

CAPITOLO 1 – COMPRESSE

Le compresse sono preparazioni solide aventi una dose singola di uno o più principi attivi, ottenute tramite compressione di particelle. Solitamente sono destinate ad uso orale, ma possono essere utilizzate anche per altre vie come quella rettale, vaginale o sottocutanea. Esistono diverse tipologie di compresse, come quelle da masticare, quelle da sciogliere in acqua o quelle che rilasciano il principio attivo nella cavità orale.

Composizione e funzioni

Una compressa è composta dal principio attivo e da eccipienti. Gli eccipienti sono fondamentali per dare volume alla compressa e per conferire caratteristiche specifiche.

Gli eccipienti devono essere privi di attività farmacologica. Tra i più comuni troviamo:

- **Diluenti**, che danno massa e volume alla compressa. Possono essere solubili (come lattosio, saccarosio, glucosio) o insolubili (come mgco_3 , caco_3 , amido).
- **Leganti**, che legano le polveri tra loro per formare la compressa. Possono essere aggiunti a umido (come amido, gelatina, derivati della cellulosa) o a secco (come acido stearico, paraffina, cellulosa microcristallina).
- **Disgreganti**, che favoriscono la disgregazione della compressa nel fluido gastrico. Esempi sono l'amido, la cellulosa microcristallina e il polivinilpirrolidone reticolato.
- **Agenti antifrizione**, suddivisi in:
 - *Lubrificanti*, che riducono l'attrito tra la polvere e le parti metalliche della macchina comprimitrice. Esempi sono l'acido stearico e le cere.
 - *Glidanti*, che migliorano lo scorrimento delle polveri negli stampi.
 - *Antiaderenti*, che riducono l'adesione tra polveri e punzoni o tra polveri e pareti della matrice.
- **Agenti bagnanti**, che abbassano la tensione interfacciale tra la superficie della compressa e i liquidi fisiologici, favorendo la dissoluzione. Sono spesso tensioattivi come i tween e gli span.

Caratteristiche e requisiti

Le compresse presentano una serie di caratteristiche e requisiti fondamentali per garantire la loro efficacia, sicurezza e qualità:

- **Stabilità superiore**: offrono una *maggiore stabilità* rispetto alle preparazioni liquide, questo perché allo stato solido i processi di alterazione sono ridotti. Come l'idrolisi, che avviene in soluzione acquosa, è limitata nelle compresse, a meno che non siano esposte all'umidità.
- **Produzione su larga scala**: sono prodotte in *grandi quantità*, con macchinari che raggiungono una produzione di decine di migliaia di compresse all'ora.
- **Versatilità di impiego**: sono *molto versatili* e possono essere formulate in diverse tipologie per soddisfare varie esigenze terapeutiche. Alcuni esempi includono compresse masticabili, compresse con rivestimenti di biofilm, compresse gastroresistenti e compresse adesive per la cavità orale.
- **Dosaggio accurato e uniforme**: una delle caratteristiche fondamentali delle compresse è la *precisione nel dosaggio* del principio attivo. Ogni compressa contiene una quantità ben definita di principio attivo, garantendo una somministrazione uniforme e riducendo il rischio di errori di dosaggio rispetto alle formulazioni liquide.

- **Semplicità di assunzione e trasporto:** sono facili da assumere e trasportare.
- **Controllo del rilascio del principio attivo:** è possibile *modulare la velocità di rilascio* del principio attivo attraverso la formulazione della compressa.
- **Somministrazione di farmaci poco solubili:** possono essere utilizzate per somministrare farmaci poco solubili. Tuttavia, è fondamentale che il farmaco si solubilizzi nei fluidi biologici per essere assorbito.
- **Mascheramento di sapori sgradevoli:** l'aggiunta di eccipienti come edulcoranti, dolcificanti e aromatizzanti, mascherano i sapori sgradevoli dei principi.
- **Requisiti di qualità:** devono soddisfare una serie di requisiti:
 - *Uniformità:* devono presentare peso, diametro e aspetto uniformi.
 - *Contenuto uniforme di principio attivo:* ogni compressa deve contenere la stessa quantità di principio attivo.
 - *Resistenza meccanica:* sufficiente resistenza meccanica per evitare che si sbriciolino durante la compressione, il confezionamento o il trasporto.
 - *Disgregazione e dissoluzione:* devono disgregarsi rapidamente in polvere e dissolversi per liberare il principio attivo a livello molecolare.
 - *Stabilità nel tempo:* devono mantenere nel tempo le loro caratteristiche tecnologiche, di stabilità ed efficacia terapeutica.
- **Saggi tecnologici:** per garantire il rispetto di questi requisiti, esistono dei saggi tecnologici riportati nella farmacopea ufficiale che valutano le caratteristiche delle compresse. Questi saggi sono fondamentali per l'immissione in commercio.
- **Processo di disgregazione e dissoluzione:** dopo l'ingestione, la compressa si disgrega in granuli, che a loro volta si disgregano in polveri. Queste polveri si devono poi sciogliere per liberare il principio attivo a livello molecolare, pronto per l'assorbimento. La velocità di questo processo dipende dall'area di superficie di contatto tra il solido e il fluido, che è maggiore per le polveri. La dissoluzione è regolata dalla legge di noyes-whitney.

Forma e aspetto

Le compresse possono essere realizzate in varie forme, come circolari, ovali, piane, bombate (cioè con una forma a cupola) o cilindriche. Oltre a queste forme di base, esistono anche forme più particolari a seconda del tipo di preparazione. Alcune compresse sono dotate di una linea al centro o di una croce, che hanno una funzione importante: indicano che la compressa può essere suddivisa in parti, come a metà o a un quarto, in base alla dose che il paziente deve assumere. Per quanto riguarda le caratteristiche esterne delle compresse, queste possono presentarsi in vari modi: alcune sono stampate con il nome del farmaco o il dosaggio, altre possono essere incise per facilitare la frattura in caso di divisione. Alcune compresse hanno una linea di frattura visibile, altre hanno margini vivi (netti) o smussati, a seconda della lavorazione. Infine, le compresse possono avere diversi colori, che vanno dal bianco a tonalità colorate o variegata, a seconda del tipo di eccipienti utilizzati nella preparazione e delle caratteristiche estetiche del farmaco.

Peso della compressa

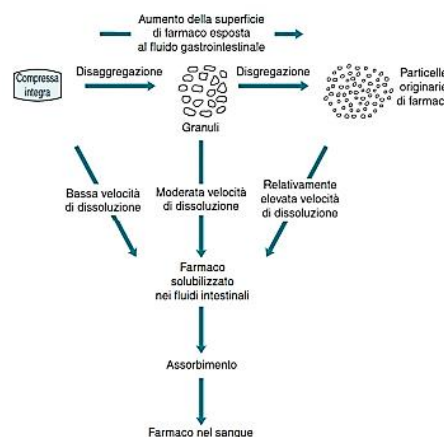
Il peso di una compressa è la somma del peso del principio attivo e degli eccipienti. Ad esempio, "tachipirina da 1000" indica che la compressa contiene 1000 mg (1g) di principio attivo, ma il peso totale della compressa è maggiore. Generalmente il peso di una compressa è maggiore di 50mg, e le più grandi arrivano a circa un grammo.

Le case farmaceutiche devono limitare le dimensioni delle compresse per facilitarne la deglutizione. In caso di somministrazione di dosi elevate di principio attivo, si preferiscono altre modalità di somministrazione. Le compresse grosse, come le effervescenti, vengono sciolte in acqua. L'effervescenza è dovuta alla liberazione di CO₂ dagli eccipienti.

Eccipienti per compresse

La scelta degli eccipienti è guidata da diversi requisiti e non è necessario usarli tutti; alcuni eccipienti possono avere più ruoli.

- **Diluenti:** aggiungono massa e volume alla compressa, hanno proprietà leganti e di scorrimento. Esempi di diluenti sono:
 - *Diluenti solubili:* si sciolgono nel fluido gastrico, come lattosio (può essere cristallino o amorfo che lo rende più solubile in acqua), saccarosio, glucosio (attenzione per diabetici e intolleranti).
 - *Miscela effervescente:* bicarbonato di sodio e acido citrico/tartarico che, reagendo, liberano anidride carbonica e acqua, facilitando la disgregazione.
 - *Diluenti insolubili:* si disperdono ma non si sciolgono nel fluido gastrico, come magnesio carbonato, calcio carbonato, amido, cellulosa microcristallina (è un eccipiente insolubile, ma derivati della cellulosa come metilcellulosa sono solubili).
- **Leganti:** legano le polveri per formare la compressa.
 - *Leganti a umido:* aggiunti come soluzioni o in forma di pasta (come amido, gelatina, polivinilpirrolidone, derivati della cellulosa).
 - *Leganti a secco:* sostanze grasse e cerosi che non richiedono aggiunta di acqua (come acido stearico, paraffina e cellulosa microcristallina).
- **Disgreganti:** importanti perché nel fluido gastrico la compressa si deve disgregare dopo la somministrazione. Le sostanze insolubili in acqua devono comunque avere affinità con essa affinché il fluido gastrico possa bagnare la compressa. Questo permette all'acqua di penetrare, richiamata da tali sostanze, provocando il rigonfiamento della compressa (*swelling pressure*). Il rigonfiamento porta alla disgregazione della compressa in granuli, che a loro volta si frammentano in polveri solubili. Esempi di tali sostanze includono l'amido, la cellulosa microcristallina e le fibre di cellulosa. Alcuni eccipienti, come il polivinilpirrolidone "*cross-linked*" e il sodio carbossimetilcellulosa "*cross*", sono chimicamente reticolati, il che conferisce loro una forte affinità per l'acqua e un'azione disgregante sulla compressa. Il destino di una forma solida orale nel fluido gastrointestinale prevede diversi passaggi che seguono il diagramma di Wagner: inizialmente integra, la compressa si disgrega in granuli, che a loro volta si frammentano fino a dissolversi, liberando il principio attivo.



L'assorbimento del farmaco avviene tramite il processo di dissoluzione, regolato dalla legge di Noyes-Whitney, un'evoluzione della legge di Fick, che descrive la dissoluzione come un fenomeno di diffusione.

$$J = \frac{dC}{dt} = D * S * \frac{C_s}{V * h}$$

- **Agenti antifrizione:** si dividono in:
 - *Lubrificanti:* riducono l'attrito tra la polvere e la macchina comprimitrice, facilitando l'espulsione della compressa. Si applicano sulla superficie, non nella massa. Esempi: acido stearico, cere, sodio benzoato (anche antimicrobico). Il peso molecolare dei polietilenglicoli determina la loro natura: sotto 1000 sono monomeri, sopra 1000 polimeri. Le polveri devono essere scorrevoli per riempire gli stampi. La scorrevolezza si valuta con l'angolo di riposo ed è maggiore per particelle sferiche. La macinazione con martelli crea particelle irregolari, riducendo il flusso.
 - *Glidanti:* migliorano il flusso delle polveri, permettendo un riempimento regolare degli stampi. Le particelle sferiche scorrono meglio rispetto a quelle smussate, analogamente alle ruote di un veicolo. Agiscono riducendo le frizioni interparticellari o creando un effetto di rotondeggiamento, ovvero riempiendo gli spazi tra le particelle.
 - *Antiaderenti:* riducono l'adesione tra le polveri e le superfici della macchina comprimitrice. A differenza dei lubrificanti, che riducono l'attrito, gli antiaderenti contrastano le forze di adesione, prevenendo fenomeni come picking e sticking, ovvero l'adesione delle polveri agli stampi o alle pareti della matrice.
- **Bagnanti:** abbassano la tensione interfacciale tra la superficie solida della compressa e i liquidi fisiologici del tratto gastro intestinale. Solitamente sono tensioattivi, come i tweens (idrofili) o span (lipofili).

NB: Le forze di coesione si manifestano tra particelle della stessa specie, come quelle che compongono una polvere, mentre le forze di adesione riguardano l'interazione tra entità diverse, ad esempio tra la polvere e le pareti dello stampo o il punzone. Per questo motivo, è scorretto dire che una polvere interagisce "coesivamente" con un punzone, poiché in quel caso si tratta di adesione e non di coesione. Le sostanze antiaderenti e lubrificanti vengono applicate sulla superficie della compressa, ma se sono insolubili possono ostacolare la bagnabilità della compressa nel fluido gastrico. Questo fenomeno è descritto dall'equazione di Young, che spiega come l'angolo di contatto tra un liquido e un solido determini la capacità del liquido di sostituire l'aria all'interfaccia. Se la superficie della compressa non è bagnabile, l'acqua non riesce a penetrare e il processo di dissoluzione viene rallentato. Per ovviare a questo problema si utilizzano agenti bagnanti, sostanze che facilitano il contatto tra la compressa e il fluido gastrico, favorendone la dissoluzione.

- **Adsorbenti:** non sono presenti in tutte le compresse, a differenza dei diluenti che sono essenziali per dare massa e volume alla miscela. La loro funzione principale è adsorbire altre sostanze sulla propria superficie, come farmaci liquidi o oli essenziali, trasformandoli in una forma solida adatta alla compressione. Tra i principali adsorbenti troviamo carbonato di calcio, carbonato di magnesio, amido, talco, caolino e gel di silice, tutti caratterizzati da un'elevata superficie specifica.
- **Aromatizzanti:** utilizzati per coprire il sapore sgradevole di alcuni principi attivi, comprendono oli essenziali come menta, anice, limone e arancia. Questi vengono adsorbiti su gel di silice o microincapsulati tramite spray-drying per migliorare la stabilità e la solubilizzazione.
- **Dolcificanti o edulcoranti:** si dividono in *naturali* (saccarosio, fruttosio, maltosio, glucosio, lattosio) e *sintetici* (saccarina, aspartame). Il saccarosio ha potere dolcificante pari a 1 e funge da riferimento. Il fruttosio ha un potere edulcorante superiore (1,3-1,7 volte più dolce del saccarosio), mentre il lattosio è meno dolce (0,16). I dolcificanti sintetici, come la saccarina (300), richiedono dosi minime.
- **Coloranti:** opzionali, uniformano il colore delle compresse e aiutano a distinguere le compresse in caso di diverse terapie. Inoltre, devono essere autorizzati; esiste una normativa che ci permette di usarli in campo farmaceutico. Si dividono in:
 - *Coloranti solubili* sono usati per colorare soluzioni acquose o spruzzati ed essiccati sulla superficie delle compresse.

- *Pigmenti*, sono insolubili e possono avere anche funzione opacizzante, come l'ossido di ferro e il biossido di titanio.
- *Lacche*, pigmenti adsorbiti su substrati insolubili come l'ossido di alluminio, offrono protezione da luce e calore, ma hanno un minore potere colorante rispetto ai coloranti solubili.
- **Lucidanti superficiali**
- **Opacizzanti**
- **Stabilizzanti**
- **Conservanti**

Processo di preparazione delle compresse



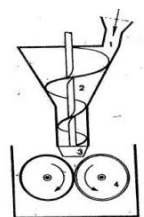
Il processo di preparazione concerne in quattro fasi principali: miscelazione, granulazione, compressione ed essiccazione.

- **Miscelazione:** prima fase in cui il principio attivo viene omogeneamente mescolato con gli eccipienti tramite miscelatori.
- **Compressione:** può avvenire utilizzando due metodi:
 - *Compressione diretta:* evita l'uso di solventi e calore, garantendo rapido assorbimento del principio attivo, ma richiede solidi con dimensioni adeguate. Prima della compressione si aggiungono glidanti per migliorare lo scorrimento e agenti bagnanti se necessario.
 - *Granulazione seguita da compressione:* il granulato è di per sé una forma di dosaggio e la granulazione è un processo che aggrega polveri in granuli resistenti alla manipolazione, migliorando *scorrimento*, *omogeneità* e *comprimibilità*. Riduce la segregazione delle polveri e la dispersione nell'aria, aumentando la densità apparente. Gli eccipienti utilizzati sono gli stessi delle compresse, inclusi disgreganti e leganti.

Nel dettaglio, i processi di granulazione sono:

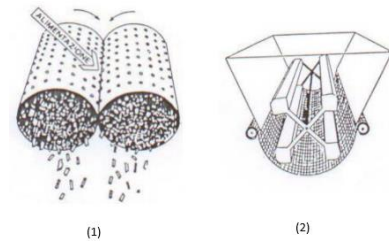
- **Granulazione a secco:** avviene senza fasi liquide. Si pesa il principio attivo che viene miscelato assieme a leganti a secco (per far aderire le particelle) e altri eccipienti. La miscela viene compattata in "slugs" o foglietti sottili tramite compattatori e successivamente frantumata e setacciata per ottenere i granuli.

Analizzando nel dettaglio il *compattatore* per la granulazione a secco: è presente una camera di caricamento, avente un alimentatore (1) dove si carica la miscela di polveri, poi passa per la vite per che dà una pre-compressione (2) ed esce dalla camera di degassaggio (3) dove viene infine compattata da due rulli di metallo per la compattazione (4) e che ruotano in direzioni opposte.

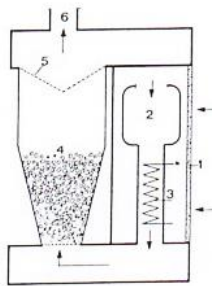


- **Granulazione a umido:** prevede l'aggiunta di leganti a umido (acqua, etanolo o mucillagini) al farmaco per formare un impasto, che viene poi granulato ed essiccato.

I granulatori a umido sono due: *granulatori rotativi* (1), ovvero dotati di due rulli cavi con superficie forata attraverso i quali la pasta viene pressata per generare i granuli; *granulatori oscillanti* (2), ovvero che presentano una camera con alla base una rete metallica, contro la quale pale in movimento continuo frantumano l'impasto, producendo i granuli finali che vengono poi essiccati.



Si conclude con l'essiccazione, solitamente utilizzando l'**essiccatore a letto fluido**: i granuli umidi vengono essiccati grazie a un flusso di aria calda proveniente dal basso, riscaldata da una resistenza. Questo movimento favorisce un'essiccazione uniforme e rapida, rimuovendo il solvente presente. Tuttavia, il metodo non è adatto per farmaci idrolizzabili, a meno che non venga utilizzato l'alcol come solvente. Inoltre, l'elevata temperatura necessaria per eliminare l'acqua, almeno 100°C, può danneggiare principi attivi termolabili, mentre farmaci stabili fino a 300°C possono essere trattati senza problemi.



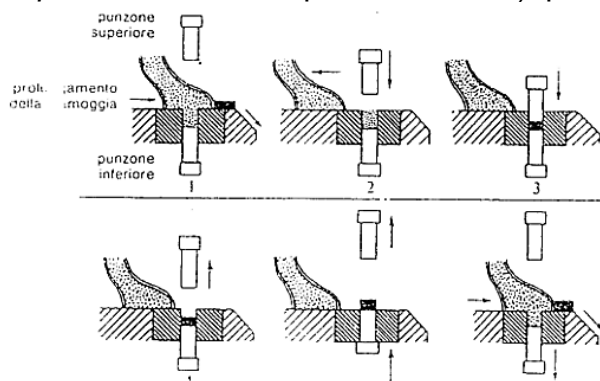
Forme di presentazione dei granulati

I granulati possono essere confezionati in bustine monodose, flaconi pluridose o in flaconcini con solvente separato. Offrono vantaggi come facilità di somministrazione (soprattutto pediatrica) e miglior palatabilità grazie a dolcificanti e aromatizzanti. Alcuni granulati sono effervescenti, rivestiti o gastroresistenti.

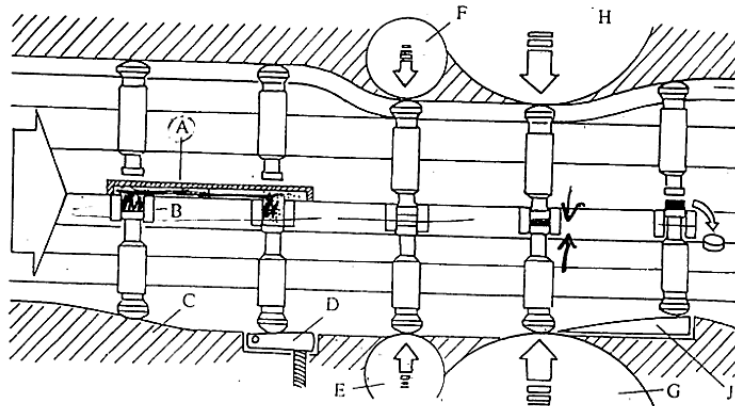
Macchine comprimitrici

Le macchine comprimitrici comprimono la miscela in stampi tramite due *punzoni*, ossia dei pistoni che servono a esercitare una pressione sulla miscela di polveri o sul granulato. La miscela di polveri o il granulato sono inseriti all'interno di una cavità o stampo, detta *matrice*. Le macchine comprimitrici sono divise in:

- **Comprimitrici attrezzate:** tramite un sistema computerizzato è possibile regolare e monitorare la forza di compressione esercitata.
- **Comprimitrici alternative:** lavorano in tre fasi sequenziali (*caricamento* della miscela di polveri o del granulato nella matrice, *compressione* per mezzo dei punzoni, *espulsione* della compressa formata), producendo fino a 5000 compresse all'ora.



- **Comprimitrici rotative:** grazie a un disco rotante dotato di matrici in cui viene caricata la polvere, che subisce poi la compressione grazie all'azione progressiva di punzoni superiori e inferiori, permettono una produzione continua e più elevata (fino a 10.000 compresse all'ora).



A) Telaio di alimentazione (fisso). B) Matrice. C) Camme di abbassamento punzoni inferiori. D) Camme di regolazione del peso. E) Roller inferiore di precompressione. F) Roller superiore di precompressione. G) Roller inferiore di compressione. H) Roller superiore di compressione. I) Camme di sollevamento punzoni superiori. J) Camme di sollevamento punzoni inferiori e regolazione della espulsione.

Nonostante la precisione e l'efficienza dei processi di granulazione e compressione, possono verificarsi alcune problematiche tecnologiche che influenzano la qualità del prodotto finale. Tra i problemi più comuni si riscontrano variazioni nel peso e nel dosaggio del principio attivo, una resistenza meccanica insufficiente delle compresse, fenomeni di capping e laminazione che determinano la formazione di strati separati, adesione della polvere ai punzoni e resistenze di attrito elevate durante l'espulsione delle compresse dalla matrice. Per ridurre tali inconvenienti, vengono impiegati lubrificanti e agenti di scorrimento.

Tipologie di compresse

Le compresse possono essere suddivise in diverse categorie:

- **Comprese non rivestite:** le compresse non rivestite sono a rilascio immediato e possono essere a *singolo strato* o *multistrato*. Le multistrato permettono la presenza di più principi attivi incompatibili tra loro, grazie alla separazione in strati distinti che possono disgregarsi in tempi diversi.
- **Comprese orodispersibili:** non sono rivestite, per cui si dissolvono rapidamente in bocca a contatto con la saliva, facilitando la deglutizione.
- **Comprese per uso buccale:** si sciolgono in bocca o sotto la lingua, permettendo un assorbimento diretto nel circolo sanguigno.
- **Comprese effervescenti:** queste compresse contengono sostanze acide e bicarbonati che, a contatto con l'acqua, liberano anidride carbonica, facilitando la dissoluzione della compressa prima dell'uso.
- **Comprese solubili e dispersibili:** le compresse *solubili* si dissolvono completamente in acqua prima della somministrazione. Le compresse *dispersibili* si disgregano in particelle fini, formando una sospensione che viene poi ingerita.
- **Comprese rivestite:** le compresse rivestite contengono uno strato esterno di sostanze quali resine, gomme, gelatina, zuccheri o polimeri. Queste si dividono in: *gastroresistenti*, *gastrosolubili* e a *rilascio modificato*. I rivestimenti hanno diversi scopi, tra cui: mascherare sapori sgradevoli; proteggere il farmaco da umidità,

ossigeno e luce; controllare il rilascio del principio attivo. I solventi utilizzati nei rivestimenti includono acqua, etanolo, cloroformio, acetone, diclorometano e isopropanolo. I plasticizzanti rendono il film più flessibile e resistente, migliorando l'adesione alla compressa. Tra quelli idrosolubili ci sono glicerina, glicole propilenico e PEG, mentre tra quelli solubili nei solventi organici troviamo olio di ricino idrogenato e triacetina.

- **Comprese gastroresistenti:** resistono ai fluidi gastrici e si disgregano solo nell'intestino, evitando l'inattivazione del principio attivo o l'irritazione gastrica, dove potrebbe portare alla formazione di ulcere. Ad esempio, se si deve curare una enterite è inutile che l'antibiotico venga assorbito a livello gastrico, sia perché non è quello il suo sito di rilascio sia perché potrebbe essere aggredito dalle β -lattamasi.

I metodi utilizzati per il rivestimento gastroresistente sono:

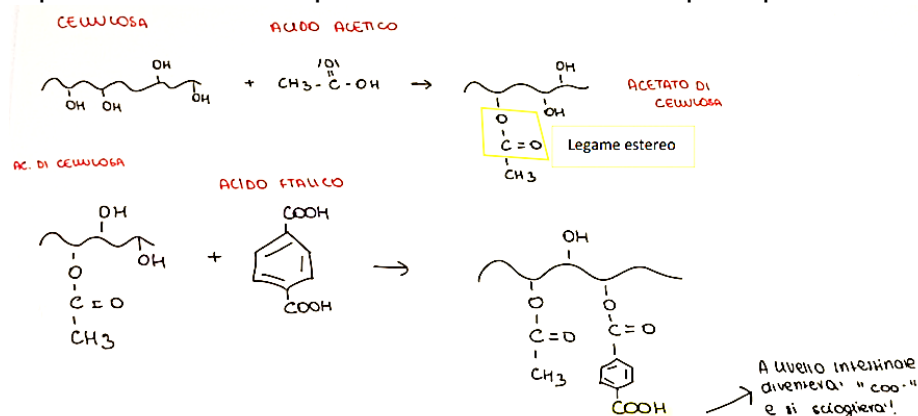
- Rivestimento a secco, cioè sono formate da un *core* (centro) dove attorno vi è il *coating* (rivestimento), la quale può avere una porzione di farmaco rilasciata immediatamente, detta anche *dose di attacco*.
- Rivestimento filmogeno, le compresse vengono invece spruzzate da soluzioni di zuccheri o polimeri, mediante macchinari chiamati bassine. Garantisce protezione da luce, umidità e aria senza aumentare il peso. Permette l'uso di soluzioni non acquose e l'inserimento di marchi identificativi. Il solvente della soluzione deve poi evaporare, perché sulla superficie della compressa deve rimanere soltanto il polimero. Spesso si utilizzano solventi organici ma non sempre si ha una adeguata solubilità, inoltre deve essere stabile, non tossico, compatibile con la formulazione e solubile nei fluidi gastrointestinali, senza alterarne colore, odore o sapore.
- Confettatura, prevede il rivestimento delle compresse con strati successivi di zucchero, applicati tramite spruzzatura all'interno di bassine. Sebbene esteticamente valida, questa tecnica è ormai poco utilizzata a causa della sua lunga durata, della scarsa uniformità nei lotti di produzione e della difficoltà di deglutizione dovuta allo spessore del rivestimento. Inoltre, non è adatta ai farmaci termolabili o suscettibili a idrolisi. Presenta però vantaggi come l'uso di materiali economici e l'impiego di apparecchiature semplici.

NB: Le bassine sono macchinari utilizzati per il rivestimento delle compresse, nei quali vengono inserite insieme agli ugelli spruzzatori. Alcune bassine servono per applicare il rivestimento, mentre altre utilizzano aria calda per far evaporare l'acqua in eccesso. Il processo di confettatura si articola in diverse fasi:

1. **Filmatura**, che prevede l'applicazione di una pellicola isolante tramite soluzioni alcoliche contenenti polimeri.
2. **Ingrossamento**, in cui strati successivi di saccarosio e gelatina o gomma arabica vengono spruzzati più volte per creare il rivestimento.
3. **Lisciatura** per uniformare la superficie con una soluzione zuccherina.
4. **Colorazione** con coloranti o pigmenti.
5. **Lucidatura**, che rende il confetto brillante grazie a tamburi rotanti rivestiti di panno.

Il *rivestimento gastroresistente* contiene gruppi -COOH , la cui solubilità dipende dal pH. In ambiente gastrico acido, questi gruppi restano indissociati, rendendo il rivestimento insolubile e impedendo la dissoluzione della compressa. Quando la compressa raggiunge l'intestino, dove il pH è più basico (>5), i gruppi si dissociano in COO^- , aumentando la solubilità del polimero e permettendo il rilascio del principio attivo. Questo meccanismo protegge il farmaco dalla degradazione gastrica e ne regola l'assorbimento intestinale. I principali agenti gastroresistenti sono derivati della cellulosa, perché: la *cellulosa* è un polisaccaride costituito da glucosio e presenta numerosi gruppi OH, i quali, legati da forti legami idrogeno, ne impediscono la solubilità in acqua. Per renderla solubile, è necessario rompere parte di questi legami

idrogeno, modificando alcuni gruppi ossidrilici. Questo avviene tramite una reazione con l'*acido acetico*, che trasforma alcuni gruppi OH in esteri, dando origine all'*acetato di cellulosa* e rendendo quindi la cellulosa solubile in acqua. Su composti come la "cellulosa acetofthalato" e "polivinilacetofthalato" compare il gruppo ftalato, questo perché per conferire la proprietà gastroresistente è necessario far reagire l'acetato di cellulosa con l'acido ftalico, un acido aromatico bicarbossilico. In questa reazione, uno dei gruppi COOH dell'acido ftalico si lega formando un estere (tipo la cellulosa acetofthalato), mentre l'altro rimane libero. Il gruppo COOH libero mantiene il polimero insolubile in ambiente acido gastrico, ma a pH intestinale si dissocia in COO⁻, rendendo il polimero solubile e permettendo il rilascio del principio attivo.



Gli Eudragit sono copolimeri derivati dall'acido metacrilico e dai suoi esteri.

A differenza di un polimero con unità identiche, nei copolimeri le unità monomeriche possono variare. La loro struttura alterna gruppi COOH liberi, che conferiscono solubilità a pH elevati, e gruppi esterificati, che restano insolubili a pH acidi.

La classificazione dipende dal rapporto dei gruppi: *Eudragit L* dissolve a pH 6, *Eudragit S*, con meno gruppi acidi, richiede un pH >7. Una miscela di entrambi si dissolve a pH 6,5. *Eudragit E*, invece, contiene gruppi basici (azoto) che, in ambiente acido, si protonano rendendo il polimero solubile nello stomaco.

- **Compreste gastrosolubili:** si sciolgono nel fluido gastrico, proteggendo la compressa da ossidazione, luce e ossigeno, oltre a migliorarne la resistenza. Tra questi rientrano derivati della cellulosa come *polimeri semi-sintetici* (HPMC, MHEC, HPC) e *polimeri sintetici* (PVP, PEG).
- **Compreste a rilascio modificato:** il rilascio del principio avviene secondo modalità specifiche, come il rilascio prolungato o il targeting a una zona intestinale particolare.

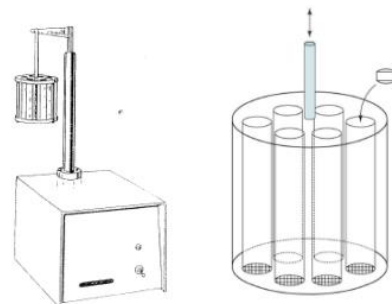
Come esempio, prendiamo la composizione dell'**Aulin**: la compressa è a rilascio immediato e priva di rivestimento. La nimesulide è il principio attivo dell'Aulin, mentre il *diottil sodiosolfo succinato* agisce come tensioattivo migliorando la bagnabilità. I principali diluenti, presenti in maggiore quantità, sono *lattosio* e *cellulosa microgranulare*.

Componenti	Quantità (mg)	Funzione
Nimesulide	100	Principio attivo
Diottil sodiosolfo succinato	1.5	Bagnante
Idrossipropilcellulosa	0.8	Polimero di rivestimento
Lattosio	153.7	Diluente
Sodio Amido Glicolato	35.0	Disgregante
Cellulosa microgranulare	100.0	Diluente
Olio vegetale idrogenato	8.0	Lubrificante
Magnesio stearato	1.0	Glidante
TOTALE	400 mg	

Controlli qualità sulle compresse

I controlli tecnologici sulle compresse, stabiliti dalla Farmacopea, comprendono uniformità di contenuto, uniformità di massa, disaggregazione, dissoluzione, friabilità e resistenza alla rottura. Tutte le forme di dosaggio devono rispettare i requisiti microbiologici, sebbene solo i farmaci somministrati per via parenterale e oftalmica debbano essere sterili, privi di microrganismi patogeni e non patogeni. Per le formulazioni orali, invece, è ammessa la presenza controllata di microrganismi non patogeni. Esistono saggi microbiologici specifici per quantificare la loro presenza.

- **Uniformità di contenuto:** verifica che ogni compressa contenga la dose di principio attivo dichiarata. Per il test, si prelevano dieci compresse a caso da un lotto e si analizza individualmente il contenuto di principio attivo con metodi analitici. Il test è superato se la quantità in ogni compressa rientra nel 85-115% del valore nominale. Se anche una sola compressa esce da questi limiti, il lotto non è conforme.
- **Uniformità di massa:** riguarda il peso complessivo della compressa, considerando sia il principio attivo che gli eccipienti. Il peso della compressa può variare entro limiti stabiliti: ad esempio, una compressa da 80 mg può avere uno scarto massimo del 10% (72-88 mg) e non superare mai una variazione del 20% (64-96 mg). Se è già stato effettuato il saggio di uniformità di contenuto, quello di massa non è richiesto.
- **Disaggregazione:** processo per cui la compressa, a contatto con il liquido gastrico, si frammenta fino a dissolversi, permettendo l'assorbimento del farmaco. Il test valuta la velocità con cui questo avviene in laboratorio. Lo strumento per il saggio è dotato di un braccio mobile con un cestello contenente sei provette. Il cestello ha una rete inferiore e viene immerso in un recipiente con un fluido che simula l'ambiente gastrico, intestinale o semplicemente l'acqua. Durante il test, le compresse entrano in contatto con il liquido e, dopo un certo tempo, il cestello si solleva per verificare il grado di disaggregazione. Si distinguono tre condizioni: compresse completamente disaggregate, parzialmente disaggregate e integre. Il **tempo di disaggregazione** varia in base al tipo di compressa:



- *Comprese non rivestite*: in 15 minuti in acqua a 36-38°C.
- *Comprese rivestite (non filmogene, come i confetti)*: tempo max di 60 minuti.
- *Comprese rivestite con film polimerico*: si disaggregano in 30 minuti.
- *Comprese gastroresistenti*: vengono testate in due fasi:
 - 2 ore in HCl 0,1M a pH 1 per simulare il fluido gastrico (nessuna disaggregazione deve avvenire).
 - Successivamente in tampone fosfato a pH 6,8, simulando il fluido intestinale, dove devono disaggregarsi.
- *Comprese a rilascio modificato*: non vengono testate con il saggio di disaggregazione, ma con saggi specifici che verificano il rilascio controllato del principio attivo.

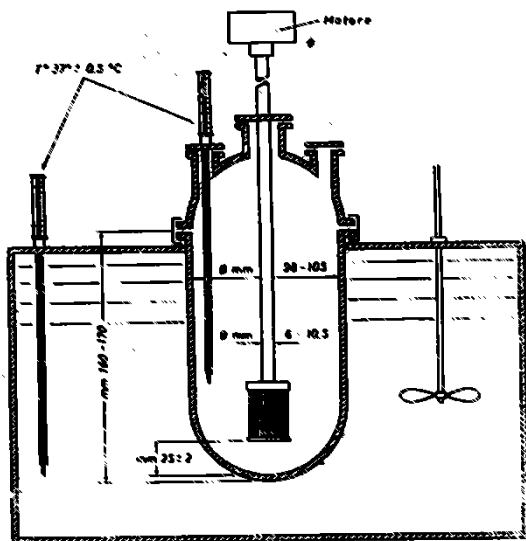
Il saggio di dissoluzione rappresenta un test fondamentale per valutare il tempo e le modalità di dissoluzione di una compressa solida in un mezzo che simula l'ambiente fisiologico. Questo processo non si limita alla semplice disgregazione della compressa, ma ne valuta anche la solubilizzazione del principio attivo nel mezzo di dissoluzione. Il dissolutore è lo strumento impiegato per questo test e comprende un contenitore in vetro, detto *Vessel*, con il fondo arrotondato e una capacità standard di 1 litro. Il mezzo di dissoluzione può essere acqua, fluido gastrico simulato (HCl 0,1N a pH 1) o fluido intestinale simulato (soluzione tampone fosfata a pH 6,8). Il sistema deve garantire una temperatura costante di 37°C per simulare le condizioni corporee. Esistono tre principali metodologie per condurre il saggio di dissoluzione: *agitatore a palette*, modello di dissolutore con *cestello rotante* e apparecchio per il *metodo a flusso continuo*.

Diagram illustrating a laboratory apparatus for measuring the rate of polymerization. The apparatus consists of a central vertical tube with a stirrer at the bottom, surrounded by a jacket. A thermometer is inserted into the jacket, and a side arm with a stopcock is also shown. Dimensions and labels are provided:

- Temperature: $T = 25 \pm 0.5^\circ \text{C}$
- Dimensions:
 - Inner tube diameter: $\phi \text{ int} = 2.5$
 - Outer tube diameter: $\phi \text{ ext} = 4.1$
 - Height of the jacket: $\text{ext} = 150$
- Labels: "200/100" and "200/100" are visible on the right side of the diagram.

avvenga in maniera costante e rappresentativa, si applica la legge di Noyes-Whitney, garantendo la condizione *sink*, ossia un gradiente di concentrazione tra la compressa e il fluido. Per mantenere questa condizione, ogni prelievo di soluzione contenente farmaco viene compensato con l'aggiunta di un volume equivalente di fluido fresco privo di farmaco. Alla fine del test, si costruisce una curva di dissoluzione rappresentando il *tempo* sulle ascisse e la *concentrazione del farmaco* sulle ordinate. La curva mostra un incremento iniziale della concentrazione fino al raggiungimento del **plateau**, che indica il completamento della dissoluzione del farmaco. Una diminuzione inaspettata della curva di dissoluzione può indicare trasformazioni del farmaco nel mezzo di dissoluzione. Se il farmaco subisce idrolisi o alterazioni chimiche, il metodo analitico rileverà solo la parte non degradata, portando a risultati distorti. Un'analisi anomala può derivare anche da errori nei prelievi o nei calcoli, ma se questi sono corretti, significa che il farmaco si modifica in quel contesto. Inoltre, un farmaco inizialmente in forma metastabile potrebbe trasformarsi in una forma stabile, riducendo la sua solubilità e, di conseguenza, la concentrazione misurata nel tempo.

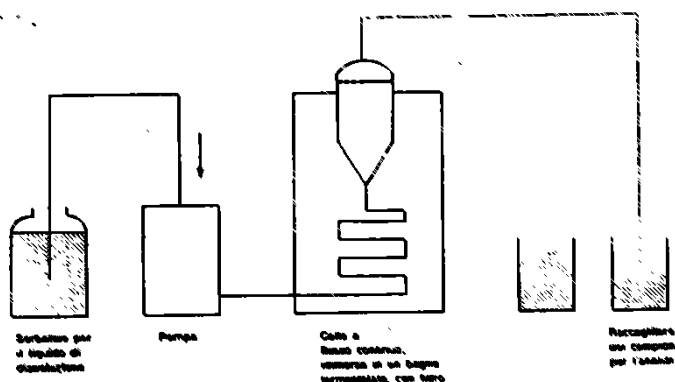
➤ Cestello rotante



Questo modello segue la stessa struttura generale del dissolutore con agitatore a palette, ma differisce per il meccanismo di agitazione. La compressa non viene immersa direttamente nel Vessel, ma posizionata all'interno di un cestello cilindrico in rete metallica, che ruota su se stesso. La rete metallica permette il contatto con il fluido senza che la compressa venga dispersa direttamente nel mezzo. Questo metodo aiuta a ridurre il rischio di *flottazione* della compressa, fenomeno in cui la compressa galleggia sulla superficie del liquido senza bagnarsi adeguatamente, rallentando la dissoluzione. Il cestello consente un controllo maggiore sulla dissoluzione ed evita il trasferimento accidentale di

particelle solide nei campioni prelevati per l'analisi che rischiano di effettuare una lettura errata. Il processo di prelievo e analisi segue le stesse modalità dell'agitazione a palette, con la necessità di assicurarsi che i campioni prelevati contengano esclusivamente il farmaco disciolto senza residui solidi che potrebbero alterare le misurazioni.

➤ Metodo a flusso continuo



Quando si desidera automatizzare il processo di dissoluzione per ridurre al minimo gli interventi manuali, si utilizza il metodo a flusso continuo. In questo sistema, un serbatoio di liquido di dissoluzione alimenta in modo costante un vessel termostato tramite una pompa peristaltica, garantendo un continuo afflusso di liquido fresco e il contemporaneo prelievo di aliquote per l'analisi.

I campioni prelevati vengono inviati automaticamente a un sistema di lettura, come un analizzatore UV, che misura la concentrazione del farmaco in tempo reale. Questo metodo consente di ottenere dati continui sulla dissoluzione senza la necessità di interventi manuali ripetuti, migliorando la riproducibilità e la precisione del test.

Saggio della friabilità per le compresse non rivestite

Il saggio della friabilità valuta la resistenza delle compresse non rivestite agli urti e all'abrasione, determinando la perdita di peso che queste subiscono in condizioni di stress meccanico. Il valore massimo accettabile di perdita di peso è dell'1%. Se le compresse superano questo valore, si rende necessaria la modifica della formulazione, aggiungendo aggreganti o applicando un rivestimento protettivo. Per eseguire il test, si utilizza un **tamburo rotante** dotato di un deflettore curvo che sollecita le compresse attraverso urti ripetuti sia tra le compresse che contro la parete del tamburo. Dopo un numero di rotazioni stabilito, le compresse vengono pesate e si calcola la percentuale di perdita di massa.

Il numero di compresse testate dipende dal loro peso: se ogni compressa pesa più di 650mg (0,65 g), ne bastano 10, per un totale di 6,5 g. Se il peso di ciascuna compressa è inferiore a 650 mg, si utilizza un numero di compresse tale da raggiungere complessivamente almeno 6,5 g, altrimenti la misurazione risulterebbe imprecisa. La friabilità si calcola come perdita percentuale di peso secondo la formula:

$$Fr = 100 \left(1 - \frac{W}{W_0} \right)$$

Dove:

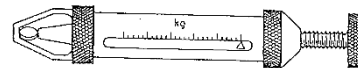
W = peso finale

W₀ = peso iniziale

Se la friabilità supera l'1%, il lotto di compresse non è conforme agli standard di qualità e può richiedere aggiustamenti nella formulazione o nel processo produttivo per garantire una maggiore resistenza meccanica durante il confezionamento e la manipolazione.

Saggio per la durezza della compressa

La durezza della compressa si valuta posizionandola tra un supporto fisso e uno mobile collegato a una molla. Una vite girevole esercita una pressione crescente in direzione radiale fino alla rottura, e la forza applicata viene letta sulla scala in Newton (N). Il test viene eseguito su 10 compresse, esprimendo i risultati in valori minimi, medi e massimi. Il carico di rottura non deve essere inferiore a 6 N, poiché una compressa troppo fragile non sarebbe adeguata. L'apparecchio utilizzato, chiamato **Monsanto**, applica la forza di compressione tramite un cuneo con la punta tagliata che preme sul bordo della compressa fino alla rottura.



Foglietto illustrativo

Il foglietto illustrativo accompagna il medicinale e fornisce informazioni sulla composizione, forma farmaceutica, categoria terapeutica, titolare dell'autorizzazione (es. Menarini), indicazioni terapeutiche, controindicazioni, interazioni, dosaggio, effetti indesiderati e modalità di conservazione. L'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata da AIFA (Italia) o EMA (Europa) dopo studi clinici, chimici e tecnologici. Nei foglietti più datati, la composizione è indicata subito, mentre in quelli più recenti compare alla fine. Alcuni esempi:

- **Cefixoral**: è un antibiotico appartenente alla famiglia delle cefalosporine, con principio attivo *Cefixima*. Il valore 400 mg indica la quantità di principio attivo.
 - **Compressa rivestita**: gli eccipienti sono cellulosa microcristallina (aggregante), amido pregelatinizzato (possibile disaggregante), magnesio stearato (lubrificante), sodio laurilsolfato (tensioattivo per migliorare la bagnabilità), biossido di titanio (opacizzante), idrossipropilmetilcellulosa (rivestimento gastrosolubile, idrodisperdibile).
 - **Granulato sospensione orale (100mg/5ml)**: gli eccipienti sono saccarosio (dolcificante), gomma xantana (aumenta la viscosità per ridurre la sedimentazione), sodio benzoato (antimicrobico), aroma di fragola (per migliorare il sapore). Preparazione: aggiungere acqua al granulato nel flacone fino alla tacca, agitare bene e conservare a temperatura ambiente per fino a 14 giorni. Agitare prima di ogni utilizzo per evitare la sedimentazione.

- *Compresse dispersibili*: sono destinate a essere disgregate in acqua prima dell'assunzione, contengono come eccipienti cellulosa microcristallina e idrossipropilcellulosa (aggreganti e disgreganti), silice e povidone (favoriscono la disgregazione), magnesio stearato (lubrificante), saccarina e aroma di fragola (migliorano il gusto), colorante arancio-giallo (aspetto visivo simile all'aranciata). Per garantire una rapida disgregazione in acqua, si usano eccipienti idrofili come povidone e idrossipropilcellulosa, che assorbono acqua e favoriscono la dissoluzione della compressa.
- **Ramipril**: il nome del farmaco corrisponde al nome del principio attivo in quanto si tratta di un generico, è un antipertensivo. La composizione del farmaco a base di Ramipril include, oltre al principio attivo, vari eccipienti. Il sodio idrogeno carbonato (bicarbonato di sodio) è presente nella formulazione, mentre il lattosio monoidrato viene utilizzato come diluente, elemento sempre necessario nelle compresse. La crosscarmellosa agisce come disgregante, favorendo la dissoluzione della compressa. L'amido pregelatinizzato e il sodio stearilfumarato completano la formulazione, mentre il ferrossido viene impiegato come colorante giallo e rosso.
- **Natrixil**: è un farmaco antiipertensivo contenente come principio attivo l'*indapamide*. Si tratta di compresse a rilascio prolungato, formulate in modo da garantire un effetto costante sulla pressione arteriosa per tutta la giornata. Gli eccipienti includono silice colloidale, ipromellosa, lattosio, glicerolo, magnesio stearato e povidone. L'ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa) è un polimero utilizzato per il rivestimento filmogeno, che differisce dal classico confetto. Il glicerolo, un polialcol, funge da plasticizzante nel film che riveste la compressa. Il foglietto specifica che questo medicinale è autorizzato in diversi stati membri dello Spazio Economico Europeo con nomi differenti: Fludex in Austria e Belgio, Natrixil in Italia e Finlandia, Tertensif in Slovenia. L'autorizzazione alla commercializzazione avviene tramite l'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali), che approva il farmaco dopo un'indagine regolatoria.
- **Bentelan**: è un cortisone considerato un classico salvavita. Le sue compresse effervescenti si sciolgono in poca acqua e contengono come principio attivo il *betametasone di sodio fosfato*. Poiché gli antinfiammatori steroidei sono poco solubili in acqua, viene aggiunto un sale fosfato per migliorarne la solubilità. Tra gli eccipienti, troviamo il sodio citrato e il sodio bicarbonato, il povidone utilizzato come aggregante e il sodio benzoato, che in questo caso non svolge una funzione antimicrobica, ma può essere presente come diluente in piccole quantità.
- **Borocillina**: è un disinfettante per la gola, disponibile sotto forma di pasticche senza zucchero. I principi attivi sono il *dicloro benzilato* e il *sodio benzoato*. Tra gli eccipienti, il magnesio stearato è usato come lubrificante, mentre la silice funge da diluente. Per rendere il gusto più gradevole, vengono aggiunti mentolo, menta ed eucaliptolo, che aiutano anche a dare una sensazione di sollievo. Infine, il mannitolo e l'aspartame sostituiscono il saccarosio, coprendo il sapore sgradevole del principio attivo.