissoluzione

Una dissoluzione intrinseca  $> 1 \text{ mg/cm}^2$  indica buona dissoluzione

Una dissoluzione intrinseca  $< 0,1 \text{ mg/cm}^2$  indica problemi di dissoluzione



Modifiche sul p.a.

MODIFICHE DI TIPO FISICO

Stessa entità chimica

MODIFICHE DI TIPO CHIMICO

Nuova entità chimica

Modifiche formulative

SCELTA DEGLI  
ECCIPIENTI

Complessazione ed inclusione

Modifiche del pH micro-ambientale

Impiego di cosolventi

Formazioni di soluzioni e dispersioni solide

Impiego di tensioattivi

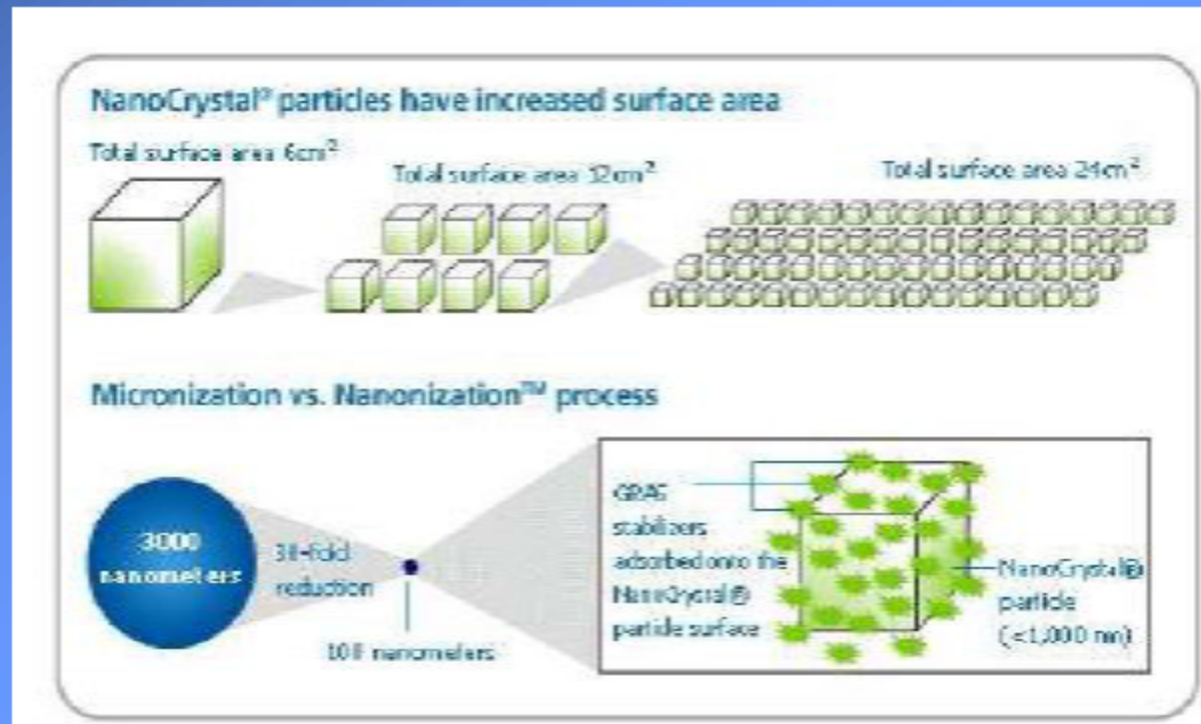
Sistemi lipofili

Adsorbimento

# METODI PER AUMENTARE LA DISSOLUZIONE

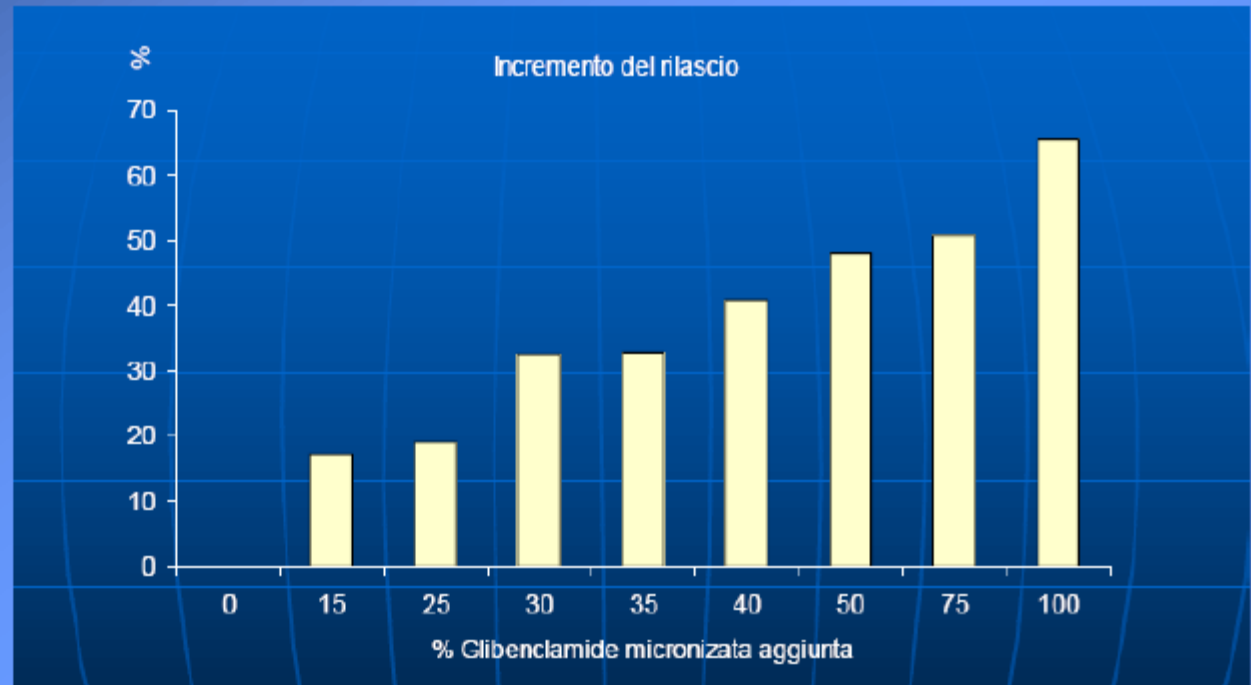
- Aumentare la superficie
- Favorire la bagnabilità
- Variazioni del pH
- Formazione di complessi
- Miscele eutettiche e soluzioni solide
- Dispersione in polimeri idrosolubili
- Inclusione in ciclodestrine
- Polimorfi metastabili
- Solubilizzazione micellare
- Assorbimento selettivo su carriers insolubili

Le dimensioni delle particelle influenzano l'area superficiale **S**



Con la **micronizzazione** potrà essere somministrata una dose inferiore del p.a., evitando i danni potenziali dovuti alle particelle normalmente non disciolte nell'organismo che possono solubilizzarsi accidentalmente, ottenendo per di più un risparmio da un punto di vista economico.

utilizzando **0.50g** di **griseofulvina micronizzata** si aveva lo stesso livello ematico di **1g** di griseofulvina di particelle con grandezza superiore.



Non micronizzata  
micronizzata

Tempo di emivita nel siero **10 ore**  
Tempo di emivita nel siero **4 ore**

## INCONVENIENTI

La micronizzazione può dare luogo ad **aggregati** (> energia di superficie ) che, per Farmaci poco solubili, portano a decremento della Dissoluzione (<bagnabilità)

### Dissoluzione Fenacetina

