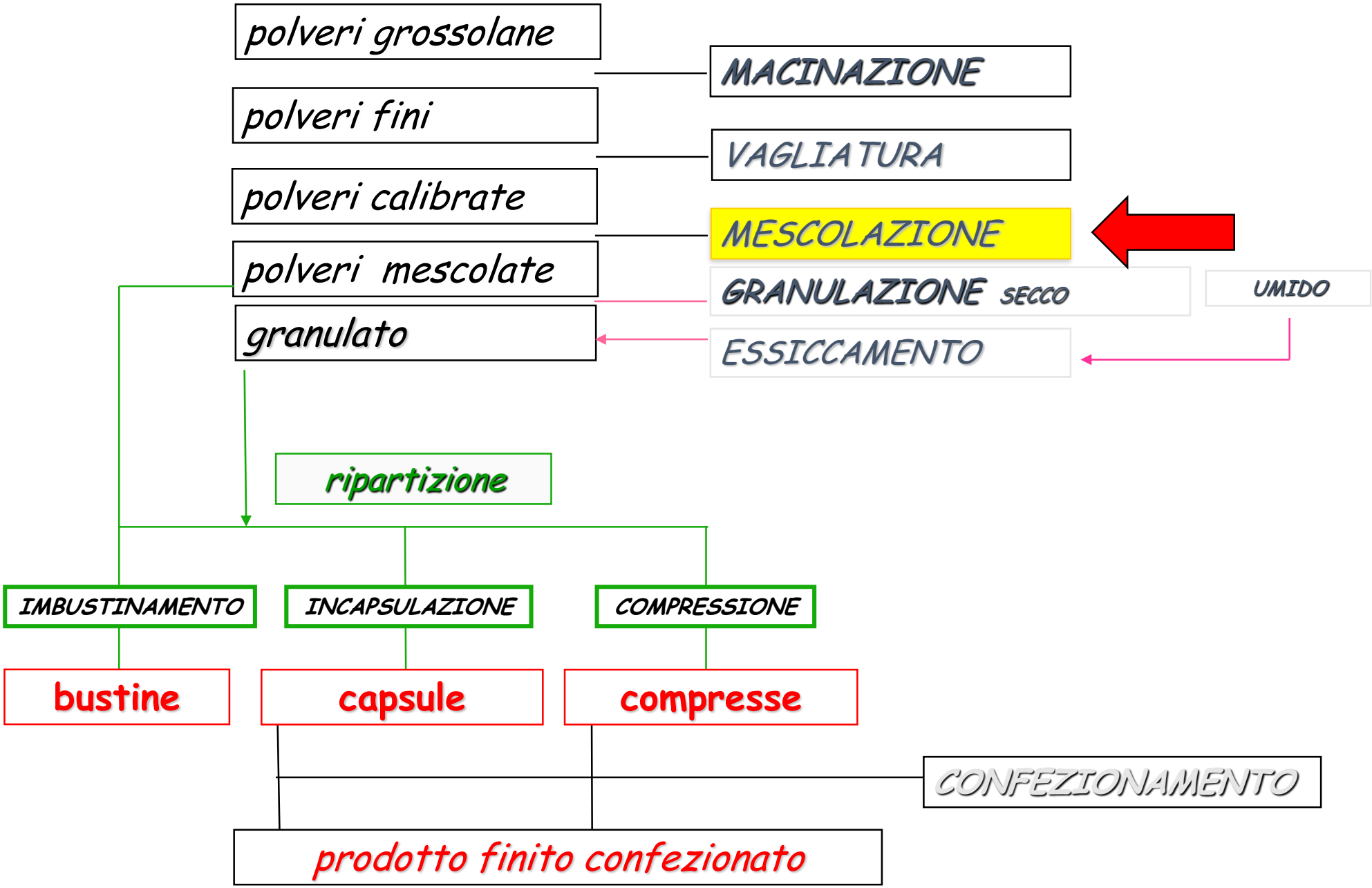
FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



Definizione

- Operazione unitaria che ha lo scopo di trattare due o più componenti non miscelati o parzialmente miscelati fra di loro in modo che ogni unità di ciascun componente (particella, molecola) si trovi in diretto contatto con le unità di ogni altro componente

Nella miscelazione dei solidi:

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

omogeneità *(distribuzione uniforme dei componente della miscela)*

ripartizione *in forme di dosaggio a dose singola*

uniformità di contenuto dell'attivo

(ristretto intervallo di valori definito intorno al contenuto dichiarato in etichetta)

Tipi di miscele

Miscele positive:

Gas o liquidi miscibili che si mescolano spontaneamente e in maniera irreversibile **(soluzioni)**

Miscele negative:

I componenti tendono a separarsi spontaneamente (effetto campo gravitazionale, moto browniano, interazioni molecolari)

(sospensioni)

Miscele neutre:

La miscela tende a mantenere la propria omogeneità senza «demiscelarsi» spontaneamente in assenza di perturbazioni meccaniche (rotazione prolungata, vibrazioni)

(miscele di polveri)

Forze applicate durante la miscelazione

1) **Forze di compressione o assestamento** (Compression force)
tende ad avvicinare le particelle l'una all'altra.

2) **Forze di tensione o espansione** (Tensile force)
tende ad allontanare le particelle l'una all'altra.

3) **Forze di taglio** (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 secondo uno o la combinazione di più dei seguenti 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 di polvere (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)

SEGREGAZIONE

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

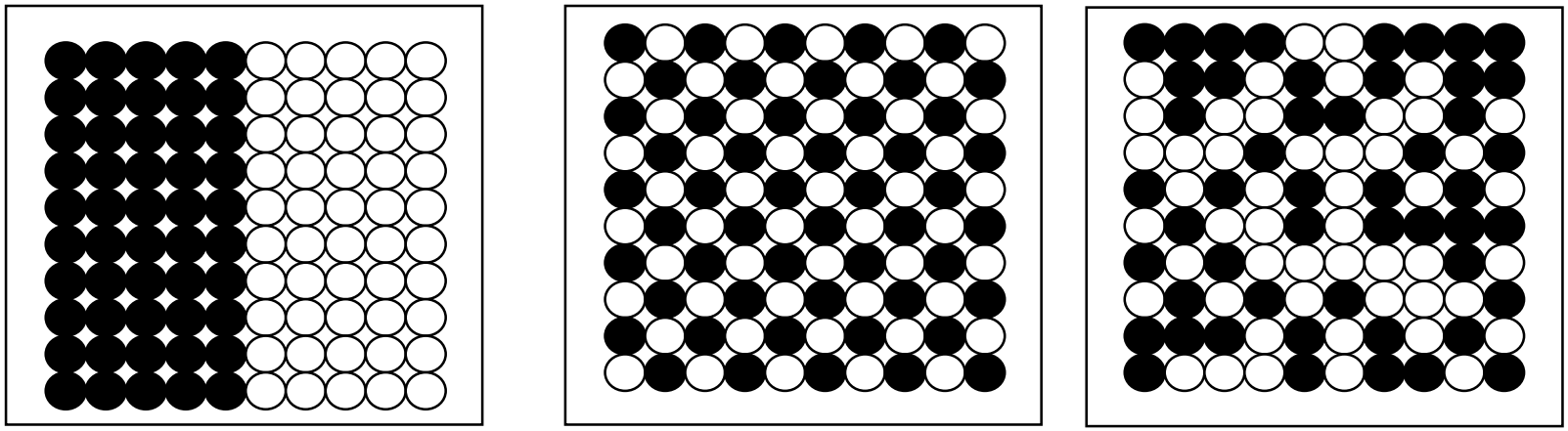
Il processo di SEGREGAZIONE avviene tanto durante il mixing (DEMISCELAZIONE) che dopo completa miscelazione a causa delle sollecitazioni a cui il prodotto viene sottoposto (handling)

più facile per polveri free-flowing (molto scorrevole) con poche interazioni interparticellari.

Con materiali free-flowing si deve mirare all'utilizzo di componenti il più possibile simili per dimensioni, forma, densità.

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 uguale forma e dimensione



A B C

100 particelle bianche e 100 nere

A prima della miscelazione

B distribuzione teorica IDEALE

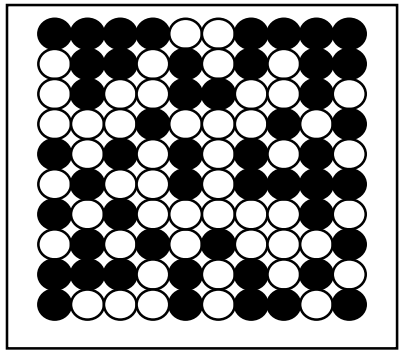
C distribuzione CASUALE

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

Determinazione del livello di omogeneità della miscela (grado di *mixing*)

Metodica basata sul prelievo di campioni di polvere sulla base della composizione dei quali stimare, applicando strumenti statistici, la distribuzione nella miscela dei singoli componenti

- Raccolta di un numero significativo di campioni, prelevati sempre negli stessi punti (posizioni critiche) della massa di polvere, a tempi successivi (piano di campionamento)
- Determinazione della composizione espressa in funzione di quella attesa
- Ottenimento di parametri statistici indicativi della variabilità di composizione dei campioni ad ogni tempo (DEVIAZIONE STANDARD)



C

L'accettabilità del livello di omogeneità della miscela si basa sul confronto di tali parametri statistici con criteri di accettazione scelti a priori

Determinazione del livello di omogeneità della miscela (grado di *mixing*)

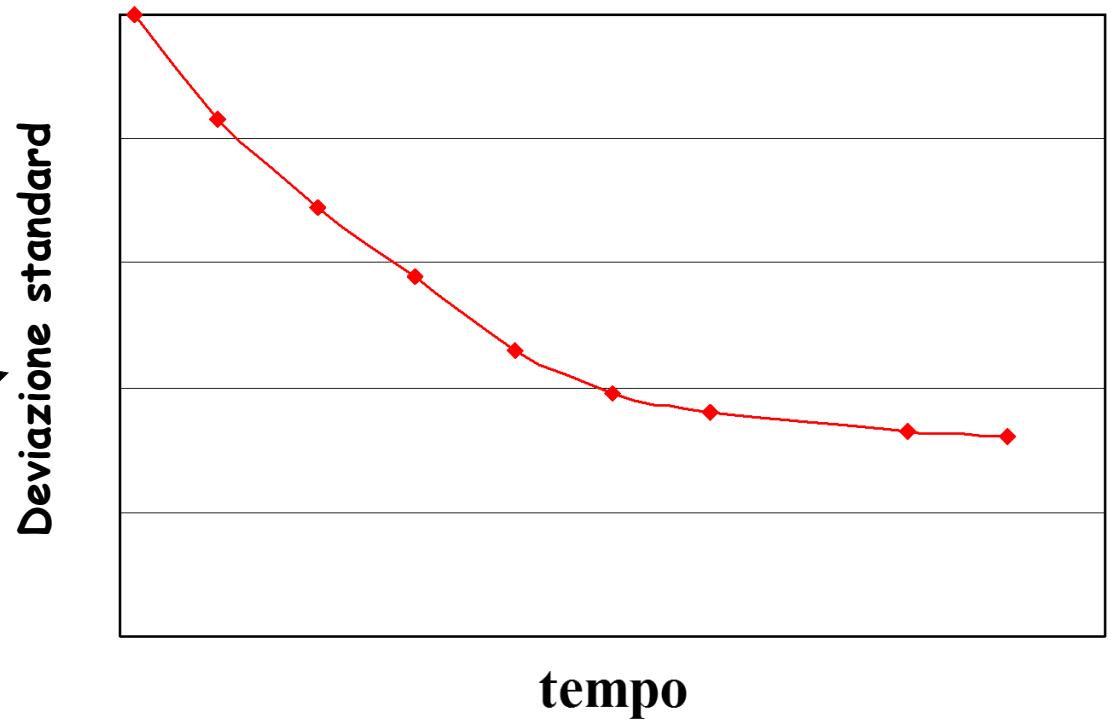
1) Si stabilisce la quantità di miscela, peso del campione sul quale condurre l'analisi. (es. per compresse che dovranno pesare 500 mg si preleveranno campioni dello stesso ordine di grandezza)
2) Si stabilisce la frequenza di campionamento (a quali tempi prelevare i campioni di miscela)
3) Si stabilisce,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

Il grado di mixing è funzione del tempo durante il quale è condotta l'operazione;

generalmente la variabilità di composizione dei campioni tende a diminuire, quindi il sistema a miscelarsi.

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

Variazione del titolo rispetto al valore atteso



Per tutti i processi di mescolazione solido-solido esiste un "economic time" di mixing oltre il quale non ha più senso andare

Miscelatori

A MISCELATORI A **CORPO FISSO**
B MISCELATORI A **CORPO ROTANTE**

A MISCELATORI A CORPO FISSO

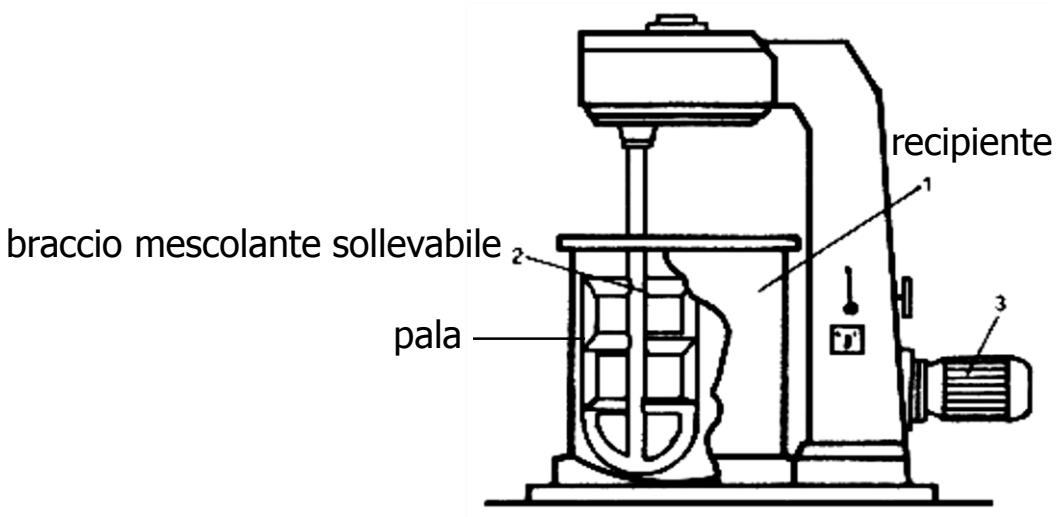
Contenitore fisso di forma variabile e organi in movimento (rotazione)

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

- PULIZIA DIFFICILE
- MAGGIOR CONSUMO DI ENERGIA
- MINORI COSTI

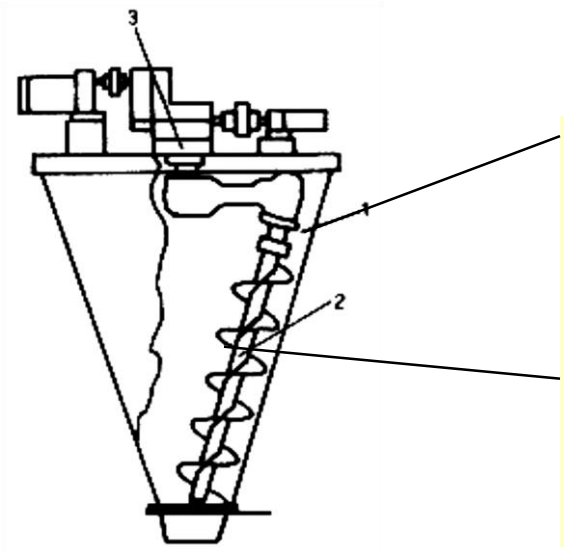
MISCELATORE PLANETARIO, A COCLEA IN CONTROCORRENTE, A NASTRO, A QUATTROVIE …

MISCELATORE PLANETARIO



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

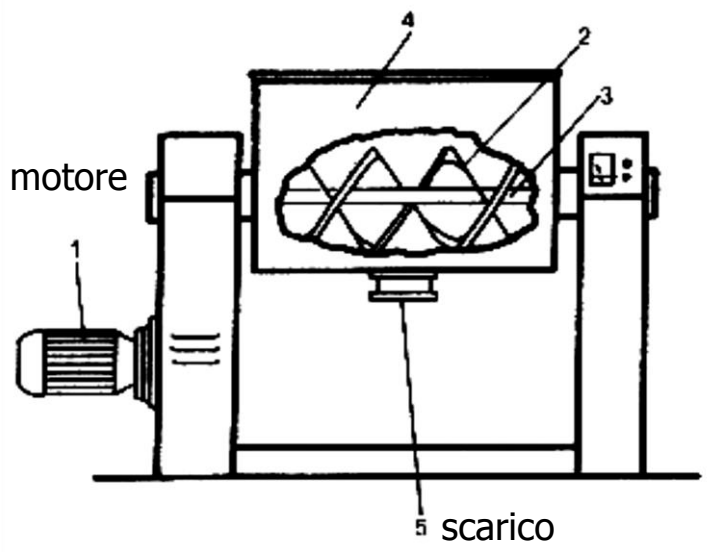
MISCELATORE A COCLEA IN CONTROCORRENTE



-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 il fondo adatto per piccoli o grandi quantitativi

Miscelatori

B MISCELATORI A CORPO ROTANTE

Contenitore in movimento (rotazione su se stesso)

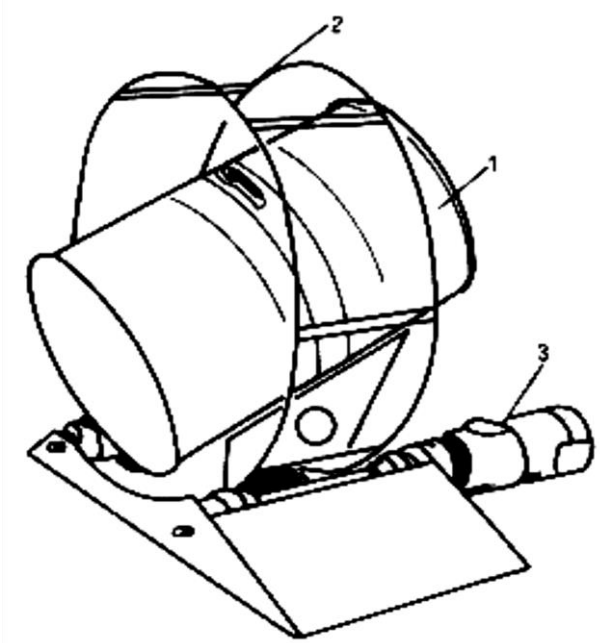
-PULIZIA EFFICACE E VELOCE
-MINORE CONSUMO ENERGETICO

- POSSIBILITA' SEGREGAZIONE (caratteristiche polveri)
- POSSIBILITA' DI FORMAZIONE DI AGGREGATI (materiali umidi)
- CARICO MASSIMO 50% CAPACITA'
- PROCESSO LENTO (massima velocità 20 giri min^{-1})
- DISPERSIONE MATERIALE SULLE PARETI (forze centrifughe)

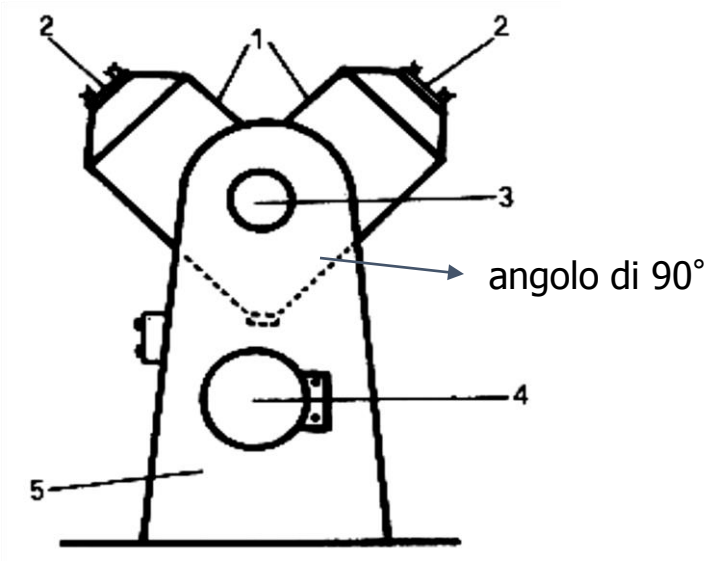
MISCELATORE A CILINDRO SU GIRAFUSTI, A V, BICONICO, A CUBO …

MISCELATORE A CILINDRO SU GIRAFUSTI

Moto rotatorio ed eccentrico

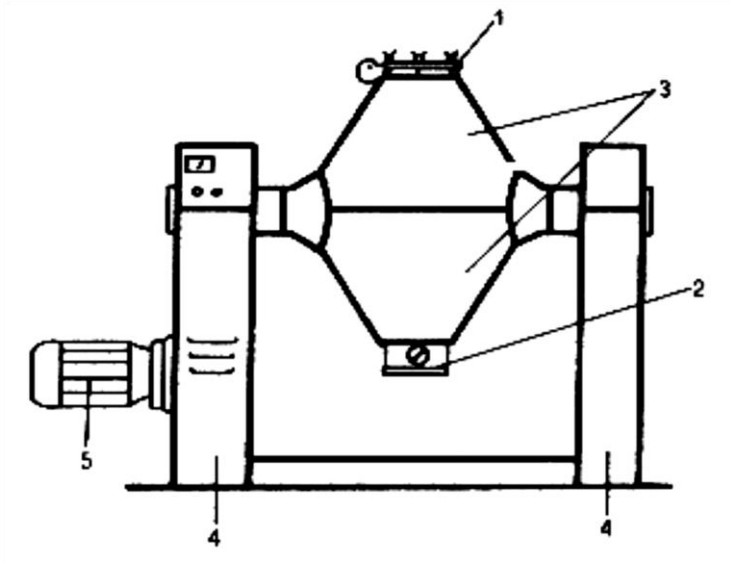


MISCELATORE A V

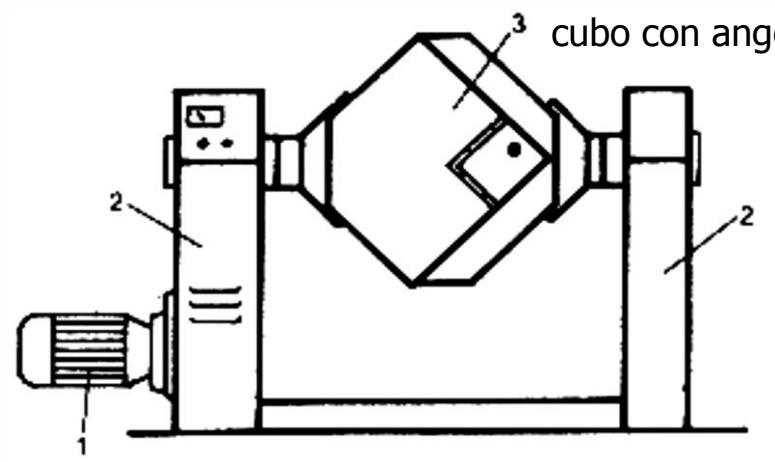


MISCELATORE BICONICO

può essere staccato per essere sterilizzato



MISCELATORE A CUBO



cubo con angoli smussati, in posizione disassata

Variabili del processo di miscelazione

- Caratteristiche delle sostanze: densità, forma, dimensione, umidità, friabilità, scorrevolezza
- Caratteristiche del miscelatore: tipo, dimensione, forma
- Condizione di miscelazione: ordine di aggiunta delle sostanze, velocità, durata, volume occupato dalla polvere