



*Universita' degli Studi di Milano*



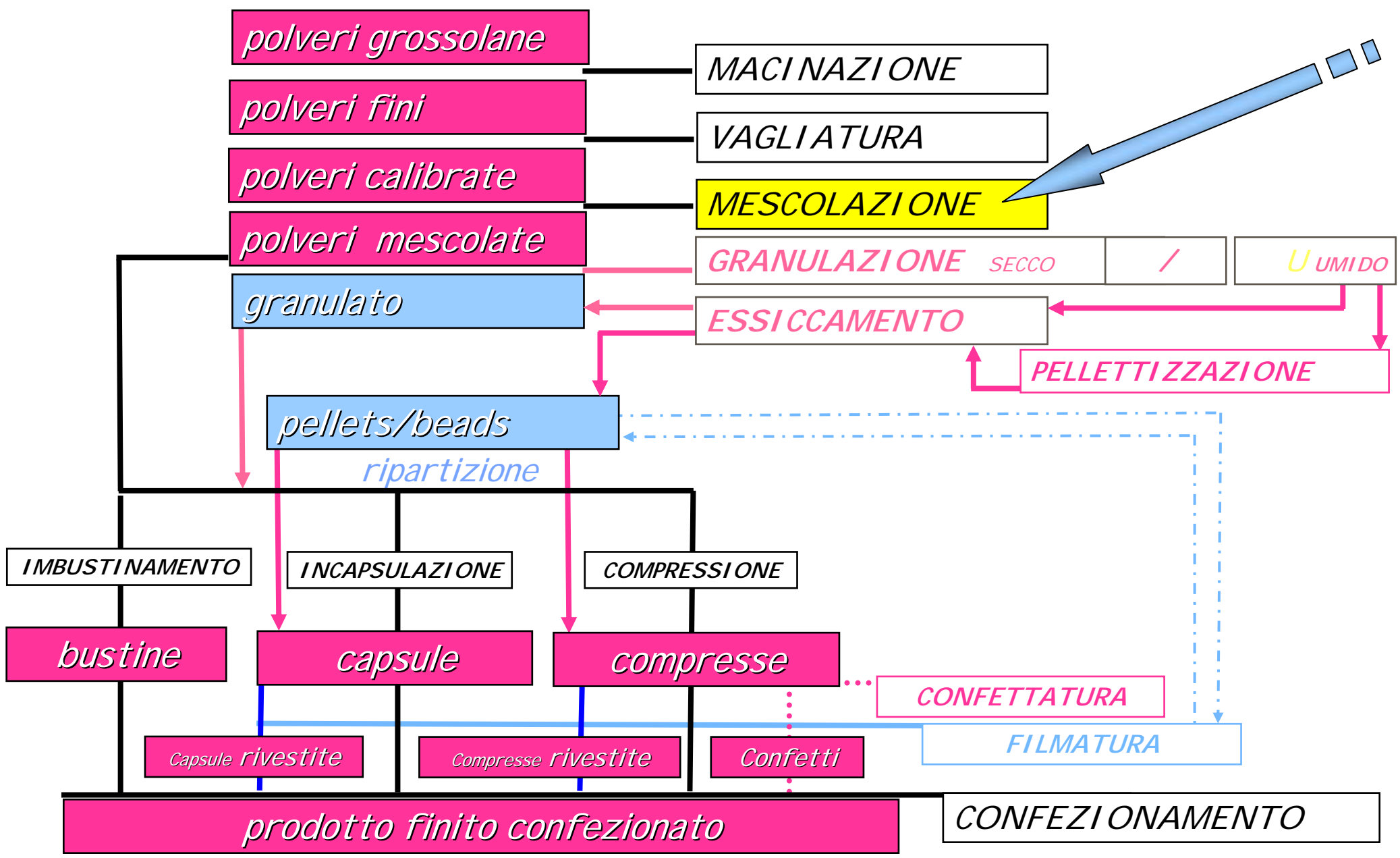
*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

*Fabbricazione Industriale dei Medicinali*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - MISCELAZIONE**

# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE

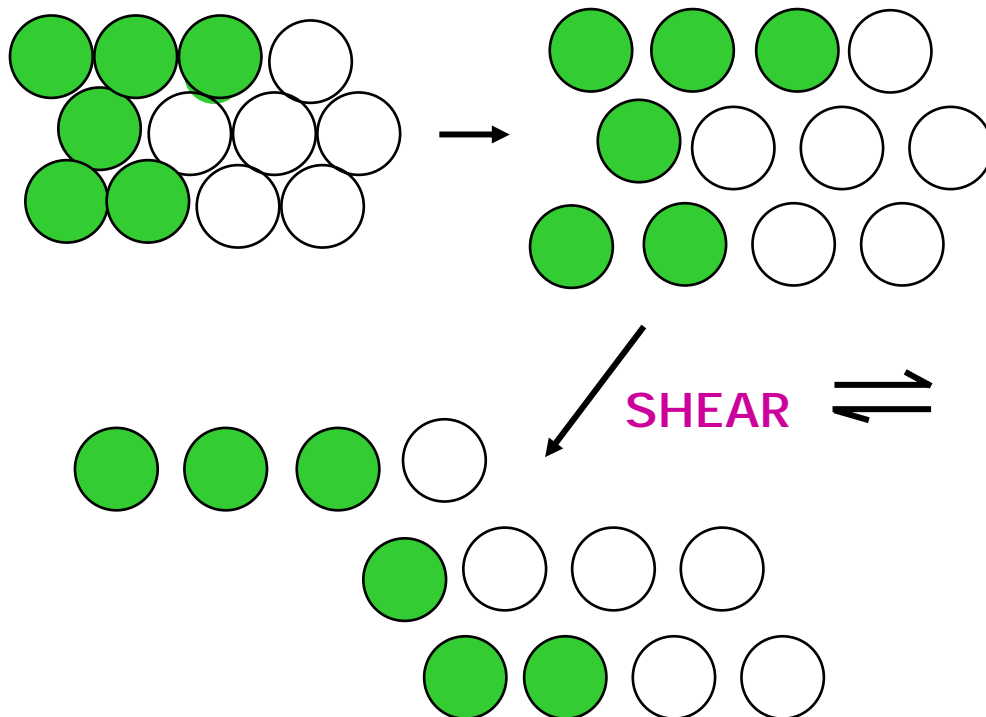


# MISCELAZIONE DI SOLIDI

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

## BED EXPANSION



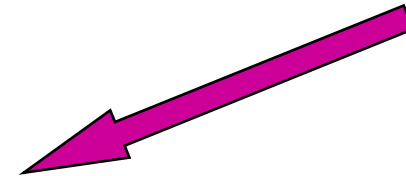
*espansione  
del  
letto  
di  
polvere  
e  
taglio*

## 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*)

## competizione fra diversi tipi di forza:

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

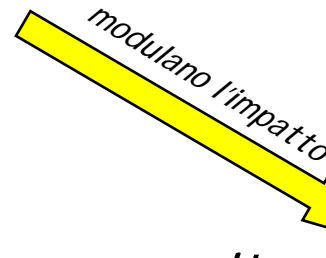
### ***INTERAZIONI INTERPARTICELLARI***

associate a:


dimensioni, forma, caratteristiche di superficie  
influenzate da:

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

- *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  $<100 \mu\text{m}$  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.*

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*

# *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)

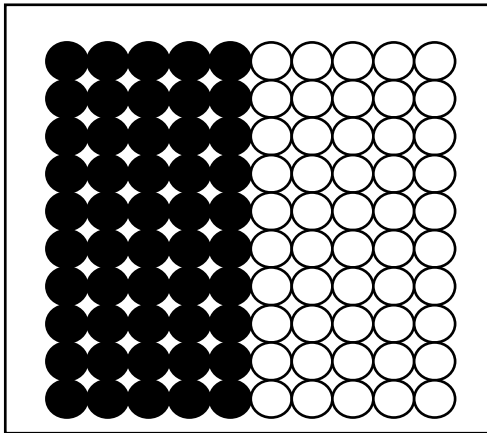
... PER I SOLIDI IL MIXING E' UN FENOMENO NEUTRO...

...SE VIENE FERMATO LA MISCELA CONSERVA LO STATO DI MESCOLOZIONE RAGGIUNTO ... DA NON CONFONDERE CON MANCATA SEGREGAZIONE)

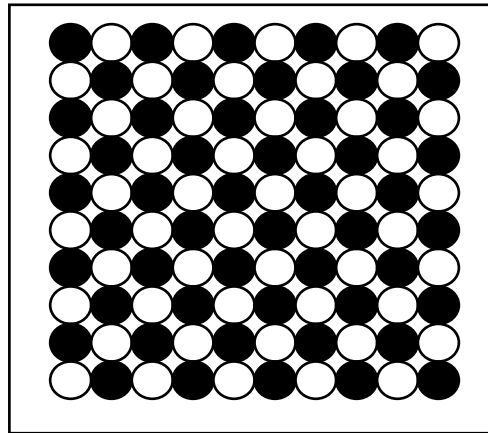


**MESCOLAZIONE:** operazione tesa a far sì che ogni particella di ciascun componente si trovi il più vicino possibile ad una particella degli altri componenti.

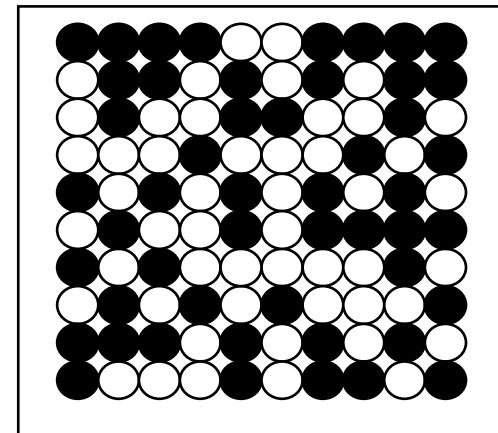
**CASO IDEALE: 2 componenti di = forma e dimensione**



**A**



**B**



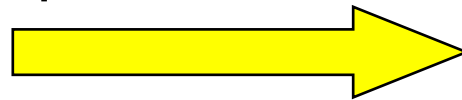
**C**

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 è possibile sulla base del colore di ogni pallina dire quale sarà il colore di quella successiva).

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

Se **B** fosse miscelato



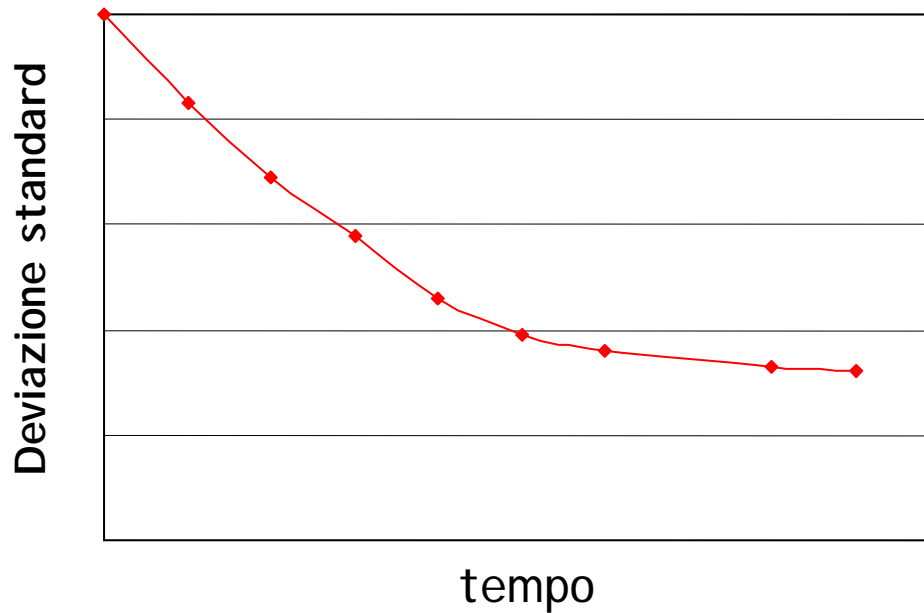
analogo di **C**

*... 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%]*

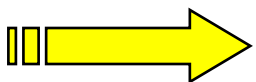
# GRADO DI MISCELAZIONE

Il grado di mixing é funzione del tempo, durante 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.

## 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)

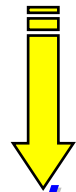
- 1) Si stabilisce la **quantità** di miscela, peso del campione sul quale condurre l'analisi. (es. per compresse che dovranno pesare 500 mg si preleveranno campioni dello stesso ordine di grandezza).
- 2) Si stabilisce la **frequenza** di campionamento (a quali tempi prelevare i campioni di miscela)
- 3) Si stabilisce, su base sperimentale in funzione della criticità 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

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**



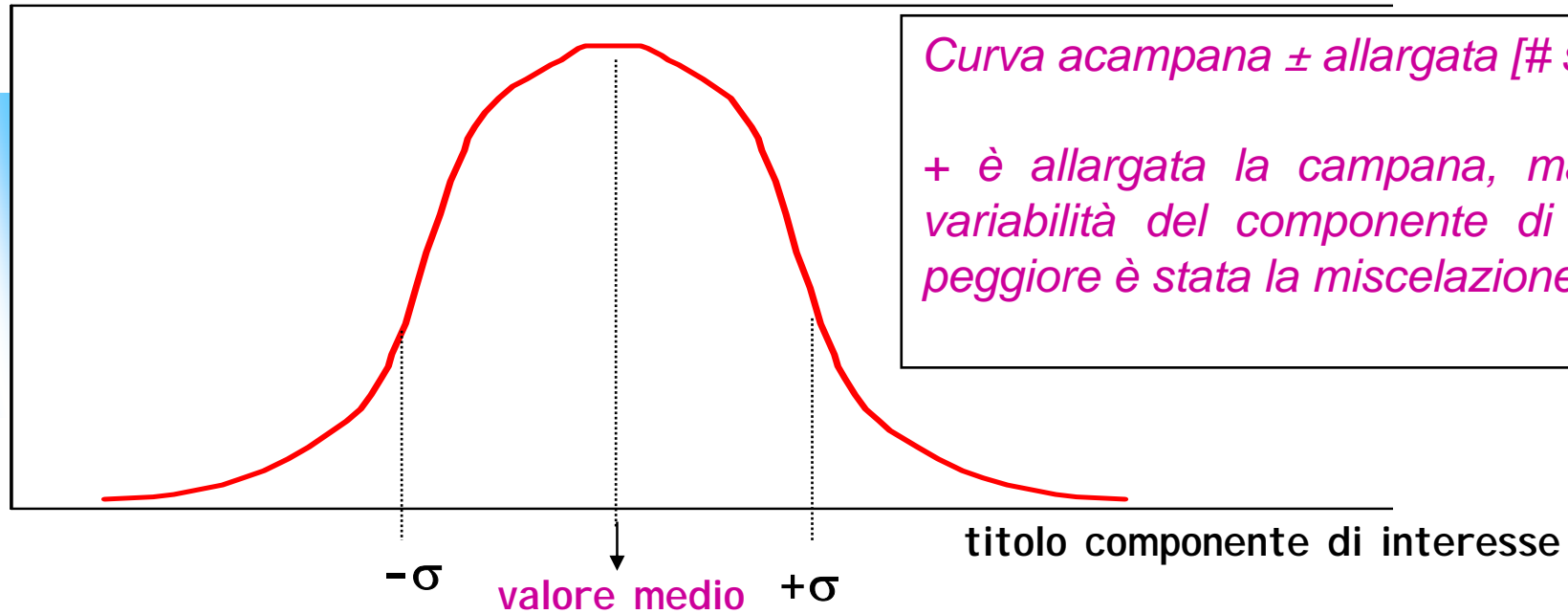
si deve fare in modo che il grado di miscelazione si avvicini per quanto possibile al valore teorico



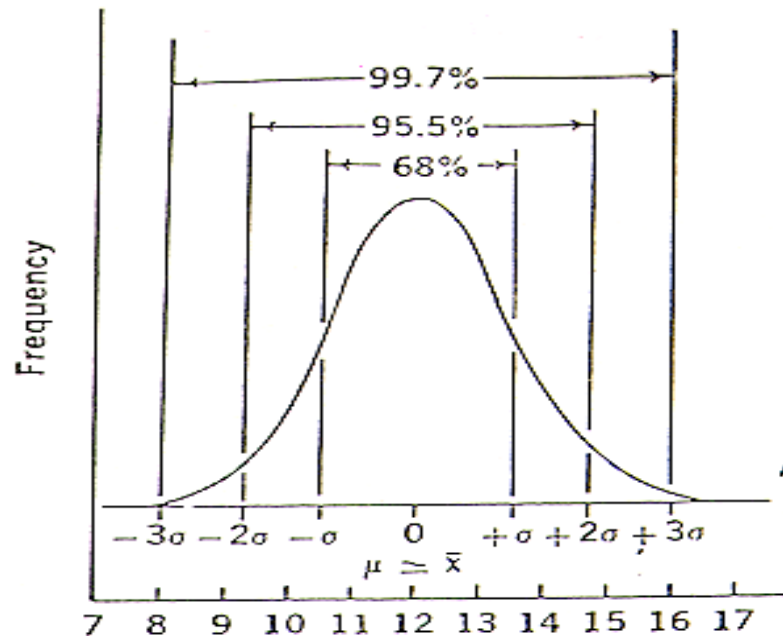
*in termini statistici MISCELE "PERFETTE" sono in realtà MISCELE "RANDOM"...*

... 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 conteranno diverso numero di particelle di quel componente che varierà intorno al valore medio

frequenza



**The normal curve for the distribution of indeterminate errors**



# ***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.*

# *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)*



# 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 UMI DE -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. ...

# 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)

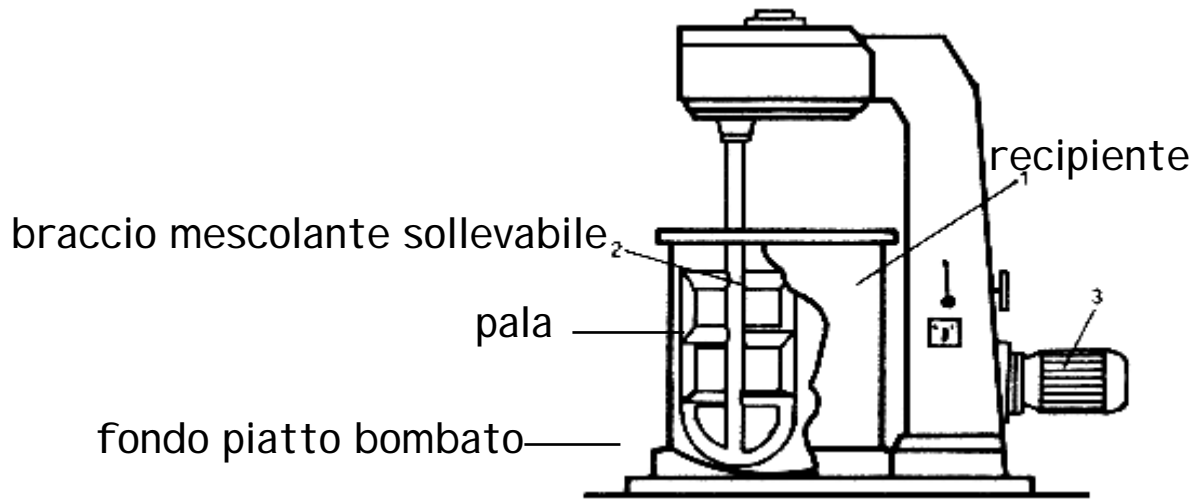
--- > forza centrifuga --- > MATERIALI SULLE PARETI

-NO POLVERI UMI DE (TENDENZA A FORMARE GRUMI)

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

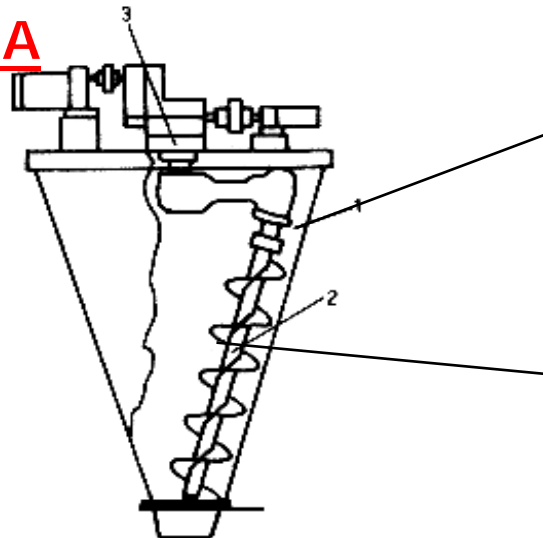
# Miscelatori a corpo fisso

## MISCELATORE PLANETARIO



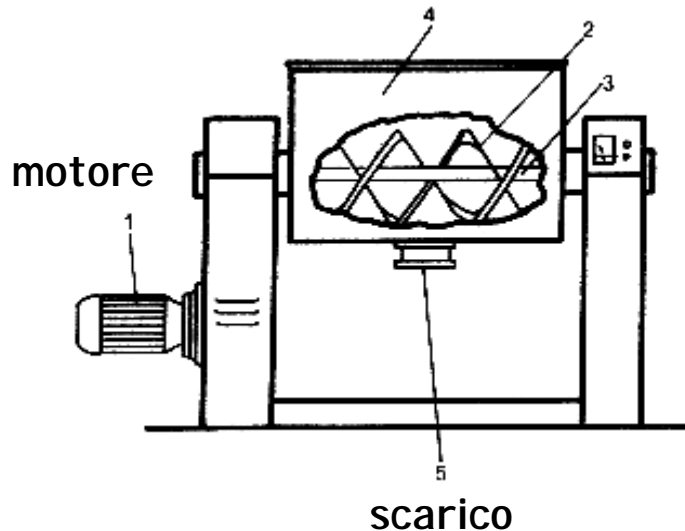
- possibilità di avere raschiatori→pareti
- possibilità di trasportare il recipiente
- pala con movimento planetario indipendente
- possibilità di avere 2 bracci mescolanti

## 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

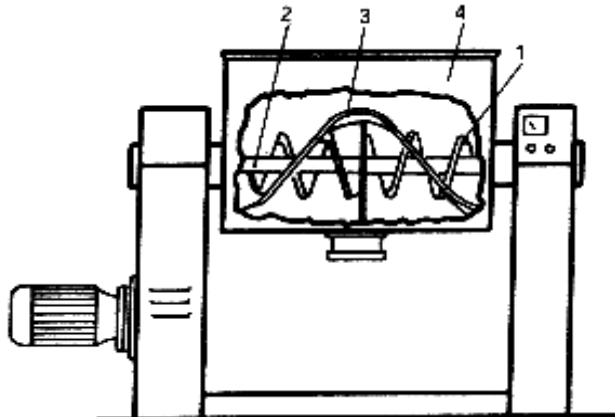
## MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE (A NASTRO)



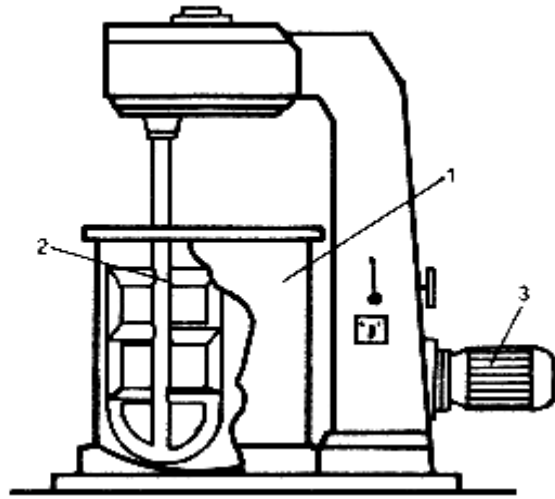
spirali (VITI DI ARCHIMEDE) una sposta il materiale verso dx e l'altra verso sx; una delle due raschia la culla  
VERSATILE: piccoli o grandi quantitativi

## MISCELATORE A QUATTRO VIE

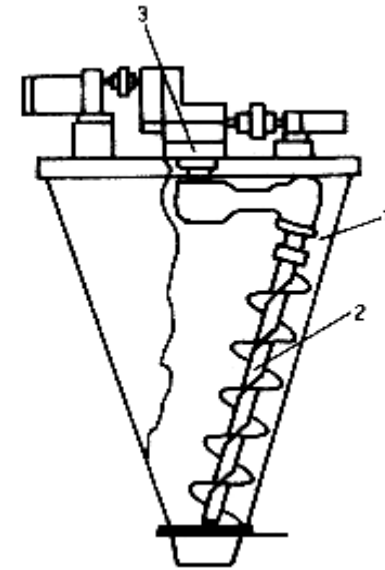
vite di Archimede meta' orientata a dx e meta' a sx



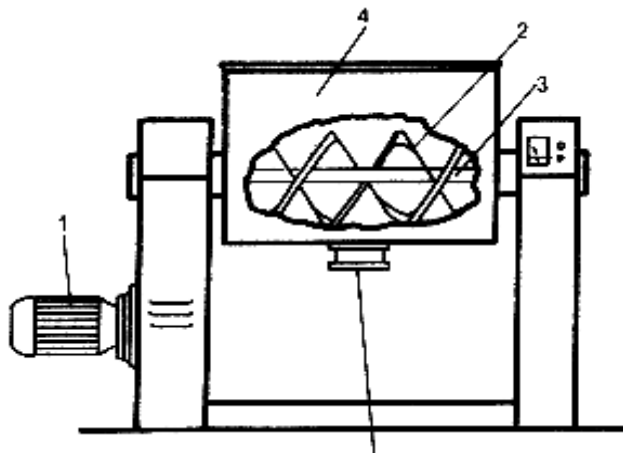
miscela continuamente divisa in 4 parti, da ognuna VIENE PRELEVATO un quantitativo → si miscela → SI RIDIVIDE IN 4, e così via...



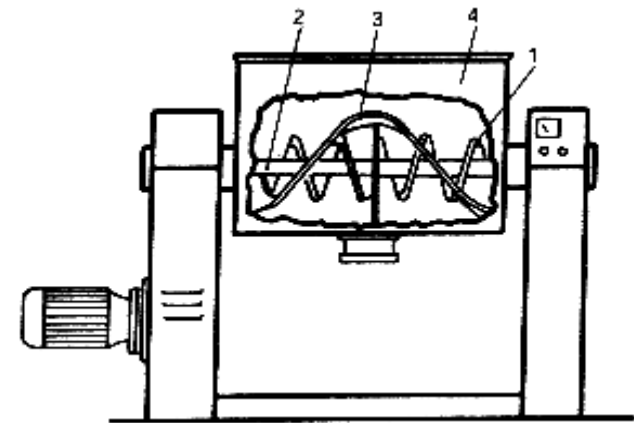
miscelatore planetario



miscelatore a coclea



miscelatore a nastro

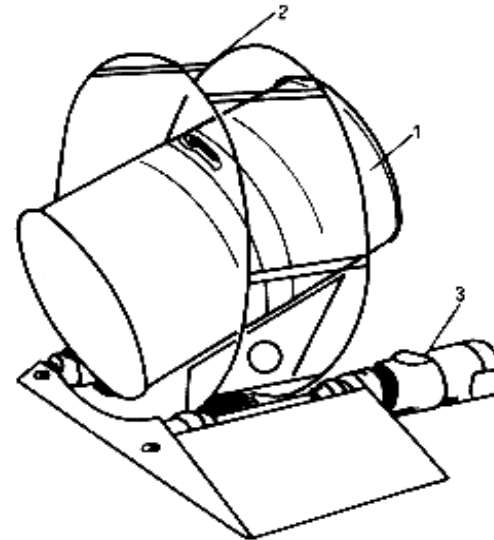


miscelatore a quattro vie

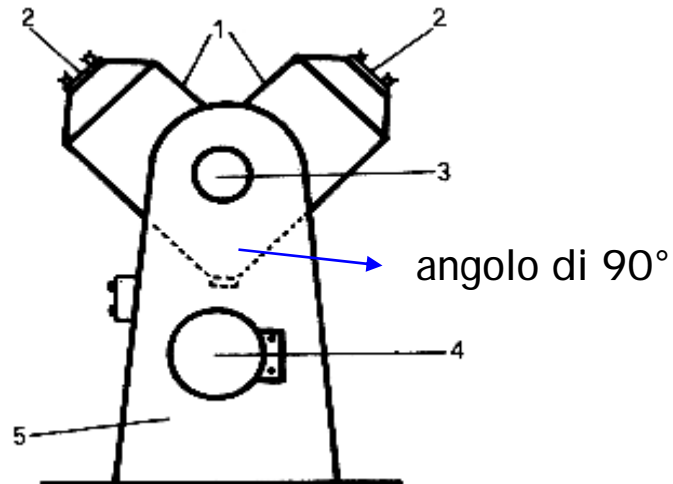
# Miscelatori a corpo rotante

## MISCELATORE A CILINDRO SU GIRAFUSTI

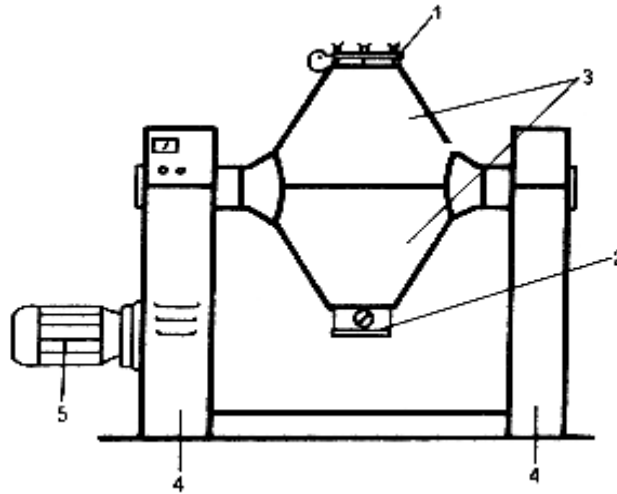
Moto rotatorio ed eccentrico



## MISCELATORE A V



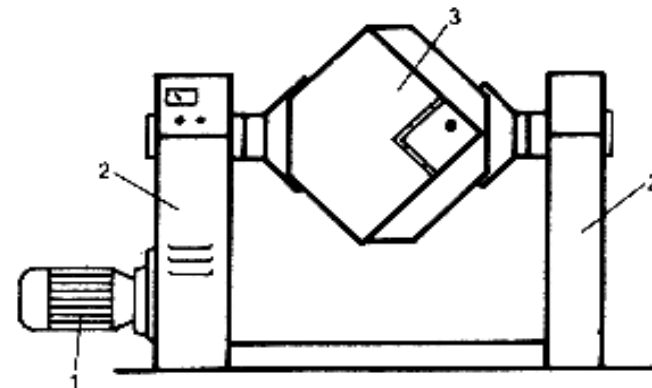
## MISCELATORE BICONICO



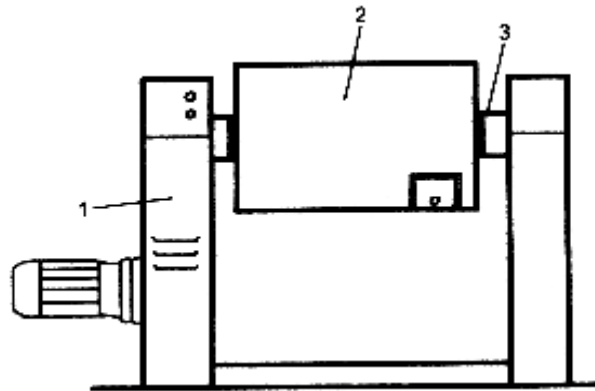
può essere staccato per essere sterilizzato

## MISCELATORE A CUBO

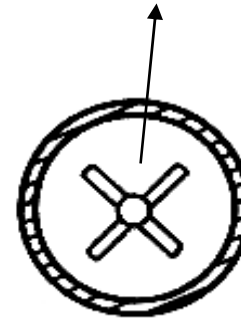
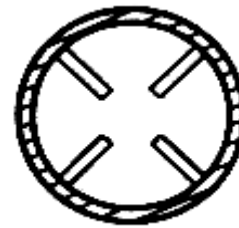
cubo con angoli smussati disassato



# MISCELATORE CILINDRICO O A TAMBURO

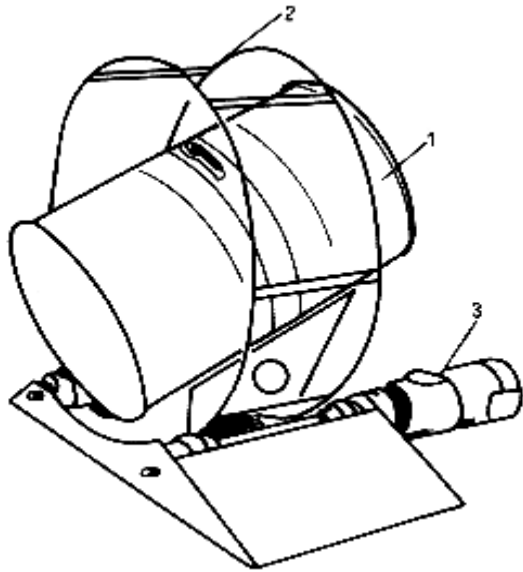


fisso o con movimento  
opposto a quello del tamburo

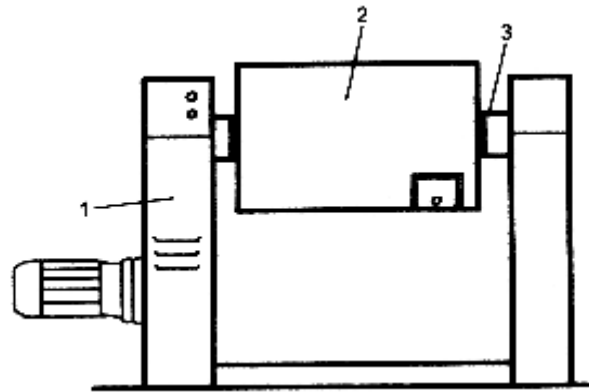


Tipi di deflettori

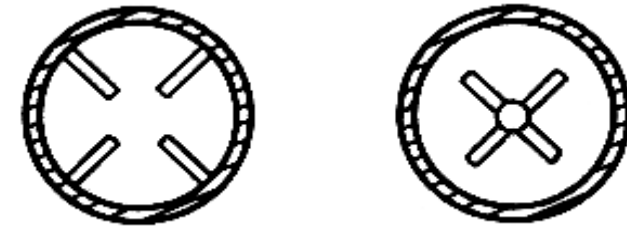




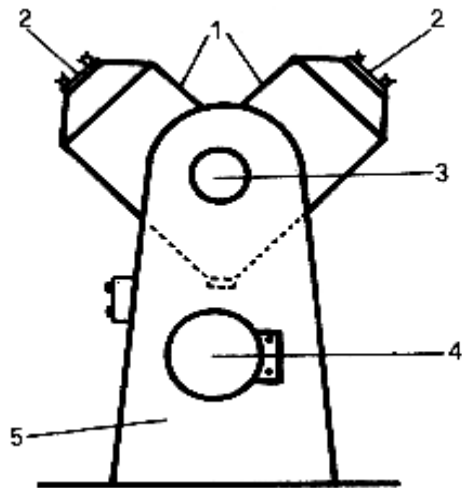
miscelatore a cilindro su girafusti



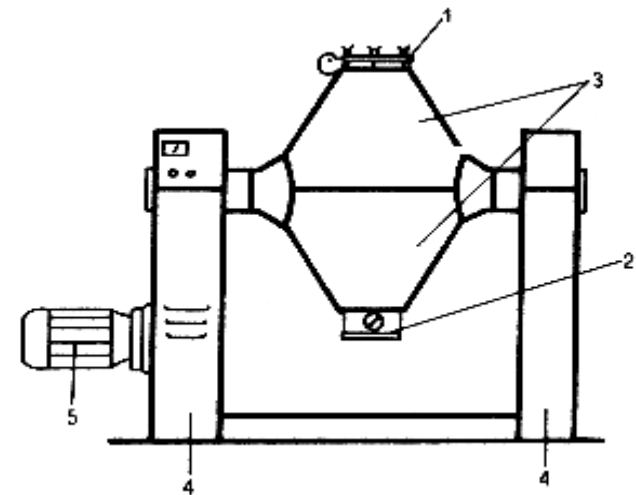
miscelatore cilindrico



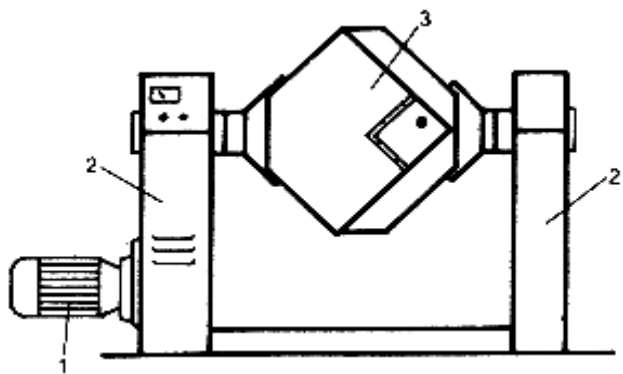
deflettori interni per  
miscelatore cilindrico



miscelatore a V



miscelatore biconico



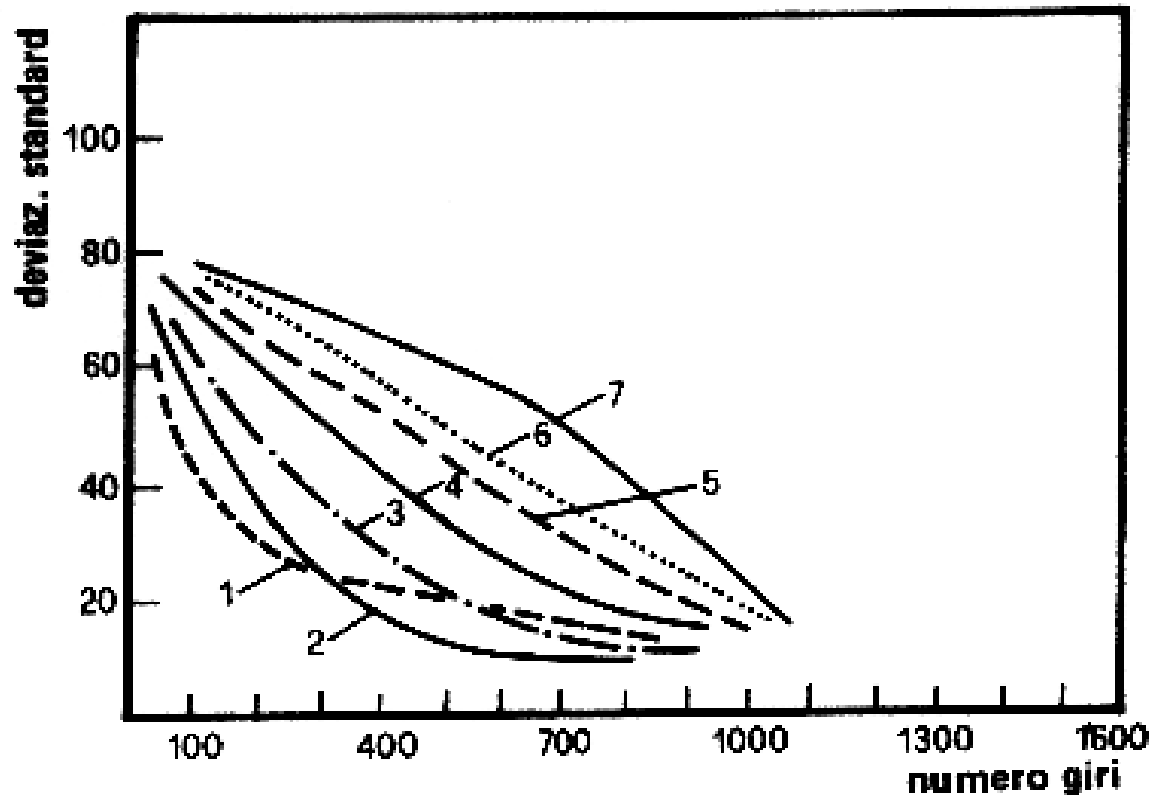
miscelatore a cubo





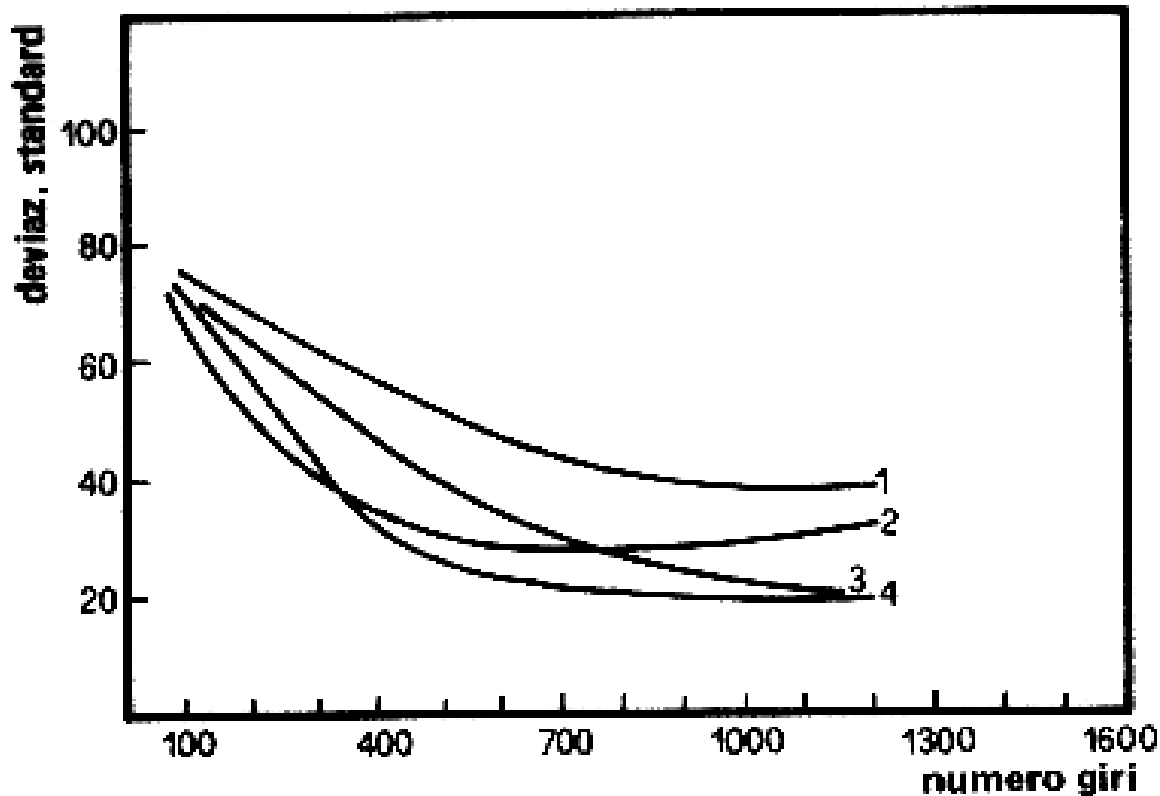
Tumbler con bin da 50 Litri (pilota)

# 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

# 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