Universita' degli Studi di Milano

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

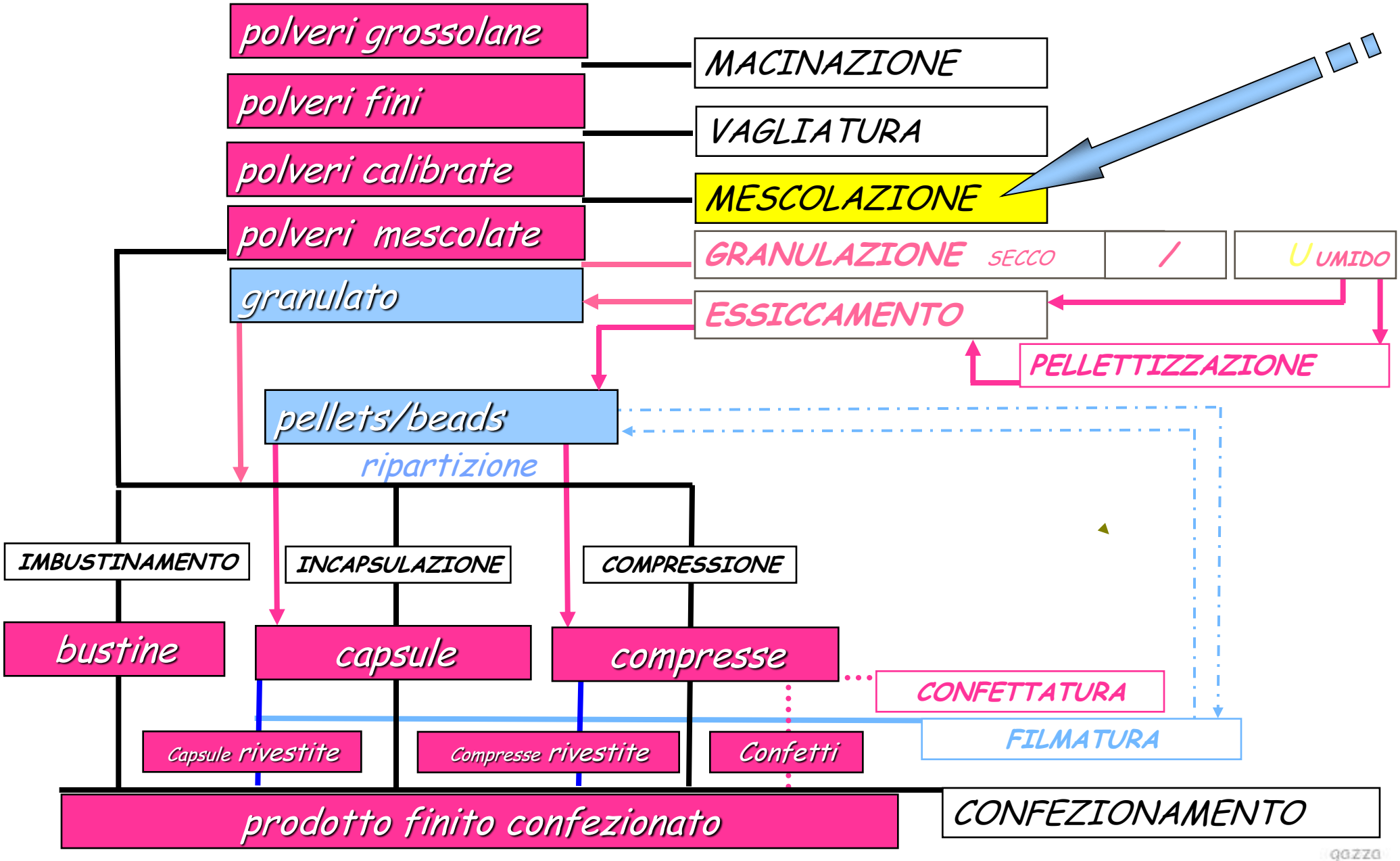
Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche II - 9 CFU

Prof. Andrea Gazzaniga

FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - MISCELAZIONE

gazza

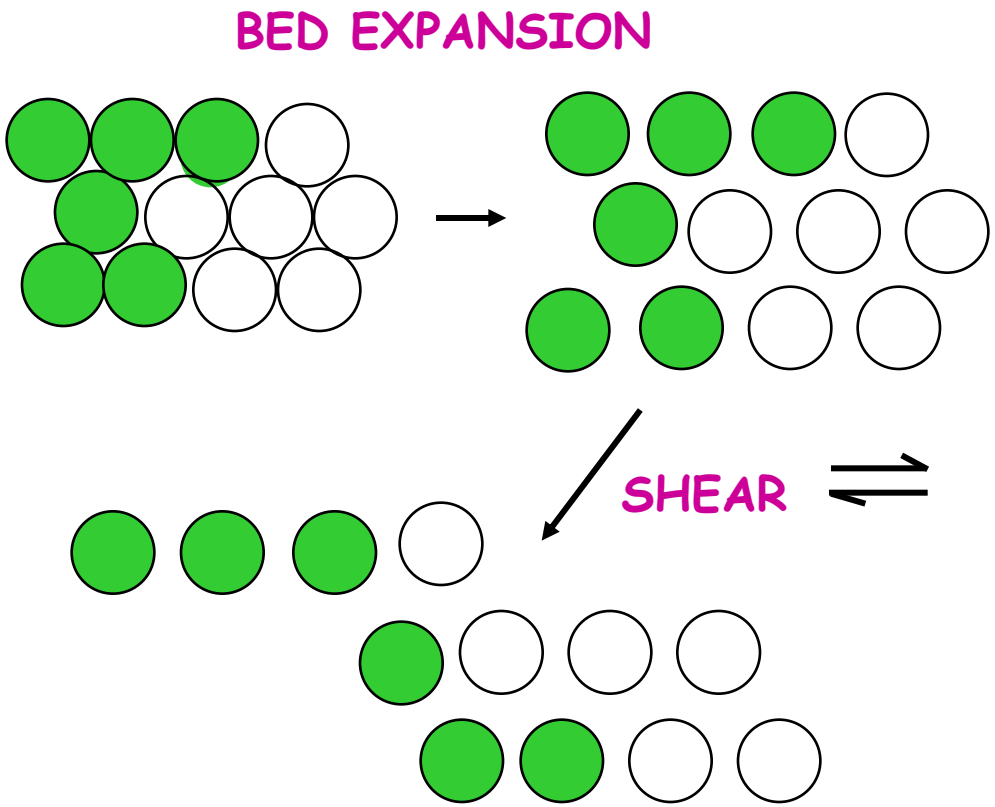
FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



MISCELAZIONE DI SOLIDI

uniformità di contenuto delle forme di dosaggio intimamente correlata alla mescolazione

Per mescolare due polveri bisogna rendere possibile il movimento delle particelle una rispetto all'altra



espansione del letto di polvere e taglio

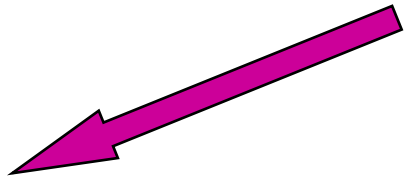
gazza

competizione fra diversi tipi di forza:

a) forze che tendono a separare (far muovere) due particelle o due gruppi di particelle adiacenti:

FORZE DI ACCELERAZIONE
(prodotte dai movimenti di traslazione o rotazionali)

l'interscambio fra movimento rotazionale e traslazionale é funzione di:



- ***elasticità*** del materiale *(piu' rapido al diminuire dell'elasticità)*

- ***forze gravitazionali e forze centrifughe*** *(tendono a suddividere aggregati di particelle in aggregati più piccoli e quindi a favorire il processo di mixing - diversa densità dei componenti)*

gazza

competizione fra diversi tipi di forza:

b) forze che tendono a mantenere particelle adiacenti nella loro posizione fissa relativa

INTERAZIONI INTERPARTICELLARI

associate a:

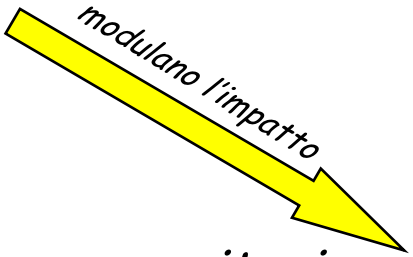
dimensioni, forma, caratteristiche di superficie

influenzate da:

- ***polarità della superficie***
- ***cariche di superficie***
- ***sostanze adsorbite in superficie (umidità)***
- ***fenomeni di elettrizzazione***

gazza

- *Distribuzione granulometrica*
- *Densità*
- *Dimensione*
- *Forma*



- *forze gravitazionali (causano movimento interparticellare)*
- *forze inerziali e forze coesive (tendono a frenare questo movimento (FRIZIONE).*

raramente polveri con dimensione <100 μm presentano buone proprietà di flusso (FREE FLOWING) → le forze coesive superano le forze gravitazionali ed inerziali.

Più basse sono queste interazioni (coesione, frizione) più facile é mescolare, ma anche più facilmente può avvenire la segregazione.

gazza

mixing → processo dinamico che chiama in gioco diversi tipi di FORZE:

1) **Compression force**

tende ad avvicinare le particelle l'una all'altra

2) **Tensile force**

tende ad allontanare le particelle l'una all'altra

3) **Shear force**

tende ad inserire le particelle le une fra le altre

... qualunque sia il metodo usato, bisogna instaurare una azione convettiva tale da OBBLIGARE tutta la massa a passare attraverso la zona di taglio ad intervalli regolari e frequenti

gazza

Meccanismi di mixing di solidi

Il mixing procede per combinazione di uno o più meccanismi:

convective mixing

movimento di piccole masse di polvere (ottenibile per inversione del letto di polvere per mezzo di lame, pale, viti senza fine)

shear mixing

movimento di interi piani (*layers*)

diffusive mixing

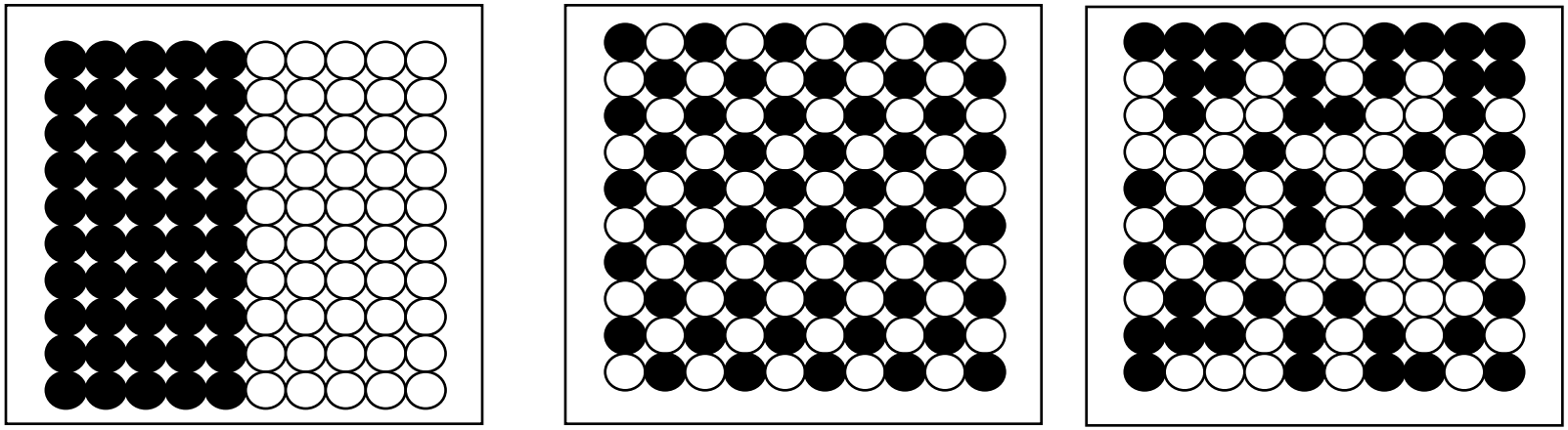
movimento individuale delle particelle (scambio di posizione di una singola particella. Elimina le differenze di concentrazione all'interfaccia fra i vari "pacchetti" di polvere che vengono a contatto, molto dissimili fra loro)

… PER I SOLIDI IL MIXING E' UN FENOMENO NEUTRO…
…SE VIENE FERMATO LA MISCELA CONSERVA LO STATO DI MESCOLAZIONE RAGGIUNTO … DA NON CONFONDERE CON MANCATA SEGREGAZIONE)

gazza

MESCOLAZIONE: **operazione tesa a far sì che ogni particella di ciascun componente si trovi il più vicino possibile ad una particella degli altri componenti.**

CASO IDEALE: 2 componenti di = forma e dimensione



A **B** **C**

100 particelle bianche e 100 nere

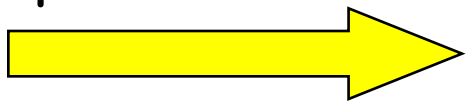
A prima della miscelazione

B distribuzione teorica IDEALE

C distribuzione CASUALE (RANDOM) posizione stabilita sulla base della tavola dei numeri random (non é possibile sulla base del colore di ogni pallina dire quale sarà il colore di quella successiva).

gazza

La distribuzione **C** é la migliore che il processo di miscelazione é in grado di produrre

Se **B** fosse miscelato  analogo di **C**

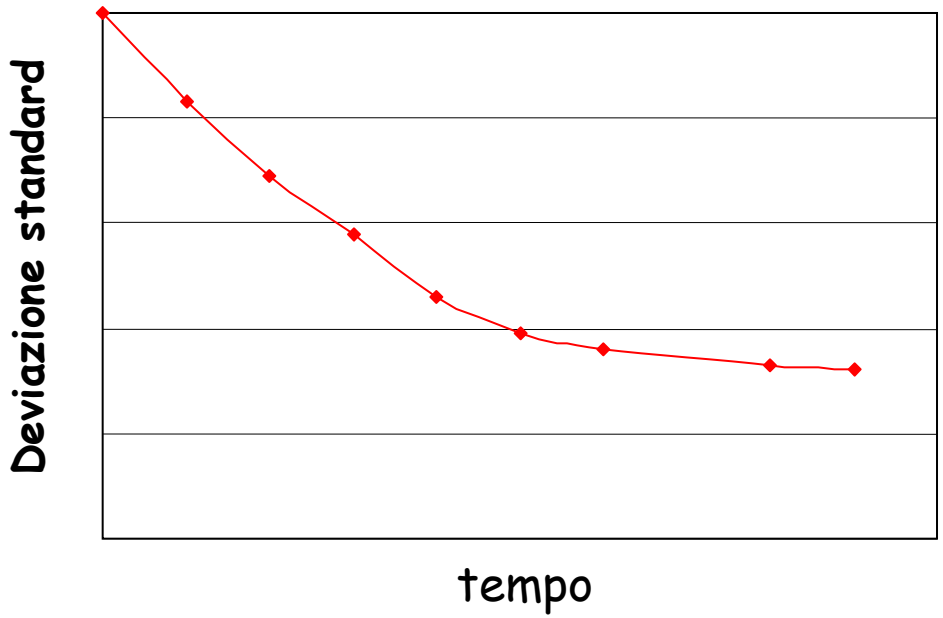
… piccoli campioni di C presenteranno sempre una certa VARIABILITA', ma la media di un grande numero di piccoli campioni o un campione estremamente grande saranno caratterizzati da un valore vicino alla situazione reale [50%]

gazza

GRADO DI MISCELAZIONE

Il grado di mixing é funzione del tempo, duranta del processo

Esiste un grado di **mixing massimo**, che corrisponde alla formazione di una *situazione random, che la miscela reale puo' raggiungere solo asintoticamente*



… per tutti i processi di mescolazione di sistemi solido-solido esiste un "economic time" di mixing

stabilire il tempo di mescolazione diventa di grande importanza.

gazza

Come valutare/calcolare il grado di mixing?

(la mescolazione dovrà essere condotta in modo tale che, alla fine del processo, ogni campione prelevato contenga la corretta quantità di ogni componente entro limiti strettamente specificati)

1) Si stabilisce la quantita' di miscela, peso del campione sul quale condurre l'analisi. (es. per compresse che dovranno pesare 500 mg si preleveranno campioni dello stesso ordine di grandezza).

2) Si stabilisce la frequenza di campionamento (a quali tempi prelevare i campioni di miscela)

3) Si stabilisce, su base sperimentale in funzione della criticita' della miscela, il numero dei campioni da prelevare ad ogni tempo (campionatura →approccio statistico, *varie possibilità, tutte soddisfacenti purché la campionatura sia corretta*)

4) A ogni tempo di campionamento si determina il titolo medio del componente di interesse (principio attivo) sui vari campioni prelevati

5) Si calcolano la media e la deviazione standard [o la deviazione standard % (CV) o altro indice di dispersione dei dati] del titolo

... importante integrare con appunti delle lezioni

gazza

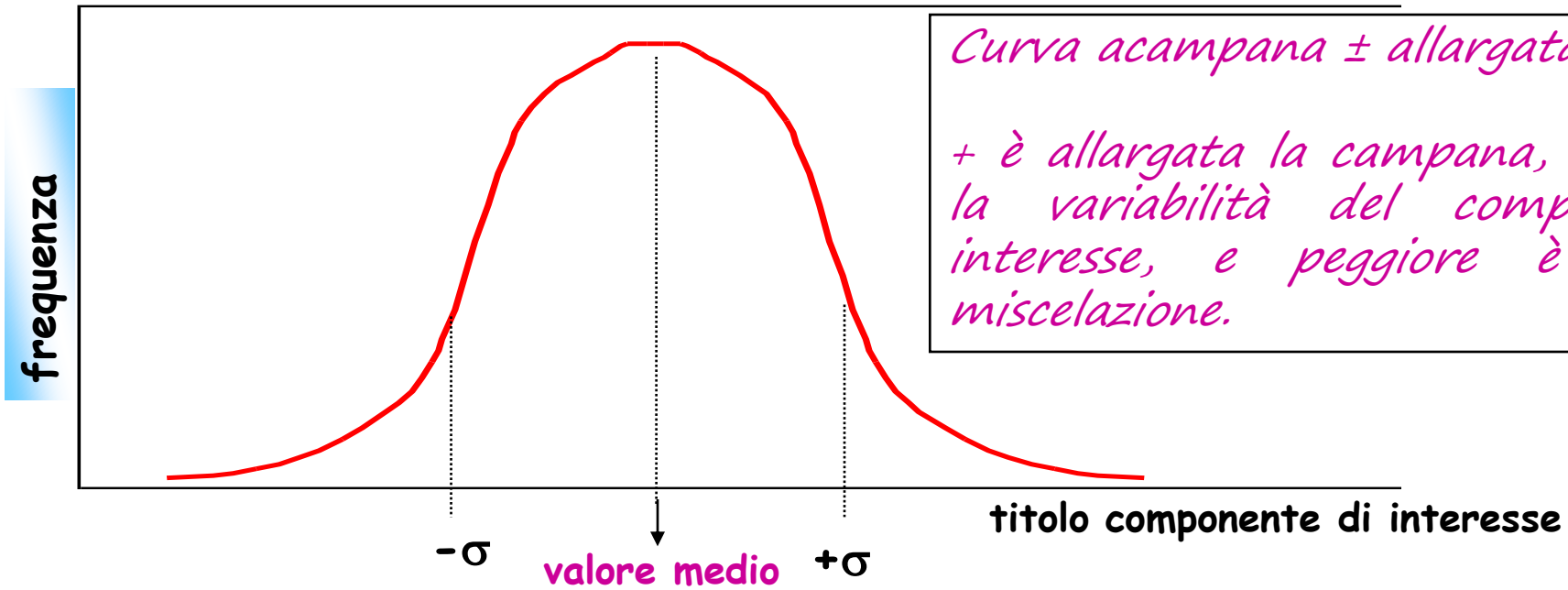
il grado di mescolazione raggiunto dovrà essere tale che ogni campione prelevato contenga la corretta quantità di ogni componente, in altre parole entro i limiti specificati dalla normativa in vigore

si deve fare in modo che il grado di miscelazione si avvicini per quanto possibile al valore teorico

in termini statistici MISCELE "PERFETTE" sono in realtà MISCELE "RANDOM"...

... anche avendo a disposizione una miscela "perfetta", il numero di particelle di un componente nel campione prelevato é determinato dal caso.... campioni diversi di peso uniforme conterranno diverso numero di particelle di quel componente che varierà intorno al valore medio

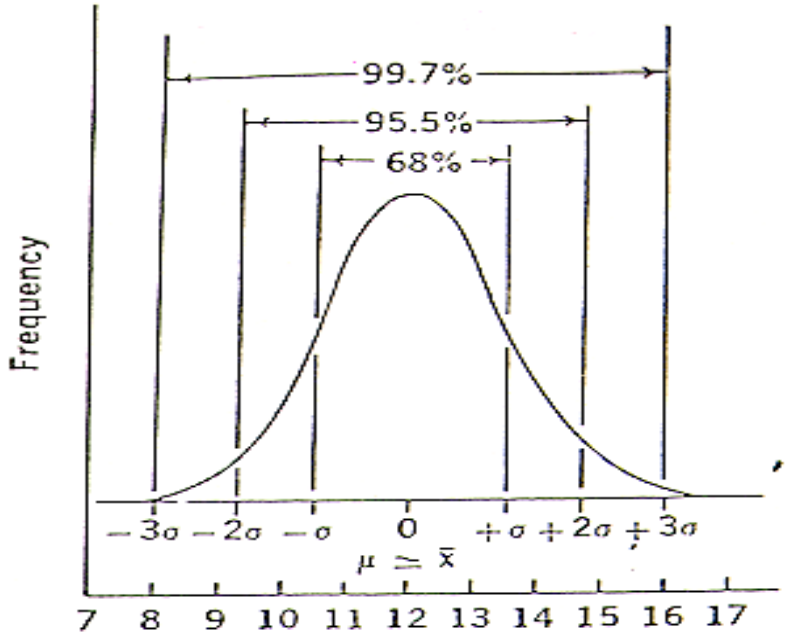
gazza



Curva acampana ± allargata [# s.d.]

+ è allargata la campana, maggiore è la variabilità del componente di interesse, e peggiore è stata la miscelazione.

The normal curve for the distribution of indeterminate errors



gazza

SEGREGAZIONE

Particelle solide tendono a segregare in virtù delle differenze in dimensioni, densità, forma, ecc.

Il processo di SEGREGAZIONE avviene tanto durante il mixing che dopo completa miscelazione a causa dell' "handling" del prodotto.

+ facile per polveri free-flowing con poche interazioni interparticellari.

Con materiali free-flowing si deve mirare all'utilizzo di componenti il più possibile simili per Size, Shape, Densità.

gazza

Mixing di principi attivi potenti

1. Micronizzazione
2. Diluizioni progressive
3. Eccipienti alveolari
4. Granulazione (soluzione del p.a. come legante)
5. Rivestimento di un materiale (eccipiente) inerte con soluzione di principio attivo
6. Cosoluzione (p.a. ed eccipiente) e successivo essiccamento (spray-dry)

... importante integrare con appunti delle lezioni

gazza

Miscelatori

A MISCELATORI A **CORPO FISSO**

B MISCELATORI A **CORPO ROTANTE**

A **Contenitore fisso di forma variabile e organi ruotanti**

-BUONA MISCELAZIONE
-FACILITA' CARICO e SCARICO DELLE POLVERI
-POSSIBILITA' DI MISCELAMENTO POLVERI UMIDE -PASTE
-FACILITA' DI TERMOREGOLAZIONE

- PULIZIA DIFFICILE
- MAGGIOR CONSUMO DI ENERGIA
- COSTO PIU' ELEVATO DI QUELLA A CORPO ROTANTE

MISCELATORE PLANETARIO, A COCLEA IN CONTROCORRENTE, A NASTRO, A QUATTROVIE, A COLTELLI ROTANTI, ecc. ecc. …

gazza

Miscelatori

A MISCELATORI A **CORPO FISSO**

B MISCELATORI A **CORPO ROTANTE**

B **Apparecchi che prevedono la rotazione dei contenitori su se stessi**

- PULIZIA EFFICACE E VELOCE
- BASSO CONSUMO ENERGETICO

-TENDENZA A SEGREGARE (DIVERSA DENSITA' DEI PRODOTTI DA MISCELARE)

-PROCESSO LENTO (il numero dei giri non supera i 20/min)
--- > forza centrifuga --- > MATERIALI SULLE PARETI

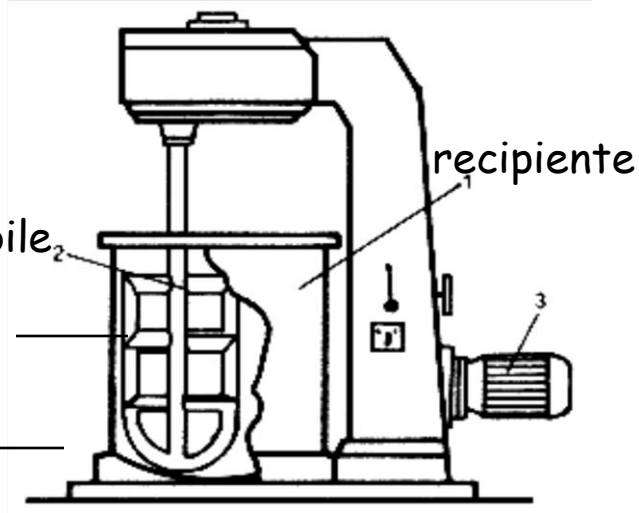
-NO POLVERI UMIDE (TENDENZA A FORMARE GRUMI)

-CAPACITA' UTILE NON SUPERIORE AL 50% DEL VOLUME DELLA GIARA

gazza

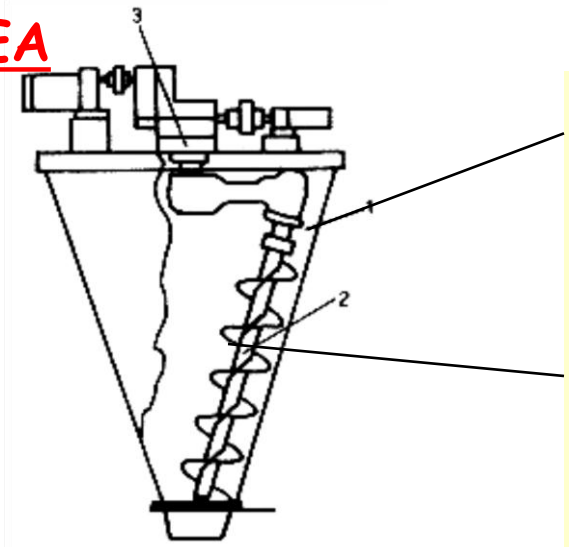
Miscelatori a corpo fisso

MISCELATORE PLANETARIO



- possibilità di avere raschiatori→pareti
- possibilità di trasportare il recipiente
- pala con movimento planetario indipendente
- possibilità di avere 2 bracci mescolanti

MISCELATORE A COCLEA IN CONTROCORRENTE

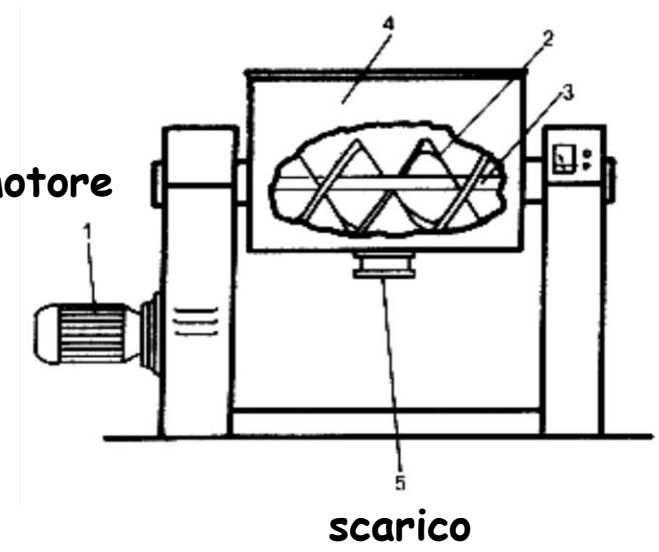


-rotazione intorno al proprio asse e moto circolare lento intorno alle pareti

-doppio movimento della coclea (vite senza fine)
-materiale trasportato dall'alto verso il basso

gazza

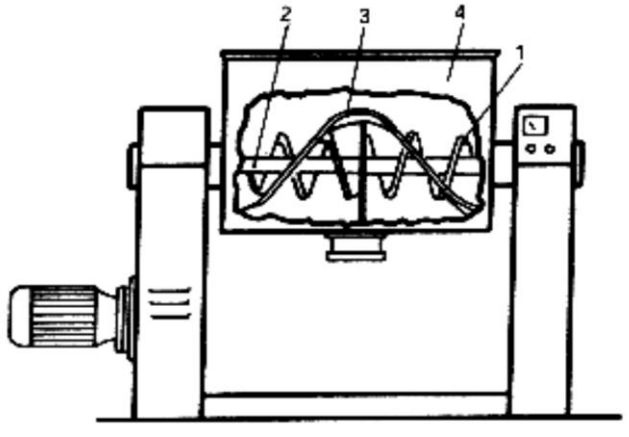
MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE (A NASTRO)



spirali (VITI DI ARCHIMEDE) una sposta il materiale verso dx e l'altra verso sx; una delle due raschia la culla
VERSATILE: piccoli o grandi quantitativi

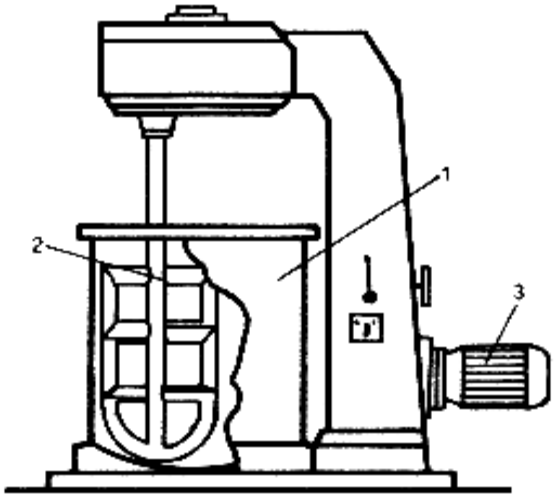
MISCELATORE A QUATTRO VIE

vite di Archimede meta' orientata a dx e meta' a sx

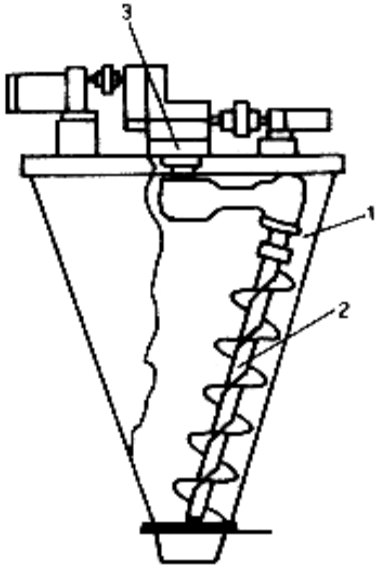


miscela continuamente divisa in 4 parti, da ognuna VIENE PRELEVATO un quantitativo → si miscela → SI RIDIVIDE IN 4, e così via...

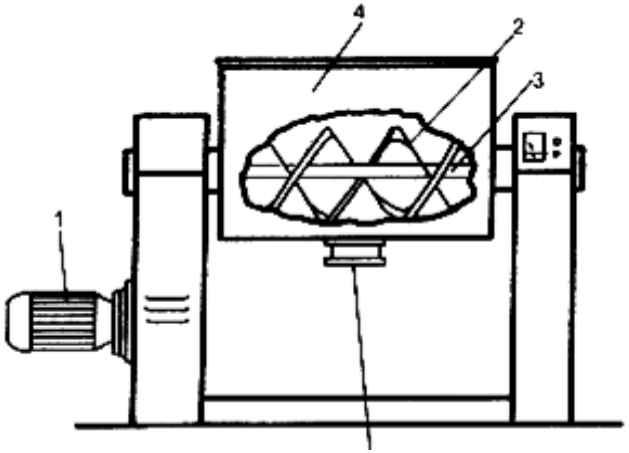
gazza



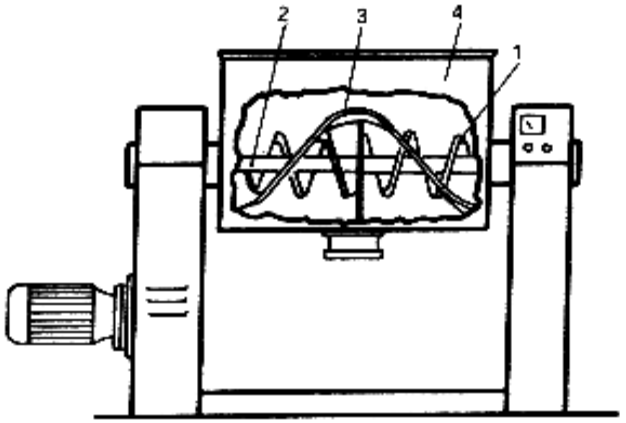
miscelatore planetario



miscelatore a coclea



miscelatore a nastro



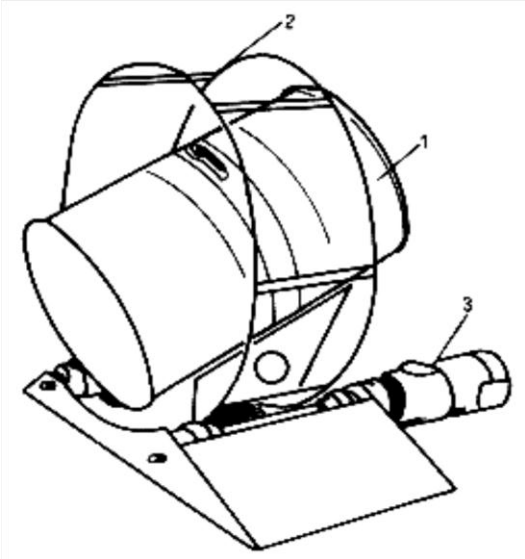
miscelatore a quattro vie

gazza

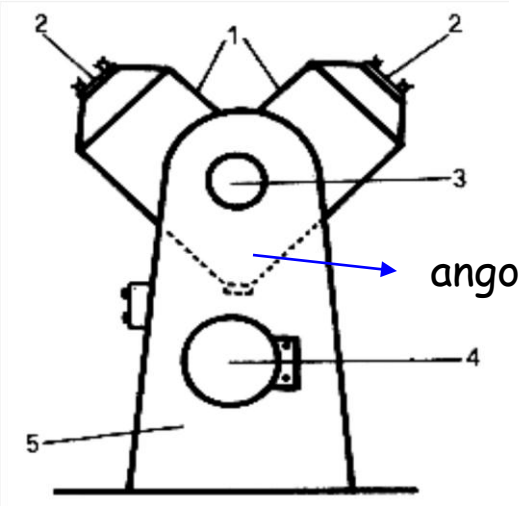
Miscelatori a corpo rotante

MISCELATORE A CILINDRO SU GIRAFUSTI

Moto rotatorio ed eccentrico



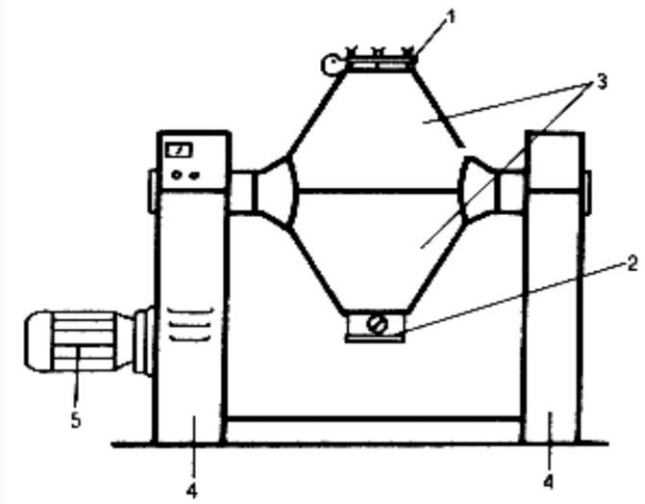
MISCELATORE A V



angolo di 90°

gazza

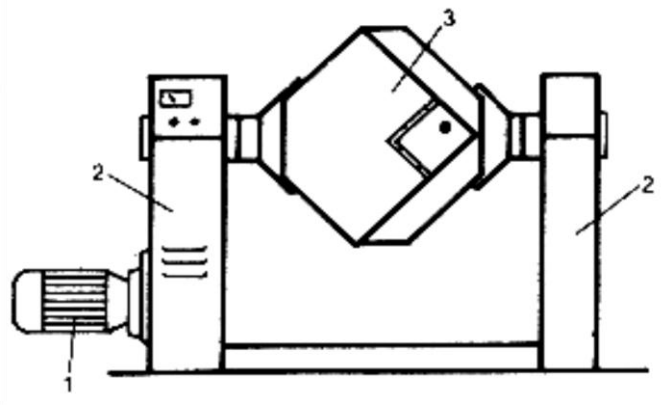
MISCELATORE BICONICO



può essere staccato per essere sterilizzato

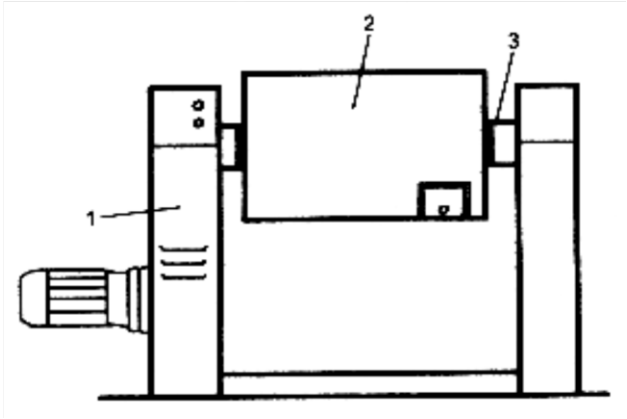
MISCELATORE A CUBO

cubo con angoli smussati disassato

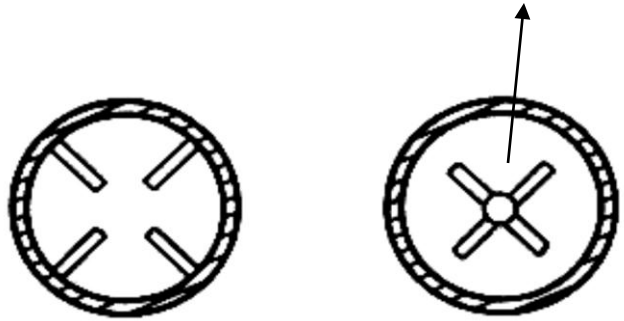


gazza

MISCELATORE CILINDRICO O A TAMBURO

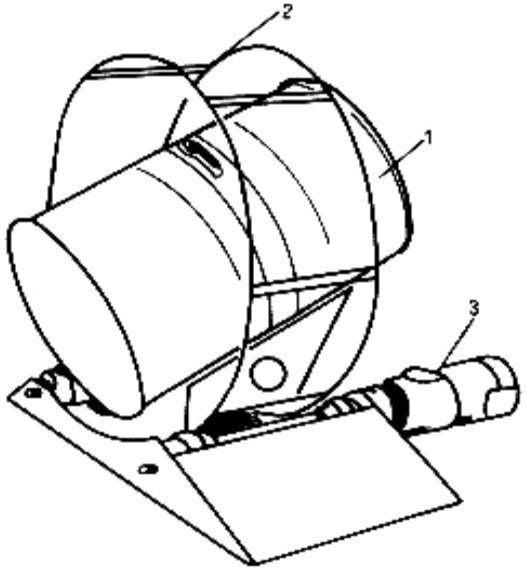


fisso o con movimento opposto a quello del tamburo

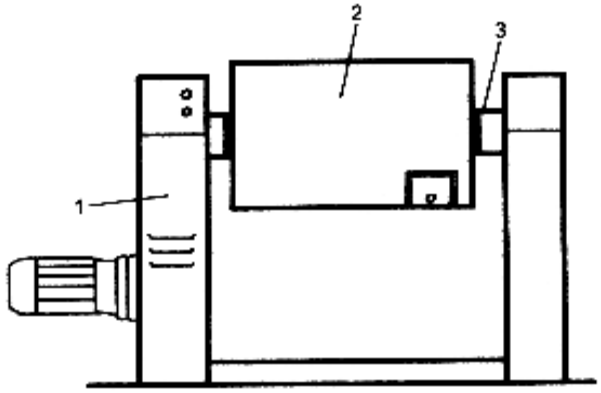


Tipi di deflettori

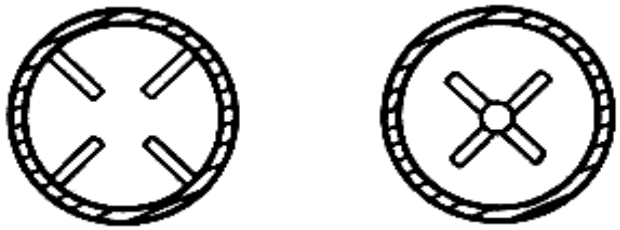
gazza



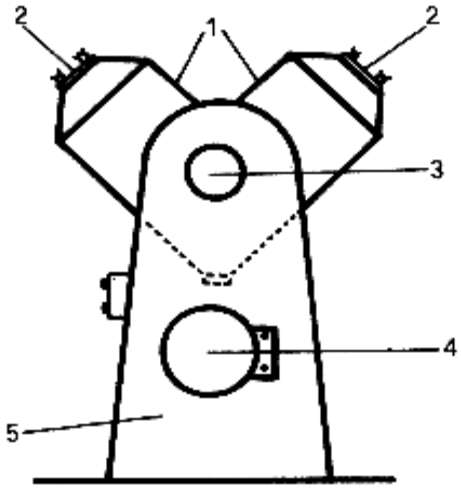
miscelatore a cilindro su girafusti



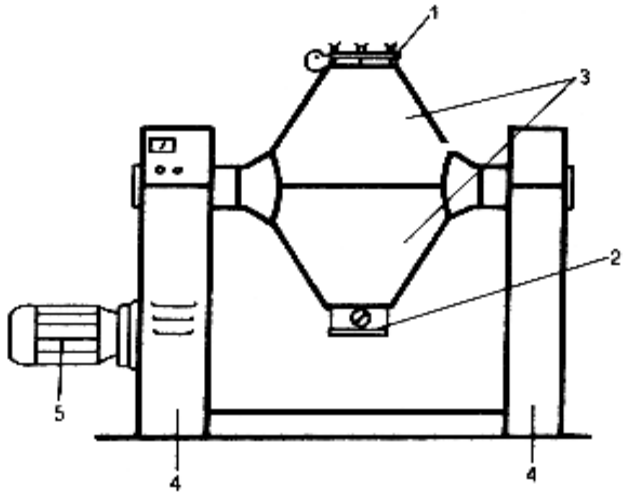
miscelatore cilindrico



deflettori interni per miscelatore cilindrico

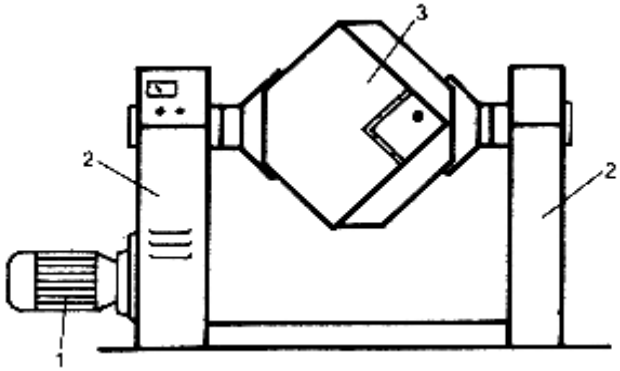


miscelatore a V

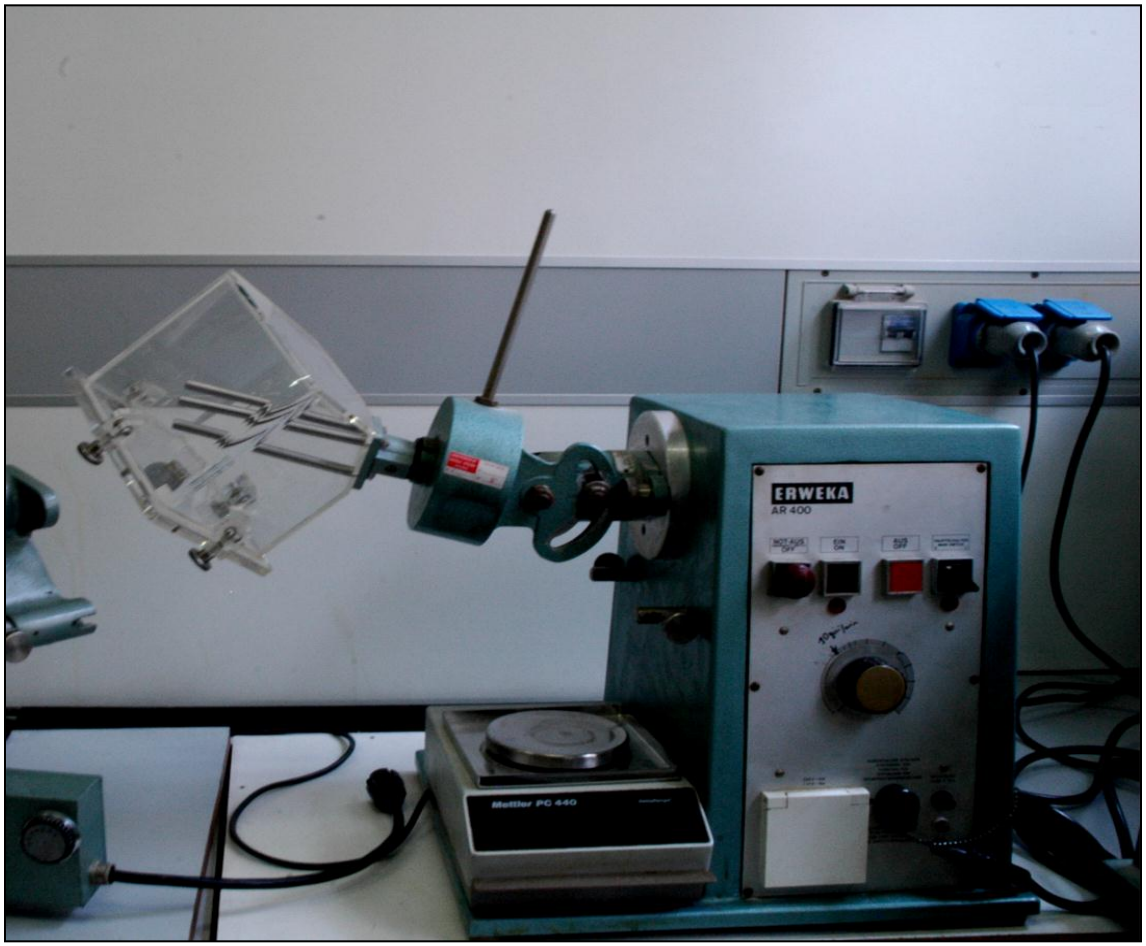


miscelatore biconico

gazza



miscelatore a cubo

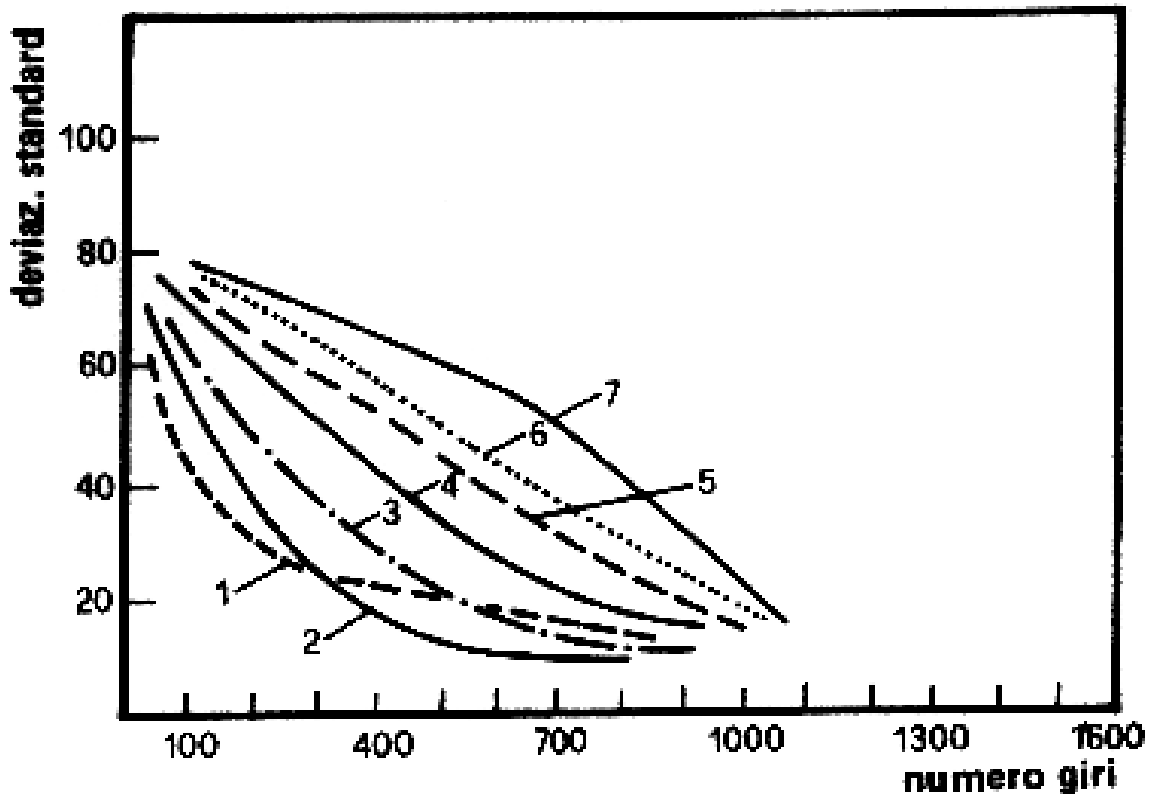


gazza

Tunbler con bin da 50 Litri (pilota)

gazza

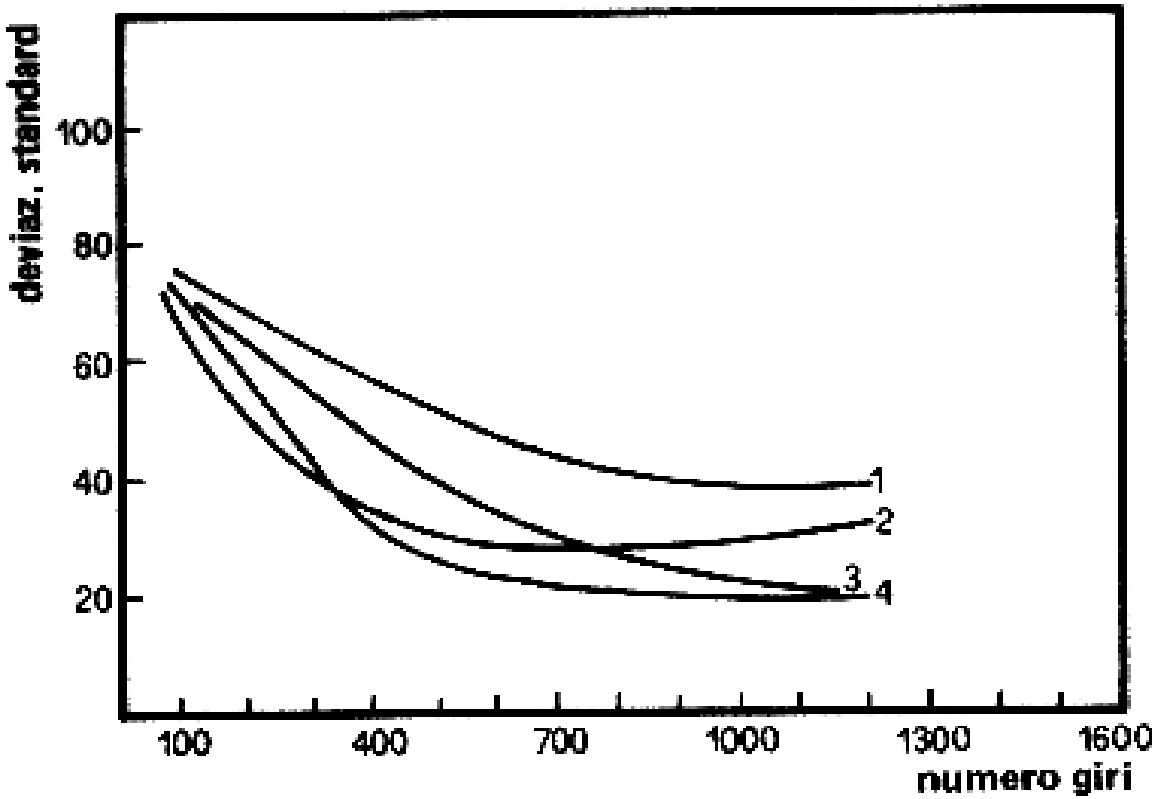
MISCELAZIONE DI POLVERI CON DIFFERENTI TIPI DI MISCELATORI



1 miscelatore a V
2 miscelatore a quattro vie
3 miscelatore a nastro
4 miscelatore a molazza
5 miscelatore biconico
6 miscelatore planetario
7 miscelatore cilindrico

gazza

MISCELAZIONE DI POLVERI DI DIFFERENTE DENSITÀ E GRANULOMETRIA



1 miscelatore a V
2 miscelatore a quattro vie
3 miscelatore a nastro
4 miscelatore a molazza

gazza

Miscela binaria "perfetta" *(random)*

In una miscela binaria random composta da particelle di ugual forma e dimensioni, distinguibili quindi eventualmente solo per il colore, media μ *e deviazione standard* σ*, per campioni contenenti* ***n*** *particelle prelevati da una miscela binaria contenente una frazione* ***p*** *di un componente, sono:*

$$\mu = np$$

$$\sigma = \sqrt{np(1-p)}$$

σ	deviazione standard
n	numero delle particelle contenute nel campione
p	frazione (proporzione) delle particelle del componente di interesse della miscela

gazza

***Esempio**: Formulazione per capsule costituita da pellets identici tranne che per la composizione*

300.000 pellets A + 700.000 pellets B

Il problema é predire la variazione di contenuto delle capsule che contengono 500 pellets

---> campionatura con prelievi da 500 pellets *(simile a forma finita)*

Risoluzione

$$\sigma = \sqrt{500 \times 0.3 \times (1 - 0.3)} = 10.24$$

il 68% dei campioni ha un contenuto in pellets del componente di interesse

A = 150 ± 10.24

e per l'altro tipo di pellets ? ***B = 350 ± ?***

gazza

B = 350 ± ?

$$\sigma = \sqrt{500 \times 0.7 \times (1 - 0.7)} = 10.24$$

il 68% dei campioni ha un contenuto in pellets del componente di interesse B

B = 350 ± 10.24

*In questo caso anche con un perfetto (per definizione) mixing solo il 68% delle capsule potrà contenere approssimativamente un numero di **pellets A** compreso all'incirca fra 140 e 160*

10.24 é il 6.82% di 150 e 2.92% di 350

gazza

se la forma finita contenesse un numero doppio di pellets campioneremmo 1000 pellets

$$\sigma = \sqrt{1000 \times 0.3 \times (1 - 0.3)} = 14.49$$

14.49 è il 4.83% di 300 ed il 2.07% di 700

SITUAZIONE + FAVOREVOLE che si potrebbe analogamente creare dimezzando le dimensioni dei pellets per mantenere costante il dosaggio.

gazza

*Per ottenere direttamente variazioni standard espresse come frazioni di **n** (o moltiplicando x 100 come percentuale ovvero CV) basta dividere a destra per **n***

$$\sigma = \frac{\sqrt{np(1-p)}}{n} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

----> *tutto questo naturalmente applicabile a polveri (sistemi particellari)*

… potrebbe tornare utile per calcolare il numero minimo di particelle per ottenere la σ desiderata in un sistema binario ideale

gazza

Esempio: *miscela FARMACO 10% + ECCIPIENTE 90%*

uniformità di contenuto richiesta σ = 10%

Calcolare n (numero totale di particelle)

p del FARMACO = 0.1

10% di p=0.01=σ

$$\sigma = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

$$0.01 = \sqrt{\frac{0.1\,(1 - 0.1)}{n}} = \sqrt{\frac{0.1 * 0.9}{n}} = \sqrt{\frac{0.09}{n}} = \frac{0.3}{\sqrt{n}}$$

$$\sqrt{n} = \frac{0.3}{0.01} = 30 \qquad n = 900$$

… e se la miscela fosse all'1% … con gli stessi limiti … **n ?**

gazza