



*Universita' degli Studi di Milano*



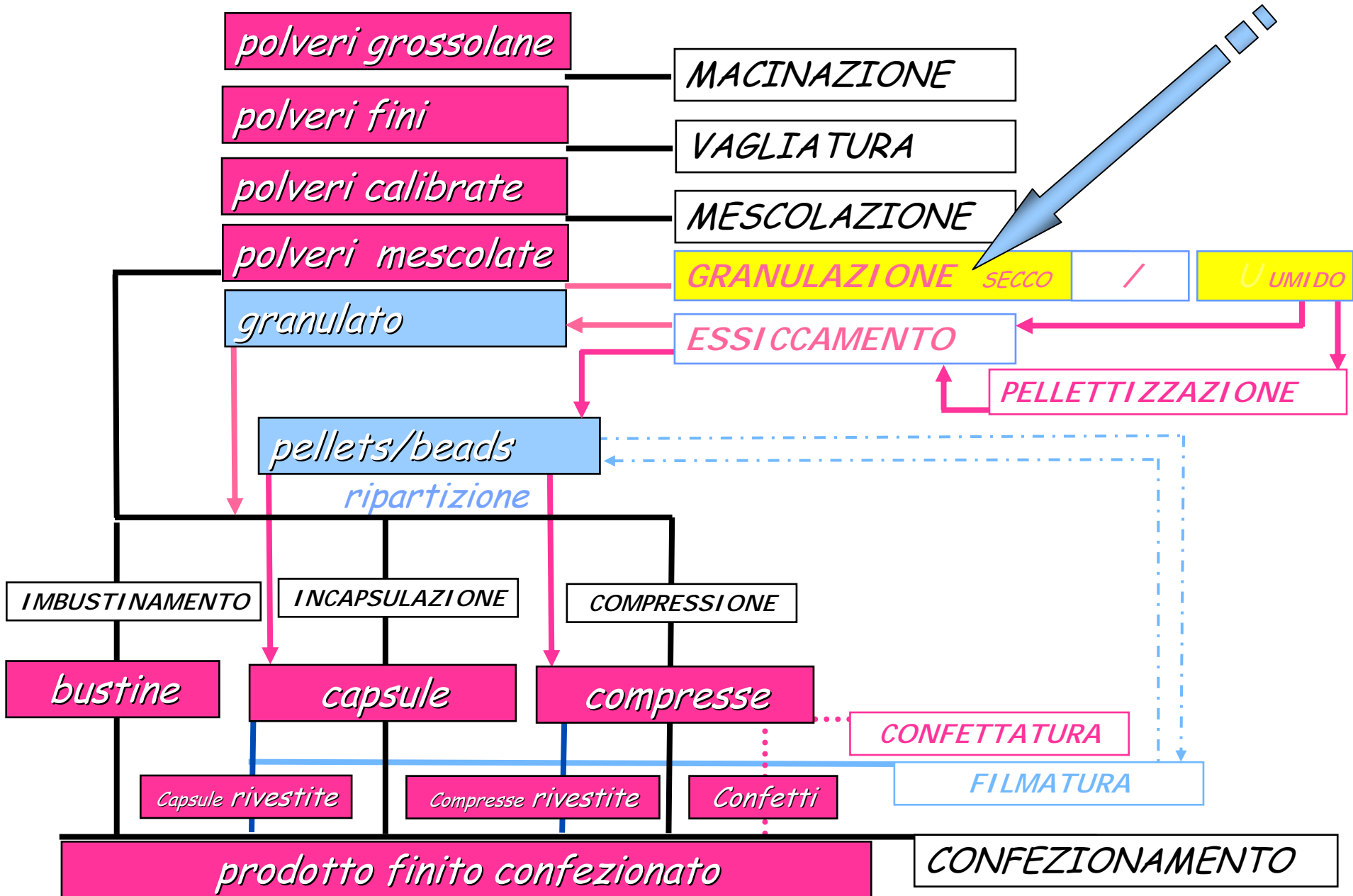
*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

*Fabbricazione Industriale dei Medicinali*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - GRANULAZIONE**

# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



# GRANULAZIONE

*Operazione farmaceutica che porta all'ottenimento di un granulato*

*Trasformazione di particelle di polveri in aggregati solidi (granuli) dotati di proprie caratteristiche di resistenza e porosità.*

⇒ **Granulato:**

- *stadio intermedio per la preparazione di compresse*
- *ripartito tal quale in bustine*
- *ripartito tal quale in capsule*
- *preparazione estemporanea di soluzioni, sospensioni*

# GRANULAZIONE

*Operazione farmaceutica che porta all'ottenimento di un granulato*

*Quando e' necessaria?*

## RAZIONALI

- *Migliore scorrevolezza, facilità di ripartizione (forma, dimensione granuli)*
- *Riduzione volume apparente*
- *Migliore conservazione della omogeneità della miscela*
- *Migliore attitudine alla compressione/compattazione*
- *Miglioramento bagnabilità (leganti idrofili, tensioattivi, ... → velocità di dissoluzione)*

# *GRANULAZIONE*

*Operazione farmaceutica che porta all'ottenimento di un granulato*

## *Preparazione dei granulati*

- Granulazione per compattazione a secco  
(compression granulation)*
- Granulazione ad umido*
- Melt granulation*

# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

[Dry granulating method]

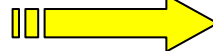
Indicato anche come:

- Precompression method
- Double compression method

## FASI:

- Pesata
- Miscelazione
- Compattazione ↔ precompressione

*Granulazione vera e propria*

- Frantumazione (sgranatura) 
- Calibrazione [setacci]

*...queste due operazioni possono avvenire nella stessa macchina*



*..... se il risultato non e' sufficiente si ricomincia*

- Ripartizione del granulato [se necessaria lubrificazione] *in compresse, capsule e bustine.*

# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

*[Dry granulating method]*

Granulazione per COMPATTAZIONE PER MEZZO DI COMPRESSE

*Normali compresse eventualmente dotate di caricamento forzato. Punzoni piatti di grande diametro.*

## FASI:

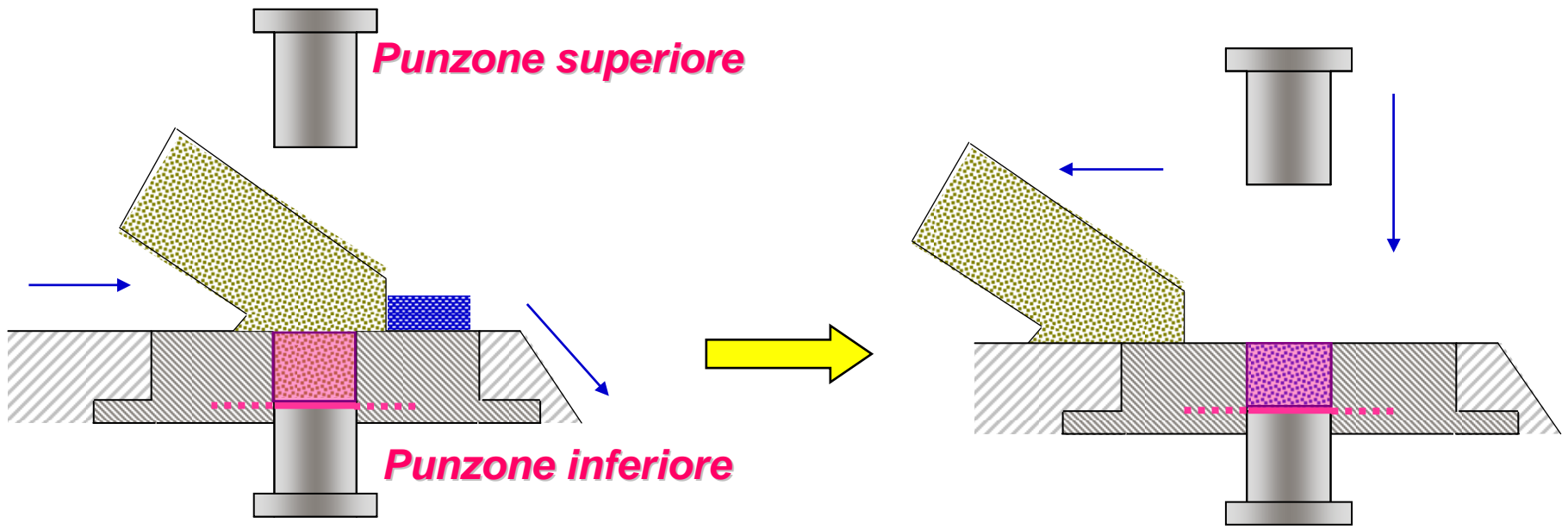
- Miscelazione attivo ed eccipienti
- Eventuale uso di lubrificante
- Compattazione
- Frantumazione dei compatti [*formelle-slugs*] e passaggio forzato attraverso una rete/setaccio [*sgranatura*]
- Ottenimento granuli

-Se l'obiettivo è l'ottenimento di compresse si procede ad una eventuale ulteriore mescolazione con lubrificante seguita dalle operazioni di tableting

# *GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE*

*[Dry granulating method]*

## *Comprimitrice*

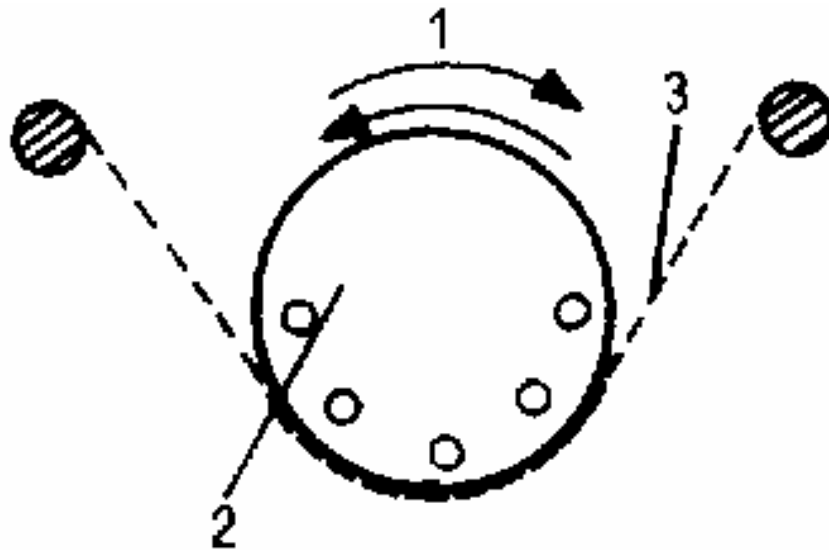




# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

[Dry granulating method]

## GRANULATORE A BRACCIO OSCILLANTE



Tensione della rete regolabile  
Rete sostituibile

1. Movimento rotazionale alternativo. 2. Rullo. 3. Rete

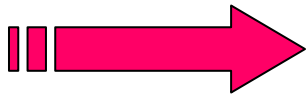
... usato sia nella granulazione a secco (*sgranatura*) che in quella ad umido (*damp screening*)

# *GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE*

*[Dry granulating method]*

COMPATTAZIONE PER MEZZO DI ATTREZZATURE AD HOC

*-Compattatori [compacting mills] → lamine scaglie*

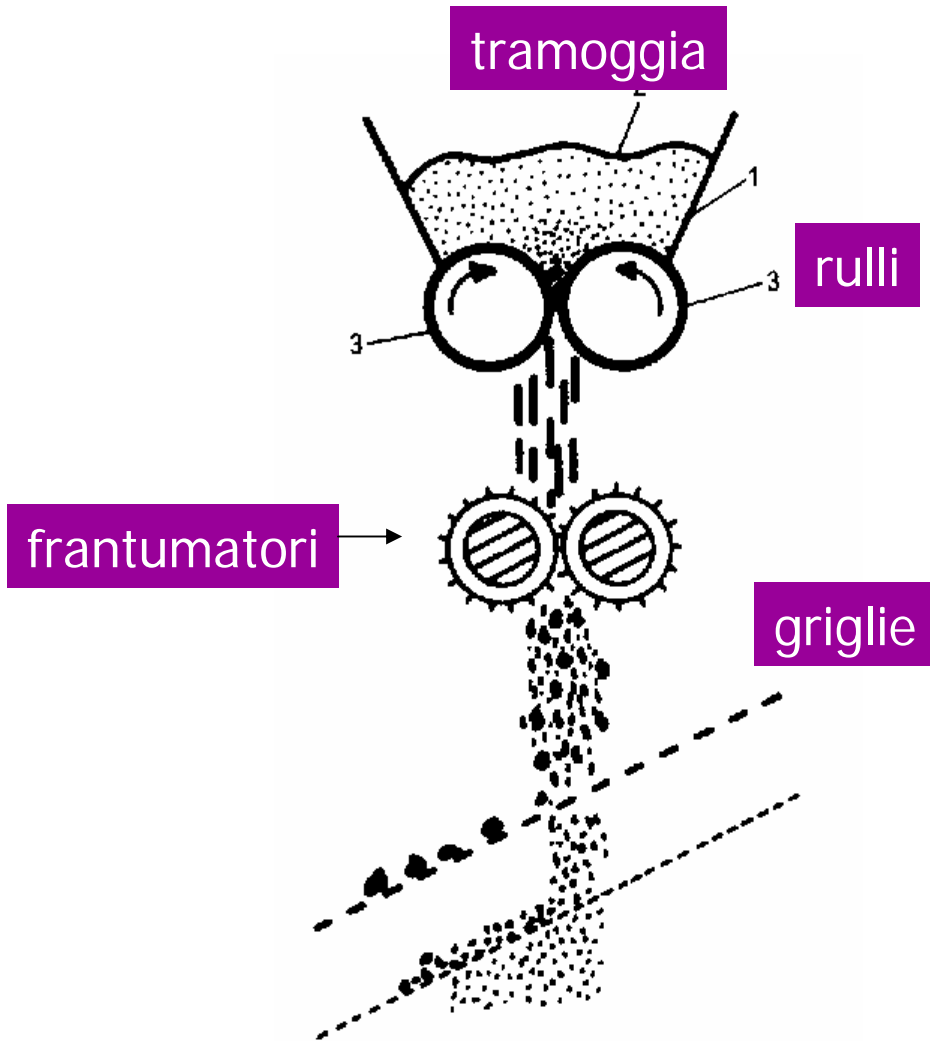


*... operazioni successive analoghe*

# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

[Dry granulating method]

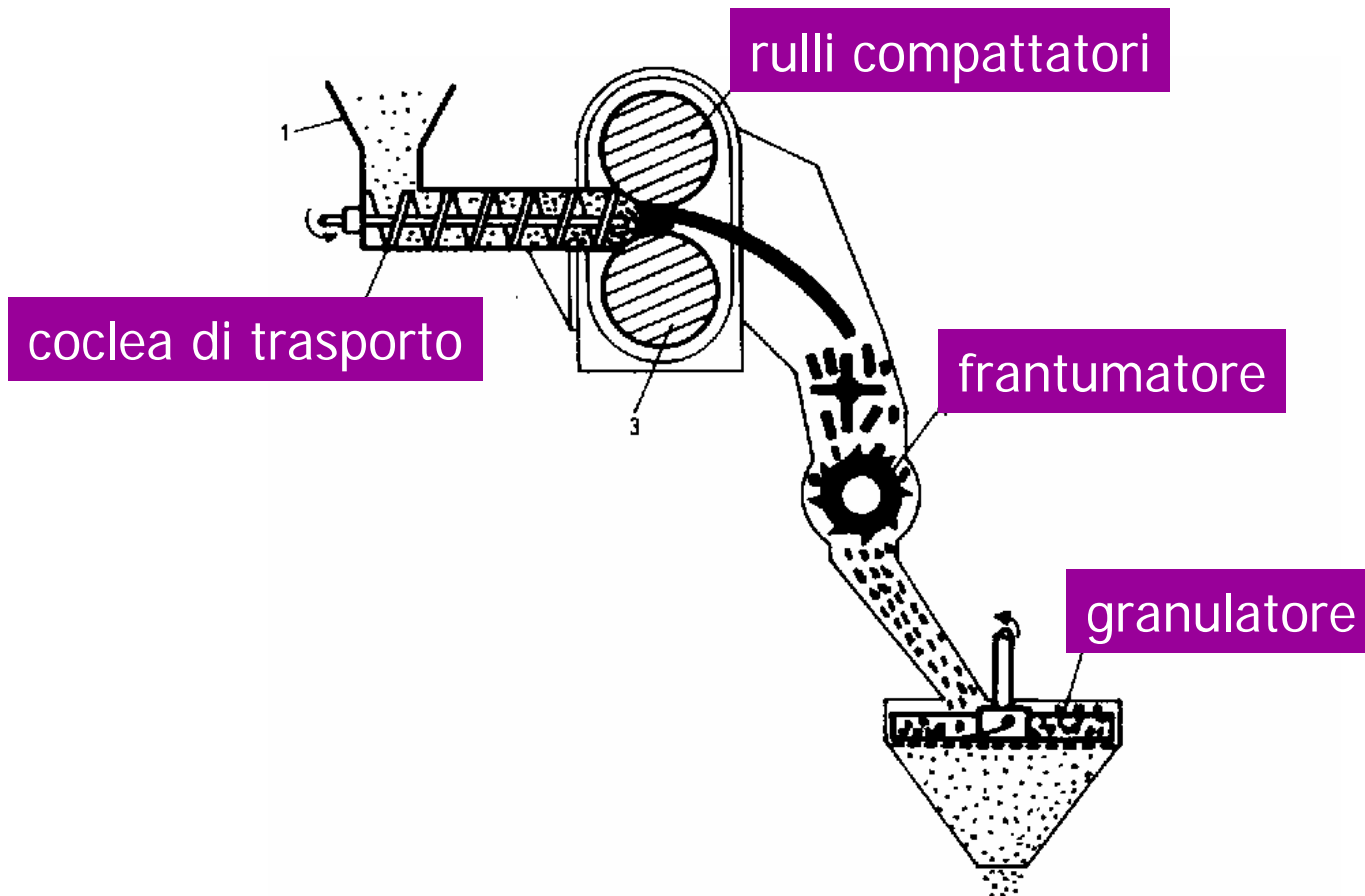
*compattatrice a rulli*



# GRANULAZIONE PER COMPATTAZIONE

[Dry granulating method]

*compattatrice a rulli*



# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

Tradizionalmente usata soprattutto nel processo di preparazione delle compresse

*- si puo' arrivare ad ottenere granuli con requisiti fisici in genere ottimali per il successivo processo di compressione.*

## *FASI*

- Pesata
- Miscelazione
- Bagnatura [solvente o soluzione legante]
- Impasto
- Granulazione (→ *damp screening*)
- Essiccamento
- Setacciatura, classificazione (*dry screening*)

### *Leganti*

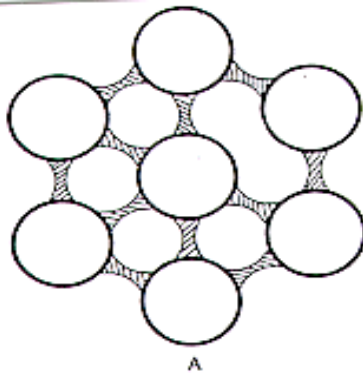
- Amido, gelatina, PVP, zuccheri, gomme, derivati cellulosa ...

*... solventi tal quali - molto raramente  
solventi organici*

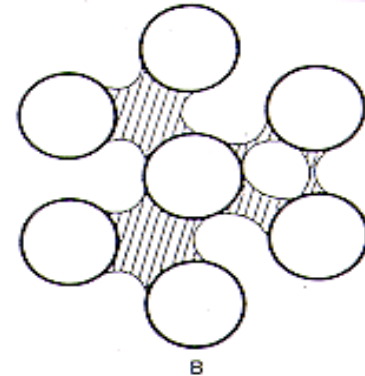
# MECCANISMI DI LEGAME

*fase ricercata*  
*-massima resistenza dei*  
*granuli -forze interfacciali /*  
*pressioni capillari negative*  
*... durante il successivo*  
*essiccamento tenderanno a*  
*formarsi ponti solidi*

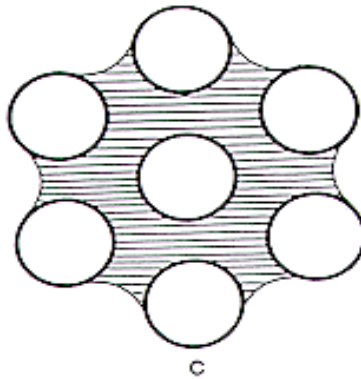
A



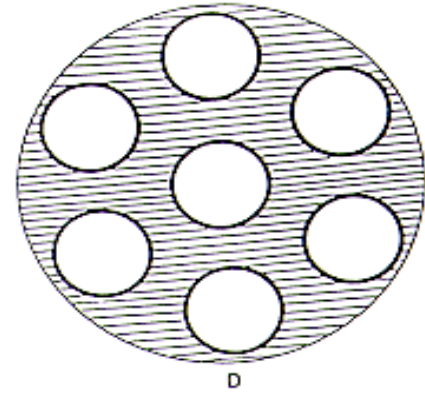
B



C



D



**A-** Aggiunta di solvente → formazione di ponti liquidi **PENDULAR STATE**

**B-** Maggior quantità di solvente → aumento della resistenza dei granuli **FUNICULAR STATE**

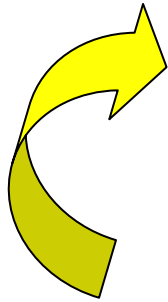
**C-** Proseguendo nell'impasto gli spazi vuoti sono completamente eliminati **CAPILLARY STATE**

**D-** Ulteriore aggiunta di solvente → gocce- struttura più debole **DROPLET STATE** da evitare

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

*... generalmente il processo di granulazione, soprattutto quello a umido, porta ad un migliore attitudine alla compattazione*



*...le sostanze leganti localizzate alla superficie del granulo tendono a conferire proprietà di coesione*

*... umidità residua --> resistenza dei granuli  
--> potenziale miglioramento delle proprietà di compattazione  
--> potenziale azione lubrificante*

*... la possibile migrazione di componenti solubili alla superficie durante l'essiccamento può portare alla formazione di una zona esterna atipica rispetto al resto del granulo.*

*... questo può essere ridotto aumentando la viscosità del liquido bagnante o applicando essiccamenti rapidi*

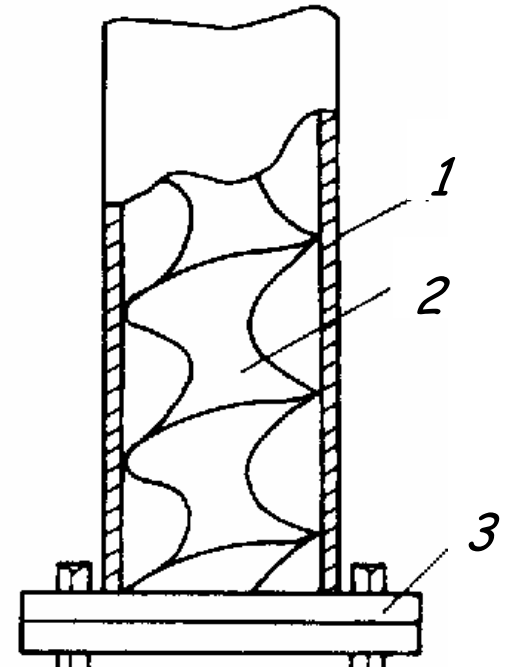
 *... miglioramento o peggioramento delle caratteristiche di consolidamento.*

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

## PROCEDIMENTI TRADIZIONALI

- Impasto
- Granulazione



granulatore a coclea

1. Rete. 2. Coclea. 3. Supporto.



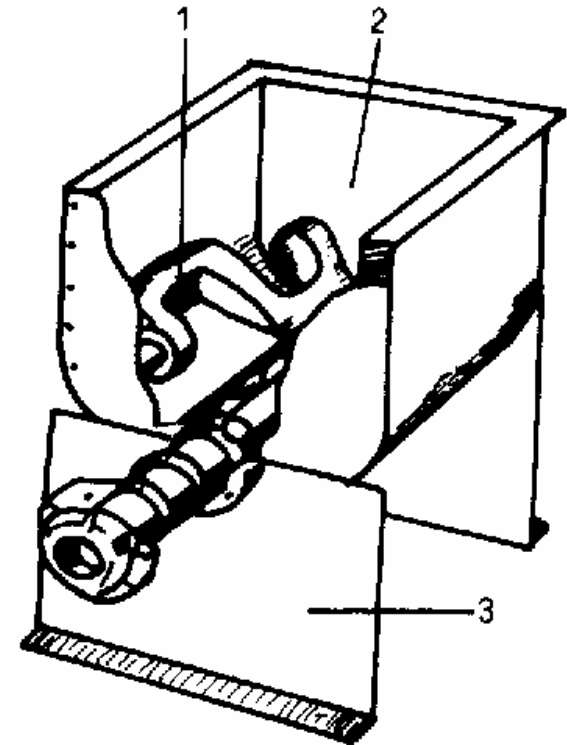
# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

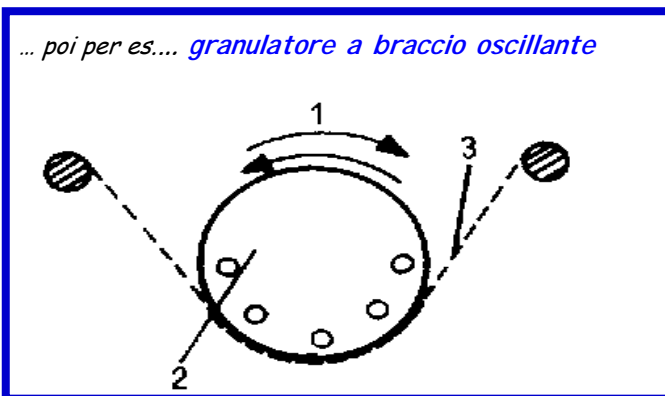
## PROCEDIMENTI TRADIZIONALI

- Impasto
- Granulazione

- Vasca inclinabile per operazioni di scarico e pulizia;  
il fondo ha due distinte culle.  
- Dispositivi di sicurezza.



... poi per es.... *granulatore a braccio oscillante*



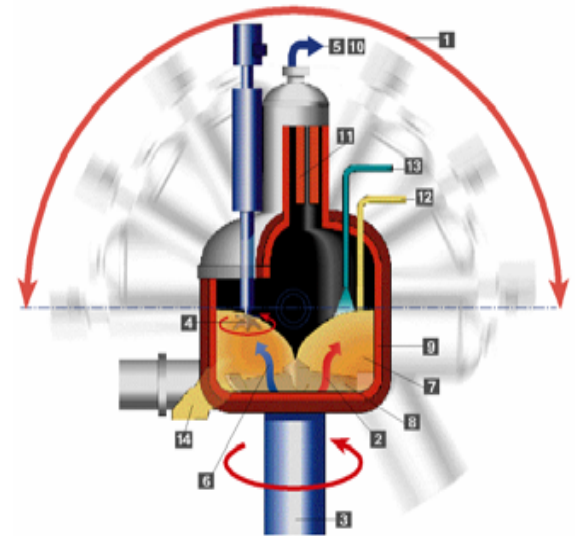
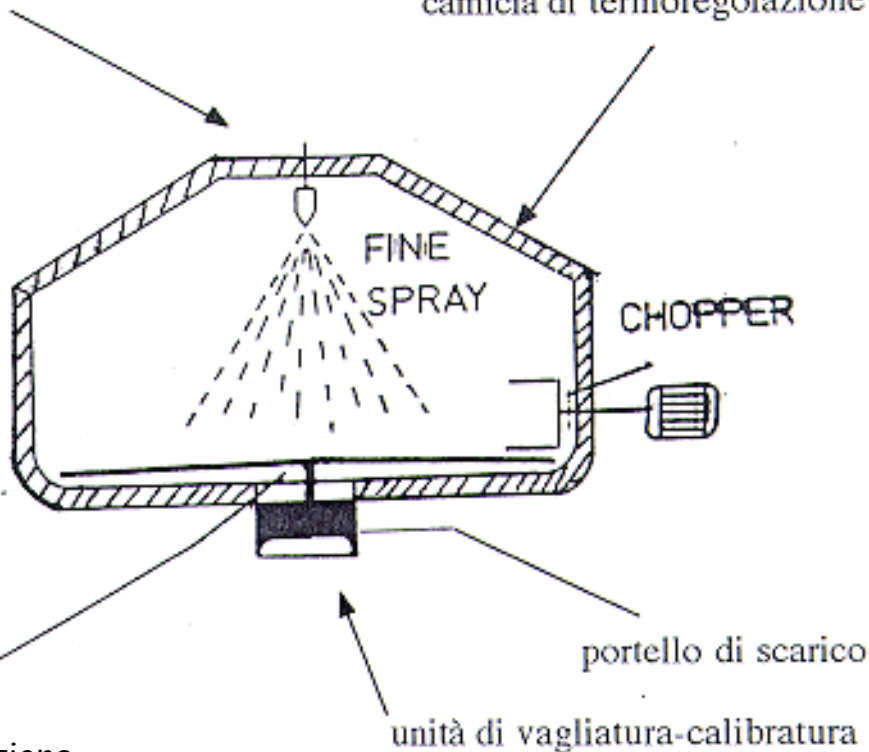
impastatrice a sigma o zeta  
1. braccia a sigma 2. vano  
dell'impastatrice 3. supporto

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

coperchio apribile automaticamente

camicia di termoregolazione



pala miscelazione granulazione

**GRANULATORE MONOFASICO ad alta Velocità**

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

- Oblò di ispezione
- Il chopper può scendere dall'alto ed essere immerso a diverse profondità
- Possibilità di vuoto interno
- Termoregolazione
- Tilting

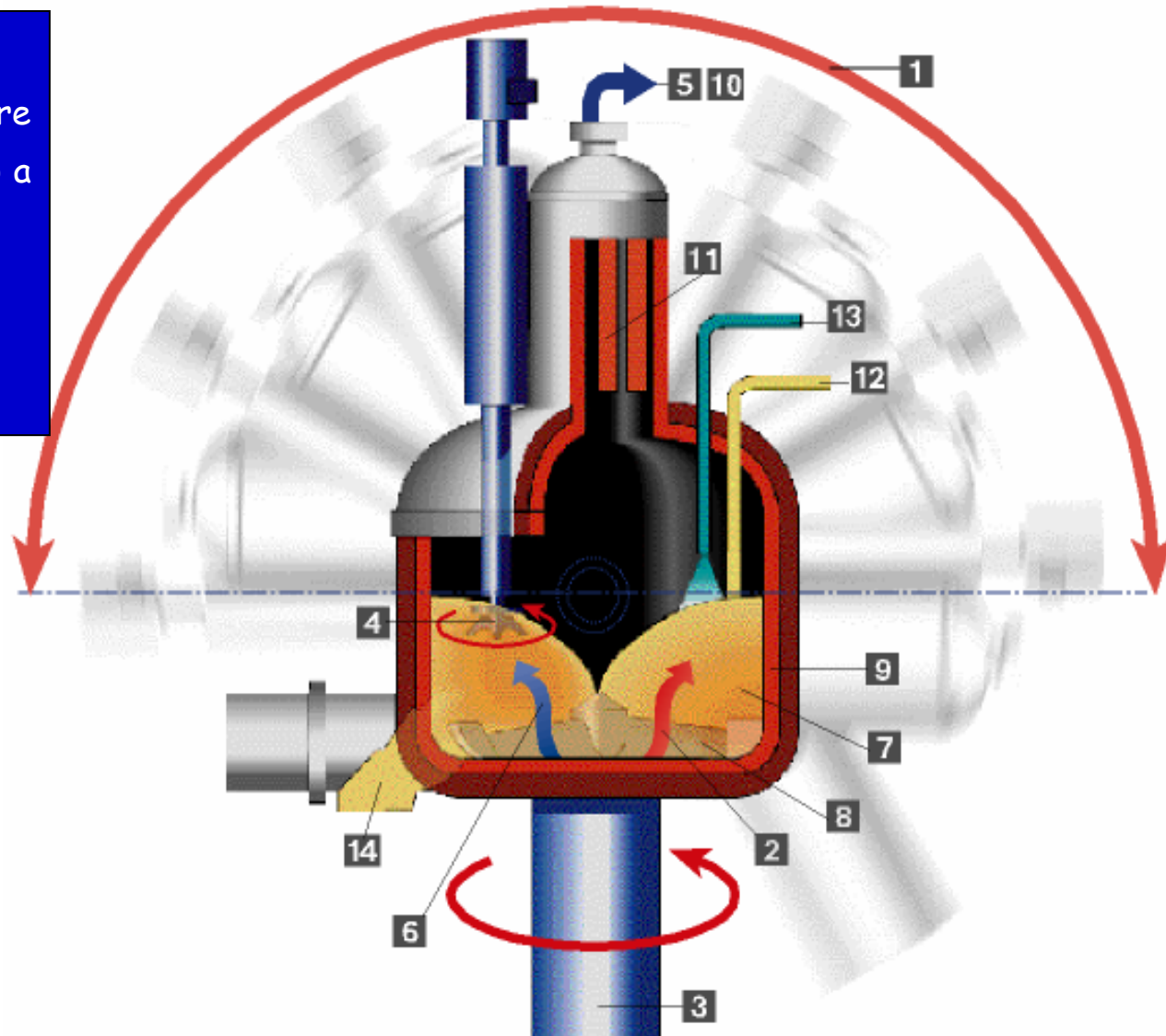
*Intero processo in un'unica macchina*

CARICAMENTO

MESCOLAZIONE

GRANULAZIONE

ESSICCAMENTO



# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

RESA DEL PROCESSO

SICUREZZA [anche gas inerti]

INGOMBRI

CONTAMINAZIONE CROCIATA

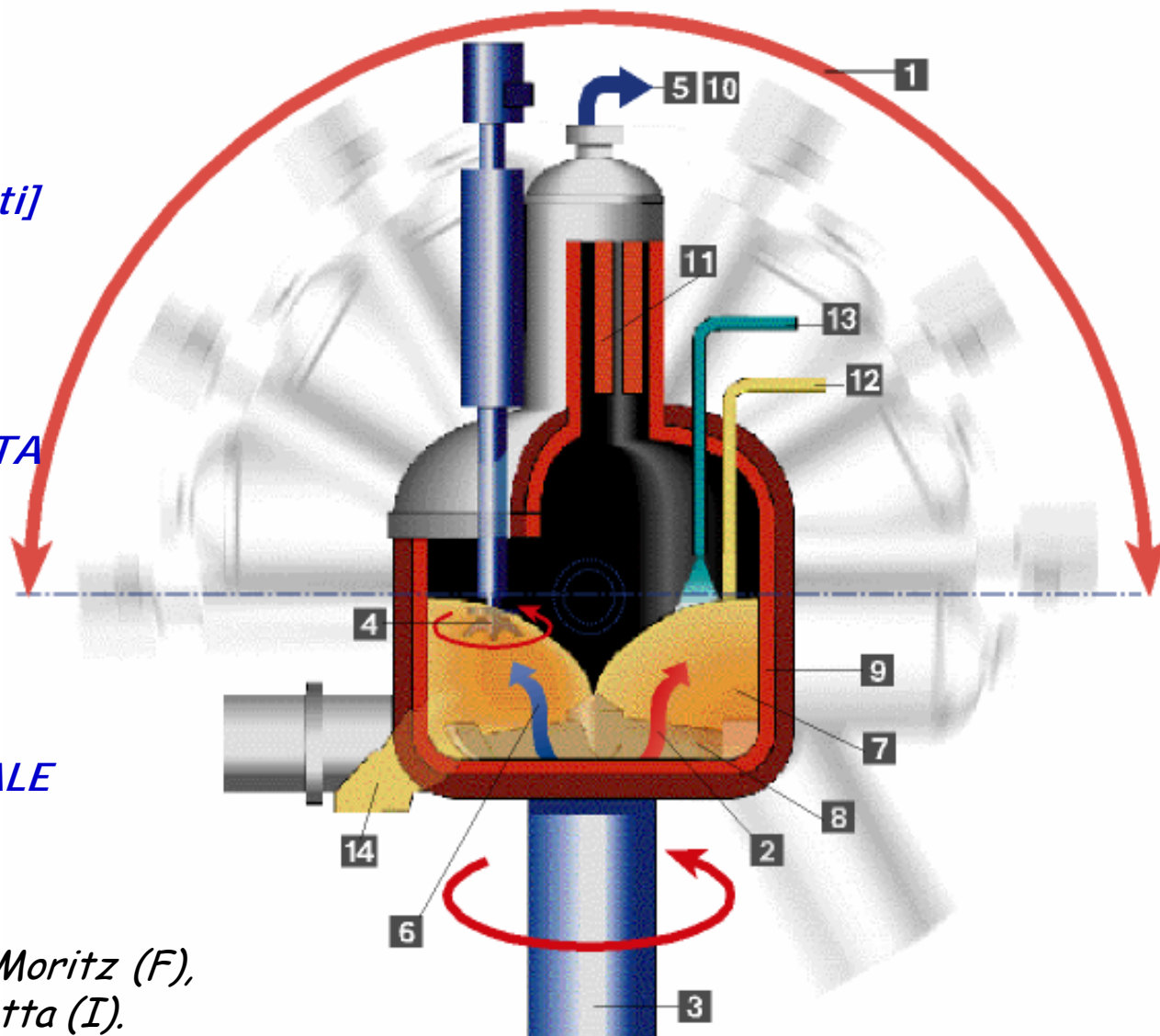
FLESSIBILITA'

DURATA DEL CICLO

INQUINAMENTO AMBIENTALE

TEMPO SANITIZZAZIONE

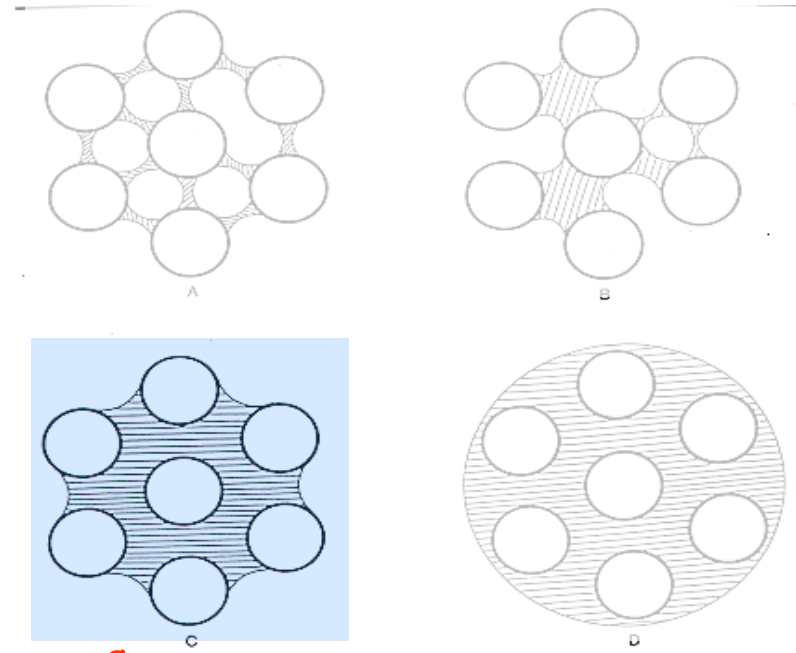
**COSTRUTTORI:** Collette (B), Moritz (F),  
Petterson Kelley (USA), Zanchetta (I).



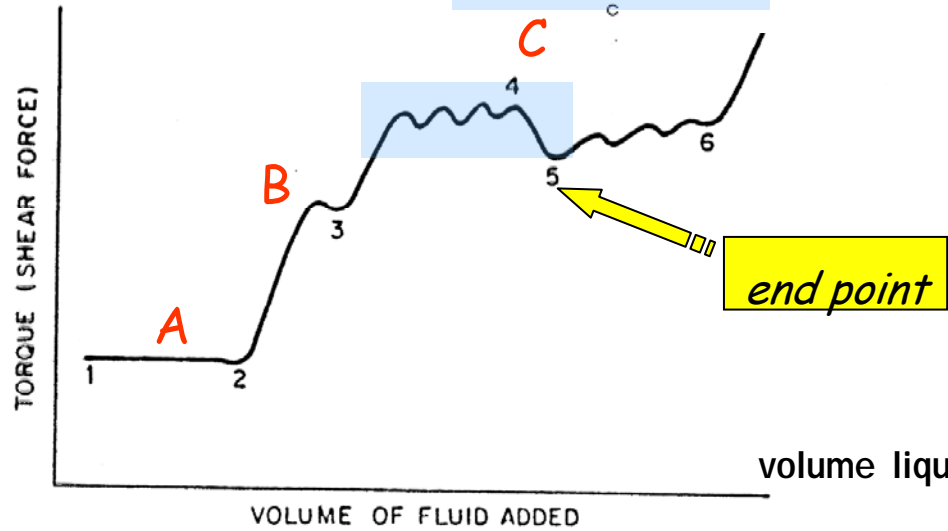
# GRANULAZIONE AD UMI DO

[*Wet granulation method*]

## CAPILLARY STATE



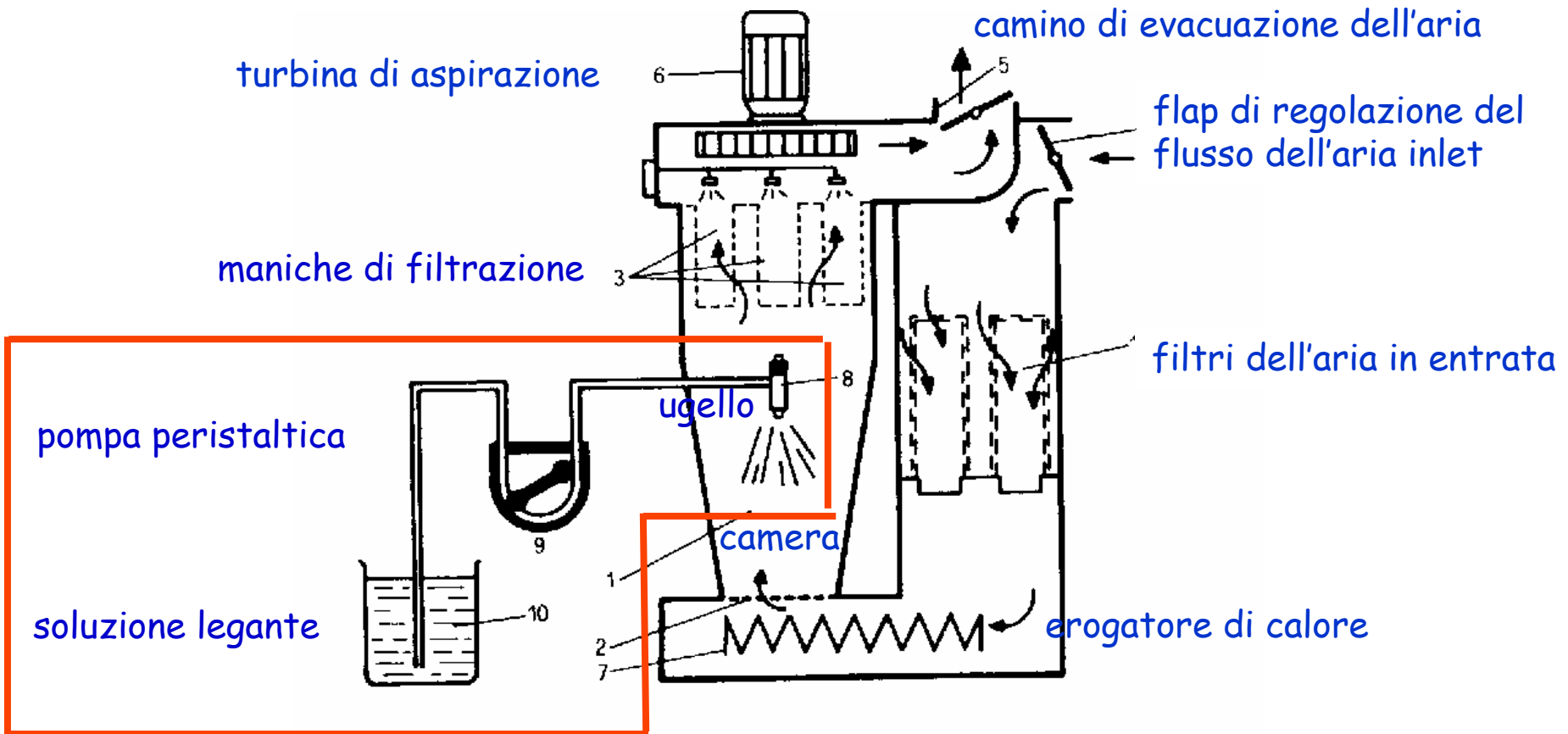
resistenza  
impasto o  
sforzo di  
torsione



volume liquido legante aggiunto

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*



granulatore-essiccatore a letto fluido

# GRANULAZIONE AD UMI DO

*[Wet granulation method]*

possibilità di operare in un unico ambiente

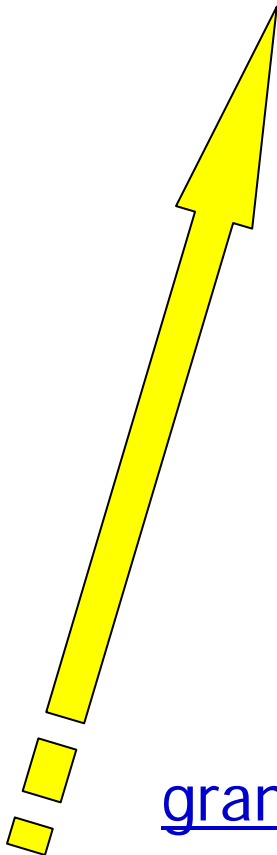
riduzione dei tempi di lavorazione

T del prodotto relativamente bassa (→ rapida evaporazione liquido)

granulato uniforme, buone proprietà di scorrevolezza

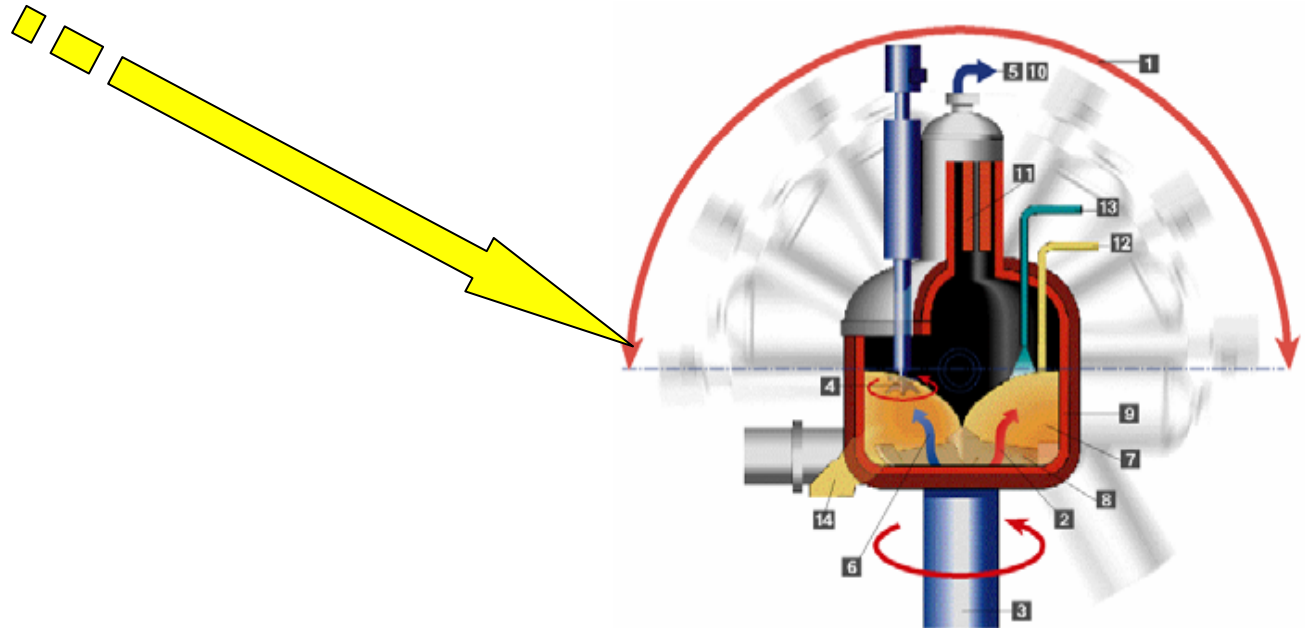
*... e la resistenza meccanica ?*

granulatore-essiccatore a letto fluido



# Granulazione per fusione *[Melt granulation method]*

L'attività legante è affidata a sostanze basso-fondenti [es polimeri (PEG), cere ...] aggiunte allo stato liquido o portate alla fusione **"in situ"** dopo mescolazione con gli altri componenti





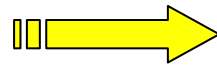
# PROPRIETA' DI GRANULI E GRANULATI

.Scorrevolezza (Flow)  
.Assestamento (Packing) → *bulk*

.Porosità (Porosity)  
.Resistenza-Friabilità (Strength) → *individual granule*

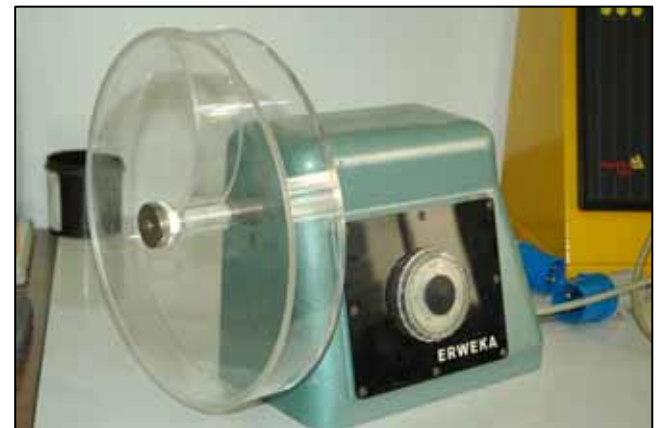
.Densità  
.Area superficiale (*raramente misurata*)  
.Forma e distribuzione granulometrica

## ABRASION STRENGTH



*Il test prevede che i granuli siano sottoposti ad una serie di stress meccanici standardizzati e si va a valutare la quantità di polvere fine prodotta [ $<\varnothing 75$ microns o 200#], cambiamenti nel particle size-*

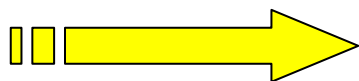
*Friabilometro Roche*



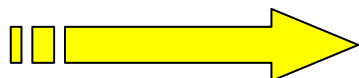
# *PROPRIETA' DI GRANULI E GRANULATI*

*... le diverse caratteristiche di granuli e granulati sono funzione dei vari componenti, della loro concentrazione e del tipo di procedimento di granulazione impiegato.*

*... la formulazione influenza le caratteristiche di resistenza meccanica dei granuli*



*... implicazioni biofarmaceutiche ... ..*



*... implicazioni di fabbricazione*

*... i granuli devono poter essere sottoposti alle normali operazioni (miscelazione-trasporto) senza produrre grandi quantità di polveri*

*... sotto un certo valore di resistenza meccanica - buon consolidamento dei granuli per compressione ma possibilità di danneggiamento*

*... sopra un certo valore buon handling ma possibilità di ottenere compresse deboli (poco consolidate), granuli troppo duri mantengono la loro "identità" anche dopo essere stati compattati.*