



*Università' degli Studi di Milano*

# *Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

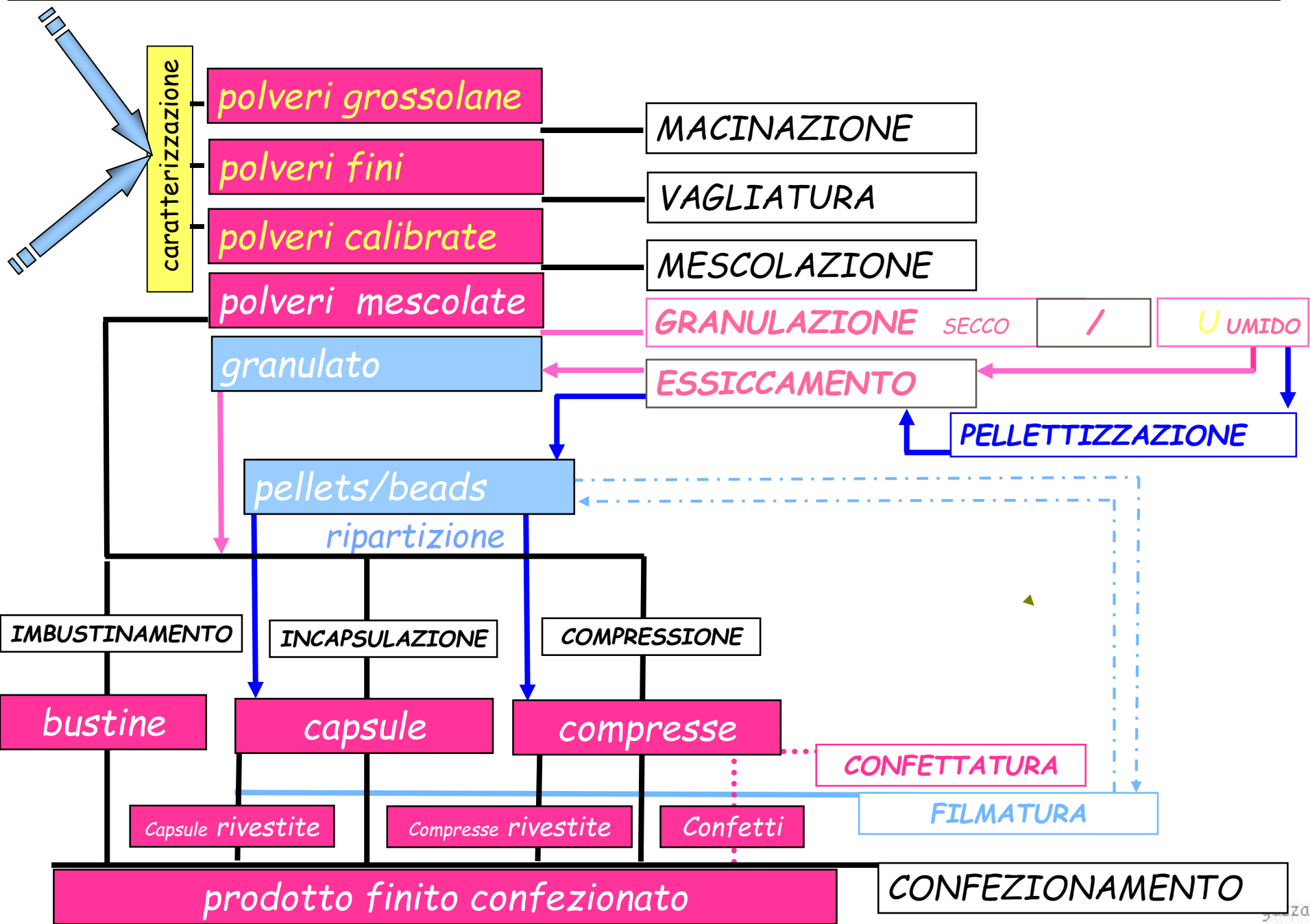


*Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche II -9 CFU*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - POLVERI**

# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE



# POLVERI

- *Sistema eterogeneo composto da particelle individuali casualmente interdisperse con spazi d'aria.*
- *Sistema complesso virtualmente impossibile da caratterizzare in termini di proprietà fondamentali.*
- *Possibilità di disporre di misure semi-quantitative di alcuni fattori importanti per il tecnologo.*

# Proprietà delle polveri

*particelle considerate  
individualmente*

*particelle considerate nel  
loro insieme (**bulk properties**)*

## Proprietà della singola particella

- forma, dimensione, porosità, area superficiale

## Proprietà della polvere nel suo insieme

- scorrevolezza
- area superficiale specifica (ASS)
- densità apparente

# Interfaccia solido-aria



Atomi o ioni localizzati alla superficie delle particelle caratterizzati da una differente distribuzione delle forze di legame intra intermolecolari rispetto a quelli dentro le particelle

## Energia libera superficiale

- ↪ "non soddisfatta" forza di attrazione molecolare che tende ad estendersi per piccole distanze verso l'esterno
- ↪ può essere associata ad atomi e ioni che stanno in superficie

le particelle sufficientemente vicine si attraggono e tendono a stare attaccate le une alle altre

↪ **coesione**

↪ **adesione**

**Coesione** attrazione fra particelle dello **stesso tipo**

**Adesione** attrazione fra particelle di **tipo diverso**

Entrambe danno luogo ad una proprietà intrinseca della polvere in bulk

↳ resistenza al movimento differenziale delle particelle che la costituiscono

↳ **scorrimento** (dispositivi di alimentazione-riempimento)

↳ **miscelazione**

↳ **compressione**

**INFLUENZA  
DIRETTA**

*Resistenza al movimento differenziale delle particelle influenzato anche da*

↪ *presenza di forze elettrostatiche (frizioni interne)*

↪ *strato di umidità assorbita*

↪ *dissipazione delle cariche elettrostatiche*

↪ *formazione di "ponti" liquidi fra una particelle e l'altra (tensione superficiale - capillarità)*

## Caratteristiche di scorrimento delle polveri

influenzate da.....



proprietà delle polveri



apparecchiature impiegate

Equilibrio tra le forze che favoriscono lo scorrimento ( $F_s$ ) e le forze che lo contrastano ( $F_c$ )

$$\Sigma F_s = \Sigma F_c$$

$F_s$

- forza di gravità
- densità vera delle particelle
- inclinazione del piano

$F_c$

- forze di coesione ed adesione



Questi contributi non possono essere valutati distintamente, ma esistono tecniche sperimentali per "quantizzare" la resistenza delle particelle al movimento.

*Metodi sperimentali per valutare la resistenza delle particelle al movimento*

### **1. metodi statici o indiretti**

↪ misurano un determinato parametro quando la polvere ha raggiunto una posizione di stasi

### **2. metodi dinamici o diretti**

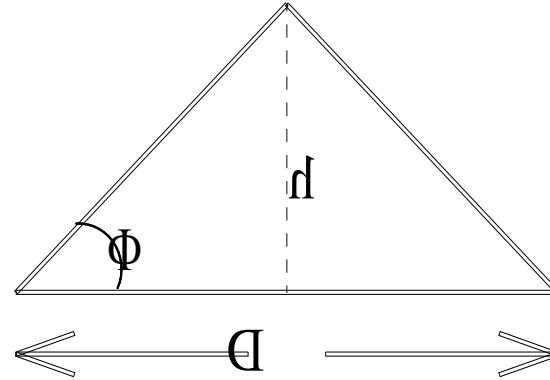
↪ misurano un determinato parametro quando la polvere è in movimento

# Metodi indiretti

## Angolo di riposo

$$\tan \Phi = \frac{2h}{D}$$

$$25 < \phi < 40$$



**è funzione delle proprietà coesive e frizionali di un letto di polvere sottoposto a piccoli carichi esterni (riempimento capsule, mixing, .....)**

↳ *polveri coesive hanno elevato angolo di riposo*

- *metodo attendibile solo per polveri di facile scorrimento*
- *metodo non particolarmente riproducibile a causa degli urti tra le particelle che influiscono sulla forma del cono*

# Indice di compressibilità

*indica la facilità con cui un materiale può essere indotto a scorrere*

$$I = \left[ 1 - \frac{V}{V_o} \right] \times 100$$

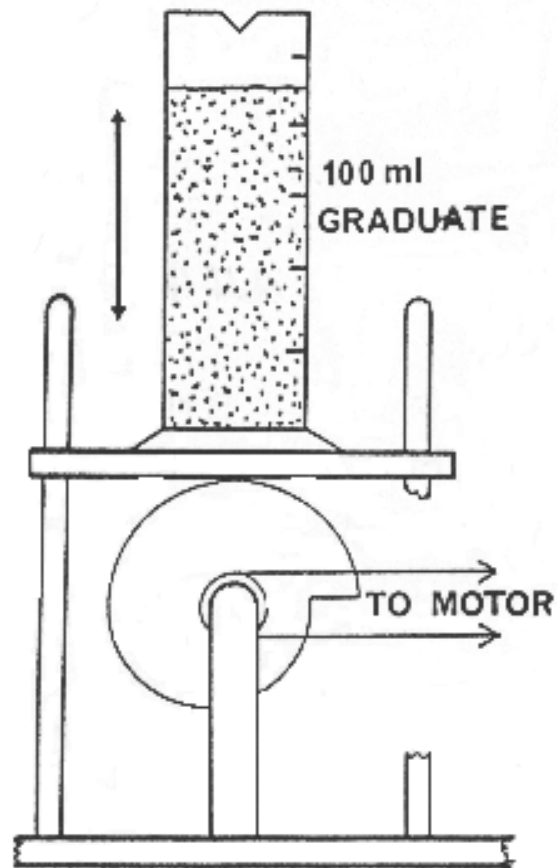
$V$  volume del campione sottoposto a "tapping" standard

$V_o$  volume del campione prima del "tapping"

**$I < 15\%$**  buone caratteristiche di flusso

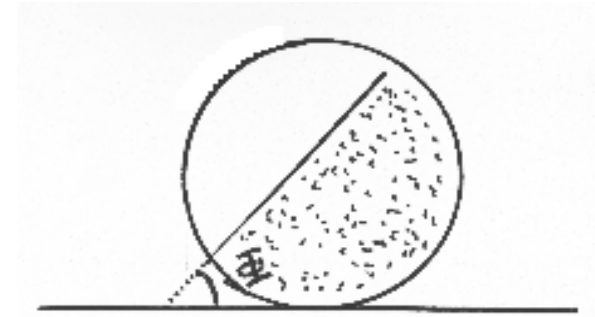
**$I > 25\%$**  cattive caratteristiche di flusso

***DIAGRAM OF APPARATUS FOR DETERMINING  
THE BULK VOLUME OF POWDERS***



# Metodi diretti

## Angolo dinamico



$\phi$  raramente  $< 20^\circ$

$\leq 40^\circ$  proprietà di flusso discrete

$\approx 50^\circ$  scorrimento difficoltoso

- *metodo rapido di confronto (BATCH-TO-BATCH)*
- *buona riproducibilità (d.s.  $\approx 2\%$ )*
- *metodo particolarmente sensibile*

↙ *particle size distribution*

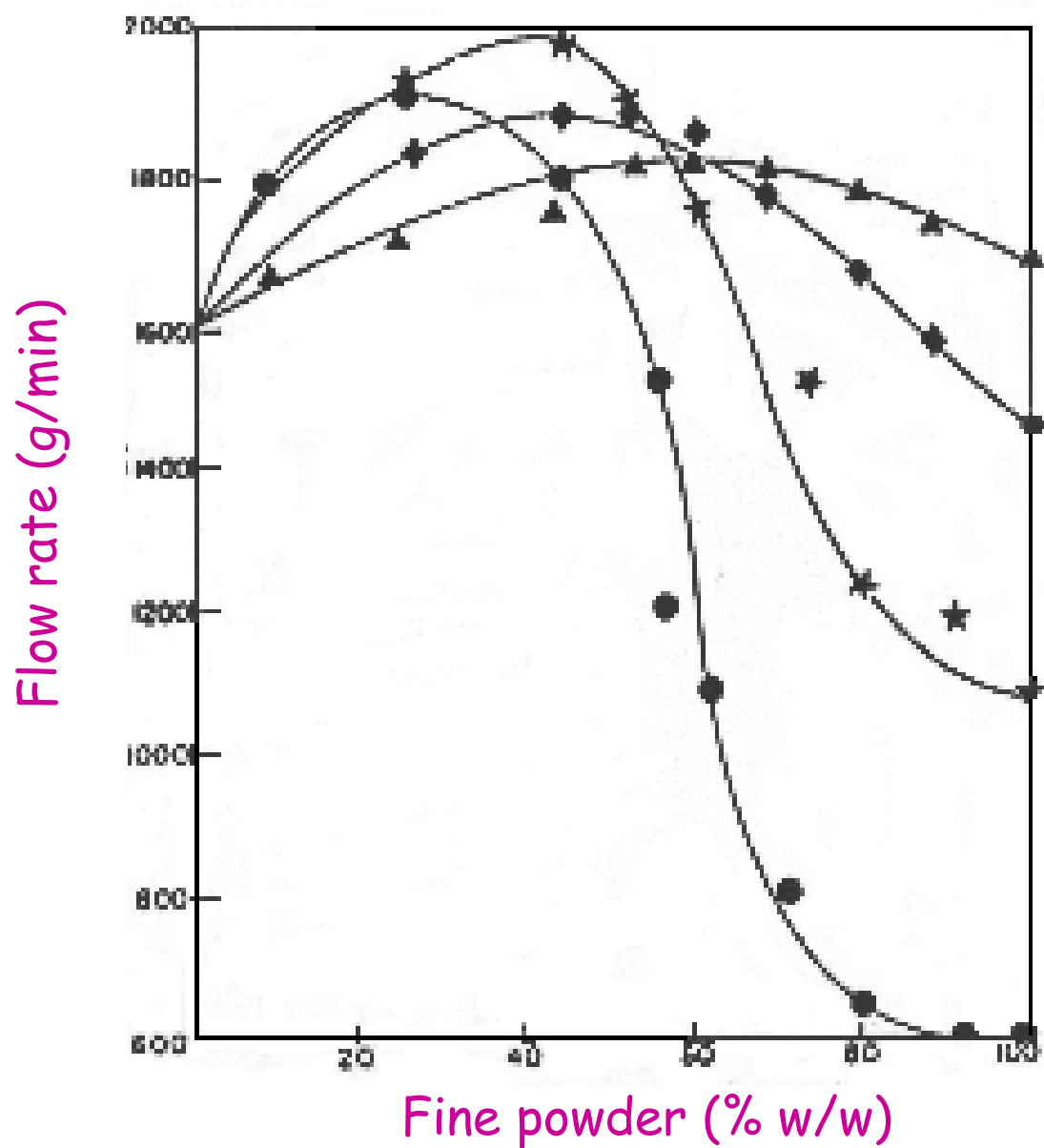
↙ *umidità*

## Velocità di flusso ( $Q$ )

La resistenza al movimento delle particelle (specialmente per polveri con bassa coesione) può essere determinata misurando la velocità di flusso ( $Q$ ) attraverso un orifizio circolare

↪  $Q$  influenzata dalle dimensioni delle particelle

Per miscele costituite da diverse frazioni granulometriche esiste spesso un rapporto ottimale che conduce alla massima velocità di flusso



Effect of fines on the rate of flow of mixtures of coarse granules (0.561 mm) as a function of increasing amounts of fines: (□) 0.158 mm; (◆) 0.09 mm; (★) 0.059 mm; (●) 0.048 mm.

# Relazioni Massa-Volume

Massa facilmente determinabile

Volume più difficilmente determinabile

↪ VUOTI INTERPARTICELLARI

↪ VUOTI INTRAPARTICELLARI (open/closed)



## Quanti volumi può avere una polvere?

Almeno tre diverse interpretazioni del volume di una polvere

↪ True volume ( $V_t$ )

↪ Granular volume ( $V_g$ )

↪ Bulk volume ( $V_b$ )



$V_t$  volume totale delle particelle di solido che esclude gli spazi più grandi delle dimensioni molecolari

↳ *valore caratteristico per ogni materiale*

$V_g$  volume cumulativo totale occupato dalle particelle che include i vuoti intraparticellari (non quelli interparticellari)

↳ *dipende dal metodo usato per la sua determinazione*

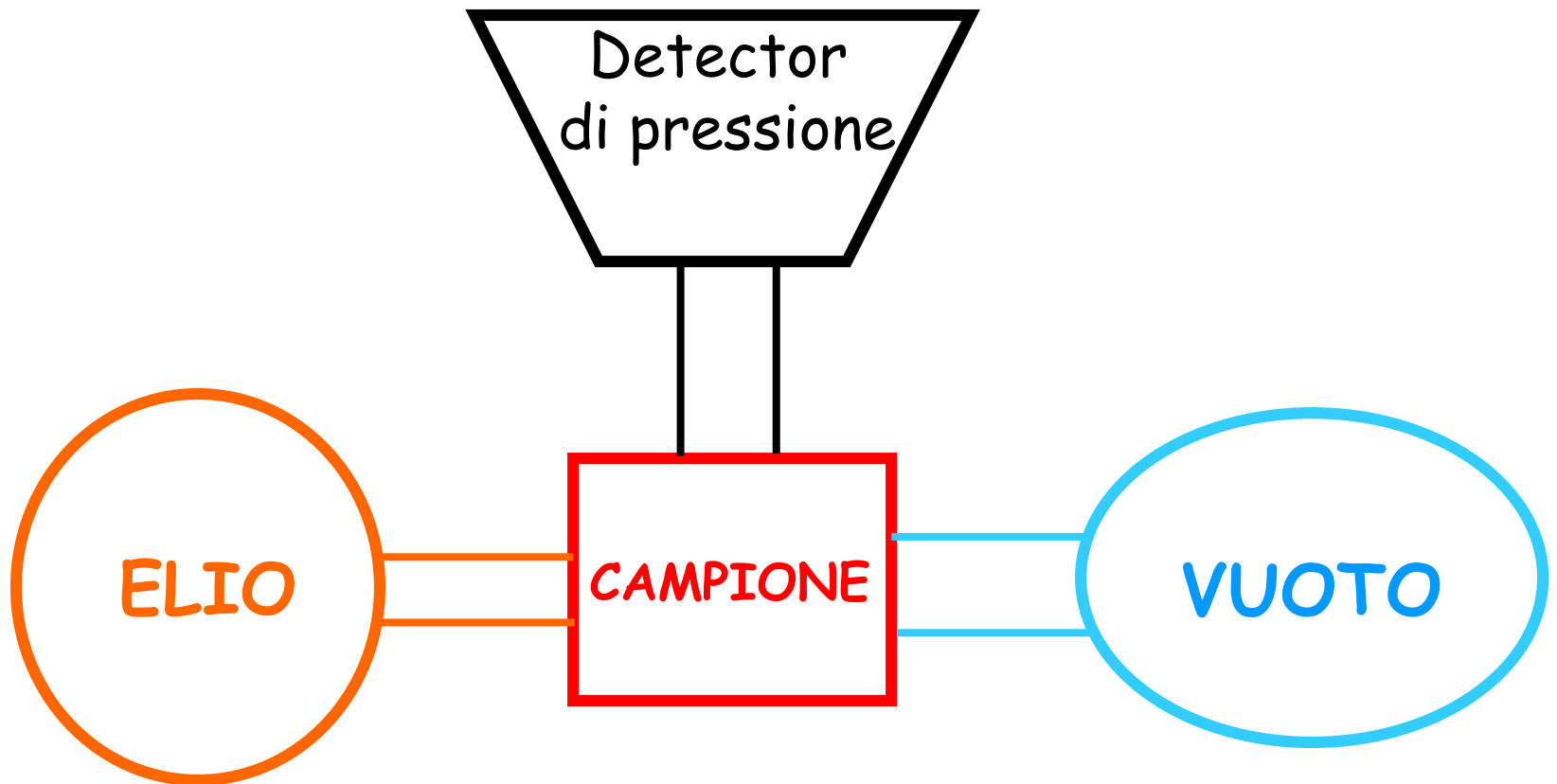
$V_b$  volume occupato dall'intera massa di polvere sottoposta a particolari condizioni di impaccamento

↳ *procedure standard di packing*

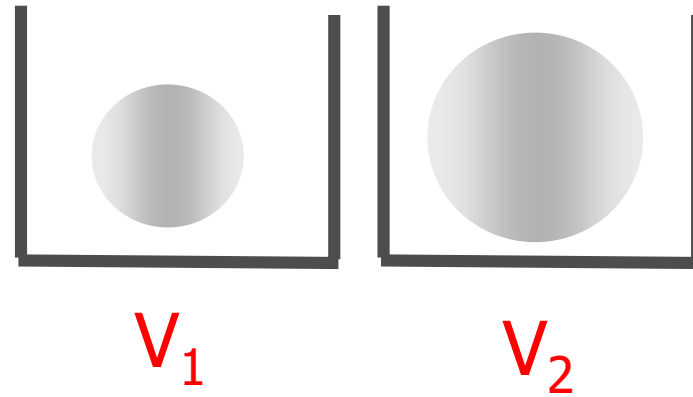
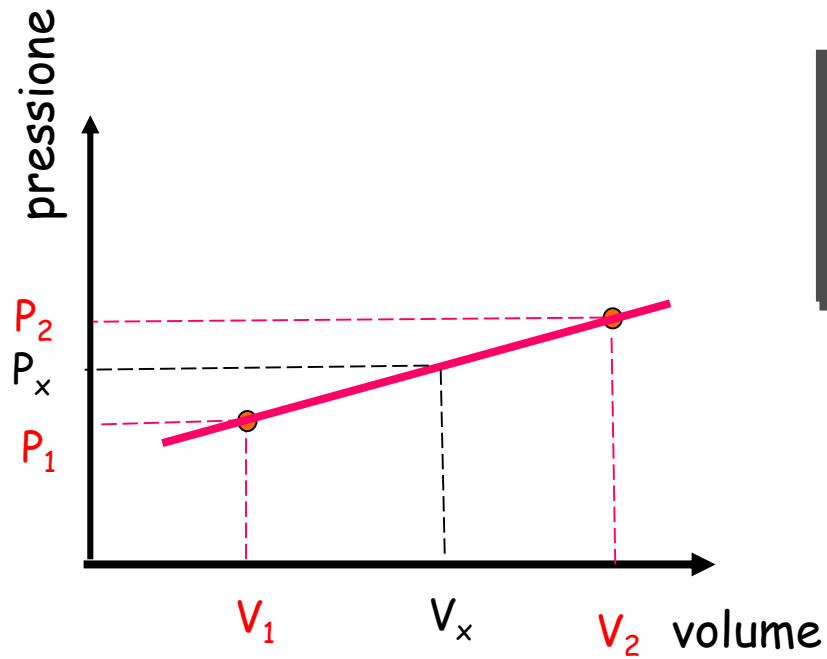
↳ *dipende dal metodo usato*

# Determinazione $V_t$ (volume vero)

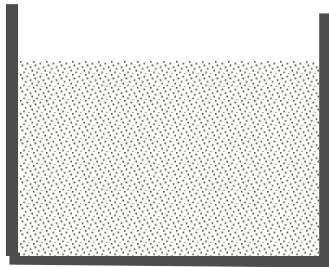
## Picnometro a elio



# CALIBRAZIONE



Misura volume vero campione di polvere



$V_x$  ?

## Densità

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$\rho_t = \frac{m}{V_t}$$

*densità vera*

$$\rho_g = \frac{m}{V_g}$$

*densità granulare*

$$\rho_b = \frac{m}{V_b}$$

*densità in bulk*

## Densità relativa

$$\rho_r = \frac{\rho}{\rho_t}$$

*densità' del campione in specifiche  
condizioni sperimentali*

*densità' vera*

# Volume relativo ( $V_r$ )

$$V_r = \frac{V}{V_t}$$

$V$  volume del campione a specifiche condizioni sperimentali

$V_t$  volume vero



eliminando l'aria

$$V_r \rightarrow 1$$

*la presenza dei vuoti può essere più significativa che non quella degli stessi componenti solidi*



*importante la rete capillare (capillary network) di vuoti (pori) per l'ingresso di fluidi nelle compresse*



**DISGREGAZIONE**

per questo si fa ricorso ad un'altra proprietà caratteristica (adimensionale).....

# Porosità

$$E(\%) = \frac{V_v}{V_b} \times 100$$

$V_v$  volume totale degli spazi vuoti  
 $V_b$  volume in bulk

$$V_v = V_b - V_t$$



$$E(\%) = \frac{V_b - V_t}{V_b} \times 100 = \left[ 1 - \frac{V_t}{V_b} \right] \times 100$$

## *Es. compressa cilindrica*

$$\varnothing = 10 \text{ mm}$$

$$h = 4 \text{ mm}$$

$$m = 480 \text{ mg}$$

$$\rho_t = 1,6 \text{ g/cm}^3$$

$$E(\%) = ?$$

$$E(\%) = \left[ 1 - \frac{V_t}{V_b} \right] \times 100$$

$$V_b = r^2 \pi h = 0,5^2 \times \pi \times 0,4 = 0,314 \text{ cm}^3$$

$$V_t = m/\rho_t = 0,480/1,6 = 0,3 \text{ cm}^3$$

$$E(\%) = \left[ 1 - \frac{0,314}{0,3} \right] \times 100 \approx 4,5\%$$