



*Universita' degli Studi di Milano*



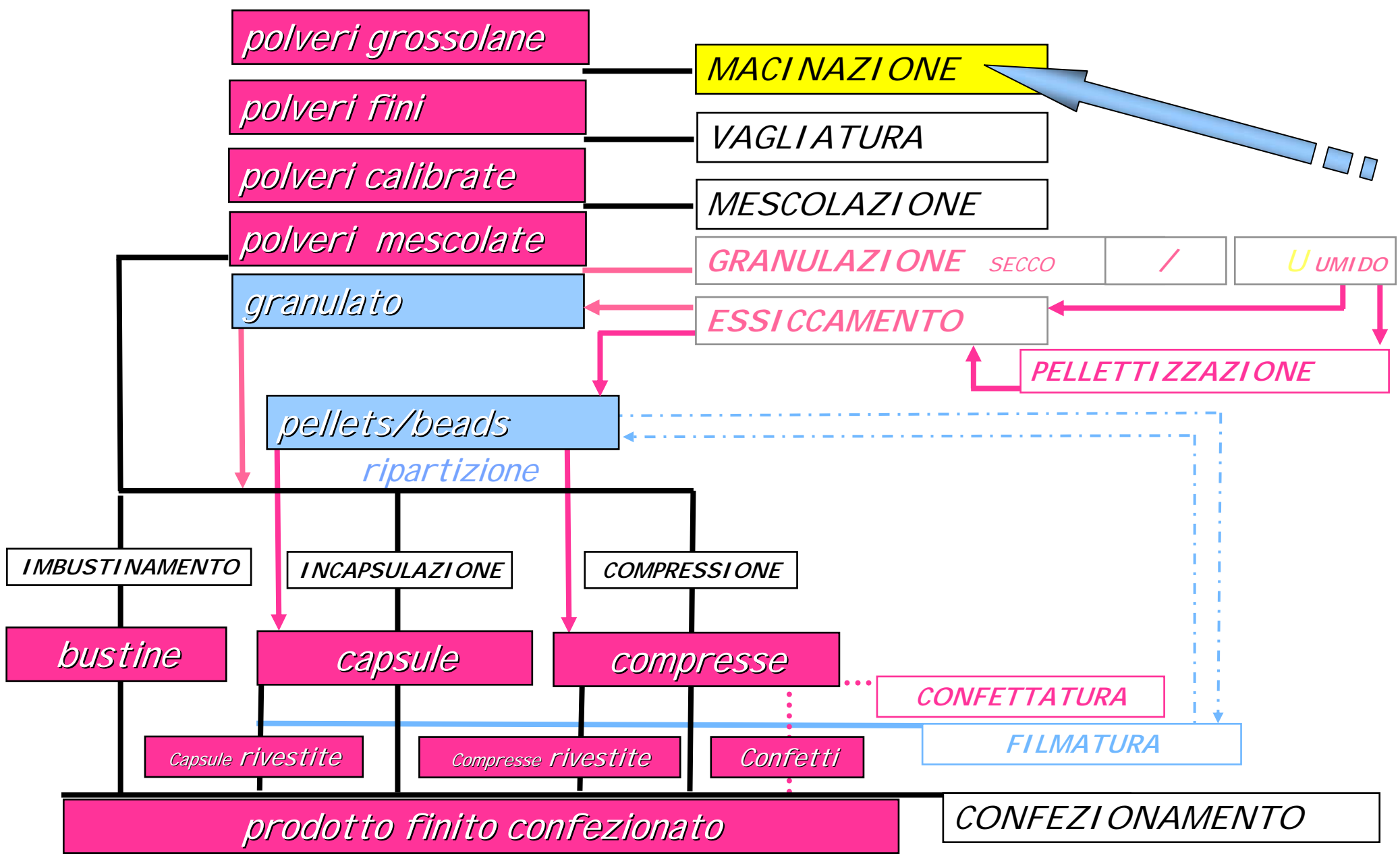
*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

*Fabbricazione Industriale dei Medicinali*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - MACINAZIONE**

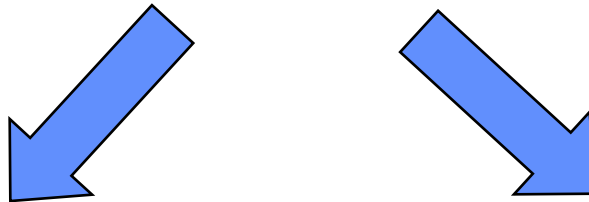
# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



# *MACINAZIONE*

Processo meccanico di riduzione delle dimensioni delle particelle di un solido

*RAZIONALI*

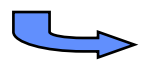


Biofarmaceutico

Tecnologico

## Biofarmaceutico

- maggiore velocità di dissoluzione  
biodisponibilità



efficienza terapeutica

*(somministrazione per via orale di farmaci poco solubili)*

- sospensioni oleose per uso oftalmico

- aerosol *(posizioni e ritenzione delle particelle in determinate posizioni del sistema broncopolmonare)*

## Tecnologico

- mescolazione *(granulometria omogenea)*  
 uniformità di contenuto
- estrazione di p.a. *(anche da organi)*
- stabilità delle sospensioni
- reologia *(siringabilità delle sospensioni iniettabili)*
- scorrevolezza delle polveri *(riempimento capsule, compresse)*
- essiccamento

- **Griseofulvina** (macinazione --- > dimezzamento dose)
- **Penicillina G procaina** (controllo della durata della concentrazione serica efficace)
- **Aspirina** (assorbimento rettale correlato al particle size)

*Oltre ai processi meccanici si può ricorrere anche a processi non meccanici:*

- *precipitazione/cristallizzazione controllata*
- *essiccamento (spray drying)*

*Non esistono processi meccanici efficaci per passare da un prodotto grossolano a una polvere finissima con una sola operazione.*

*Si passa attraverso stadi successivi (macchine diverse):*

- ***FRANTUMAZIONE***
- ***POLVERIZZAZIONE***
- ***MICRONIZZAZIONE***

*Macinazione*

*a secco*

*a umido*

## *Meccanismi di riduzione:*

- *urto*
- *taglio*
- *compressione*
- *sfregamento*

# TEORIA

*La riduzione delle dimensioni delle particelle inizia dalle piccole fratture (Cracks) inizialmente presenti nel materiale.*

*Materiale cristallino*



*Imperfezioni nella struttura*

*Materiale non cristallino*



*Imperfezioni random*



*Molte particelle ricevono un impatto che non é sufficiente a romperle*



*elevata dispersione di energia*

*Meno dell'1% dell'energia utilizzata in apparecchiature per macinazione è utilizzata per la riduzione dimensionale delle particelle.....*

.....il resto é dissipato in:

- deformazione elastiche
- trasporto delle particelle entro la camera del mulino
- attrito e frizione tra particelle
- attrito e frizione fra particelle e pareti dell'apparecchiatura
- calore
- vibrazioni e rumore
- inefficienza trasmissioni e motore

*natura della forza*

*grandezza della forza*



**efficienza del processo**

*La velocità di applicazione della forza può determinare o meno un "time lag" nella risposta.*



*Più grande é la velocità alla quale la forza é applicata, maggiore é la dispersione di energia e maggiore é anche la proporzione di particelle fini ottenute.*

## Equazione generale

Energia richiesta per la riduzione del *particle size* é inversamente proporzionale alla dimensione raggiunta, elevata ad una potenza:

$$\frac{dE}{dD} = \frac{c}{D^n}$$

*dE*      *quantità di energia richiesta per produrre una  
variazione di dimensione dD*

*dD*      *variazione di dimensione*

*C, n*    *costanti*

## Modelli matematici

### *Legge di Kick (1885)*

$$E = c \ln \frac{D_1}{D_2}$$

$D_1/D_2$  rapporto di riduzione

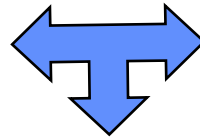
$D_1$  materiale in entrata

$D_2$  materiale in uscita

$c$  costante che include la durezza del materiale

*non viene considerata l'area  
superficiale sviluppata.*

**riduzione dimensioni  
da 1000 a 500  $\mu$**



**riduzione dimensioni  
da 500 a 250  $\mu$**

**stessa energia**

## Modelli matematici

*Legge di Rittinger (1867)*

$$E = K_1 (S_2 - S_1)$$

$S_1, S_2$  aree superficiali specifiche prima e dopo la macinazione

$K_1$  costante che include le relazioni fra diametro ed area

*E é direttamente proporzionale alla differenza delle aree*



*Legge di Rittinger (1867)*

*referendosi al diametro delle particelle.....*

$$E = C \cdot \left( \frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1} \right)$$

$D_1, D_2$  diametri prima e dopo la macinazione

***E é direttamente proporzionale alla differenze di 1/D***

*compromesso fra le due precedenti teorie*

***Legge di Bond (1952)***

$$E \propto \frac{1}{\sqrt{D_2}}$$

E Energia impiegata in kw/h per short ton (907 kg) di materiale macinato

D<sub>2</sub> dimensioni in μ attraverso cui passa l'80% del macinato

**E** é definito come kw/h per ton richiesto per ridurre particelle infinitivamente grandi a particelle di diametro  $D_2$  e quindi risulta  $\alpha$  all'inverso della radice di  $D_2$  perché l'inverso della radice di  $D_1$  é infinitivamente piccolo.

*In realtà:*

$$E \propto \left( \frac{1}{\sqrt{D_2}} - \frac{1}{\sqrt{D_1}} \right)$$

quando il materiale passa da diametro  $D_1$  a  $D_2$   può anche essere scritta come:

$$E = 2c \left( \frac{1}{\sqrt{D_2}} - \frac{1}{\sqrt{D_1}} \right)$$

ritornando all'equazione generale:

$$\frac{dE}{dD} = \frac{c}{D^n}$$

sostituendo e integrando per:

$n = 1$	—————→	<i>Legge di Kick</i>
$n = 2$	—————→	<i>Legge di Rittinger</i>
$n = 1.5$	—————→	<i>Legge di Bond</i>

## *Scelta delle apparecchiature*

### *a) tipo di materiale*

- *durezza*
- *igroscopicità*
- *dimensioni particellari*
- *punto di fusione*
- *termolabilità*
- *infiammabilità*
- *materiali fibrosi*
- *elasticità*

## b) tipo di operazione

- **dimensioni desiderate:**
- pulizia
- sterilità
- versatilità
- capacità
- a secco, a umido
- velocità di alimentazione
- costi
- a batch o in continuo
- spazio occupato

*frantumazione*  
*polverizzazione*  
*micronizzazione*

*50-10 mm*  
*100  $\mu\text{m}$*   
*1  $\mu\text{m}$*

# *Scelta delle apparecchiature*

## c) accessori

- collettore di polveri
- alimentazione meccanica
- controllo temperatura:  
*camicia, N<sub>2</sub> liquido, aria, ghiaccio secco*
- atmosfera inerte: *CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>*

## d) sicurezza

- rischio di esplosione
- irritabilità del materiale
- tossicità del materiale
- caratteristiche costruttive di sicurezza incorporate nell'apparecchiatura

# FRANTUMAZIONE

Riduzione del materiale in frammenti grossolani  
(da blocchi di un 1 m  50 - 10 mm)

*operazione poco utilizzata nell'industria farmaceutica*

 es. frantumazione dopo granulazione a secco (precompressione)

***FRANTUMATORE conico***

***FRANTUMATORE a lame***

***FRANTUMATORE a cilindri***



# POLVERIZZAZIONE

*Riduzione del materiale fino a 100  $\mu\text{m}$*

*Forte sviluppo di calore*

*Molini*

*Elementi comuni*

- a) tramoggia di carico
- b) camera di macinazione
- c) sistema di scarico

*Meccanismo*

- a) pressione diretta
- b) impatto per colpo netto
- c) attrito
- d) taglio

# ***POLVERIZZAZIONE***

## ***VELOCITA' DI CARICO***

caricamento lento



pronto scarico del  
materiale con bassa  
quantità di "undersize"



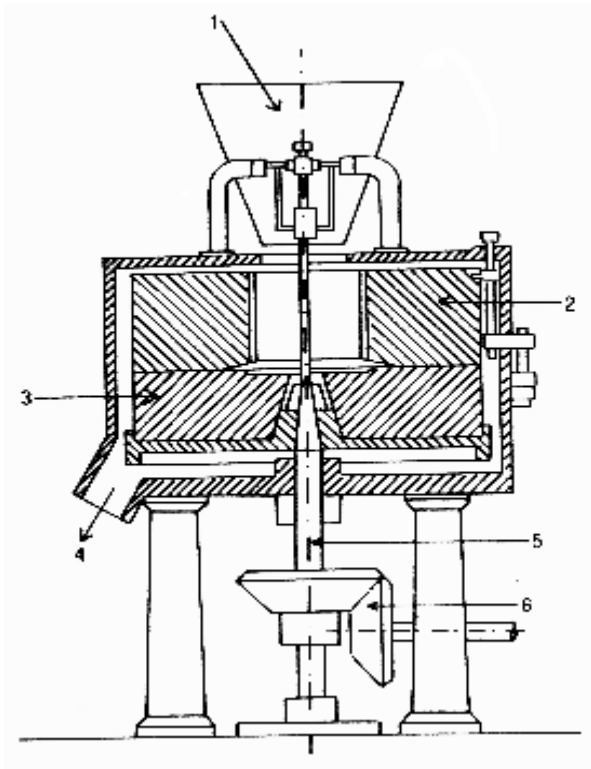
***particle size omogeneo  
(ristretto range dimensionale)***

caricamento veloce



permanenza del materiale  
per un tempo maggiore con  
grande produzione di  
"undersize"

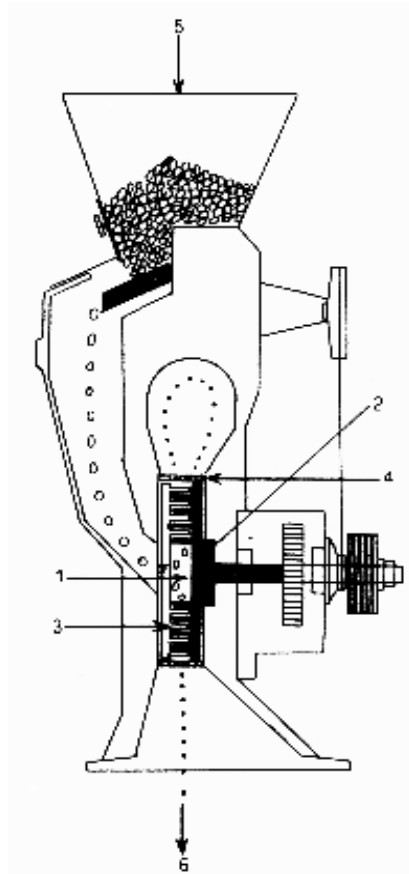
# POLVERIZZAZIONE



## molino a palmenti

1. tramoggia di alimentazione 2. mola superiore 3. mola inferiore 4. scarico 5. albero 6. comando a ruote coniche.

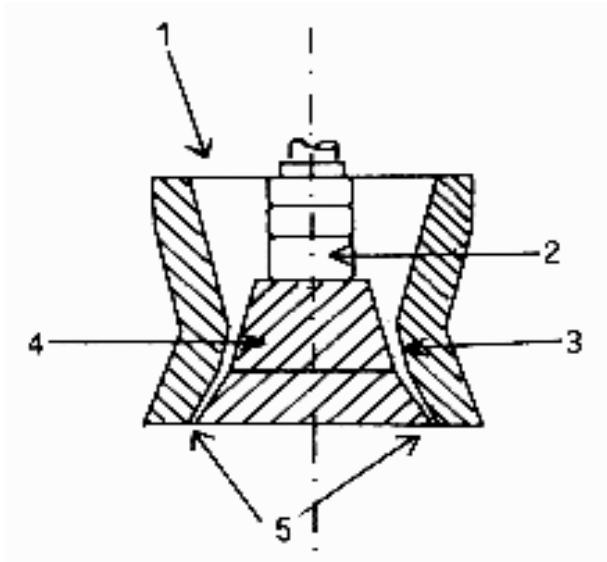
# POLVERIZZAZIONE



## molino a perni

1. camera di alimentazione
2. piatto rotante
3. perni o pioli
4. fascia setacciante
5. tramoggia di alimentazione
6. scarico del materiale

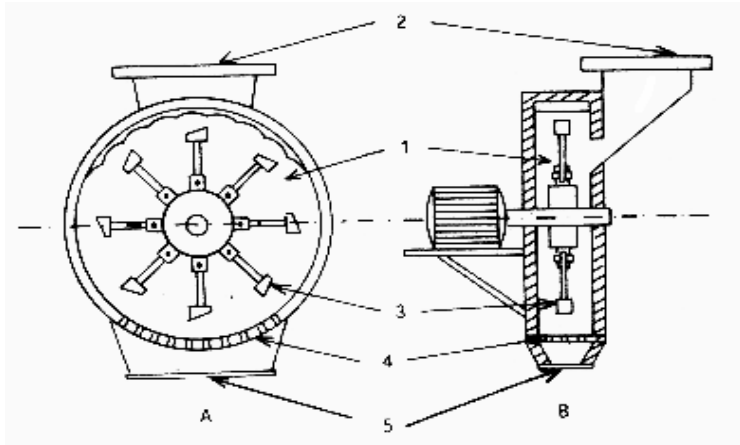
# POLVERIZZAZIONE



## molino a campana

1. alimentazione
2. gruppo di regolazione
3. campana
4. camera di macinazione

# POLVERIZZAZIONE



## molino a martelli

(A: visto di fronte; B: visto di lato)

1. camera di macinazione cilindrica

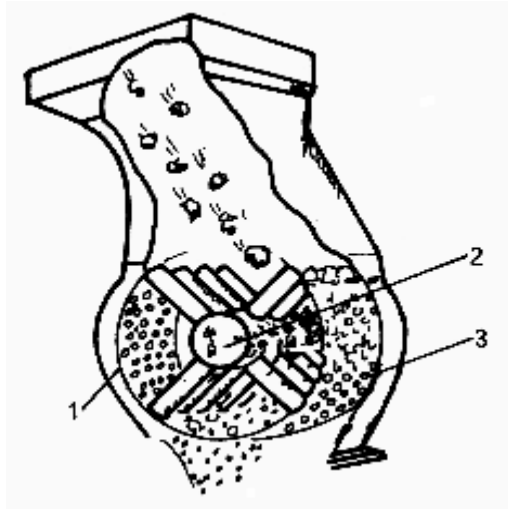
2. tramoggia di carico

3. martelli snodati

4. griglia intercambiabile

5. bocca di scarico del macinato

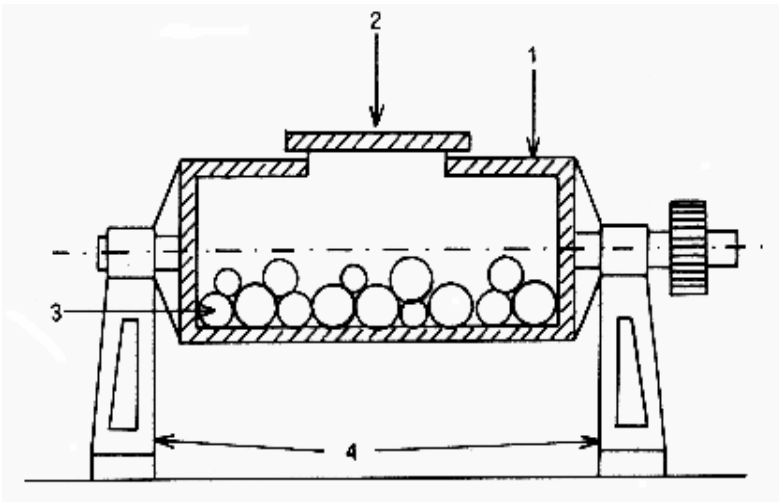
# POLVERIZZAZIONE



## molino a coltelli

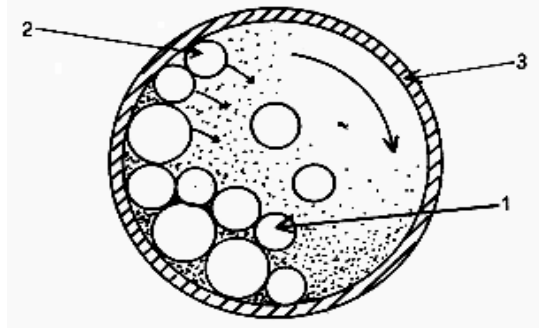
1. camera di macinazione
2. albero con coltelli
3. griglia

# POLVERIZZAZIONE



## molino a palle

1. cilindro rotante
2. bocca di carico e scarico
3. sfere
4. sostegno o incastellatura



1. sfere in rotazione
2. sfere in caduta
3. parete del cilindro rotante



# POLVERIZZAZIONE

**molino a palle:**

carico utile 60% del volume totale,

velocità di rotazione ottimale  $\approx$  60-80% della *velocità critica* a cui:

$F_g$  forza gravitazionale

$F_c$  forza centrifuga

$$F_g = F_c$$

$$mg = \omega^2 rm$$

$$\omega = \sqrt{\frac{g}{r}}$$

$\omega$  velocità angolare

$g$  accelerazione di gravità

$m$  massa della sfera

$r$  distanza del centro della sfera dall'asse del cilindro rotante

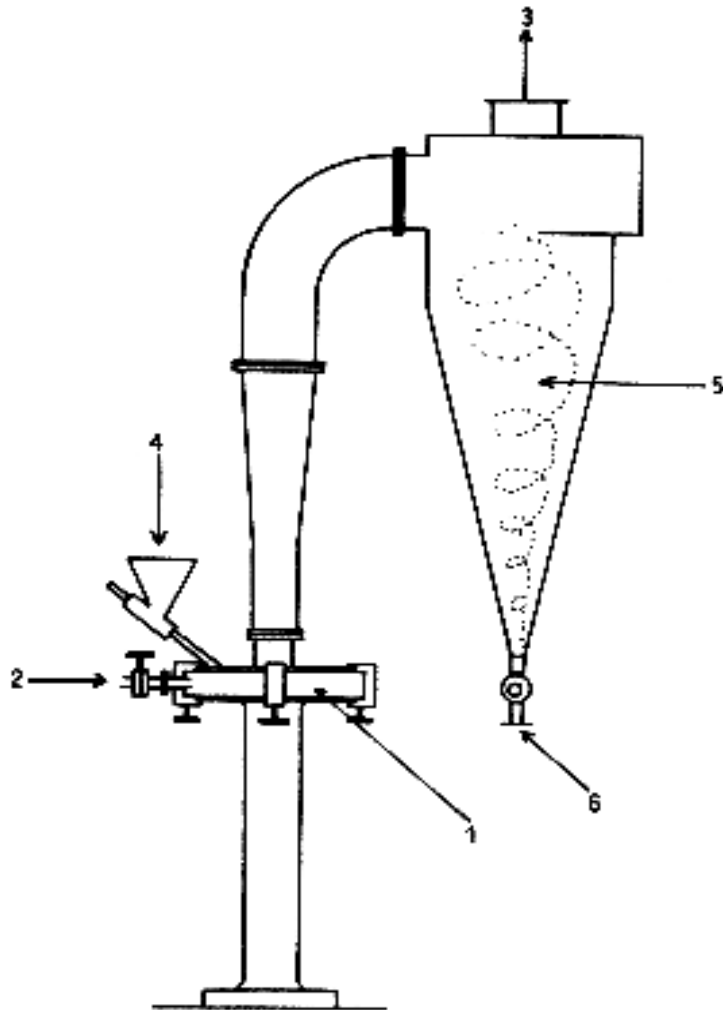
# ***MICRONIZZAZIONE***

- riduzione a  $\sim 1-10 \mu$ , materiale di partenza  $\leq 150 \mu$ , a getto d'aria o gas compressi ( $2-10 \text{ kg/cm}^2$ ), da 5g a 3000 kg/h, in acciai speciali, meccanismo prevalente urto particella-particella*
- tramoggia di carico, dispositivo di alimentazione, camera a forma anulare, ugelli per immissione aria, dispositivo scarico e raccolta*

# ***MICRONIZZAZIONE***

- *a getto d'aria a camera circolare,*
  - *a getto d'aria a camera ellittica,*
  - *a getti d'aria contrapposti*
- 
- *uniformità dimensionale (autoclassificazione), assenza di organi di movimento (manutenzione ridotta), rapidità di smontaggio, facilità di pulizia, inconvenienti legati alla agglomerazione delle particelle fini*

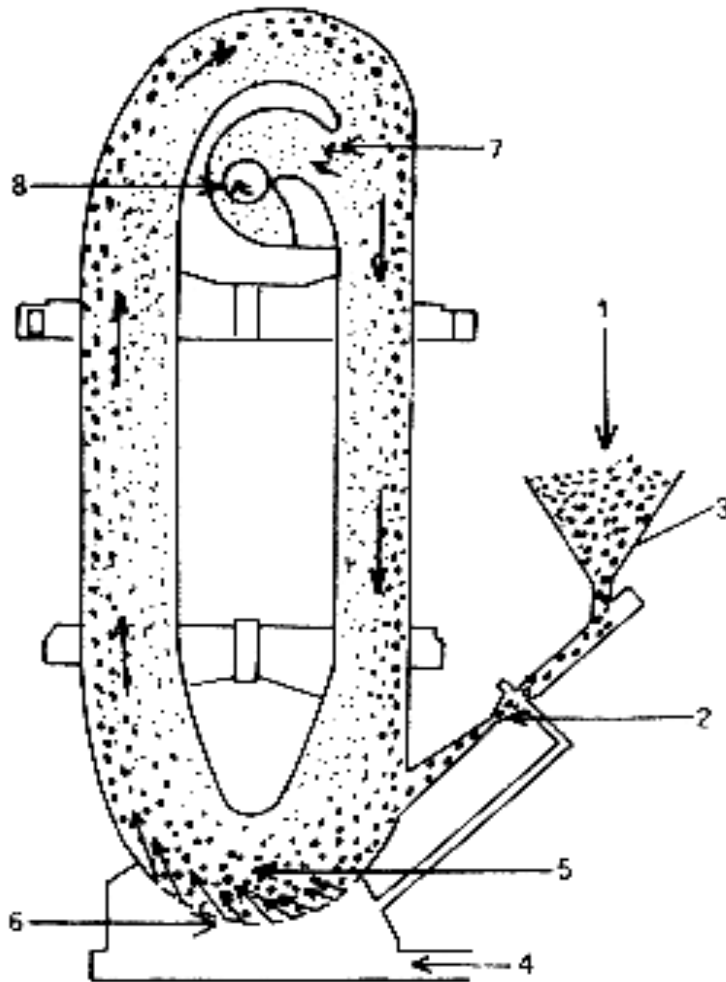
# MI CRONIZZAZIONE



micronizzatore a camera  
circolare orizzontale

1. camera di macinazione
2. entrata del fluido vettore
3. uscita del fluido vettore
4. alimentazione
5. ciclone separatore
6. scarico del prodotto micronizzato

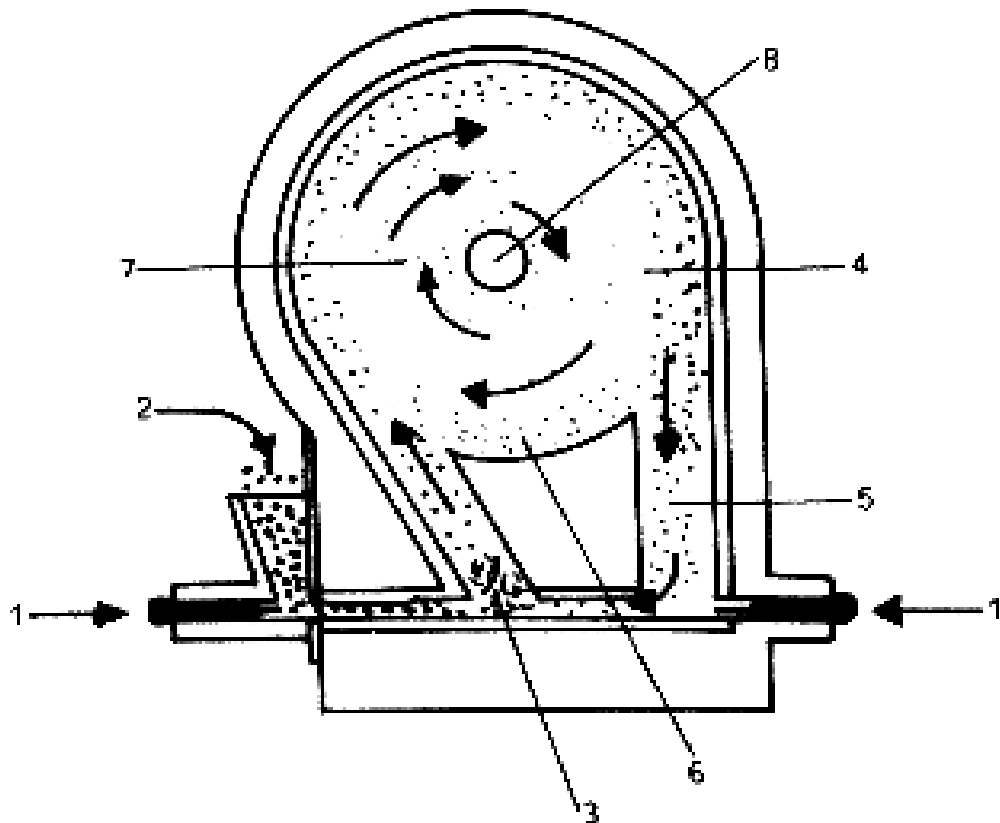
# MICRONIZZAZIONE



## micronizzatore a camera ellittica verticale

1. tramoggia di caricamento
2. alimentatore di Venturi
3. materiale da micronizzare
4. entrata del fluido vettore
5. zona di macinazione
6. ugelli
7. classificazione del prodotto
8. uscita del prodotto e del fluido vettore

# MI CRONIZZAZIONE



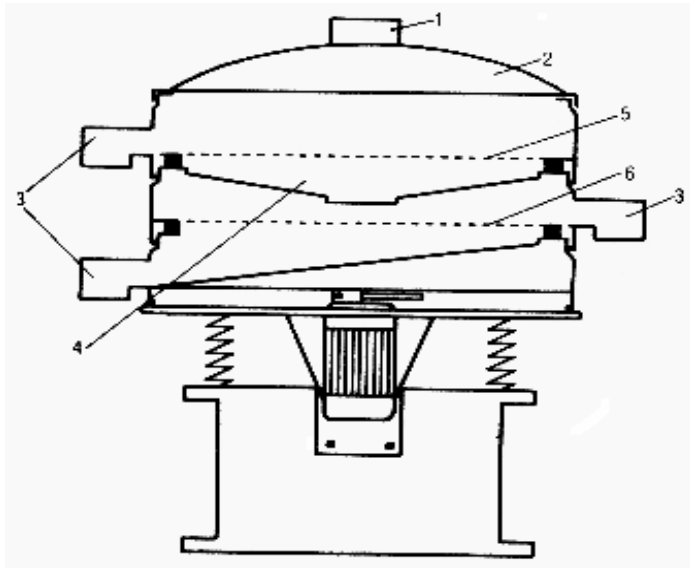
## micronizzatore a getti contrapposti

- 1-1'. entrata del getto d'aria
- 2. tramoggia di alimentazione
- 3. zona di micronizzazione
- 4. camera di classificazione
- 5. zona particelle grosse
- 6. zona particelle fini
- 7. zona particelle finissime
- 8. uscita dell'aria e del prodotto micronizzato



# SETACCIATRICI

## setacciatrici vibranti

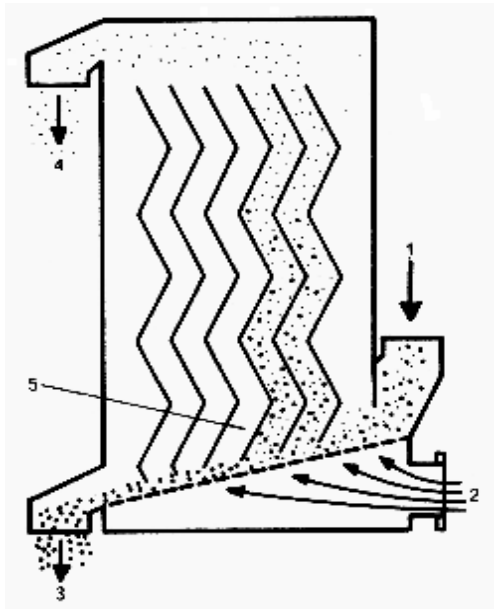


1. bocca di carico
2. coperchio
3. bocca di scarico
4. imbuto convogliatore
5. primo setaccio
6. secondo setaccio



# SETACCIATRICI

setacciatrici pneumatiche

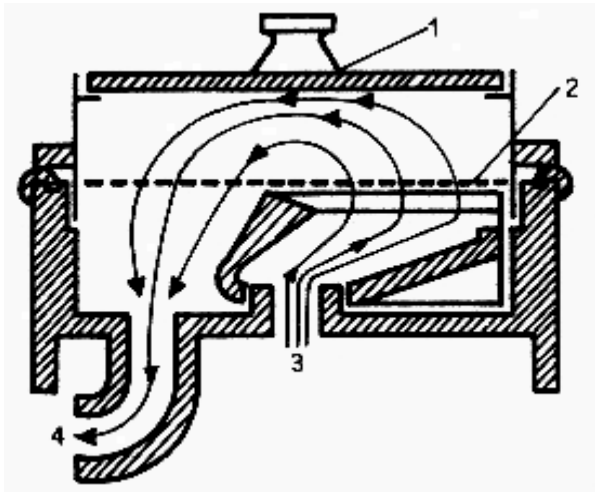


setacciatrice a zig-zag

1. entrata della polvere
2. entrata del flusso d'aria
3. uscita della polvere (a)
4. uscita della polvere (b)
5. separazione

processo continuo

# SETACCIATRICI



pneumovaglio

1. coperchio a tenuta
2. setaccio
3. insufflazione d'aria
4. aspirazione

processo discontinuo