



*Universita' degli Studi di Milano*



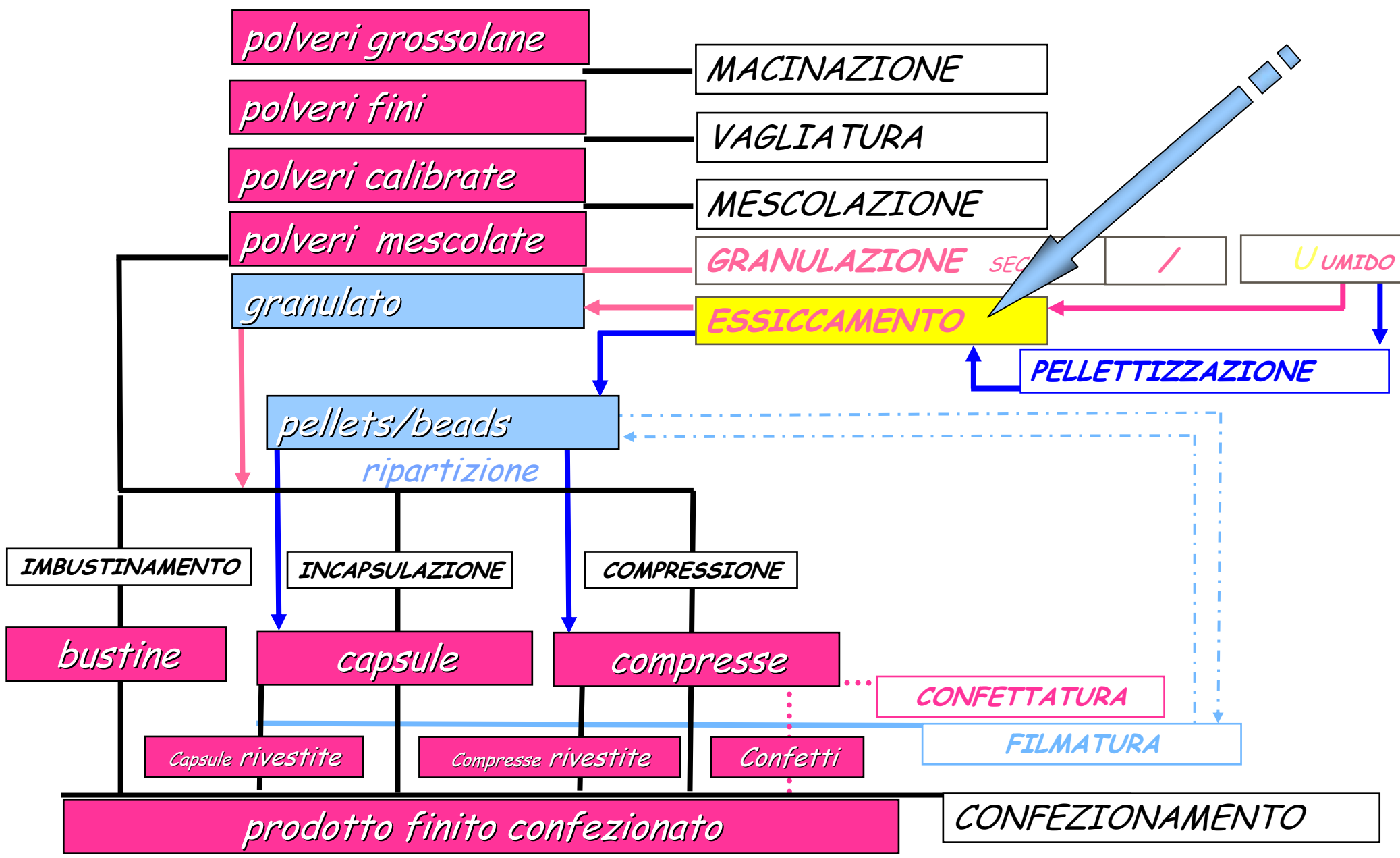
*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

*Fabbricazione Industriale dei Medicinali*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - ESSICCAMENTO**

# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



# ESSICCAMENTO

Allontanamento da una miscela composta di due fasi, di cui una liquida, di questa ultima.

- metodi che impiegano calore
- sostanze essiccanti: gel di silice, solfato di Mg, Na (essicc. di solventi)
- gorgogliamento su composti igroscopici (essicc. dei gas es. su acido solforico conc.)
- sostanze igroscopiche ( $P_2O_5$ , NaOH)
- spremitura
- filtrazione

## ..processo utile per ...

- granulati (comprese, bustine, capsule rigide)
- polveri per iniettabili
- droghe di origine animale e vegetale
- materie prime:  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , lattosio, estratti in polvere

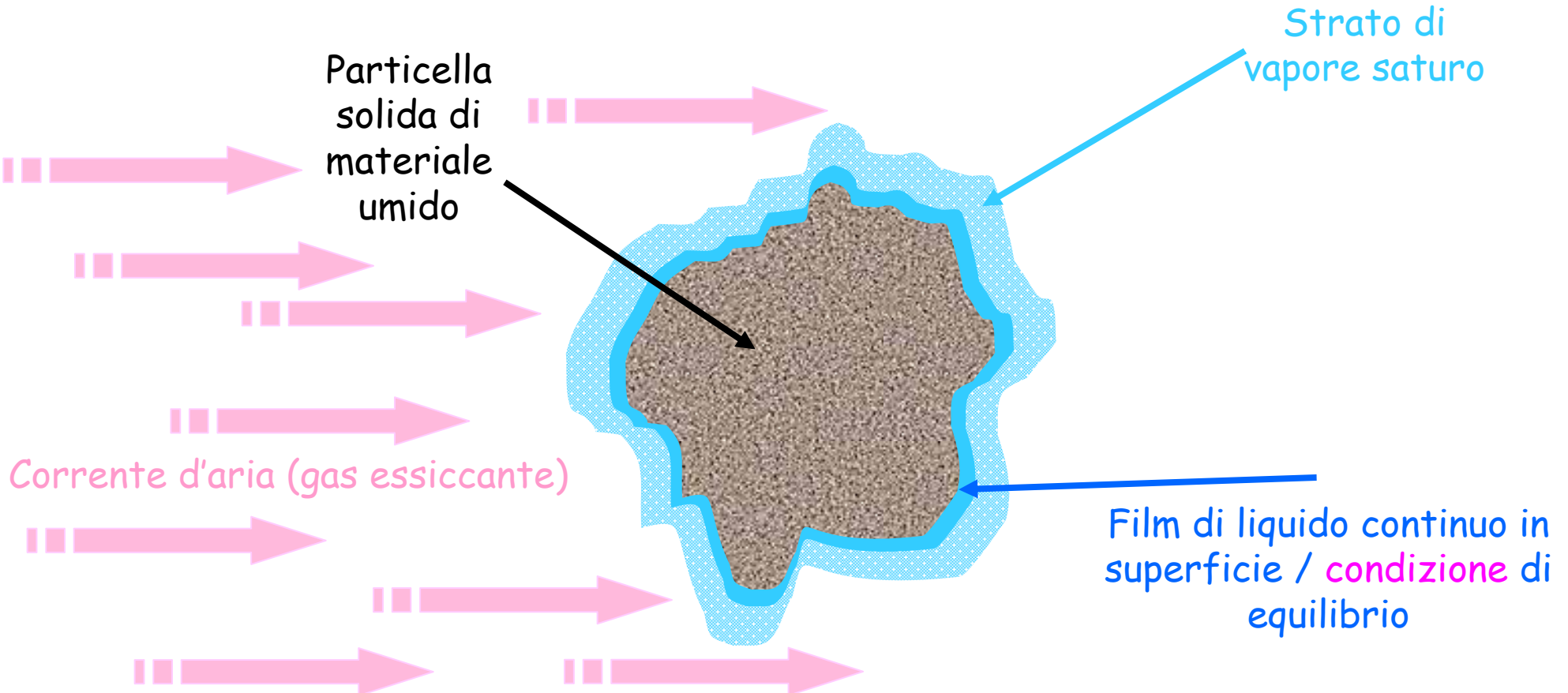
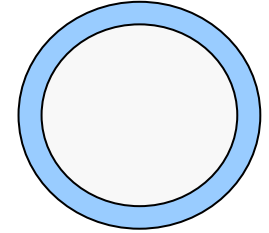
## ...vantaggi ...

1. stabilità delle preparazioni igroscopiche (effervescenti)
2. stabilità dei principi attivi (acido acetilsalicilico, penicillina)
3. blocco delle reazioni enzimatiche
4. rallentamento dello sviluppo di muffe e batteri
5. riduzione di peso e volume dei materiali

# ESSICCAMENTO CON MEZZI TERMICI

L'essiccamento per mezzo di calore comporta operazioni di trasferimento di:

- 1 **Calore**
- 2 **Massa**



# *ESSICCAMENTO CON MEZZI TERMICI*

L'essiccamento per mezzo di calore comporta operazioni di trasferimento di:

**1 Calore**

**2 Massa**



Il **calore** deve essere fornito al materiale da essiccare per favorire una ulteriore evaporazione del film continuo di liquido alla superficie.

L'evaporazione [nel suo complesso configurabile come il reale trasferimento di massa] si articola in:

diffusione del vapore presente nell'aria sovrastante il film liquido

evaporazione [passaggio di fase liquido/vapore]

diffusione del liquido attraverso il materiale fino alla superficie

La velocità di evaporazione del film liquido  $[dW/d\theta]$  può essere quindi vista e descritta come dipendente:



a] dalla velocità di trasferimento del calore

$$dW/d\theta = q/\lambda \quad (1)$$

b] dall'instaurarsi di fasi/zone a diversa umidità assoluta o relativa nelle vicinanze della particella

$$dW/d\theta = K'A (H_s - H_g) \quad (2)$$

## TRASFERIMENTO DI CALORE

$$dW/d\theta = q/\lambda$$

**convezione** (calore diretto): avviene attraverso il flusso d'aria o di un gas secco e caldo, capace di cedere calorie venendo a contatto con il materiale.

**conduzione**: il calore viene trasferito al materiale umido per contatto con una superficie, generalmente metallica.

**irraggiamento (IR)**

*[diversamente va considerato l'impiego di microonde]*

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{convezione}} + Q_{\text{conduzione}} + Q_{\text{irraggiamento}}$$



La velocità di evaporazione del film liquido descritto come dipendente

a] dalla velocità di trasferimento del calore

$$dW/d\theta = q/\lambda \quad (1)$$

$dW/d\theta$       vel. di evaporazione (massa/tempo)

$q$               vel. di trasferimento del calore

$\lambda$               calore latente di evaporazione  
*(quantità di calore necessario per evaporare a temperatura costante una quantità unitaria di liquido)*

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{convezione}} + Q_{\text{conduzione}} + Q_{\text{irraggiamento}}$$

La velocità di evaporazione del film liquido descritto come dipendente

b] dall'instaurarsi di fasi/zone a diversa umidità assoluta o relativa

$$dW/d\theta = K'A (H_s - H_g) \quad (2)$$

in cui:  $K' = cG^n$



$dW/d\theta$

velocità di evaporazione/essiccamento

$A$

area della superficie esposta all'evaporazione

$H_s$

umidità assoluta alla superficie di evaporazione

$H_g$

umidità assoluta dell'aria

$K'$

coeff. di trasferimento di massa

$G$

velocità di flusso del gas

$c$

costante di proporzionalità

$n$

$\approx 0,8$

## DEFINIZIONI

### *UMIDITA' ASSOLUTA (H<sub>g</sub>)*

Peso del vapore acqueo contenuto nell'unità di peso di aria secca

### *UMIDITA' ALLA SATURAZIONE (H<sub>s</sub>)*

Umidità assoluta alla quale la pressione parziale del vapore acqueo nell'aria è uguale alla tensione di vapore dell'acqua libera alla stessa temperatura



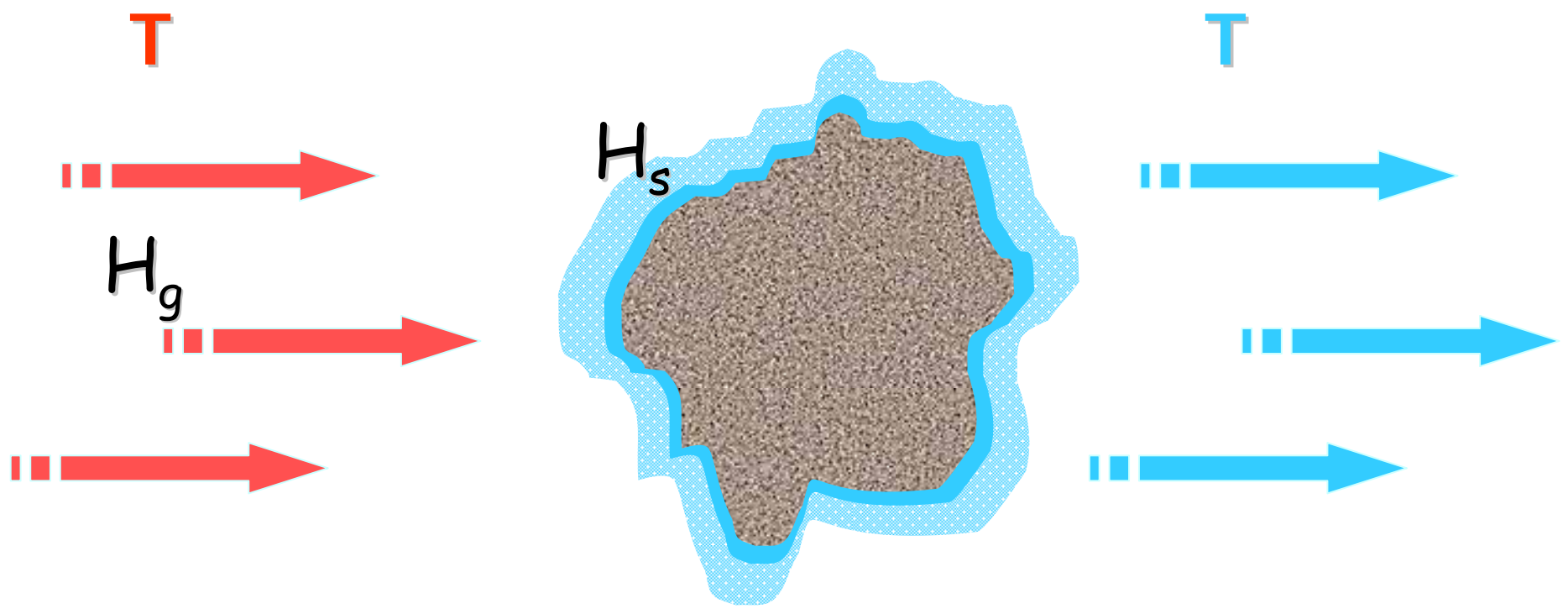
### *UMIDITA' ASSOLUTA % (UMIDITA' %)*

$$\frac{\text{Umidità assoluta a } t \text{ } ^\circ\text{C}}{\text{Umidità assoluta satur. a } t \text{ } ^\circ\text{C}} \times 100$$

### *UMIDITA' RELATIVA %*

$$\frac{\text{Pressione parziale del vapore}}{\text{Tensione di vapore del liquido}} \times 100$$

$H_s - H_g$   *Driving force dell'evaporazione*

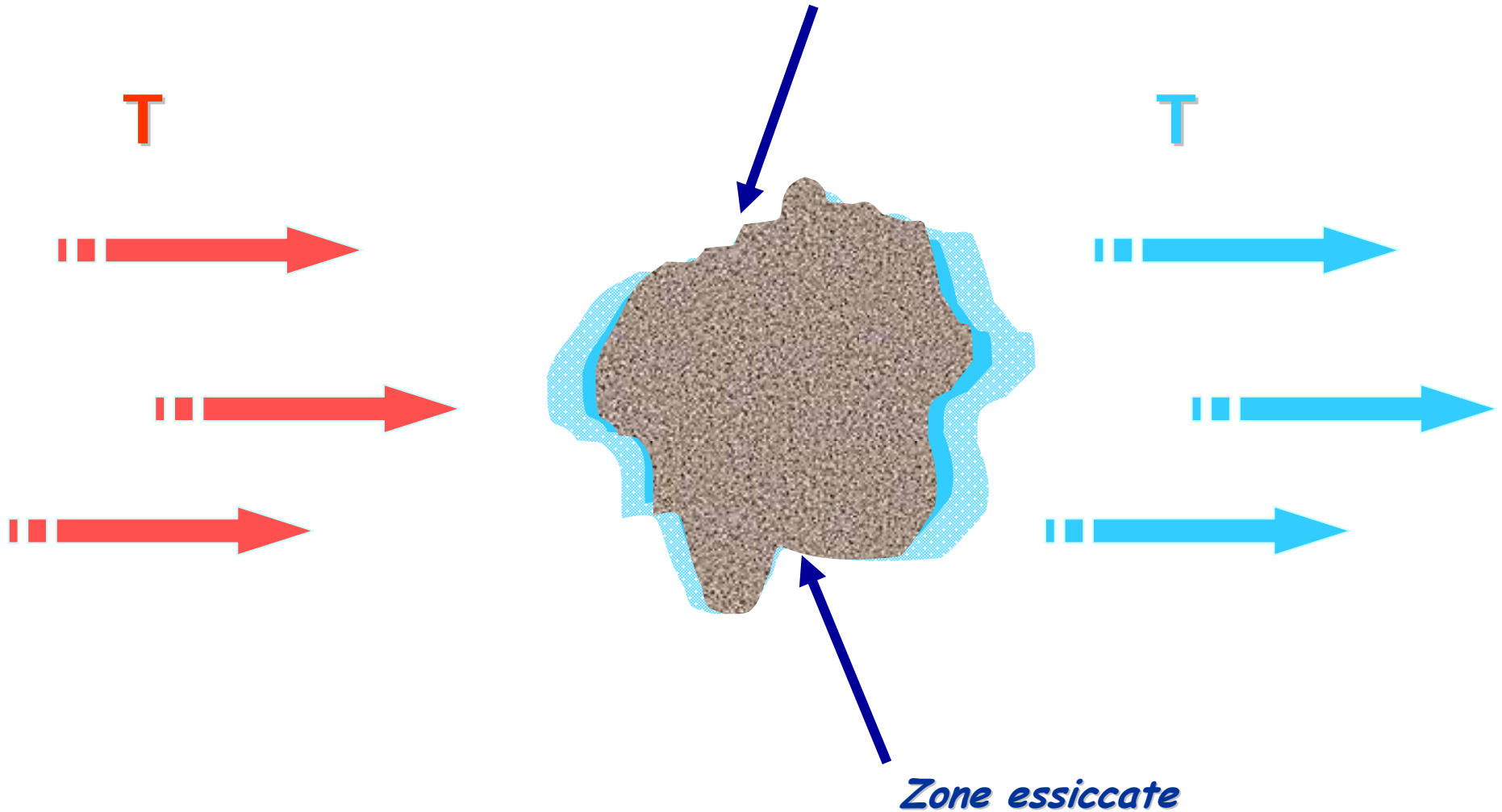


*Quando ci si trova in questa situazione.....  
(film di liquido continuo)*

*... le due equazioni si uguagliano.....*

$$dW/d\theta = q/\lambda = K'A (H_s - H_g)$$

*...man mano che il processo prosegue.....*



*Condizione critica..... Il film di liquido non è più continuo....  
Il calore viene trasferito al materiale ... ..aumenta la temperatura del  
solido..... Attenzione ... stabilità materiali termolabili !!!*

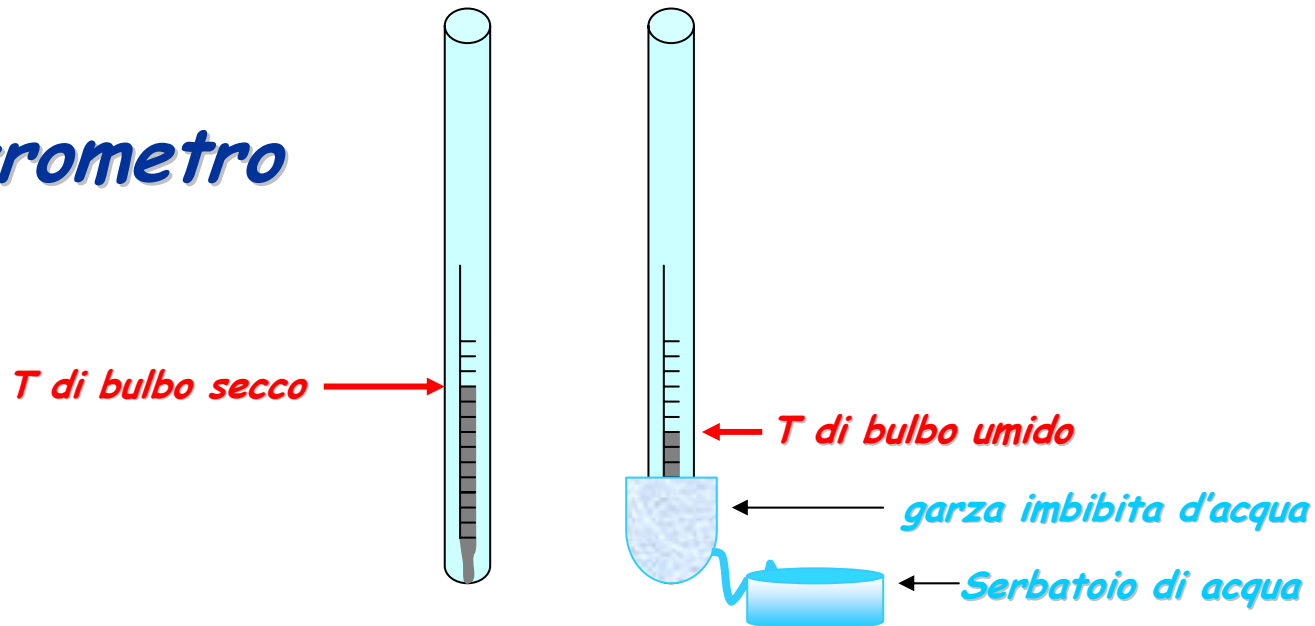
per determinare la capacità di trasporto del vapore di un campione d'aria occorre conoscere:

1) *temperatura al bulbo asciutto*

2) *temperatura al bulbo umido*

*Necessità di disporre quindi di due valori di temperatura sperimentali....*

## *Psicrometro*



*Temperatura al bulbo umido: temperatura di equilibrio raggiunta da una superficie che evapora quando la velocità di trasferimento del calore alla superficie per convezione è uguale alla velocità di dispersione del calore per evaporazione.*

*La temperatura al bulbo umido è funzione dell'umidità relativa dell'aria in entrata usata per favorire l'essiccamento*

*La capacità del gas essiccante di trasportare il vapore determina:*

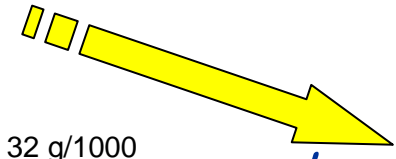
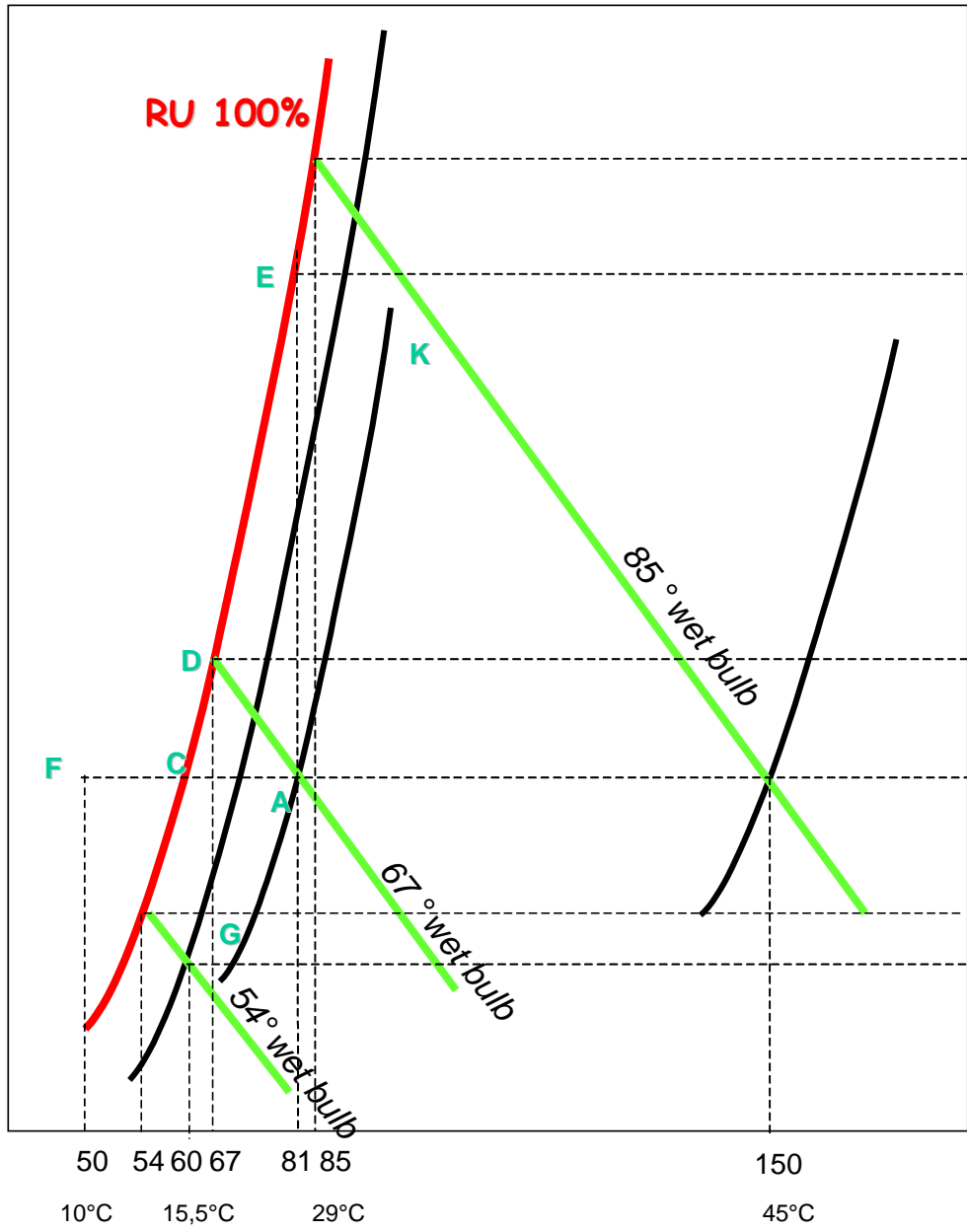
*a) velocità di essiccamento*

*b) grado di essiccamento (il più basso contenuto di umidità ottenibile per un certo materiale)*

*La carta psicrometrica permette di determinare l'umidità differenziale ( $H_s - H_g$ )*



# TAVOLA PSICROMETRICA



*tavola psicrometrica:  
strumento di  
consultazione per  
determinare le  
caratteristiche di  
umidità  
dell'aria.....*

*1 grain = 0,0648 g*

*1 pound = 373,248 g*

*0 °C = 32 °F*

*16 °C = 61 °F*

$$\frac{°F - 32}{1.8} = °C$$

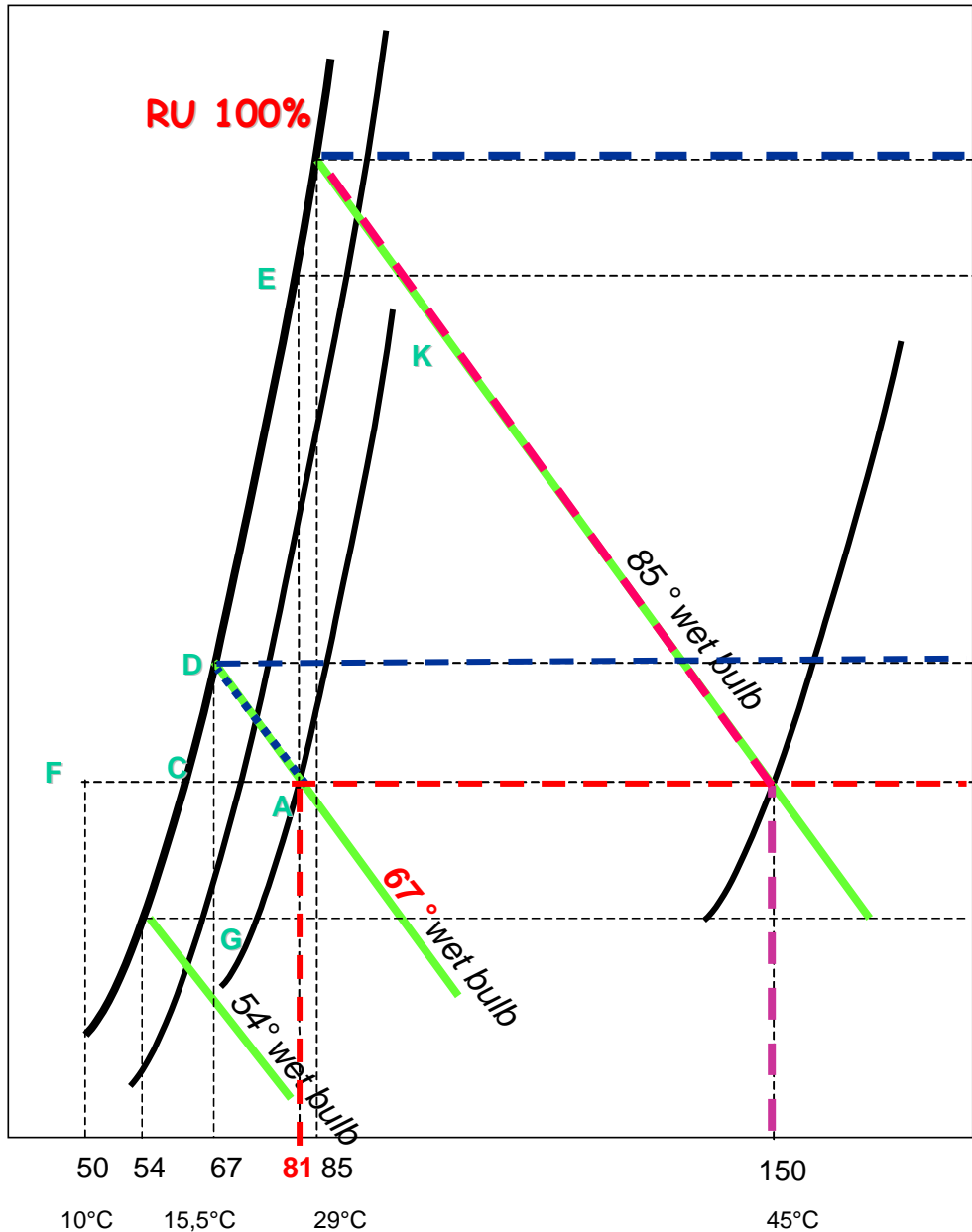
**Dry-Bulb Temperature (°F)**

*Le equazioni indicano come si può modificare la velocità di essiccamento:*

$$dW/d\theta = K'A (Hs-Hg) = q/\lambda$$

$$dW/d\theta = q_{\text{conv}} + q_{\text{cond}} + q_{\text{irr}} / \lambda = K'A (Hs-Hg)$$

- $q_{\text{conv}}$  aumenta se si aumenta la temperatura dell'aria immessa
- $q_{\text{cond}}$  aumenta se si diminuisce lo spessore dello strato di materiale o si aumenta la temperatura della superficie di contatto
- $K'$  aumenta con la velocità del gas di trasporto
- $A$  area esposta
- $Hs-Hg$  aumenta se si deumidifica l'aria immessa o si aumenta la temperatura dell'aria immessa



*185 umidità assoluta dell'aria alla saturazione (Hs)*

**misure sperimentali:**

Temp. Bulbo secco: 81 °F  
Temp. Bulbo umido: 67 °F

Temp. Bulbo secco: 150 °F  
Temp. Bulbo umido: 85 °F

**$(H_s - H_g) (185 - 78) = 107$**

*99: umidità assoluta dell'aria alla saturazione (Hs)*

*78: umidità assoluta dell'aria (Hg)*

**$(H_s - H_g) (99 - 78) = 21$**

*Raddoppiando la temperatura si ottiene un aumento di circa 5 volte del differenziale di umidità*

# ESSICCAMENTO DEI SOLIDI

*L'umidità presente in un solido può essere espressa come:*

## *1) Perdita per essiccamento*

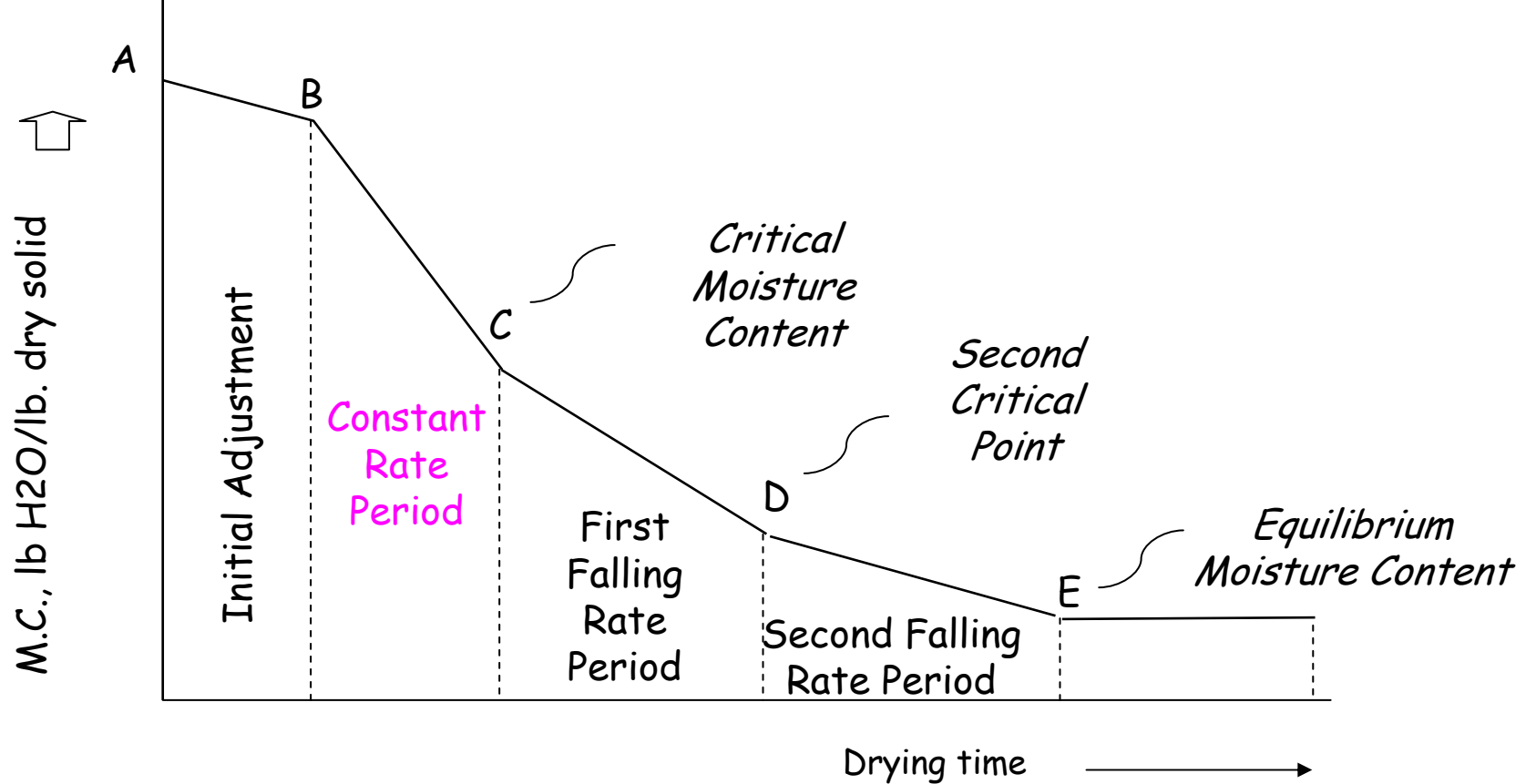
*determinato in rapporto al peso di sostanza umida (LOD: Loss On Drying)*

$$\% \text{ LOD} = \frac{\text{Peso di acqua nel campione}}{\text{Peso totale del campione}} \times 100$$

## *2) Contenuto di umidità (MC%)*

*determinato in rapporto al peso della sostanza secca (MC: Moisture Content)*

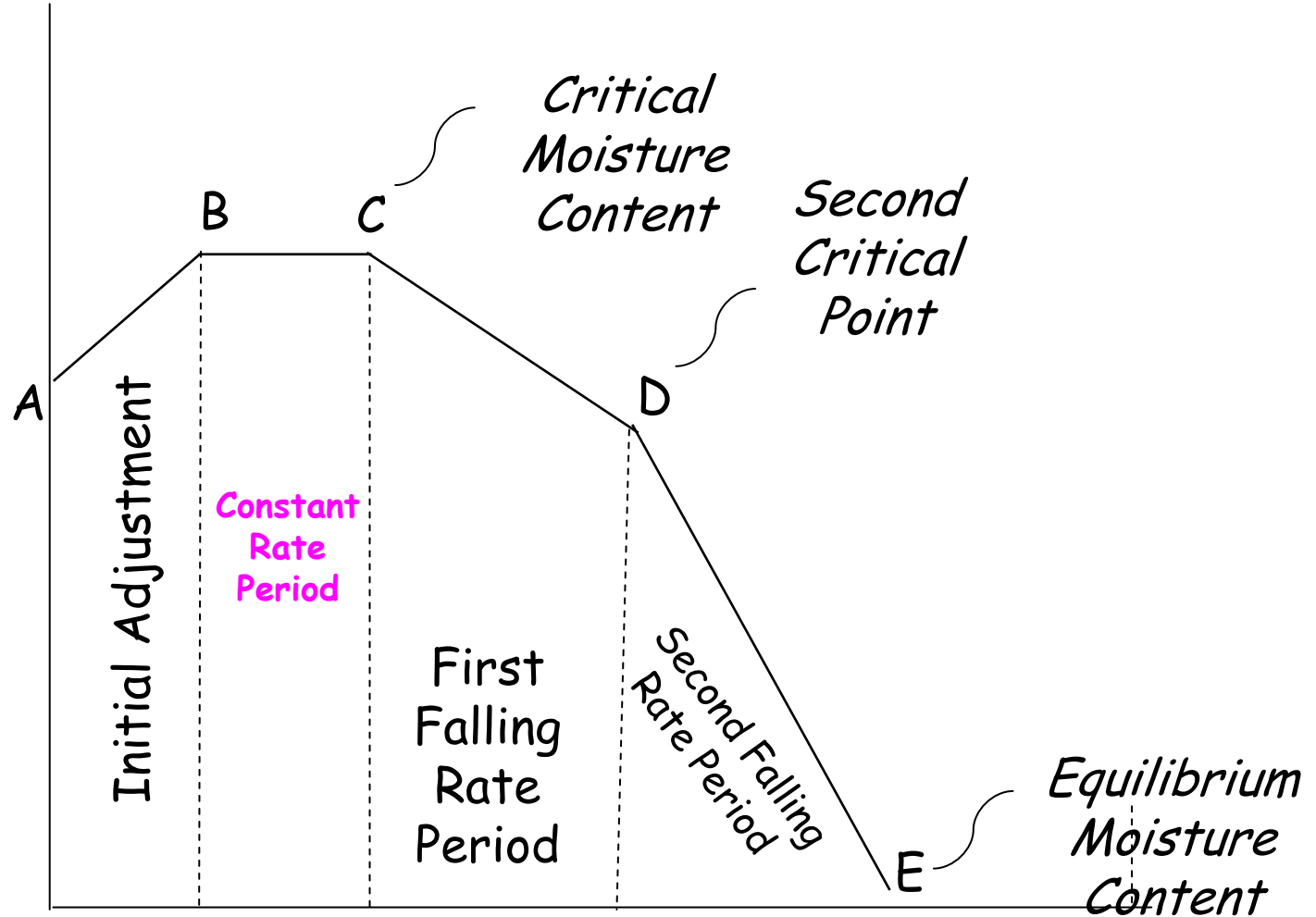
$$\text{MC \%} = \frac{\text{Peso di acqua nel campione}}{\text{Peso del campione secco}} \times 100$$



- A-B** la temperatura si stabilizza
- B-C** velocità di evaporazione costante = velocità di diffusione del liquido verso la superficie
- C-D** il film non è più continuo - periodo di essiccamento della superficie insatura
- D-E** la velocità di essiccamento dipende dalla velocità di diffusione dell'umidità alla superficie del solido



Drying rate, lb H<sub>2</sub>O/(hr)(lb. dry solid)



← Moisture Content

## CONTENUTO DI UMIDITA' ALL'EQUILIBRIO (EMC)

Contenuto di umidità di un materiale che si trova in equilibrio con una atmosfera di una data umidità relativa.

Tensione di vapore del materiale = pressione parziale del vapore nell'atmosfera circostante.

*EMC e natura dei materiali*

*Determinazione dell' EMC*

# *CONTENUTO DI UMIDITA' ALL'EQUILIBRIO (EMC)*

*L'**EMC** rappresenta il contenuto di umidità del solido al momento in cui la velocità di essiccamento è uguale a 0, quando cioè la tensione di vapore dell'acqua nel solido è uguale alla pressione parziale del vapore nell'aria.*

*Il valore di **EMC** dei solidi può variare di molto nelle stesse condizioni di atmosfera, dipendentemente dalla forza con la quale l'acqua è trattenuta nel solido.*



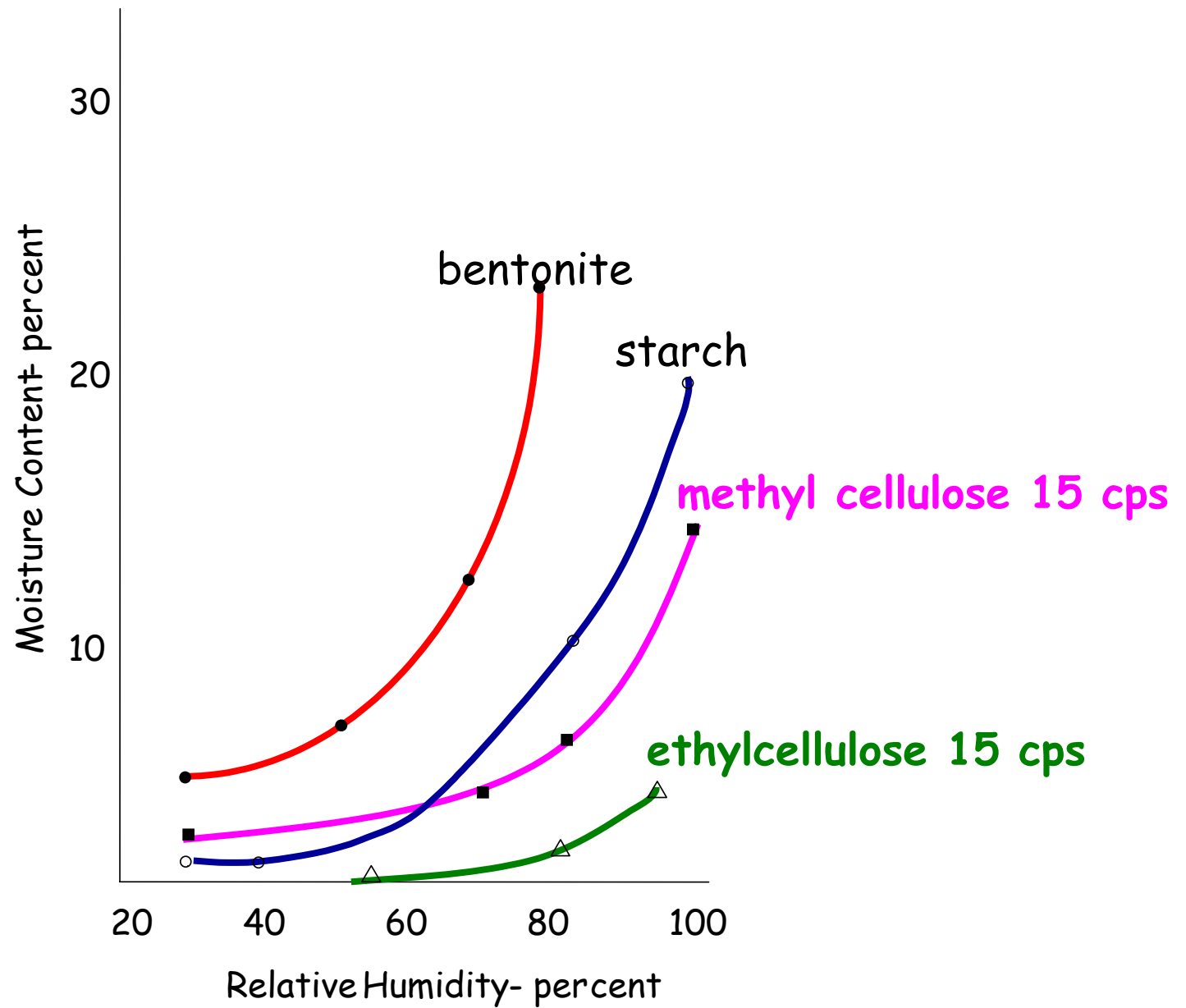
# *Classificazione dei solidi in base al comportamento all'essiccamento*

**SOLIDI GRANULARI O CRISTALLINI** in cui l'acqua è situata in pori superficiali aperti o negli spazi interstiziali tra i cristalli e può essere allontanata facilmente.

Per essiccamento possono raggiungere un valore di EMC prossimo a 0

**SOLIDI AMORFI** in cui l'acqua costituisce parte integrante della struttura ed è intrappolata in pori e capillari interni (amido, caseina, insulina, Al idrossido)

Hanno un valore di EMC elevato



*Equilibrium moisture content curves for tableting materials. (Adapted from Scott, M.W., Lieberman, H. A., and Chow, F. S.: J. Pharm. Sci., 52: 994, 1963.)*

*Criteria di scelta delle apparecchiature per processo di essiccamento*

EFFICIENZA TERMICA

TEMPI

INGOMBRO

PORTATA

ASPETTO DEL SOLIDO

SICUREZZA

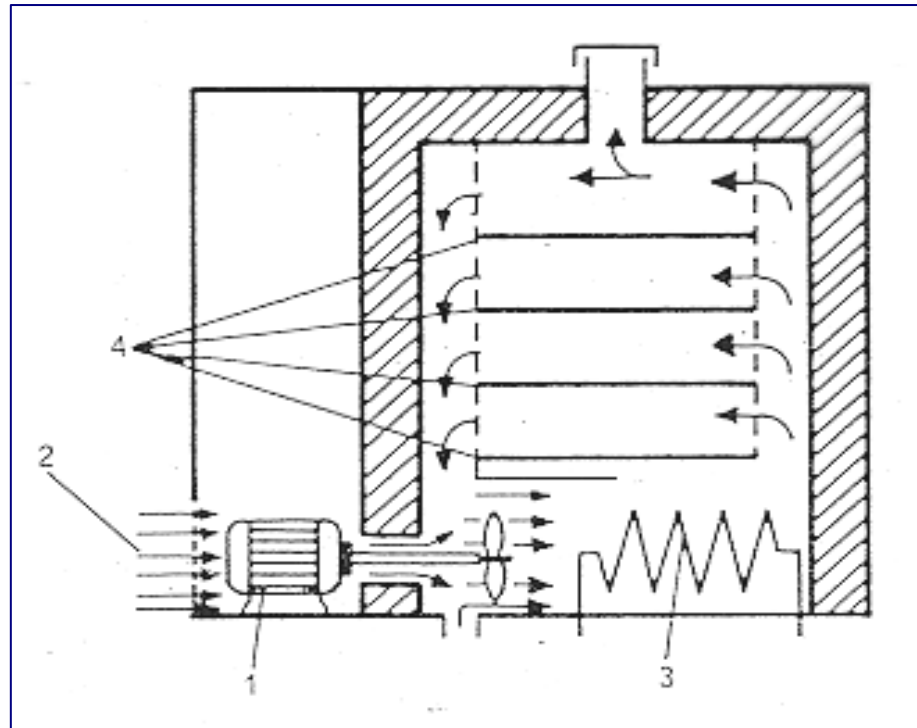
IMPIEGO DI MANODOPERA

PULIZIA

## ARMADI A CIRCOLAZIONE D'ARIA

- ⌘ adatti a materiali friabili, che potrebbero essere danneggiati nei sistemi a letto mobile
- ⌘ quantità limitate di materiale
- ⌘ ingombro
- ⌘ spazi morti: essiccamento non omogeneo
- ⌘ efficienza termica

# ARMADIO ESSICCATORE A VENTILAZIONE FORZATA

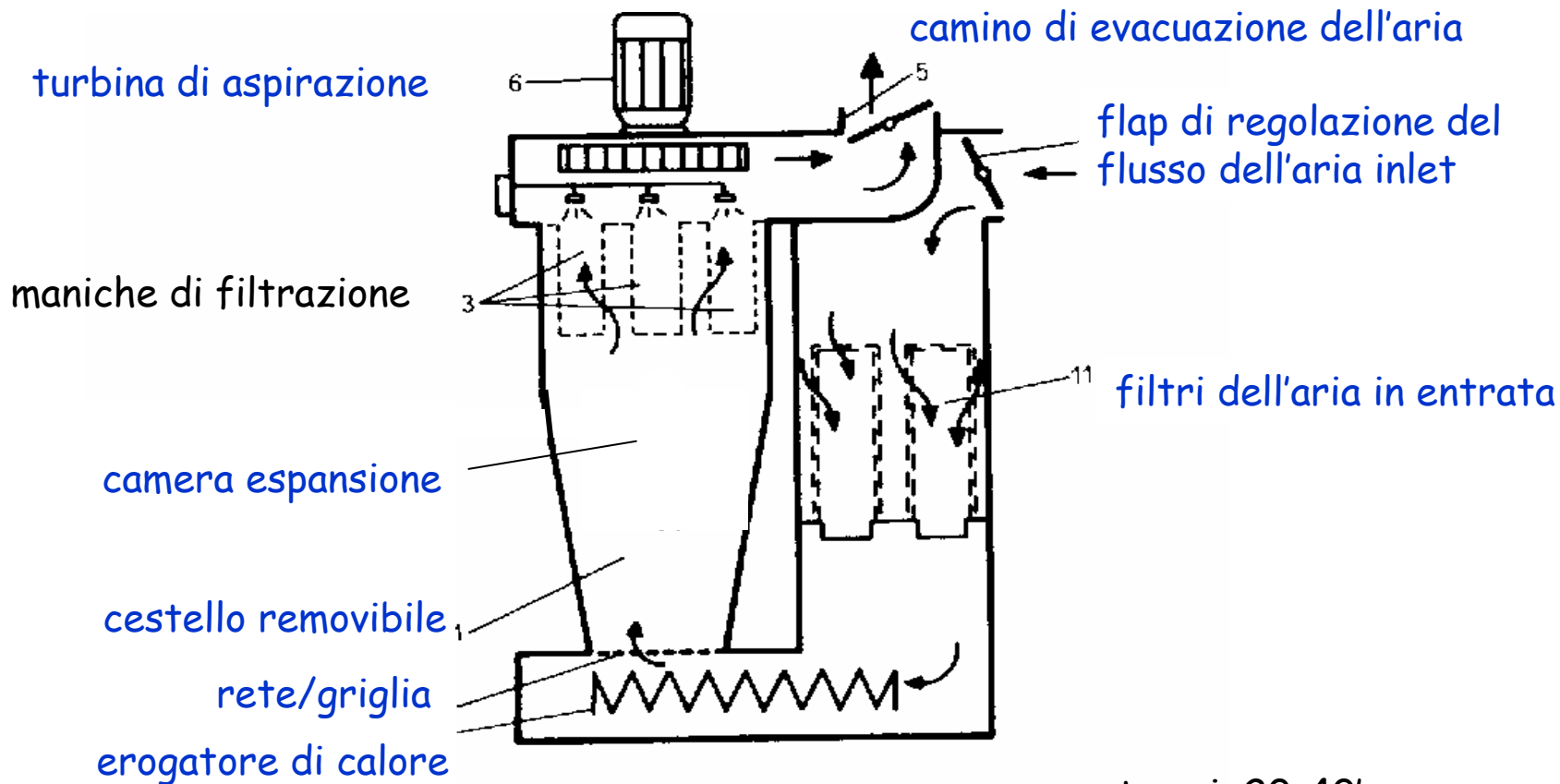


- 1) ventilatore
- 2) entrata aria
- 3) riscaldatore
- 4) piastre

*parametri da controllare:*

- $T$
- *flusso d'aria*
- *umidità dell'aria usata*

# Essiccatore a letto fluido



Le particelle sono sospese nella corrente del gas essiccante. Il materiale è portato verso l'alto dalla corrente di gas e ricade per gravità (geometria tronco-conica rovesciata della camera di espansione) e visivamente è riconducibile ad un liquido in ebollizione. Il contatto tra solido e gas è massimo e risulta in un migliore trasferimento di calore e di massa rispetto alle apparecchiature a letto statico.

-tempi: 20-40'

-quantitativi: 5-200 Kg

-adatto all'essiccamento di granulati *(se non sono troppo bagnati e se il materiale non è troppo friabile)*

-buona efficienza termica

-cariche elettrostatiche

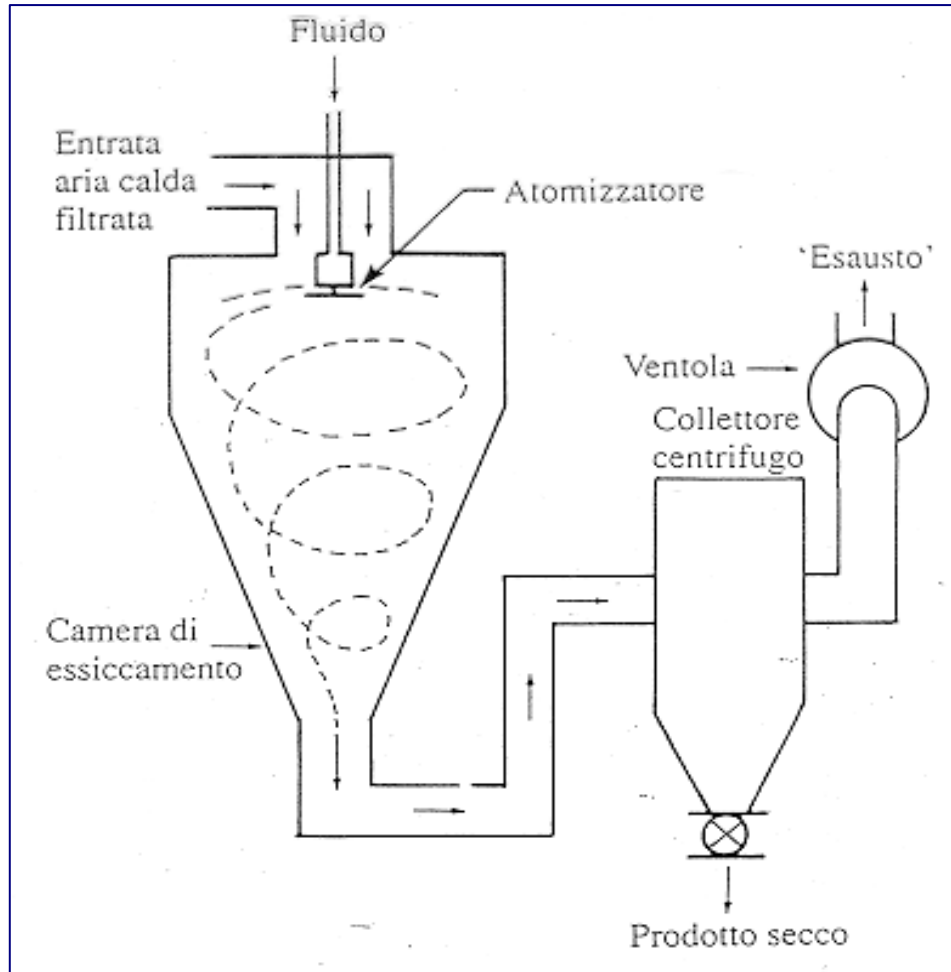
# Essiccatore a letto fluido



- tempi: 20-40'
- quantitativi: 5-200 Kg
- adatto all'essiccamento di granulati *(se non sono troppo bagnati e se il materiale non è troppo friabile)*
- buona efficienza termica
- cariche elettrostatiche

# ESSICCATORI PNEUMATICI (Spray Dryers)

essiccamento di soluzioni e sospensioni



Aria calda in entrata: co-corrente o controcorrente

Temperatura aria in entrata fino a 150-200°C

Evaporazione veloce / sottrazione di calore

Raccolta prodotto essiccato con abbattitore polveri collegato

Rappresentazione schematica di apparecchiatura per spray-drying

... importante integrare con appunti delle lezioni

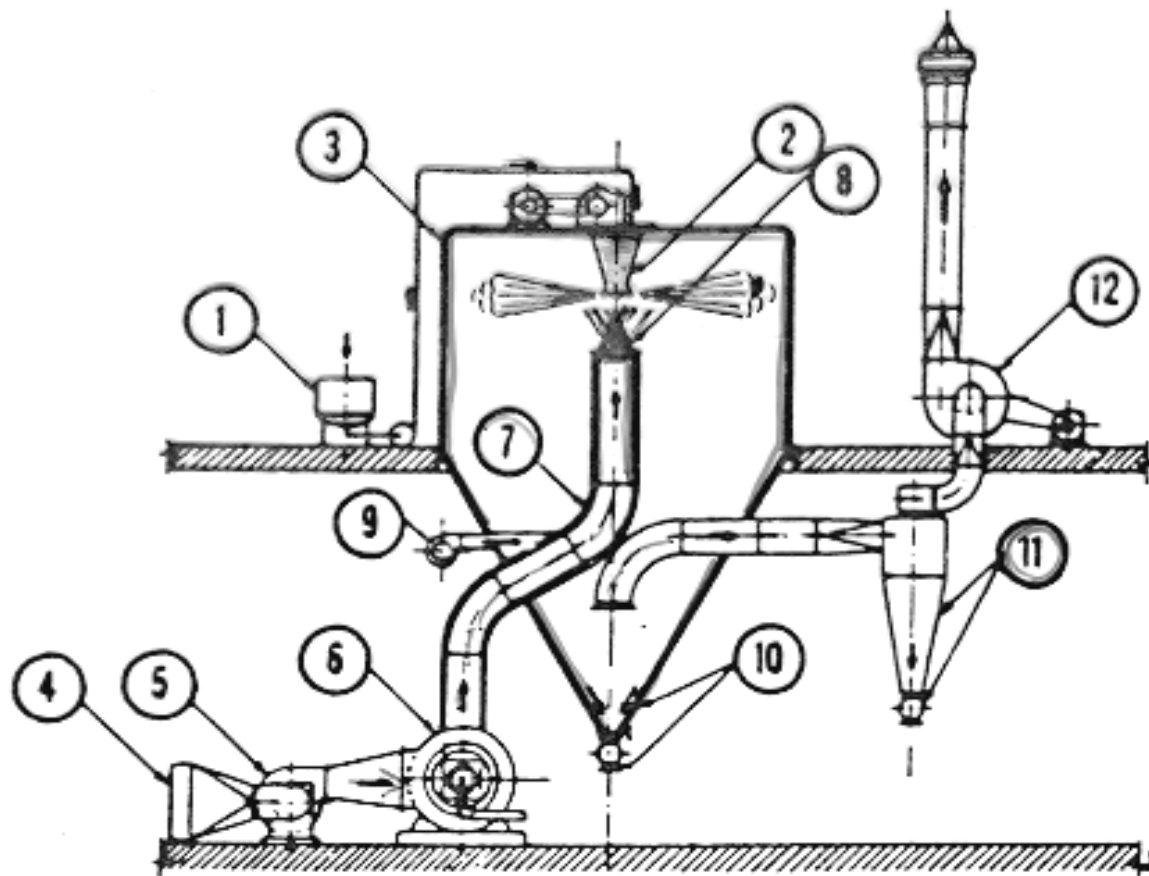


# ESSICCATORI PNEUMATICI (Spray Dryers)

essiccamento di soluzioni e sospensioni

- ⌘ nonostante alte T indicato per materiali sensibili al calore (*evaporazione veloce*)
- ⌘ possibilità di usare gas essiccanti inerti
- ⌘ granulometria uniforme (in relazione alle dimensioni delle goccioline atomizzate/nebulizzate)
- ⌘ prodotto poroso
- ⌘ possibilità di operare sterilmente
- ⌘ indicati per materiali di cui si vuole cambiare la forma fisica (stato solido)
  
- ⌘ impiego nella microincapsulazione
  - correzione del sapore
  - preparati gastroresistenti
  - protezione del principio attivo
  - rilascio controllato

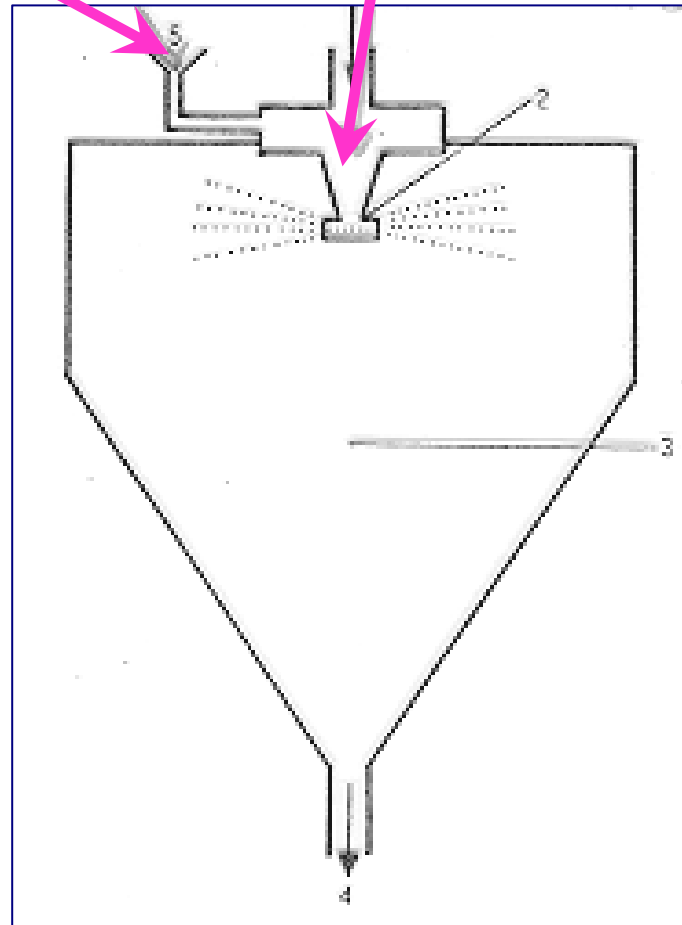
Lattosio spray-dried: esempio di eccipiente di largo impiego (diluyente per compressione diretta)



**FIG. 3-10.** Spray dryer: 1, feed tank; 2, centrifugal atomizer; 3, drying chamber; 4, inlet air filter; 5, air supply fan; 6, air heater; 7, triple inlet duct; 8, adjustable air disperser; 9, cooling air fan; 10, chamber product collection; 11, cyclone product collection; 12, exhaust fan. (Courtesy of Nichols Engineering & Research Corp.)

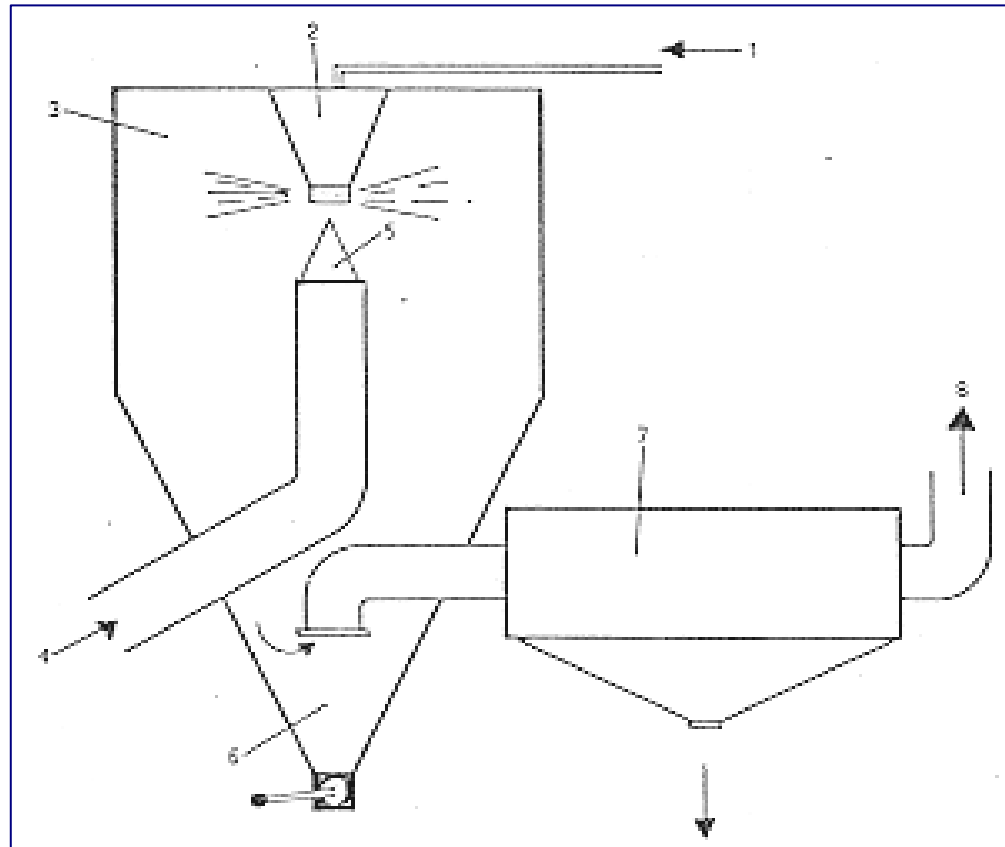
prodotto

aria calda



## Essiccatore per nebulizzazione

1: Entrata dell'aria calda. 2: Atomizzatore a centrifuga. 3: Camera di essiccamento. 4: Uscita del materiale essiccato. 5: Entrata della soluzione del prodotto da essiccare.



## Essiccatore per atomizzazione

1: Alimentazione. 2: Atomizzatore a centrifuga. 3: Camera di essiccamento. 4: Aria in entrata. 5: Regolatore del flusso d'aria. 6: Camera di raccolta del prodotto secco. 7: Ciclone per la raccolta delle particelle più fini. 8: Espulsione dell'aria.

# ATOMIZZATORI/NEBULIZZATORI

## A turbina

- atomizzatore rotante
- atomizzatore a rotore

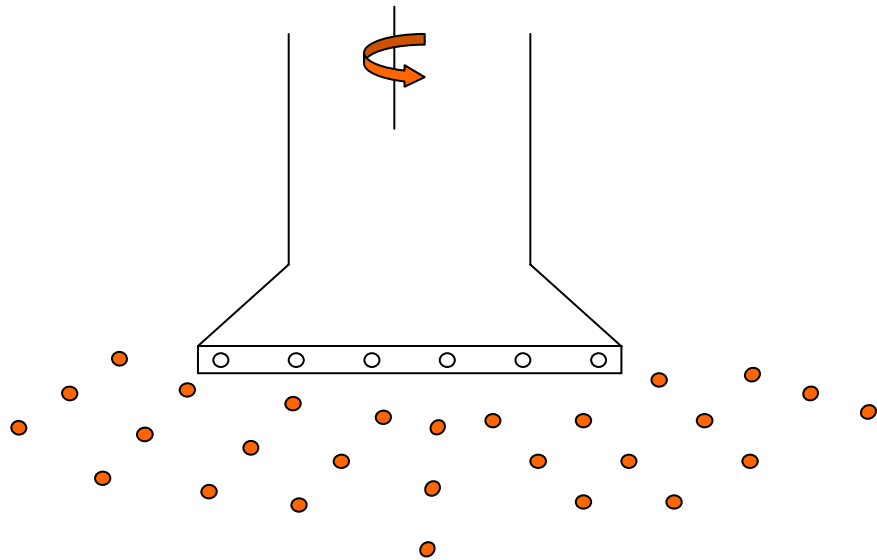
## Ad ugello

- atomizzatore: senza aria ad alta pressione (AD UNA VIA)
- nebulizzatore: con aria a bassa pressione (A DUE VIE)

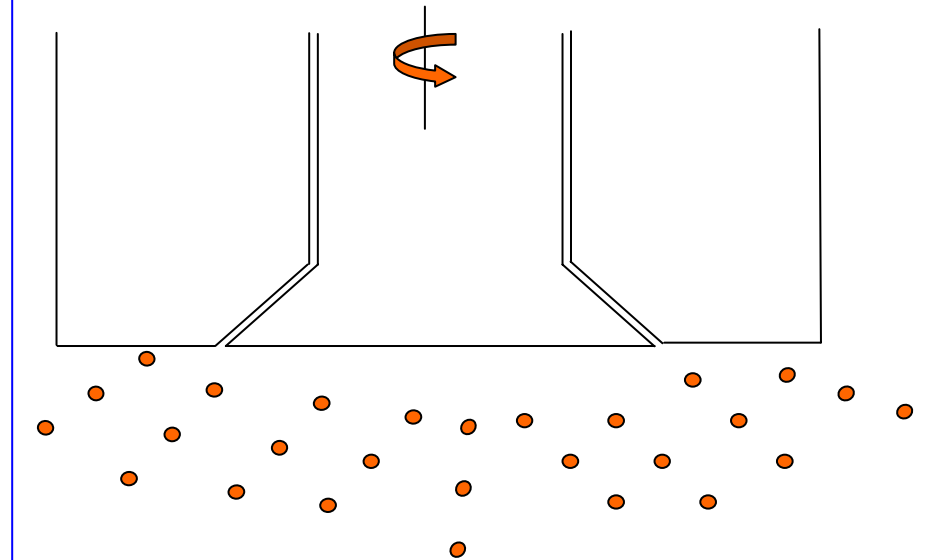
## A turbina (atomizzatori centrifughi)

una turbina ruota fino a 20-40000 giri/min permettendo la dispersione del prodotto in goccioline; a] atomizzatore rotante ; b] atomizzatore a rotore

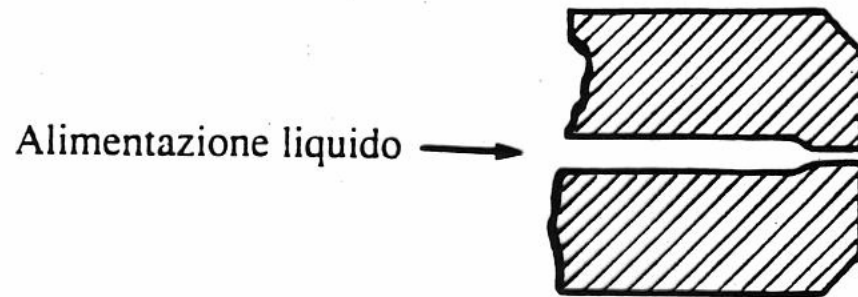
- **nebulizzatore rotante**: il fluido arriva all'interno del *cilindro cavo* con *piccole aperture sul perimetro* che lo disperde per rotazione



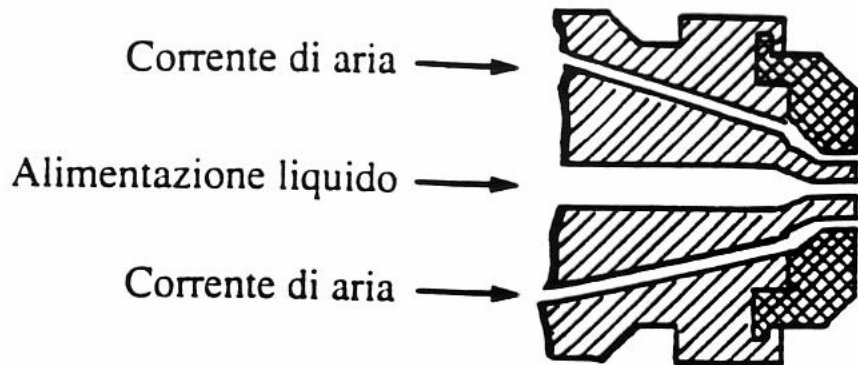
- **nebulizzatore a rotore** *dalla intercapedine* arriva il fluido che viene disperso grazie al movimento del rotore all'interno dello statore



# Ad ugello



**ad una via** (atomizzatore)



**a due vie** (nebulizzatore)