

PRODUZIONE DI COMPRESSE EFFERVESCENTI

**CORSO DI IMPIANTI
DELL'INDUSTRIA
FARMACEUTICA**

ANNO ACCADEMICO 2005-2006

COMPRESSE EFFERVESCENTI

LE COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO COMPRESSE, SOLITAMENTE DESTINATE ALLA VIA ORALE, CHE SI SCIOLGONO IN ACQUA PRIMA DELL'ASSUNZIONE, SVILUPPANDO BOLLE DI GAS (SOLITAMENTE ANIDRIDE CARBONICA) COME RISULTATO DI UNA REAZIONE CHIMICA.

SONO ANCHE PRODOTTE POLVERI EFFERVESCENTI E GRANULATI EFFERVESCENTI.

COMPRESSE EFFERVESCENTI: VANTAGGI

LE COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO UNA INTERESSANTE FORMA FARMACEUTICA CHE PRESENTANO NOTEVOLI VANTAGGI RISPETTO ALLE NORMALI COMPRESSE:

- SONO SCIOLTE IN ACQUA PRIMA DELL'USO E QUINDI IL PRINCIPIO ATTIVO E' SOMMINISTRATO COME SOLUZIONE, MA RIMANE ALLO STATO SECCO FINO AL MOMENTO DELL'USO**
- LA DISSOLUZIONE O DISPERSIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO E' RAPIDA A CAUSA DELLA TURBOLENZA CHE SI SVILUPPA**
- IL SAPORE PUO' ESSERE NOTEVOLMENTE MIGLIORATO**
- LA SOMMINISTRAZIONE E' MENO IRRITANTE PER LO STOMACO**

COMPRESSE EFFERVESCENTI: SVANTAGGI

**LE COMPRESSE EFFERVESCENTI PRESENTANO,
D'ALTRA PARTE, ALCUNI SVANTAGGI:**

- ✚ PER LA LORO COMPOSIZIONE, RISULTANO
SENSIBILMENTE PIU' GRANDI DELLE COMPRESSE
NORMALI**
- ✚ IL PROCESSO DI PRODUZIONE E' NOTEVOLMENTE
PIU' COMPLESSO RISPETTO ALLE COMUNI
COMPRESSE**
- ✚ NON SI POSSONO USARE I CLASSICI LUBRIFICANTI**
- ✚ RICHIEDONO MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO
PARTICOLARI**

COMPOSIZIONE DELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI

LE COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO CARATTERIZZATE
DALLO SVILUPPO DI CO₂ QUANDO VENGONO A CONTATTO CON
ACQUA.

LA PRODUZIONE DI ANIDRIDE CARBONICA DERIVA DALLA
REAZIONE DI UN ACIDO ORGANICO SOLUBILE CON UNA BASE.

ACIDI ORGANICI

CITRICO

MALICO

TARTARICO

ADIPICO

FUMARICO

BASI

SODIO BICARBONATO

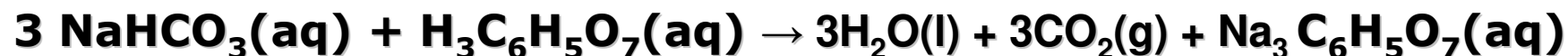
SODIO CARBONATO

POTASSIO CARBONATO

POTASSIO
BICARBONATO

BASI CHIMICHE DELL'EFFERVESCENZA

**LA REAZIONE DEL SODIO BICARBONATO CON L'ACIDO CITRICO
E' LA SEGUENTE:**



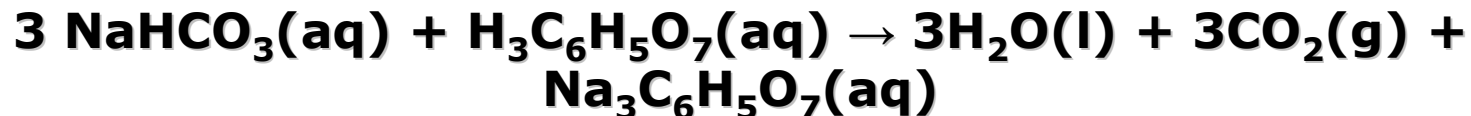
**I RAPPORTI PONDERALI SARANNO 252 g (3 MOLI) DI NaHCO₃,
192 g DI H₃C₆H₅O₇ (1 MOLE), 54 g (1 MOLE) DI H₂O, 132 g (3
MOLI) DI CO₂ E 258 g (1 MOLE) DI Na₃C₆H₅O₇.**

**LA PRIMA COSA CHE SI OSSERVA DALLA REAZIONE E' CHE IN
ESSA VIENE PRODOTTA ACQUA; PERCIO' LA REAZIONE INIZIERA'
ANCHE CON UNA PICCOLISSIMA QUANTITA' DI ACQUA, DATO
CHE ALTRA SE NE FORMA COME RISULTATO DELLA
NEUTRALIZZAZIONE ACIDO BASE. QUESTO VUOL DIRE CHE
DURANTE LA PRODUZIONE E LO STOCCAGGIO IL CONTATTO CON
ACQUA E UMIDITA' DEVE ESSERE RIDOTTO AL MINIMO.**

BASI CHIMICHE DELL'EFFERVESCENZA

**CONSIDERIAMO UNA COMPRESSA EFFERVESCENTE
FORMATA SOLO DA ECCIPIENTI, CIOE' SODIO
BICARBONATO ED ACIDO CITRICO.**

**SE ESSA CONTIENE 252 mg DI SODIO BICARBONATO E 192
mg DI ACIDO CITRICO E VIENE MESSA A CONTATTO CON
100 mL DI ACQUA, DALLA REAZIONE VISTA PRIMA:**



**SI PUO' RICAIVARE FACILMENTE CHE LA QUANTITA' DI
ANIDRIDE CARBONICA SVILUPPATA SARA' DI 132 mg,
CIOE' 67.2 mL IN CONDIZIONI NORMALI. DATO CHE LA
SOLUBILITA' DELLA CO₂ IN ACQUA A 20°C E PRESSIONE
ATMOSFERICA E' CIRCA 90 mg PER 100 mL DI ACQUA, NE
CONSEGUE CHE SOLO UNA PARTE DEL GAS SI SVILUPPA
SOTTO FORMA DI BOLLE, MENTRE IL RESTO RIMANE IN
SOLUZIONE.**

SCELTA DEGLI ECCIPIENTI

PER QUANTO RIGUARDA GLI ACIDI, QUELLO CHE VIENE SCELTO PIU' COMUNEMENTE E' L'ACIDO CITRICO, CHE IMPARTISCE UN SAPORE GRADEVOLE ALLA PREPARAZIONE. L'ACIDO MALICO IMPARTISCE UN SAPORE ANCORA PIU' GRADEVOLE MA IL SUO COSTO E' MAGGIORE DI QUELLO DELL'ACIDO CITRICO. GLI ACIDI TARTARICO, ADIPICO E FUMARICO SONO USATI PIU' RARAMENTE A CAUSA DELLA LORO MINORE SOLUBILITA' IN ACQUA.

LE BASI TIPICAMENTE UTILIZZATE SONO I CARBONATI, I BICARBONATI DI SODIO E POTASSIO E IL CARBONATO DI SODIO E GLICINA. IL SODIO BICARBONATO E' QUELLA USATA PIU' DI FREQUENTE E PRODUCE SOLUZIONI LIMPIDE DOPO L'EFFERVESCENZA. SE L'ASSUNZIONE DI SODIO E' UN PROBLEMA PER IL PAZIENTE, SI UTILIZZANO I CORRISPONDENTI SALI DI POTASSIO.

SCELTA DEGLI ECCIPIENTI

I LEGANTI SONO GENERALMENTE NECESSARI NELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI; DEVONO ESSERE IDROSOLUBILI, ED INCLUDONO DESTROSI, SORBITOLO, XILITOLO E LATTOSIO.

I TRADIZIONALI LUBRIFICANTI USATI NELLA PRODUZIONE DELLE COMPRESSE, COME LO STEARATO DI MAGNESIO, NON SI POSSONO INTRODURRE NELLA FORMULAZIONE DELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI A CAUSA DELLA LORO INSOLUBILITA' IN ACQUA. TRA I LUBRIFICANTI IDROSOLUBILI DISPONIBILI SI RICORDANO L'ACIDO BENZOICO, FUMARICO ED ADIPICO, I PEG CON P.M. OLTRE 4000, L'ALANINA E LA GLICINA.

ALTRI ECCIPIENTI PRESENTI NELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO COLORANTI, DOLCIFICANTI ED AROMI.

SCELTA DEGLI ECCIPIENTI

ALCUNI ECCIPIENTI RECENTEMENTE PROPOSTI NELLA PRODUZIONE DI COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO AMINOACIDI EFFERVESCENTI (ES., GLI EFFERVES[®] DELLA WENDA), COME IL SODIO GLICINA CARBONATO (SGC).

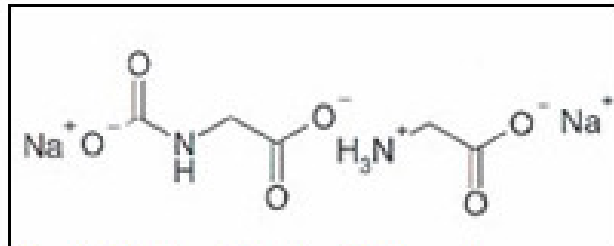


Fig. 1: Sodium Glycine Carbonate

MENTRE 1 GRAMMO DI SODIO BICARBONATO SVILUPPA 270 mL DI ANIDRIDE CARBONICA, 1 GRAMMO DI QUESTA SOSTANZA NE SVILUPPA CIRCA 95. INOLTRE IL SGC E' MOLTO PIU' COSTOSO DEL BICARBONATO DI SODIO, IL CHE SPIEGA PERCHE' IL SUO USO INDUSTRIALE SIA ANCORA MOLTO RIDOTTO.

SCELTA DEGLI ECCIPIENTI

TUTTAVIA, IL SGC HA MOLTI VANTAGGI RISPETTO AL BICARBONATO: IL PRIMO E PIU' IMPORTANTE E' CHE ESSO NON PRODUCE ACQUA QUANDO REAGISCE CON UN ACIDO:

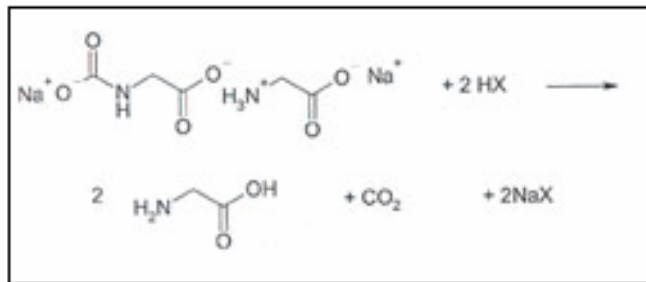


Fig. 2: Sodium Glycine Carbonate Does Not Release Water When Reacted with Acid

UN ALTRO VANTAGGIO E' LA SUA MAGGIORE IDROSOLUBILITA' (70 g/100 mL) RISPETTO AL BICARBONATO DI SODIO (10 g/100 mL).

INOLTRE, IL SGC E LA SUA MISCELA CON SODIO BICARBONATO NON SONO IGROSCOPICI; LA GLICINA E' UN BUON LEGANTE; E, INFINE, QUESTO AMINOACIDO HA UN POTERE TAMPONANTE, RENDENDO PIU' STABILI NELLA SOLUZIONE ACQUOSA I FARMACI SENSIBILI AL pH. PER TUTTI QUESTI MOTIVI, SOPRATTUTTO CON PRINCIPI ATTIVI MOLTO SENSIBILI, I FORMULATORI DOVREBBERO CONSIDERARE IL SGC COME ECCIPIENTE EFFERVESCENTE DI PRIMA SCELTA.

PROCESSO DI PRODUZIONE

LA PRODUZIONE DI COMPRESSE EFFERVESCENTI NON E' MOLTO DIVERSA, NELLE LINEE GENERALI, DA QUELLA DELLE COMUNI COMPRESSE, MA RICHIEDE ALCUNI ACCORGIMENTI.

IL PRIMO ACCORGIMENTO E' QUELLO DI TENERE LE MATERIE PRIME, ALCUNE DELLE QUALI IGROSCOPICHE, AL RIPARO DALL'UMIDITA'.

PROCESSO DI PRODUZIONE

IL PASSO SUCCESSIVO E' DI SOLITO TRASFORMARE LE MATERIE PRIME O LE MISCELE CHE NON HANNO BUONA COMPRIMIBILITA' IN GRANULATI. LA GRANULAZIONE PUO' ESSERE FATTA IN GENERALE A SECCO O A UMIDO; NEL CASO DELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI SI PUO' RICORRERE AD UNO DEI SEGUENTI APPROCCI:

- ❖ REALIZZARE UNA GRANULAZIONE A SECCO**
- ❖ REALIZZARE SEPARATAMENTE LA GRANULAZIONE AD UMIDO DELL'ECCIPIENTE ACIDO E DI QUELLO BASICO, E SUCCESSIVAMENTE MISCELARE E COMPRIMERE I DUE GRANULATI**
- ❖ REALIZZARE UNA GRANULAZIONE "AD UMIDO" USANDO SOLVENTI ORGANICI**
- ❖ PRODURRE UN GRANULATO UNICO CON UNA GRANULAZIONE AD UMIDO IN CONDIZIONI CONTROLLATE**
- ❖ REALIZZARE UNA GRANULAZIONE PER FUSIONE**

GRANULAZIONE A SECCO

LA GRANULAZIONE A SECCO E' REALIZZATA CON I METODI CONSUETI: *SLUGGING, ROLLER COMPACTION.*

IL VANTAGGIO FONDAMENTALE DI QUESTE TECNICHE RISIEME NEL FATTO CHE NON C'E' MAI CONTATTO CON ACQUA E CHE IL PROCESSO NON RICHIEDE IL SUCCESSIVO ESSICCAMENTO, COME LA GRANULAZIONE AD UMIDO. UN ALTRO VANTAGGIO E' CHE IL NUMERO DI APPARECCHIATURE RICHIESTE E' RIDOTTO.

GLI SVANTAGGI SONO QUELLI GENERALI GIA' VISTI PER LA GRANULAZIONE A SECCO: ALCUNI ECCIPIENTI SONO MOLTO COSTOSI, IL PROCESSO PRODUCE E DISPERDE POLVERI NELL'AMBIENTE.

DOPPIA GRANULAZIONE AD UMIDO

UN'ALTRA POSSIBILITA' E' QUELLA DI GRANULARE SEPARATAMENTE AD UMIDO LA COMPONENTE ACIDA E QUELLA ALCALINA DELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI, CON UNO DEI SISTEMI CONVENZIONALI, E POI COMPRIMERE LA MISCELA DI GRANULATI.

LO SVANTAGGIO PRINCIPALE E' CHE SI TRATTA DI UN METODO DISPENDIOSO, CHE RICHIEDE DUE LINEE DI GRANULAZIONE PARALLELE, CON I COSTI INIZIALI E DI GESTIONE CHE ESSE COMPORTANO.

UN PASSAGGIO CRITICO DI QUESTO PROCESSO E' LA FASE DI MISCELAZIONE: I COMPONENTI DELLE COMPRESSE SONO CONTENUTI NON IN UN SOLO TIPO DI GRANULI, COME NELLA GRANULAZIONE AD UMIDO CONVENZIONALE, MA IN DUE TIPI, DIVERSI PER DENSITA', E CIO' SI RIFLETTE SULLA OMOGENEITA' DELLA MISCELA E DELLE COMPRESSE FINITE.

GRANULAZIONE CON SOLVENTI ORGANICI

UN'ALTRA POSSIBILITA' E' REALIZZARE LA GRANULAZIONE IN UN LIQUIDO DIVERSO DALL'ACQUA, AD ESEMPIO UN SOLVENTE ORGANICO, CHE NON INNESCA LA REAZIONE DI LIBERAZIONE DI ANIDRIDE CARBONICA. I GRANULI VENGONO POI ESSICCATI.

IL MAGGIORE SVANTAGGIO DI QUESTO APPROCCIO E' CHE ESSO RICHIEDE UN EQUIPAGGIAMENTO PARTICOLARE, A CAUSA DEI VAPORI ORGANICI TOSSICI O INFIAMMABILI, CHE SI LIBERANO NELLE VARIE FASI.

QUESTO PARTICOLARE TIPO DI GRANULAZIONE SI PUO' EFFETTUARE IN UN SISTEMA "SINGLE POT".

SISTEMI “*SINGLE-POT*”

**I SISTEMI *SINGLE-POT* SONO
ESSENZIALMENTE DEI MISCELATORI-
GRANULATORI CON UN SISTEMA DI
ESSICCAMENTO, IL TUTTO INCORPORATO
IN UN UNICO APPARECCHIO.**



**SISTEMA *SINGLE-POT*
COLLETTE ULTIMA-PRO®**

**I SISTEMI DI
ESSICCAMENTO
POSSONO
UTILIZZARE IL
VUOTO, GAS,
MICROONDE,
RAGGI
INFRAROSSI.**



SISTEMI “*SINGLE-POT*”



QUESTO SISTEMI OFFRONO DIVERSI VANTAGGI, TRA CUI LA POSSIBILITA' DI EFFETTUARE LAVORAZIONI IN ASEPSI, LA PROTEZIONE DI MATERIALI SENSIBILI DA LUCE ED UMIDITA', IL RECUPERO DI EVENTUALI SOLVENTI ORGANICI UTILIZZATI, LA PROTEZIONE DELL'AMBIENTE E DEGLI OPERATORI DALLA DISPERSIONE DI MATERIALI.

I SISTEMI *SINGLE-POT* SONO DISPONIBILI IN UNA GRANDE VARIETA' DI MISURE (CAPACITA' DA 10 A 800 E PIU' LITRI)



GRANULAZIONE AD UMIDO IN CONDIZIONI CONTROLLATE

LA TRADIZIONALE GRANULAZIONE AD UMIDO PUO' ESSERE REALIZZATA USANDO ACQUA COME LIQUIDO DI GRANULAZIONE. LA QUANTITA' DI ACQUA AGGIUNTA DEVE ESSERE MOLTO PICCOLA: ESSA INNESCA LA REAZIONE ACIDO-BASE CHE POI SI AUTOALIMENTA CON L'ACQUA PRODOTTA NELLA NEUTRALIZZAZIONE.

LA REAZIONE VA BLOCCATA SUBITO GRANULANDO ED ESSICCANDO I GRANULI IN MODO VELOCE. ANCHE IN QUESTO CASO CI SI PUO' AVVALERE DI UN SISTEMA "SINGLE-POT", OPPURE SI PUO' APPLICARE LA TECNOLOGIA DEL LETTO FLUIDO.

GRANULAZIONE PER FUSIONE

NELLA GRANULAZIONE PER FUSIONE VIENE SFRUTTATA L'ACQUA DI CRISTALLIZZAZIONE PRESENTE, AD ESEMPIO, NELL'ACIDO CITRICO COME AGENTE LEGANTE. L'ACIDO CITRICO VIENE FINEMENTE POLVERIZZATO E MESCOLATO CON LE ALTRE SOSTANZE, QUINDI LA MISCELA DI POLVERI VIENE VELOCEMENTE TRASPORTATA IN UNA STUFA REGOLATA A 93-104°C, E MESCOLATA DURANTE IL RISCALDAMENTO.

IL CALORE PROVOCA LA LIBERAZIONE DELL'ACQUA DI CRISTALLIZZAZIONE DALL'ACIDO CITRICO; LA REAZIONE ACIDO-BASE INIZIA CON LA LIBERAZIONE DI UNA CERTA QUANTITA' DI CO₂, CHE RENDE GONFIA E SPUGNOSA LA MASSA. QUESTA VIENE IMMEDIATAMENTE GRANULATA ATTRAVERSO UN SETACCIO DI METALLO RESISTENTE AGLI ACIDI ED I GRANULI ESSICCATI A NON OLTRE 54°C.

COMPRESSIONE



LA COMPRESSIONE PER LA PRODUZIONE DELLE COMPRESSE EFFERVESCENTI PRESENTA ALCUNE PARTICOLARITA' RISPETTO A QUELLA DELLE COMPRESSE NORMALI:

❖ DEVE AVVENIRE IN AMBIENTI AD UMIDITA' RELATIVA CONTROLLATA ED ESTREMAMENTE BASSA

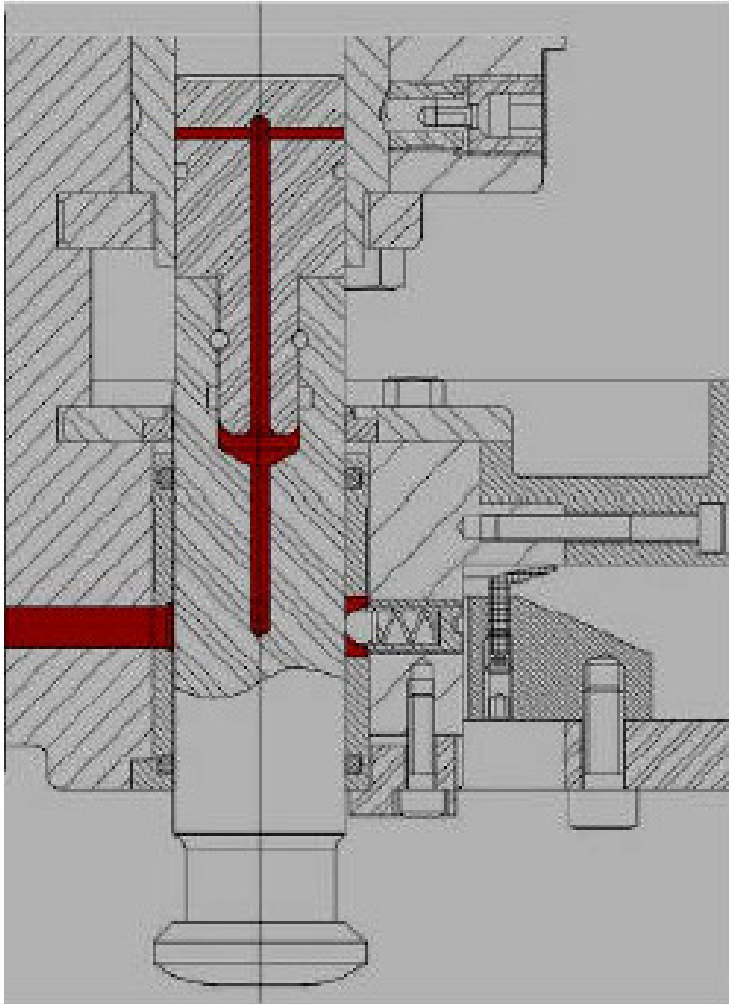
❖ LE COMPRESSE EFFERVESCENTI SONO IN GENERE ABBASTANZA GRANDI, E DOVRANNO AVERE UNA DUREZZA SUFFICIENTE AD IMPEDIRE LA LORO ROTTURA.

COMPRESSIONE

❖ LA COMPRESSIONE PUO' ESSERE EFFETTUATA CON UNA COMPRIMITRICE EQUIPAGGIATA CON UN SISTEMA DETTO "AIR COMPENSATOR" CHE PERMETTE UNA MIGLIORE DEAREAZIONE DELLA POLVERE E L'APPLICAZIONE DI UNA FORZA DI PRE-COMPRESSIONE MINORE PER UN TEMPO PIU' LUNGO.



COMPRESSIONE



❖ **IL PROBLEMA DEI LUBRIFICANTI POCO EFFICACI PUO' ESSERE SUPERATO NON UTILIZZANDO LUBRIFICANTI NELLA MISCELA ED UTILIZZANDO UNA COMPRIMITRICE CON UN SISTEMA DI LUBRIFICAZIONE DI PUNZONI E MATRICE.**

CONFEZIONAMENTO



IL CONFEZIONAMENTO DI PRODOTTI EFFERVESCENTI UTILIZZA GENERALMENTE FOGLI DI ALLUMINIO O TUBI DI ALLUMINIO O PLASTICA. CON I FOGLI DI ALLUMINIO, SE SONO TROPPO SOTTILI, IL PROBLEMA PUO' ESSERE RAPPRESENTATO DALLA PRESENZA DI MICROFORI.

I TUBI SONO FORNITI DI UN TAPPO CHE GENERALMENTE CONTIENE UN ESSICCANTE.

ANCHE L'ATMOSFERA DELL'AREA DI CONFEZIONAMENTO DEVE AVERE UNA BASSA UMIDITA' RELATIVA