



Università degli Studi di Milano

FACOLTÀ DI FARMACIA

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutica (CTF)

Fabbricazione Industriale dei Medicinali
A.A. 2011 – 2012

Appunti dalle lezioni

Studente:

Dario Cambié

Matricola 742303

Docente:

Prof.ssa Anastasia Foppoli

Copyright © 2013 Dario Cambié

È garantito il permesso di copiare, distribuire e/o modificare questo documento seguendo i termini della Licenza per Documentazione Libera GNU, Versione 1.1 o ogni versione successiva pubblicata dalla Free Software Foundation; senza Sezioni Non Modificabili. Una copia della licenza è acclusa nella sezione intitolata Licenza per Documentazione Libera GNU.

Copia di questo documento può essere scaricata all'indirizzo:
<https://www.dropbox.com/sh/5hnbxs1wi2t22k1/b49GybN7pK>
oppure richiesta per e-mail all'indirizzo:
dariocambie [AT] gmail [DOT] com



Capitolo 1

Forme Farmaceutiche Solide Orali

1.1 Polveri

1.1.1 Introduzione

Le *polveri* sono

“Sistemi eterogenei composti da particelle individuali casualmente interdisperse con spazi d’aria”

e costituiscono in genere intermedi di lavorazione più che forme farmaceutiche finite. Si possono avere polveri degli *Active Principle Ingredients* (API) o di eccipienti. Per quanto riguarda le polveri dei principi attivi nella maggior parte dei casi esse sono il prodotto di una cristallizzazione come fase finale della sintesi chimica.

1.1.2 Proprietà delle polveri

Per caratterizzare le polveri sono necessarie misure semi-quantitative, La caratterizzazione delle polveri è un’operazione particolarmente importante per la convalida del processo produttivo e per il controllo delle materie prime provenienti da fornitori di terze parti (controllo “batch to batch”). La qualità di un processo tecnologico, infatti, è data dalla sua capacità di ripetersi senza variazioni nel prodotto finale: idealmente lotti di produzione diversi dello stesso medicinale dovrebbero essere indistinguibili l’uno dall’altro, non solo per gli aspetti tecnici ma anche per la risposta che devono essere in grado di evocare nel paziente (l’obiettivo finale è, infatti, biofarmaceutico). I controlli analitici, pertanto, sono volti ad ottenere performance in vivo costanti.

Le polveri possono avere due tipi di proprietà:

bulk properties Sono le caratteristiche del lotto di polvere nella sua interezza (ad es. distribuzione granulometrica, scorrevolezza, area superficiale specifica, densità apparente...);

particle properties Sono le caratteristiche delle singole particelle che formano il bulk (ad es. forma, dimensione, porosità e area superficiale della singola particella, densità vera...).

1.1.3 Scorrevolezza di polveri

Le interfacce mostrano spesso comportamenti particolari, anche significativamente diversi da quelli delle sostanze che si incontrano nell'interfaccia, prese singolarmente. In alcuni casi le proprietà delle interfacce possono essere determinanti per alcuni aspetti del comportamento di una sostanza (ad es. nei sistemi dispersi). Non stupisce, quindi, che anche l'interfaccia polvere-aria manifesti proprietà caratteristiche, dovute all'*energia libera di superficie*.

1.1.3.1 Energia libera di superficie

L'energia libera di superficie (o *tensione superficiale*) è l'energia associata al lavoro necessario ad aumentare una superficie. Poiché la formazione di un'interfaccia è un processo che richiede energia ne segue che ad ogni superficie è associato un certo valore di energia superficiale.

L'energia libera di superficie, oltre a permettere ad alcuni insetti di “camminare” sull'acqua, è la causa delle forze *coesive* (ovvero l'attrazione tra particelle dello stesso tipo) ed *adesive* (attrazione tra particelle diverse) in quanto sia l'adesione sia la coesione di particelle tendono a diminuire l'area superficiale. Queste due forze sono alla base della resistenza delle particelle di polvere al movimento.

1.1.3.2 Forze che si oppongono al flusso di polvere

Altri parametri influenzanti il movimento differenziale di particelle in una polvere possono essere:

forze elettrostatiche tra particelle, particolarmente importanti per polveri con bassi valori di umidità;

tasso di umidità che può avere un effetto (positivo o negativo) sulla scorrevolezza della polvere, i cui estremi sono la formazione di ponti liquidi per polveri molto umide e le interazioni elettrostatiche per polveri molto secche.

Lo scorrimento di una polvere è il risultato di un equilibrio tra forze che favoriscono lo scorrimento (F_s) e forze che lo ostacolano (F_c), per una

polvere “ferma” la risultante delle forze è uguale a zero, ovvero è soddisfatta la condizione di equilibrio:

$$\sum \vec{F}_s = \sum \vec{F}_c \quad (1.1)$$

Tra le F_s ci possono essere:

- *forza di gravità* (anche in sistemi fisici semplici come il *piano inclinato*);
- *forze varie* agenti sul bulk e provocanti accelerazioni sulle particelle in funzione della loro massa, fattore che può provocare segregazione (vedi sezione 4.3.2.4 a pag. 119).

Mentre le forze che si oppongono allo scorrimento (F_c), come detto, contemplano forze adesive e coesive che possono essere di varia natura.

Le proprietà di scorrevolezza sono particolarmente importanti per i diluenti delle forme solide, indicativamente diluenti scorrevoli hanno dimensioni granulometriche di circa 100–300µm.

1.1.4 Metodi di misurazione della resistenza allo scorrimento

Non è possibile quantificare con precisione i singoli contributi delle forze che si oppongono allo scorrimento, ma esistono diversi metodi per valutare nel complesso la resistenza al flusso di una polvere¹.

Da: FUI ed. XII §2.9.36

L'ampio impiego di polveri nell'industria farmaceutica ha portato allo sviluppo di una grande varietà di metodi per caratterizzare la loro attitudine allo scorrimento. Non è quindi sorprendente che, nella letteratura farmaceutica, siano apparsi molti riferimenti tendenti a correlare le varie misure dello scorrimento delle polveri con le proprietà che influiscono sulla fabbricazione. Questa diversità metodologica è l'inevitabile risultato della complessità del comportamento delle polveri che fa intervenire molteplici variabili che rendono complicato il lavoro di caratterizzazione del loro scorrimento.

L'obiettivo di questo capitolo è quello di passare in rassegna i metodi di caratterizzazione dello scorrimento delle polveri comparsi più frequentemente nella letteratura farmaceutica. Inoltre, mentre è chiaro che è impossibile identificare un unico e semplice metodo che possa caratterizzare adeguatamente le proprietà di scorrimento delle polveri farmaceutiche, questo capitolo propone

¹Vedi anche Ph. Eur. §2.9.36 — Powder Flow

la standardizzazione di metodi di saggio che possono tornare utili nello sviluppo farmaceutico. Per verificare lo scorrimento delle polveri vengono frequentemente citati quattro metodi:

- l'angolo di riposo,
- l'indice di comprimibilità o l'indice di Hausner,
- la velocità di scorrimento attraverso un orifizio,
- la cella di taglio o di scorrimento.

Per ciascuno di questi metodi di base sono disponibili, inoltre, numerose varianti. Data la molteplicità di metodi e di varianti, sarebbe vantaggiosa, dove possibile, una standardizzazione della metodologia di analisi. È con questa prospettiva che questo capitolo tratta dei metodi più frequentemente impiegati, identifica i loro principali aspetti sperimentali e presenta delle raccomandazioni in materia di standardizzazione. In generale, ogni metodo per misurare lo scorrimento delle polveri deve essere pratico, utile, riproducibile, sensibile e fornire risultati significativi. Conviene ripetere che nessun metodo semplice permette di caratterizzare, adeguatamente e completamente, le molteplici proprietà, legate allo scorrimento delle polveri, che interessano l'industria farmaceutica. Una adatta strategia può essere quella di impiegare un insieme di metodi standardizzati per caratterizzare i differenti aspetti delle proprietà di scorrimento delle polveri, a seconda della necessità della applicazione farmaceutica considerata.

I metodi sperimentali per valutare la resistenza delle particelle al movimento, in particolare, possono essere suddivisi, in base alle loro caratteristiche, in due tipi:

metodi statici quando misurano un parametro nella polvere “a riposo”, sono anche detti *indiretti*, in quanto sfruttano grandezze direttamente correlabili allo scorrimento ma che non sono lo scorrimento (che per sua natura è una proprietà dinamica);

metodi dinamici quando misurano un parametro nella polvere “in movimento”, sono anche detti *diretti*.

1.1.4.1 Metodi statici

Angolo di riposo

“L'angolo di riposo è l'angolo tridimensionale costante (relativo ad una base orizzontale) assunto da un cumulo di materiale di forma conica ottenuto con metodi diversi.”

Un metodo semplice è quello dell'angolo di riposo (*angle of repose*) ovvero la misurazione dell'angolo formato dalle pareti di un cono di polvere rispetto alla superficie d'appoggio piana. In particolare l'angolo di riposo è funzione delle proprietà coesive e frizionali di un letto di polvere sottoposto a piccoli carichi esterni, e pertanto dà informazioni utili sul comportamento di polveri sottoposte a processi simili (ad es. il riempimento di capsule).

Si procede caricando la polvere in un imbuto e lasciandola defluire su di una superficie piana. Si formerà un cono di polvere il cui angolo di riposo ($0 < \alpha < 90^\circ$) è inversamente proporzionale alla scorrevolezza della polvere, ovvero polveri più scorrevoli formeranno angoli di riposo minori (ovvero, a parità di massa, coni con basi più grandi). La misura dell'angolo può essere ricavata matematicamente con la formula $\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{h}{b} \right) \Rightarrow \alpha = \tan^{-1} \left(\frac{2h}{b} \right)$ dove b è la base del cono e h è l'altezza. Valori di α tipici sono compresi tra 20° e 45° .

Questo metodo di misurazione dello scorrimento di una polvere è indicato per polveri dotate di buona scorrevolezza (ovvero che diano coni ben formati) ma non è particolarmente riproducibile. Il problema della riproducibilità è dovuto al fatto che l'angolo di riposo non è una proprietà intrinseca della polvere e pertanto dipende dal metodo usato per formare il cono di polvere, in particolare:

- il cono di polvere può essere distorto dall'impatto con la polvere aggiunta sopra²;
- la natura della base su cui si costruisce il cono influenza l'angolo di riposo, se possibile bisognerebbe costruire i coni su una base costituita da uno strato della polvere stessa.

Se non si riesce a ottenere o preparare in modo riproducibile un cono di polvere simmetrico, questo metodo non è appropriato per la polvere in esame.

La Farmaceopea Europea (Ph. Eur.) classifica le proprietà di flusso di polveri in base al loro angolo di riposo come segue:

Da: FUI ed. XII §2.9.36

L'angolo di riposo è utilizzato in parecchi campi della scienza per caratterizzare le proprietà di scorrimento dei solidi. Esso è l'espressione delle frizioni tra le particelle o della resistenza al movimento legata alla interazione delle particelle. Le misure dell'angolo di riposo dipendono molto dal metodo impiegato e presentano delle difficoltà sperimentali legate alla segregazione

²Come è facilmente riscontrabile in laboratorio durante la formazione di conetti di polvere per la ripartizione in cartine

del materiale ed al consolidamento o all'aerazione delle polveri al momento della formazione del cono. Tuttavia, nonostante queste difficoltà, questo metodo continua ad essere utilizzato nell'industria farmaceutica ed, in letteratura, sono riportati numerosi esempi che indicano la sua validità nella previsione di problemi nella produzione.

Indice di compressibilità

“L'indice di compressibilità è una misura indiretta di un insieme di proprietà, e viene misurato dal rapporto tra la differenza tra volume a riposo e volume al tapping ed il volume a riposo stesso.”

L'indice di compressibilità (*compressibility index*), in Farmacopea tradotto come “indice di comprimibilità”, si calcola a partire dalla relazione tra il volume a riposo ed il volume al tapping di una polvere, ed è indice della facilità con cui un materiale può essere indotto a scorrere.

Da: FUI ed. XII §2.9.36

Nel corso degli ultimi anni la determinazione dell'indice di comprimibilità e dello strettamente collegato indice di Hausner è diventata un metodo semplice, rapido e molto popolare per la previsione delle caratteristiche di scorrimento delle polveri. L'indice di comprimibilità è stato proposto come strumento di misura indiretta di un insieme di proprietà: densità in “bulk”, dimensioni e morfologia, area superficiale, umidità e coesione dei materiali, perché tutte queste proprietà possono influenzare il valore

Proprietà scorrimento	Angolo di riposo (gradi)
Eccellente	25-30
Buona	31-35
Discreta	36-40
Accettabile	41-45
Scarsa	46-55
Molto scarsa	56-65
Molto, molto scarsa	>66

Tabella 1.1: Proprietà di scorrimento e corrispondenti angoli di riposo Carr RL. *Evaluating flow properties of solids* Chem. Eng 1965; 72:163-168.

osservato dell'indice di comprimibilità. L'indice di comprimibilità come l'indice di Hausner, sono determinati misurando sia il volume in "bulk" che il volume compresso di una polvere.

In particolare l'indice di compressibilità (I) è definito come:

$$I = \left(\frac{V_0 - V_t}{V_0} \right) \cdot 100(\%) \quad \text{equivalente a} \quad I = \left(1 - \frac{V_t}{V_0} \right) \cdot 100(\%)$$

dove V_0 è il volume apparente iniziale, V_t il volume al "tapping".

La ripetibilità in questo caso può essere migliore del metodo dell'angolo di riposo grazie ad apparecchiature standardizzate per il tapping³.

Valori di $I < 15\%$ corrispondono a buone caratteristiche di flusso, mentre polveri con $I > 25\%$ avranno caratteristiche di flusso scarse.

Polveri con una piccola differenza tra V_0 e V_t (e quindi con bassi valori di I) sono quelle che scorrono meglio. Questo perché, anche quando sottoposte alla sola forza di gravità, si dispongono impaccandosi bene e lasciando pochi spazi vuoti, mentre polveri a bassa scorrevolezza lasciano molti spazi vuoti interparticellari che vengono riempiti sottoponendo la polvere a forze maggiori.

Analogamente all'indice di compressibilità esistono diversi indici che misurano lo stesso parametro:

il rapporto di Hausner (o indice di Hausner) definito come $H = \frac{V_0}{V_t} \equiv \frac{\rho_t}{\rho_0}$;

l'indice di Carr (IC) nome con cui è talvolta chiamato l'indice di compressibilità percentuale.⁴

In Farmacopea Europea è riportata una "scala di flowability" per polveri caratterizzate con IC o H (vedi tabella 1.2).

Come l'angolo di riposo anche il rapporto di Hausner e l'indice di compressibilità non sono proprietà intrinseche della polvere e pertanto il loro valore dipende dal metodo di misura impiegato. In particolare possono influenzare la misura:

- il diametro del cilindro usato;
- la massa del materiale usato nel saggio;
- l'eventuale rotazione del campione durante il tapping;
- il numero di volte che la polvere viene sottoposta a tapping.

Come intuibile dall'espressione dell'indice di Hausner sopra riportata, spesso per calcolare l'indice di compressibilità non vengono utilizzati i volumi ma piuttosto le misure di densità rispettivamente in bulk e tapped.

³Vedi anche F.U.I. ed. XII §2.9.34 — Densità da compattazione e Ph. Eur. §2.9.15 — Apparent Volume.

⁴Esiste una relazione matematica tra indice di Hausner e indice di compressibilità: $IC = \left(1 - \frac{1}{H} \right) * 100$ e $H = \frac{100}{100-IC}$

indice di Carr IC	caratteristiche di flusso	rapporto di Hausner H
1 – 10	Eccellenti	1,00 – 1,11
11 – 15	Buone	1,12 – 1,18
16 – 20	Discrete	1,19 – 1,25
21 – 25	Passabili	1,26 – 1,34
26 – 31	Scarse	1,35 – 1,45
32 – 37	Molto scarse	1,46 – 1,59
>38	Molto, molto scarse	>1,60

Tabella 1.2: Proprietà di scorrimento e valori IC ed H

Carr RL. *Evaluating flow properties of solids* Chem. Eng 1965; 72:163-168.

Densità di polveri

Da: FUI ed. XII §2.2.42

La densità di insieme di una polvere è spesso molto difficile da misurare, in quanto il più piccolo disturbo del letto di polvere può dar luogo ad una nuova densità. Così che nel riportare la densità di insieme è essenziale specificare come è stata fatta la determinazione.

- A** *La densità di insieme (bulk density) è determinata misurando in un cilindro graduato il volume di una massa nota di polvere, sottoposta precedentemente a setacciatura (2.9.34).*
- B** *La densità da compressione (tapped density) è ottenuta mediante impaccamento meccanico di un campione di polvere contenuto in un cilindro. Dopo l'osservazione del volume iniziale, il cilindro è battuto meccanicamente e le letture del volume vengono effettuate fino a che non si osserva più un'ulteriore variazione del volume (2.9.34).*

1.1.4.2 Metodi dinamici

Angolo dinamico Il metodo dell'angolo dinamico sfrutta lo stesso principio dell'angolo di riposo, con la sostanziale differenza che in questo caso la polvere è in movimento (non a caso questo metodo è anche noto come "angolo di riposo dinamico" ed è descritto in Farmacopea Internazionale insieme all'angolo di riposo⁵).

⁵La monografia "powder flow" è armonizzata a livello di IHC e compare identica in USP, JP e Ph. Eur.

USP 34 NF 29 §1174: *“Dynamic angle of repose is determined by filling a cylinder (with a clear, flat cover on one end) and rotating it at a specified speed. The dynamic angle of repose is the angle (relative to the horizontal) formed by the flowing powder. The internal angle of kinetic friction is defined by the plane separating those particles sliding down the top layer of the powder and those particles that are rotating with the drum (with roughened surface).”*

Tale metodica risente in maniera marcata di variazioni di umidità o particle size ma per la sua rapidità e riproducibilità è ideale per il controllo “batch to batch”.

Valori di α minori di 40° sono indice di buona scorrevolezza mentre *“when the angle of repose exceeds 50° , the flow is rarely acceptable for manufacturing purposes”* (USP §1174).

Velocità di flusso attraverso un orfizio

Da: FUI ed. XII §2.9.36

SCORRIMENTO ATTRAVERSO UN ORFIZIO

La velocità di scorrimento di un materiale dipende da numerosi fattori alcuni dei quali sono collegati alle particelle ed altri al procedimento utilizzato. Il controllo della velocità di scorrimento attraverso un orifizio è stato presentato come una miglior misura della attitudine allo scorrimento della polvere. Può essere utile effettuare tale controllo in continuo, perché si sono osservati flussi pulsanti anche in materiali scorrevoli. Si possono osservare anche cambiamenti di velocità quando il recipiente si svuota. Sono state definite delle equazioni empiriche che pongono in relazione la velocità di scorrimento con il diametro dell’orifizio, la dimensione e la densità delle particelle. Comunque, la determinazione della velocità di scorrimento attraverso un orifizio è utile solamente con sostanze scorrevoli. La velocità di scorrimento attraverso un orifizio è misurata, generalmente, come massa per unità di tempo fluída da diversi tipi di recipienti (cilindri, imbusti, tramogge). La misura della velocità di scorrimento può essere effettuata per incrementi discreti o in continuo.

Metodi fondamentali di misura della velocità di scorrimento attraverso un orifizio

In letteratura sono descritti diversi metodi di determinazione della velocità di scorrimento. I più comunemente impiegati possono essere classificati basandoci su tre importanti variabili sperimentali:

- *il tipo di recipiente impiegato per contenere la polvere. I più comuni sono: cilindri, imbuti e le tramogge delle attrezzature di produzione;*
- *la dimensione e la forma dell'orifizio utilizzato. Il diametro e la forma dell'orifizio sono fattori critici per determinare la velocità di scorrimento;*
- *il metodo impiegato per misurare la velocità di scorrimento della polvere. La velocità di scorrimento può essere misurata in continuo per mezzo di una bilancia elettronica con un sistema di registrazione (registratore a carta continua, computer). Può anche essere misurata da quantità discrete di polvere (per esempio, il tempo impiegato, al decimo di secondo, da 100 g di polvere per passare attraverso l'orifizio o la quantità di polvere, al decimo di grammo, che passa attraverso l'orifizio in 10 s).*

Variazioni metodologiche

Si può determinare sia la velocità di scorrimento di massa sia la velocità di scorrimento di volume. La determinazione della velocità di scorrimento di massa è il metodo più semplice, ma introduce, nei dati, una distorsione sistematica in favore del materiale ad alta densità. Poiché il riempimento delle matrici è volumetrico, può essere preferibile determinare la velocità di scorrimento di volume. Talvolta, per facilitare il flusso dal contenitore si può utilizzare un vibratore, ma tale pratica sembra complicare l'interpretazione dei dati. L'impiego di un orifizio mobile è stato proposto per simulare meglio le condizioni di impiego di una comprimitrice rotativa. Si può anche indicare il diametro minimo dell'orifizio attraverso il quale fluisce la polvere.

Scala generale di capacità di scorrimento basata sulla velocità di scorrimento attraverso un orifizio

Non è disponibile alcuna scala generale basata sulla velocità di scorrimento attraverso un orifizio perché dipende, in modo critico, dal metodo impiegato. Il confronto tra i risultati pubblicati è difficile.

Velocità di flusso di miscele binarie di polveri di diversa granulometria In generale, a parità di altri fattori (forma...), è lecito attendersi che polveri con granulometria minore avranno proprietà di scorrimento peggiori di polveri più grossolane (purché formate da particelle della stessa forma). Aggiungendo però percentuali variabili di una polvere formata da particelle di dimensioni granulometriche minori rispetto a quelle del bulk si osserva un miglioramento delle doti di scorrevolezza, misurata come aumen-

to della velocità di flusso attraverso un orfizio. Ovvero per sistemi binari di polveri a diversa granulometria si osserva una curva, nel grafico della velocità di flusso in funzione della composizione, avente un massimo che corrisponde alla composizione con la migliore scorrevolezza, che si verifica per basse percentuali di polvere fine. L'ordine dimensionale relativo delle polveri aggiunte, corrispondente alle diverse curve in figura 1.1.4.2, può facilmente essere attribuito osservando l'ordine di scorrevolezza per composizioni al 100% di polvere aggiunta: si nota che i cerchi (●) avendo scorrevolezza minore saranno corrispondenti alla polvere più fine, seguono nell'ordine *, ◇, △. In particolare nel grafico sono rappresentati gli effetti dell'aggiunta, ad una polvere con particelle di 0,561mm di diametro, di polveri con particelle da 0,1589 0,09 0,059 e 0,048mm.

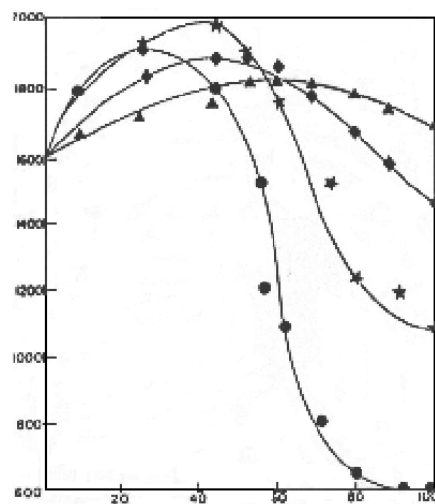


Figura 1.1: Variazione della velocità di flusso in miscele binarie di polveri a diversa granulometria in funzione della loro composizione relativa. In ordinata il flusso (g/min) ed in ascissa la % m/m della polvere fine. (Fonte: Artega e Tüzün 1990)

Sforzo di taglio

Da: FUI ed. XII §2.9.36

METODI CON L'IMPIEGO DI UNA CELLA DI TAGLIO

Per tentare di porre su basi più solide lo studio dello scorrimento delle polveri e della progettazione delle tramogge, sono stati sviluppati diversi dispositivi e metodi per la valutazione delle forze frizionali (di taglio) della polvere, che permettono una valutazione più completa e precisa delle proprietà di scorrimento delle polveri. Il metodo detto della cella di taglio è stato ampiamente

utilizzato nello studio di prodotti farmaceutici. Esso permette la determinazione di molteplici parametri, in particolare i criteri di plasticità che rappresentano la relazione fra sforzo di taglio e deformazione di taglio, l'angolo di frizione interna, il limite elastico in mezzo non confinato, la resistenza alla trazione così come una serie di parametri derivati come il coefficiente di scorrimento ed altri indici di attitudine allo scorrimento. Permettendo un controllo più preciso dei parametri sperimentali, permette la determinazione delle proprietà di scorrimento in funzione del carico di consolidamento, del tempo e di altre condizioni ambientali. Questi metodi sono stati usati con successo per determinare i parametri critici per tramogge e sili.

Metodi fondamentali di misura

Il primo tipo di cella di taglio è la cella cilindrica che è divisa orizzontalmente formando un piano di taglio tra la base fissa inferiore e la parte superiore mobile della cella. Dopo consolidamento del letto di polvere nella cella (utilizzando una procedura ben definita) viene determinata la forza necessaria per forzare la polvere a scorrere mettendo in movimento la parte superiore. Le celle di taglio di secondo tipo, celle anulari, presentano alcuni vantaggi rispetto alle celle cilindriche, compreso l'utilizzo di minori quantità di materiali, ma la loro concezione non permette di assicurare una equivalente uniformità perché gli sforzi di taglio esercitati sul materiale sono più elevati all'esterno dell'anello che nella zona centrale. Un terzo tipo di cella (tipo piano) è composto da uno strato di polvere compreso tra due superfici rugose, quella superiore fissa e quella inferiore mobile. Ogni metodo comporta dei vantaggi e degli inconvenienti. Come per gli altri metodi di caratterizzazione dello scorrimento delle polveri, in letteratura si trova la descrizione di numerose varianti. In generale, un vantaggio significativo della metodologia delle celle di taglio è quello che permette un miglior controllo sperimentale. Generalmente la metodologia è piuttosto lunga e richiede l'impiego di quantità significative di materiale e di un operatore qualificato.

1.1.5 Relazioni massa/volume

La massa di una quantità di polvere è una proprietà diretta facilmente misurabile in modo quantitativo; la misura del volume, invece, è più complicata. Il volume di una polvere, infatti, è formato dalle particelle costituenti la polvere, dagli *spazi interparticellari* (che diminuiscono con la compressione) e dagli *spazi intraparticellari*. Questi ultimi possono essere “aperti” (open)

se in comunicazione con l'esterno della particella⁶ o “chiusi” (closed) se ne costituiscono cavità interne. Considerando o meno questi diversi spazi vuoti nel calcolo del volume di una massa di polvere possono essere definiti diversi volumi, più o meno facilmente misurabili:

volume vero (V_t o “true volume”) è il volume totale delle particelle di solido con l'esclusione degli spazi più grandi delle dimensioni molecolari, ne consegue che sia il minore dei volumi calcolabili per una polvere. Il suo valore in rapporto alla massa è una proprietà caratteristica di ogni materiale.

volume granulare (V_g o “granular volume”) è il volume cumulativo dei granuli della polvere e pertanto comprende gli spazi intraparticellari ma non quelli interparticellari. Il suo valore per unità di massa non è assoluto ma dipende dal metodo di misurazione.

volume di bulk (V_b o “bulk volume”) è il volume occupato dall'intera polvere (compresi spazi inter- ed intraparticellari) in particolari condizioni di impaccamento. È questo il più comunemente utilizzato in ambito farmaceutico.

Da: FUI ed. XII §2.2.49

A differenza dei gas e dei liquidi la cui densità dipende solo dalla temperatura e dalla pressione, la densità di una particella solida dipende anche dal suo assemblamento molecolare e quindi varia con la struttura cristallina e il grado di cristallinità. Se una particella solida è amorfa o parzialmente amorfa, la sua densità può dipendere anche dalla storia della preparazione e del trattamento. Quindi, a differenza dei fluidi, la densità di due solidi chimicamente equivalenti può essere differente e questa differenza riflette una differenza nella struttura dello stato solido. La densità delle particelle costituenti è una importante caratteristica fisica delle polveri farmaceutiche. La densità di una particella solida può assumere valori differenti in funzione del metodo usato per misurare il volume della particella. E' utile distinguere tre livelli di espressione della densità:

- *la densità di cristallo che include solo la frazione solida del materiale; la densità di cristallo è chiamata anche densità reale;*
- *la densità di particella che include anche il volume dovuto ai pori intraparticellari,*

⁶come ad esempio i pori di una pomice

- la densità di un insieme di particelle (*bulk density*) che include anche il volume vuoto interparticellare formatosi nel letto della polvere; la densità di un insieme di particelle è chiamata anche *densità apparente*.

1.1.5.1 Densità vera

La densità di cristallo di una sostanza è la massa media per unità di volume, in assenza di tutti gli spazi che non sono parte fondamentale del reticolo cristallino molecolare. E' una proprietà intrinseca della sostanza, e quindi dovrebbe essere indipendente dal metodo di determinazione. La densità di cristallo può essere calcolata (a partire dai dati cristallografici e dalla massa molecolare) o semplicemente misurata (densità mediante picnometro ad elio su un monocristallo).

Misura del volume vero: il picnometro ad elio Per misurare la densità particellare di una polvere è utile uno strumento detto picnometro ad elio.⁷

Da: USP 34 NF 29 §699

Gas pycnometry is a convenient and suitable method for the measurement of the density of powder particles. A simple schematic of one type of gas pycnometer is shown in Figure 1.2. The sample, with mass w and volume V_s , is placed inside a sealed test cell with an empty cell volume of V_c . The system reference pressure, P_r , is determined at the manometer while the valve that connects the reference volume with the test cell is open. The valve is closed to separate the reference volume, V_r , from the test cell. The test cell is pressurized with the measurement gas to an initial pressure, P_i . Then the valve is opened to connect the reference volume, V_r , with the test cell, and the pressure drops to the final pressure, P_f . If the measurement gas behaves ideally under the conditions of measurement, the sample volume, V_s , is given by the following expression:

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\left(\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r}\right) - 1}$$

The density, ρ , is given by the equation:

$$\rho = \frac{w}{V_s}$$

⁷Vedi anche sezione "Metodo" in F.U.I. ed. XII §2.9.23

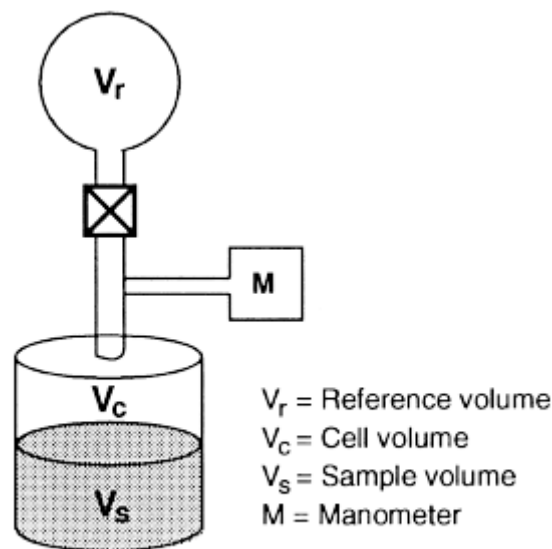


Figura 1.2: Schema di un picnometro ad elio

Details of the instrumental design may differ, but all gas pycnometers rely on the measurement of pressure changes as a reference volume is added to, or deleted from, the test cell.

The measured density is a volume-weighted average of the densities of individual powder particles. The density will be in error if the test gas sorbs onto the powder or if volatile contaminants are evolved from the powder during the measurement. Sorption is prevented by an appropriate choice of test gas. Helium is the common choice. Volatile contaminants in the powder are removed by degassing the powder under a constant purge of helium prior to the measurement. Occasionally, powders may have to be degassed under vacuum. Two consecutive readings should yield sample volumes that are equal within 0,2% if volatile contaminants are not interfering with the measurements. Because volatiles may be evolved during the measurement, the weight of the sample should be taken after the pycnometric measurement of volume.

Da: FUI ed. XII §2.9.23

DENSITÀ DEI SOLIDI MEDIANTE PICNOMETRIA A GAS

La densità mediante picnometria a gas è determinata misurando il volume occupato da una massa nota di polvere, volume che è

equivalente a quello del gas spostato dalla polvere in un picnometro a spostamento di gas. Nella misura di densità mediante picnometria a gas, il volume determinato esclude il volume occupato dai fori aperti ma comprende quello occupato dai fori chiusi o non accessibili al gas. L'elio è generalmente usato come gas per il saggio in quanto ha una grande diffusibilità nei piccoli fori aperti. Se si usano gas diversi dall'elio, si potrebbero ottenere valori diversi in quanto la penetrazione di un gas dipende sia dalla dimensione dei fori che dalla sezione trasversale delle molecole del gas stesso. La densità misurata è la media ponderata in volume delle densità individuali delle particelle di polvere. Viene chiamata densità particellare; questa è da distinguere dalla densità vera e propria di un solido e dalla densità di "bulk" di una polvere. La densità dei solidi è espressa in grammi per centimetro cubico (g cm^{-3}) anche se l'unità internazionale è il chilogrammo per metro cubo ($1 \text{g cm}^{-3} = 1000 \text{kg m}^{-3}$).

Per ottenere mediante picnometro ad elio misure di densità vera di una sostanza si può ricorrere all'analisi su un monocristallo della sostanza stessa, il quale, per definizione, è privo di spazi intraparticellari.⁸ Nella misura della densità particellare di polveri è opportuno applicare alte pressioni di gas per far sì che gli spazi intraparticellari aperti si riempiano con il gas.

1.1.6 Densità relativa

Può essere utile rapportare la densità di una polvere misurata in specifiche condizioni sperimentali con la densità vera. In questo modo si ottiene il valore relativo degli spazi vuoti. In alcune condizioni le porosità possono avere un volume anche maggiore di quello vero della polvere (es. le membrane filtranti con porosità dell'80%).

$$V_{\text{relativo}} = \frac{V_{\text{misurato}}}{V_{\text{vero}}} \quad (1.2)$$

$$\rho_{\text{relativa}} = \frac{\rho_{\text{misurata}}}{\rho_{\text{vera}}} \quad (1.3)$$

Porosità La rete capillare di pori (*capillary network*), ovvero la porosità, è una proprietà importante per la disgregazione delle compresse.⁹

⁸Essendo la densità vera parametro intrinseco non cambia nulla calcolandola su cristalli al posto che su polvere o altro.

⁹Come regola generale la porosità di una compressa si aggira attorno al 5%, ma può variare in funzione della performance che si intende ottenere, ad esempio per forme farmaceutiche sublinguali sarà auspicabile una più rapida disgregazione ovvero dissoluzione ottenibile con una maggiore porosità.

La porosità è definita come il rapporto percentuale tra il volume degli spazi vuoti ed il volume in bulk. Poiché il volume degli spazi vuoti non è calcolabile direttamente si ottiene indirettamente ricorrendo al volume relativo.

$$E(\%) = \frac{V_{vuoti}}{V_{vero}} * 100$$

$$V_{vuoti} = V_{bulk} - V_{vero}$$

$$E(\%) = \frac{V_{bulk} - V_{vero}}{V_{bulk}} * 100$$

$$E(\%) = \left[1 - \frac{1}{V_{relativo}} \right] * 100$$

1.1.7 Area Superficiale Specifica

Un'altra proprietà delle polveri è la loro area superficiale specifica, che può essere:

S_w area superficiale specifica per unità di massa;

S_V area superficiale specifica per unità di volume.

Alcune polveri possono avere valori molto elevati di area superficiale specifica, ad esempio la silice colloidale ha un' S_w compresa tra 50 e 350 m² g⁻¹. L'area superficiale specifica è un parametro cruciale per tutti i fenomeni interfacciali.

Esistono diversi metodi per la misura dell'area superficiale di polveri.

1.1.7.1 Metodo della permeabilità al gas

Questo metodo di misura dell'area superficiale di un campione utilizza un permeabilometro ovvero uno strumento capace di misurare la resistenza di un compatto poroso di polvere al passaggio di gas. Esiste infatti una relazione tra la rete capillare che si instaura in una polvere compattata, misurata con tale strumento, e l'area superficiale. Tale metodo è adatto solo a polveri dotate di basse aree superficiali altrimenti potrebbero diventare importanti i processi di adsorbimento.

Da: Ph.Eur. ed. 7th §2.9.14

The test is intended for the determination of the specific surface area of dry powders expressed in square metres per gram in the sub-sieve region. The effect of molecular flow ("slip flow") which may be important when testing powders consisting of particles less than a few micrometres is not taken into account in the equation used to calculate the specific surface area.

Il permeabilometro è formato da due elementi:

- la cella di permeabilità;
- un manometro.

La cella di permeabilità (schema in figura 1.3) è formato da un cilindro di vetro o in materiale metallico dalla cui estremità superiore entra il flusso di gas che è convogliato al manometro dall'estremità inferiore. È quindi misurato il flusso di gas passante attraverso la polvere.

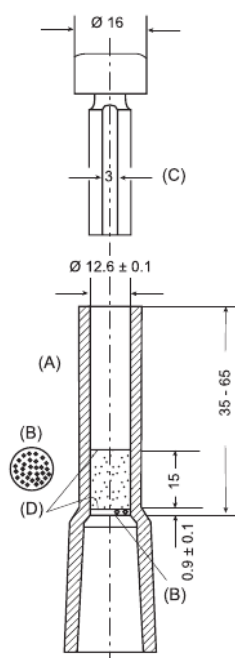


Figura 1.3: Cella di permeabilità di un permeabilometro

1.1.7.2 Metodo dell'adsorbimento di gas (BET)

L'acronimo BET deriva dalle iniziali nomi degli scienziati che hanno sviluppato questo metodo¹⁰, che si basa sulla relazione tra l'area superficiale di una polvere e la sua capacità di adsorbire gas. Tale metodo è reso possibile dal fatto che il gas adsorbito si distribuisce sulla superficie del solido adsorbente ma solo lo strato mono-molecolare che ne ricopre la superficie si sottrae all'equilibrio con le altre particelle di gas (e non genera pressione) pertanto confrontando la pressione sviluppata da una quantità crescente di gas posto in una camera contenente il campione con una identica camera vuota si misurerà una pressione minore.

¹⁰Brunauer, Emmett e Teller

L'analisi può essere condotta con due apparecchiature, una statico-volumetrica, l'altra a flusso dinamico. In quella statico-volumetrica si sfruttano due burette nelle quali è fatto il vuoto: l'una contenente il campione da analizzare, l'altra funge da riferimento. Si pongono quindi le burette in un dewer contenente azoto liquido (per abbassare la temperatura e permettere l'adsorbimento) e si pompa azoto gassoso nelle burette confrontando i rispettivi rapporti tra volume introdotto e pressione sviluppate¹¹. I volumi necessari a raggiungere le pressioni di equilibrio e di saturazione nella buretta con la polvere adsorbente permetteranno di calcolare l'area superficiale ricorrendo all'isoterma di adsorbimento di BET:

$$\frac{1}{v[(P_0/P) - 1]} = \frac{c-1}{v_m c} \left(\frac{P}{P_0} \right) + \frac{1}{v_m c}$$

dove c è la costante di BET, P e P_0 le pressioni di equilibrio e saturazione, e v_m la quantità di gas adsorbito dal monostrato. v_m può pertanto essere calcolato dalla retta sperimentale come:

$$v_m = \frac{1}{m + q}$$

dove m è la pendenza dell'isoterma di BET e q l'intercetta.¹²

1.2 Granulometria

1.2.1 Introduzione

“La granulometria (micrometrics) è la scienza e la tecnologia che si occupa delle particelle di piccole dimensioni.”¹³¹⁴

1.2.1.1 La granulometria in tecnica farmaceutica

In ambito farmaceutico la granulometria svolge un ruolo cruciale, sia tecnologico sia biofarmaceutico.¹⁵ Per principi attivi poco solubili, per i quali il rate-limiting step dell'assorbimento è costituito dalla velocità del passaggio in soluzione, la somministrazione di un attivo in forma finemente suddivisa può migliorare la biodisponibilità. Al contrario l'*handling* di polveri fini può comportare problemi, che possono però essere superati, ad esempio,

¹¹La pressione nella buretta contenente il campione è minore perché parte del gas è adsorbito

¹²Vedi anche la voce BET Theory su Wikipedia inglese.

¹³Si veda il capitolo “micrometrics” del Martin (attualmente il diciottesimo).

¹⁴Il termine “micrometrics” è stato introdotto nel 1948 da DallaValle (vedi DallaValle 1948)

¹⁵Ad esempio la biodisponibilità di griseofulvina (Kraml, Dubue e Gaudry 1962) e fenacetina è direttamente proporzionale alla loro distribuzione granulometrica.

ricorrendo a soluzioni solide dell'API disperso in un polimero solubile in acqua.

È importante che le dimensioni reciproche delle diverse polveri (API ed eccipienti) che vanno a costituire una compressa siano il più possibile omogenee, onde evitare fenomeni di demixing. Inoltre polveri molto fini possono dare problemi relativi a scarsa scorrevolezza dovuta ad interazioni elettrostatiche.

Polveri più fini sono anche caratterizzate da un'area superficiale molto maggiore, e possono presentare problemi di stabilità relativi a fenomeni interfacciali quali ossidazione ad opera dell'ossigeno atmosferico, umidità, degradazione ad opera di luce e calore (cfr. figura 1.4).¹⁶

La maggior parte delle polveri, incluse quelle farmaceutiche, sono caratterizzate da un ampio range dimensionale, ovvero da una distribuzione granulometrica "larga". Ciò dipende per certa parte dal metodo di preparazione con cui sono state prodotte. Oltre alle dimensioni è importante anche la forma delle particelle costituenti la polvere.

Table 2 Influence of Particle Size on Conversion of Sulfacetamide

Particle size of sulfacetamide (μm)	% Conversion $\pm$ SD
128	21.54 $\pm$ 2.74
164	19.43 $\pm$ 3.25
214	17.25 $\pm$ 2.88
302	15.69 $\pm$ 7.90
387	9.34 $\pm$ 4.41

Source: Modified from Weng, H.,
and Parrott, E. L., *J. Pharm. Sci.*,
73:1059 (1984).

Figura 1.4: Reazione tra sulfacetamide e anidride ftalica (rapporto molare 1:2) in compatti di polvere dopo 3 ore a 95°C (cinetica accelerata).

Indicativamente può essere opportuno procedere con la macinazione degli API in polveri con particle size maggiore di 100 μm , mentre ciò non sarà probabilmente necessario per polveri farmaceutiche con particle size inferiore a 30 μm , a meno che le particelle di polvere siano aghiformi (per problemi di scorrevolezza) o che sia necessario in funzione di un razionale biofarmaceutico (es. API poco solubile). Dimensioni generalmente idonee per una polvere ad uso farmaceutico, infatti, sono nell'intervallo 10 μm – 40 μm . In-

¹⁶Sull'importanza del particle size in tecnica farmaceutica si veda Lees 1963.

Dimensioni (in μm)	Mesh (setacci)
0,5 – 10	
10 – 50	
50 – 100	325 – 140
150 – 1000	100 – 18
1000 – 3360	18 – 6

Tabella 1.3: Corrispondenza tra dimensioni granulometriche e mesh.

formazioni utili sul *particle size* più idoneo sono raccolte durante gli studi preformulativi.

In ambito farmaceutico è comune riferirsi alle dimensioni granulometriche di polveri facendo riferimento al numero di mesh del setaccio corrispondente. Le mesh sono le maglie per pollice e un'approssimativa corrispondenza tra dimensioni granulometriche e mesh è riportata in tabella 1.2.1.1.

Il fine ultimo di un'analisi granulometrica è comunicare in modo sintetico e descrittivo le caratteristiche dimensionali della particelle costituenti una polvere.

1.2.1.2 Approssimazioni geometriche

Le polveri sono sistemi polidispersi di particelle di diverse dimensioni, caratterizzate da due importanti proprietà:

forma particellare ovvero la forma delle particelle che compongono la polvere;

distribuzione granulometrica ovvero l'intervallo dimensionale delle particelle e la loro frazione il numero o il peso in ciascuna classe.

Le particelle solide delle polveri hanno forma irregolare, e dimensioni variabili in un intervallo che va dalla particella più piccola alla più grande. Non sono disponibili metodi per definire una particella irregolare in termini geometrici, ovvero non è possibile definire in modo preciso e completo la forma di una particella irregolare con raggio, lato, diametro o altri parametri geometrici.

È necessario, tuttavia, un parametro definito in modo univoco, misurabile per tutte le particelle di una polvere e tale per cui l'area superficiale della particella sia proporzionale al suo quadrato ed il volume (quindi il peso, a densità costante) al cubo.

Per semplicità matematica le particelle irregolari sono quindi ridotte in termini di sfere equivalenti, ovvero vengono trattate come le sfere ideali aventi una caratteristica comune con quella della particella considerata.

Con il passaggio a sfere ideali sono noti i coefficienti per la trasformazione di dimensioni lineari in superficie e volume, e viceversa. In particolare, dato il raggio (r), l'area superficiale è pari a $2\pi r^2$, ed il volume $\frac{4}{3}\pi r^3$. Analogamente, mediante formule inverse, dal volume si può ricavare l'area o il diametro.

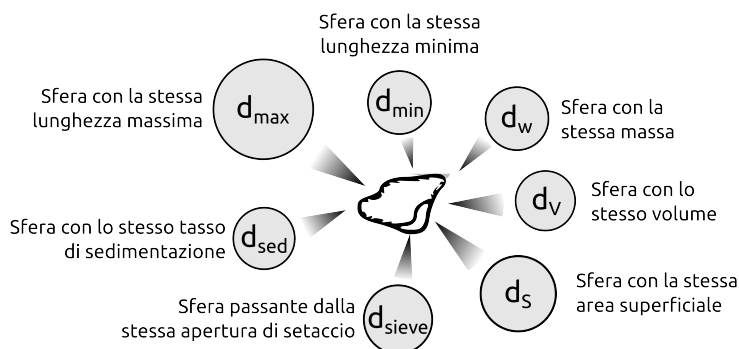


Figura 1.5: Sfere equivalenti per una particella irregolare, si nota la diversa approssimazione dei diversi diametri equivalenti.

1.2.1.3 Diametro sferico equivalente

Può essere definito per questo motivo il *diametro sferico equivalente*, ovvero

“il diametro di una ideale sfera avente una caratteristica in comune con la particella (es. diametro sferico equivalente volume, superficie, proiezione, sedimentazione, aerodinamico, setaccio etc)¹⁷”

Risulta evidente come all'aumentare dell'asimmetria delle particelle aumenti l'errore nel considerarle sfere perfette, come illustrato in figura 1.5.

Il passaggio dalla particella irregolare al diametro sferico equivalente implica un errore errore. In particolare, come illustrato efficacemente in figura 1.5, in funzione della caratteristica che si sceglie di considerarsi può commettere un errore più o meno grande sulle altre.

Idealmente, in funzione dell'uso che si intende fare della polvere è opportuno ricorrere al diametro medio più utile, ad es. per i filtri solari sarà il diametro medio equivalente di proiezione, per la velocità di dissoluzione, che è un fenomeno che dipende dall'area delle particelle, il diametro medio superficie e così via. (Su questo punto vedi oltre la definizione di diametri medi statistici, a pagina 31)

¹⁷Vedi immagine 1.15.

In funzione dal metodo di analisi granulometrica scelto si otterrà un diametro equivalente diverso ma, a prescindere da questo, la forma della distribuzione granulometrica sarà simile.

Nella sottosezione “*Distribuzioni granulometriche*” (1.2.2) saranno illustrate le caratteristiche delle distribuzioni granulometriche, le quali sono indipendenti dal metodo analitico.

Poi, nella sottosezione “*Parametri statistici*” (1.2.2.3), si introdurrà il concetto di diametri medi statistici, la descrizione sintetica delle caratteristiche granulometriche di una polvere e la trasformazione dei risultati granulometrici grezzi in valori di significato fisico, correlabili con caratteristiche di processo.

1.2.2 Distribuzioni granulometriche

Per trattare le caratteristiche delle distribuzioni granulometriche sarà fatto riferimento ad una distribuzione esempio, ovvero quella riportata dal Lachman e Lieberman 2009 in apertura al capitolo secondo (*Milling*). Si tratta, è opportuno precisarlo, di un esempio, e le considerazioni formulate a tal riguardo (necessità di definire classi granulometriche, distribuzione lognormale, approcci di normalizzazione) possono benissimo essere astratte e generalizzate per adattarsi all’analisi granulometrica di polveri farmaceutiche *tout-court*.

1.2.2.1 Distribuzione esempio

Come esempio si considera una analisi granulometrica effettuata mediante microscopia ottica. Tale tecnica di analisi granulometrica (trattata in dettaglio più avanti, a pagina 36) permette di misurare il diametro proiezione delle particelle costituenti una polvere. Si procede preparando una sospensione di polvere in un opportuno mezzo sospendente (non solubilizzante!), quindi si leggono le dimensioni delle particelle mediante un reticolo di dimensioni note o un righello introdotto lungo il cammino ottico.

Non esiste, a priori, un numero “corretto” di particelle da analizzare, ma si cercherà un compromesso tra il tempo d’analisi e la bontà del risultato. In passato si riteneva¹⁸ che un campione di 625 particelle costituisse una buona numerosità, ma per polveri non molto disperse si possono usare numerosità minori, di circa 200 particelle (es. le 261 del Lachman).

1.2.2.2 Classi granulometriche

Il ricorso a classi granulometriche per un analisi granulometrica può essere forzato dal metodo analitico scelto. Ad esempio in un’analisi al microscopio ottico l’attribuzione del diametro equivalente area proiettata può essere

¹⁸Cfr. lineeguida British Standard

effettuato manualmente solo mediante la definizione di opportuni intervalli dimensionali (vedi l'immagine 1.6).¹⁹

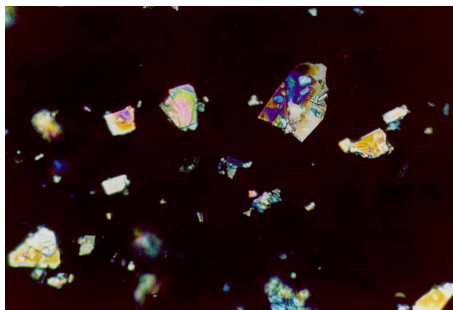


Figura 1.6: Distribuzione in classi granulometriche di particelle durante un'analisi manuale al microscopio ottico.

In generale, tuttavia, anche quando siano disponibili dati continui si preferisce ripartirli in classi granulometriche in quanto ciò semplifica significativamente la trattazione matematico-statistica dei dati.

Nella distribuzione di esempio (i cui risultati sono riportati in figura 1.7) sono state adottate classi dimensionali omogenee di $4\mu\text{m}$.²⁰

1.2.2.3 Parametri statistici

Come tutte le popolazioni statistiche, anche le particelle possono essere caratterizzate da utili parametri di stima della tendenza centrale (quali moda, mediana e medie) e di stima della dispersione (deviazioni standard, coefficiente di dispersione, range).

Diametro medio aritmetico Ad esempio, a partire dai risultati di un'analisi granulometrica come quella in figura 1.7, è possibile calcolare il diametro medio aritmetico del campione analizzato, così definito:

$$d_{avg} = \frac{\sum n \cdot d}{\sum n}$$

Dove n è il numero di particelle appartenenti alla classe granulometrica e Nell'esempio precedente tale diametro risulta pari a $20,6\mu\text{m}$.

¹⁹In realtà attualmente esistono software di trattamento delle immagini che, calcolando con precisione l'area particellare, possono generare dati distribuiti in modo continuo anche a partire da un'analisi al microscopio, ma l'esempio è funzionale all'introduzione del concetto di classe granulometrica.

²⁰Come risulterà evidente più avanti, in particolare in riferimento all'analisi mediante setacci, in alcuni casi può essere più opportuno scegliere classi granulometriche in progressione geometrica.

Size-group	Mean of Size-group, d	Number in Each Size- group, n
4 to 7.9 μm	6 μm	5
8 to 11.9	10	15
12 to 15.9	14	46
16 to 19.9	18	68
20 to 23.9	22	58
24 to 27.9	26	32
28 to 31.9	30	22
32 to 35.9	34	10
36 to 39.9	38	2
40 to 43.9	42	2
44 to 47.9	46	0
48 to 51.9	50	1
		261

Figura 1.7: Risultati di un'analisi granulometrica condotta al microscopio ottico di 261 particelle di una polvere.

Diametro medio geometrico In alternativa alla media aritmetica si può usare la media geometrica. La media geometrica è definita come la radice n -esima del prodotto di n fattori, ovvero:

$$d_{geo} = \sqrt[n]{\prod d}$$

Per poter applicare la formula a classi granulometriche con numero variabile di particelle in ogni classe si può ricorrere alla forma logaritmica²¹, secondo cui:

$$\log d_{geo} = \frac{\sum (n \log d)}{\sum n}$$

$$d_{geo} = e^{\frac{\sum (n \log d)}{\sum n}}$$

Si può dimostrare che il diametro medio geometrico è sempre minore del diametro medio aritmetico, tranne quando tutti i valori coincidono. Il vantaggio dell'utilizzo della media geometrica è dovuto al fatto che essa minimizza gli effetti di poche particelle di grandi dimensioni, altrimenti molto rilevanti nella media aritmetica. Nell'esempio precedente tale diametro risulta pari a 19,4 μm .

²¹Calcolo completo in appendice "Media geometrica in funzioni discrete" (A.1)

1.2.2.4 Curva di distribuzione

Il modo più rapido ed informativo per rappresentare la distribuzione granulometrica di una polvere è quello di tracciarne la relativa *curva di distribuzione*. Tale curva, di cui un esempio è riportato in figura 1.8, si presenta generalmente (se l'asse x è in scala lineare) come una curva scodata verso destra. Per comunicare i dati di distribuzione di una polvere senza doversi

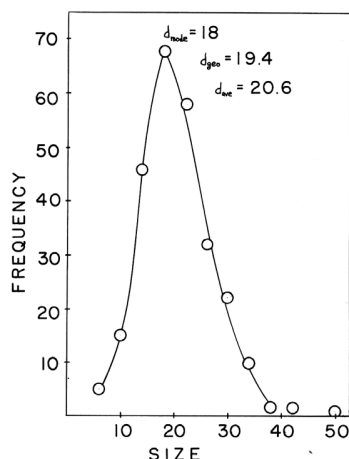


Figura 1.8: Curva di distribuzione granulometrica dei risultati riportati in figura 1.7

sempre riferire alla curva, però, è più comodo ricorrere ad una coppia di parametri, indici del valore medio e della dispersione attorno alla media. In particolare, come risulterà chiaro più avanti, si può approssimare una curva granulometrica ad una distribuzione lognormale definita da d_{geo} e σ_{geo} .

1.2.2.5 Distribuzioni cumulative

Può talvolta essere utile anche tracciare distribuzioni cumulative, ovvero costituite dalla sommatoria delle particelle al di sotto (sottomisura o *undersize*) o al di sopra (sopramisura o *oversize*) della dimensione x .

In particolare tali rappresentazioni possono essere utili per determinare per via grafica la mediana e altri parametri (vedi oltre in “*Approccio grafico*” (1.2.2.8)).

1.2.2.6 Distribuzione lognormale

Il problema delle distribuzioni granulometriche rappresentate con assi lineari è che non sono simmetriche rispetto alla media e pertanto non possono essere approssimate a curve Gaussianhe. Per lo stesso motivo non si possono applicare parametri di dispersione dei dati come la deviazione standard.

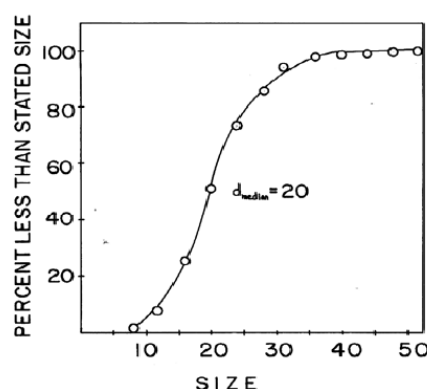


FIG. 2-1. Cumulative distribution plot used to determine the median size.

Figura 1.9: Una curva cumulativa undersize usata per calcolare la mediana.

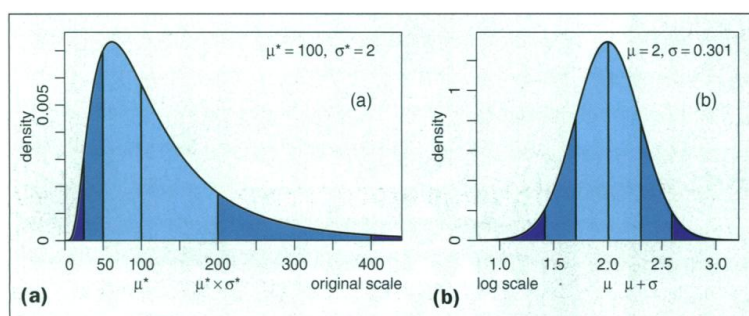


Figura 1.10: Confronto tra una distribuzione lognormale con assi lineari e semilogaritmici: si nota la trasformazione in una Gaussiana.

Si può osservare, tuttavia, che tali distribuzioni forniscono curve approssimativamente gaussiane in seguito a trasformazione logaritmica dell'asse delle ascisse (dimensioni particellari).

In seguito a trasformazione logaritmica moda, diametri medio geometrico e aritmetico e mediana coincidono, inoltre può essere calcolata la deviazione standard. In particolare, essendo la trasformata logaritmica approssimabile ad una gaussiana, in un intervallo pari a $\pm 1\sigma$ cadranno il 68% delle particelle, entro $\pm 2\sigma$ il 95,5% ed entro $\pm 3\sigma$ il 99,7%.

Questo in quanto la distribuzione iniziale era “lognormale”²² anche nota come distribuzione di Galton²³. Questo perché la polvere è generalmente

²²Vedi voce Wikipedia

²³Sull'origine di distribuzioni lognormali vedi Limpert, Stahel e Abbt 2001. In breve tali distribuzioni sono frutto di diversi parametri casuali con effetti moltiplicativo e non additivo: variabili additive danno una gaussiana, moltiplicative una distribuzione di Galton. Ad esempio si consideri un dado con facce numerate da 1 a 6, se si somma il risultato del lancio di due dadi (due variabili additive) si ottengono numeri casuali da 2 a 12 con

prodotta per cristallizzazione, precipitazione o altri processi ed, eventualmente, successivamente macinata. L'origine delle distribuzioni lognormali deriva dal fatto che le dimensioni particellari durante tali processi sono soggette variabili casuali con effetto moltiplicativo.

In alcuni casi le distribuzioni granulometriche possono essere meglio descritte da una distribuzione di Weibull rispetto alla distribuzione di Galton. La trattazione statistica in tal caso diventare più complessa ed è qui omessa.

In ogni caso è sempre necessario osservare criticamente i dati per verificare la validità delle assunzioni effettuate, ovvero verificare che i dati siano dispersi in modo lognormale prima di forzare il fitting con un qualsiasi modello. Qualora si proceda per via computazione questa verifica può essere effettuata anche *ex post*, controllando i parametri di correlazione tra dati sperimentali e modello statistico (ad es. con i coefficienti r ed r_{corretto}).

1.2.2.7 Parametri caratterizzanti

Una distribuzione granulometrica spesso può essere approssimata ad una distribuzione lognormale, la quale è definita da due parametri: d_{geo} e σ_{geo} che ne descrivono rispettivamente locazione e dispersione.²⁴

Tali d_{geo} e σ_{geo} corrispondono al diametro medio geometrico definito precedentemente ed alla deviazione standard del grafico in seguito a trasformazione normale.

Tali parametri possono essere ottenuti sia per via grafica sia mediante un calcolo al computer.

1.2.2.8 Approccio grafico

L'approccio grafico per la determinazione di d_{geo} e σ_{geo} è oggi superato dall'avvento del calcolo assistito dal computer, ma può essere utile conoscere il procedimento manuale per chiare i passaggi che portano al risultato.

Posto che una distribuzione cumulativa su scala semilogaritmica assume la forma di una sigmoide, è possibile ricavare i valori di d_{geo} e σ_{geo} ricorrendo ad una speciale carta graduata, detta carta probabilistica (o probit) nella quale i valori delle ordinate sono valori che corrispondono alla distribuzione cumulativa percentuale di una distribuzione normale (o Gaussiana). Tracciando i dati riferiti alla distribuzione cumulativa di una gaussiana su tale carta si ottiene una retta, il che consente una semplice interpolazione visiva, ovvero è possibile tracciare graficamente la retta che più si avvicina ai punti corrispondenti ai valori sperimentali. Tale carta serve pertanto unicamente

7 media. Se si moltiplicano i valori dei due dadi si ottiene una curva con forma diversa, descrivibile come 6 moltiplicato/diviso 6 con simmetria moltiplicativa. Queste non sono distribuzioni gaussiana e galtoniana, in quanto valori discreti non danno curve continue, ma danno l'idea dell'effetto di variabili additive o moltiplicative.

²⁴Può essere, inoltre, dimostrato che la moda, d_{max} , è pari a $d_{geo}/\sigma_{geo}^{\ln \sigma_{geo}}$

Range	Media	n	nd	nd ²	nd ³	nd ⁴
0,5 – 1,0	0,75	2	1,5	1,13	0,85	0,64
1,0 – 1,5	1,25	10	12,5	15,6	19,54	24,43
1,5 – 2,0	1,75	22	38,5	67,38	117,92	206,36
2,0 – 2,5	2,25	54	121,5	273,38	615,11	1384,00
2,5 – 3,0	2,75	17	46,75	128,56	353,54	972,24
3,0 – 3,5	3,25	8	26,0	84,50	274,63	892,55
3,5 – 4,0	3,75	5	18,75	70,31	263,66	988,73
TOT:		118	265,5	640,89	1645,25	4468,95

Tabella 1.4: Calcolo dei parametri necessari per i diametri medi statistici su dati granulometrici da un'analisi al microscopio ottico (distribuzione normale).

a permettere l'interpolazione lineare per via grafica di distribuzioni normali. Una volta effettuato questo passaggio dal valore di ascissa corrispondente all'ordinata del 50% si avrà il valore medio della distribuzione gaussiana, mentre la deviazione standard può essere misurata calcolando intervalli che equivalgono a “un sigma”, come 50-84%, oppure dividendo per due l'intervallo tra 16 e 84%, o per 4 l'intervallo tra 2,25 e 97,75 e così via. Calcolando tali dati sulla retta interpolata non importa quale intervallo si scelga in quanto la pendenza è costante e tiene conto in ogni punto di tutti i valori.

Poiché nel caso delle distribuzioni granulometriche, come detto, la gaussiana si ottiene solo in seguito a trasformazione logaritmica è necessario tracciare i valori della distribuzione cumulativa in funzione del logaritmo valore medio della classe dimensionale.

1.2.2.9 Approccio computazionale

L'approccio computazionale può essere gestito interamente dal PC, mediante software appositi, generalmente integrati con lo strumento analitico, oppure può essere seguito manualmente. In questo secondo caso si può procedere in due modi. Nel primo caso, analogamente a quanto si effettuerebbe manualmente nel processo per via grafica, si procede alla trasformazione logaritmica dei dati, quindi si ricorre al fitting con una Gaussiana. In alternativa, se il programma di analisi dei dati lo consente (es. Origin e QtiPlot), si può procedere direttamente con il fitting con la distribuzione di Galton.

1.2.2.10 Diametri medi statistici

Il diametro medio geometrico e quello aritmetico possono essere usati nel controllo “*batch-to-batch*” di polveri, ma non hanno significato fisico assoluto. Il loro significato dipende dalla grandezza fisica con la quale sono messi in relazione, in particolare essi rappresentano la media delle dimensioni

particellari per polveri con distribuzione galtoniana e gaussiana (rispettivamente). Essi non possono, quindi, essere messi in diretta correlazione con la velocità di passaggio in soluzione (che è un fenomeno che dipende dall'area superficiale delle particelle) o con proprietà di flusso (che dipendono dal volume).

Risulta pertanto utile definire e poter calcolare tali grandezze derivate dotate di significato fisico, ovvero che possono essere messe in relazione con proprietà d'interesse della polvere in bulk. Tali grandezze sono i diametri medi statistici, ovvero

“il diametro dell'ipotetica particella sferica che rappresenta, per quel che riguarda una certa proprietà (es. area superficiale, volume, rapporto volume/superficie ecc.) la media delle particelle della popolazione.”

Ad esempio la media delle aree delle particelle (di cui il diametro medio statistico superficie è espressione) può essere correlata con fenomeni interfacciali, come la velocità di passaggio in soluzione, e la media dei volumi (e analogamente il diametro medio statistico volume) sarà in relazione con le proprietà di flusso della polvere (che è un fenomeno che dipende dal volume particellare).

Risulta intuitivo come l'area media delle particelle sia in relazione con la media dei quadrati dei diametri delle singole particelle, mentre il volume con la media dei cubi.²⁵

Possono essere calcolate delle formule²⁶ (riportate in figura 1.12) che correlano i vari diametri medi statistici con d_{geo} e σ_{geo} . La necessità di considerare anche σ_{geo} in tali formule risulta intuitiva se si considerano due distribuzioni galtoniane con la stessa d_{geo} ma con diversa dispersione dei dati (σ_{geo} , confronta immagine 1.13). Nel caso del diametro medio statistico superficie, ad esempio, i valori più grandi pesano di più a causa del quadrato nella sommatoria. Ciò significa che se si ha una distribuzione più stretta, tale diametro medio statistico sarà più vicino a d_{geo} , mentre per dati più dispersi ci saranno più particelle lontane dalla media, e poiché quelle con diametro maggiore pesano più di quelle con diametro minore si avrà un d_s maggiore.

Data una distribuzione granulometrica in numero possono essere calcolati i parametri necessari per trovare i vari diametri medi statistici (cfr. tabella 1.2.2.10 e figura 1.11). In alternativa si possono calcolare direttamente d_{geo} e σ_{geo} ed applicare le formule.

TABLE 18-5

STATISTICAL DIAMETERS*

$\left(\frac{\sum nd^{pf}}{\sum nd^f}\right)^{1/p}$	p	f	Type of Mean	Size Parameter	Frequency	Mean Diameter	Value for Data in Table 18-4 (μm)	Comments
$\frac{\sum nd}{\sum n}$	1	0	Arithmetic	Length	Number	Length-number mean, d_{0n}	2.25	Satisfactory if size range is narrow and distribution is normal; these conditions are rarely found in pharmaceutical powders.
$\sqrt{\frac{\sum nd^2}{\sum n}}$	2	0	Arithmetic	Surface	Number	Surface-number mean, d_{0s}	2.33	Refers to particle having average surface area
$\sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$	3	0	Arithmetic	Volume	Number	Volume-number mean, d_{0v}	2.41	Refers to particle having average weight and is related inversely to N , the number of particles per gram of material
$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	1	1	Arithmetic	Length	Length	Surface-length or length-weighted mean, d_{1l}	2.41	No practical significance
$\frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	1	2	Arithmetic	Length	Surface	Volume-surface or surface-weighted mean, d_{2s}	2.57	Important pharmaceutically because inversely related to S_w , the specific surface
$\frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	1	3	Arithmetic	Length	Weight	Weight-moment or volume-weighted mean, d_{3m}	2.72	Limited pharmaceutical significance

*Modified from I. C. Edmundson, in H. S. Bean, J. E. Carless, and A. H. Beckett (Eds.), *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 2, Academic Press, London, 1967, p. 950. With permission.

Figura 1.11: Tabella riassuntiva di alcuni diametri medi statistici e loro valori per la distribuzione riportata in tabella 1.2.2.10.

1.2.3 Scelta del metodo analitico

Sono disponibili diversi metodi di analisi granulometrica che misurano diverse proprietà dei granuli di polvere, come lunghezza, massa, volume, area superficiale e area proiettata. In particolare si hanno:

lunghezza microscopia (ottica ed elettronica), setacciatura;

massa sedimentazione;

volume coulter counter, laser light scattering;

area proiettata HIAC;

area superficiale permeabilità, adsorbimento.

Va notato però che, come illustrato in figura 1.15, metodi diversi sono in grado di misurare particelle di determinati intervalli dimensionali, ad esempio la setacciatura ha un limite inferiore piuttosto alto (sebbene esistano anche setacci con maglie da $5\mu\text{m}$, infatti, essi tendono facilmente a intasarsi fornendo risultati inaffidabili). I limiti del microscopio ottico sono dati dalla

²⁵Vedi dimostrazione dettagliata in appendice A.2

²⁶Equazioni di Hatch Hatch J franklin institute 215:27, 1933

Diameter	Numbers Distribution	Weight Distribution
Geometric mean, $d_{geo} = \frac{\sum(n \log d)}{\sum n}$		$\log d_{geo} = \log d_{geo}' - 6.9078 \log^2 \sigma_{geo}'$
Arithmetic mean, $d_{ave} = \frac{\sum nd}{\sum n}$	$\log d_{ave} = \log d_{geo} + 1.151 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_{ave} = \log d_{geo}' - 5.756 \log^2 \sigma_{geo}'$
Mean surface, $d_s = \sqrt{\frac{\sum nd^2}{\sum n}}$	$\log d_s = \log d_{geo} + 2.3026 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_s = \log d_{geo}' - 4.6052 \log^2 \sigma_{geo}'$
Mean volume, $d_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$	$\log d_v = \log d_{geo} + 3.4539 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_v = \log d_{geo}' - 3.4539 \log^2 \sigma_{geo}'$
Mean volume-surface $d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	$\log d_{vs} = \log d_{geo} + 5.7565 \log^2 \sigma_{geo}$	$\log d_{vs} = \log d_{geo}' - 1.1513 \log^2 \sigma_{geo}'$

Figura 1.12: Formule per ricavare i diametri medi statistici a partire da d_{geo} e σ_{geo}

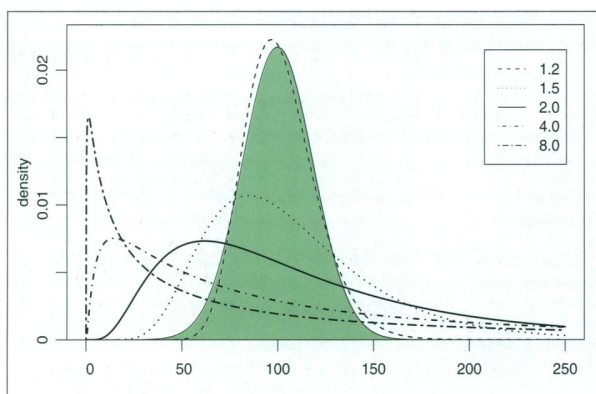


Figura 1.13: Curve lognormali con diversa dispersione confrontate con una gaussiana (sd 20). Tutte le distribuzioni hanno media in 100.

lunghezza d'onda della luce, mentre per il Coulter counter il limite superiore è il diametro dell'orificio della provetta usata e così via.

1.2.3.1 Distribuzioni in numero e peso

A seconda del metodo di analisi granulometrica adottato si possono ottenere distribuzioni in peso o in numero. Ad esempio dall'analisi mediante setacci si ottiene una distribuzione in peso mentre dall'analisi al microscopio ottico si hanno distribuzioni in numero.

È intuitivo come, all'interno del campione considerato, le particelle più grandi abbiano maggiore valore nelle distribuzioni in peso che quelle in numero, in particolare la relazione tra distribuzione "in peso" ed "in numero" è illustrata in figura 1.16. Non stupisce, pertanto, che per una stessa polvere la media geometrica della distribuzione in peso e di quella in numero

Size-group	Mean of Size-group, d	Number in Each Size-group, n	nd	$\log d$	$n \log d$	nd^2	nd^3	nd^4
4 to 7.9 μm	6 μm	5	30	0.7782	3.9910	180	1080	6480
8 to 11.9	10	15	150	1.0000	15.0000	1500	15,000	150,000
12 to 15.9	14	46	644	1.1461	52.7206	9016	126,224	1,767,136
16 to 19.9	18	68	1224	1.2553	85.3604	22,032	396,476	7,138,368
20 to 23.9	22	58	1276	1.3424	77.8592	28,072	617,584	13,586,848
24 to 27.9	26	32	832	1.4150	45.2800	21,632	562,432	14,623,232
28 to 31.9	30	22	660	1.4771	32.4962	19,800	594,000	17,820,000
32 to 35.9	34	10	340	1.5315	15.3150	11,560	393,040	1,336,336
36 to 39.9	38	2	76	1.5798	3.1596	2888	109,744	2,085,136
40 to 43.9	42	2	84	1.6232	3.2464	3528	148,176	6,222,392
44 to 47.9	46	0	0	1.6628	0	0	0	0
48 to 51.9	50	1	50	1.6990	1.6990	2500	125,000	6,250,000
		261	5366		336.0874	122,708	3,088,756	70,985,928
Diameter			Definition			Diameter for 261 Particles		
Mean surface			$d_s = \sqrt{\frac{\sum nd^2}{\sum n}}$			$d_s = \sqrt{\frac{122,708}{261}} = 21.7 \mu\text{m}$		
Mean volume			$d_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nd^3}{\sum n}}$			$d_v = \sqrt[3]{\frac{3,088,756}{261}} = 22.8 \mu\text{m}$		
Mean volume-surface			$d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$			$d_{vs} = \frac{3,088,756}{122,708} = 25.2 \mu\text{m}$		
Weight mean			$d_w = \frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$			$d_w = \frac{70,985,928}{3,088,756} = 22.9 \mu\text{m}$		

Figura 1.14: Calcolo dei diametri medi statistici per la distribuzione-esempio.

sia diversa. Al contrario σ_{geo} , che è espressione della distribuzione dei dati, rimane costante essendo la polvere la stessa (come evidenziato dal fatto che la pendenza della retta semi logaritmica della distribuzione cumulativa è comune alle due curve).

Sia le distribuzioni in peso sia quelle in numero possono essere normalizzate, ovvero trasformate in curve gaussiane, dalla trasformazione logaritmica, in quanto il loro andamento è lo stesso.

Tecnica	Particle Size (μm)
Microscopia ottica	1–100
Setacci	> 50
Sedimentazione	> 1
Centrifugazione	< 50
Permeabilità	> 1
Light scattering	0,5 – 50

Tabella 1.5: Range dimensionale accessibile mediante diverse tecniche granulometriche.

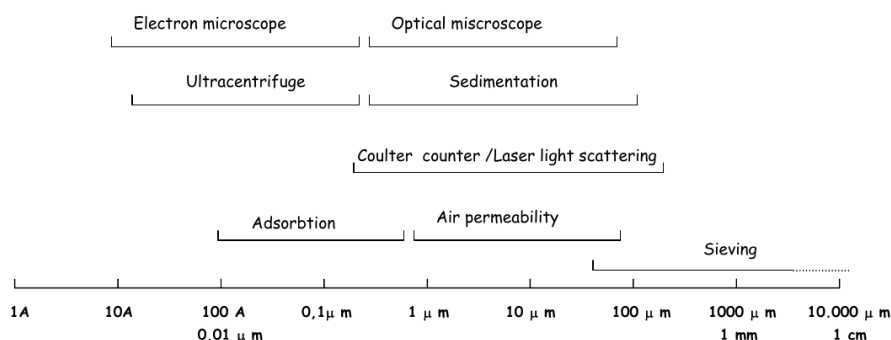


Figura 1.15: Confronto tra range dimensionali accessibili con diverse tecniche analitiche.

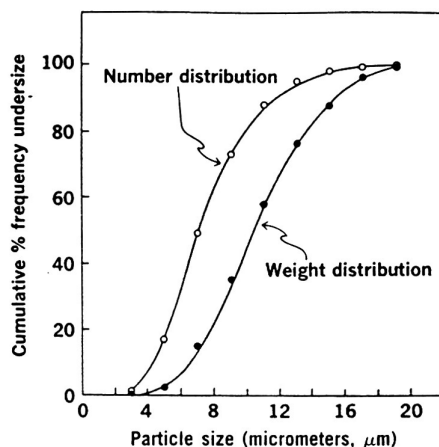


Figura 1.16: Rapporto reciproco tra distribuzione in peso ed in numero di una polvere.

1.2.3.2 Microscopia ottica

L'analisi mediante microscopio ottico fornisce una distribuzione in numero di particelle di polvere nell'intervallo dimensionale tra 0,2 e 100 μm.

Procedimento La polvere da analizzare è sospesa in un agente sospendente non volatile (es. silicone) ed analizzata a diversi ingrandimenti (ciascuno in campi diversi per evitare di contare due volte le stesse particelle) e impiega appositi reticoli interposti nel cammino ottico.

Indicazioni Può essere un'utile analisi preliminare per stabilire i parametri di successive indagini.

1.2.3.3 Setacciatura

L'analisi mediante setacci per la sua semplicità è probabilmente la più diffusa in ambito farmaceutico e permette di ricavare una distribuzione in peso con limite inferiore di circa 50 μ m.

Procedimento È critica la scelta del primo e dell'ultimo setaccio, in quanto essi dovranno, idealmente, trattenere una porzione piccola ma significativa (massimo il 5% ca) di polvere. Tale scelta si può basare su dati di analisi al microscopio ottico o prove preliminari. Una volta scelti i setacci estremi si procede definendo il numero totale di setacci da usare nell'analisi (generalmente per motivi pratici tra 5 e 10). I diversi setacci hanno mesh in rapporto geometrico di ragione $\sqrt{2}$ in modo da fornire classi omogenee dopo trasformazione logaritmica, ovvero distribuzione dei datapoint uniforme nella gaussiana. Nel caso di polveri con distribuzione molto "stretta" può essere necessario ricorrere a serie di setacci di rapporto $\sqrt[n]{2}$. Al di sotto dell'ultimo setaccio si pone il fondo, si carica la polvere (con circa 100g si può avere immediatamente, senza calcoli, un'idea della distribuzione percentuale del campione) e si pone su una setacciatrice oscillante per un tempo idoneo (ovvero fino a quando le variazioni di peso tra classi non diventano minime). Alla polvere di ciascuna classe si attribuisce il valore dimensionale corrispondente alla media tra il diametro minimo passante del setaccio corrente e il precedente. Ad esempio alla porzione di polvere passante da un setaccio a 30 mesh e trattenuta dal 45 mesh si attribuirà il valore di 470 μ m, medio tra 590 μ m(30 mesh) ed i 350 μ m(45 mesh).

Se la distribuzione in peso ottenuta ha andamento lognormale allora può essere trasformata nella corrispondente distribuzione in numero mediante le equazioni di Hatch-Choate.²⁷

Indicazioni Trattandosi di una tecnica di analisi conservativa e relativamente semplice e veloce è spesso consigliato eseguirla.

Parametri di processo I principali parametri di processo sono la quantità di polvere utilizzata, il tempo di setacciatura (che deve essere sufficiente a ottenere una ripartizione tempo-indipendente) e l'intensità della setacciatura, che è funzione del tipo di polvere analizzata (ad esempio i granulati, essendo più fragili, richiederanno intensità minori).

L'analisi granulometrica mediante setacci non è indicata per particelle aghiformi (per le quali l'errore compiuto dal diametro medio equivalente setaccio è massimo).

²⁷Cfr figura 1.12, la prima equazione in alto a destra fornisce il d_{geo} in numero a partire da d'_{geo} ovvero la media geometrica della distribuzione in peso.

1.2.4 Coulter Counter

Introdotta inizialmente per la conta dei globuli rossi, il coulter counter è estremamente utile per ottenere distribuzioni in numero mediante il diametro sferico equivalente a volume delle particelle analizzate.

L'apparato (illustrato in figura 1.17) rappresenta un tipico coulter counter.

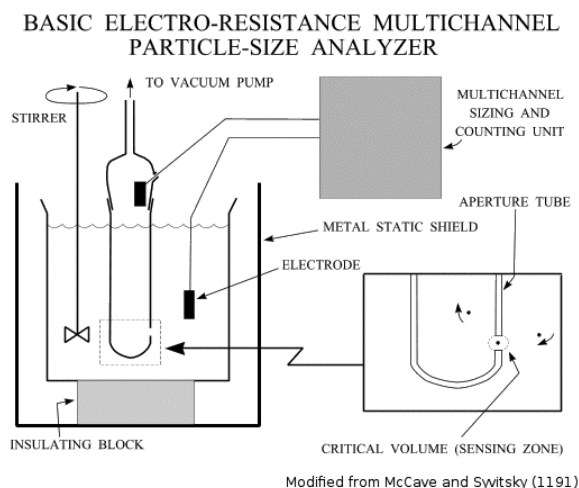


Figura 1.17: Schema di un Coulter Counter

Questo strumento sfrutta il “principio di Coulter”, per il quale quando una particella sospesa in un liquido conduttore passa attraverso un piccolo orfizio, posto lungo il cammino tra un elettrodo e l'altro, si verifica una variazione nella resistenza elettrica del circuito. In pratica un volume noto di sospensione diluita è pompata attraverso l'orificio²⁸. Una differenza di potenziale costante viene applicata ai due elettrodi per generare corrente (per flusso di ioni, che fungono da portatori di carica). Col passaggio della particella attraverso l'orificio passa una quantità di soluzione elettrolitica minore, in particolare risulta mancante il volume della particella. La variazione di resistenza nel circuito, proporzionale al volume della particella, causa un impulso di tensione che è amplificato e convertito (mediante calibrazione) in termini di particle size.

Lo strumento è in grado di registrare elettronicamente tutte le alterazioni alla tensione del circuito causate dalla particelle entro i due valori dimensionali soglia, inferiore e superiore. In questo modo lo strumento riesce a distinguere circa 4000 particelle uniche per secondo e generare in tempi relativamente brevi analisi granulometriche complete con oltre 100 canali di sensibilità.

²⁸È importante che il flusso sia costante, per fare ciò si può ricorrere ad un capillare o ad un tubo ad U con mercurio, come in figura 1.18.

Essendo nota la densità i dati ottenuti come distribuzione in numero di diametri equivalenti a volume possono essere convertiti per ottenere la corrispondente distribuzione in peso.

Esistono diverse provette con diverse aperture, è necessario scegliere accuratamente le dimensioni dell'orificio per evitare sia perdite di sensibilità sulle particelle di dimensioni molto inferiori rispetto all'orificio sia esclusione delle particelle più grandi (effetto setaccio). È, infine, importante che non si formino aggregati di particelle di polvere. Per polveri con particle size distribution ampia possono usare provette diverse.

Il Coulter counter è stato vantaggiosamente usato nelle scienze farmaceutiche anche per studiare dissoluzione e crescita particellare (nucleazione e precipitazione), ma anche (in un campo di applicazioni più affine a quello iniziale di contaglobuli) per studiare l'effetto di agenti antibatterici sulla crescita dei microorganismi.

È necessario che la soluzione elettrolitica scelta sospenda la polvere senza scioglierla, e che conduca elettricità. Se una soluzione acquosa (es. fisiologica) non risponde a questi criteri si può provare con una soluzione idroalcolica (iPrOH etc,). In ogni caso si ricorrerà a miscele di liquidi miscibili, in quanto liquidi poco miscibili possono dare separazione di fase e, ancora peggio, emulsioni le cui particelle possono falsare il risultato dell'analisi. Qualora nuovamente la polvere si sciolga è possibile ricorrere ad una soluzione sovrassatura di polvere, filtrarla e usarla come sospendente. Qualora parte della polvere venga solubilizzata si ottiene una riduzione dimensionale delle particelle e pertanto il risultato presenterà un errore sistematico che darà una sottostima dell'intervallo dimensionale della polvere. È, inoltre, cruciale che la sospensione di polvere sia diluita per far sì che solo una particella per volta attraversi l'orificio ed evitare che il passaggio concomitante di due particelle dia errori di sovrastima del volume delle particelle della polvere.

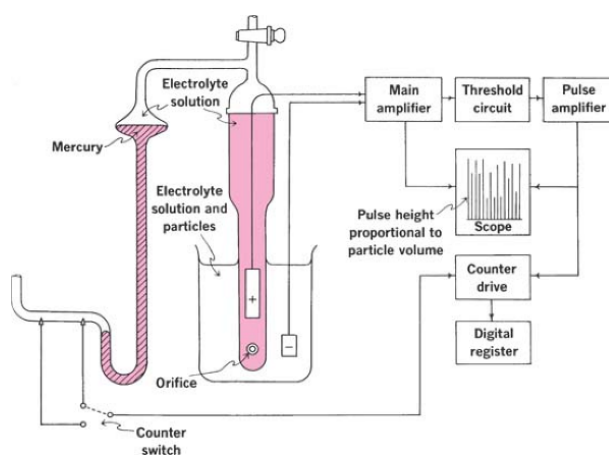


Figura 1.18: Schema tecnico di un Coulter counter

Vantaggi Tra i vantaggi del Coulter Counter vanno annoverati:

- ampio range dinamico, da dimensioni sub micrometriche ai millimetri (con provette diverse);
- versatilità (può essere applicato anche a studi di dissoluzione o cristallizzazione);
- elevata sensibilità e accuratezza;
- relativa rapidità dell'analisi (cfr. M.O.).

Svantaggi Gli svantaggi del Coulter includono:

- necessità di calibrazione dello strumento (con sfere di diametro noto, es polistirene);
- necessità di un sospendente che non solubilizzi la polvere o procedura complicata per soluzione sovrassatura.

1.2.5 Laser Diffraction Particle Sizing

Il laser diffraction particle sizing sfrutta la diffusione di Mie²⁹, ovvero il fenomeno per cui particelle di dimensioni paragonabili a quelle della lunghezza d'onda di un fascio di luce incidente danno luogo a diffusione. Il laser particle permette di ottenere distribuzioni in volume di sospensioni in un bagno ad ultrasuoni o direttamente da polveri secche disperse in un gas. Questo metodo, anche noto come “static light scattering” (per il fatto che la polvere può essere a riposo, al contrario del “dynamic light scattering” dove sono sfruttati i moti Browniani per il calcolo delle dimensioni particellari).

Vantaggi I vantaggi principali del laser particle nell'ambito dell'analisi granulometrica comprendono:

- calibrazione non necessaria;
- ampio range analisi ($0,1\mu\text{m} - 1,2\text{mm}$, $0,17\mu\text{m} - 2,0\text{mm}$)
- fino a 50 canali;

1.3 Capsule

Le capsule sono

²⁹ Anche nota come “effetto Tyndall”.

“forme farmaceutiche solide per uso orale costituite da un involucro, duro o molle, di varie forme e capacità contenenti generalmente una dose singola di attivo.”

In funzione della composizione (e quindi della consistenza) dell’involucro si distinguono due tipologie di capsule:

- capsule dure;
- capsule molli.

Le capsule molli sono prodotte e riempite in un’unica fase mentre le capsule dure sono prodotte e successivamente riempite.

1.3.1 Capsule dure

Le capsule dure sono

“involucri costituiti da due sezioni cilindriche preformate, un’estremità delle quali è chiusa e arrotondata, l’altra è aperta.”

1.3.1.1 Storia

L’invenzione delle capsule di gelatina è generalmente attribuita a due francesi, Mothes e Dublanc, che nel 1834 brevettarono un metodo per la produzione di capsule di gelatina a forma di oliva, che erano chiuse in seguito al riempimento con una goccia di soluzione di gelatina concentrata calda. La capsula “moderna”, ovvero quella telescopica in due pezzi, è stata inventata, invece, da un inglese, James Murdock of London, che la brevettò nel 1865.

1.3.1.2 Generalità

Le capsule sono eleganti, facili da usare, portatili e devono la loro popolarità al fatto di offrire un contenitore liscio, scorrevole, facilmente ingeribile e capace di mascherare odori e sapori dei farmaci contenuti.

Possono essere prodotte economicamente in grandi quantità e offrono una liberazione dell’attivo rapida in quanto, rispetto alle compresse, non richiedono la compattazione della polvere e presentano generalmente quantità molto inferiori di eccipienti (idealmente il solo diluente).

A livello mondiale, i principali produttori di opercoli dai quali l’industria farmaceutica si approvvigiona per la produzione di capsule dure sono due. In figura 1.19 è riportato lo schema di una capsula classica, la Coni-Snap della Capsugel.

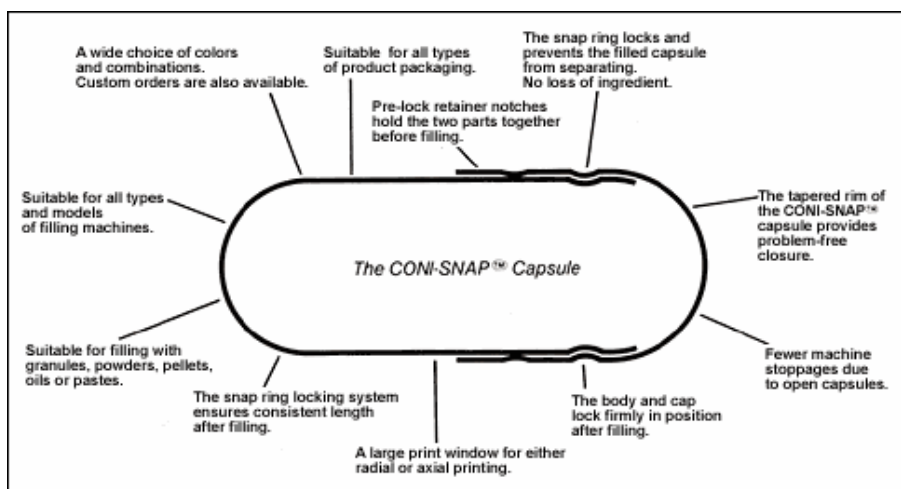


Figura 1.19: Schema di una capsula Coni-Snap (Capsugel).

Capacità Esistono capsule di diverse capacità, la più diffusa è la “0”³⁰, con capacità di 0,68ml, mentre il limite dimensionale superiore per la somministrazione umana è generalmente riconosciuto nella “00” (0,95ml).

Il riempimento è volumetrico, quindi in funzione della densità al versamento della polvere si potranno caricare masse di polvere diverse.

1.3.1.3 Composizione opercoli

Gli opercoli delle capsule dure sono formate da gelatina (o altri polimeri, meno diffusi) ed altri eccipienti, tra cui:

conservanti a causa del fatto che la gelatina costituisce un ambiente favorevole ai microorganismi (es. parabeni, anidride solforosa);

plasticizzanti (es. glicerolo, sorbitolo, glicole propilenico etc.);

opacizzanti e coloranti solubili (più rari) o pigmenti insolubili (es. biossido di titanio, ossidi di ferro, i quali presentano colori diversi in funzione dello stato di ossidazione).³¹

Gelatina La gelatina, che possiede una monografia in Farmacopea, è un prodotto di derivazione animale. In particolare si ricava per idrolisi parziale, acida o basica, del collagene animale.

³⁰Quelle usate nel laboratorio di tecnica farmaceutica.

³¹I coloranti hanno sia la funzione di nascondere il contenuto al paziente sia di protezione dalla luce per attivi fotodegradabili.

Origine animale L'origine animale ne comporta delle problematiche, in particolare:

- la variabilità delle proprietà tecnologiche tra lotti diversi ha reso necessaria la standardizzazione del potere viscosizzante mediante opportuni test (Bloom), svolti generalmente dal produttore³²;
- la necessità di polimeri alternativi per i vegetariani stretti (...).

In soluzioni acquose la gelatina gelifica, fungendo da viscosizzante. In particolare la viscosità delle soluzioni ottenute dipende dalla concentrazione di gelatina presente in soluzione. La gelatina non è tossica, è stabile allo stato solido, rapidamente solubile in acqua e nei fluidi biologici ed ottima per l'ottenimento di film.

Il ruolo dell'acqua I film in gelatina, in assenza di plasticizzanti, sono piuttosto fragili, ma in seguito all'aggiunta di sorbitolo/propilene glicole o glicerolo diventano più elastici e malleabili. Si ottiene quindi un materiale più idoneo per la formazione di opercoli ed per il loro *handling* in fase di riempimento. Un ottimo plasticizzante per la gelatina è anche l'acqua. Grandi quantità di acqua formano un gel, ma piccole percentuali residue nella gelatina danno film più plastici (questo è importante in particolare per le capsule molli, che hanno più acqua di quelle dure nella composizione dell'involucro). L'acqua aumenta però il rischio di contaminazione e crescita microbica, formando un medium di coltura favorevole. Nelle capsule dure il contenuto di umidità (*moisture content*) deve essere compreso tra il 12 e il 16%. Al di sotto del 10% diventano *brittle* e possono restringersi fino al punto di non essere idonee alla macchina per il riempimento. Oltre il 16% si ha una riduzione della resistenza meccanica, ed un aumento dimensionale che può comportare problemi in fase di riempimento. Idealmente quindi, in relazione ai diagrammi EMC, dovrebbero essere conservate in ambienti ad umidità relativa compresa tra il 30 ed il 45%.

Materiali alternativi, ma molto meno diffusi, per la produzione degli opercoli sono l'idrossi propil metil cellulosa (HPMC), il pullulano (derivato da un'alga) e l'amido. Lo sviluppo di materiali alternativi alla gelatina ha subito una rapida accelerazione intorno agli anni 2000, come conseguenza dei timori relativi all'uso di sostanze di derivazione animale in seguito alla diffusione della BSE.

Le capsule in materiali alternativi alla gelatina comportano però anche diversi inconvenienti che fanno sì che la gelatina sia ancora, ad oggi, il prodotto di riferimento per la produzione di capsule dure.

³²Il fatto che i lotti di gelatina siano caratterizzati da un numero di Bloom non è importante per l'industria farmaceutica nella produzione di capsule, in quanto gli opercoli sono acquistati preformati, ma è importante qualora la gelatina sia impiegata come eccipiente, ad es. nei semisolidi.

1.3.1.4 Produzione opercoli

La produzione degli opercoli³³ (cfr. img 1.20) per capsule dure avviene per immersione di stampi metallici in una soluzione di gelatina al 30–40% ad una temperatura di 45–55°C. Gli stampi freddi si ricoprono di gelatina fusa che solidifica, quindi gli stampi ricoperti sono estratti dalla vasca contenente la soluzione di gelatina fusa e sono posti in rotazione per favorire la formazione di un film di spessore omogeneo. Lo spessore del film dipende dal tempo di immersione e dalla viscosità della soluzione in cui sono stati immersi gli stampi.

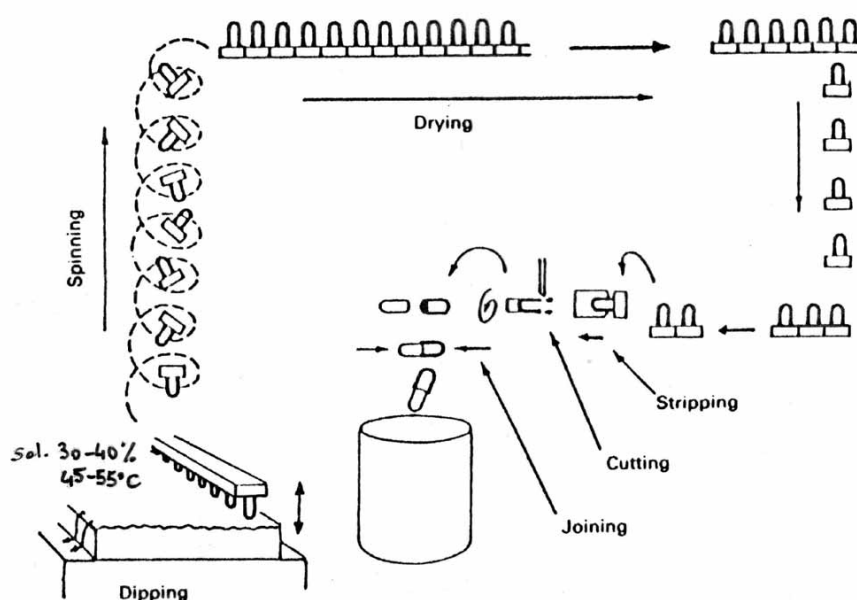


Figura 1.20: Schema di produzione degli opercoli per capsule rigide.

Segue una fase di essiccamento in un tunnel a temperatura e umidità controllata. La soluzione gelificata di gelatina che ricopriva gli stampi durante l'essiccamento si trasforma, per perdita di acqua, in un film solido grezzo. Segue la rimozione dei cilindri cavi dai *pin* e la rifilatura secondo la lunghezza desiderata.

Lo step finale è costituito dall'assemblamento della capsula a partire dai corpi e dalle teste, uniti in posizione di pre-chiusura per poter essere riaperti per il successivo riempimento. Corpi e teste sono generalmente prodotti in contemporanea (per poterli unire al termine del processo) ma da macchine diverse a causa delle diverse forme e dimensioni.

³³I principali produttori di opercoli sono Capsugel e Shionogi.

Opzionalmente si può procedere con lo stampaggio, generalmente effettuato sui corpi grazie alle loro dimensioni maggiori, di codici, sigle o altri elementi identificativi.

Segue il confezionamento in grossi sacchi che sono spediti al produttore di capsule.

Controlli di qualità prevedono verifiche dimensionali (diametri interni ed esterni, spessori, lunghezza etc), resistenza meccanica etc. E' importante anche il controllo visivo, manuale o automatico, delle capsule prodotte.



Figura 1.21: Immersione degli stampi nella soluzione di gelatina fusa.

1.3.2 Riempimento

Le capsule dure possono essere riempite con:

solidi polveri, granulati, pellets e compresse;

liquidi soluzioni non acquose, API liquidi;

semisolidi paste, miscele tissotropiche, miscele a diverso assestamento termico.

La gelatina non è compatibile con aldeidi (per formazioni di crosslink), pertanto andranno esclusi API ed eccipienti con tale gruppo funzionale. Sono inoltre da evitare sostanze igroscopiche, in quanto sottraendo acqua dalla gelatina rendono l'opercolo più fragile e soggetto a rottura (in quanto l'acqua funge da plasticizzante). Per il motivo opposto non sono idonee nemmeno sostanze efflorescenti.

1.3.2.1 Scelta del tipo di capsula

La scelta è determinata principalmente dalla capacità della capsula: vengono scelte le capsule del tipo più piccolo in grado di contenere tutto l'attivo richiesto, considerando il volume al versamento della formulazione.

In breve la scelta del tipo di capsula dipende dalla dose. Si impiegano quindi dei diluenti per far sì che il volume apparente della miscela contenuto in ciascuna capsula veicoli esattamente la dose richiesta.

1.3.2.2 Fasi preliminari

Fase preliminare al riempimento delle capsule, a prescindere dal tipo di macchinario impiegato, è la rettificazione, ovvero l'orientamento delle capsule (fornite dal produttore di opercoli in posizione di prechiusura) tutte nella stessa direzione (generalmente con la testa verso l'alto e corpo verso il basso).

Segue la separazione delle due parti, si procede quindi al riempimento e si uniscono nuovamente i corpi con le teste per la chiusura finale. Possono seguire la stampa, il rivestimento ed il confezionamento.

1.3.2.3 Tipi di riempimento

Si possono distinguere diversi metodi per il riempimento di capsule dure con solidi:

- metodi di riempimento che dipendono dal volume del corpo della capsula;
- metodi di riempimento che non dipendono dal volume del corpo della capsula.

Le apparecchiature del primo tipo utilizzano per il dosaggio della polvere nelle capsule il volume del corpo (es. per le capsule di tipo "0" 0,68ml). Ne segue che in questo caso il riempimento delle capsule è sempre completo. Le macchine indipendenti dal volume delle capsule usano altri accorgimenti, esterni alla capsula, che determinano la quantità di polvere che sarà ripartita in ciascun opercolo.

1.3.2.4 Metodo a coclea

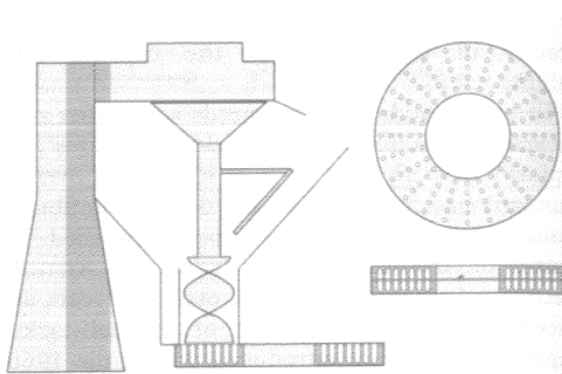


Figura 1.22: Schema di una macchina per riempimento di capsule a coclea.

Il metodo di riempimento a coclea (schema in figura 1.22 e foto in 1.23) può essere impiegato per la produzione di piccoli lotti di capsule. Il processo di riempimento si articola in diverse fasi:

1. le capsule sono caricate nel dispositivo di orientamento che le dispone con i corpi verso il basso e le teste verso l'alto sui due piatti impilati posti al di sotto dell'apparato di caricamento;
2. i dischi sono separati manualmente; grazie ai diversi diametri dei fori ed al vuoto applicato al di sotto del disco inferiore si ha la separazione di teste e corpi;
3. il disco con i corpi viene alloggiato sotto la tramoggia e fatto ruotare fino al completo riempimento dei corpi (già al primo passaggio i corpi dovrebbero essere pieni, ma si possono completare più giri per colmare eventuali carenze, nel caso di polveri con scarsa scorrevolezza);
4. il disco delle teste è riaccoppiato con quello dei corpi, quindi un pistone applica una forza sul disco che provoca la chiusura delle capsule.

La velocità di rotazione del disco è particolarmente importante: velocità maggiori portano ad un riempimento minore (in peso, il volume è costante essendo il riempimento volumetrico) ma maggiore variabilità. La minor variabilità di riempimento capsula-capsula è data dalle minime velocità di rotazione del disco, che però rendono il processo più lento.

I parametri di processo da controllare contemplano:

- il disco contenente i corpi deve essere piatto per evitare differenze volumetriche da una zona all'altra;
- la tramoggia di carico deve essere posizionata correttamente per evitare un caricamento difforme;
- il livello di polvere nella tramoggia di carico non dovrebbe variare eccessivamente, in quanto la pressione di polvere sovrastante influisce sulla ripartizione;
- la polvere deve essere dotata di idonee proprietà di scorrevolezza, se necessario può essere considerato in fase di formulazione l'uso di glidanti e diluenti.

Polveri con ottime proprietà di flusso come pellet e granulati possono essere ripartiti con ottima riproducibilità con questo metodo. In tal caso è opportuno rimuovere la coclea di caricamento (che altrimenti potrebbe provocare la rottura del materiale). Inoltre, in questo caso, eseguire più rotazioni complete è sconsigliato in quanto inutile e possibile causa di danneggiamento dei granuli/pellets.



Figura 1.23: Foto di un apparato di riempimento a coclea.

Il riempimento è volumetrico, dipendente dal volume del corpo e semiautomatico: l'operatore si occupa del caricamento delle capsule e dello spostamento dei dischi.

1.3.2.5 Metodo a vibrazioni

Questa apparecchiatura (schema in figura 1.24) è simile a una comprimitrice rotativa, ed è totalmente automatica.

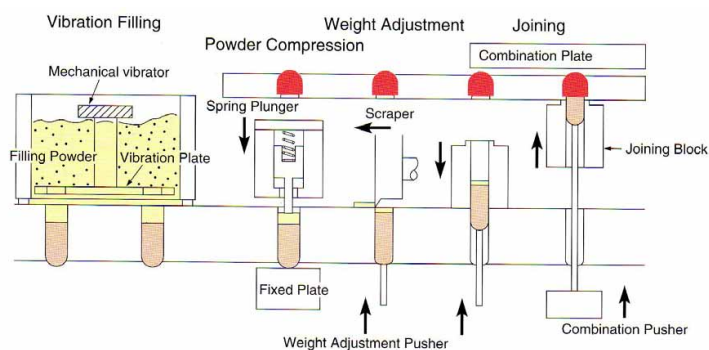


Figura 1.24: Schema del riempimento delle capsule col metodo a vibrazione.

I corpi delle capsule sono alloggiati in una matrice di altezza maggiore di quella dei corpi stessi, quindi riempiti volumetricamente per il passaggio della matrice contenente il corpo sotto un contenitore di polvere. Il caricamento è forzato da un vibratore meccanico.

Un pistone comprime parzialmente la polvere all'interno della matrice, quindi un perno posto al di sotto della capsula ne misura il peso. In funzione della massa di polvere presente il perno si solleva di un'altezza variabile per permettere una maggiore o minore rasatura di polvere da parte della scarpia. Mediante questo controllo interno si ottiene una maggiore uniformità tra le masse di polvere caricata. Il corpo della capsula è quindi spinto contro la testa per la chiusura finale.

Questo metodo è particolarmente idoneo per polveri con scarse caratteristiche di scorrevolezza, in quanto eventuali lievi carenze di polvere dovute

al riempimento incompleto dei corpi sono corrette in fase di controllo del peso (mediante minore o nulla rasatura successiva).

1.3.2.6 Metodo a stelo

Un metodo indipendente dal volume della capsula è il cosiddetto “stelo” (schema in figura 1.25).

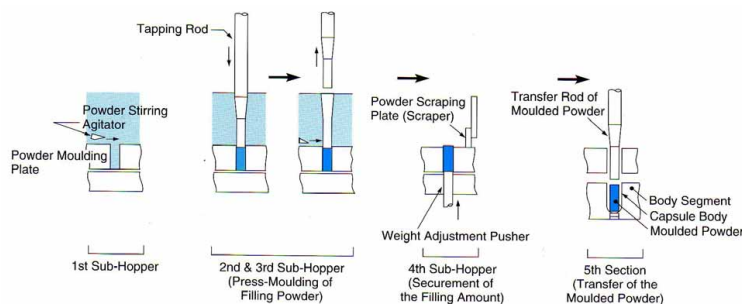


Figura 1.25: Schema di un apparato di riempimento a stelo.

All'interno di opportune matrici sono creati dei compatti (simili a quelli di una comprimitrice rotativa priva di punzone inferiore). Il compatto creato ha consistenza idonea per poter essere trasferito nel corpo della capsula. Viene eseguito mediante rasatore un controllo del peso della capsula, mentre il riempimento iniziale della matrice è volumetrico.

I compatti trasferiti nel corpo possono avere volume diverso (minore) della capacità nominale della capsula.

1.3.2.7 Metodo a tubetto

Una delle tecniche di riempimento più diffuse è costituita dal dosatore a tubetti (schema in fig. 1.26).

Vengono formati dei compatti per discesa del tubetto nel letto di polvere. Il volume di polvere all'interno del tubetto è definito dalla posizione iniziale del pistone mobile all'interno del tubetto. Il tubetto scende nel letto di polvere fino al fondo, quindi viene formato un compatto (detto anche “carota”) per azione del pistone.

L'apparato ruota quindi di 180° e la carota è inserita nel corpo della capsula mediante discesa del pistone. Contemporaneamente l'altro braccio effettua il riempimento del tubetto nella stazione di caricamento.

1.3.2.8 Metodo gravitazionale a camera di dosaggio

Questo metodo, idoneo per il riempimento con pellets o polveri con buone caratteristiche di scorrevolezza, sfrutta il riempimento di una camera di

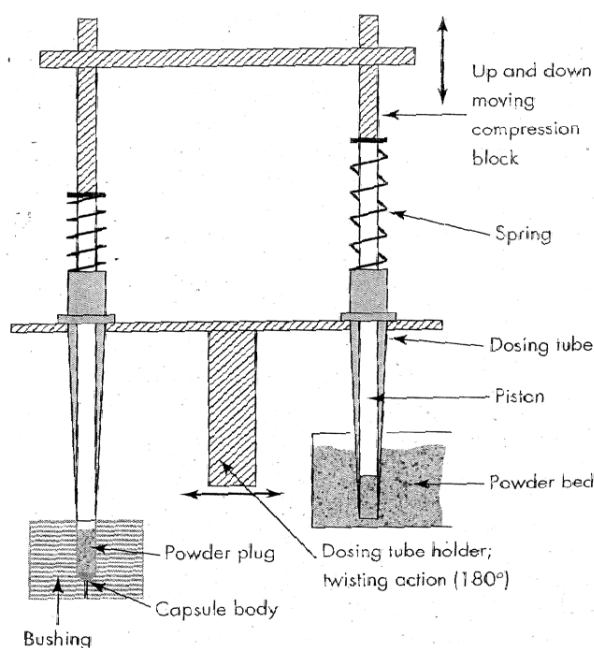


Figura 1.26: Schema di riempimento a tubetto.

dosaggio per determinare la quantità di polvere (o pellets) con cui riempire i corpi delle capsule.

Nello schema in figura 1.27 il riempimento contempla due stazioni di caricamento (per un sistema di cronoidi) in modo che precise quantità di entrambi i pellets siano caricate nel corpo della capsula.

Il riempimento è volumetrico per caduta di polvere o pellets nella camera delimitata dal pistone di dosaggio e dalle pareti del cilindro di dosaggio.

1.3.2.9 Formulazione polveri

La formulazione di polveri per il riempimento di capsule dure dipende strettamente dal tipo di macchinario che si intende impiegare per il riempimento delle capsule. In alcuni casi (es. coclea) sono necessarie polveri *free flowing*, in altre è necessaria la formazione di compatti coerenti. Nel primo caso saranno opportuni eccipienti che migliorino la scorrevolezza, nel secondo la compattazione.

1.3.2.10 Riempimento con liquidi e semisolidi

Spesso quando si devono formulare sostanze molto tossiche si preferisce formularle in fasi liquide per evitare le criticità correlate all'*handling* di polveri, come la volatilità e quindi la contaminazione ambientale e la *cross-contamination*. Forme liquide forniscono anche una miglior uniformità di di-

Procedimento con cilindro di dosaggio

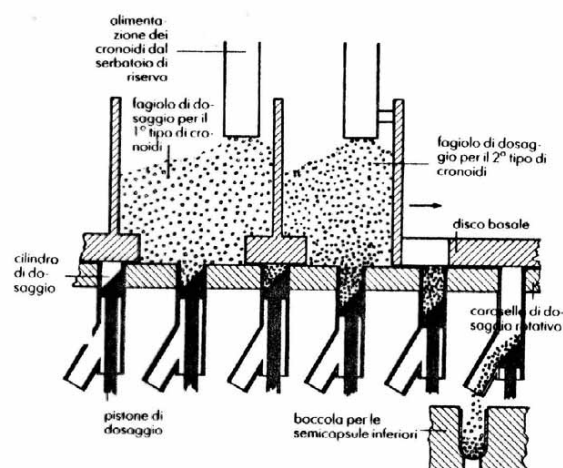


Figura 1.27: Riempimento di capsule con pellets.

stribuzione. Infine soluzioni sospensioni e semisolidi permettono una miglior protezione dall'ossidazione.

L'impiego di liquidi o semisolidi rende talvolta necessaria la sigillatura delle capsule chiuse per evitare la fuoriuscita di materiale, ma se possibile si preferisce evitarla mediante l'impiego di sostanze tissotropiche.

1.3.3 Capsule molli

Le capsule molli, rispetto a quelle dure, presentano un involucro più spesso e continuo, che può assumere varie forme. L'altra sostanziale differenza con le capsule dure risiede nel fatto che in questo caso formazione dell'opercolo e suo riempimento sono operazioni che avvengono in contemporanea.

Le capsule di gelatina molle sono una forma farmaceutica in crescita negli ultimi anni, in seguito alla scadenza del brevetto Scherer, in quanto consentono di veicolare attivi già in soluzione. Ciò costituisce un indubbio vantaggio per attivi che hanno nel passaggio in soluzione lo step limitante l'assorbimento.

1.3.3.1 Materiali

La formulazione dell'involucro è sostanzialmente analoga a quella delle capsule dure (gelatina, conservanti, plasticizzanti, opacizzanti e coloranti) con l'unica differenza della presenza (opzionale) di aromatizzanti, a causa del maggior spessore dell'involucro.



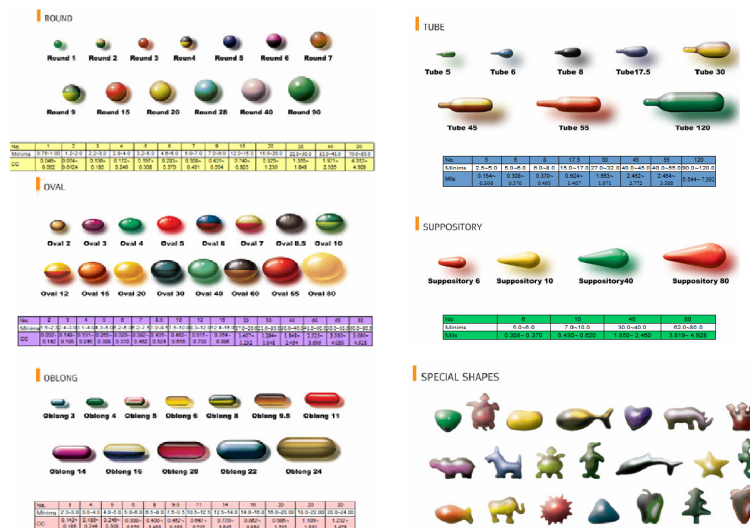
Figura 1.28: Diversi tipi di capsule molli.

Per quanto riguarda le capsule molli la gelatina è ancora l'unica materia prima disponibile per la realizzazione dell'involucro.

1.3.3.2 Forme

Ne esistono di diverse forme, le più comuni sono rotonde ovali e oblunghe, mentre tubi e suppositori sono riservati a somministrazioni diverse dalla orale (ovvero rettale e vaginale).

Forme speciali trovano spazio solo in ambito alimentare.



scadenza dell'ultima protezione brevettuale correlata, negli anni Novanta.

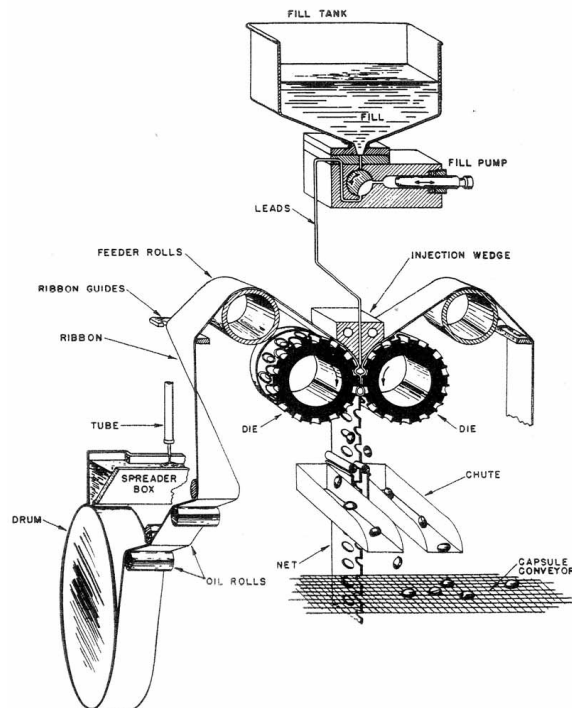


Figura 1.30: Schema di produzione di capsule molli

La produzione di capsule molli (figura 1.30) avviene in un'unica fase ma si articola in diverse parti:

- formatura degli involucri;
- iniezione del contenuto (liquido o semisolido);
- chiusura;
- essiccamento.

I due film che costituiranno le due pareti della capsula molle sono preparati a partire da una soluzione di gelatina depositata su un rullo metallico caldo che forma istantaneamente un film di gelatina molto viscoso il cui spessore è misurato prima di essere veicolato verso il centro dell'apparecchiatura. I due film ricoprono quindi dei rulli (destro e sinistro) con delle matrici che, prima della chiusura, sono riempite con il liquido che provoca l'espansione del film all'interno dello stampo. Le capsule chiuse sono separate dai film, ora uniti, e sono convogliate su dei nastri verso il tunnel di essiccamento.

Per il dosaggio dei liquidi si ricorre ad un pistone dosatore (figura 1.31).

Sui rulli sono presenti in parallelo diversi alveoli e diversi pistoni dosatori.

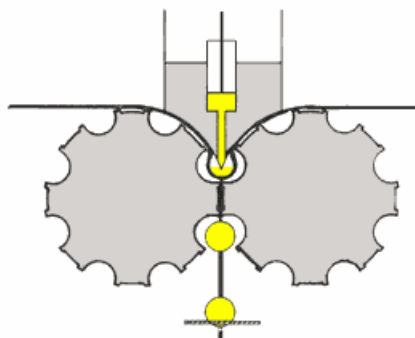


Figura 1.31: Pistone dosatore per il riempimento di capsule molli.

1.3.3.4 Riempimento

Il riempimento di capsule in gelatina molle può essere effettuato con:

- API liquido (raro);
- soluzioni;
- emulsioni;
- sospensioni.

Il liquido di riempimento deve avere caratteristiche quali:

- pH 2,5 – 7,5 (per evitare reazione con la gelatina);
- liquidi immiscibili con acqua (oli);
- liquidi miscibili con acqua (PEG 400/600).

Non possono essere usati acqua (oltre il 5%) alcoli a basso PM e aldeidi (reticolazione con gelatina, come per le capsule rigide).

1.3.3.5 Metodo a bolla

Un metodo alternativo al processo Scherer per la produzione di capsule molli è il “bubble method” che forma in un unico passaggio gli opercoli di gelatina riempiti (cfr. figura 1.32)

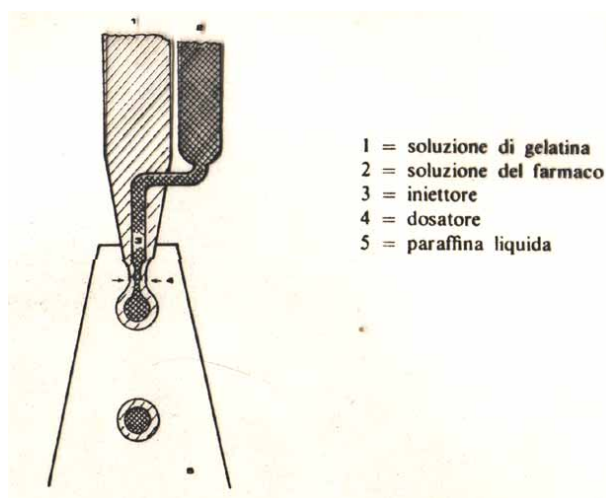


Figura 1.32: Metodo di produzione con metodo a bolla.

1.4 Bustine

Le bustine sono una forma di confezionamento primario che può anche costituire una forma di dosaggio.

Possono essere riempite con polveri, granulati, pellets, liquidi e semisolidi, anche se sono più diffuse per granulati e pellets.

Il sacchetto può essere semplice, doppio o multiplo.

Sono realizzate per termosaldatura con apparecchiature dedicate.

1.5 Pastiglie e paste

Da: FUI ed. XII §Forme Farmaceutiche – Preparazioni oromucosali

Le pastiglie e le paste sono preparazioni solide, a dose unica, destinate ad essere succhiate per ottenere, di buccale e nella gola. solito, un effetto locale nella cavità. Contengono una o più sostanze attive, usualmente in una base aromatizzata e dolcificata, e sono destinate a disciogliersi o disaggregarsi lentamente nella bocca quando vengono succhiate. Le pastiglie sono saccaroliti solidi preparati con stampi. Le paste sono gomme morbide, elastiche preparate con stampi da miscele contenenti polimeri naturali o sintetici e dolcificanti.

1.5.1 Preparazione

La preparazione può avvenire:

- a caldo (più diffusa);

- a freddo.

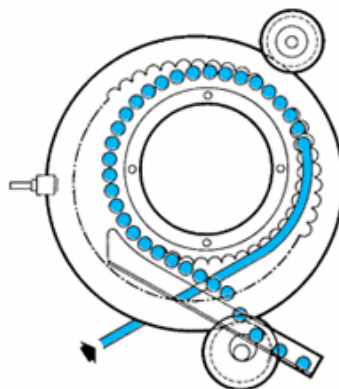


Figura 1.33: Stampo rotativo di pastiglie.

1.5.1.1 A freddo

La preparazione a freddo è sostanzialmente riservata ad API termolabili.

Formulate a partire da API e zuccheri finemente polverizzati con l'aggiunta di mucillagine di gomma. Si impastano in una massa plastica di cui si forma un filone successivamente tagliato mediante uno stampo che taglia e modella le pastiglie.

La produzione termina con l'essiccamento per rimuovere l'acqua dalla mucillagine (temperatura ca. 40°C fino ad avere un prodotto con umidità residua dell'1%).

1.5.1.2 A caldo

Metodo di produzione più diffuso.

Si parte da una soluzione concentrata di zucchero, quindi si aggiunge l'attivo (a circa 100°C), quindi si forma un impasto a caldo per disperdere o sciogliere l'API. La massa è quindi lavorata fino alla formazione di un filone caldo che viene quindi modellato e tagliato all'interno di idonei stampi.

La produzione termina con il raffreddamento, in questo caso non è previsto l'essiccamento.

Capitolo 2

Forme Farmaceutiche Semisolide

La gran parte delle forme farmaceutiche semisolide oggi in commercio sono per uso topico-locale, in quanto esse consentono di limitare l'azione del farmaco all'area interessata. Allo stesso tempo, qualora sia desiderabile un assorbimento sistemico con una forma farmaceutica per uso esterno sono più indicati i cerotti transdermici.

2.1 Classificazione formulazioni semisolide

Nelle forme farmaceutiche semisolide per uso topico gli eccipienti hanno un ruolo coadiuvante l'azione dell'attivo e, pertanto, sono estremamente importanti.

Sotto il nome complessivo di semisolidi sono raggruppate forme farmaceutiche molto diverse tra loro. In particolare i principali semisolidi presenti in Farmacopea sono:

- unguenti;
- creme;
- gel;
- paste.

Per ciascuna monografia la Farmacopea definisce le caratteristiche reologiche, in quanto i semisolidi in alcune condizioni possono comportarsi come solidi, in altre come liquidi. Si tratta generalmente di sistemi viscoelastici non newtoniani, in particolare dilatanti nel caso delle paste e pseudoplastici per unguenti, creme e gel.

La classificazione dei semisolidi è determinata principalmente dalla loro struttura, la quale a sua volta dipende dalla composizione quali-quantitativa.

Categoria	Tipo	Sistema fisico
Unguenti	Idrofobi	Monofasi lipofile che possono assorbire solo piccole quantità di acqua
	Emulsionanti l'acqua	Monofasi lipofile + emulsionante A/O; possono assorbire grandi quantità di acqua
	Idrofilo	Monofasi idrofile, miscibili con acqua
Creme	Idrofobe	Emulsioni semisolide A/O (fase continua oleosa)
	Idrofile	Emulsioni semisolide O/A (fase continua acquosa)
Gel	Idrofilo (idrogeli)	Soluzione idrofila gelificata
	Idrofobi (oleogeli)	Soluzione lipofila gelificata
Paste	Idrofobe o idrofile	Preparazioni semisolide che contengono solidi in grandi proporzioni (20 – 50%)

Tabella 2.1: Riassunto della classificazione di Farmacopea dei semisolidi.

Ad esempio la presenza di emulsionanti e di una fase acquosa ed una oleosa darà un'emulsione quindi una crema, gli agenti gelificanti daranno gel e così via.

Un aspetto cruciale nella produzione e nell'uso di semisolidi è il rischio di contaminazione microbica.

Dal punto di vista strutturale i semisolidi sono composti da una base semplice o composta in cui sono sciolti o dispersi uno o più principi attivi. Tale base può essere caratterizzata dalla sua origine (naturale o sintetica) dal numero di fasi presenti (una o più), dalle proprietà idrofile o lipofile e dalla presenza di eccipienti quali antimicrobici, antiossidanti, stabilizzanti etc.

Le classi di semisolidi iscritte in Farmacopea Europea possono essere riassunte come illustrato in tabella 2.1.

2.1.1 Paste

Ph. Eur. 7th ed. §Dosage forms: *“Pastes are semi-solid preparations for cutaneous application containing large proportions of solids finely dispersed in the basis.”*

Le paste hanno una notevole quantità di solidi dispersi nel sistema (oltre il 20%), per questa ragione mostrano un comportamento dilatante, ovvero aumentano la loro viscosità in funzione dello sforzo di taglio. Vengono generalmente preparate come galinici in farmacia, e hanno generalmente azione protettiva, mentre dal punto di vista industriale sono molto poco presenti (anche a causa delle difficoltà tecniche che comporta l'handling di fluidi dilatanti).

2.1.2 Unguenti

Ph. Eur. 7th ed. §Dosage forms: *“An ointment consists of a single-phase basis in which solids or liquids may be dispersed.”*

Caratteristica principale degli unguenti è quella di essere formati da una fase unica, che può essere sia idrofila che lipofila. Al loro interno possono essere dispersi API solidi o liquidi.

In particolare si distinguono:

2.1.2.1 Unguenti idrofobi

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Hydrophobic ointments can absorb only small amounts of water. Typical bases used for their formulation are hard, liquid and light liquid paraffins, vegetable oils, animal fats, synthetic glycerides, waxes and liquid polyalkylsiloxanes.

2.1.2.2 Unguenti idrofili

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Hydrophilic ointments are preparations having bases that are miscible with water. The bases usually consist of mixtures of liquid and solid macrogols (polyethylene glycols). They may contain appropriate amounts of water.

2.1.2.3 Unguenti emulsionanti l'acqua

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Water-emulsifying ointments can absorb larger amounts of water and thereby produce water-in-oil or oil-in-water emulsions depending on the nature of the emulsifiers: water-in-oil emulsifying agents such as wool alcohols, sorbitan esters, monoglycerides and fatty alcohols, or oil-in-water emulsifying agents such as sulphated fatty alcohols, polysorbates, macrogol cetostearyl ether or

*esters of fatty acids with macrogols may be used for this purpose.
Their bases are those of the hydrophobic ointments.*

Questi unguenti, costituiti da una monofase lipofila, contengono un emulsionante in genere del tipo “acqua in olio”¹ che ne conferisce la capacità di assorbire acqua. Non contengono acqua in seguito alla produzione ma possono assorbire l’acqua presente sulla cute del paziente, oppure possono essere impiegati come base per le preparazioni galeniche (permettono, infatti, di veicolare facilmente soluzioni acquose di attivi in unguenti).

2.1.2.4 Struttura

Gli unguenti hanno una struttura base formata da una matrice tridimensionale costituita da:

idrofobi idrocarburi lineari (vaseline etc), polimeri siliconici;

idrofilo polietilenglicoli (PEG)².

Le caratteristiche reologiche sono modulate dall’aggiunta di sostanze liquide compatibili con la matrice, in particolare in funzione di una riduzione della viscosità della matrice (es. aggiungendo paraffina liquida alla vaselina, siliconi liquidi ai polimeri siliconici e PEG a basso peso molecolare a unguenti a base di polietilenglicoli).

Inoltre per stabilizzare l’unguento (ovvero evitare la separazione della fase liquida) e avere shelf-life idonee (da 2–3 fino a 5 anni) è necessario stabilizzare la struttura con sostanze ramificate affini alla base. L’azione degli stabilizzanti (cera microcristallina o siliconi ramificati) è data dalla creazione o stabilizzazione della una rete tridimensionale che conferisce le proprietà semisolide.

La separazione di fase va evitata sia per ragioni reologiche sia per rischi terapeutici connessi alla ridistribuzione dell’attivo disperso nella fase liquida o solida.

2.1.2.5 Formulazione

Un riassunto delle caratteristiche formulative è riportato in tabella 2.2.

2.1.2.6 Vantaggi e svantaggi

Gli unguenti esteticamente sono poco appetibili, danno la sensazione di unto sulla pelle oltre a sporcare i vestiti ed essere difficili da rimuovere. Essi sono tuttavia particolarmente efficaci grazie al loro effetto occlusivo sulla cute che può favorire l’assorbimento dell’attivo. Frequentemente per uno stesso

¹Ovvero un tensioattivo con HLB compreso tra 4 ed 8.

²Poco diffusi a causa dell’attività irritante sulla cute.

Funzione	Idrofobi	Emulsionanti l'acqua	Idrofilo
Matrice	Paraffina, vaseline, simeticone, dimeticone	Paraffina, vaseline, simeticone, dimeticone	PEG 900-20000
Modulatore consistenza	Paraffina liquida, ciclometicone	Paraffina liquida, ciclometicone	PEG 200-600
Emulsionante	n.a.	HLB 4-7 (A/O) HLB 8-16 (O/A)	n.a.
Stabilizzante	Cera microcristallina, cera bianca	Cera microcristallina	PEG alchil eteri/esteri

Tabella 2.2: Eccipienti tipici negli unguenti.

principio attivo sono disponibili diverse forme farmaceutiche semisolide. Ciò consente, ad esempio, al dermatologo di iniziare la terapia con un unguento (più efficace e in tempi più brevi, ma meno accettabile), quindi proseguire la terapia con un gel o una crema.

2.1.3 Gel

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Gels consist of liquids gelled by means of suitable gelling agents.

I gel, come gli unguenti, sono sistemi monofasici, ma a differenza di questi ultimi, sono prodotti per gelificazione di soluzioni alle quali sono aggiunte piccole quantità di agenti gelificanti. Su base microstrutturale possono essere anche considerati come sistemi costituiti da due fasi interpenetranti, l'una costituita dal solvente, l'altra dalla fase colloidale dispersa (organica o inorganica).

Gel lipofili o lipogel

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Lipophilic gels (oleogels) are preparations whose bases usually consist of liquid paraffin with polyethylene or fatty oils gelled with colloidal silica or aluminium or zinc soaps.

Gel idrofili o idrogel

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Hydrophilic gels (hydrogels) are preparations whose bases usually consist of water, glycerol or propylene glycol gelled with suitable gelling agents such as starch, cellulose derivatives, carbomers and magnesium-aluminium silicates.

2.1.3.1 Agenti gelificanti

Gli agenti gelificanti inorganici sono più antichi ma oggi meno diffusi in quanto i gelificanti organici polimerici danno prodotti più stabili ed esteticamente gradevoli. Tutti i gel di nuova formulazione adottano pertanto gelificanti organici, ma sono ancora disponibili in commercio prodotti gelificati con agenti inorganici.

In ogni caso il colloide disperso crea una rete tridimensionale su base elettrostatica o sterica che limita la mobilità del solvente conferendo le proprietà semisolide al gel.

Gel inorganici I gel inorganici sono formati dalla dispersione di particelle di solidi, flocculate e solvate. I più diffusi erano silici microcristalline (SiO_2) e silicati di magnesio e alluminio. In percentuali del 5%–7% rispetto al solvente formano strutture a “castello di carte” (*house of cards*).

Tali strutture non sono particolarmente resistenti alle sollecitazioni meccaniche, ma la formazione del gel è reversibile. Ciò significa che in seguito ad agitazione possono diventare liquidi, ma dopo pochi minuti tornano spontaneamente a formare dei gel.

Gel organici I gel organici sono formati dalla dispersione di grandi molecole solvate di natura polimerica. I meccanismi con cui avviene la formazione della struttura tridimensionale prevedono legami ad idrogeno, crosslink e, soprattutto *molecular entanglement*. (aggrovigliamento molecolare)

Sono polisaccaridi (derivati della cellulosa), carbossivinilpolimeri (derivati dell'acido acrilico) o PEG (più idonei per gel lipofili).

Il polimero estende diversamente le proprie catene in funzione del grado di solvatazione, ovvero in base alla compatibilità col solvente.

Ad esempio un carbossivinilpolimero aggiunto in acqua a pH neutro presenta i carbossili protonati, pertanto è poco polare e avrà le catene polimeriche “raggomitolate”. Aggiungendo soda gli acidi si deprotonano la molecola più idrofila e solubile. Le catene del polimero potranno così distendersi e fungere da viscosizzante.

2.1.3.2 Stabilità

Diversi fattori possono alterare la stabilità della struttura gelificata, tra cui:

elettroliti presenti possono competere con il sistema disperso nel formare legami con l'acqua;

pH è fondamentale sia nei gel inorganici sia nei gel organici formati da acidi o basi deboli;

alcoli, glicoli spesso presenti nella formulazione per sciogliere l'attivo (alcooli) o per ritardare l'evaporazione dell'acqua e per il loro effetto emolliente (glicoli) ma alterano la polarità del solvente (es. acqua) e possono influire sull'interazione col gelificante;

temperatura in genere a temperature elevate la struttura tridimensionale ordinata viene meno in quanto le molecole possiedono un'energia tale da rompere i legami deboli;

stress meccanico che induce una rottura reversibile della struttura, e permette la ripartizione del prodotto nei tubetti e la successiva estrusione da parte del paziente.

2.1.3.3 Formulazione

Un riassunto delle caratteristiche formulative è riportato in tabella 2.3.

2.1.4 Creme

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Creams are multiphase preparations consisting of a lipophilic phase and an aqueous phase.

Le creme sono i sistemi semisolidi più versatili e sono costituite da due fasi emulsionate in cui è disciolto o sospeso l'attivo.

Sono preparazioni bifasiche (fase acquosa + fase lipofila) emulsionate l'una nell'altra (A/O oppure O/A o multipli). Per conferire le proprietà semisolide alla crema si agisce sulla fase continua, aumentandone la viscosità.

2.1.4.1 Creme idrofobe

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Lipophilic creams have as the continuous phase the lipophilic phase. They contain water-in-oil emulsifying agents such as wool alcohols, sorbitan esters and monoglycerides.

Funzione	Idrofili	Idrofobi
Solvente	Acqua depurata, etanolo, isopropanolo sorbitolo glicerina, glicol propilenico	Paraffina liquida, trigliceridi a catena media, esteri di acidi grassi (decile oleato, cetearil ottanoato, isopropil miristato e palmitato, ottil dodecanolo)
Agente gelificante organico	Gomme naturali, ¹ carbossivinilpolimeri, polycarbophil, Copolimero POE-POP, cellulose ²	Polietilene, etilcellulosa
Agente gelificante inorganico	Bentonite, silicati Al-Mg, silice colloidale	Silice colloidale idrofobica alluminio-, calcio-, zinco-stearato
Neutralizzante	Sodio idrossido, ammine organiche (trietanolamina)	n.a.

¹ alginati, carragenine, pectine, gomma xantana...

² metilcellulosa, carbossimetilcellulosa (CMC) di sodio, idrossietilcellulosa (HEC), idrossipropilcellulosa (HPC)...

Tabella 2.3: Eccipienti tipici nei gel.

Le creme idrofobe sono emulsioni acqua in olio nelle quali l'aumento di viscosità della fase esterna è ottenuto, analogamente agli unguenti, mediante matrici tridimensionali (idrcarburiche o polimeriche).

Una crema idrofoba tipo è formata da una matrice semisolida lipofila, da un modulatore di consistenza e da uno stabilizzatore nella fase esterna, da un emulsionante a/o (HLB 4–8) che si dispone all'interfaccia e da una fase interna con acqua depurata.

L'acqua emulsionata, tuttavia, conferisce alle creme idrofobe proprietà sensibilmente diverse rispetto agli unguenti sia in termini di consistenza che di aspetto.

2.1.4.2 Creme idrofile

Da: Ph.Eur. ed. 7th §Dosage forms

Hydrophilic creams have as the continuous phase the aqueous phase. They contain oil-in-water emulsifying agents such as sodium or trolamine soaps, sulphated fatty alcohols, polysorbates and polyoxyl fatty acid and fatty alcohol esters combined, if necessary, with water-in-oil emulsifying agents.

Le creme idrofile sono emulsioni olio in acqua. In questo caso l'aumento di viscosità della fase continua può essere ottenuto in diversi modi (anche in combinazione), tra cui:

- formazione di strutture bilamellari gel o liquido-cristalline;
- gelificazione della fase esterna;
- uso di tensioattivi-gelificanti, ovvero particolari eccipienti che fungono sia da tensioattivi che gelificanti della fase acquosa.

La composizione tipo è formata dai componenti lipofili della fase interna (emollienti, veicolanti etc), da un tensioattivo O/A (HLB 8–16) all'interfaccia e acqua con conservanti nella fase esterna oltre a gelificanti o sistemi gel/liquido-cristallini (C_{16} – C_{18}).

2.1.4.3 Fase gel/liquido-cristallina

Gli alcoli e gli acidi grassi C_{16} e C_{18} ³ e i monoesteri del glicerolo possono formare in acqua strutture particolari ovvero gel o liquidi cristallini (figura 2.2).

La temperatura determina la conformazione di tali sistemi, in particolare esiste una temperatura di ordine-disordine al di sotto della quale si ha un

³Alcol C_{16} e C_{18} sono rispettivamente alcol cetilico e stearilico mentre gli acidi sono palmitico e stearico. Miscele di alcoli C_{16} e C_{18} sono dette alcol cetostearilico.

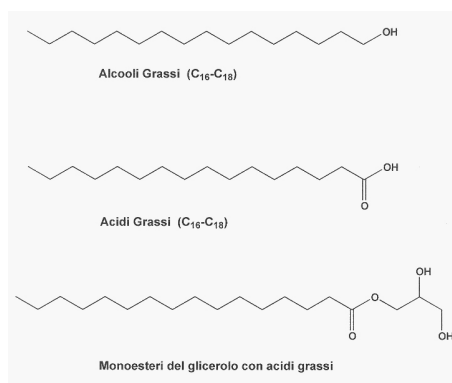


Figura 2.1: Strutture dei fattori di consistenza per la formazione di sistemi bilamellari gel e/o liquido-cristalline.

aumento di viscosità e la formazione di gel. Tale temperatura è di circa $40-50^{\circ}\text{C}$, il che significa che a temperatura ambiente tali strutture siano in forma gel. È cruciale per la formazione di tali strutture ordinate che le teste delle molecole siano idrofile.

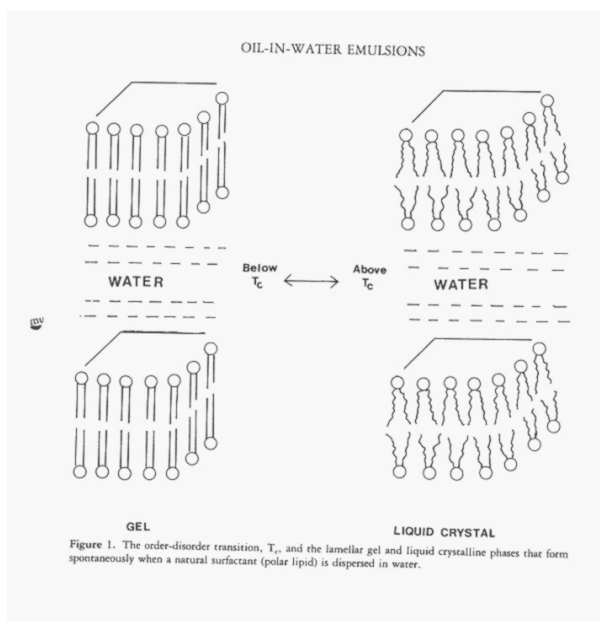


Figura 2.2: Strutture generate in acqua dalle molecole in tabella 2.1.

Nelle creme O/A, poi, è sempre presente un tensioattivo che mantiene l'emulsione. Tale tensioattivo è sempre in eccesso rispetto alla quantità minima necessaria per formare le micelle di olio, e pertanto va a interagire coi sistemi bilamellari formando strutture più complesse che legano parte

dell'acqua residua, stabilizzano e viscosizzano ulteriormente il sistema (cfr. figura 2.3).

L'acqua coordinata dalle strutture in figura 2.3 è detta interlamellare, mentre l'acqua esterna è "libera". La differenza tra le due è importante in quanto l'acqua libera può evaporare in seguito all'applicazione della crema, mentre l'acqua bilamellare si libera solo in seguito alla rottura delle strutture liquido-cristalline. L'analisi dell'acqua libera e legata può essere effettuata mediante analisi termica. Il rapporto tra acqua libera ed acqua legata non è solo funzione della composizione ma anche del sistema di produzione, della conservazione etc.

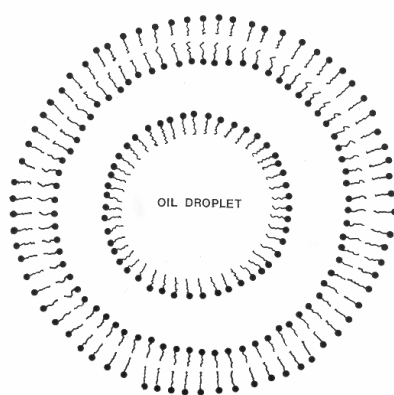


Figure 3. Schematic diagram of an emulsion droplet stabilised by multilayers of lamellar liquid crystals.

Figura 2.3: Bilamelle in presenza di tensioattivo in una crema O/A.

2.1.4.4 Tensioattivi gelificanti

I tensioattivi gelificanti sono molecole che uniscono proprietà tensioattive e gelificanti grazie alla presenza nella molecola di gruppi emulsionanti e di polimeri gelificanti.

Sono formati da una parte idrofoba formata da alchil-acrilati che si dispone all'interfaccia e da lunghe catene polimeriche di acrilati idrofili che gelificano la fase acquosa continua (cfr. figura 2.4).

Essi permettono di ottenere creme idrofile stabili fino al 70% di fase oleosa.

2.1.5 Veicolazione dell'attivo

Gli API possono essere veicolati nei semisolidi in soluzione o, più spesso, come dispersioni.

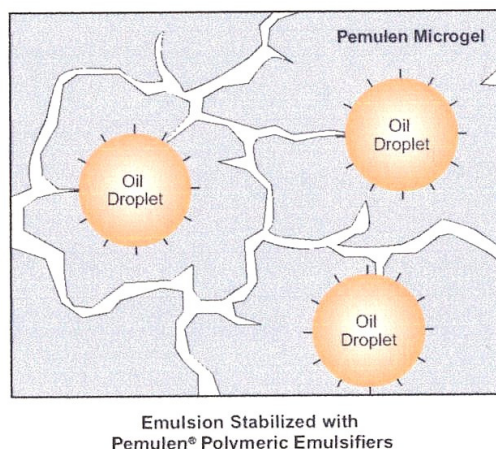


Figura 2.4: Tensioattivi-gelificanti in una crema O/A.

2.1.5.1 API in soluzione

Nel caso delle soluzioni è necessario prestare attenzione al coefficiente di ripartizione, specie per sistemi bifasici come le creme. Il rischio degli attivi in soluzione è dato dalla possibilità di cristallizzazione dell'attivo (la cui solubilità varia in funzione della temperatura, anche durante il trasporto, o per evaporazione dell'acqua). Si cerca pertanto di rimanere lontani dalla concentrazione di saturazione dell'attivo.

2.1.5.2 API dispersi

Per gli attivi dispersi sono cruciali le dimensioni della polvere di attivo. Per evitare di irritare la cute e per favorire l'assorbimento, infatti, l'ideale è ricorrere ad API micronizzati o, comunque, con particle size inferiore a 20–30µm. Nel caso degli attivi dispersi si ha la saturazione delle fasi (per quanto esso sia poco solubile). Tale saturazione favorisce l'assorbimento in quanto l'attivo saturo è rilasciato facilmente dal sistema (e successivamente ri-saturato dalle particelle disperse).

2.2 Produzione di semisolidi

La produzione dei semisolidi parte dalla fabbricazione dell'intermedio (detto "sfuso"), seguono la ripartizione e il confezionamento.

Come sempre nella fabbricazione dei medicinali le caratteristiche fondamentali sono l'assicurazione di qualità, la riproducibilità (attraverso la

convalida), la sicurezza (nei confronti dell'ambiente e del personale) e l'economicità.

2.2.1 Produzione sfuso

Parametri cruciali che determinano i metodi di produzione dello sfuso sono:

- la scala operativa (laboratorio, pilota, industriale);
- tipologia di semisolido (unguento, crema, gel o pasta).

I principali tipi di semisolidi prodotti a livello industriale sono:

- unguenti idrofobi;
- creme idrofile (o/a);
- creme idrofobe (a/o);
- gel idrofili.

Le classi mancanti sono raramente presenti a livello industriale in quanto oggetto di problematiche (es. gli unguenti idrofili, come detto, poco diffusi per l'irritazione indotta dai PEG).

2.2.1.1 Scala di produzione

Dal punto di vista della scala di produzione si distinguono:

laboratorio tipicamente tra 100g e 5kg, non necessariamente simula gli apparati industriali. Utile a livello formulativo.

pilota simula su scala ridotta (5–100kg) la realtà industriale; in particolare per essere conforme alle norme EMA il pilota deve essere in rapporto 1:10 con le dimensioni industriali.⁴

industriale produzione secondo GMP per prodotti destinati ad essere immessi in commercio, dimensioni convalidate e dichiarate⁵ all'autorità sanitaria. Tipicamente tra 100 e 2000kg.

⁴Un pilota riconosciuto come tale dall'agenzia regolatoria, ovvero in scala massima 1:10 e con gli stessi macchinari, in dimensioni ridotte, dell'impianto di produzione può essere impiegato per studi di stabilità e produrre i lotti per gli studi clinici. La definizione del pilota è armonizzata IHC. Nota che se si intende impiegare l'impianto pilota per lotti destinati agli studi clinici allora bisogna rispettare le GMP e, generalmente, conviene annetterlo all'impianto di produzione.

⁵La dimensione del lotto è inclusa nel dossier di registrazione.

Il passaggio da scale inferiori a scale superiori è detto *scale-up* o “industrializzazione” (per l’ultimo passo). Lo *scale-up* tipico è quello dal laboratorio di sviluppo per un nuovo prodotto.

Al contrario è talvolta possibile anche procedere al contrario con uno *scale-down*, in particolare per verificare l’effetto di variazioni ai processi produttivi (es. una variazione di fornitore per una materia prima critica) o per analizzare eventuali problemi verificatisi a livello industriale.

2.2.1.2 Produzione di unguenti idrofobi

Gli unguenti idrofobi sono sistemi monofasici formati da una porzione grassa solida (da fondere) ed una parte, sempre lipofila, ma liquida (che funge da modulatore di consistenza).

La temperatura di fusione della massa solida è generalmente compresa tra 70 e 90°C.

In seguito a completa fusione, la massa grassa viene filtrata (es. con filtri a 100µm) per ragioni di sicurezza, in quanto in genere vaseline e altri grassi a catena lunga sono prodotti di derivazione del petrolio e come tale possono presentare residui e contaminanti inorganici.

Nelle fasi in cui si ha la massa grassa liquida è importante che sia mantenuta costantemente la miscelazione del materiale per evitare la stratificazione dei componenti a diversa densità.

La miscelazione viene mantenuta anche durante la fase di raffreddamento (eseguito mediante una camicia raffreddante). Ciò a garanzia dell’omogeneità della massa in raffreddamento in quanto in assenza di miscelazione si potrebbe formare una crosta solidificata sulle pareti mentre l’interno resta fuso.

A seconda che il principio attivo sia in sospensione o in soluzione si seguono processi produttivi diversi. In particolare nel caso di API in soluzione, qualora non siano termolabili, l’ideale è aggiungerli alla massa fusa in modo che l’omogeneità si garantisca dalla dissoluzione e dalla successiva miscelazione. Gli attivi termolabili saranno, invece, aggiunti in seguito a raffreddamento dello sfuso.

Nel caso di attivi sospesi, invece, è necessario aggiungerli nella massa fredda. L’aggiunta a caldo, infatti, potrebbe provocare una parziale dissoluzione che, in seguito a raffreddamento, potrebbe dare precipitati. Inoltre l’aggiunta di API in sospensione in fase liquida potrebbe dare sedimentazione.

L’API disperso può essere aggiunto alla massa fredda come polvere, o pre-sospeso, ad esempio in paraffina liquida. La pre-sospensione è particolarmente indicata quando la massa di attivo da aggiungere sia relativamente bassa in rapporto alla massa di sfuso (ovvero per attivi potenti). Nel caso della pre-sospensione è opportuno mantenere una piccola aliquota di agente

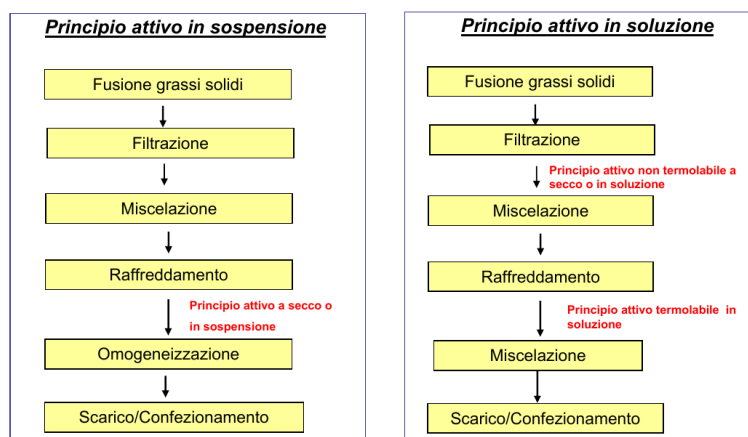


Figura 2.5: Schema di produzione per unguenti idrofobi.

sospendente con la quale ripulire il contenitore in seguito all'aggiunta, per evitare la perdita di parti significative di attivo.

Nel caso di attivi dispersi segue una fase di omogeneizzazione mentre per attivi in soluzione aggiunti in seguito a raffreddamento si procede con la miscelazione.

2.2.1.3 Produzione di creme

Nel caso della produzione di creme idrofile o idrofobe il processo produttivo è sostanzialmente identico, in quanto il tipo di crema che si formerà è determinato dalla formulazione (ovvero dal tipo di emulsionante e dalle quantità relative delle due fasi).

In particolare la principale accortezza da rispettare è quella di avere la massima quantità di emulsionante disponibile nella fase di aggiunta di una fase all'altra. Ciò significa nel caso di emulsioni o/a, nelle quali gli emulsionanti sono più affini alla fase acquosa, aggiungere fase grassa a quella acquosa. Questo perché la massima concentrazione di emulsionante disponibile, sommata all'azione meccanica dell'omogenizzatore, consente la formazione di particelle disperse fini.

La fase oleosa delle creme è prodotta in modo analogo agli unguenti, mentre nella fase acquosa sono aggiunti tutti i componenti idrofili (es. l'emulsionante nel caso di creme idrofile).

Anche in questo caso è necessario distinguere tra l'aggiunta di API in soluzione o sospensione. Nel caso di API in soluzione non termolabile esso potrà essere aggiunto a ciascuna delle due fasi (in funzione della sua solubilità). Va osservato, infatti, che nella fase di aggiunta di una fase all'altra è opportuno che le due fasi siano alla stessa temperatura (ovvero 60–80°C per permettere la fusione della fase grassa). Questo perché l'aggiunta di una fase

acquosa fredda alla fase grassa può comportare cristallizzazioni e formazione di agglomerati nella fase grassa.⁶

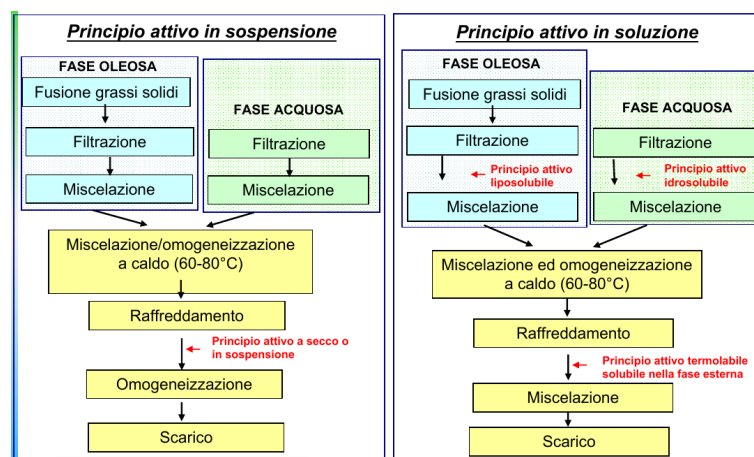


Figura 2.6: Schema di produzione di creme idrofobe e idrofile.

Il ruolo dell'omogeneizzazione è principalmente fisica e coadiuva l'azione chimica dell'emulsionante per portare alla formazione di emulsioni con goccioline fini.

Segue una fase di raffreddamento, cruciale per il consolidamento dell'emulsione. Il punto di formazione dell'emulsione, infatti, è generalmente compreso tra i 40 e i 50°C. A tale temperatura si può osservare un brusco aumento di viscosità, che corrisponde alla strutturazione della crema. Da quel punto in poi la crema sarà più sensibile ai trattamenti meccanici (che possono essere necessari ad esempio per la miscelazione successiva all'aggiunta di attivi dispersi o disciolti aggiunti a freddo).

Attivi in soluzione termolabili dovranno necessariamente essere aggiunti in seguito a raffreddamento, ma per fare ciò dovranno essere solubili nella fase esterna. Segue miscelazione.

2.2.1.4 Produzione di gel idrofili

I gel idrofili sono costituiti da una massa acquosa viscosizzata.

Si parte dalla preparazione della soluzione (a temperatura ambiente o a temperature superiori, in funzione del tipo di viscosizzante impiegato).

Si filtra e miscela la soluzione quindi si aggiunge l'API (secco o in soluzione) quindi si aggiunge il polimero viscosizzante ed eventualmente si neutralizza (nel caso di carbossivinil polimeri).

La massa è mantenuta in costante agitazione per ottenere gel di consistenza omogenea.

⁶Esistono in realtà omogenizzatori che permettono di aggiungere fasi a diversa temperatura, ma l'ideale è sempre l'identità di temperatura.

Qualora si aggiunga un attivo in sospensione è necessaria un omogeneizzazione a freddo per distribuirlo nella massa del gel. Tale fase è meno delicata che nelle creme in quanto i gel sono generalmente più stabili alle sollecitazioni meccaniche.

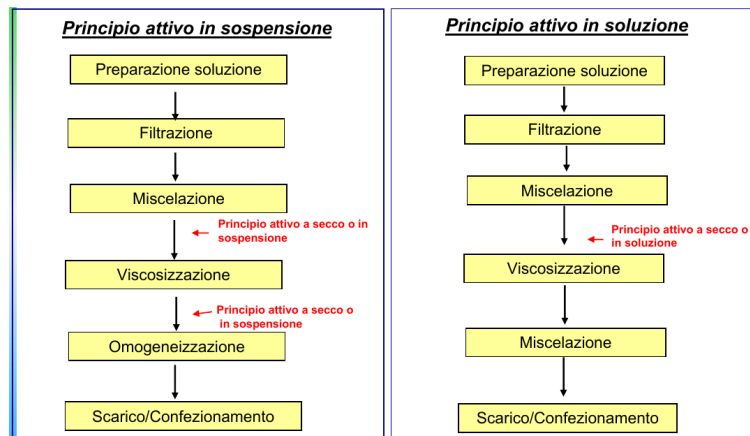


Figura 2.7: Schema di produzione per gel idrofili.

2.2.1.5 Parametri critici nella produzione dello sfuso

Lo sfuso più critico è costituito dalle emulsioni. Vanno considerate in particolare:

metodo di miscelazione delle fasi in particolare è sconsigliato il metodo dell'inversione di fase che generalmente porta a emulsioni con elevate dimensioni delle goccioline disperse.

temperatura e tempo di miscelazione/omogeneizzazione che determina la dimensione delle gocce disperse, parametro fondamentale per la stabilità (gocce grosse sono indice di prossima separazione di fase) e per la viscosità del sistema. Inoltre la temperatura è importante per la possibile generazione di prodotti di decomposizione.

velocità di rotazione dei sistemi di miscelazione/omogeneizzazione oltre alle dimensioni delle gocce disperse determina il grado di struttura della crema e il grado di dispersione dell'attivo.

gradiente di raffreddamento è importante per il rischio di ricristallizzazione della fase grassa.

pressione all'interno dell'apparecchiatura può portare alla incorporazione di aria nella crema, che aumenta significativamente il rischio di contaminazione microbica, di ossidazione dell'attivo e costituisce una

terza fase che destabilizza l'emulsione. Le fasi terminali di produzione dello sfuso vengono per questo eseguite sotto vuoto.

2.2.1.6 Controlli di processo

I controlli visivi e strumentali durante la produzione dello sfuso contemplano:

- controllo visivo;
- completezza della fusione;
- completezza della dissoluzione del principio attivo;
- controllo strumentale;
- omogeneità dell'emulsione/dispersione (al microscopio ottico);
- pH;
- densità (importante per i riempimenti volumetrici di tubetti e flaconi).

2.2.2 Ripartizione semisolidi

La ripartizione ed il confezionamento dei semisolidi in tubetti, flaconi o vasetti avviene con un apparato del tipo di quello schematizzato in figura 2.8.

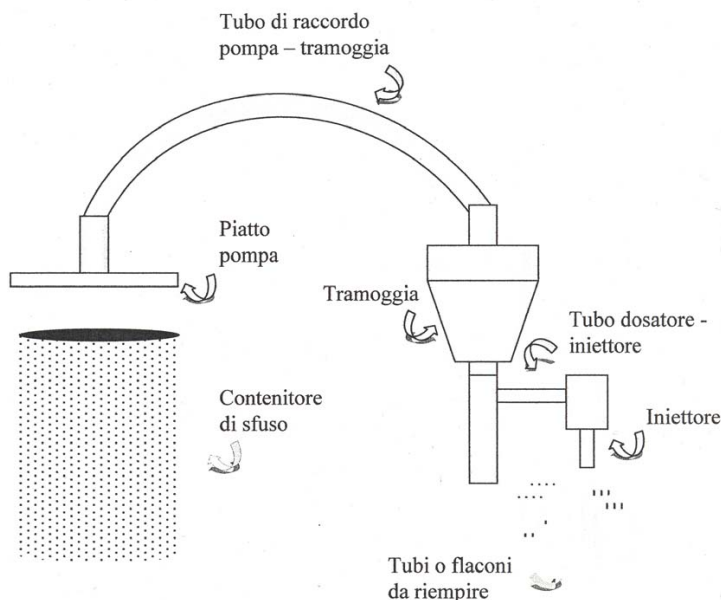


Figura 2.8: Schema di confezionamento dei semisolidi.

Il piatto pompa preme sulla massa di sfuso e ne induce l'ingresso nel tubo di raccordo che porta alla tramoggia e al tubo dosatore posto sull'iniettore.

Va osservato che lo sforzo meccanico a cui va incontro il semisolido durante le operazioni di ripartizione è particolarmente significativo, quasi paragonabile a quello che si ha in un omogenizzatore. Per questo si possono verificare problematiche di stabilità correlate alle operazioni di riempimento.

In seguito al riempimento i tubetti sono chiusi mediante pinze, quindi sono stampati i dati variabili (numero di lotto e data di scadenza).

Segue il trasporto alla macchina astucciatrice e fardellatrice.



Figura 2.9: Riempimento dei tubetti di semisolidi.

2.2.2.1 Parametri critici

Tra i parametri critici relativi alle operazioni di ripartizione e confezionamento si segnalano:

- pressione di trasferimento dello sfuso;
- temperatura di trasferimento e riempimento;
- velocità di riempimento;
- dimensione dell'iniettore.

2.2.2.2 Controlli in processo

I controlli in processo durante la fase di ripartizione e confezionamento contemplano:

- controllo visivo;
- completezza, correttezza e leggibilità dati variabili (automatizzato con videocamere)⁷;
- controllo strumentale;

⁷Si tratta di un aspetto cruciale dal punto di vista della responsabilità aziendale.

- peso prodotto dosato;
- tenuta confezionamento primario;
- completezza confezione (tramite controllo peso).

2.2.2.3 Materiali confezionamento primario

I principali contenitori primari per semisolidi farmaceutici sono bustine e tubetti. I flaconi e i vasetti sono diffusi più che altro in cosmetica anche a causa dei rischi di contaminazione microbica.

Tubetti I tubi costituiscono il confezionamento primario più diffuso, e possono essere in alluminio con vernice protettiva o in polietilene. La chiusura è generalmente a vite o, più raramente, “flip-off”. Il fondo dei tubi è fuso per pressione o per pressione e temperatura, quindi piegato.

Bustine Sono sistemi monouso formate da più strati, generalmente polietilene alluminio e carta con il polietilene a contatto con il prodotto; sono chiuse per saldatura a caldo.

Vasetti/flaconi I vasetti e i flaconi sono disponibili in vetro, alluminio, polietilene (PE) e polipropilene (PP) e presentano tappo a vite o pressione. Il vaso può essere impiegato nei prodotti destinati alle farmacie per le preparazioni galeniche (particolarmente diffuse in Germania ed Austria).

Considerazioni complessive Tutti i contenitori in alluminio sono considerati impermeabile (ovvero evitano la perdita di acqua nel tempo), mentre lo stesso non vale per il polietilene. Negli studi di stabilità per semisolidi, nel caso di confezionamento primario in polietilene, si adottano camere climatiche a bassa umidità relativa per promuovere l'eventuale perdita di acqua.

Capitolo 3

Forme Farmaceutiche Liquide

3.1 Acqua per uso farmaceutico

L'acqua per uso farmaceutico può essere classificata in 4 livelli qualitativi:

1. acqua di superficie/di pozzo (per servizi antincendio);
2. acqua potabile (servizi igienici);
3. acqua depurata;
4. acqua sterile.

3.1.1 Acqua potabile

A partire da acqua di primo livello, mediante clorazione e/o filtrazione si può ottenere acqua di secondo livello.

Le sue caratteristiche sono:

- incolore;
- priva di microorganismi patogeni, rame, piombo, cianuri, arsenico e fenoli.
- residuo fisso inferiore a 2g l^{-1} .

3.1.2 Acqua depurata

L'acqua di terzo livello, o acqua depurata, può essere preparata a partire da acqua potabile con operazioni di pre-filtrazione, deionizzazione e filtrazione, oppure per distillazione, o con scambiatori ionici.

Tale acqua deve rispettare diversi saggi limite (cloruri, solfati, acidità, alcalinità, metalli pesanti, sostanze ossidanti etc). Il suo residuo fisso è inferiore ai 10mg l^{-1} .

Viene usata in ambito industriale per tutte le operazioni che non richiedano acqua sterile, ovvero per allestimento di forme farmaceutiche liquide per uso orale, ma anche per operazioni farmaceutiche quali la granulazione, lo spray drying o per il lavaggio di contenitori, alimentazione caldaie etc. Deve inoltre essere usata per le preparazioni galeniche in farmacia.

Risulta chiaro come ogni officina farmaceutica debba disporre di un'attrezzatura dedicata alla produzione di acqua depurata.

3.1.3 Acqua per iniettabili

La WFI (*water for injectables*) deve essere usata sia per la preparazione di medicinali per uso parenterale sia per sciogliere/diluire gli stessi prima dell'uso (es. acqua per la ricostituzione di vial liofilizzati).

Questa classe di acqua è sterile, e si ottiene per distillazione dell'acqua depurata, in un distillatore che produca acqua priva di pirogeni. Il distillato è quindi conservato in condizioni tali da evitare la contaminazione con microorganismi prima di essere utilizzata o confezionata.

3.1.4 Durezza

La durezza dell'acqua è indice del contenuto complessivo di sali di Ca^{2+} e Mg^{2+} sciolti nell'acqua, si distingue in:

- durezza totale: data dalla somma di durezza temporanea a durezza permanente;
- durezza permanente: è dovuta agli altri sali di Ca^{2+} e Mg^{2+} (prevalentemente solfati e cloruri), che restano in soluzione anche dopo ebollizione prolungata dell'acqua;
- durezza temporanea (o carbonica): è dovuta ai bicarbonati di Ca^{2+} e Mg^{2+} solubili che, alla temperatura di ebollizione dell'acqua passano a carbonati insolubili secondo la reazione $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2 \longrightarrow \downarrow \text{CaCO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$.

3.1.5 Scambio ionico

Le resine a scambio ionico nascono come mezzo di addolcimento dell'acqua, ovvero per ridurre la durezza dell'acqua. Il nome della resina è dovuto al tipo di ioni che scambia e non a quelli di cui è costituita, pertanto una resina cationica sarà formata da anioni e scambierà cationi con l'acqua, e viceversa.

Le resine a scambio ionico si dividono in:

- resine cationiche (di acidi forti e deboli);
- resine anioniche (di basi forti e deboli).

Esse devono rimanere inalterate durante il funzionamento, ed essere resistenti al calore (per sopportare i cicli termici di sanitizzazione). Resine forti, completamente dissociate, sono usate per rimuovere elettroliti deboli. Resine deboli (di per sé preferibili per i minori costi di rigenerazione), non sono in grado di allontanare elettroliti deboli.

Resine anioniche e cationiche possono avere densità diverse. Ciò costituisce un vantaggio in quanto possono essere impiegate in letti misti e successivamente separate in base alla diversa densità (separazione necessaria per le diverse condizioni di rigenerazione).

3.1.5.1 Resine cationiche

Resine forti Le più diffuse sono ottenute per solfonazione di polimeri reticolati di stirene e divinilbenzene; formano acidi piuttosto forti (l'anione è stabilizzato per risonanza). L'applicazione principale è quella di addolcimento dell'acqua. Assimilabili ad acidi, scambiano i protoni con Mg_2^+ , Na^+ e Ca_2^+ .

Resine deboli Resine del tipo carbossilico ($R-COOH$), derivate dell'acido acrilico e metacrilico, hanno minor forza. Sono impiegate nella demineralizzazione dell'acqua per la loro affinità verso di-cationi e ioni a valenza maggiore.

3.1.5.2 Resine anioniche

Resine forti Appartengono a questo gruppo resine con sali d'ammonio quaternario. Trattengono carbonati, solfati, cloruri... Se ne distinguono due tipologie: "A" e "B".

Resine di tipo A Le resine di tipo A sono formate da derivati di benzil-trimetilammonio. Le resine di questo tipo sono più stabili di quelle di tipo "B", ma hanno minor capacità di scambio con i cloruri (Cl^-).

Resine di tipo B Le resine di tipo B sono formate da derivati del benzil-etil-dimetilammonio, hanno quindi un sostituente etilico al posto di un metile delle "A".

Resine deboli Appartengono a questo gruppo ammine primarie, secondarie e terziarie. hanno la capacità di rimuovere gli ioni degli acidi forti molto più elevata rispetto alle resine anioniche di base forte mentre, sugli ioni degli acidi deboli come H_2CO_3 , hanno una efficacia molto più bassa.

3.1.5.3 Rigenerazione resine

Per la rigenerazione delle resine cationiche in genere si impiega acido cloridrico, mentre per rigenerare le resine anioniche si usa soda.

3.1.5.4 Contaminazione microbica

Una delle maggiori criticità delle resine a scambio ionico in ambito farmaceutico è il loro potenziale ruolo di contaminanti microbiologici. L'estesa area superficiale, la temperatura ed il ristagno di acqua, infatti, favoriscono la crescita microbica su queste sostanze. Inoltre l'allontanamento del cloro aumenta la probabilità di contaminazione microbica dell'acqua (il cloro è rimosso generalmente a monte delle resine, per evitare il consumo degli scambiatori anionici).

Si può ovviare alla contaminazione microbica installando a monte un apparato che rimuova la carica microbica per ultrafiltrazione, per osmosi inversa o per filtrazione tangenziale. In alternativa si possono aggiungere a valle sistemi di ozonizzazione o a luce UV per abbattere la carica microbica in uscita. In alternativa si può ricorrere alla sanitizzazione delle resine contestualmente alla rigenerazione, ottenendo così valori accettabili di circa 100IU/100ml.

Possono essere inoltre utili sistemi di ricircolo dell'acqua, ultrafiltrazione a valle dei filtri o osmosi inversa.

Ozono Tra i metodi per il bioburden, l'ozono ha letalità maggiore del cloro verso molti microorganismi, inoltre agisce più rapidamente (ca. 7 secondi) e permane nell'acqua più a lungo. Inoltre l'ozono può essere rapidamente rimosso mediante lampade UV a 254nm. I limiti principali dell'ozono sono la formazione di radicali liberi e l'intaccamento delle guarnizioni (qualora non siano in materiali idonei). L'ozono però non intacca gli apparati in acciaio inox per la distillazione (mentre i cloruri sì).

Lampade UV Le radiazioni UV sono altamente battericide; non si conoscono microrganismi o mutanti UV-resistenti.

In accordo alla legge di Lambert-Beer, quando una radiazione luminosa attraversa un mezzo assorbente, il grado di penetrazione varia esponenzialmente con lo spessore, pertanto, per sterilizzare un dato volume di acqua, è richiesto uno spessore il più sottile possibile.

La profondità di penetrazione non è molto ampia e si restringe ulteriormente in acque torbide o in acque limpide che contengono molecole assorbenti all'UV come gli zuccheri o da altre molecole.

3.1.6 Impianti

3.1.6.1 Scambio ionico

Gli impianti che producono acqua demineralizzata per uso farmaceutico hanno caratteristiche costruttive, impiantistiche e tecnologiche più restrittive rispetto ad un normale impianto di demineralizzazione industriale. Ciò è dovuto ai rigidi standard quali- e quantitativi imposti da farmacopee e agenzie regolatorie. Il rispetto di tali limiti deve essere controllato durante la produzione.

Tra le apparecchiature principali contenute negli impianti si hanno:

- due colonne scambiatrici, anionica e cationica forti;
- una colonna a letto misto per la finitura finale;
- una torre di decarbonatazione per la rimozione della CO_2 ¹;
- due sistemi di rigenerazione delle resine scambiatrici;
- un sistema di controllo e comando della strumentazione e degli automatismi.

3.1.7 Distillazione

La distillazione è un processo estremamente diffuso per fornire acqua sterile e priva di endotossine. Tutte le impurezze solide si raccolgono in caldaia mentre quelle volatili sono presenti nelle teste e nelle code. Gli apparati per la distillazione richiedono manutenzione costante ed elevato consumo energetico (dovuto all'alto C_p dell'acqua). Il recupero dell'energia termica durante la condensazione, infatti, è solo parziale.

Esistono distillatori a stadio singolo o a effetto multiplo.

Distillatori a stadio singolo I distillatori a stadio singolo sono utili per produzioni ridotte (fino a 700–800 litri/ora), richiedono grandi quantità di acqua di raffreddamento e presentano costi di esercizio relativamente elevati.

Distillatori a effetto multiplo Nei distillatori a effetto multiplo il vapore prodotto nel primo effetto a temperatura (140°C) e pressione (8–12 bar) elevate è usato per generare vapore in un secondo distillatore il cui vapore genera vapore in un terzo e così via. Si possono usare da 2 a 9 caldaie in cascata con gradienti di temperatura fino ad un minimo di 10°C.

¹ha la funzione di eliminare l'anidride carbonica disciolta in acqua come HCO_3^- , al fine di ridurre il carico alla colonna anionica ed il consumo di NaOH necessario alla rigenerazione.

Termocompressori Lo schema di un termocompressore è mostrato in figura 3.1. Con questo apparato si arriva a recuperare il 90% dell'energia spesa.

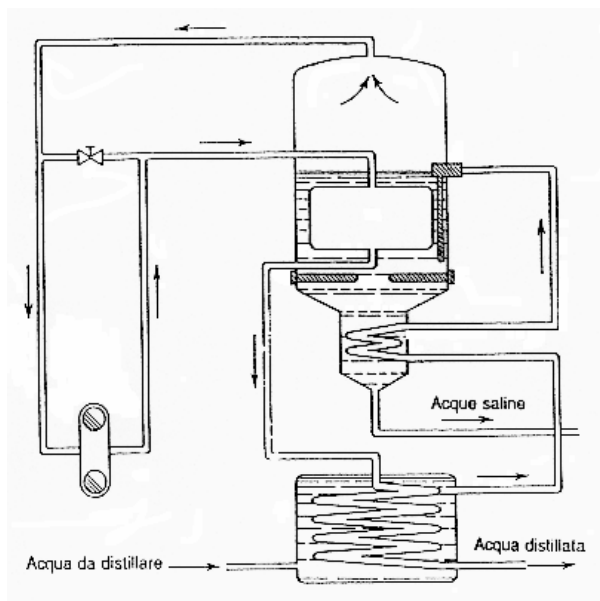


Figura 3.1: Schema di un termocompressore.

Vantaggi e svantaggi Il principale svantaggio della distillazione è l'alto consumo di energia dovuto alla necessità di evaporare l'acqua, ovvero fornirle il calore latente di evaporazione oltre al calore specifico.

effetto multiplo Vantaggi: non ha parti meccaniche in movimento. Svantaggi: minore efficienza dal punto di vista energetico; richiede un accurato pre-trattamento dell'acqua; il primo effetto è sensibile a rapido deterioramento per le elevate temperature.

termocompressori Vantaggi: funziona a temperature inferiori; maggior efficienza. Svantaggi: il compressore richiede costante manutenzione.

Portata Effetti multipli e termocompressori hanno portata paragonabile di 3 000 litri/ora.

Capitolo 4

Operazioni unitarie

4.1 Macinazione

La macinazione è un

“processo meccanico di riduzione delle dimensioni delle particelle di un solido”

che non sempre è necessario nella fabbricazione industriale dei medicinali e che, se necessaria, è generalmente svolta dal produttore della materia prima o da aziende specializzate in macinazione piuttosto che¹ dalla stessa pharma company.

4.1.1 Introduzione

Spesso le materie prime in ingresso hanno già la granulometria necessaria per le successive fasi di lavorazione. Questo perché in genere la macinazione è svolta dal produttore di bulk, sia per gli API sia per gli eccipienti. In generale il processo di macinazione può rendersi necessario per due possibili classi di ragioni: per finalità biofarmaceutiche o tecnologiche. La macinazione non è una operazione scevra di criticità quali degradazione termica, interazioni elettrostatiche, trasformazioni polimorfiche, distruzione solvati, modifiche chimiche ecc.

4.1.1.1 Razionale biofarmaceutico

Il razionale biofarmaceutico è correlato alla prestazione che si intende ottenere con la forma farmaceutica *in vivo* e può rendere necessario il processo di macinazione, ad esempio, nei seguenti casi:

- per migliorare la velocità di dissoluzione di attivi poco solubili somministrati per via orale, con l’obiettivo di migliorarne la biodisponibilità

¹“piuttosto che” *non* significa oppure...

(intesa come frazione assorbita ma anche come tempo necessario per l'assorbimento);

- per soluzioni oleose per uso oftalmico, nelle quali la granulometria delle particelle sospese è cruciale, per evitare l'irritazione dell'occhio;
- negli aerosol, ad esempio nei DPI (dry powder inhalers), dove le dimensioni delle particelle di polvere determinano l'avanzamento nell'albero broncopolmonare (Kanig 1963).

4.1.1.2 Razionale tecnologico

Per quanto riguarda il razionale tecnologico la macinazione può essere finalizzata al miglioramento di diverse proprietà della polvere in bulk, in funzione delle operazioni tecnologiche alle quali è destinata:

- per uniformare la granulometria di una polvere ad altre con le quali deve essere miscelata, quindi per evitare la segregazione o per migliorare efficacia e/o durata del processo di miscelazione;
- per avere ulteriori garanzie di uniformità nella distribuzione di attivi potenti (e quindi basso-dosati);
- per una più efficace estrazione di principi attivi, specie nel caso delle droghe vegetali il cui grado di suddivisione può aumentare significativamente l'efficienza dell'estrazione;
- per avere sospensioni più stabili, poiché la granulometria ne determina la tendenza a sedimentare, secondo la legge di Stokes;
- per modificare le caratteristiche reologiche di polveri, ad esempio per migliorare la *siringability* di cristalli aghiformi;
- per variare le proprietà di scorrevolezza di polveri: sebbene in linea generale particelle più piccole scorrono meno, la macinazione di particelle con forme irregolari può migliorare le capacità di flusso della polvere. Inoltre anche la stessa diminuzione di *flowability* ottenuta con la riduzione dimensionale di una polvere sottoposta a macinazione può essere intenzionale;
- per diminuire i tempi di essiccamento che, essendo un fenomeno interfacciale, dipende dall'area superficiale, la quale è aumentata dalla macinazione.

4.1.1.3 Approcci alternativi per la riduzione dimensionale

I processi di macinazione più diffusi sono quelli meccanici, ma esistono anche approcci di aggregazione molecolare quali sublimazione, cristallizzazione e precipitazione frazionata e spray-drying.

In particolare nella precipitazione e nella cristallizzazione è possibile regolare la granulometria della polvere ottenuta variando la velocità con cui viene modificata la temperatura, la velocità di aggiunta del solvente o la velocità di miscelazione dei reagenti.

Sebbene le tecniche di aggregazione molecolare possano dare polveri con particelle molto fini e regolari, esse comportano anche grandi perdite di materiale, inoltre richiedono l'uso di solventi (con conseguente rischi di degradazione, variazione dell'habitus cristallino etc.).

4.1.2 Teoria della macinazione

La macinazione è un'operazione molto dispendiosa in termini energetici, ed è pertanto opportuno ottimizzarla il più possibile.

Non è possibile passare direttamente da una polvere grossolana ad una polvere fine con un solo macchinario, ma sono necessari diversi passaggi intermedi di riduzione dimensionale, rispettivamente:

1. frantumazione (per ottenere particelle nell'ordine di grandezza dei $\text{mm})^2$;
2. polverizzazione ($\approx 100\mu\text{m}$);
3. micronizzazione ($\approx 1 - 10\mu\text{m}$).

Ogni mulino, infatti, ha un intervallo dimensionale piuttosto stretto entro il quale presenta efficienza massima.

E' possibile distinguere, a seconda delle modalità operative, tra:

macinazione a secco la più diffusa;

macinazione ad umido impiegata per API termolabili o comunque quando non sia praticabile la più semplice macinazione a secco³.

²Rara nell'ambito farmaceutico in quanto le materie prime hanno generalmente già granulometria sub-granulare

³I problemi che insorgono non sono solo tecnologici ma contemplano anche le criticità relative l'utilizzo dei solventi che devono essere allontanati nelle fasi successive della lavorazione, e che, specie se organici, pongono problemi relativamente ai pericoli di esplosione ed alla gestione degli scarti (inquinamento atmosferico ed ambientale)

4.1.2.1 Forze coinvolte

Nei vari macchinari per la macinazione operano diverse forze finalizzate alla riduzione dimensionale. In particolare le forze mediante le quali avviene la macinazione possono essere raggruppate in:

forze d'urto quando le particelle sono spinte o colpite da un corpo in movimento (utile per materiali con buona resistenza meccanica);

forze di taglio quando sono presenti lame, come nel molino a coltelli (necessaria per materiali fibrosi);

forze di compressione quando sono applicate pressioni, come nelle macine per la produzione della farina;

forze di sfregamento (o attrito) quando sono presenti attriti con elementi in movimento.

La riduzione dimensionale avviene a partire dalle piccole fratture (*cracks*) già presenti nel materiale. Per materiali cristallini i cracks sono costituiti dalle imperfezioni nella struttura cristallina che si verificano (es. per presenza di impurezze) durante il processo di cristallizzazione. Per i materiali amorfi i cracks sono distribuiti casualmente nel materiale.

Con ogni macchinario ed in ogni condizione operativa l'energia fornita alla polvere nel processo di macinazione è molto superiore all'energia richiesta per la rottura delle particelle costituenti la polvere, ovvero il processo è inefficiente. Prima dello *yeld point* che è il punto di rottura, necessario per la riduzione dimensionale, la particella sottoposta ad una forza si deforma in modo elastico prima ed anelastico poi. È l'energia connessa agli urti anelastici che non provocano riduzioni dimensionali che viene dissipata sotto forma di calore (ma anche di rumore, vibrazioni etc.). Si stima che meno dell'1% dell'energia fornita alla polvere sia impiegata per la riduzione dimensionale vera e propria, mentre il resto è dissipato. Non stupisce quindi che il processo produca, in genere, elevate quantità di calore.

4.1.2.2 Parametri di processo

I principali parametri di processo nell'ambito della macinazione sono:

- natura ed entità delle forze coinvolte;
- tempo di applicazione della forza.

che nel loro insieme determinano l'*efficienza* del processo di macinazione. La conoscenza dell'efficienza della macinazione è a sua volta cruciale per determinare la durata del processo in quanto anche l'ottenere polveri più fini del necessario può comportare criticità⁴.

⁴Mentre non è drammatico ottenere polveri più grossolane, in quanto potranno essere ulteriormente macinate.

Caratteristiche del materiale La velocità di applicazione della forza è importante in funzione delle caratteristiche del materiale, che può presentare *time lag* più o meno significativo nella risposta alla forza applicata. Esistono materiali, detti “brittle” (es. i cristalli) che rispondono prontamente alle sollecitazioni, e per i quali è idoneo un impatto veloce, mentre con altri, detti “soft” (es. la gomma), si ottengono risultati migliori con impatti lenti e prolungati.

In generale maggiore è la velocità con cui la forza viene applicata, maggiori saranno la dispersione di energia e la proporzione di particella fini (*undersize*).

4.1.2.3 Modello teorico

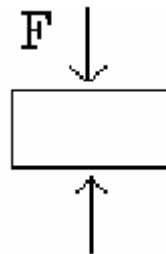


Figura 4.1: Rappresentazione schematica sforzo di compressione

Per poter deformare la particella fino alla rottura, si deve applicare uno sforzo: lo sforzo implica l'uso di una forza che, una volta applicata alla particella, non produce moto ma deformazione. Perché la particella non si muova sotto l'azione della forza occorre che sia vincolata. Se si applica una forza nella direzione normale a una faccia della particella e si suppone che la particella sia vincolata, il vincolo reagisce con una forza uguale e di verso opposto a quella applicata.

4.1.2.4 Sforzo di compressione

Si definisce sforzo di compressione (σ_c) il rapporto tra il modulo della forza applicata e l'area della superficie, normale alla forza, su cui essa agisce.

$$\sigma_c = \frac{F}{A}$$

4.1.2.5 Sforzo di taglio

Nel caso in cui la forza è applicata parallelamente alla superficie, se la particella è vincolata, forza e reazione si possono indicare come segue: Lo sforzo

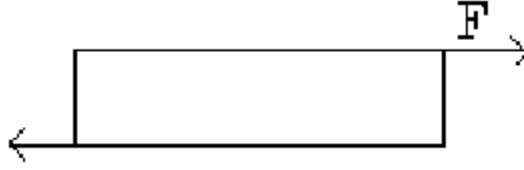


Figura 4.2: Rappresentazione schematica dello sforzo di taglio

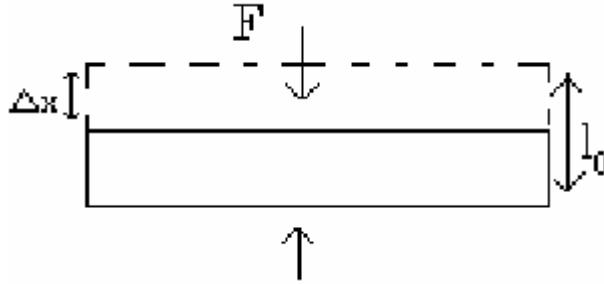
applicato, in questo caso, si definisce sforzo di taglio:

$$\sigma_t = \frac{F}{A}$$

Lo sforzo è una grandezza scalare⁵. Nella macinazione essenzialmente si applicano sforzi di compressione e di taglio. La conseguenza dello sforzo è la deformazione: si può avere la deformazione di compressione o la deformazione di taglio.

4.1.2.6 Deformazione di compressione

Per quanto riguarda la deformazione di compressione, in seguito allo sforzo, si ha l'effetto mostrato in figura 4.1.2.6



La particella di spessore iniziale l_0 , sottoposta a sforzo, è compressa di Δx dello spessore iniziale. In questo caso la deformazione di compressione è così definita:

$$Def_c = \frac{\Delta x}{l_0}$$

4.1.2.7 Deformazione di taglio

La deformazione correlata allo sforzo di taglio essa può essere rappresentata nel modo illustrato in figura 4.3.

⁵Ovvero non è grandezza vettoriale, come si evince dalle formule dove è indicato il modulo della forza e non il vettore forza. Una forza applicata con un angolo arbitrario su di una particella vincolata di polvere, pertanto, andrà scomposta nelle componenti sforzo di taglio e sforzo di compressione.

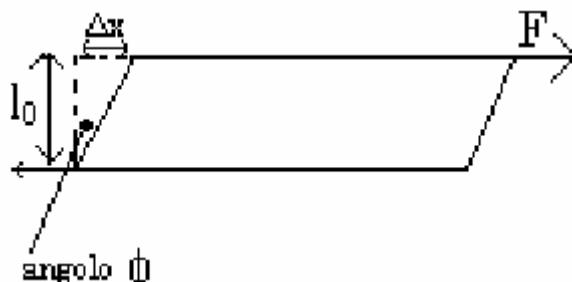


Figura 4.3: Deformazione di taglio

Il piano superiore, parallelamente al quale agisce la forza, si sposta di una quantità Δx , mentre anche in questo caso indichiamo con l_0 lo spessore. Lo spostamento Δx è parallelo alla superficie.

$$Def_t = \frac{\Delta x}{l_0} \quad \text{per } \Delta x \text{ piccoli: } \approx \Phi \text{ (in rad.)}$$

In entrambi i casi (compressione e taglio) il Δx è parallelo alla forza; nello sforzo di compressione, lo sforzo è normale alla superficie, e il Δx è normale alla superficie su cui agisce la forza, nel caso invece dello sforzo di taglio, siccome la forza è parallela alla superficie su cui agisce, il Δx sarà ugualmente parallelo alla superficie. Nel caso della deformazione di taglio, per spostamenti piccoli, il rapporto $\Delta x/l_0$ è approssimabile l'angolo θ , espresso in radianti. L'angolo suddetto è quello determinato dallo spostamento Δx . A partire dal valore di sforzo $\sigma_c = 0$ fino a un valore limite di sforzo, si ha proporzionalità tra lo sforzo e la deformazione:

$$\sigma_c = Y \frac{\Delta x}{l_0} \quad (4.1)$$

Il coefficiente di proporzionalità è spesso indicato con Y , ed è detto modulo di elasticità o modulo di Young. L'Eq. 4.1 che lega lo sforzo di compressione e la deformazione di compressione, prende il nome di *legge di Hooke*. Una legge simile si ha per lo sforzo e la deformazione di taglio:

$$\sigma_t = M\phi$$

dove M , modulo di taglio, è una costante di proporzionalità che (in prima approssimazione) dipende dal materiale e ϕ è la deformazione (assumendo un Δx piccolo).

La legge di Hooke è valida per le deformazioni elastiche ovvero reversibili: se cessa lo sforzo il corpo recupera la forma iniziale. Il comportamento elastico definisce efficacemente le prime fasi della deformazione, quando c'è un rapporto di proporzionalità tra sforzo e deformazione, poi, come mostrato

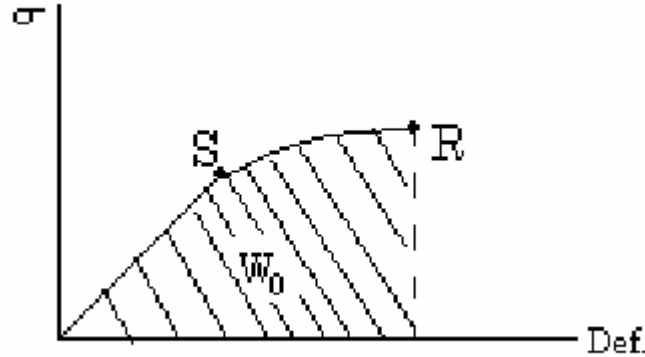


Figura 4.4: Grafico della deformazione in funzione dello sforzo.

nel grafico di fig. 4.4, la deformazione diviene anelastica fino al punto di rottura il quale, se raggiunto, che determina la rottura della particella.

Riportando in grafico lo sforzo in funzione della deformazione, si ottiene una retta (che corrisponde alla proporzionalità diretta, ovvero deformazione elastica, di coefficiente Y o M , a seconda del tipo di sforzo) fino a un valore soglia; oltre tale valore di sforzo, il grafico perde proporzionalità, ossia all'aumentare dello sforzo, la deformazione aumenta maggiormente rispetto a quanto previsto dalla legge di proporzionalità. Il punto, S a partire dal quale inizia la deviazione dalla linearità, è detto *punto di snervamento*. La deformazione che si ha dopo il punto S non è più reversibile, non è più una deformazione elastica ma è una deformazione plastica. Continuando ad aumentare lo sforzo, la deformazione raggiunge un limite oltre il quale sono vinte le forze di legame intermolecolari e si ha la rottura.

4.1.2.8 Lavoro utile

Consideriamo il lavoro, ovvero l'area sottesa dalla curva rappresentata nel grafico 4.4, ovvero l'integrale definito da 0 a R (punto di rottura) dello sforzo rispetto alla deformazione:

$$Area = \int_0^R \sigma \frac{dx}{l_0} = \int_0^R \frac{F dx}{Al_0} = \frac{1}{V_0} \int_0^R F dx = W_0$$

dove F è il modulo della forza; Al_0 è il volume iniziale, V_0 , della particella, supposta di forma parallelepipedica, alla quale è applicato lo sforzo.

L'area sottesa alla curva è il lavoro teorico, W_0 necessario per ottenere la rottura dell'unità di volume di materiale solido. Quando il materiale si rompe, si generano nuove superfici: una parte del lavoro compiuto per

portare il materiale a rottura è convertita in aumento dell'energia superficiale del materiale.

Possiamo quindi definire il lavoro utile: $W_{0,utile} = \gamma \Delta S_0$. Il lavoro utile rappresenta l'aumento della energia superficiale per unità di volume ed è dato dal prodotto tra la tensione superficiale (γ) e la variazione di superficie specifica (ΔS_0). Se si confronta il lavoro utile con il lavoro totale ($W_{0,tot}$), troviamo che il lavoro utile è molto minore rispetto al lavoro totale. In realtà anche il lavoro totale compiuto dal mulino per ottenere la riduzione dimensionale, è notevolmente maggiore anche rispetto a W_0 . Solo una piccola parte degli sforzi, infatti, provocano deformazioni che arrivano alla rottura delle particelle, inoltre vanno considerate ulteriori perdite di efficienza dovute agli attriti interni, al motore, agli organi di trasmissione e così via.

In breve $W_{0,tot} \gg W_0 \gg W_{0,utile}$.

4.1.2.9 Dispersioni energetiche

Le più semplici fonti di dispersione dell'energia sono attriti e vibrazioni (tra cui il rumore⁶). Un'altra fonte di dispersione di energia è data dagli sforzi non sufficienti per provocare la rottura delle particelle. In un mulino, ad esempio, la situazione in cui una particella si trova a subire uno sforzo che la porta alla rottura, si verifica in modo casuale. Altrettanto casualmente la particella può subire sforzi non sufficienti a romperla.

In tali casi il lavoro fatto sulla particella è disperso⁷. Inoltre le particelle non sono vincolate, quindi la macchina può fornire alle particelle una energia che non porta a deformazione, ovvero energia cinetica, la quale è fonte di dispersione. Infine anche quando una particella si rompe può trattenere una energia residua, nella forma di energia cinetica. Altre fonti di dispersione energetica sono costituite dall'inefficienza del motore e della trasmissione meccanica e il trasporto delle particelle nella camera di macinazione.

Sono assai numerose le ragioni per cui si disperde energia; non stupisce quindi che il rendimento (rapporto tra lavoro utile e lavoro totale) sia genere minore del 2%:

$$R = \frac{W_{0,utile}}{W_{0,totale}} < 0,02$$

Fonti di dispersione di energia nella macinazione Durante il processo i macinazione l'energia può essere dispersa sotto diverse forme:

- il macchinario che compie la macinazione disperde energia per attriti interni e vibrazioni (es. rumore);

⁶il rumore è una vibrazione che si propaga nell'aria come onda fisica.

⁷Questo nel caso si sia superato il punto di snervamento e si abbia deformazione plastica; nella zona di deformazione elastica, l'energia connessa con la deformazione elastica diventerà energia cinetica.

- è impossibile fornire a tutte le particelle tutto e solo il lavoro teorico necessario per provocarne la rottura: alcune ne riceveranno meno e si deformeranno senza rompersi altre ne riceveranno di più e si romperanno dissipando l'energia in eccesso;
- non tutta l'energia fornita dal mulino (o in generale dal macchinario che compie la macinazione) è impiegata nella deformazione poiché le particelle non sono perfettamente vincolate:
- la potenza fornita dal mulino (ovvero l'energia nell'intervallo di tempo) può non essere sufficiente a rompere la particella anche per un tempo di applicazione della forza troppo breve e non solo per energie fornite troppo basse.

Gestione del calore sviluppato L'energia (in genere elettrica) assorbita dalla macchina, in eccesso rispetto all'aumento di energia superficiale del materiale, si degrada in calore. Questo calore viene disperso al di fuori della macchina, con una certa velocità, fino ad arrivare alle condizioni di regime del processo alle quali la velocità con cui il calore si sviluppa è uguale alla velocità con cui il calore si allontana dal materiale e dalla macchina: la macinazione avviene quindi ad una temperatura costante in condizioni di regime. Tale temperatura è differente a seconda della velocità con cui il calore si sviluppa. Quest'ultima, a sua volta, dipende dalla potenza del molino (definita come l'energia trasformata nell'unità di tempo).

Esistono molini che funzionano a potenza relativamente bassa e che, conseguentemente, hanno velocità di sviluppo del calore relativamente basse. I molini che, invece, lavorano a potenza elevata (e pertanto producono riduzioni dimensionali più spinte), porterebbero a temperature di regime troppo elevate, se non si adottasse un sistema di sottrazione del calore più efficiente che non l'irraggiamento nell'ambiente. Occorre quindi, per questi mulini, un sistema di raffreddamento efficiente.

In ogni caso il processo di macinazione implica temperature maggiori rispetto alla temperatura ambiente, ciò può comportare problemi di stabilità, sia chimica (attivi termolabili) sia fisica (polimorfi, fusione). Altro evento indesiderato che può avvenire durante una macinazione è la trasformazione di forme cristalline idrate nei corrispettivi anidri, con perdita di acqua (che può a sua volta indurre instabilità chimica, es. mediante idrolisi).

Posto che il molino funzioni ad una potenza maggiore della potenza limite per provocare la rottura delle particelle si ha che l'energia totale assorbita è proporzionale all'energia teorica necessaria per provocare la riduzione dimensionale della massa di materiale.

4.1.2.10 Modelli fisici

Esistono diversi modelli fisici per la macinazione, ma in generale si può affermare che l'energia richiesta per la riduzione del *particle size* è inversamente proporzionale alla dimensione raggiunta, elevata ad una potenza (n). I diversi modelli si differenziano, infatti, per la sola n .

$$\frac{dE}{dD} = \frac{k}{D^n}$$

In ordine cronologico il primo modello ad essere sviluppato è stato quello di Rittinger, nel 1867, seguito da Kick (1885) e Bond (1952).

4.1.2.11 Modello di Kick

Secondo il modello di Kick l'energia teorica necessaria per la rottura delle particelle è tutta energia di deformazione (cfr. grafico 4.4). Quest'assunzione è valida per materiali non friabili ma deformabili e con molte fratture interne alle particelle, ovvero *particelle di dimensioni relativamente grandi*.

Secondo queste premesse l'energia teorica per rompere le particelle non coinvolge la superficie specifica ma le dimensioni delle particelle. Ovvero indipendentemente dalla dimensione iniziale l'energia richiesta per la riduzione dimensionale è, per unità di massa, costante.

In formule:

$$E_{1 \rightarrow 2} \propto \log \frac{D_1}{D_2} \quad (4.2)$$

$$E = c \log \frac{D_1}{D_2} \quad (4.3)$$

$$= c \log D_1 - \log D_2 \quad (4.4)$$

dove c è un coefficiente di proporzionalità.

Pertanto, indicando con D le dimensioni medie delle particelle, se la riduzione dimensionale nel passaggio $D_1 \rightarrow D_2$ è uguale a quella per $D_2 \rightarrow D_3$ si ha:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{D_2}{D_3} \quad (4.5)$$

$$E_{1 \rightarrow 2} = E_{2 \rightarrow 3} \quad (4.6)$$

Si dimostra che, secondo questo modello, presa una riduzione dimensionale $D_1 \rightarrow D_2$ e volendo ridurre ulteriormente le dimensioni di un fattore identico (es. volendo dimezzare per due volte le dimensioni di una polvere) l'energia richiesta sarà il doppio di quella necessaria per una sola riduzione.

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{D_2}{D_3} = R \quad (4.7)$$

$$\frac{D_1}{D_3} = \frac{D_1}{D_2} \cdot \frac{D_2}{D_3} = R^2 \quad (4.8)$$

$$E_{1 \rightarrow 2} = E_{2 \rightarrow 3} = E \quad (4.9)$$

$$E_{1 \rightarrow 3} = 2E \quad (4.10)$$

4.1.2.12 Modello di Rittinger

Il modello di Rittinger, rispetto a quello di Kick, prende in considerazione le aree superficiali e non le dimensioni delle particelle. Il razionale di questa scelta risiede nel fatto che la macinazione richiede un lavoro per formare nuove superfici, pertanto l'energia richiesta sarà proporzionale alla variazione delle superfici e non delle dimensioni delle particelle. Tale modello approssima bene il comportamento di materiali molto friabili che si rompono senza deformarsi, ovvero materiali nei quali l'energia teorica per la rottura coincide con l'aumento di energia superficiale. In pratica il modello di Rittinger descrive con più accuratezza il *comportamento di polveri fini*.

Un'assunzione spesso fallace di questo modello è che i materiali sottoposti a macinazione siano strutturalmente integri, cioè che le superfici che si formano in seguito a rottura siano effettivamente nuove. Spesso, infatti, soprattutto per i materiali friabili, esistono difetti strutturali e microfratture all'interno delle particelle, pertanto la rottura non porta alla formazione di superfici completamente nuove. La condizione dell'integrità strutturale fa sì che questo modello si applichi meglio a particelle piccole, che più raramente presentano microfratture interne.

Ricorda che esiste un rapporto tra la superficie specifica volume ed il diametro sferico equivalente a superficie, ovvero:

$$S_0 = \frac{S}{V} = \frac{6}{d_{s.equiv.Sup}}$$

In formule l'energia per unità di massa necessaria per la riduzione dimensionale da D_1 a D_2 è inversamente proporzionale alle dimensioni di partenza, ovvero, a differenza di Kick, l'energia richiesta non dipende solo dalla riduzione dimensionale desiderata:

$$E_{1 \rightarrow 2} \propto \frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1} \quad (4.11)$$

$$= c \frac{1}{D_1} \left(\frac{D_1}{D_2} - 1 \right) \quad (4.12)$$

dove $\frac{D_1}{D_2}$ è la riduzione dimensionale.

4.1.2.13 Modello di Bond

Il modello di Bond è intermedio rispetto ai due precedenti: rispetto al modello di Kick l'energia dipende anche dalle dimensioni iniziali della polvere ma in modo minore rispetto a Rittinger.

In formule:

$$E_{1 \rightarrow 2} \propto \frac{1}{\sqrt{D_1}} \left(\sqrt{\frac{D_1}{D_2}} - 1 \right) \quad (4.13)$$

Il modello di Bond è largamente applicabile in quanto le polveri reali hanno spesso caratteristiche intermedie rispetto a quelle richieste dai modelli di Kick (non friabili, completamente imperfette) e Rittinger (completamente friabili e perfette).

Confronto Come osservato in precedenza i tre modelli possano essere riassunti dalla legge seguente:

$$\frac{dE}{dD} = \frac{k}{D^n} \quad (4.14)$$

$n = 1$ Kick
 $n = 2$ Rittinger
 $n = 1,5$ Bond

4.1.3 Parametri di processo critici

Tra i parametri di processo critici della macinazione, che ne determinano l'efficienza, si annoverano:

- la natura della forza applicata;
- l'entità della forza applicata;
- il tempo di applicazione della forza (brittle/soft).

Esiste una velocità di esercizio ideale per ogni terna di strumento, polvere e particle size che dà l'efficienza migliore.

4.1.3.1 Scelta dell'apparato di macinazione

Diversi parametri influenzano la scelta dell'apparecchiatura più idonea per la macinazione di una polvere, tra questi si hanno:

Parametri relativi al materiale

- durezza (materiali particolarmente duri possono anche danneggiare gli elementi macinanti di alcuni molini);
- igroscopicità (per materiali igroscopici saranno più idonei sistemi di macinazione con controllo dell'umidità o con possibilità di lavorare in ambienti chiusi);
- dimensioni particellari (es. differenti apparecchiature per micronizzazione e polverizzazione);
- punto di fusione (per evitare il rammollimento o il passaggio di stato del materiale da macinare);
- termolabilità;
- infiammabilità;
- materiali fibrosi o elastici (richiedono forze di taglio).

Parametri dipendenti dal tipo di operazione

- dimensioni desiderate (frantumazione, polverizzazione o micronizzazione);
- pulizia (facilità di pulizia, da convalidare per evitare *cross contamination*);
- sterilità (quando necessario lavorare in asettico);
- versatilità (utile soprattutto per i terzisti);
- capacità (importante per processi a *batch*);
- a secco/umido;
- velocità alimentazione (che può influenzare le caratteristiche del prodotto);
- costi;
- lavorazione a batch o in continuo;
- spazio occupato.

Accessori

- collettori polveri (per recuperare il prodotto, evitare dispersioni polveri e rischi di esplosioni. . .);
- alimentazione meccanica (più sicura nei confronti dell'operatore e riproducibile rispetto all'alimentazione manuale);
- controllo temperatura (aria, ghiaccio secco, N_2 liquido...);
- atmosfera inerte (per sostanze ossidabili).

Sicurezza Criteri di sicurezza importanti nell'ambito della macinazione sono:

- rischio esplosione;
- irritabilità/tossicità del materiale;
- dotazioni di sicurezza dell'apparecchiatura (es. controllo del livello di ossigeno ambientale per operazioni condotte con gas inerti, nel caso di fughe di gas).

4.1.4 Frantumazione

La frantumazione è

“un’operazione unitaria di riduzione del materiale in frammenti grossolani (es. da 1m a 50–10mm).”

In ambito farmaceutico è piuttosto rara in quanto le materie prime (*raw materials*) sono fornite già come polveri con granulometria più fine. Può tuttavia essere necessaria in alcuni casi, ad esempio in seguito ad una granulazione a secco.

Possono essere impiegati:

- frantumatori conici;
- frantumatori a lame;
- frantumatori a cilindri.

Frantumatore a cilindri Un frantumatore a cilindri (figura 4.6) è costituito da due rulli ruotanti in direzioni opposte separati da una distanza regolabile. Se i due rulli ruotano alla stessa velocità la riduzione dimensionale avviene principalmente per forze di compressione, altrimenti per compressione e sfregamento.



Figura 4.5: Schema di un frantumatore conico.

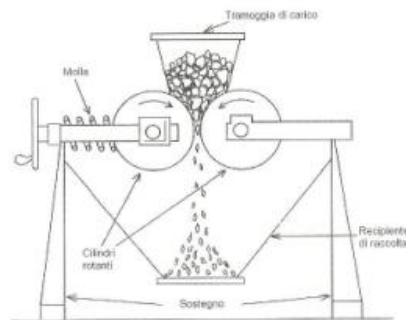


Figura 4.6: Schema di un frantumatore a cilindri

4.1.5 Polverizzazione

La polverizzazione è

“un’operazione unitaria di riduzione del materiale fino ad un intervallo dimensionale di circa 100 μ m.”

Per la polverizzazione sono impiegati dei molini che, a causa della loro intrinseca bassa efficienza, sviluppano grandi quantità di calore.

4.1.5.1 Generalità molini

Elementi comuni a tutti i molini sono:

- una tramoggia di carico;

- una camera di macinazione;
- un sistema di scarico.

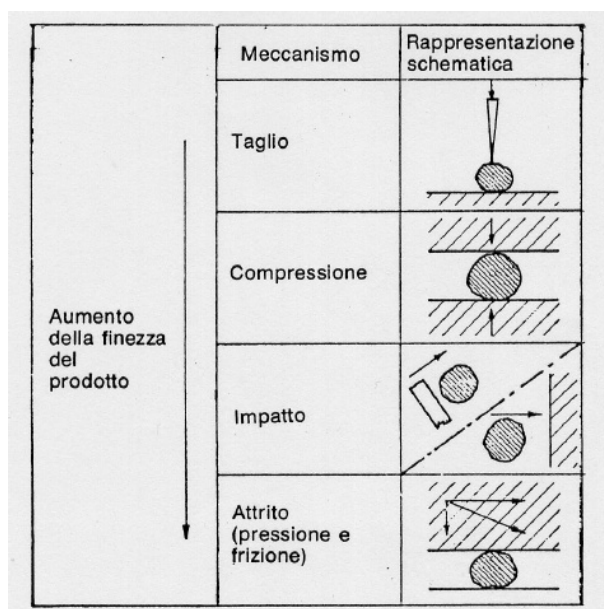


Figura 4.7: Tipi di forze responsabili della riduzione dimensionale nella macinazione.

Il meccanismo di riduzione dimensionale può comportare uno o più dei meccanismi illustrati a pagina 86.

Velocità di carico Nell'ambito delle apparecchiature che lavorano in continuo il caricamento lento del materiale è da preferirsi rispetto al caricamento veloce in quanto il primo permette un pronto scarico del materiale prodotto, con bassa incidenza di *undersize* e particle size omogeneo (ovvero range dimensionale ristretto). Il caricamento veloce, invece, può provocare una permanenza maggiore del materiale all'interno della camera di macinazione, con conseguente grande produzione di *undersize*.

La velocità di caricamento costituisce, pertanto, un importante parametro di processo.

4.1.5.2 Molino a coltelli

Un molino a coltelli (schema in figura 4.8) è costituito da una tramoggia di carico, una camera di macinazione con lame di acciaio inox (da 2 a 12) montate su un albero rotante. Alla base del molino è presente una griglia sostituibile che controlla la granulometria massima del prodotto finito. Le griglie sono forate in modo diverso in funzione del tipo di materiale (es. fori

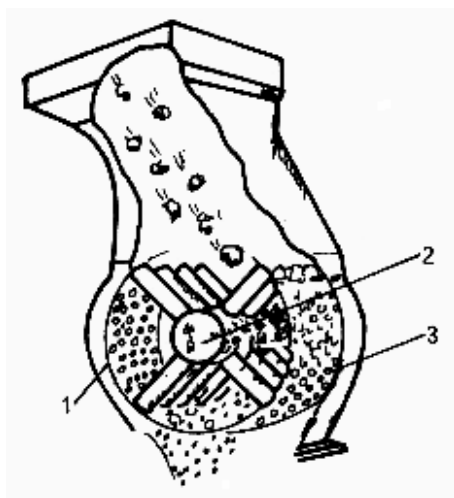


Figura 4.8: Schema di un molino a coltelli.

tondi per materiali fibrosi, incrociati o a lisca di pesce per materiali amorfi o cristallini).

A causa della lunga durata della forza agente sulle particelle di materiale i molini a coltelli sono particolarmente utili per materiali soft (come gomme) mentre il fatto che utilizzino forze di taglio li rende idonei ai materiali fibrosi.

4.1.5.3 Molino a campana

Il molino a campana (cfr figura 4.9) è formato da una camera di alimentazione caricata dall'alto (1), un gruppo di regolazione (2) una camera di macinazione con un elemento macinante troncoconico inserito in uno statore tale per cui l'intercapedine tra i due tende a diminuire dall'alto verso il basso. Sulla superficie del rotore, detto, per la sua forma, "campana", possono essere presenti scanalature (4). Si tratta di un apparecchiatura che lavora in continuo. Il principale meccanismo di riduzione dimensionale è l'attrito.

4.1.5.4 Molino a palmenti

Il molino a palmenti (cfr. figura 4.10) agisce mediante l'attrito tra due mole (superiore (2) e inferiore(3)). Il materiale è convogliato mediante una tramoggia all'interno delle due mole in rotazione l'una rispetto all'altra. Il materiale espulso tangenzialmente è convogliato dallo scarico(4). Si tratta di un apparecchiatura che lavora in continuo. Il principale meccanismo di riduzione dimensionale è l'attrito.

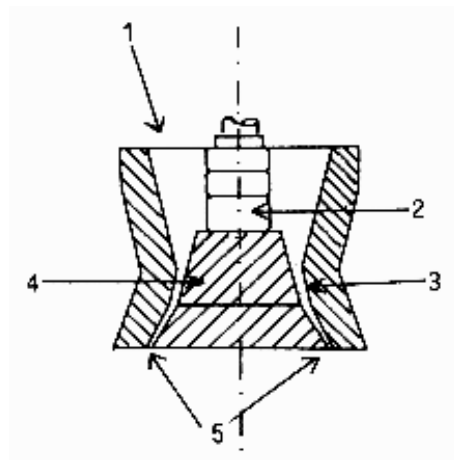


Figura 4.9: Schema di un molino a campana.

4.1.5.5 Molino a perni

Il molino a perni (cfr. figura 4.11) è caratterizzato da una camera di macinazione fornita di perni posta in rotazione. Il materiale, caricato dalla tramoggia di alimentazione (5), entra nella camera di alimentazione (1) quindi attraversa i perni in rotazione prima di giungere alla fascia setacciante (4) che ne restringe le dimensioni passanti. Attorno alla fascia un'ulteriore struttura convoglia il materiale verso lo scarico (6). Si tratta di un'apparecchiatura a batch (in quanto per prelevare il materiale prodotto è necessario rimuovere la camera di macinazione), ma potrebbero essisterne anche in continuo.

4.1.5.6 Molino a martelli

È sostanzialmente analogo al molino a coltelli, con la differenza che impiega martelli al posto dei coltelli nella camera di macinazione. La distanza tra le pareti della camera e la massima estensione dei martelletti (i quali non sono fissi ma mobili e mantenuti in posizione dalla forza centrifuga generata dalla rotazione) è minima. Le forze coinvolte sono principalmente di impatto e attrito.

Si tratta di un'apparecchiatura che lavora in continuo. Il principale meccanismo di riduzione dimensionale è l'impatto.

4.1.5.7 Molino a palle

Il mulino a palle è peculiare in quanto i tipi di forze agenti sono funzione della velocità angolare adottata, che ne costituisce un parametro di processo critico. È formato da una giara di porcellana o metallo di portata variabile da (150g a 15kg) parzialmente riempito (35% ca.) con sfere di metallo o porcellana. Il materiale da macinare occupa il 20–25% del volume portando

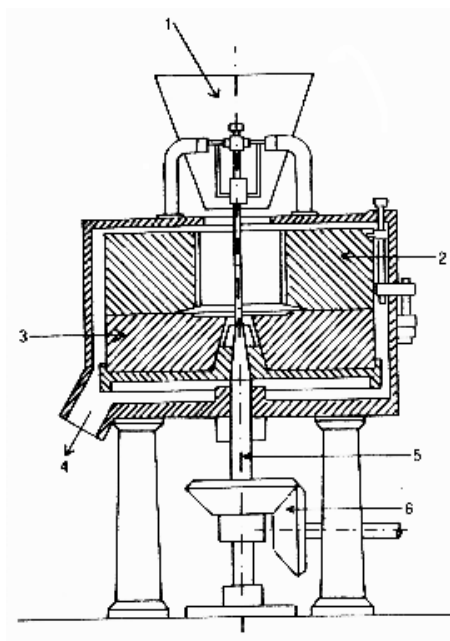


Figura 4.10: Schema di un molino a palmenti.

lo spazio occupato poco oltre il 50%. La giara viene quindi fatta ruotare sul suo asse longitudinale grazie al movimento dei rulli su cui è appoggiata. È utile determinare la velocità critica, ovvero la velocità alla quale la forza centrifuga equivale in modulo la forza di gravità e pertanto le palle iniziano a non ricadere nel cilindro ma rimangono solidali con il lato esterno durante l'intera rotazione. L'efficienza massima, infatti, è raggiunta per velocità angolari di circa il 60–85% della velocità critica.

Vantaggi Tra i vantaggi del mulino a palle si annoverano:

- possibilità di macinazione a secco e ad umido;
- lavorazione in continuo (con modelli appositi) o discontinua;
- macinazione e mescolazione contemporanee (se caricate più polveri);
- mancanza di contaminazione ambientale (camera di macinazione chiusa);
- possibilità di ottenere dimensioni nell'ordine dei micron (può fungere da micronizzatore);
- possibilità di macinare in atmosfera inerte.

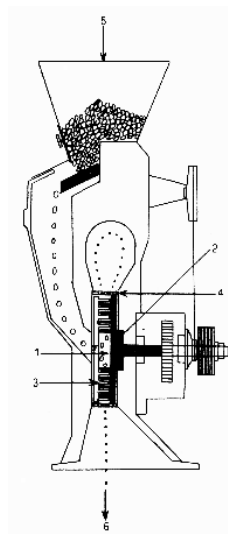


Figura 4.11: Schema di un molino a perni.

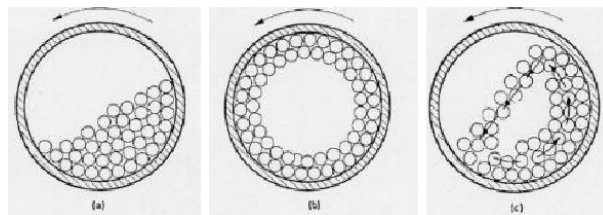


Figura 4.12: Comportamento del molino a palle a diverse velocità di esercizio. Nel primo caso la velocità angolare è troppo bassa, nel secondo caso si è raggiunta la velocità critica mentre il terzo costituisce la velocità di esercizio ottimale.

c

Svantaggi Tra gli svantaggi del molino a palle si segnalano:

- il funzionamento a batch (tranne che per modelli particolari);
- rumorosità;
- possibilità di contaminazioni crociate (v. punto successivo);
- difficoltà di pulizia del molino e delle sfere;
- scarico del molino laborioso;
- assenza di meccanismi di classificazione del materiale;
- bassa capacità in funzione dello spazio occupato;

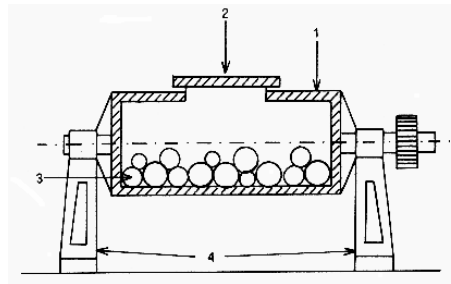


Figura 4.13: Schema frontale di un molino a palle.

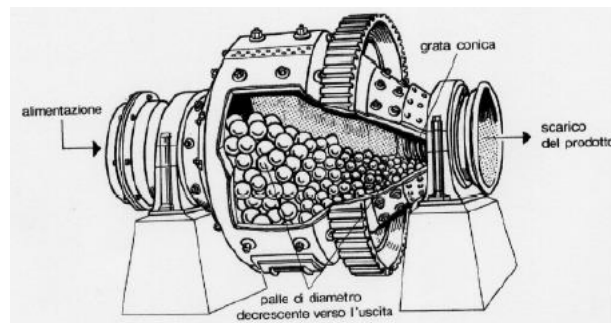


Figura 4.14: Schema di un molino a palle per utilizzo in continuo; si noti il gradiente dimensionale delle sfere.

- possibilità di cessione di materiale da parte delle sfere.

Si tratta generalmente di un apparecchiatura che lavora a batch (anche se ne esistono schemi modificati per lavorazioni in continuo, vedi immagine 4.14). I principali meccanismi di riduzione dimensionale sono attrito e compressione (nella fase di caduta delle palle).

4.1.6 Micronizzazione

La micronizzazione è

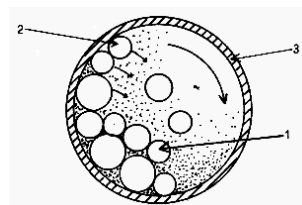


Figura 4.15: Schema in sezione di un molino a palle.

“un’operazione unitaria di riduzione dimensionale che, a partire da una polvere con particelle di dimensioni inferiori o uguali a 150µm consente di arrivare ad una polvere micronizzata, ovvero di dimensioni dell’ordine di grandezza del micron (1–10µm).”

I micronizzatori possono produrre da 5g a 3000kg all’ora di polvere micronizzata, mediante flusso d’aria o altri gas (pressioni di 2–10kg cm⁻²). Il meccanismo di riduzione dimensionale è quello dell’urto particella-particella.

Esempi di materiali micronizzati possono essere il borotalco, il paracetamolo micronizzato, la cipria.

I tre principali tipi di micronizzatori sono:

- a getti d’aria a camera circolare orizzontale;
- a getti d’aria a camera ellittica verticale;
- a getti d’aria contrapposti.

Vantaggi Tra i vantaggi dei micronizzatori si hanno:

- finezza delle polveri prodotte;
- distribuzione granulometrica stretta del prodotto (ideale anche perché il prodotto non può essere sottoposto a vagliatura);
- assenza di parti in movimento (minor manutenzione);
- utilizzo degli urti tra particelle per la riduzione dimensionale (attrito ed impatto);
- rapidità di smontaggio e facilità di pulizia;
- possibilità di lavorare a temperatura controllata;
- possibilità di usare gas inerti;
- possibilità di operare in asettico.

Svantaggi Gli svantaggi principali sono conseguenti alla micronizzazione, ovvero rischi di agglomerazione e impaccamento delle polveri.

Parametri di processo Non sono disponibili molti parametri per selezionare la granulometria del materiale in uscita, ma comunque la polvere sarà caratterizzata da una distribuzione granulometrica particolarmente ristretta (per autoclassificazione).

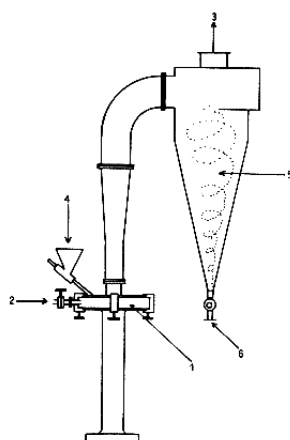


Figura 4.16: Schema di un micronizzatore a getti d'aria a camera circolare orizzontale.

4.1.6.1 Micronizzatore a camera circolare orizzontale

Lo schema dell'apparato è riportato in figura 4.16. La polvere in ingresso è caricata dalla tramoggia (4) nella camera di micronizzazione circolare orizzontale (1) dove il fluido vettore (2) forza gli urti tra particelle di polvere. Le particelle più fini e leggere sono convogliate al centro del disco e trasportate dal gas nel ciclone separatore (5) che le raccoglie e le fa uscire dalla valvola (6).

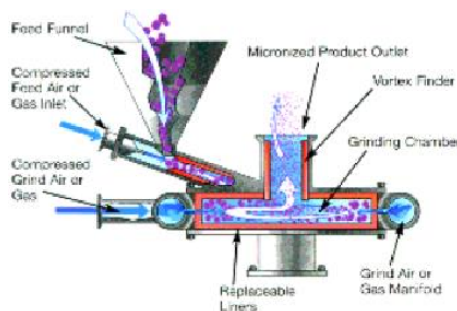


Figura 4.17: Sezione di un micronizzatore a getti d'aria a camera circolare orizzontale.

4.1.6.2 Micronizzatore a camera ellittica verticale

Questo molino (cfr. fig. 4.18) è costituito da una camera ellittica verticale con aria o gas in pressione pressione ($2\text{--}10\text{ kg cm}^{-2}$) attraverso una serie di ugelli situati nella parte inferiore (6). Il materiale da micronizzare è caricato per mezzo di un alimentatore (2), viene portato ad alta velocità dal fluido e si

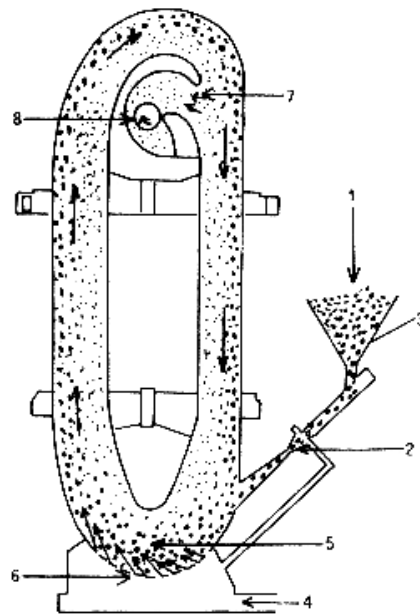


Figura 4.18: Schema di un micronizzatore a getti d'aria a camera ellittica verticale.

macina (5) (attrito e impatto). Il sistema comprende anche un classificatore (7) in modo che le particelle siano trattenute fino a che non possiedono il particle size idoneo. Il materiale di sufficiente finezza viene fatto uscire dal micronizzatore (8), che lavora in continuo.

4.1.6.3 Micronizzatore a getti d'aria contrapposti

Questo molino (cfr. fig. 4.19) funziona in modo analogo a quello precedente, con la fondamentale differenza che nella camera di macinazione entrano 2 getti d'aria contrapposti attraverso due ugelli posti sullo stesso asse (1,1').

I due getti d'aria si scontrano in corrispondenza della zona di micronizzazione (3). L'alimentazione avviene da una tramoggia in vibrazione (2) dalla quale le particelle vengono trascinate ad opera del getto d'aria secondo il principio di Venturi. La micronizzazione avviene per autopercolazione ed attrito. Le particelle sospese nel flusso di gas sono quindi trasportate nella camera di auto-classificazione (4); quelle più piccole sono trascinate dal flusso di aria in uscita (8), le altre rientrano nella zona (5) e vengono rilanciate nella zona di micronizzazione. Oltre il foro (8) si avrà un abbattitore di polveri (un ciclone separatore) o, più raramente, un sistema di filtri, per recuperare il materiale prodotto.

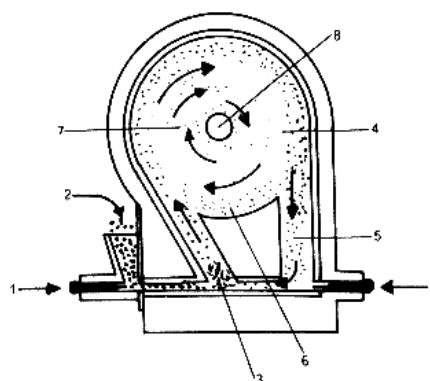


Figura 4.19: Schema di un micronizzatore a getti contrapposti.

4.1.6.4 Ciclone separatore

Per separare la polvere micronizzata dall'aria in uscita dai micronizzatori si ricorre generalmente a dei cicloni separatori. Con riferimento alla figura 4.20 l'aria entra tangenzialmente dalla cima dell'apparato ("dirty air"), quindi compie un moto spiraliforme mentre discende, impattando lungo le pareti. Durante la discesa la riduzione della sezione dell'apparato provoca l'aumento di velocità dell'aria che provoca impatti sempre maggiori tra le particelle sospese e le pareti. Le polveri micronizzate, avendo progressivamente perso quantità di moto, finiscono con ricadere sul fondo del ciclone, che essendo posto al centro del vortice è privo di turbolenze. L'aria scarica di particelle risale quindi il ciclone verticalmente nella parte centrale.

Il progressivo impatto delle particelle con le pareti ne provoca la perdita di quantità di moto e l'accumulo di polveri nella parte inferiore del ciclone, che sarà aperta al termine del processo per raccogliere il prodotto.

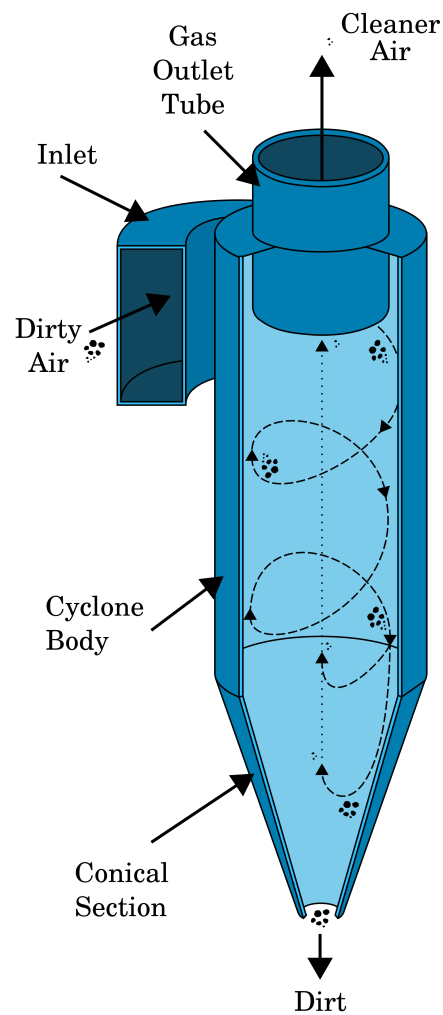


Figura 4.20: Schema di un ciclone separatore. Fonte: (Commons

4.2 Vagliatura

La vagliatura è

“un’operazione unitaria di suddivisione di un materiale solido in frazioni granulometricamente uniformi.”

La vagliatura è anche detta setacciatura in quanto nella gran parte dei casi viene eseguita con setacci.

Può essere seguita su polveri, granulati e pellets per stringere l’intervallo di distribuzione granulometrica.

In particolare nei granulati la vagliatura serve a effettuare la depolverizzazione, ovvero a rimuovere la porzione non correttamente granulata, e costituisce un prodotto di scarto.

4.2.1 Teoria

La vagliatura può sfruttare tre principi:

- vibrazioni (es. setacciatrici vibranti);
- sistemi a spazzola;
- sistemi pneumatici (che ricorrono a flussi d'aria).

4.2.2 Apparecchiature

4.2.2.1 Setacciatrici vibranti

Le setacciatrici vibranti (cfr. figura 4.21), anche dette “vibrovagli”⁸, unite a setacci dotati di condotti di scarico, consentono di eseguire la vagliatura anche in continuo.

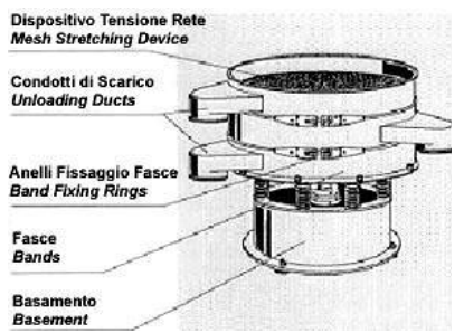


Figura 4.21: Vagliatura effettuata in continuo.

È importante osservare come si tratti di sistemi chiusi per evitare la diffusione di polveri nell'ambiente.

Sono presenti due setacci tra i quali è posto un sistema convogliatore che permette il passaggio al setaccio successivo. Sono inoltre presenti sistemi per scaricare il materiale escluso dai vari setacci.

La setacciatura può essere un'operazione delicata per granulati fragili.

⁸Sebbene Gazza preferisca setacciatrice vibrante a vibrovaglio, secondo la Treccani un vibrovaglio è esattamente un “crivello vibrante”, non necessariamente impiegato nella separazione di polveri.

4.2.2.2 Setacciatrici pneumatiche

Setacciatrice zig zag Un'altra macchina per la vagliatura in continuo è la setacciatrice zig zag (fig. 4.22) la quale sfrutta flussi d'aria per compiere la separazione della polvere.

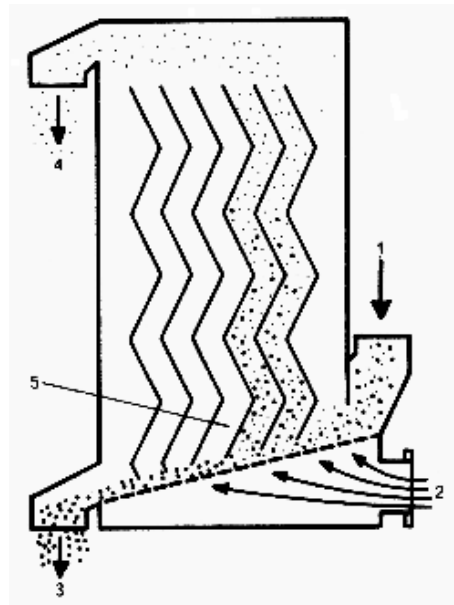


Figura 4.22: Schema di funzionamento di una setacciatrice zig zag

Il letto di polvere subisce una fluidizzazione che esclude le particelle più fini, che escono dall'apertura nella parte superiore della apparecchiatura.

La setacciatrice a zig zag ha il vantaggio di lavorare in continuo.

Pneumovaglio Consente la rimozione delle polveri più fini da un letto di polvere. Il processo è discontinuo. Prima di arrivare alla pompa, l'aria in uscita dovrà essere filtrata e il particolato fine rimosso.

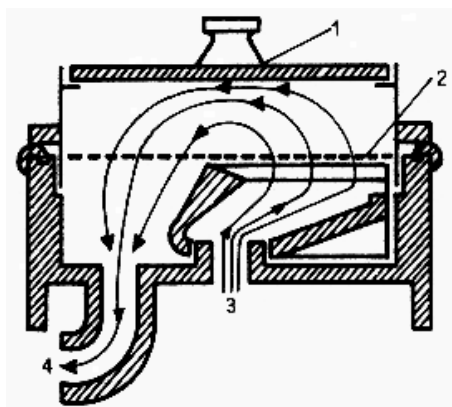


Figura 4.23: Schemadi funzionamento di uno pneumovaglio.

4.3 Mescolazione

La mescolazione (*mixing*) è

“un operazione che consente di ottenere, mediante processi diffusivi e convettivi, l’omogeneità di un sistema polifasico, quali polveri composte, emulsioni o sospensioni.”

L’obiettivo della mescolazione è ottenere una distribuzione pseudo-casuale delle diverse fasi. Il fine tecnologico è l’*uniformità di contenuto delle forme di dosaggio*, pertanto il minimo grado di mixing accettabile sarà quello in cui singole porzioni equivalenti alla massa necessaria per l’allestimento di una forma farmaceutica contengano i diversi componenti in proporzione simile a quella dell’intero sistema.

In questa sezione verrà trattato il mixing di solidi ma non quello di liquidi. La mescolazione di solidi, oltre che più comune, è più critica in quando liquidi miscibili una volta mescolati non si separano con l’handling (anche se versati pompato etc.), mentre miscele di polveri possono dare segregazione. Inoltre i liquidi possono essere mescolati efficacemente con ogni tipo di apparato⁹, e l’attenzione è posta solo sul tempo richiesto e la resa energetica del processo, mentre per i solidi la scelta dell’apparecchiatura è importante e anche tempi di mixing prolungati possono favorire la segregazione.

4.3.1 Mescolazione di polveri

Nell’ambito delle polveri la mescolazione è

⁹e anche se se ne sceglie uno poco adatto o con parametri non ideali un buon grado di mixing viene comunque raggiunto, sia pure in tempi maggiori

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

ovvero è

“un processo che tende a produrre una distribuzione casuale di particelle dissimili in un sistema. (Lachman e Lieberman 2009)”

Per ottenere la mescolazione di due polveri è necessario avere il movimento delle particelle di una polvere rispetto all’altra. Ciò si ottiene in due fasi:

1. espansione del letto di polvere (*bed expansion*);
2. taglio (*shear*).

4.3.1.1 Forze agenti in sistemi solidi multiparticellari

Le forze che agiscono a livello particellare durante il mixing sono essenzialmente di due tipi:

1. forze che risultano nel movimento relativo di due particelle o gruppi di particelle;
2. forze che tendono a mantenere particelle vicine nelle loro posizioni relative

Questa suddivisione è arbitraria e spesso non è possibile effettuare una precisa distinzione tra le due componenti.

Forze che favoriscono il movimento reciproco di particelle Alla prima categoria appartengono le forze di accelerazione prodotte dai movimenti traslazionali e rotazionali delle singole particelle o gruppi di particelle. Tali movimenti possono essere provocati sia dal contatto con le superfici in movimento del mixer sia dal contatto con altre particelle.

Trasferimento del momento In ogni caso l’efficienza del trasferimento del momento della forza è dipendente dal tipo di urto (elastico o anelastico) ovvero dalle caratteristiche delle particelle. In generale è lecito attendersi un trasferimento del momento rapido ed efficiente se le perdite anelastiche sono minime.

Forma e ruvidezza superficiale La forma e la ruvidezza della superficie delle particelle coinvolte nella collisione determina la distribuzione del momento trasferito in forze traslazionali e rotazionali. Ovvero, a parità di tutti gli altri fattori, particelle con elevati coefficienti di frizione trasferiranno più facilmente i momenti rotazionali. Infine nel trasferimento di momento la superficie gioca un ruolo più importante di densità e massa.

Gravità Agiscono su tutte le particelle anche forze gravitazionali, in funzione delle reciproche masse.

Forze che si oppongono al movimento reciproco di particelle Appartengono a questa categoria le interazioni interparticellari associate a dimensioni, forma e caratteristiche superficiali delle particelle. Abbastanza intuitivamente polveri caratterizzate da elevate forze coesive a causa delle interazioni tra le superfici delle loro particelle resisteranno maggiormente alla miscelazione. Elementi che possono influenzare questo tipo di interazioni sono:

- polarità delle superfici;
- cariche superficiali;
- sostanze adsorbite sulle superfici (es. umidità);
- fenomeni di elettrizzazione.

Inoltre anche le forze di compressione favoriscono l'avvicinamento delle particelle e si oppongono alla mescolazione.

Meccanismi di mescolazione La mescolazione di solidi avviene come prodotto di uno o più meccanismi:

- movimento convettivo (*convective mixing*) di masse di polvere (es. per inversione del letto di polvere, per l'azione di coltelli, pale o viti senza fine. In generale in tutti i casi in cui una massa relativamente grande di polvere è spostata da una parte all'altra del letto di polvere.);
- movimento di taglio (*shear mixing*) che è il movimento reciproco di interi piani di polvere (in base alle caratteristiche della polvere ciò può avvenire con lo spostamento di singoli piani o dare luogo a flussi laminari di polvere. Quando una regione uniforme è divisa da forze di taglio viene ridotta la segregazione riducendo gli strati dissimili);
- movimento diffusivo (*diffusive mixing*) è il movimento individuale di singole particelle (causato dal moto casuale delle particelle che ne altera le posizioni relative. Anche questo meccanismo, quando si verifica all'interfaccia di regioni internamente omogenee, aiuta a ridurre la segregazione).

In breve le caratteristiche di flusso delle polveri da miscelare determinano per gran parte la facilità con cui le particelle primarie potranno essere mescolate. Ovvero la scorrevolezza delle polveri influenza la facilità con cui masse di polvere possono essere spostate nel letto di polvere e divise per mescolarle.

Cariche elettrostatiche Anche la mescolazione di polveri formate da particelle le cui superfici siano elettricamente non conduttive può generare cariche superficiali. La formazione di tali cariche elettrostatiche non è desiderabile non solo per l'inconveniente della formazione di aggregati ma anche perché riduce il diffusivo mixing (elevando la barriera iniziale al movimento con un contributo di natura elettrostatica). Sfortunatamente non esistono modi per misurare facilmente le cariche superficiali delle particelle di polvere in un letto di polvere. Tale fenomeno può comunque essere evitato con un trattamento superficiale con tensioattivi (ovvero aumentando la conducibilità della superficie) o aumentando l'umidità della polvere (indicativamente operando con oltre il 40% di umidità relativa ambientale).

Parametri influenzanti il mixing Il grado di mescolamento e il tipo di movimento a cui le particelle sono sottoposte sono quindi influenzati da:

- caratteristiche delle sostanze da miscelare (dimensioni, forma, densità, grado di umidità, ruvidezza della superficie e friabilità delle particelle);
- apparecchiature utilizzate (dimensioni e forma del corpo e dell'agitatore);
- condizioni operative (rapporto reciproco componenti da miscelare, volume del corpo del miscelatore occupato, velocità e durata della miscelazione).

Per quanto riguarda le caratteristiche delle sostanze da miscelare un ruolo importante è svolto dal particle size, in quanto la distribuzione granulometrica influenza l'entità delle forze gravitazionali e inerziali che causano movimenti interparticellari relativi alle forze di superficie. Si ricordi che, come conseguenza delle elevate forze interparticellari in relazione alle forze gravitazionali, solo poche polveri con particle size medio inferiore a 100 μ m sono free-flowing.

Qualunque sia il metodo (e lo strumento) usato, bisogna instaurare una azione convettiva tale da obbligare tutta la massa a passare attraverso la zona di taglio ad intervalli regolari e frequenti.

4.3.2 Teoria della miscelazione

Per i solidi il mixing è un fenomeno neutro, ovvero le miscele conservano lo stato di miscelazione raggiunto¹⁰.

Consideriamo il caso ideale della miscelazione di due polveri in rapporto 1:1 formate da particelle di uguale forma e dimensione (fig. 4.24). Il primo

¹⁰Questo li distingue da gas, soluzioni, emulsioni e sospensioni che possono essere anche positive o negative, ovvero miscelarsi o demiscelarsi spontaneamente sotto l'azione di gravità e moti browniani.

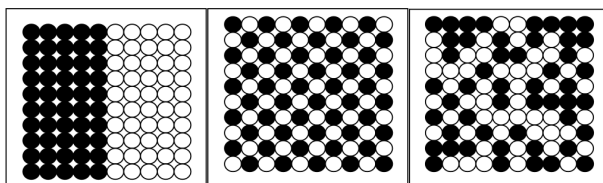


Figura 4.24: Teoria del mixing di due componenti.

riquadro rappresenta le condizioni della polvere prima della miscelazione, il secondo una distribuzione teorica ideale, ed il terzo una distribuzione casuale.

Non è possibile mediante miscelazione arrivare al secondo caso, ma il terzo rappresenta il miglior risultato ottenibile mediante miscelazione: mescolando il secondo, infatti, si otterrebbe nuovamente il terzo.

Anche se piccoli campioni di polvere (es 2-4 particelle) del caso 3 mantengono una certa variabilità, la media di un grande numero di piccoli campioni, o di un grande campione daranno un rapporto relativo molto vicino alla situazione reale della popolazione di polvere (nel caso-esempio 1:1).

4.3.2.1 Grado di mixing

Il grado di mixing può essere approssimato dalla deviazione standard del rapporto relativo di un componente in n campioni di piccole dimensioni.¹¹

Il massimo grado di mixing è dato dal raggiungimento di una distribuzione casuale (*random*) e, nella realtà, può essere raggiunto mediante miscelazione solo asintoticamente¹².

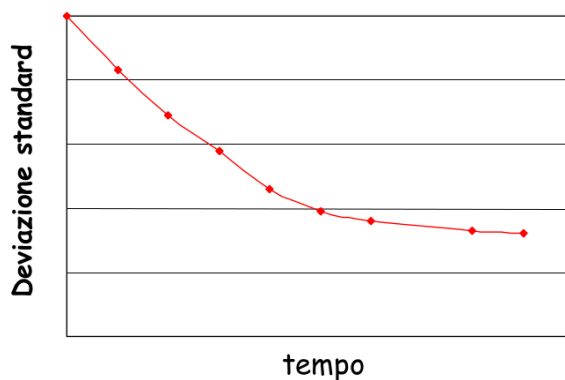


Figura 4.25: Miglioramento del grado di mixing in funzione della durata del processo.

¹¹Ovvero minori del campione rappresentativo.

¹²Ovvero dopo un tempo di miscelazione infinito qualora non sovvenga segregazione.

4.3.2.2 Economic time

In figura 4.25 è rappresentato dall'andamento del grado di mixing in funzione della durata del processo di miscelazione. Risulta evidente la necessità di determinare il momento in cui sospendere l'operazione. Tale valutazione implica anche parametri di tipo economico, e la definizione della durata di un processo di miscelazione è pertanto la determinazione dell'“economic time”, un parametro interno che ottimizza l'utilizzo di risorse con il risultato ottenuto¹³.

In termini quantitativi un 5% di coefficiente di variazione tra la composizione dei campioni può essere considerato un buon risultato di miscelazione.

Tempi più lunghi dell'economic time possono dare problemi non solo per la segregazione ma anche per rottura di particelle¹⁴ (e quindi variazione del particle size) adsorbimento, umidità etc.

4.3.2.3 Determinazione del grado di mixing

L'obiettivo della miscelazione è ottenere un grado di mixing per campioni di volume pari a quello necessario per allestire una forma farmaceutica che sia sempre in linea con le specifiche di Farmacopea (uniformità delle forme di dosaggio).

Oltre a questo in ambito produttivo si cercherà di rimanere ampiamente entro i limiti (ad esempio in accordo con i dettami di Six Sigma o teorie analoghe).

Cruciale per la determinazione del grado di mixing è il metodo di campionamento adottato: i campioni prelevati, infatti, devono essere rappresentativi dell'intero lotto di polvere altrimenti ogni analisi statistica è vana.

Un parametro chiave nelle analisi del grado di mixing è dato dalle dimensioni del campione, ovvero la “scale of scrutiny”. I campioni, infatti, dovranno essere abbastanza grandi da contenere un numero di particelle tale da rappresentare significativamente la regione di campionamento, ma non troppo grandi da nascondere importanti variazioni di composizione di piccola entità (demixing locale). Anche in relazione al saggio di uniformità delle forme farmaceutiche, campioni di massa pari a quelle della forma farmaceutica finita costituiscono una scelta idonea. In particolare l'analisi di diversi campioni di questa massa può consentire di prevedere la variabilità tablet-to-tablet nella forma finita.

¹³Tale grafico avrebbe un andamento diverso qualora, con tempi di miscelazione lunghi, si iniziasse a verificare segregazione.

¹⁴L'accidentale macinazione durante la miscelazione è un effetto collaterale comune in scale-up mal eseguiti. Un miscelatore che dava buone performance in laboratorio, infatti, può comportare problemi su scala industriale perché il carico maggiore genera forze più intense, eventualmente capaci di portare alla formazione di una polvere più fine che può diluire i lubrificanti e modificare le proprietà della formulazione.

In termini statistici, miscele perfette sono in realtà miscele casuali. In altre parole il numero di particelle di un dato componente, in campioni di massa uniforme tratti da una miscela perfetta, è determinato dal caso e varierà intorno ad un valore medio. Le considerazioni statistiche diventano più complicate con l'aumento del numero di componenti, ma per un sistema binario di particelle di uguali dimensioni l'andamento dei campioni segue una distribuzione binomiale di media μ e deviazione standard σ . Pertanto

$$\mu = np \quad (4.15)$$

$$\sigma = \sqrt{np(1-p)} \quad (4.16)$$

dove n è il numero di particelle nel campione e p la frazione di particelle del componente d'interesse nella miscela. Si nota da questo esempio che, come è intuitivo, la deviazione standard di due componenti in una miscela binaria è la medesima per i due componenti (p e $1-p$). Risulta pertanto chiaro come mai gli attivi e in generale tutte le sostanze basso dosate siano più soggette a variabilità: a parità di σ , infatti, si avrà un coefficiente di variazione percentuale $CV\%$ maggiore.

Valutazione del grado di mixing Per valutare il grado di mixing si può procedere come segue:

1. Si determina la dimensione di ciascun campione, mantenendo come limite superiore la massa necessaria per allestire una forma farmaceutica.
2. Si stabilisce la frequenza temporale dei campionamenti (es. uno ogni minuto etc).
3. Si stabilisce il numero di campioni da prelevare per ogni campionamento¹⁵. Questo valore è funzione dell'intervallo di confidenza che si vuole ottenere per ciascun datapoint, e sarà funzione della variabilità ottenuta nei primi campioni.
4. Per ogni campione si determina il titolo di attivo (o di altra sostanza in funzione della quale si vuole calcolare il grado di mixing: anche la concentrazione degli eccipienti può essere critica, non solo per motivi tecnologici ma anche biofarmaceutici)¹⁶.
5. Si calcolano media e deviazione standard (o analoghi) per ogni campionamento.

¹⁵“One is none”, con due hai solo la loro differenza, da tre si inizia a parlare di deviazione standard del campione, quindi almeno tre.

¹⁶Generalmente si ricorre ad un'analisi HPLC, GC o un'altra tecnica, generalmente cromatografica, in grado di separare l'attivo dagli eccipienti.

4.3.2.4 Meccanismi di segregazione

La segregazione è un fenomeno per cui particelle con differenze dimensionali, di forma o di densità tendono a separarsi le une dalle altre per formare aggregati coerenti.

La segregazione è un problema che interessa sia il mixing che l'handling.

In particolare è un problema comune nelle polveri con buona scorrevolezza (free flowing). Sebbene le polveri con maggiori interazioni interparticellari siano più difficili da miscelare¹⁷, infatti, una volta ottenuto un determinato grado di mixing tenderanno a mantenerlo, proprio in virtù delle elevate forze di adesione e coesione.

In pratica il problema della segregazione è generalmente significativo solo per polveri free flowing prive di coesione. Sono più a rischio di segregazione i mixer che sfruttano mixing diffusivo e di taglio, mentre i convettivi sono generalmente non segreganti.

Le condizioni necessarie e sufficienti perché si abbia segregazione sono (Rippie e Chou 1978):

- che i vari componenti della miscela di polveri mostrino mobilità diverse rispetto a spostamenti interparticellari relativi;
- che la miscela sia posta in un campo che eserciti una forza direzionata sulle particelle (n.d.r. come gravità, campi elettrici o magnetici) o un gradiente in un meccanismo capace di indurre o modificare i movimenti interparticellari.

Le condizioni qui elencate sono presenti in maniera maggiore o minore in tutti i mixer, ed occorrono anche durante lo svuotamento del mixer oltre che nel riempimento delle tramogge di carico e nel passaggio stesso attraverso le tramogge. Evitare completamente situazioni che possono indurre segregazione è virtualmente impossibile, ma se una miscela di polveri crea continuamente significativi problemi di demixing è consigliabile modificare le caratteristiche delle polveri piuttosto che del mixer. Con materiali liberamente scorrevoli l'obiettivo è avere tutte le polveri con le stesse dimensioni, forma e densità (nell'ordine).

(Nota infine che in grafici come quello di figura 4.25 non sempre è individuabile l'eventuale segregazione.)

4.3.3 Miscelazione di API potenti

La miscelazione riveste un ruolo chiave nell'allestimento di forme farmaceutiche contenenti API potenti, ovvero basso dosati.

In alcuni casi è possibile individuare un eccipiente che sia affine alle particelle dell'API. Il legame particella-particella tra API ed eccipiente inerte

¹⁷particolarmente indicati in questo caso i miscelatori che generano elevate forze di taglio o che sottopongono la polvere a forze di impatto.

può migliorare significativamente l'omogeneità del mixing e la stabilità nei confronti della segregazione.

In questo caso, infatti, la quantità di principio attivo è, rispetto agli eccipienti, grandemente minoritaria ed è cruciale ottenere un buon grado di mixing rispetto all'API.

Sono, in generale, possibili diversi approcci alla formulazione di API potenti, ovvero¹⁸:

1. ricorrere a diluizioni progressive anche dette diluizioni geometriche (analogamente a quanto eseguito nel laboratorio di tecnica farmaceutica)¹⁹;
2. micronizzazione dell'attivo per ottenere un numero maggiore di particelle a parità di massa e facilitare il mixing;
3. ricorso ad eccipienti alveolari, i quali, distribuendo l'API sulla propria superficie ne aumentano de facto il volume particellare²⁰;
4. granulazione ad umido utilizzando il PA come legante, si ottiene così una dispersione molecolare, ma tale via non è sempre possibile (dipende dalla stabilità dell'API nella soluzione legante);
5. rivestimento di materiali inerti (eccipienti) con soluzioni di API²¹;
6. co-soluzione seguita da spray drying;

4.3.4 Miscelatori

Si distinguono due tipi principali di miscelatori:

- a corpo fisso;
- a corpo rotante.

4.3.4.1 Miscelatori a corpo fisso

I miscelatori a corpo fisso hanno contenitore fisso di forma variabile e sono provvisti di organi ruotanti.

A differenza dei miscelatori a corpo rotante questi non si basano solo sulla forza di gravità per generare il moto relativo delle particelle, e pertanto sono

¹⁸In ordine approssimativo di preferenza.

¹⁹Queste possono essere effettuate anche con attivi micronizzati, nel qual caso forniscono i risultati migliori.

²⁰Per determinare la quantità di eccipiente alveolare necessario è necessario ricordare che l'interazione è superficiale, pertanto deve essere soddisfatta la condizione $S_{\text{ecc. alveolare}} > S_{\text{API}}$.

²¹In questo caso si ottengono i risultati migliori scegliendo core che abbiano polarità simile all'API, ad esempio nel caso degli steroidi, comuni API potenti, sarà opportuno scegliere un eccipiente lipofilo per avere la miglior aderenza.

più idonei per materiali che sono stati bagnati e che si trovano in uno stato plastico o adesivo. Alte velocità di taglio sono idonee a rompere eventuali grumi o aggregati.

Appartengono a questa categoria il miscelatore planetario, quelli a coclea in controcorrente, a nastro (*ribbon blender*), a coltelli rotanti, a quattrovie ecc.

Vantaggi

- buona miscelazione;
- facile termoregolazione (tramite camicia, semplice perché corpo fisso);
- possibilità di miscelazione di polvere umide e paste;
- facilità di carico e scarico materiali.

Svantaggi

- difficile pulizia (a causa della geometria dei corpi rotanti);
- maggior consumo di energia (ma sono generalmente caricati maggiormente di quelli a corpo rotante, ovvero fino al 70% del volume interno);
- costi elevati.

4.3.4.2 Miscelatori a corpo rotante

I miscelatori a corpo rotante sono apparecchi che per mescolare le polveri fanno ruotare su se stessi i contenitori: la polvere è sollevata fino al suo angolo di riposo, dopo di che ricade con l'inversione del letto di polvere. Appartengono a questa categoria i miscelatori a "V", girofusti, a cilindro, a cubo, biconico ecc. Sono assenti parti in movimento, il che costituisce un vantaggio (sono assenti oli lubrificanti e altri contaminanti). Sono inoltre di più facile pulizia e minor consumo energetico ma presentano più rischi di segregazione (essendo la gravità l'unica forza agente) e velocità ridotte. Non sono inoltre idonei alla miscelazione di sostanze umide, ed il carico massimo è del 50% circa.

Velocità di rotazione L'efficienza dei miscelatori a corpo rotante dipende significativamente dalla velocità di rotazione. Rotazioni troppo lente non producono gli intensi movimenti di rotolamento e ricaduta né generano elevate forze di taglio. Anche le rotazioni troppo rapide sono da evitare in quanto producono forze centrifughe che fanno aderire la polvere alle pareti del mixer con riduzione dell'efficienza. La velocità di rotazione ottimale

dipende dalla forma e delle dimensioni del mixer oltre che dal tipo di materiale da miscelare; generalmente è compresa tra le 20 e le 100 rotazioni per minuto²².

Vantaggi

- pulizia efficace e veloce;
- basso consumo energetico.

Svantaggi

- tendenza a dare segregazione (specialmente con miscele di componenti a diversa densità in quanto la miscelazione è per caduta);
- processo lento (non si deve superare la velocità di rotazione critica);
- impossibilità di mescolare polveri umide (rischio formazione grumi);
- capacità utile inferiore uguale al 50% del volume del corpo.

4.3.5 Scelta del miscelatore

Avendo a disposizione diversi miscelatori è possibile costruire grafici come quello in figura 4.26. Per tutti i miscelatori con tempi lunghi si ottiene una buona miscelazione, ma, nel caso in oggetto, i risultati migliori si ottengono con il miscelatore a quattro vie. Lo stesso tipo di studio può essere effettuato con un mescolatore solo al variare di uno o più parametri di processo.

4.3.6 Granulazione

La granulazione è

“un’operazione farmaceutica che porta all’ottenimento di un granulato.”

In particolare la granulazione trasforma particelle di polveri cristalline o amorfe in aggregati solidi (granuli) dotati di caratteristiche di resistenza e porosità.

È un’operazione farmaceutica che può essere utile come intermedio di lavorazione (ad esempio per migliorare le doti di compattazione di una polvere) oppure i granulati possono costituire una forma farmaceutica finita, ripartiti in bustine, capsule o preparazioni estemporanee.

²²La velocità dipende anche dalle dimensioni, es un miscelatore a V da laboratorio potrà ruotare più rapidamente di uno molto più grande, industriale.

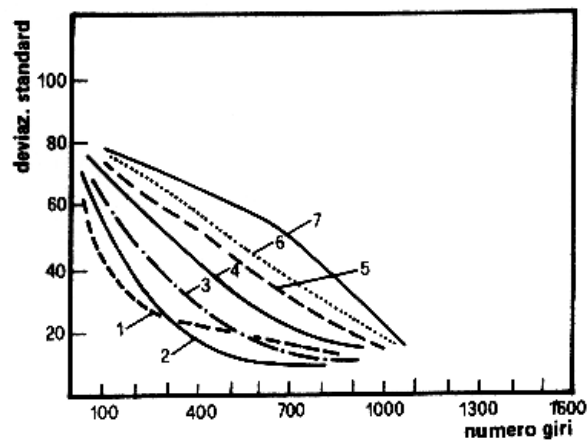


Figura 4.26: Confronto tra grado di mixing in funzione del tempo per diversi miscelatori.

Razionale I razionali sottesi ad una granulazione possono essere diversi (i più importanti sono i primi 4):

- migliorare scorrevolezza e facilità di ripartizione di una polvere (grazie all'uniformità di forma dei granuli e alle loro dimensioni maggiori);
- contrastare la segregazione dovuta a differenze dimensionali tra diversi componenti;
- migliorare l'attitudine alla compressione/compattazione;
- ridurre la dispersione di polveri nell'ambiente (la riduzione della contaminazione ambientale può essere particolarmente importante per attivi potenti e/o tossici);
- migliorare la conservazione dell'omogeneità di una miscela;
- migliorare la bagnabilità di polveri idrofobe;
- ridurre il volume apparente (ciò semplifica l'handling);
- migliorare l'aspetto della forma farmaceutica (quando sono presenti componenti colorati vengono così distribuiti in modo uniforme con migliore effetto cromatico).

La granulazione può essere ottenuta in diverso modo:

- a secco;
- a umido;

- “melt granulation”.

I granuli prodotti hanno dimensioni generalmente comprese tra 100 μ m e 2mm.

4.3.6.1 Granulazione a secco

La granulazione a secco (anche detta “compattazione” o “precompressione”) è ottenuta per mezzo di compattatori che inducono la formazione dei granuli applicando alte pressioni che inducono la formazione di ponti solidi (per fusione parziale e/o forze di Van der Waals). Può essere opportuno aggiungere dei leganti a secco che favoriscono il processo di agglomerazione; tra questi lattosio, saccarosio e polimeri.

Vantaggi e svantaggi Rispetto alla granulazione a umido la compattazione a secco ha il vantaggio di non rendere necessari solventi²³, ma generalmente dà granulati di qualità inferiore.

Fasi della granulazione a secco La granulazione a secco si svolge in diversi passaggi:

1. pesata;
2. miscelazione;
3. compattazione;
4. frantumazione;
5. calibrazione;

(eventualmente) ripartizione.

Dove gli step 4 e 5 che seguono la compattazione costituiscono la granulazione in senso stretto e, qualora non forniscano granulati con le proprietà desiderati, possono portare alla ripetizione del processo.

Compremitrici Per la compattazione possono essere impiegate normali compremetrici, con l'eventuale aggiunta del caricamento forzato²⁴, in cui

²³Il che è importante per API incompatibili con i comuni solventi o qualora l'API non sia compatibile con le condizioni di temperatura necessarie per la rimozione dei solventi stessi

²⁴Se si sta eseguendo la granulazione per migliorare le proprietà di scorrevolezza della polvere è intuitivo che essa non sarà free falling, è in tal caso necessaria una coclea nella tramoggia.

siano montati punzoni piatti e dal grande diametro (20–30mm). Alla formazione delle formelle (o *slugs*) segue una sgranatura mediante granulatori oscillanti²⁵ (ovvero per passaggio forzato attraverso una rete) o molini (martelli, coltelli).

Il diametro massimo degli slugs è di 40 mm, la forza operativa applicata di circa 12 tonnellate mentre la produzione oraria si aggira tra le 10 000 e le 16 000 formelle/ora.

Compattatori Per la compattazione possono anche, più propriamente, essere impiegati macchinari “ad hoc”, come la compattatrice a rulli.

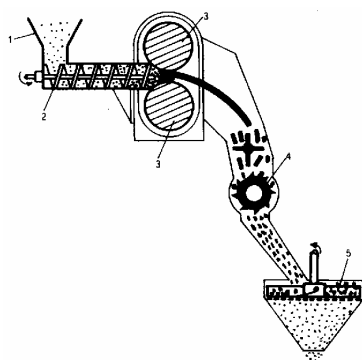


Figura 4.27: Schema di una granulazione a secco a partire da una compattatrice a rulli.

4.3.6.2 Granulazione a umido

La granulazione a umido è largamente utilizzata, in particolare come intermedio nella produzione di compresse in quanto migliora proprietà di scorrevolezza (flowability) e compattazione delle polveri. (Vedi: Westerhuis 1997, cap I).

Vantaggi e svantaggi Parallelamente a quanto detto per la granulazione a secco i vantaggi della granulazione a umido risiedono nella migliore qualità dei granulati prodotti mentre le principali criticità sono dovute all'utilizzo di solventi.

Fasi della granulazione a umido

1. pesata;

²⁵I granulatori oscillanti possono essere impiegati anche nell'ambito della granulazione a umido.

2. miscelazione;
3. bagnatura (con solvente²⁶ o soluzione legante²⁷);
4. impasto;
5. granulazione (*damp screening*);
6. essiccamento;
7. setacciatura e classificazione (*dry screening*).

Essiccamento Una fase molto importante nella granulazione ad umido è l'essiccamento, in quanto il grado di umidità residua dei granuli ne determina le proprietà e può fungere da lubrificante. Va notato, inoltre, che i componenti solubili possono migrare durante l'essiccamento verso l'esterno del granulo. Sebbene la migrazione dei leganti in superficie sia desiderabile in quanto faciliterà la successiva compressione, la formazione di una zona esterna atipica può comportare criticità. Si può limitare questo fenomeno di migrazione ricorrendo a liquidi viscosi o adottando un essiccamento rapido.

Meccanismi di legame In figura 4.28 sono riportate le diverse fasi attraverso cui procede la formazione di legami tra particelle primarie a formare granuli in seguito all'aggiunta di un liquido legante.

I meccanismi di legame prevalente sono forze interfacciali e pressione capillare negativa e quantità e tipo di legante usato durante la bagnatura sono parametri estremamente critici.

Fase pendolare Nello stadio pendolare, corrispondente a una quantità di soluzione legante inferiore al 25% del valore di saturazione, l'aria costituisce ancora la fase continua, e il rapporto tra liquido e volume vuoto è ancora basso. L'adesione è data dalla tensione superficiale del liquido che crea ponti liquidi.

Fase funicolare Per ulteriore aggiunta di liquido legante si arriva alla fase funicolare in cui è il liquido a costituire la fase continua. Tale fase si estende nell'intervallo dal 25 all'80% di legante rispetto alla quantità di saturazione.

²⁶La presenza del legante è fondamentale per la formazione dei ponti solidi, pertanto si procede alla bagnatura con solo solvente quando il legante è già presente nella miscela!

²⁷Leganti tipici sono amido, gelatina, PVP, zuccheri, gomme e derivati della cellulosa.

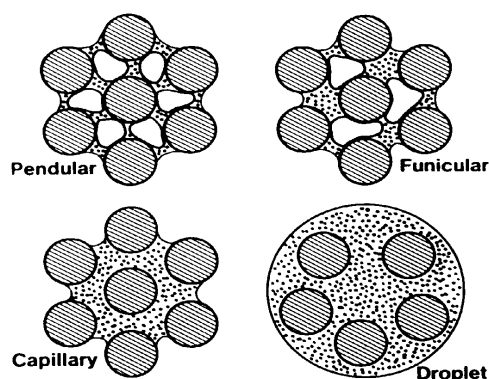


Figura 4.28: Rappresentazione schematica degli stati dell'aggregazione di particelle primarie in relazione alla quantità di liquido aggiunto: a) pendolare b) funicolare c) capillare d) di goccia.

Fase capillare Nella fase capillare tutto il volume interno dell'agglomerato è stato riempito da liquido, il quale però non ne ricopre ancora la superficie. Allo stadio capillare corrisponde la massima resistenza meccanica degli agglomerati umidi. La fase capillare corrisponde ad una quantità di legante superiore all'80% di quella di saturazione (ma inferiore al 100%, quando inizia la fase di goccia e si forma una sospensione).

Fase di goccia Se la fase liquida aggiunta finisce col ricoprire completamente l'agglomerato si parla di stadio di goccia, caratterizzato dall'assenza di legami interparticellari di tipo capillare: la forza coesiva è data dalla tensione superficiale del liquido.

Tra queste diverse fasi della bagnatura quella da ricercarsi è la terza, la fase capillare, in quanto caratterizzata da massima resistenza dei granuli. Le forze capillari poi favoriranno la formazione di legami solidi durante l'essiccamento.

La quantità di soluzione legante da aggiungere è funzione di diversi parametri dipendenti sia dal materiale (particle size, adsorbimento/dissoluzione nel liquido) sia dalla soluzione stessa (viscosità e tensione superficiale) e anche dal tipo di strumento impiegato.

Non ci sono, ad oggi, modelli matematici multivariati altamente attendibili per determinare la quantità di liquido da aggiungere, ma si procede con il monitoraggio del processo per determinare l'endpoint²⁸.

²⁸Questo è vero più per le *engineering runs* che per lotti di produzione consolidati per i quali, quantomeno, si hanno i dati storici come riferimento.

Impastatrici Tradizionalmente (prima dell'introduzione dei granulatori a letto fluido negli anni Sessanta) si procedeva con impastatrici (es. a sigma o a zeta) e granulatori (es. granulatore a braccio oscillante).

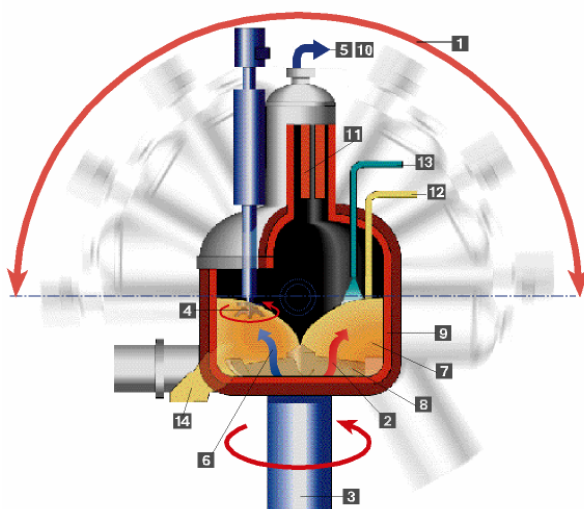


Figura 4.29: Schema di funzionamento di un granulatore monofasico.

Granulatore monofasico ad alta velocità Il granulatore monofasico ad alta velocità consente di eseguire tutte le fasi della granulazione ad umido (caricamento, mescolazione, granulazione ed essiccamento) in un'unica macchina, fattore che costituisce un indubbio vantaggio anche dal punto di vista degli ingombri (cfr. granulatore a letto fluido). Oltre a questo vantaggio ne presenta altri quali:

- possibilità di lavorare sotto vuoto (per migliorare la fase di essiccamento);
- possibilità di inclinare (tilting) l'apparecchiatura per rendere uniforme l'essiccamento ed aumentare il contatto tra il materiale umido e la superficie essiccante;
- riscaldamento mediante vapore e non con resistenze;
- possibilità di misurare in continuo lo sforzo torsionale e capire quando si è giunti allo stadio capillare (vedi figure 4.30 e 4.31);
- possibilità di produrre pellets (in condizioni particolari con formulazioni dedicate).

Sono presente uno o più ugelli di spruzzo per la bagnatura del materiale, un oblò d'ispezione, una pompa aspirante ed una pala rotante (alla base).

Si può misurare la resistenza della pala in funzione del tempo, tracciato che consente di determinare l'endpoint (parametro che viene calibrato in fase di sviluppo e convalida del processo produttivo e poi applicato in produzione).

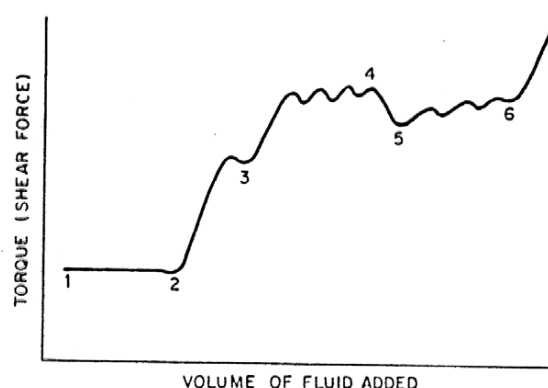


Figura 4.30: Grafico dell'andamento della resistenza dell'impasto, misurata come sforzo di torsione nel granulatore monofasico, in rapporto al volume di legante aggiunto. Da 1 a 2 fase pendolare, da 2 a 3 fase funicolare, da 3 a 4 fase capillare e da 4 in poi formazione di gocce

In riferimento al grafico di figura 4.30 si noti che nella fase a goccia lo sforzo di torsione diminuisce (e non aumenta, diversamente da come mostrato nel grafico di figura 4.30). La velocità di aggiunta del liquido, la concentrazione di legante e la velocità di mescolazione sono parametri di processo critici. Un aggiunta di liquido troppo lenta può risultare in un'eccessiva presenza di legante nel prodotto finale.

Questi parametri, sebbene sottoposti a convalida e indicativamente determinanti in fase di sviluppo di processo, sono variati lotto su lotto in funzione del comportamento del materiale: ad esempio polveri di partenza con granulometria diversa possono influenzare significativamente la bagnabilità del materiale e quindi è necessario agire variando la velocità di aggiunta del liquido o altri parametri.

Il legante potrà anche favorire la compattazione ma il suo contributo è sostanzialmente trascurabile alla luce della sua bassa concentrazione, parametro più importante riguardo alle doti di compattazione è l'acqua residua.

Granulatore a letto fluido Il granulatore a letto fluido è formato da una camera troncoconica in cui la polvere da granulare è posta in moto convettivo da un flusso d'aria che risale la camera mentre il materiale è nebulizzato con la soluzione legante spruzzata da un ugello. La forma troncoconica è importante in quanto l'allargamento della sezione fa sì che la velocità del

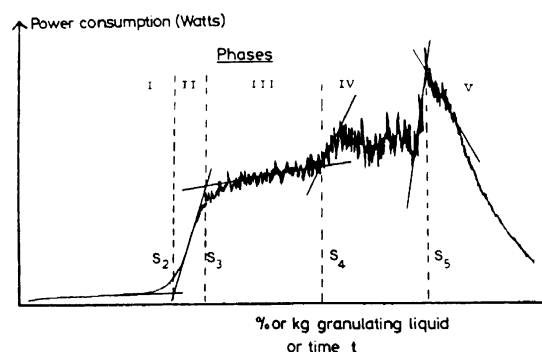


Figura 4.31: In alternativa allo sforzo di torsione, anche il consumo elettrico del granulatore può essere impiegato con buona reliability.

flusso d'aria rallenti. Questo fattore, unito alla progressiva trasformazione dell'energia cinetica delle particelle in energia potenziale gravitazionale, provoca la ricaduta delle particelle solide nell'aria vicina alla parete esterna della camera.

Il flusso dell'aria è forzato da una turbina posta in cima al granulatore. L'aria in ingresso viene filtrata e riscaldata quindi entra nella camera e ne esce dopo aver attraversato i filtri a manica per evitare diffusione di polveri e perdite di materiale. La soluzione legante viene spruzzata dall'ugello per opera di una pompa peristaltica che pesca in un contenitore il liquido vettore.

Dal punto di vista della sicurezza il rischio di esplosione (a causa delle polveri, della formazione di cariche elettrostatiche e del riscaldamento) è scongiurato dall'utilizzo di fluidi caldi per la serpentina di riscaldamento dell'aria, inoltre sono presenti apposite valvole per far sì che un eventuale esplosione si sviluppi verso l'alto²⁹. Come per tutti i macchinari è necessario un impianto elettrico isolato.

Parametri di processo Tra i parametri di processo critici si segnalano la scelta dell'ugello, la velocità di spruzzo, la temperatura ed il flusso di aria ed il carico relativo della camera.

Vantaggi Il granulatore a letto fluido presenta diversi vantaggi, tra cui:

- riduzione della manodopera necessaria;
- tempi di lavorazione ridotti (con conseguente produttività);

²⁹Non a caso nell'officina farmaceutica i granulatori a letto fluido sono generalmente collocati all'ultimo piano.

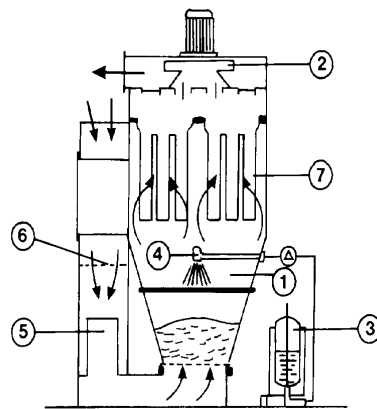


Figura 4.32: Vista in sezione di un granulatore a letto fluido. 1 = camera, 2 = turbina d'aspirazione, 3 = soluzione legante, 4 = ugello, 5 = serpentina a fluido caldo (per riscaldamento), 6 = filtri dell'aria in entrata.

- produzione di granulati uniformi (quindi scorrevoli) e dotati di buona resistenza meccanica;
- l'essiccamento avviene a temperature minori grazie al flusso d'aria;
- possibilità di ricorrere a temperature elevate senza danni per gli API;
- ciclo chiuso.

Svantaggi Tra gli svantaggi della granulazione a letto fluido si segnalano:

- presenza di molte variabili critiche (relative al processo e al materiale di partenza);
- inadatto a sostanze facilmente ossidabili;
- non adatto per polveri troppo fini o a bassa densità;
- pericolo di esplosione.

4.3.6.3 Granulazione per fusione

In crescita negli ultimi anni anche la granulazione per fusione (*Hot melt extrusion – HME*), tecnica derivata dalla produzione di polimeri. Vengono usati come leganti polimeri bassofondenti aggiunti in fase liquida, come PEG e cere. Tale tecnica presenta alcuni vantaggi rispetto ai metodi classici, ovvero:

- assenza di solventi;
- pochi step di processo;
- produzione in continuo;
- possibilità di formare dispersioni solide, ovvero sistemi monofasici con migliore biodisponibilità.

È possibile prevedere una crescita di tale tecnica in futuro in quanto è piuttosto consolidato il trend per cui i nuovi farmaci sono caratterizzati da alta lipofilità e bassa solubilità, fattori che ne possono rendere critica la dissoluzione.

4.3.7 Proprietà dei granulati

I granulati possono essere caratterizzati attraverso diverse proprietà, che possono essere di bulk o di granulo. Tali proprietà hanno ricadute tecnologiche e biofarmaceutiche.

Proprietà di bulk:

- scorrevolezza;
- assestamento:
- densità;
- distribuzione granulometrica;
- area superficiale.

Proprietà di granulo:

- porosità;
- resistenza (anche in funzione dell'umidità residua);
- forma;

La resistenza è un parametro cruciale in quanti granulati troppo friabili daranno compresse fragili, mentre granuli troppo resistenti rischiano di mantenere la suddivisione in granuli anche in seguito alla compressione.

4.3.7.1 Friabilità

La friabilità dei granulati (così come delle compresse) può essere misurata per mezzo dei friabilometri Roche (fig. 4.33). In particolare in seguito ad una sollecitazione standardizzata si misura la quantità di polvere fine (passante per un setaccio 200 mesh) prodotta.

Tale misura è indice della polvere che verrà prodotta durante l'handling del granulato.



Figura 4.33: Un friabilometro Roche.

4.4 Essiccamento

L'essiccamento è

“l’allontanamento della fase liquida da una miscela bifasica.”

Campo di applicazione Può essere seguito sia sulle materie prime (per ridurre il *moisture content*) sia su intermedi di lavorazione in seguito a bagnatura (es. dopo granulazione, filmatura e pellettizzazione).

Razionale Il grado di umidità di un materiale ne condiziona le doti di scorrevolezza, inoltre i prodotti essiccati sono più facilmente lavorabili e stabili nel tempo. Ulteriori vantaggi sono rappresentati dal blocco delle reazioni enzimatiche, dal rallentamento dello sviluppo di muffe e batteri, e dalla riduzione di peso e volume dei materiali.

Risulta inoltre chiaro il ruolo dell'essiccamento ad esempio nelle forme farmaceutiche effervescenti.

Una categoria particolare di essiccamento è costituito dalla liofilizzazione (vedi sezione 4.8 a pag. 230).

Metodi di rimozione del solvente La rimozione del solvente può essere effettuata in diverso modo:

- mediante calore;
- con sostanze essiccanti (solfato di magnesio, gel di silice etc);
- gorgogliamento su composti igroscopici (per gas, es con H_2SO_4);
- sostanze igroscopiche;

- spremitura/filtrazione.

Il più impiegato è l'essiccamento con mezzi termici, mentre metodi meccanici possono precedere l'essiccamento termico nel caso in cui la quantità di liquido da rimuovere sia molto elevata.

4.4.1 Teoria dell'essiccamento

Il modello fisico di riferimento per la teoria dell'essiccamento è quello di una particella umida (es. in seguito a granulazione) circondata da un film di liquido (generalmente acqua) continuo. Il film è a sua volta in equilibrio con la particella e con uno strato di vapor saturo nell'aria attorno al film. Ogni corpo bagnato è in contatto (equilibrio dinamico) con uno strato di vapor saturo che successivamente diffonde.

L'essiccamento termico si basa su due processi:

1. trasferimento di calore al materiale da essiccare;
2. trasferimento di massa (il solvente, in fase gas) dal materiale all'ambiente.

In particolare il calore è trasferito al materiale per aumentarne la temperatura e favorire l'evaporazione del film continuo alla superficie, ovvero fornire il calore latente di evaporazione necessario per il cambiamento di fase del solvente. L'evaporazione è lo step che determina l'evaporazione.

Per quanto riguarda il trasferimento di massa si ha la diffusione (secondo gradiente di umidità) del vapore nell'aria sovrastante il film liquido. Il passaggio precedente è l'evaporazione del film liquido, mentre l'acqua a sua volta proviene dall'interno del granulo verso la superficie. Il passaggio limitante (*rate limiting step*) per il trasferimento di massa è generalmente la diffusione del vapore dallo strato di vapor saturo. Ciò risulta evidente se si considera il caso di un granulo umido in un ambiente con umidità dell'aria ambientale alla saturazione: esso non essiccherà mai.

Particella modello Una particella solida di materiale umido presenta sulla sua superficie un film liquido continuo, in equilibrio con l'umidità interna, ricoperto da uno strato di vapore saturo.

L'evaporazione, che costituisce il trasferimento di massa vero e proprio, è il fine dell'essiccamento, e può essere suddivisa in tre fasi:

- diffusione del vapore presente dallo strato d'aria a vapor saturo sovrastante il film liquido;
- evaporazione (ovvero passaggio di fase liquido/vapore) da parte del film liquido;

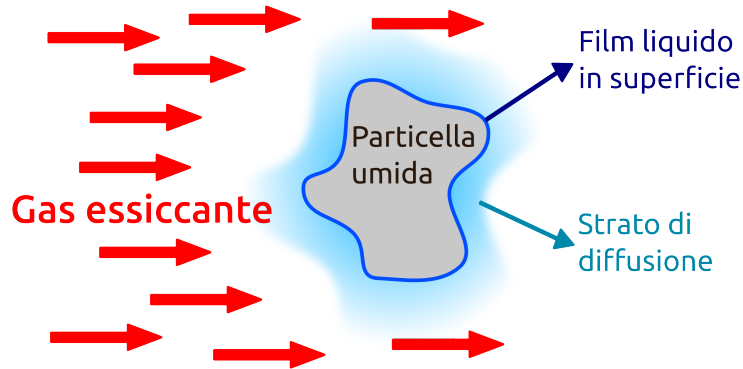


Figura 4.34: Rappresentazione schematica di una particella umida sottoposta ad essiccamento.

- diffusione (per flusso capillare) del liquido dal core della particella alla superficie.

Ne segue che la velocità di evaporazione del film liquido ($\frac{dW}{dt}$) dipende da:

a velocità di trasferimento del calore: $\frac{dW}{dt} \propto \frac{q}{\gamma}$;

b zone a diversa umidità assoluta/relativa nelle vicinanze della particella: $\frac{dW}{dt} \propto k' A (H_s - H_g)$.

Trasferimento di calore Per quanto il trasferimento di calore esso può essere fornito tramite:

convezione (calore diretto) per impiego di un gas secco e caldo;

conduzione calore fornito per contatto (es. con superficie metallica);

irraggiamento ovvero onde elettromagnetiche nel campo dell'IR o (più raramente) delle microonde.

Ne segue che:

$$q_{\text{tot}} = q_{\text{convezione}} + q_{\text{conduzione}} + q_{\text{irraggiamento}} \quad (4.17)$$

$$\frac{dW}{dt} \propto \frac{q_{\text{tot}}}{\gamma} \quad (4.18)$$

dove γ è il calore latente di evaporazione per il solvente, ne segue che evaporare etanolo o acqua richiederà quantità di calore diverse.

Il metodo di trasferimento di calore dipende dal macchinario impiegato, e può comprendere più forme (es. convezione e conduzione), pertanto è opportuno riferirsi a q_{tot} .

La quantità di calore necessaria per allontanare una stessa quantità di acqua a diverse temperature è diversa. A pressione atmosferica essa sarà minima a 100°C (pari al solo calore latente), e maggiore a temperature inferiori.

Zone a diversa umidità assoluta

$$\frac{dW}{dt} \propto k' A (H_s - H_g) \quad (4.19)$$

$$k' = cG^n \quad (4.20)$$

dove la velocità di evaporazione ($\frac{dW}{dt}$) è funzione dell'area superficiale A esposta all'evaporazione³⁰ per la differenza tra l'umidità assoluta alla superficie di evaporazione (H_s) e l'umidità assoluta dell'aria (H_g) a meno di un coefficiente k' dipendente dal flusso di gas essiccante. La differenza tra le umidità assolute della superficie e dell'aria è la *driving force* dell'intero processo e, a sua volta, è funzione della differenza di temperatura tra aria e superficie della particella, in quanto l'umidità assoluta alla saturazione dipende della temperatura. Per velocizzare l'essiccamento si potrà, pertanto, ricorrere ad aria più secca o a temperature più alte. Il parametro k' , detto "coefficiente di trasferimento di massa", è funzione della velocità di flusso dell'aria elevata ad n (pari a circa 0,8³¹) per una costante dipendente dalle caratteristiche del sistema di essiccamento e può essere determinato sperimentalmente misurando la variazione ponderale in funzione del tempo in condizioni controllate.

Umidità

Umidità assoluta H_g

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

Umidità assoluta alla saturazione H_s

"Umidità assoluta alla quale la pressione parziale del vapore acqueo nell'aria è uguale alla tensione di vapore dell'acqua libera alla stessa temperatura."³²

³⁰Ovvero l'area esposta all'azione del gas essiccante. Questo non significa che per migliorare l'essiccamento io debba macinare il materiale (es. per granuli o dopo rivestimento sarebbe impossibile) quanto piuttosto posso disperdere meglio il materiale sui vassoi della stufa (ricorrendo a vassoi più grandi, o a più vassoi) o preferire un essiccamento mediante letto fluido.

³¹Ovvero raddoppiare il flusso non raddoppia la velocità di essiccamento. Esiste una relazione, ma con esponente, dipendente dalle caratteristiche del sistema di essiccamento, minore ad 1.

³²Condizione di equilibrio dinamico.

Umidità assoluta %

“O, più propriamente, umidità specifica, è il rapporto tra la massa di vapore e la massa di aria per unità di volume.³³”

Umidità relativa %

“Rapporto tra la pressione parziale del vapore e la tensione di vapor saturo del liquido a quella temperatura, per cento.”

Essiccamento della particella modello Finché rimane presente il film continuo di liquido sulla superficie della particella si ha l'equazione riferita al fenomeno diffusivo (che inizialmente è step limitante l'essiccamento), ovvero:

$$\frac{dW}{dt} \approx \frac{q}{\gamma} \approx k' A (H_s - H_g) \quad (4.21)$$

L'aria in ingresso può essere deumidificata mediante deumidificatori che utilizzano serpentine raffreddate per avere la condensazione dell'umidità dell'aria.

In condizioni di equilibrio, ovvero quando il processo di essiccamento è determinato dalla diffusione dell'umidità dallo strato di saturazione al gas essiccante, le equazioni di trasferimento di calore e di trasferimento di massa si eguagliano. Il che significa che il gas essiccante in uscita sarà più freddo ed umido. In questa fase la temperatura del materiale rimarrà costante e pari alla temperatura di bulbo umido.

Proseguendo col processo di essiccamento si formano zone essiccate, ovvero prive del film di liquido. In questa condizione parte del calore è trasferito direttamente dal gas essiccante al materiale, che aumenta di temperatura. Si tratta quindi della fase più critica, in particolare per sostanze termolabili. In questa fase non possono più essere eguagliate le equazioni di trasferimento di calore e massa.

Gas essiccante La capacità del gas essiccante di trasportare vapore è determinante per:

- la velocità di essiccamento ($H_s - H_g$);
- il massimo grado di essiccamento ottenibile.

Per agire sul differenziale $H_s - H_g$ si può modificare sia H_g sia H_s , ad esempio aumentando la temperatura.

Per calcolare la capacità di trasporto del vapore da parte del gas essiccante è necessario conoscerne la posizione sul diagramma psicrometrico, ovvero devono essere note:

³³La formula sulle slide è palesemente errata, in quanto con quella definizione umidità assoluta percentuale e umidità relativa coinciderebbero.

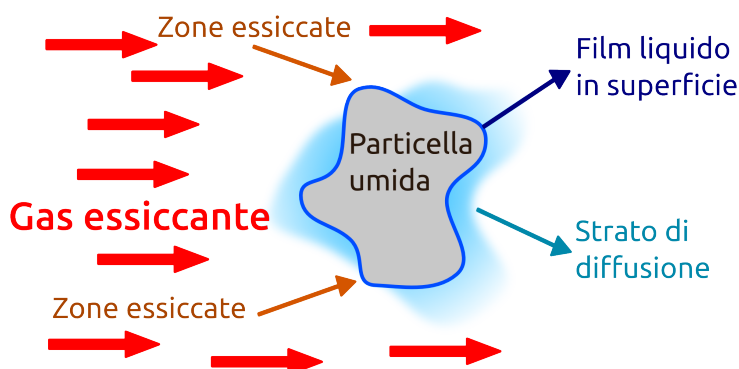


Figura 4.35: Formazione di zone essiccate, step critico del processo di essiccamento.

- temperatura di bulbo asciutto;
- temperatura di bulbo umido.

Entrambe misurabili strumentalmente.

Temperatura di bulbo secco La temperatura di bulbo secco è la classica temperatura dell'aria, misurata da un tradizionale termometro a bulbo ordinario.

Temperatura di bulbo umido La temperatura di bulbo umido è la

“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.”

Essa può essere misurata con un termometro convenzionale il cui bulbo sia avvolto in una garza imbibita di acqua. Poiché l'evaporazione è un processo endotermico tale temperatura sarà sempre minore della temperatura di bulbo secco (tranne che a saturazione). La differenza tra la temperatura di bulbo secco e quella di bulbo umido è inversamente proporzionale all'umidità relativa dell'aria.

Ne segue che, mediante idoneo diagramma, l'umidità dell'aria può essere calcolata a partire delle temperature di bulbo secco e umido.

Diagramma psicrometrico La correlazione tra temperatura di bulbo secco, temperatura di bulbo umido e umidità relativa è fornita dal diagramma psicrometrico (o “tavola psicrometrica”) di cui un esempio è riportato in figura 4.37.

Tale tavola è costruita mediante misure sperimentali di diverse miscele aria-vapore. Il diagramma psicrometrico è diverso in funzione della pressione, ma poiché l'essiccamento in genere avviene a pressione ambiente si può fare riferimento alla classica tavola a pressione di un'atmosfera³⁴.

Data una coppia di valori di temperatura (bulbo secco, linee verdi riferite all'asse delle ascisse, bulbo umido, linee azzurre oblique, scala dello stesso colore in ordinata sul lato sinistro) si individua un punto sul diagramma psicrometrico. Per quel punto sono quindi note l'umidità assoluta (valore di ordinata, linee viola con scala riportata a destra, come umidità specifica) e l'umidità relativa (curve rosse, scala interna).

Teoria dell'essiccamento mediante letto statico In un essiccatore a letto statico il processo di essiccamento può essere così descritto: l'aria entra nell'apparecchiatura spinta da un ventilatore, viene riscaldata e fatta passare sui vassoi contenenti il materiale da essicare, quindi parte dell'aria viene riciclata e parte espulsa e rimpiazzata da nuova aria.

Per descrivere l'essiccamento si parte dal punto sul diagramma corrispondente alle caratteristiche dell'aria (o altro gas essiccante) in ingresso, ovvero prima di essere riscaldata.

Scaldando l'aria in ingresso se ne aumenta la temperatura di bulbo secco (asse ascisse) senza modificarne il contenuto di umidità assoluta (asse ordinate). Pertanto ci si muove sulle ascisse con ordinata (umidità assoluta) costante. L'aria in ingresso avrà quindi le caratteristiche dell'umidità assoluta dell'aria ambientale, ma a temperatura maggiore, ne risulterà pertanto diminuita l'umidità relativa del gas.

Passando sui vassoi l'aria cede calore al materiale da essicare (in presenza di film continuo mediante convezione, in presenza di zone essiccate anche per conduzione). Ne segue che la temperatura del gas essiccante diminuisce.

Questa energia è convertita in calore specifico e calore latente di evaporazione, pertanto l'aria diminuisce la sua temperatura (perché scambia calore con il materiale) e aumenta l'umidità assoluta per l'evaporazione del liquido dal materiale.

Poiché in questa fase, idealmente, non ci sono scambi di energia con l'esterno la trasformazione è di tipo adiabatico, ovvero l'energia interna rimane costante. Possiamo quindi seguire le linee di entalpia costante (nere in figura 4.37) per determinare le caratteristiche dell'aria in questa fase. Il gas essiccante in uscita avrà umidità maggiore (sia assoluta sia relativa) e temperatura inferiore.

L'aria è quindi parzialmente espulsa e parzialmente riciclata e riscaldata. Ciò, in realtà, dipende dal tipo di sistema essiccante, in alcuni casi l'aria non è riciclata, anche se questo determina un dispendio energetico maggiore

³⁴Questo non è vero per la liofilizzazione.

(sempre che l'aria in uscita non sia usata nel pre-riscaldamento di quella in entrata mediante appositi scambiatori).

Nel caso dell'aria parzialmente riciclata, l'aria in ingresso per il secondo ciclo avrà quindi nuovamente alta temperatura e una quantità di umidità assoluta intermedia tra quella in ingresso ambientale e quella a cui era stata portata alla fine della trasformazione adiabatica al ciclo precedente. In particolare il rapporto tra aria riciclata e aria nuova determina l'umidità assoluta dell'aria in ingresso nei cicli successivi al primo.

Mediante una serie di cicli analoghi il materiale perde progressivamente umidità e viene essiccato.

È importante regolare la velocità del gas essiccante in modo che al termine di ciascun ciclo esso non giunga a saturazione (ovvero in seguito alla trasformazione adiabatica non sia raggiunta la curva-limite corrispondente al 100% di umidità relativa) in quanto in condizioni di saturazione un piccolo abbassamento locale di temperatura potrebbe provocare la condensazione del liquido.

Risulta intuitivo inoltre come siano necessari diversi cicli e non un ciclo unico con temperatura molto elevata per evitare di essiccare e surriscaldare il materiale posto sui vassoi più vicini all'ingresso dell'aria mentre si essiccano anche i vassoi più vicini all'uscita.

Parametri essiccamento Dall'analisi delle grandezze coinvolte nelle equazioni 4.18 e 4.20 si possono individuare i determinanti della velocità di essiccamento, ovvero:

- q_{conv} aumentando la temperatura di riscaldamento dell'aria in ingresso;
- q_{cond} diminuendo lo spessore del materiale o aumentando la temperatura della superficie di contatto;
- k' in funzione della velocità di flusso del gas;
- A in relazione all'area esposta al gas essiccante;
- $H_s - H_g$ può essere migliorato deumidificando o riscaldando maggiormente l'aria in ingresso.

Misure essiccamento

Perdita per essiccamento La perdita all'essiccamento (o "loss on drying") è determinata in rapporto al peso totale del campione (umido), ovvero:

$$LOD\% = \frac{\text{massa iniziale} - \text{massa finale}}{\text{massa iniziale}} \quad (4.22)$$

La perdita all'essiccamento può essere determinata mediante una termobilancia, ovvero una bilancia sopra la quale è posta una lampada IR e che misura la perdita di peso del campione in funzione del tempo.

Moisture Content (MC) Il contenuto di umidità (o “moisture content”) è determinato in rapporto al peso della sostanza secca, ovvero:

$$MC\% = \frac{\text{massa persa}}{\text{massa sostanza essiccata}} \quad (4.23)$$

Fino al 10% la differenza tra MC e perdita all'essiccamento è sostanzialmente trascurabile, oltre diventa significativa.

Andamento della velocità di essiccamento in funzione del tempo

In figura 4.36 è mostrato un grafico tipo per un essiccatore a letto statico.

Ad una prima, breve, fase (AB) di “aggiustamento iniziale” in cui il flusso di gas essiccante si diffonde nella camera e si instaura l'equilibrio tra calore ceduto dal gas e umidità che diffonde dal film continuo. In questa fase la temperatura del materiale cresce fino a raggiungere la temperatura di bulbo umido.

La seconda parte della spezzata (BC) è la fase di equilibrio tra calore ceduto e umidità che diffonde. In questa fase la temperatura del materiale rimane costante e pari alla temperatura di bulbo umido. Durante la fase a velocità costante i determinanti della velocità di essiccamento sono la temperatura e l'umidità dell'aria in ingresso, e la velocità del flusso di gas essiccante.

Tale andamento cessa di essere costante quando inizia a venire meno la continuità del film di liquido superficiale (cfr. fig 4.35).

In questa fase (CD) l'essiccamento continua, ma con velocità inferiore in quanto il secondo passaggio diventa il *rate limiting step*, ovvero il fattore limitante non più la diffusione del vapore dallo strato saturo al gas ma l'evaporazione del liquido.

Successivamente la velocità di essiccamento diminuisce ancora e diventa dipendente dalla diffusione dell'umidità dall'interno alla superficie delle particelle (DE).

Si arriva quindi ad una situazione di equilibrio tra il “*moisture content*” del materiale e quello del essiccante. Tale condizione di equilibrio costituisce il massimo grado di essiccamento raggiungibile con il grado di umidità relativa del gas essiccante usato. Per ottenere un contenuto di umidità residuo minore sarebbe necessaria aria più secca.

Può essere costruito anche il grafico della velocità di essiccamento in funzione del tempo, dato dalla derivata prima della curva relativa al moisture content in funzione del tempo (figura 4.36).

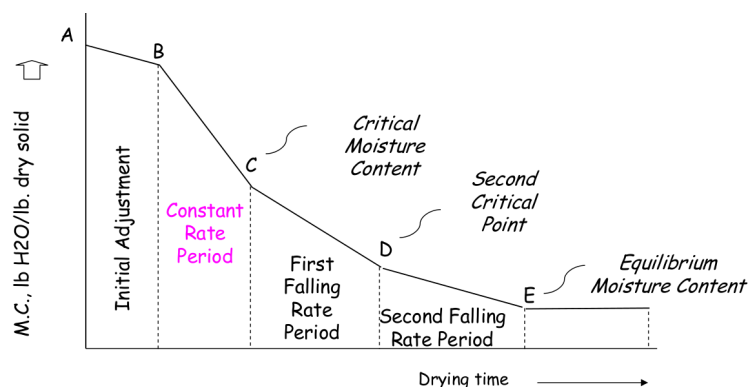


Figura 4.36: Dipendenza del moisture content in funzione del tempo.

4.4.1.1 Umidità all'equilibrio

Il contenuto di umidità all'equilibrio (*Equilibrium Moisture Content – EMC*) per un dato materiale è

“la quantità di acqua che si trova in equilibrio con una data umidità relativa ad una atmosfera.”

Ovvero la tensione di vapore del materiale a quella temperatura è uguale alla pressione parziale di H₂O nell'atmosfera circostante.

Risulta intuitivo come si tratti di una misura caratteristica di ogni materiale. Ciò non è necessariamente riferito al termine del processo di essiccamento, ma fa riferimento anche alle condizioni di stoccaggio delle merci a magazzino (in ogni caso le GMP impongono umidità controllata).

L'ECM è dovuto al fatto che quando un materiale umido è esposto a determinate condizioni di umidità e temperatura dell'aria, una certa quantità di liquido evapora fino a aggiungere condizioni di equilibrio con l'ambiente, e l'umidità residua è detta contenuto di umidità all'equilibrio. È possibile anche l'opposto, ovvero una polvere secca lasciata in un ambiente umido può aumentare il proprio MC.

Curve di EMC È possibile misurare l'EMC in funzione dell'umidità relativa dell'aria a temperatura ambiente e tracciare grafici come quelli riportati in figura 4.38. L'andamento delle curve EMC è cruciale per stabilire le condizioni di conservazione dei materiali. In ambito farmaceutico si possono avere API ed eccipienti molto igroscopici (come il povidone), moderatamente igroscopici (es. silicato di magnesio e alluminio), poco igroscopici (come la cellulosa acetato ftalato) o non igroscopici (come il lattosio anidro che ha un EMC prossima allo 0% fino a valori di rH di circa 70%).

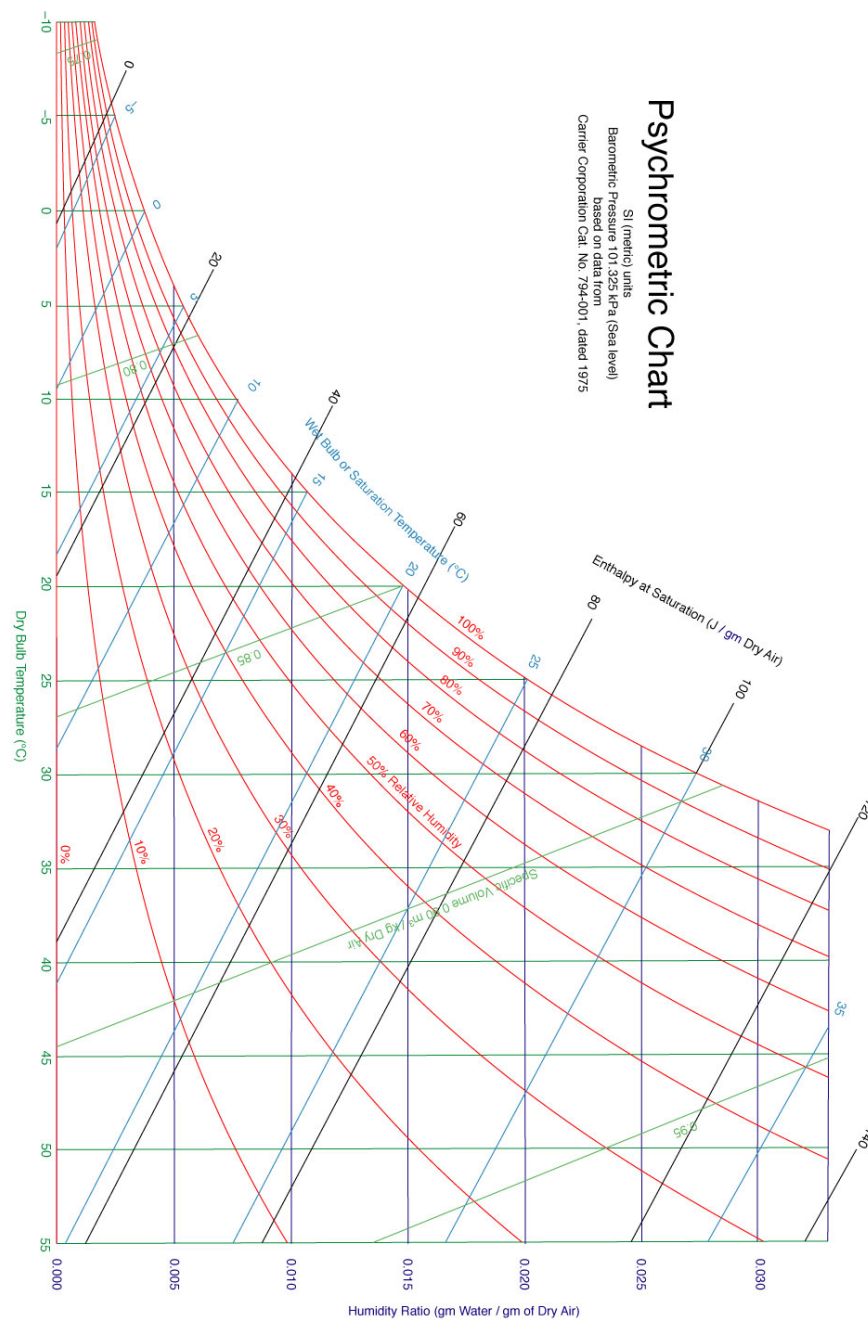


Figura 4.37: Diagramma psicrometrico.

L'andamento delle curve di EMC può essere anche fortemente dipendente dall'umidità relativa, come in figura 4.39. In questi casi è evidente il valore di RH al di sotto del quale si dovrà conservare il materiale.

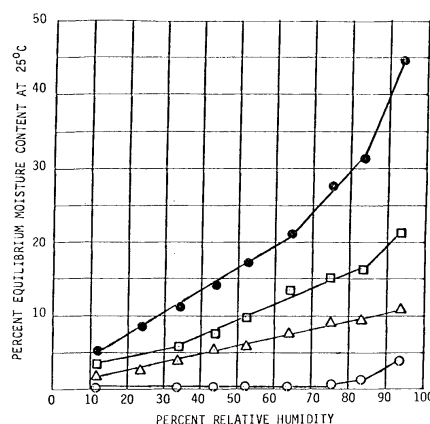


Figura 4.38: Andamento dell'EMC in funzione dell'umidità relativa per diverse sostanze d'interesse farmaceutico: ● povidone, silicato di magnesio e alluminio, △ cellulosa acetato ftalato, ○ lattosio anidro. (Callahan et al. 1982)

Gelatina Un materiale con una curva di EMC significativa è la gelatina. Ciò costituisce un problema per la veicolazione mediante capsule dure di attivi sensibili all'umidità, in quanto l'acqua rilasciata dalla gelatina può degradare l'attivo. Anche per questo si sta sviluppando la ricerca di materiali alternativi alla gelatina da impiegare nella produzione di capsule dure (vedi sezione 1.3.1.3 a pag. 43).

4.4.1.2 EMC e struttura materiali

Solidi cristallini L'EMC dipende dalla forza con cui l'acqua è trattenuta dal solido, ovvero dal tipo di solido³⁵.

Nei materiali cristallini l'acqua libera (ovvero in equilibrio EMC ed allontanabile mediante essiccamento) può essere situata in pori superficiali aperti o negli spazi interstiziali tra i cristalli. Ricorda che l'acqua di questo tipo è quella che influisce su proprietà di scorrevolezza e compattazione, mentre l'eventuale presenza di acqua di cristallizzazione non è critica da questi punti di vista e non può essere allontanata facilmente mediante essiccamento. Per essiccamento i solidi cristallini possono raggiungere un valore di EMC prossimo a 0.

Amorfi Negli amorfi l'acqua costituisce parte integrante della struttura del materiale ed è intrappolata in pori e capillari interni (es. amido, caseina, insulina, idrossido di alluminio).

Generalmente i materiali amorfi hanno un valore di EMC elevato.

³⁵Vedi anche appunti di Chimica Applicata.

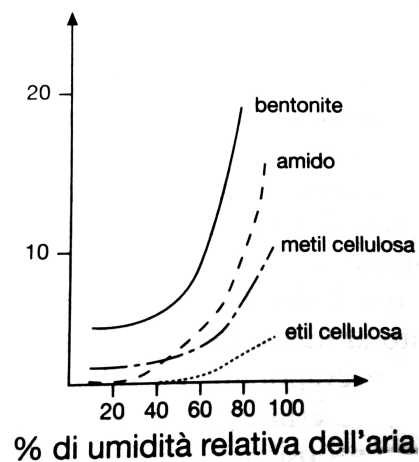


Figura 4.39: Tracciati EMC per alcuni eccipienti impiegati in ambito farmaceutico. (Scott, Lieberman e Chow 1963)

4.4.2 Essiccatori

4.4.2.1 Armadio essiccatore a ventilazione forzata

Questa stufa, detta cabina o armadio in funzione delle dimensioni, è molto usata in ambito farmaceutico. L'essiccamento è discontinuo, a batch di materiale deposto sui vassoi della camera (cfr. figura 4.40).

Vantaggi

- versatilità;
- economicità;
- adatto sia al laboratorio sia ad un uso industriale (facile scale-up etc).

Svantaggi

- lentezza del processo;
- grande ingombro;
- possibilità di formazione di agglomerati;
- essiccamento non uniforme (specie negli apparati di grandi dimensioni).

Parametri di processo critici Il funzionamento è stato descritto precedentemente in relazione alla teoria dell'essiccamento, ne seguono direttamente i parametri di processo critici:

- temperatura dell'aria in ingresso;
- velocità di flusso del gas essiccante;
- grado di umidità dell'aria in ingresso.

Si ricorda come sia importante non arrivare in condizioni di saturazione.

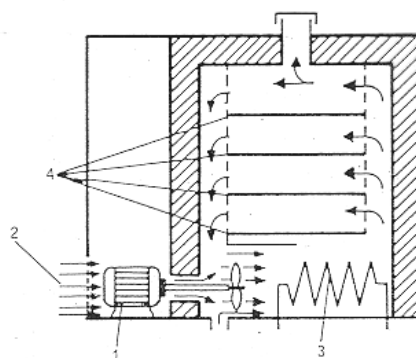


Figura 4.40: Armadio essiccatore a ventilazione forzata

4.4.2.2 Essiccatore a letto fluido

È lo stesso apparato del granulatore a letto fluido (vedi 4.3.6.2), per un uso diverso. Vantaggi e svantaggi sono sostanzialmente analoghi all'uso coi granulati (tempi brevi, alto carico, buona efficienza, rischi di cariche elettrostatiche etc). Ne esistono anche versioni da laboratorio.

4.4.2.3 Spray Dryer

Lo spray dryer (anche noto come essiccatore pneumatico o essiccatore a spruzzo) è un tipo peculiare di essiccatore in quanto è in grado di essiccare, in modo rapido e in continuo, liquidi quali soluzioni, emulsioni e sospensioni. Lo spray dryer (figura 4.43) è formato da un atomizzatore, posto in uscita al flusso di liquido da essiccare, che nebulizza la massa in piccole goccioline (*droplet*) all'interno di una camera con un flusso di gas essiccante molto caldo. Le goccioline di liquido rapidamente essiccano in polvere che è convogliata dal flusso di gas e dalla gravità in un sistema di raccolta.

Fasi dell'essiccamento Quando le *droplet* di liquido vengono a contatto con il gas essiccante, raggiungono in breve tempo una temperatura pari alla temperatura di bulbo umido del gas. La superficie liquida evapora rapidamente e può formarsi al suo posto un rigido involucro solido. Col procedere dell'essiccamento il liquido all'interno della particella diffonde attraverso l'involucro precedentemente formatosi. In questa fase l'evaporazione procede più lentamente del calore trasferito alla particella dal gas. Questo significa che la particella si riscalda ulteriormente provocando l'evaporazione del liquido all'interno prima che esso possa diffondere verso la superficie. La pressione interna provoca il rigonfiamento della droplet, la membrana di rivestimento si assottiglia e permette così una diffusione più rapida. Se la membrana di rivestimento formatasi nelle prime fasi dell'essiccamento non è elastica o è impermeabile, in questa fase si rompe producendo frammenti o forme a germoglio sulla superficie originariamente sferica. Questa è la fase più critica, nella quale la polvere prodotta è trasportata dal flusso di aria calda (fino a 100–200°C).

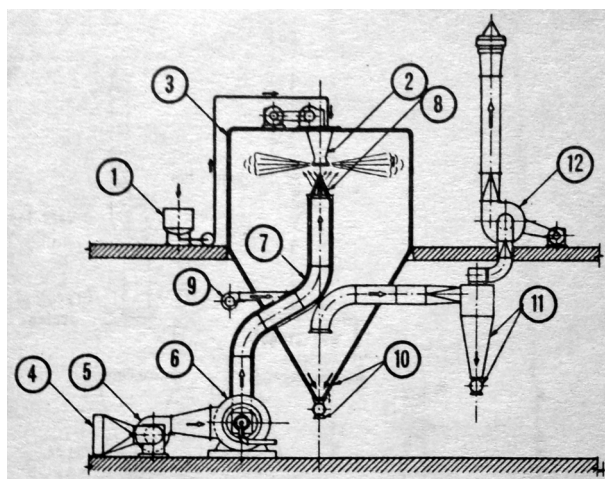


Figura 4.41: Schema di uno spray dryer. (1) serbatoio di alimentazione; (2) atomizzatore centrifugo; (3) camera di essiccamento; (4) filtro dell'aria in ingresso; (5) ventola di alimentazione dell'aria; (6) riscaldatore aria; (7) condotto di ingresso triplo; (8) dispersore regolabile; (9) ventola di raffreddamento dell'aria; (10) camera di raccolta del prodotto; (11) prodotto di raccolta del ciclone; (12) ventola aria esausta.

Struttura dell'apparato Vi sono diversi tipi di spray dryer in base ai diversi materiali da essiccare e alle diverse caratteristiche del prodotto. Tutti presentano però elementi comuni come il sistema di alimentazione dell'ugello, il nebulizzatore, il sistema di alimentazione del gas essiccante, la ca-

mera di essiccamento, un separatore solidi/gas e un sistema di raccolta del prodotto.

L'alimentazione del flusso di liquido avviene per gravità o mediante apposite pompe. La velocità di flusso deve essere regolata in modo che ogni gocciolina sia completamente essiccata prima di entrare in contatto con le pareti della camera di essiccamento, ma deve essere contemporaneamente evitato il surriscaldamento del materiale, soprattutto per i materiali più sensibili alle alte temperature. La velocità di flusso più idonea può essere calibrata osservando la temperatura dell'aria in uscita e mediante il controllo visivo delle pareti della camera di essiccamento. Mantenendo costante la temperatura dell'aria in ingresso, infatti, un abbassamento della velocità di flusso del liquido si rifletterà in un aumento della temperatura in uscita, mentre flussi eccessivi saranno caratterizzati da una diminuzione dell'aria in uscita e, nei casi peggiori, dall'accumulo di materiale sulle pareti della camera di essiccamento.

Atomizzatori Esistono fondamentalmente tre tipi di atomizzatori per spray dryer:

- atomizzatori pneumatici;
- atomizzatori a pressione;
- atomizzatori a disco rotante.

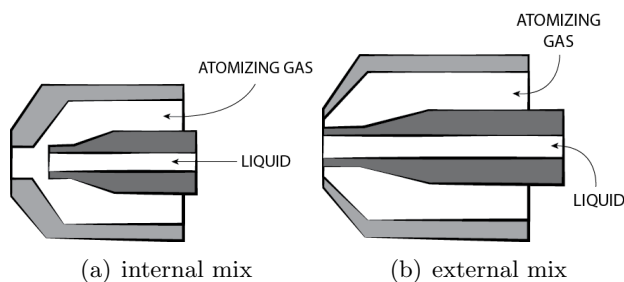


Figura 4.42: Diversi tipi di ugello a due vie.

Atomizzatori pneumatici Negli atomizzatori pneumatici (noti anche come ugelli gas-atomizzanti o ugelli a due vie) il flusso di liquido è rotto in goccioline da un getto d'aria (o altro gas) ad alta velocità. Gli atomizzatori pneumatici sono impiegati per produrre particelle piccole e per liquidi viscosi che non sono compatibili con gli ugelli a pressione. Essi, tuttavia, rispetto ad altri tipi di ugelli, richiedono più potenza per ottenere le stesse performance.

Atomizzatori a pressione Negli atomizzatori a pressione in flusso di liquido è distribuito sotto alta pressione (fino a 500bar) ed il flusso è rotto dal contatto con l'aria, con un altro getto o con un disco fisso.

Atomizzatori a turbina Gli atomizzatori a turbina si distinguono in:

- atomizzatori rotanti;
- atomizzatori a rotore.

Negli atomizzatori rotanti il fluido arriva all'interno del cilindro cavo con piccole aperture sul perimetro esterno che disperde il liquido per rotazione (da 3000 a 50000 rpm). Negli atomizzatori a rotore il fluido arriva dall'intercapedine tra rotore e statore, mentre le particelle sono create e disperse dal movimento reciproco delle due parti.

Gli atomizzatori a turbina hanno trovato larga applicazione in ambito farmaceutico per la loro versatilità: sono, infatti, in grado di nebulizzare tutti i tipi di liquidi, compresi quelli viscosi e impasti di particelle che potrebbero intasare gli altri tipi di ugello.

La dimensione delle particelle che si formeranno è funzione della massa di solido contenuta in ciascuna goccia, ovvero delle dimensioni della goccia stessa, pertanto la scelta dell'atomizzatore e dei suoi parametri di processo sarà un parametro di processo critico per il particle size del prodotto essiccato.

Gas essiccante L'aria calda è fornita mediante riscaldamento del flusso di aria in ingresso. La fonte di riscaldamento abituale per gli impianti da laboratorio è l'elettricità o il gas. Vapore o riscaldatori indiretti sono preferiti in ambito industriale per evitare la contaminazione del prodotto.

Separazione prodotto A seconda del tipo di apparato il prodotto può raccogliersi direttamente sul fondo della camera di essiccamento, essere convogliato ad un ciclone separatore o possono verificarsi entrambe le cose contemporaneamente. Polveri residue e altro particolato sono rimossi dall'aria in uscita dal ciclone mediante appositi filtri onde evitare l'inquinamento ambientale. Il prodotto che si accumula sul fondo della camera di essiccamento ("prodotto della camera") è rimosso dal fondo della stessa. Questo prodotto è abitualmente di particle size più grossolano e soggetto a riscaldamento prolungato (a causa del maggior tempo passato nella camera di essiccamento).

La granulometria dei prodotti ottenuti mediante spray drying, come intuibile dalla necessità di ricorrere ad un abbattitore di polveri, è generalmente molto fine, anche micrometrica, e pertanto i prodotti così ottenuti hanno generalmente scarse doti di scorrevolezza.

La porosità del prodotto, invece, può essere regolata in funzione della concentrazione della soluzione o sospensione nebulizzata.

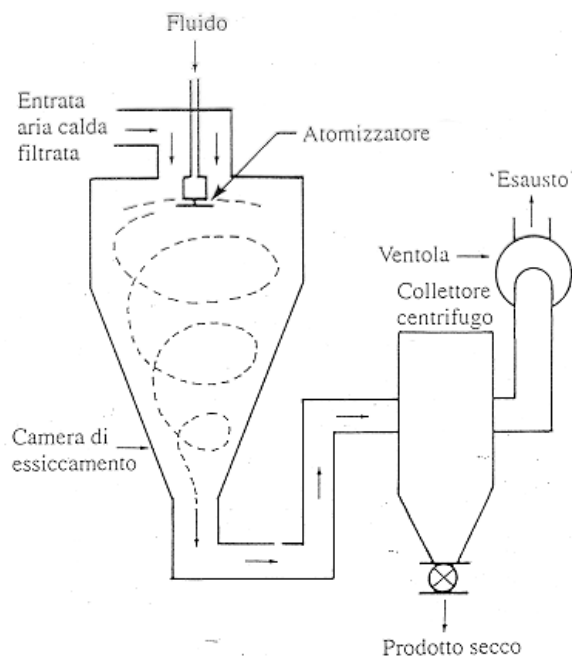


Figura 4.43: Schema di funzionamento di un essiccatore pneumatico (*Spray dryer*).

Vantaggi Le principali applicazioni in ambito farmaceutico dello spray dryer sono:

1. essiccamento di materiali sensibili al calore;
2. variazione di forma fisica di materiali per la produzione di compresse o il riempimento di capsule;
3. microencapsulazione.

L'essiccamento di materiali sensibili al calore e/o all'ossidazione senza che avvenga la degradazione è possibile, nonostante le alte temperature dell'aria impiegata, in quanto le goccioline sono essiccate in pochi secondi a causa della loro elevata area superficiale (dovuta alle piccole dimensioni delle goccioline). Inoltre il prodotto essiccato è mantenuto freddo dall'evaporazione del liquido che lo avvolge, ed il prodotto è rapidamente rimosso dalla camera di essiccamento (e convogliato nel ciclone).

L'utilità per la variazione della forma fisica è dovuta al fatto che il processo di spray dry varia forma, dimensioni e densità di bulk del prodotto essiccato rispetto a quello di partenza. Inoltre la forma approssimativamente

sferica delle particelle ottenute conferisce loro migliori doti di scorrevolezza rispetto ad una polvere di dimensioni simili ottenuta mediante altri metodi di essiccamento. Particelle di forma sferica possono essere ottenute impiegando come liquido una soluzione o anche una soluzione sovrasatura del materiale.

Tra i vantaggi dello spray dryer si segnalano:

- produzione di particelle di forma regolare e approssimativamente sferica;
- possibilità di essiccare liquidi;
- alta efficienza termica;
- basso *moisture content* finale;
- compatibilità con sostanze termolabili o ossidabili (gas inerte);
- formazione di un prodotto poroso (idoneo a compressione diretta, es. lattosio spray dried);
- possibilità di lavorare in asettico;
- utile per casi particolari (cambiamento forma polimorfa, co-soluzione di API ed eccipienti per attivi potenti etc).

4.4.2.4 Scelta del metodo di essiccamento

Diversi parametri influenzano la scelta del metodo di essiccamento più idoneo in una particolare condizione, come:

- efficienza termica;
- funzionamento a batch/in continuo;
- tempi;
- ingombro;
- portata;
- aspetto del solido;
- sicurezza;
- manodopera richiesta;
- pulizia.

In particolare gli armadi sono caratterizzati da grandi ingombri, tempi lunghi, facile ossidazione del materiale e processo a batch mentre i tunnel di essiccamento hanno il vantaggio di essere in continuo. Gli essiccatori a letto fluido hanno una grande velocità di essiccamento, sono compatibili con materiali termolabili, hanno un ingombro minore degli armadi e disperdono meno polveri nell'ambiente. Dal punto di vista dell'efficienza energetica i migliori risultati si ottengono con l'essiccamento con microonde, mentre per sostanze estremamente delicate può essere necessario un essiccamento sotto vuoto.

4.5 Pellettizzazione

La pellettizzazione è

“un’operazione farmaceutica volta alla produzione di pellets o beads. Viene generalmente eseguita a partire da un materiale sottoposto a granulazione ad umido prima del relativo essiccamento.”

I pellets sono

“piccole unità solide, liberamente scorrevoli, di forma sferica o pseudosferica di dimensioni generalmente³⁶ comprese tra 500 e 1500µm ottenibili con procedimenti diversi.”

4.5.1 Introduzione

Razionale Il razionale è prevalentemente biofarmaceutico, più che tecnologico, ed è funzione dell'ottenimento di forme farmaceutiche orali a rilascio modificato. Infatti i pellets sono particolarmente idonei al rivestimento.

Vantaggi Tra i vantaggi dell'uso dei pellets si ricordano:

- si possono allestire forme farmaceutiche a diverso dosaggio a partire dagli stessi pellet (includendone più o meno);
- quando formulati in capsule o compresse disgreganti presentano i vantaggi delle forme farmaceutiche ad unità multipla;
- pellets con attivi incompatibili possono essere miscelati tra loro;
- possono essere usati per rilasci prolungati o sito-specifici;
- hanno ottime doti di scorrevolezza;
- sono ideali per il coating in quanto le sfere ottimizzano il coating e l'assenza di irregolarità permette un miglior rivestimento;

³⁶Ciò non toglie che si possano avere anche pellets da 300µm.

Differenze con i granuli Si può notare che l'intervallo dimensionale è parzialmente sovrapposto a quello dei granulati, la morfologia del prodotto finito è simile così come gli apparati produttivi sono parzialmente comuni. Ciò nonostante le due forme farmaceutiche sono profondamente diverse: si ricorre alla granulazione per comprimere polveri che non hanno proprietà direttamente favorevoli alla compressione (es. scorrevolezza), o direttamente per produrre granulati (più raramente). Si producono pellets per ottenere forme farmaceutiche a rilascio modificato. La produzione di pellet è costosa e relativamente complessa, pertanto la prima formulazione di un nuovo farmaco quasi sicuramente non sarà in pellet (mentre più verosimilmente si ricorrerà a formulazioni in pellet vicino alla scadenza del brevetto, per ottenere forme “retard” o altro) ma sarà in una forma di dosaggio convenzionale, a meno di particolari necessità chimico-farmacologiche (es. gastroresistenza per attivi sensibili agli acidi).

4.5.2 Forme di dosaggio ad unità multipla

I pellets possono essere impiegati per realizzare forme di dosaggio ad unità multipla, ad esempio bustine³⁷, capsule di gelatina dura o compresse disgreganti³⁸ che in seguito alla somministrazione rendono disponibili un elevato numero di subunità, ciascuna contenente una frazione della dose di API.

I vantaggi delle forme di dosaggio ad unità multipla sono biofarmaceutici: esse comportano, infatti, miglioramenti di efficacia e sicurezza della forma farmaceutica. Questo perché il profilo delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco in seguito ad una somministrazione in una forma di dosaggio ad unità multipla è più riproducibile rispetto a quello ottenibile con forme farmaceutiche ad unità singola. In pratica, assumendo che la fase di rilascio delle singole unità dalla forma farmaceutica sia soggetta a bassa variabilità, la deviazione standard sarà mitigata dall'essere media di un numero elevato di campioni singoli.

Mentre le forme di dosaggio singole con dimensioni superiori a 2–4 mm, e che non disgregano nello stomaco, devono aspettare l'*housekeeper wave* (ogni 2 ore, o in seguito alla digestione se a stomaco pieno) una forma che rilasci pellet³⁹ a livello gastrico può dare un profilo di risposta più prevedibile.

L'indipendenza dal tempo di svuotamento gastrico è pertanto uno dei vantaggi delle forme di dosaggio ad unità multipla. Sono inoltre diminuiti i rischi di dose-dumping, ovvero il fenomeno per cui forme farmaceutiche

³⁷Le bustine sono le meno usate, per problemi di compliance, ma se il numero di pellet da somministrare è particolarmente alto possono essere l'unica soluzione

³⁸Mentre le capsule sono una soluzione consolidata e relativamente semplice per veicolare pellets, sulle compresse si è ancora in fase di ricerca: per evitare la rottura dei pellets, poi, è necessario aggiungere una polvere idonea che favorisca la formazione della compressa. Questo significa che il carico in pellets della compressa sarà piuttosto basso (50% in volume ca.).

³⁹che per loro dimensioni non devono attendere l'*housekeeper wave*

a rilascio prolungato non ottengono le curve di assorbimento previste, a causa di difetti produttivi; in tal caso si può avere il rilascio in breve tempo tutto l'attivo. Poiché nelle forme a rilascio prolungato, che devono coprire un arco di tempo maggiore, è presente una maggiore quantità di attivo, se questa viene rilasciata in breve tempo si possono avere significativi problemi di tossicità⁴⁰. Le forme di dosaggio ad unità multipla sono inoltre esenti da danni locali causati da farmaci gastrolesivi, cosa che può avvenire con forme farmaceutiche a rilascio modificato qualora il loro transito si arresti in un punto del tubo digerente insistendo pertanto con il rilascio dell'attivo in corrispondenza della stessa porzione di epitelio intestinale.

Inoltre poiché le singole unità sono tra loro indipendenti, daranno origine a distribuzioni più omogenee lungo il GI.

In breve sono ridotte le variazioni intra- ed inter-individuali delle curve concentrazione plasmatica/tempo.

Nota infine che le singole subunità potrebbero essere realizzate, anche volutamente, con caratteristiche di cinetica di rilascio diverse in modo da ottenere sistemi a rilascio sostenuto. In breve le forme farmaceutiche ad unità multipla consentono anche maggiore flessibilità di design e impiego.

4.5.3 I pellets nel rilascio prolungato

A oggi i pellets hanno trovato impiego principalmente nella realizzazione di forme farmaceutiche a rilascio prolungato attraverso due tipologie di prodotto:

sistemi matrice pellets costituiti da principio attivo interdisperso con uno o più eccipienti di natura polimerica che impartiscono al sistema le caratteristiche di rilascio;

sistemi reservoir pellets contenenti l'attivo, rivestiti con membrane polimeriche che, in funzione delle caratteristiche di composizione e spessore, determinano la cinetica di rilascio.

4.5.4 Tecnologia

Caratteristiche I pellet hanno caratteristiche:

dimensionali distribuzione granulometrica ristretta;

morfologiche forma pseudosferica senza spigoli (per rivestimento)⁴¹

⁴⁰Vedi Wikipedia per il caso del Palladone, delle capsule di idromorfone a rilascio prolungato ritirate dall'FDA).

⁴¹Questa è una caratteristica precipua dei pellets e non dei granulati, specie se questi ultimi sono destinati alla compressione: non ha senso ricercare sfericità dei granuli se poi vanno compressi.

superficiali privi di irregolarità e scabrosità (di nuovo, per un miglior rivestimento, ma anche senza film per controllare meglio la superficie di rilascio, che è rate limiting step);

tecnologiche resistenza meccanica e densità apparente (resistenza meccanica soprattutto per i nuclei. Di nuovo, questa è una caratteristica precipua dei pellets, assente nei granulati).

Formazione I pellet sono prodotti generalmente per “size enlargement” da polveri o piccoli granulati.

Tale ingrossamento particellare è prodotto di:

- forze di legame tra particelle;
- meccanismi di formazione di agglomerati

Per avere l’ingrossamento particellare devono agire forze di:

- rotolamento;
- impasto;
- estrusione;
- compressione.

Il tipo di forza prevalente è funzione dello strumento utilizzato per l’ottenimento degli agglomerati.

Nell’ambito della pellettizzazione i processi utilizzati sono quelli illustrati in figura 4.44, riconducibili a:

- agglomerazione;
- stratificazione su nuclei preformati;
- globulazione.

4.5.4.1 Agglomerazione

Le tecniche di size enlargement che si basano sull’agglomerazione sfruttano la formazione di particelle (dette nuclei primari) e del loro successivo accrescimento per formazione di legami interparticellari.

Tale accrescimento può essere favorito da:

agitazione presenza di liquidi leganti e movimentazione del materiale;

compattazione riduzione delle distanze interparticellari e/o aumento delle superfici d’interazione.

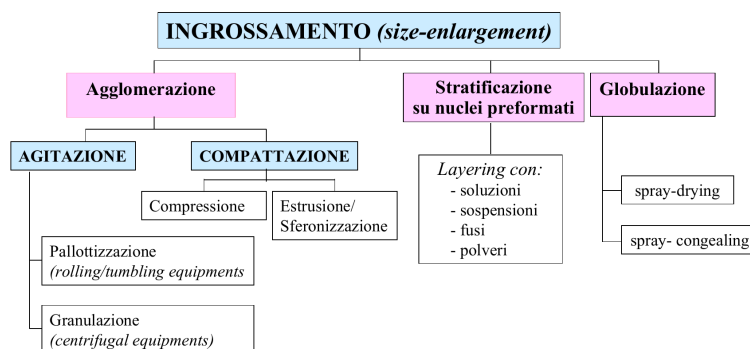


Figura 4.44: Tecniche size-enlargement

Nel primo caso si hanno pallottizzazione e granulazione, nel secondo compressione (minicompresse bombate) ed estrusione/sferonizzazione.

La pallottizzazione è una tecnica oggi poco utilizzata ma importante storicamente in quanto veniva applicata nella produzione dei primi pellet. Le dimensioni dei core venivano fatte accrescere per rotolamento nella soluzione legante. La scarsa riproducibilità di tale metodo ha indotto a utilizzare i granulatori, con opportuni accorgimenti. La produzione di pellet per granulazione fa riferimento al granulatore monofasico, in particolari condizioni di processo e formulative.

La compattazione per compressione viene eseguita con comprimitrici con punzoni da 2mm a forte concavità. Non si tratta di una tecnica semplice essendo elevato il rischio di rottura del punzone (a causa della forma e delle sue ridotte dimensioni).

L'estrusione sferonizzazione è probabilmente la tecnica più diffusa in ambito farmaceutico per la produzione di pellet.

4.5.4.2 Layering

Per quanto riguarda la stratificazione su nuclei preformati (layering), essa si basa principalmente sull'accrescimento in seguito alla deposizione di materiale (tra cui l'attivo) su nuclei preformati.

Il materiale deposto può essere una soluzione/sospensione dell'attivo, può essere un attivo con eccipienti fusi o una polvere.

Questo materiale deve poi cristallizzare/solidificare/consolidare per formare uno strato continuo dotato di struttura e resistenza proprie. In crescita negli ultimi anni il "*powder coating*" ovvero il rivestimento con polveri, con apparati di "*tangential spray*" come quello mostrato in figura 4.46. Questo perché il powder coating permette maggiori carichi d'attivo, tempi minori, strati più sottili e consente di stratificare anche attivi di cui non si riesce ad ottenere una soluzione/sospensione (es. perché si degradano chimicamente o altro). Le caratteristiche tecnologiche del rivestimento saranno migliori

nel caso di layering con liquidi: si hanno in particolare pellet più lisci e che non perdono polvere, ma il powder coating è può comunque essere preferito per il minor tempo di lavorazione (es. indicativamente da 24 a 2 ore).

Core I nuclei preformati, anche detti, inert non-pareil seeds, sono particelle sferiche di diametro uniforme formate da saccarosio e amido (sono pertanto rapidamente solubili) e conformi alla monografia “Sugar Spheres” di farmacopea USP. Esistono inoltre nuclei di cellulosa microcristallina. I core sono considerati come eccipienti.

Essi possono essere impiegati:

- come core di pellets in seguito a layering;
- per associazioni di più attivi, dove lotti diversi di core vengono ricoperti con API diversi e rivestiti diversamente per ottenere profili di rilascio diversi per i due attivi⁴²;
- l'utilizzo di core diversi in modo da avere particelle di dimensioni simili in seguito al layering permette di raggiungere un'elevata uniformità dimensionale e scongiurare il rischio di segregazione.

I core, anche se ricoperti, hanno una membrana che è esternamente parzialmente permeabile all'acqua. Il core zuccherino è molto solubile in acqua e tale dissoluzione può aiutare a portare in soluzione l'attivo il cui rilascio è comunque limitato dalla membrana esterna. È necessario che il passaggio in soluzione non sia il fattore limitante (che è dato dalla film di rivestimento).

Layer La soluzione idealmente migliore è una soluzione (o sospensione) dell'attivo che, una volta evaporato il solvente, dà core rivestiti con solo API. Possono essere usati API con eccipienti fusi o polveri. Per permettere l'adesione della polvere i nuclei dovranno essere bagnati (esistono brevettati sistemi per l'adesione mediante cariche elettrostatiche). Si può caricare fino al 90% in massa di attivo.

Formulazione Oltre all'attivo sono necessari nella soluzione di rivestimento eccipienti quali leganti (per favorire l'adesione API-superficie), tensioattivi (per favorire la bagnatura della superficie), coloranti/aromatizzanti etc.

⁴²Inoltre procedendo separatamente per i diversi API in caso di non conformità di un lotto di pellets si potranno comunque usare gli altri. Inoltre API diversi inclusi nella stessa forma farmaceutica possono essere ricoperti con coloranti per verificare mixing ed integrità granuli in seguito a compressione (nel caso di compresse disgreganti) o ripartizione (nel caso di capsule).

Apparecchiature Per il rivestimento si ricorre a bassine o letti fluidi. In particolare se l'attivo è in soluzione o sospensione si possono utilizzare letti fluidi (specie con inserto Wurster) rotogranulatori e bassine mentre nel caso di powder layering si ricorre alla bassina o al rotogranulatore a letto fluido.

Letto fluido con inserto Wurster Rispetto alla classica disposizione “*top spray*” in letto fluido, con il setto Wurster si ricorre a “*bottom spray*”, ovvero la soluzione di rivestimento è spruzzata dal basso verso l'alto. Caratteristiche precipue dell'inserto Wurster (cfr. fig. 4.45) sono il cilindro ripartitore centrale ed il piatto forato posto alla base, che presenta fori di dimensioni maggiori nella zona centrale, quindi fori di dimensioni minori nella zona sottostante la parte in cui avviene la ricaduta del materiale, ed infine fori di grandi dimensioni sulla circonferenza più esterna per evitare l'adesione del materiale sulle pareti della camera⁴³.

I fori centrali forniscono energia cinetica alle particelle disperse, che durante la risalita si trasforma in energia potenziale diminuendo la velocità dei pellets. Al termine del cilindro viene meno la forza di sostegno dell'aria. Il cilindro ripartitore impone il passaggio forzato dei pellets nella zona di spruzzo.

L'ottenimento di layer di rivestimento di spessore omogeneo è prerequisito cruciale per formulazioni a rilascio ritardato.

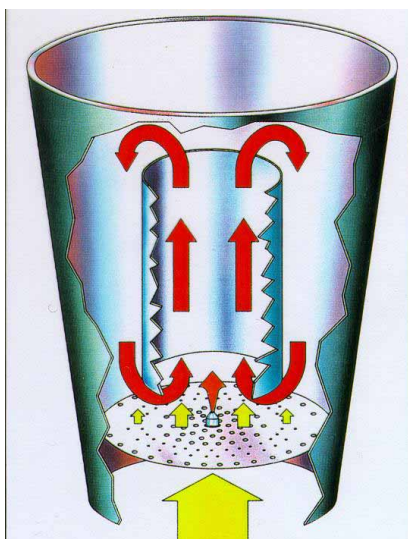


Figura 4.45: Schema di un granulatore con inserto Wurster.

⁴³ A fori di dimensioni maggiori corrisponde un flusso d'aria più intenso.

Top spray Nei letti fluidi con top spray non c'è uniformità tra la distanza percorsa dalle gocce dall'ugello alle particelle, né nel moto delle particelle nel sito di nebulizzazione, finché però la viscosità delle gocce che incontrano il materiale da ricoprire è sufficiente alla loro distribuzione sulla superficie si ottiene il rivestimento desiderato. Tale rivestimento sarà, però, poroso e non uniforme sebbene di più semplice ottenimento.

Bottom spray Nei letti fluidi con inserto Wurster si crea un trasporto di massa pneumatico dovuto all'effetto venturi che risucchia le particelle che man mano ricadono sul fondo. Quando il materiale lascia la partizione cilindrica ed entra nella camera di espansione conica la velocità delle particelle decresce sensibilmente, l'umidità residua evapora rapidamente mentre il prodotto ritorna nella zona di rivestimento per effetto Venturi attraverso la fessura posta alla base del cilindro e verrà nuovamente ricoperto. Il tempo di residenza nella zona di nebulizzazione per le varie particelle è statisticamente uniforme, così come la distanza tra il materiale e l'ugello: tutto ciò favorisce la creazione di un rivestimento omogeneo. Inoltre la grande energia cinetica fornita dal flusso d'aria separa tutte le particelle individualmente, anche se di dimensioni ridotte. Tutte queste caratteristiche rendono l'utilizzo di inserti Wurster ideale per il rivestimento di core nella formazione di pellets per layering.

In funzione delle condizioni del letto fluido, dei nuclei da rivestire e del materiale usato per il coating si possono avere diversi fenomeni nel granulatore. Una volta atomizzate le goccioline di soluzione per il coating possono incontrare o meno i core da rivestire. Se non li incontrano il liquido va incontro a "spray drying" e la polvere restante, se sufficientemente fine, può lasciare il letto fluido, altrimenti rimane nel letto (e tali particelle possono fondersi tra loro e dare accrescimento). Quando la soluzione filmante incontra il nucleo ne bagna la superficie. In questa fase particelle umide possono accidentalmente unirsi e formare ponti liquidi, il che non è un problema se, durante l'evaporazione del solvente, il ponte successivamente si rompe, come avviene se i parametri di processo sono impostati correttamente. Il caso desiderato e di gran lunga più frequente, specie in condizioni di processo corrette, è dato dalla successiva deposizione dello strato liquido mediante successivi cicli di bagnatura e asciugatura. La formazione di ponti liquidi è un effetto collaterale (*wet quenching*) che si verifica quando viene spruzzata troppa soluzione per il rivestimento. Tali ponti liquidi vanno poi incontro ad essiccamento e l'eventuale formazione di ponti solidi dipende dalla loro forza (*dry quenching*).

Rotogranulatore a letto fluido Per il powder coating l'apparecchiatura d'elezione è il rotogranulatore a letto fluido (fig. 4.47), ma l'operazione può essere effettuata anche in bassina.

Per permettere l'adesione della polvere è necessaria la presenza di un liquido che bagni la superficie dei nuclei. La soluzione e la polvere possono essere spruzzate assieme o in punti diversi del granulatore.

Nel rotogranulatore la polvere è spinta da una vite senza fine lungo il tubo di caricamento e fuoriesce dall'ugello posto tangenzialmente alla camera di essiccamento. Qui il combinarsi del flusso d'aria ascendente con il moto tangenziale delle particelle dà origine ad un moto toroidale dei nuclei in fase di rivestimento.

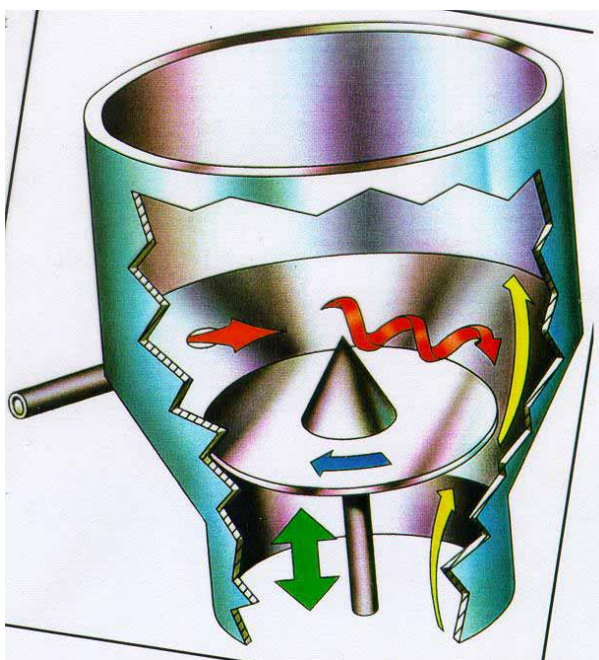


Figura 4.46: Granulatore a letto fluido centrifugo per powder coating.

Il disco rotante favorisce la formazione di particelle sferiche dalla superficie regolare (questo non si applica al layering ma ai pellet formati per agglomerazione). Il disco rotante può essere sollevato per consentire l'ingresso dell'aria (che funge da gas essiccante), oppure abbassato.

Con questo apparato è anche possibile procedere alla concomitante applicazione di un liquido oltre alla polvere: il liquido sarà spruzzato dall'ugello centrale mentre la polvere fuoriesce dalla "corona", come illustrato in figura 4.47. Essendo l'ugello in posizione tangenziale si ha "tangential spray".

Il disco rotante (fig. 4.46) assieme al flusso d'aria forniscono il mixing necessario. L'ugello e il disco rotante appartengono entrambi alla parte inferiore del granulatore, ovvero, al pari del setto Wurster, sono disponibili come inserto smontabile.



Figura 4.47: Ugello per granulatori tangenziali: presenti l'ugello per liquidi e la corona per le polveri.

Bassina Il rivestimento può essere effettuato anche in bassina: un contenitore vuoto rotante con un ugello che spruzza la soluzione e, nel caso del powder coating, un tubo terminante con una griglia depone la polvere.

Parametri di processo Le dimensioni delle particelle da ricoprire svolgono un ruolo importante: particelle troppo grandi danno flussi disorganizzati, particelle più piccole, invece, sono più soggette ad aggregazione. L'atomizzatore permette di nebulizzare piccole gocce, risolvendo il problema del wet quenching locale. Per quanto riguarda le soluzioni per il rivestimento l'uso dei solventi organici (che pure avrebbero indubbi vantaggi pratici) è di fatto abbandonato a causa delle regolamentazioni più recenti (sicurezza etc). Oggi si usano principalmente soluzioni acquose, il cui limite alla concentrazione è dato dalla necessità di essere nebulizzate tramite spray. Anche la velocità di spruzzo, così come le dimensioni delle gocce, sono parametri critici (ad es. gocce troppo grandi daranno luogo a fenomeni di sticking).

Vantaggi I vantaggi della stratificazione comprendono⁴⁴:

- tecnica semplice e consolidata;
- uniformità dimensionale dei pellet prodotti;
- ottima possibilità di carico dell'attivo (con powder);
- caratteristiche meccaniche soddisfacenti e modulabili (con diversi bagnanti/leganti);
- riproducibilità (metodo abbastanza robusto);
- possibilità di ulteriore rivestimento nella stessa apparecchiatura (per reservoir).

⁴⁴confronta con caratteristiche desiderate pellet

Svantaggi Gli svantaggi o comunque le fasi più critiche comprendono:

- API in contatto con liquidi (problemi di stabilità, trasformazioni polimorfiche etc);
- tempi di processo lunghi.

Inoltre, per il powder layering:

- caratteristiche granulometriche, reologiche e di bagnabilità dell'attivo;
- limitata diffusione.

4.5.4.3 Globulazione

Per globulazione si intende la preparazione di pellets mediante essiccamento o solidificazione di materiale liquido nebulizzato (es. spray drying e spray-congealing).

Considerazioni farmaceutiche In ambito farmaceutico per la produzione di pellets si ricorre di preferenza a granulazione, compressione, estrusione/sferonizzazione e stratificazione. La globulazione è estremamente rara in quanto fornisce pellet fragili, porosi e con superfici non lisce.

4.5.5 Compressione

La produzione dei pellet per compressione presenta tutte le problematiche della produzione di compresse (amplificate dal fatto che la polvere si deve comprimere con forze basse per fragilità punzoni), con il vantaggio che basta una comprimitrice (con punzoni adeguati) per produrli.

Altri vantaggi sono ottima riproducibilità dimensionale, assenza di solventi. Tra gli svantaggi ci sono l'usura dei punzoni, le dimensioni relativamente grandi (min 2mm), la necessità di polveri con buona scorrevolezza e compattazione, la bassa velocità di produzione.

Nota il peso di una compressa-pellet è di circa 12,5mg.

4.5.6 Estrusione-sferonizzazione

Tecnica nata per la pellettizzazione. Assomiglia alla granulazione, ma le apparecchiature sono dedicate alla produzione di pellet. La produzione parte da polveri.

Come si evince dal processo, i pellet prodotti per estrusione-sferonizzazione sono più duri, densi e lisci di quelli prodotti con altri metodi.

4.5.6.1 Formulazione

Nel caso di pellet matriciali sarà necessario un eccipiente funzionale per il controllo del rilascio, altrimenti nei reservoir una formulazione tipo è formata da:

- API;
- agente sferonizzante (es. cellulosa microcristallina. Cruciale, serve nella sferonizzazione per rendere plastico il sistema);
- leganti;
- bagnante (tensioattivo, se necessario);
- diluenti (eventualmente).

4.5.6.2 Apparecchiature

Necessarie apparecchiature diverse, non esiste un monofasico. Servono:

1. impastatrice;
2. estrusore;
3. sferonizzatore.

Estrusori Gli estrusori possono essere di diverso tipo (cfr. figura 4.48):

1. assiali (A);
2. radiali (B);
3. a rulli rotanti (C).

Il prodotto estruso è più denso di un normale granulato in quanto l'estrusione contribuisce all'allontanamento del solvente. Gli schemi di funzionamento possono essere diversi.

Estrusore assiale Formato da un cilindro al cui interno è posta una vite senza fine che spinge l'impasto contro la maglia posta all'estremità.

Estrusore radiale Rispetto all'estrusore assiale presenta un cilindro forato in modo che l'estruso esca anche dalle pareti laterali.

Estrusore a rulli rotanti L'estrusore a rulli rotanti usa dei rulli forati attraverso i quali è forzato il passaggio dell'impasto caricato nella tramoggia sovrastante.

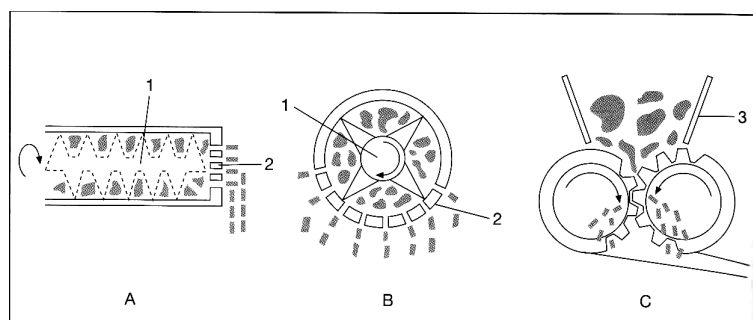


Figura 4.48: Diversi tipi di estrusori

Sferonizzatore Gli sferonizzatori sono formati da un piatto posto sul fondo di un contenitore cilindrico (cfr. schema 4.50). Il piatto è posto in rotazione. In funzione della velocità di rotazione i cilindretti che ricadono sul piatto rimbalzano continuamente tra la parete e il piatto. La superficie del piatto è zigrinata (ne esistono di diverso tipo). La zigrinatura ottimizza le modalità di impatto e ricaduta delle particelle. In pratica le differenze tra piatti diversi sono trascurabili, mentre il parametro di processo cruciale, oltre alla durata, è la velocità di rotazione.

È comunque necessario che l'estruso caricato abbia buone doti coesive per evitare che si rompa e vada incontro a riduzione dimensionale. Il materiale deve quindi essere plastico (per presenza di acqua o plasticizzanti) e non rigido e fragile (ciò dipende dalla formulazione).



Figura 4.49: Foto di uno sferonizzatore.

Nella fase di sferonizzazione l'estruso ha ancora una buona quantità di acqua, che sarà rimossa con essiccamento terminale in quanto l'acqua ha un ruolo plasticizzante importante durante la sferonizzazione.

- attivo a contatto con liquidi (deve essere stabile);
- necessità di più apparecchiature (limite maggiore!);
- rischio del passaggio in soluzione dell'attivo.

4.5.7 Rotogranulazione

I rotogranulatori sono un'evoluzione dei granulatori a letto fluido, appositamente sviluppati per la pellettizzazione.

4.5.7.1 Formulazione

Nelle formulazioni per rotogranulazione sono presenti:

- l'API;
- un agente sferonizzante (MCC, vedi estrusione-sferonizzazione a pag. 165)
- leganti (per coesione);
- glidanti, antiaderenti (per evitare adesione a pareti);
- tensioattivi (come bagnanti);
- diluenti (se necessario).

4.5.7.2 Apparecchiature

Ne esistono sostanzialmente due:

- rotogranulatore ad alta velocità;
- rotogranulatore a letto fluido.

Rotogranulatore ad alta velocità Analogo a quello visto per la granulazione, si può giungere in alcuni casi anche alla produzione di pellets.

Ne esistono di diversi tipi con diverse forme. Caratteristiche comuni sono la pala per la movimentazione del materiale, che segue il profilo della camera per evitare la presenza di punti morti non movimentati, l'ugello per lo spruzzo della soluzione/sospensione e il chopper.

Il chopper è collegato ad una pala con coltelli che serve a rompere il materiale

Parametri critici sono quelli che determinano la movimentazione del materiale, quindi forma, dimensioni e velocità della pala.

La differenza che porta alla formazione di un granulato o di un pellet è data dalla densificazione ottenuta, ovvero dalla velocità del movimento della pala, ma anche dalla formulazione scelta.

Terminato l'impasto si interrompe lo spruzzo di soluzione bagnante e si scalda il materiale, diviso in granuli distinti. La movimentazione e la presenza dello sferonizzante porta alla formazione di particelle arrotondate. Tale "arrotondamento" può essere presente anche con la granulazione, ma nella pellettizzazione è indispensabile, e per ottenerlo si aggiunge la MCC.

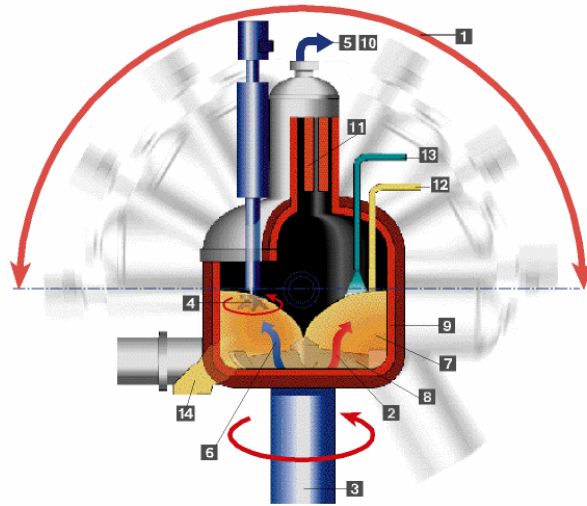


Figura 4.51: Schema di un rotogranulatore ad alta velocità. Si noti il chopper ad altezza regolabile.

Rotogranulatore a letto fluido Il rotogranulatore a letto fluido nell'ambito della rotogranulazione è analogo al rotogranulatore per powder coating, con la differenza che l'ugello spruzzerà solo il liquido essendo l'API già presente nel granulatore.

4.5.7.3 Vantaggi

Gli aspetti più favorevoli della rotogranulazione sono:

- tempi di processo brevi;
- impiego di una sola apparecchiatura;
- buona capacità di carico dell'attivo.

4.5.7.4 Svantaggi

Gli aspetti critici sono:

- distribuzione granulometrica non uniforme (e sempre selezionare il prodotto per vagliatura, ma si ha perdita di materiale);

- tecnologia non consolidata;
- API a contatto con liquidi;
- caratteristiche di solubilità dell'attivo.

4.6 Compressione

La compressione (*tableting*) è

“ un’operazione unitaria, eseguita per mezzo di comprimatrici, che ha come risultato la produzione di compresse.”

Le compresse costituiscono la forma farmaceutica più diffusa, sia per motivi tecnologici (economicità di produzione) sia per il favore che riscontrano da parte del paziente (con conseguente miglior compliance).

4.6.1 Introduzione

4.6.1.1 Vantaggi

Le forme farmaceutiche liquide presentano errori di dosaggio se autosomministrate, sono più costose da trasportare e richiedono più spazio per forma farmaceutica. La via parenterale è sostanzialmente assente nell'automedicazione (a parte insulina e poco altro), mentre la via transdermica non è idonea alla gran parte dei farmaci.

Le forme farmaceutiche più diffuse sono quindi compresse e capsule, ma le prime presentano ulteriori vantaggi, oltre che costi di produzione inferiori.

In breve alcuni dei principali vantaggi delle compresse sono:

- forme farmaceutiche unitarie;
- costo più basso tra tutte le forme farmaceutiche orali;
- le più semplici ed economiche da impacchettare e trasportare;
- identificazione facile con punzoni incisi;
- facili da ingerire;
- possibilità di rilascio modificato;
- si prestano a produzioni su larga scala;
- offrono le migliori caratteristiche di stabilità chimica, meccanica e microbiologica.

4.6.1.2 Svantaggi

Tra gli svantaggi vi sono:

- possibilità che l'API resista alla compressione in compatti coerenti a causa della natura amorfa o al carattere flocculato a bassa densità;
- API con scarsa bagnabilità, lenta dissoluzione, dosaggi medio-alti, optimum di assorbimento nei primi tratti dell'intestino o una combinazione di queste caratteristiche possono rendere difficile la formulazione in compresse con buona biodisponibilità;
- API amari, con odore sgradevole, sensibili all'ossidazione o all'umidità possono richiedere di essere trattati prima della compressione o, in alternativa, compresse rivestite. In questi casi potrebbero risultare più economiche delle capsule.

4.6.1.3 Caratteristiche delle compresse

L'obiettivo dello sviluppo formulativo e della produzione di compresse è ottenere forme farmaceutiche per somministrare oralmente un'esatta quantità di farmaco nella forma solida corretta per un tempo idoneo all'assorbimento in una zona definita del tratto gastrointestinale mantenendolo la sostanza chimicamente intatta fino a quel punto.

La compressa ideale è un prodotto privo di difetti come crepe, scolorimento, contaminazioni e simili e deve rilasciare il o i principi attivi nel corpo in modo prevedibile e riproducibile, mantenendo stabilità chimico-fisica per tutto il periodo di validità (*shelf-life*).

4.6.1.4 Caratteristiche di polveri per CD

Una polvere per essere idonea alla compressione diretta deve possedere:

- doti di scorrevolezza tali da renderne riproducibile e costante il riempimento volumetrico delle matrici;
- proprietà di compattazione buone (ovvero tali da formare compresse coerenti applicando forze compatibili con la produzione industriale).

Spazio formulativo API alto-medio dosati che non vanno incontro a deformazione plastica ma che si frammentano in seguito a compressione (comportamento brittle) non forniranno facilmente compatti coerenti, e pertanto sarà necessario applicare forze elevate o valutare formulazioni e/o forme di dosaggio alternative. Se l'attivo è presente in bassa quantità si può compensare la sua bassa attitudine alla compressione con idonei eccipienti (ma

sarà più critico il mixing). In breve tutto ciò fa riferimento allo spazio formulativo disponibile: grande per gli attivi potenti (ormoni, digitalici etc.), basso per gli alto-dosati (es. antibiotici).

Idealmente se l'attivo è basso dosato devo cercare di rimanere comunque su compresse "piccole" es. di 60–80g.

4.6.1.5 Terminologia

Alcune precisazioni lessicali. Al termine italiano compressione corrisponde l'inglese *compaction* (letteralmente compattazione), mentre *compression* indica solo la prima fase della compattazione. Per evitare ambiguità adottiamo di seguito la nomenclatura inglese, tradotta col corrispondente termine italiano⁴⁵.

Compattazione Il processo di compattazione si articola in compressione e consolidamento.

Compressione La compressione è la riduzione del volume in bulk del materiale come risultato dell'allontanamento (*displacement*) della fase gassosa (aria) e del riempimento degli spazi vuoti (come già era nell'indice di compressibilità, riferito alla scorrevolezza).

Consolidamento Il consolidamento è l'aumento della resistenza meccanica del materiale dovuta ad interazioni particella-particella.

Ne segue che le compresse sono frutto della compattazione, perché senza consolidamento non si formano.

4.6.2 Teoria della compressione

La compressione, essenzialmente, è la

“riduzione del volume apparente di una polvere.”

4.6.2.1 Comportamento di polveri alla compressione

Quando una polvere è sottoposta ad una forza meccanica esterna (compressione) si ha normalmente una riduzione del suo volume di bulk.

Repacking La prima fase di questa riduzione è associata ad un più efficiente riordino delle particelle di polvere rispetto agli spazi di aria. Con l'aumento della pressione, tuttavia, e quando questo riarrangiamento non è più possibile, interviene un altro meccanismo di riduzione del volume.

⁴⁵Nota inoltre che la produzione di compresse (*tablet*) prende il nome di *tableting* (una “t” in AmEng, due in BrEng).

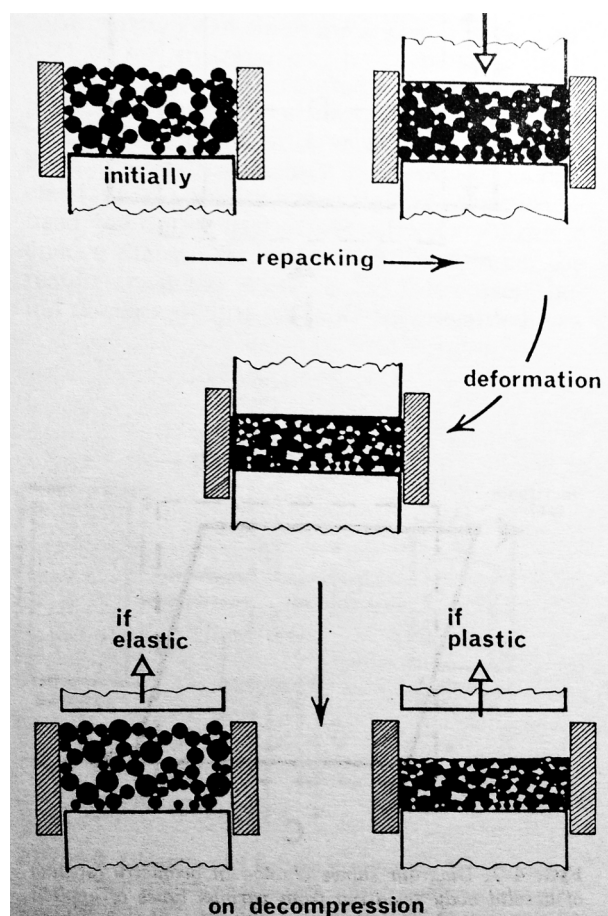


Figura 4.52: Schema dei possibili comportamenti alla compattazione: brittle e soft.

Deformazione elastica Se in seguito alla rimozione del carico la deformazione indotta viene per buona parte recuperata (con una gomma) tale deformazione è detta elastica. Tutti i materiali hanno un comportamento parzialmente elastico (anche se in alcuni casi molto minoritario). Con diverse polveri farmaceutiche (cellulosa micro cristallina, acido acetilsalicilico...) la deformazione elastica è il meccanismo di compressione dominante nell'intervallo di forze abitualmente applicate in una comprimitrice.

Deformazione plastica (o anelastica) In altre polveri viene facilmente raggiunto il limite elastico (o "carico di snervamento") oltre il quale la forza applicata provoca una deformazione irreversibile. La riduzione del volume di bulk in questo caso è data dalla deformazione plastica e/o dal flusso viscoso delle particelle verso gli spazi vuoti.

Comportamento soft Questo meccanismo (flusso viscoso) è predominante nei materiali in cui la resistenza al taglio è minore della resistenza alla rottura (es. gommapiene).

Comportamento brittle Al contrario quando è minore la resistenza alla rottura (es. vetro) le particelle vanno incontro a rottura ed i frammenti più piccoli riempiono gli spazi vuoti (per consentire la riduzione del volume di bulk).

Correlazioni con struttura lattice La predisposizione di un materiale a deformarsi in un modo piuttosto che in un altro dipende dalla struttura del reticolo cristallino, in particolare dalla presenza o meno di piani uniti da legami deboli (piani di rottura).

Effetto di forma e dimensioni particellari A prescindere dal comportamento (elastico/anelastico soft/brittle) delle particelle di dimensioni maggiori della polvere, le particelle più piccole possono comportarsi in modo plastico in un fenomeno noto come *microsquashing*, pertanto la porzione di poveri fini (e la distribuzione granulometrica in genere) può essere importante anche in funzione delle caratteristiche di compattazione. Anche irregolarità superficiali e forme che si allontanano dalla sfera ideale mostrano comportamenti di questo tipo, pertanto un ulteriore parametro importante sarà costituito dalla morfologia delle particelle.

Chimica della compressione Le caratteristiche fisico-chimiche dei materiali ne determinano il loro comportamento alla compressione. Tutti gli effetti di deformazione sono caratterizzati dalla rottura di legami chimici e formazione di nuovi legami tra particelle, che danno luogo al consolidamento man mano che nuove superfici vengono in contatto.

Dipendenza dal tempo Alcuni processi di deformazione (come la deformazione plastica) sono tempo-dipendenti e avvengono a velocità diverse durante la sequenza di compattazione: a causa di ciò la massa della compressa non è mai in equilibrio tra sforzo e deformazione durante la produzione. Questo significa che la velocità con cui la forza è applicata e rimossa, ovvero la durata della compressione può essere un fattore critico per materiali nei quali vi sia una significativa dipendenza della deformazione con il tempo di applicazione dello sforzo. Nel dettaglio, se un solido dalla deformazione plastica viene caricato troppo rapidamente si possono verificare fratture brittle.

Questo fenomeno giustifica il fallimento nel tentativo di aumentare la produttività oraria per alcune formulazioni⁴⁶.

4.6.2.2 Consolidamento

Si hanno due ipotesi meccanicistiche per il consolidamento:

- cold welding;
- fusion bonding.

Esse non sono necessariamente esclusive, anzi probabilmente si verificano entrambi, ma come tutti i modelli teorici sono utili nella misura in cui permettono di comprendere meglio il processo e prevedere gli effetti sul sistema della variazione della formulazione o dei parametri di processo.

Cold welding Si consideri l'interfaccia tra una particella di solido e uno spazio d'aria (figura 4.53). Si può osservare come gli atomi o ioni localizzati

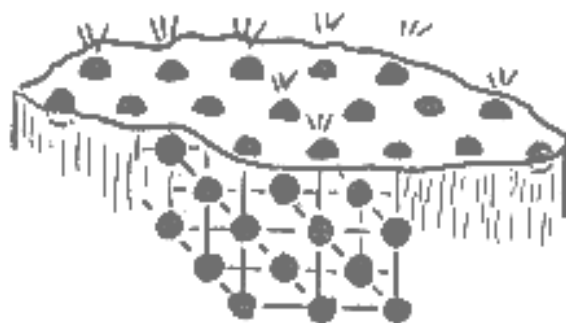


Figura 4.53: Rappresentazione di un'interfaccia solido-aria.

alla superficie delle particelle siano esposti ad una differente distribuzione delle forze di legame intra-/inter-molecolari rispetto a quelli all'interno delle particelle. Quando pertanto essi si trovano vicini ($< 50\text{nm}$) ad un'altra superficie, si verifica una forza attrattiva, dovuta alla diminuzione dell'energia libera di superficie.

Si ritiene che questa teoria, detta cold welding, sia uno dei principali motivi per cui ad un aumento delle forze di compressione a cui è sottoposto un letto di polvere si verifica un simile aumento di forza meccanica del compatto prodotto. A causa delle distanze coinvolte ($< 50\text{nm}$) si tratta di una interazione a lunga-distanza (su scala atomica).

⁴⁶Quanto successo alla GSK di Verona nel tentativo di spostare la produzione da macchine 300k a 600k compresse/ora.

Su macroscala gran parte delle particelle ha una forma irregolare, pertanto in un letto di polvere si instaurano molti punti di contatto, il che spiega l'elevata resistenza meccanica ottenibile con le compresse (anche $30Kgp^{47}$).

Fusion bonding La forza applicata ad un letto di polvere dipende dal materiale nella matrice. La trasmissione di queste forze tra particelle di polvere può dar luogo ad attriti e generare calore di frizione. Se questo calore non viene dissipato (es. perché la polvere considerata non è buona conduttrice di calore) si verifica un aumento locale di temperatura che, secondo alcuni studi, può arrivare fino $80-85^{\circ}C$.

Qualora siano presenti materiali con temperatura di fusione inferiore alla temperatura raggiunta durante la compressione si verifica la fusione del materiale, che risolidifica col venir meno della forza applicata.

Molti solidi farmaceutici possiedono bassi calori specifici e scarse doti di conducibilità termica, pertanto la dissipazione del calore può essere problematica.

Applicando una pressione esterna sono favoriti i fenomeni che vanno nella direzione della diminuzione di volume.

Integramento teorie La differenza tra cold welding e fusion bonding può essere a tratti accademica e di scarsa rilevanza pratica in quanto il risultato di entrambi i modelli è simile. Il consolidamento è influenzato da:

- la natura chimica dei materiali compressi (es. diversi polimorfi);
- l'area superficie disponibile;
- la presenza di contaminanti superficiali (lubrificanti, acqua);
- le distanze tra superfici.

L'area superficiale totale di una polvere brittle sottoposta a compressione inizialmente aumenta per la rottura delle particelle, quindi decresce quasi linearmente con la pressione per rebonding fino a flettere su un minimo di area superficiale. Eventualmente in caso di laminazione l'area superficiale può tornare a crescere.

Contaminanti:acqua Tra i contaminanti superficiali è particolarmente importante l'acqua (sempre presente, dal 3 al 10%, tranne che nelle compresse effervescenti). Come detto con la compressione sono favoriti i fenomeni che diminuiscono il volume del materiale: tra questi il passaggio in soluzione di sostanze solubili (che è endotermico, ma secondo il fusion bonding è presente anche il calore necessario). In seguito al venir meno della

⁴⁷Questo valore non significa che ci sono in commercio compresse così dure, farebbero fatica a disgregarsi, ma esse sono facilmente ottenibili in laboratorio.

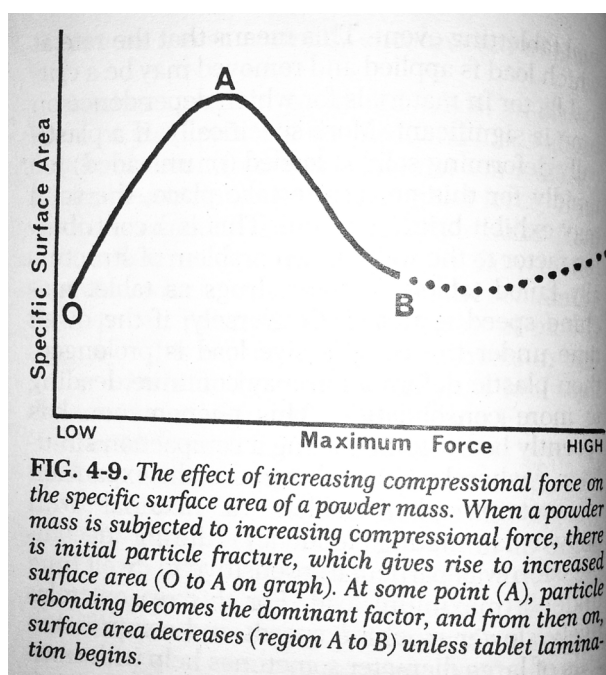


Figura 4.54: Andamento dell'area superficiale di una polvere durante la compattazione.

pressione si ha la ricristallizzazione del materiale con formazione di ponti solidi. Questo effetto può essere anche importante (es. per una compressa da 350mg il 10% significa 35mg di acqua che possono benissimo solubilizzare 15mg di lattosio, API...). Quindi l'acqua può migliorare le doti di compattazione delle polvere per solubilizzazione e successiva ricristallizzazione di sostanze disciolte.

Non a caso le compresse effervescenti (cfr. sezione 4.6.6) hanno minor resistenza delle compresse normali (lo stesso vale per i granulati effervescenti rispetto ai granulati convenzionali). Il grafico in figura 4.55 rende evidente il ruolo dell'acqua nella compressione e nel consolidamento.

Contaminanti: lubrificanti Un contaminante che può diminuire le doti di compattazione di una polvere è dato dai lubrificanti, per loro stessa natura. I lubrificanti sono però tecnologicamente indispensabili in quasi tutte le formulazioni di compresse (anche se biofarmaceuticamente inutili), andrà pertanto ottimizzata la loro quantità: se eccessiva, infatti, darà compresse tenere.

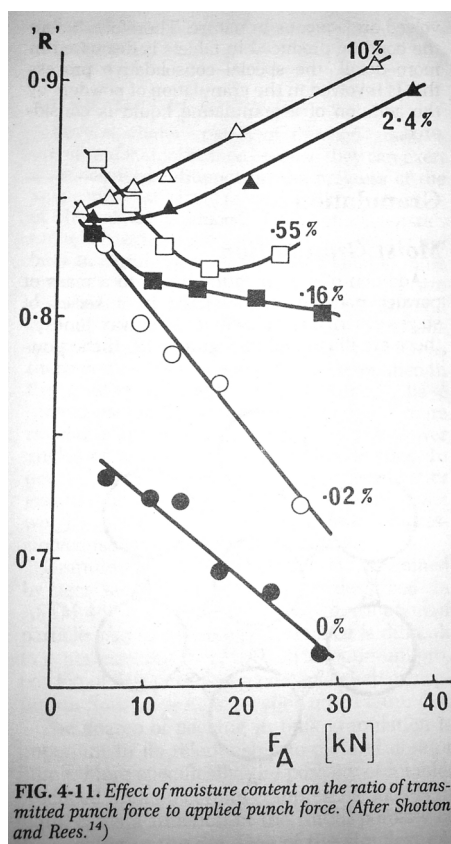


Figura 4.55: Il ruolo dell'acqua nelle proprietà di compattazione.

4.6.2.3 Criticità formulative

La produzione di compresse è un compromesso tra proprietà meccaniche e biofarmaceutiche. Le compresse sono tra le più complesse forme farmaceutiche da sviluppare e produrre. Le criticità legate all'ottenimento di compresse con buona biodisponibilità a partire da attivi poco solubili o compresse con API amorfi sono già state menzionate, ma la formulazione può essere critica anche nel caso di API con proprietà favorevoli, a causa degli obiettivi contrapposti delle compresse. Un miglioramento di un parametro, infatti, può significare un peggioramento di un altro, ad esempio si vorrebbero da un lato compresse con una superficie liscia e lucida, coese, compatte e non friabili per evitare che si rovinino durante il trasporto o l'handling. In qualsiasi modo si ottengano i predetti risultati però, sia con più legante, sia con forze di compressione maggiori sia con tempi di compressione maggiore, o sia con precompressione si avrà comunque un effetto negativo su altri obiettivi, come il tempo di disgregazione, la dissoluzione dell'API e, potenzialmente, la biodisponibilità.

Altri esempi di caratteristiche tecnologiche e/o biofarmaceutiche in competizione sono tra resistenza alla rottura e friabilità, tra porosità e tempo di disgregazione e velocità di dissoluzione...

Trovare il giusto compromesso tra obiettivi contrapposti può essere semplice o complesso. Risulta chiaro che, specie nei casi più complessi, il processo formulativo deve essere condotto con un approccio scientifico, e in riferimento a precisi modelli teorici. Procedere per tentativi è deleterio, e non fornisce al formulatore informazioni su quanto ogni test sia vicino alla soluzione (ovvero al compromesso migliore).

4.6.2.4 Distribuzione delle forze

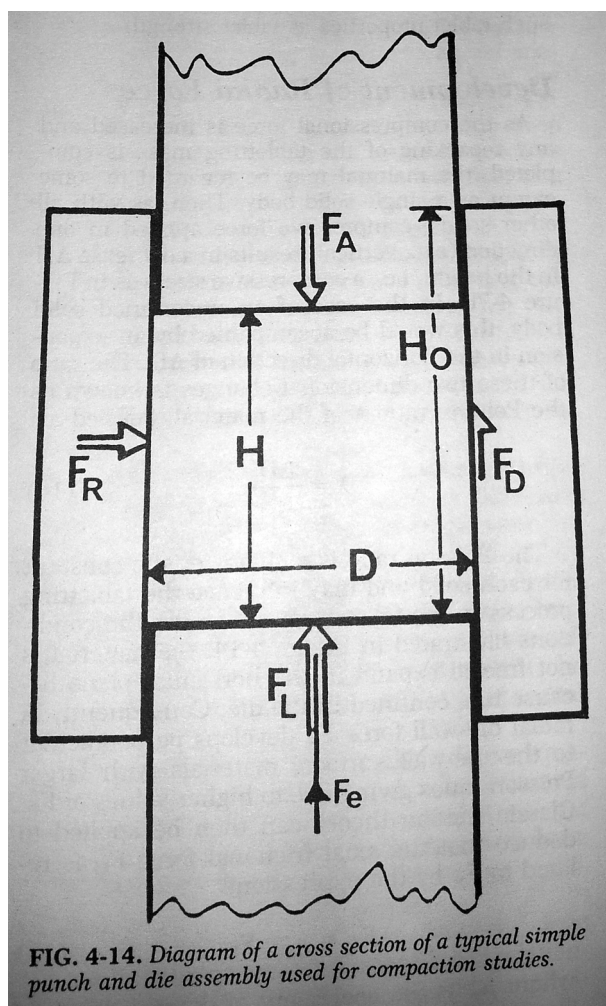


Figura 4.56: Schema delle forze agenti durante la compressione

Con riferimento allo schema di figura 4.56 si definiscono:

F_A Forza applicata dal punzone superiore (verso il basso);

F_L Forza trasmessa al punzone inferiore (verso l'alto, si oppone a F_A);

F_D Resistenza dovuta alla frizione tra il compatto e le pareti della matrice (vedi oltre a pag. 179).

Poiché il sistema non è in moto si ha l'equilibrio delle forze e dei loro momenti. In particolare, dall'analisi dei componenti agenti sull'asse verticale, si ricava:

$$F_A = F_L + F_D \quad (4.24)$$

Per rendere ragione del fatto che la polvere è sottoposta a forze diverse (F_A e F_L) si può ricorrere alla forza di compattazione media, definita come:

$$F_M = \frac{F_A + F_L}{2} \quad (4.25)$$

La quale fornisce una misura del carico di compattazione indipendente dall'attrito, spesso più utile di F_A nella correlazione con altri parametri influenzati dalla forza di compattazione applicata.⁴⁸

La definizione migliore di F_A è

“resistenza opposta dal letto di polvere alla discesa del punzone superiore (alla riduzione di volume).”

Questo perché se la comprimitrice è azionata in assenza di polvere F_A è nulla, risulta chiaro che F_A dipende dal materiale. F_A , infatti, non dipende tanto dallo spostamento quanto dalla resistenza incontrata durante il ciclo di compressione.

4.6.2.5 Attriti

I componenti principali degli attriti sono due:

- frizione interparticolato;
- frizione con le pareti della camera di compressione.

Attrito interparticolato Gli attriti interparticolato derivano dai contatti tra particelle e possono essere espresse in termini di coefficiente di attrito interparticolato μ_i . È più significativo per bassi carichi e può essere ridotto per mezzo di glidanti, quali la silice colloidale.

⁴⁸In realtà poiché l'aumento della resistenza del letto di polvere è esponenziale con la diminuzione dell'altezza della matrice sarebbe più opportuno ricorrere alla media geometrica, definita come $\sqrt{F_A * F_L}$.

Attrito con le pareti L'attrito con le pareti della matrice deriva sia dallo spostamento verticale della polvere lungo le pareti sia dalla forza applicata dalla polvere contro le pareti della matrice. Può essere espresso con μ_w , coefficiente di attrito polvere-pareti (*wall*). Questo effetto diventa preponderante ad alte pressioni, quando il repacking è terminato ed è particolarmente importante per le operazioni di compattazione. Quasi tutte le compresse (aspirina tra le poche eccezioni) contengono degli additivi per ridurre questo attrito: i lubrificanti, tra i quali i principali sono gli stearati (magnesio in particolare).⁴⁹

4.6.2.6 Forza radiale

Con l'aumento della pressione applicata, ed in seguito al repacking particellare il compatto può, per certi aspetti, essere considerato come un singolo corpo solido. Per i corpi solidi vale il principio per cui una forza applicata verticalmente ad un corpo provoca una diminuzione di altezza ΔH e, nel caso in cui il corpo non sia confinato, una espansione lungo l'asse orizzontale ΔD , come mostrato in figura 4.57.

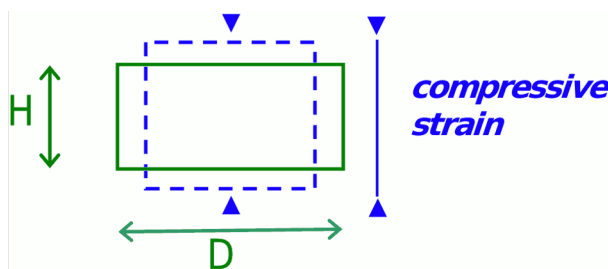


Figura 4.57: Espansione orizzontale di un corpo sottoposto a forza verticale.

4.6.2.7 Coefficiente di Poisson

Il rapporto tra ΔD e ΔH è detto rapporto di Poisson (λ), ed è una caratteristica adimensionale del materiale:

$$\lambda = \frac{\Delta D}{\Delta H} \quad (4.26)$$

Il rapporto di Poisson influenza il processo di compattazione.

Come illustrato in figura 4.74 il materiale in una matrice non è libero di espandersi orizzontalmente: la sua espansione laterale è bloccata dalle pareti della matrice che, pertanto, sviluppano sulla polvere una forza normale detta “forza radiale” F_R . Poiché l'attrito deriva dalla forza normale ne segue che:

$$F_D = \mu_w \cdot F_R \quad (4.27)$$

⁴⁹Una classe di eccipienti simili a glidanti e lubrificanti è costituita dagli antiaggreganti, quali il talco, che evitano l'adesione ai punzoni.

dove μ_w è il coefficiente di attrito tra polvere e pareti della matrice.

Materiali con rapporti di Poisson piccoli genereranno basse forze radiali e quindi basse forze di attrito assiale. Ne segue che la trasmissione assiale delle forze (ovvero il rapporto tra F_D e F_A) sarà ottima.

L'effetto di attrito rappresentato da μ_w dipende dall'attrito tra la polvere e le pareti della matrice. Ne deriva che esso dipenderà dalla resistenza al taglio delle particelle di polvere (o dalla loro adesione se la resistenza al taglio è bassa) e dall'area di contatto tra polvere e parete. Pertanto si può minimizzare F_D anche diminuendo il coefficiente di attrito (ovvero aggiungendo lubrificanti) o diminuendo l'altezza delle compresse (per minimizzare l'area su cui si sviluppa attrito).

4.6.2.8 Coefficiente di lubrificazione

Può essere definito un parametro, R , detto "coefficiente di lubrificazione", dato da:

$$R = \frac{F_L}{F_A} \quad (4.28)$$

Il valore si avvicina ad 1 nel caso di lubrificazione ottimale, anche se in pratica si ottengono al massimo valori di 0,98. Valori inferiori a 0,8 sono indice di un sistema poco lubrificato. Nota infine che è possibile confrontare R diversi solo se riferiti allo stesso sistema, in quanto il coefficiente di lubrificazione è influenzato anche da altri parametri quali la forza di compressione e la forma della compressa (in particolare il fattore di forma H/D). R viene calcolato con i valori massimi di F_A e F_L , in quanto in corrispondenza dei valori di picco la derivata prima è nulla e l'errore di misurazione minimo.

I lubrificanti agiscono interponendosi come film tra la massa da compattare e le pareti interne della matrice. Essi sono caratterizzati da bassa resistenza al taglio (*low shear strength*) ma buona tenenza coesiva in direzione normale al piano di taglio (ovvero perpendicolarmente alle pareti della matrice).

Per la natura interfacciale della sua azione il lubrificante sarà pertanto aggiunto verso la fine del processo di mescolazione (es negli ultimi due minuti per un'operazione di mescolazione di venti minuti). L'obiettivo, infatti, non è avere un lubrificante ben mescolato, ovvero le cui molecole siano circondate da molecole diverse, ma piuttosto la formazione di un film di lubrificante. Inoltre il lubrificante d'elezione (il magnesio stearato) è lipofilo e se fosse ben mescolato renderebbe più lenta la disgregazione e inciderebbe negativamente sulle doti di compattazione della polvere.

"Mai più del 2% di magnesio stearato."

Si cercherà di avere una buona lubrificazione anche per minimizzare la forza applicata F_A , non tanto per questioni energetiche quanto di usura dei

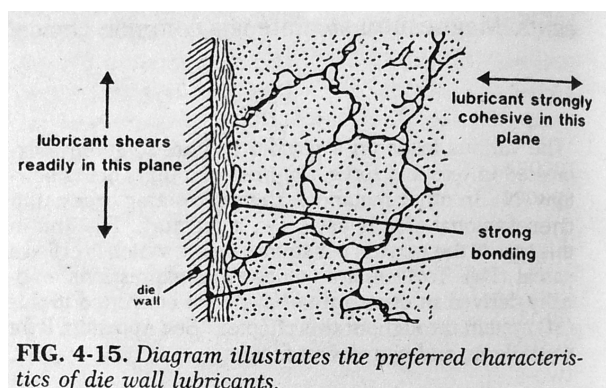


Figura 4.58: Schema delle caratteristiche ideali del lubrificante.

materiali (punzoni rulli etc.) che per alte produttività (1M cpr/ora) può essere significativa.

La lubrificazione è un concetto diverso e quasi opposto dalla scorrevolezza. La scorrevolezza di una polvere è data dal rotolamento delle particelle, ed è favorita da forma sferica e dimensioni maggiori etc. La lubrificazione è funzionale allo scivolamento del materiale (cfr. film in figura 4.58).⁵⁰ Concentrazioni abituali di glidanti (es. silice colloidale) sono dello 0,1–0,2%, ma concentrazioni maggiori non comportano danni significativi. Antiaggreganti (es. talco) evitano l'aderenza di parte della polvere ai punzoni, ma diminuiscono le proprietà meccaniche e di compattazione della polvere (la massima concentrazione consigliata è in questo caso del 10%). L'adesione ai punzoni avviene quando le forze di adesione sono superiori a quelle di coesione. L'aderenza della polvere al punzone può compromettere sia l'uniformità di massa delle compresse prodotte che i parametri di compressione nei cicli successivi.

4.6.2.9 Forza di espulsione

L'attrito con le pareti interne della matrice e la forza radiale influenzeranno anche la facilità con cui la compressa è espulsa dalla matrice al termine del ciclo di compressione. Generalmente la forza necessaria per espellere una compressa manifesta un picco iniziale (per superare l'adesione con le pareti della matrice – attrito statico) cui segue una resistenza minore (attrito dinamico), anche in funzione della progressiva diminuzione dell'area di contatto con la parete (con la fuoriuscita di porzioni via via maggiori della compressa). Matrici usurate possono dare compresse “a barile” e forze anomale durante l'espulsione.

⁵⁰Il magnesio stearato è generalmente venduto come polvere fine, e pertanto può migliorare anche le doti di scorrevolezza, ciò non significa che sia una buona idea usarlo per aumentare la scorrevolezza.

4.6.2.10 Compressione e consolidamento

Per produrre compresse è necessario applicare forze elevate, che superino il limite elastico di almeno uno dei componenti della polvere per indurre deformazione e quindi consolidamento. La deformazione plastica o la rottura *brittle* danno luogo alla formazione di nuove superfici che vengono premute le une contro le altre e danno *cold welding*.

A prescindere dal meccanismo alla base del consolidamento, il compatto ottenuto deve avere proprietà meccaniche tali quantomeno da resistere al venir meno del carico applicato e all'espulsione dalla matrice. Il recupero dimensionale con il venir meno della forza di carico idealmente deve essere elastico, in quanto deformazione plastica o, peggio, rottura *brittle* possono dare luogo a laminazione (cfr. figura 4.59).

Normalmente nelle compresse la zona che subisce il maggior consolidamento è quella vicino alle pareti interne della matrice (ovvero il bordo esterno). Questo perché la polvere in quella posizione è soggetta sia alla tensione assiale (F_A e F_L) sia alla forza radiale F_R . Ciò provoca la formazione di una pellicola, detta "*skin*", di materiale, che è più denso lungo la superficie laterale rispetto al resto della massa della compressa. La *skin*, talvolta visibile ad occhio nudo, può aumentare la resistenza all'abrasione delle compresse ma può anche comportare problemi alla fuoriuscita di aria durante la compressione ed all'ingresso dei fluidi biologici per la disgregazione.

Laminazione Uno dei problemi più comuni che si verificano durante la compattazione è la laminazione durante l'espulsione della compressa o nella fasi successive di lavorazione/confezionamento. Inizialmente si credeva che la laminazione fosse dovuta all'aria rimasta all'interno della polvere durante la compressione. Ciò era coerente con l'osservazione che polveri più fini e che intrappolano più aria per peggior impaccamento sono più tendenti a dare laminazione, e con il fatto che talvolta la riduzione della velocità di compressione può prevenire il fenomeno. Oggi è noto come la presenza di aria sia solo uno di molti fattori che possono influire sulla laminazione, come dimostrato dalla tendenza di alcuni granulati a laminare anche quando compressi sotto vuoto.

Un fattore chiave è costituito dal recupero elastico in seguito al venir meno del carico da compressione, specie quando associato a materiale con legami deboli.

Relazione F_A / F_L La resistenza opposta dal letto di polvere al movimento di compressione del punzone superiore, causato dalle doti di coesione della polvere, nel caso-modello delle comprimetrici alternate, diminuisce esponenzialmente all'aumentare dell'altezza del punzone. In particolare la

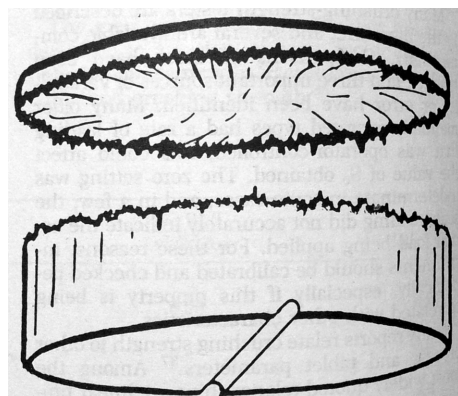


Figura 4.59: Schema di una compressa interessata dal fenomeno della laminazione.

dipendenza di F_L rispetto a F_A può essere descritta con il modello:

$$F_L = F_A \cdot e^{\frac{-kH}{D}} \quad (4.29)$$

dove k è un coefficiente di correlazione sperimentale legato alle componenti frizionali, mentre H e D sono altezza e diametro della compressa.

Risulta chiaro che la differenza tra F_A e F_L può essere diminuita anche variando il rapporto altezza/diametro delle compresse.

4.6.2.11 Relazioni Forza-Volume

La fine del processo di compressione può essere riconosciuta come il punto in cui tutti gli spazi d'aria sono stati eliminati dalla polvere, ovvero $V_B = V_T$ (dove V_B è il volume di bulk e V_T è il "true volume") e $E = 0$ (dove E è la porosità).

Un certo grado di porosità residua è tuttavia desiderabile (per motivi biofarmaceutici, disgregazione in primis), pertanto è utile analizzare la relazione tra F_A ed E .

Come illustrato in figura 4.60, durante il processo di compressione si verificano 4 fasi:

1. repacking particelle;
2. deformazione elastica;
3. deformazione plastica/fratture brittle;
4. compressione lattice cristallino.

I tentativi di sviluppare modelli di riferimento per le prime tre fasi della compressione hanno limitato valore in quanto nella pratica le tre fasi

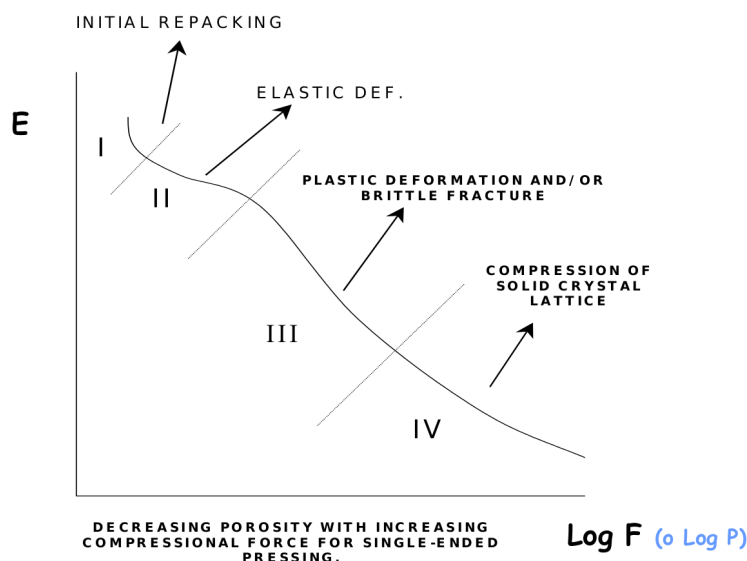


Figura 4.60: Andamento della porosità in funzione della forza applicata durante la compressione.

non sono sequenziali ma avvengono in contemporanea. In molti processi di compattazione, comunque, dopo che è stata applicata una certa forza, la relazione tra la pressione applicata (P) e parametri di volume quali la porosità (E) diventa lineare (su scala logaritmica) nell'intervallo di pressioni abitualmente impiegate in ambito farmaceutico. Ad esempio l'equazione proposta da Shapiro (4.30) è in grado di approssimare l'andamento di diversi materiali farmaceutici:

$$\log E = \log E_0 - K \cdot P \quad (4.30)$$

dove E_0 è la porosità a pressione nulla e K una costante. Questa, così come l'equazione di Walker (4.31), sono state criticate per la mancanza di significato fisico delle costanti, mentre maggior successo è stato ottenuto dalle equazioni di Heckel (4.32).

$$\frac{1}{1-E} = K_1 - K_2 \cdot \log P \quad (4.31)$$

4.6.2.12 Plot di Heckel

L'equazione di Heckel (4.32) è priva delle costanti empiriche tipiche dei modelli precedenti.

$$\log \frac{1}{E} = K_y P + K_r \quad (4.32)$$

dove K_y è una costante dipendente dal materiale, inversamente proporzionale alla sua “yield strength”, mentre K_r è correlata al grado di impaccamento iniziale, ovvero a E_0 . In particolare:

$$K_y = \frac{1}{3S} \quad (4.33)$$

dove S è la “yield strength”, ovvero la tensione di snervamento, caratteristica del tipo di materiale (brittle o soft).

La relazione di Heckel può essere ricavata misurando la forza di compressione applicata F_A ed il movimento dei punzoni durante un ciclo di compressione, e traducendo i valori in termine di pressione esercitata e porosità. In particolare per compresse ideali di forma cilindrica si avrà:

$$P = \frac{4F_A}{\pi \cdot D^2} \quad (4.34)$$

dove D è il diametro della compressa. La porosità percentuale teoricamente può assumere valori compresi tra zero ($V_t = V_b$, compatto a porosità nulla) e valori prossimi al 100% (materiale formato in prevalenza da spazi vuoti, $V_b \gg V_t$). In particolare la porosità può essere definita dal rapporto tra gli spazi vuoti ($V_b - V_t$) ed il volume della polvere (V_b), ovvero:

$$E = \frac{V_b - V_t}{V_b} \quad (4.35)$$

$$= 1 - \frac{V_t}{V_b} \quad (4.36)$$

Da cui:

$$E = 100 \cdot \left[1 - \frac{V_t}{V_b} \right] \quad (4.37)$$

dove V_t e V_b sono, rispettivamente, il volume vero ed il volume di bulk. Sostituendo $\rho_t = W/V_t$ e $\pi D^2 H = V_b$ si ha:

$$E(\%) = 100 \cdot \left[1 - \frac{4w}{\rho_t \pi D^2 H} \right] \quad (4.38)$$

dove W è la massa da compattare, ρ_t la densità vera (t per *true*), H l'altezza della massa sottoposta a compressione, calcolata punto per punto in base al movimento dei punzoni.

Comportamento soft/brittle in Heckel Il valore del plot di Heckel deriva dal fatto che esso permette di identificare la tipologia di deformazione predominante. Materiali che sono relativamente “soft” e che subiscono prontamente deformazione plastica mantengono un diverso grado di porosità, in funzione dell’impaccamento iniziale nella matrice. Tale impaccamento iniziale è influenzato dalla distribuzione granulometrica, dalla forma

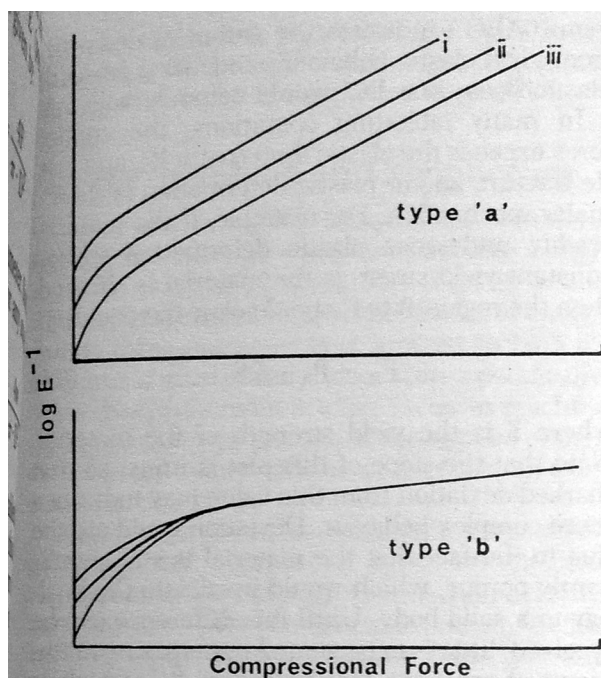


Figura 4.61: Esempi di plot di Heckel. Le curve i, ii, e iii rappresentano frazioni a particle seize decrescente di uno stesso materiale. Le curve di “type a” sono tipiche di materiali che si deformano plasticamente, mentre quelle di “type b” presentano inizialmente la frammentazione.

delle particelle etc. I plot di Heckel per questo tipo di particelle sono mostrati in figura 4.61 (“type a”). Un esempio classico di sostanza con questo comportamento è dato dal cloruro di sodio.

Al contrario, materiali più duri con tensioni di snervamento maggiori in genere subiscono prima la compressione per frammentazione, formando una massa meno porosa. In figura 4.61 “type b” è rappresentato il plot di Heckel di un materiale con questo tipo di comportamento, misurato con particle size diversi. Un esempio tipico di questo tipo di materiale è costituito dal lattosio.

Interpretazione del grafico Generalmente i materiali che presentano plot di Heckel di tipo *a* presentano curve più ripide (maggiore K_y ⁵¹) di quelli di tipo *b*, il che implica che i primi abbiano, come atteso, una minore tensione di snervamento. In generale i materiali duri e brittle sono più difficili da compattare di quelli soft e cedevoli, in quanto la percolazione dei frammenti è meno efficiente della deformazione plastica nel riempire gli spazi vuoti del

⁵¹Come risulta evidente dall’equazione K_y è la pendenza del grafico, ovvero la tangente sui tracciati sperimentali.

materiale. Man mano che la porosità si approssima a zero, il comportamento diventa plastico per tutti i materiali.

I plot di Heckel sono formati da due parti, la prima rappresentante la fase di *repacking* iniziale la seconda il successivo processo di deformazione; il punto d'intersezione delle due corrispondente alla minore forza con cui si forma un compatto coerente. L'equazione di Heckel descrive solo la parte lineare del grafico (la seconda).

I grafici di Heckel sono uno strumento per misurare la plasticità di un materiale: pendenze maggiori sono legate a maggiore plasticità e verosimilmente correlate a migliori doti di compattazione.

Utilità dei plot di Heckel La durezza misurata mediante crushing test delle compresse può essere correlata con i valori di K_y nel plot di Heckel; valori di K_y maggiori generalmente indicano compresse più dure. Queste informazioni possono essere usate come mezzo per selezionare leganti opportuni. Anche il tempo di compressione, il grado di lubrificazione e le dimensioni della matrice influenzano l'andamento dei plot di Heckel.

Per quasi tutte le formulazioni vi è un intervallo relativamente ristretto in cui si trova l'optimum di porosità residua che fornisce una adeguata resistenza meccanica, e una rapida disgregazione. Spetta al formulatore individuare quest'optimum, e ottimizzare le condizioni formulative e di compressione per raggiungerlo. Oltre che in ambito pre-formulativo i plot di Heckel possono essere utili per stabilire una sorta di "impronta digitale" di una formulazione, utile nel controllo lotto-su-lotto.

4.6.2.13 Acqua e proprietà di compattazione

In uno studio (Giordano et al. 1990) è stata analizzato l'effetto del contenuto di umidità sulle proprietà di compattazione e lubrificazione delle β -ciclodestrine.

Sono stati allestiti due lotti di polvere, il primo è stato essiccato (ovvero reso anidro), quindi suddiviso e sottoposto a condizioni di temperatura ed umidità controllate, in modo da avere campioni a diverso contenuto di acqua, mentre il secondo lotto era formato dalla polvere non trattata (contenuto di umidità in equilibrio con l'ambiente, pari a 14,6%). In particolare dopo essiccamento la polvere di CD è stata suddivisa in campioni di 250mg ciascuno, in questo modo il peso dal campione consente di individuarne il contenuto di acqua (es un campione da 277,7mg avrà un contenuto di umidità pari ad esattamente il 10%).

I vari campioni di polvere essiccata e con diverso tenore di umidità sono stati quindi sottoposti a compressione e confrontati con quantità analoghe di polvere non trattata.

Questo perché per poter confrontare le forze misurate dalla compri-trice era indispensabile che il settaggio rimanesse costante, ma poiché la

forza applicata è funzione della quantità di polvere era necessario allestire campioni di masse crescenti (da 250mg a circa 290mg) anche di polvere non trattata.

Nel dettaglio per la compressione è stata impiegata una comprimitrice alternativa strumentata con settaggio costante, sono state quindi misurate le forze di compressione e l'indice di coesione (crushing test diviso F_A per 10^5 , cfr. pag. 193) delle compresse prodotte.

Nel grafico di figura 4.62 sono riportati i risultati in termini di F_A dei diversi campioni allestiti.

Si nota in primo luogo una significativa differenza nell'andamento del grafico e, in secondo luogo, che anche in seguito a completa reidratazione delle aliquote essiccate (292,5mg: H_2O : $292,5 - 250 = 42,5$ mg ovvero $42,5/292,5 = 14,5\% \approx 14,6\%$) si ottiene una F_A diversa.

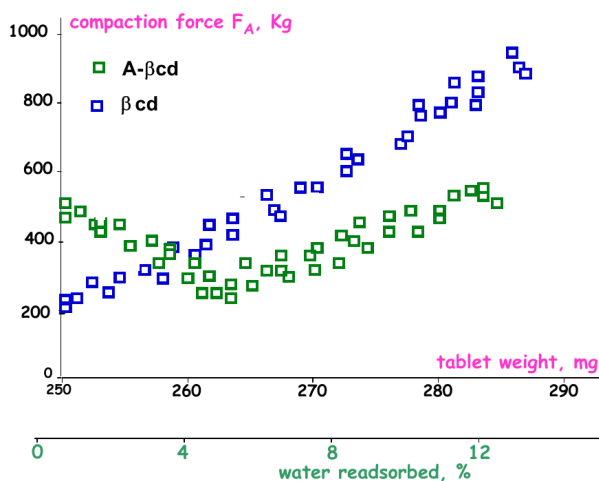


Figura 4.62: Forza applicata in funzione del peso della compressa. In blu la polvere di β ciclodestrina non trattata (contenuto di umidità costante 14,6%), in verde la polvere essicata (250mg) e con contenuti di umidità in crescita.

Partendo dalla seconda osservazione, e facendo riferimento alla definizione di F_A come “resistenza opposta dalla polvere alla compressione” si può facilmente intuire come la polvere trattata sia più lubrificata.

Per quanto riguarda il confronto di F_A per i campioni da 250mg (14,6% contro $\approx 0\%$), inoltre, si osserva come la lubrificazione del sistema trattato sia inferiore, mentre migliora con l'aumentare del contenuto di acqua. Adirittura i campioni di polvere trattata, nella prima fase, diminuiscono la F_A nonostante l'aumento di massa da comprimere a parità di settaggio della comprimitrice! Questo perché l'aumento di peso è meno significativo del grande incremento in termini di lubrificazione del sistema. Successivamente (approssimativamente attorno a contenuti di umidità del 5%) l'aumento di

massa dei campioni diventa predominante sul pur ancora presente miglioramento in termini di azione lubrificante (ancora presente perché la derivata prima per i campioni di polvere trattata resta minore di quella, costante, dei campioni non trattati).

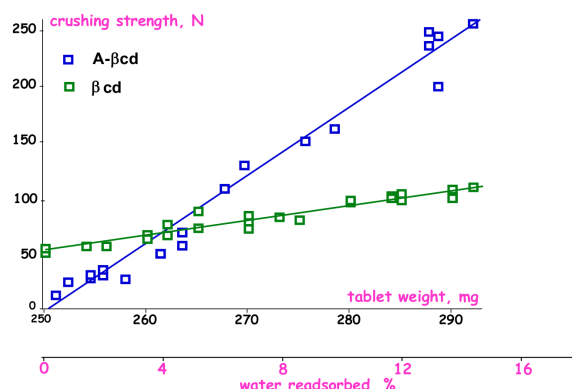


Figura 4.63: Durezza in funzione del peso della compressa. Curve come da figura 4.62.

Resta da comprendere la ragione della differenza tra le due curve anche in seguito a reidratazione completa. Se si osserva però il comportamento della polvere trattata in funzione del tempo (es. dopo settimane/mesi) si osserva che i risultati tendono ad uniformarsi a quelli della polvere non trattata. In particolare dopo circa tre mesi la polvere trattata dà risultati analoghi a quella non trattata.

Si può presumere, pertanto, che la differenza osservata sia dovuta alla diversa disposizione dell'acqua, che pure presente in egual quantità nei due sistemi confrontati a 292,5mg. Ovvero nella polvere essiccata e reidratata l'acqua, pur presente, era disposta prevalentemente a livello superficiale (in quanto l'adsorbimento di umidità è fenomeno interfacciale). L'acqua posta sulla superficie dei granuli è quella che esercita il potere lubrificante.

Per la compattazione si possono osservare i grafici della forza di crushing e dell'indice di compattazione. La forza di crushing è correlata alla resistenza opposta dalla polvere alla compressione, quindi aumenta in funzione del peso. La F_R su cm^2 è la *tensile strength*, che dipende dal fatto che compresse più piccole sono più difficili da rompere. La tensile strength normalizza per il diametro (o l'area). Il comportamento è analizzato più correttamente in riferimento all'indice di coesione, che tiene conto della forza applicata.

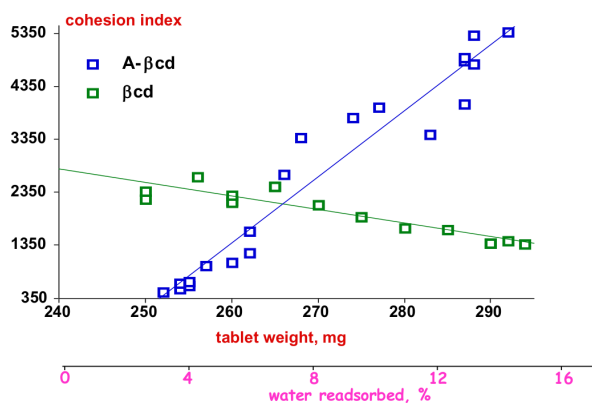


Figura 4.64: Indice di coesione in funzione del peso della compressa. Curve come da figura 4.62.

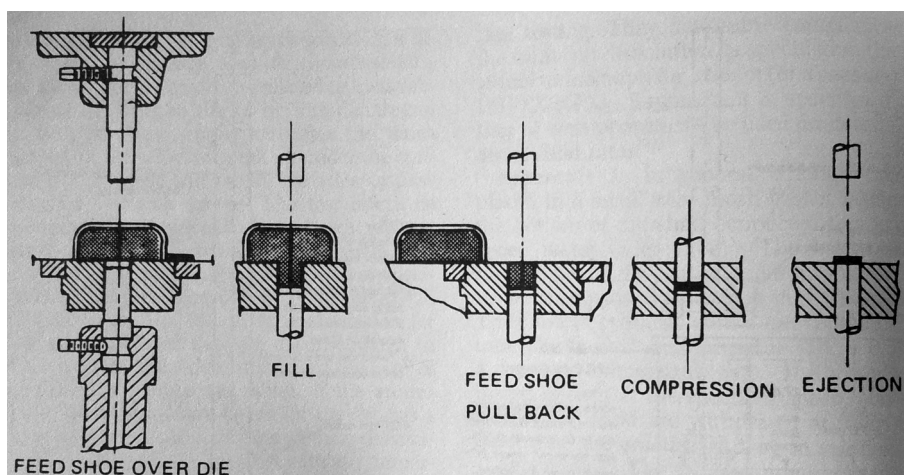


Figura 4.65: Ciclo di compressione in una comprimitrice alternata.

4.6.3 Aspetti tecnici e costruttivi

4.6.3.1 Settaggio della comprimitrice

L'obiettivo è rendere possibile il processo di compattazione, e per fare ciò devono essere regolati alcuni parametri del ciclo di compressione.

Il punto morto è il punto in cui il moto del punzone cambia direzione, si hanno per ciascun punzone un punto morto inferiore ed uno superiore.

Parametri comprimitrice

PMIPI è il punto morto inferiore del punzone inferiore, determina il volume di polvere caricato nella matrice, e quindi la massa della compressa. È influenzato dalle doti di scorrevolezza della polvere.

PMIPS è il punto morto inferiore del punzone superiore, determina la forza di compressione F_A , e, quindi, durezza e porosità della compressa (quindi influenza il tempo di disgregazione...).

Il primo parametro da impostare è il PMIP, che termina il peso della compressa, quindi si imposta il punto morto inferiore del punzone superiore in relazione della durezza desiderata.

4.6.3.2 Durezza

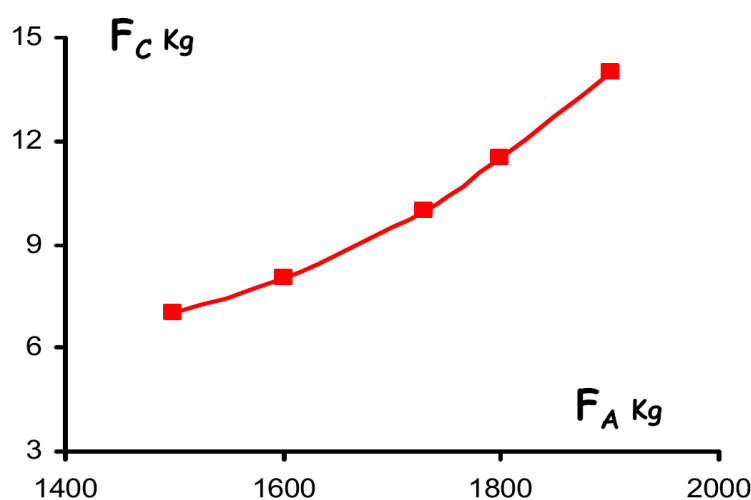


Figura 4.66: Grafico della durezza di una compressa in funzione di F_A .

La durezza delle compresse può essere misurata in vari modi (friabilità, resistenza alla frattura, crushing test...). In particolare la durezza misurata mediante crushing test, e detta *crushing strength* (F_R), è definita come lo sforzo necessario per ottenere la rottura diametrica del compatto. Si tratta della grandezza con cui più comunemente viene misurata la durezza.

In figura 4.66 è riportato un grafico-tipo dell'andamento della durezza col variare della forza di compressione. L'andamento è generalmente esponenziale, ma può essere anche lineare. Durezze abituali sono compresse tra i 5 ed i 20 chilogrammi-forza.

Il tempo di disgregazione è strettamente correlato con la durezza della compressa, e avrà un profilo simile.

4.6.3.3 Porosità

Come intuitivo la porosità diminuisce in funzione della forza applicata, con un andamento simile a quello riportato in figura 4.68.

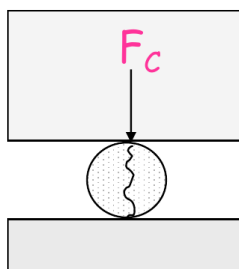
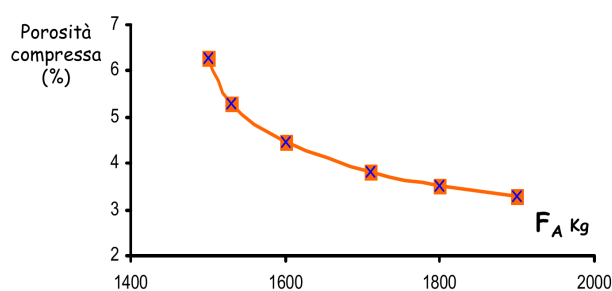


Figura 4.67: Schema di un apparato per crushing test.

Figura 4.68: Andamento della porosità in funzione della F_A .

4.6.3.4 Grandezze abituali

Le forze di compressione applicate dal punzone superiore sono generalmente comprese tra i 200 e i 4000 kg cm⁻². Le forze di espulsione⁵² sono invece di 50–100 kg² cm⁻¹.

A parità di dimensioni dei punzoni, per semplicità le forze possono essere anche espresse direttamente in termini di forza applicata.

Talvolta possono essere impiegate le grandezze del S.I. come Newton e Pascal.

4.6.3.5 Influenza della variabilità di massa

A causa della diversa quantità di polvere che cade nella matrice dalla scarpa si hanno variabilità nella massa della compressa. L'andamento di alcuni parametri in funzione della variabilità in massa delle compresse è esposto in figura 4.69.

A prescindere dall'accettabilità delle compresse in funzione delle specifiche di Farmacopea riferite all'uniformità di peso, va notato che masse diverse andranno incontro a forze diverse, quindi saranno diverse anche po-

⁵²Le forze di espulsione possono benissimo essere anche molto maggiori delle forze registrate al crushing test, in quanto in questo caso la forza è applicata dal punzone sull'intera faccia della compressa

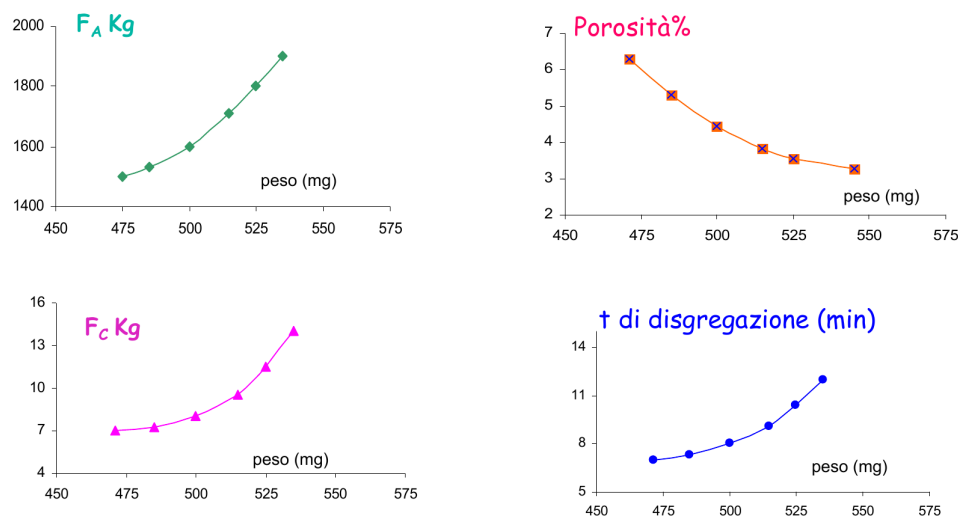


Figura 4.69: Variabilità di diversi parametri in funzione della variabilità in massa.

rosità, durezza, tempo di disgregamento etc. Ciò significa che compresse in specifica per il peso possono essere fuori specifica per i risultati di altri saggi (es. tempo di disgregazione). Questo dipende da quanto è “critica” la miscela: se sopporta bene piccole variazioni in massa e quindi in F_A , o meno.

In passato l’uniformità di peso alle compresse veniva controllata periodicamente durante la produzione, e, se necessario, veniva regolato il settaggio (punto morto superiore punzone inferiore). Oggi la comprimitrice è in grado di autoregolarsi mediante trasduttori di forza che, misurando F_A , sono in grado di accorgersi dell’aumento di massa di polvere nella matrice e quindi regoleranno il PMIPI al ciclo successivo.

Limiti di Farmacopea I limiti di Farmacopea per la variabilità in massa delle compresse dipendono dal peso stesso della compressa. In particolare per compresse inferiori 80mg è accettata una variabilità del 10%, da 80 a 250mg il 7,5% e oltre i 500mg il 5%. Questo perché, tecnicamente, è molto più facile “sbagliare” il peso di compresse in matrici piccole. La normativa non può chiedere risultati impossibili, e siccome in matrici piccole il dosaggio volumetrico è più soggetto ad errore la variabilità sarà fatalmente maggiore.

4.6.3.6 Indice di compattazione

Per misurare le doti di compattazione di una polvere si può ricorrere all’indice di compattazione (IC), definito come il rapporto tra la forza di crushing e la forza applicata durante la compressione, moltiplicato per un parametro

“estetico” di 10^5 (per avere valori interi). Ovvero:

$$CI = \frac{F_C}{F_A} \cdot 10^5 \quad (4.39)$$

L'indice di coesione può essere particolarmente utile durante lo sviluppo formulativo.

A parità di tutti gli altri parametri produttivi, le proprietà di compattazione di due polveri non possono essere confrontate solo sulla base della loro diversa durezza. Questo perché F_A è “la resistenza opposta dalla polvere alla compressione”, ovvero F_A dipende dalla polvere. Il movimento dei punzoni sarà lo stesso, F_A no.

A parità di miscela da compattare l'IC dipende (o può dipendere) da particle size, umidità, livello di lubrificazione etc. In particolare particelle fini avranno migliori doti di compattazione, perché esprimono aree specifiche maggiori (la scorrevolezza sarà però peggiore...). Ciò è evidenziato in figura 4.70.

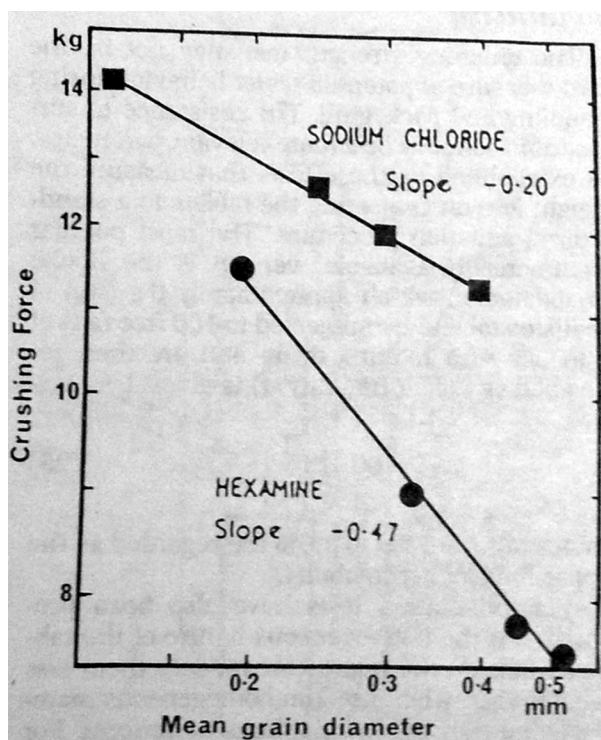


Figura 4.70: Dipendenza della durezza rispetto alla granulometria, con forza applicata (F_A) costante (e pari a 85MPa).

4.6.4 Compressione diretta

Idealmente si dovrebbe cercare di arrivare alla produzione di compresse per compressione diretta, ovvero senza granulazione. In pratica questa è una pratica ancora molto rara, anche a causa del fatto che durante le fasi iniziali di sviluppo del farmaco si hanno a disposizione poche quantità di attivo (che dev'essere prodotto con alta purezza in GMP etc.). Allo stesso tempo il team di sviluppo ha scadenze precise per il “first time in human/man”, ciò porta i formulatori a ricorrere alla granulazione ad umido in quanto è il modo che garantisce la buona riuscita del successivo processo di compressione. Una volta iniziata la produzione su piccola scala con questo schema difficilmente lo si varierà nello scale-up, il che rende di fatto la granulazione più frequente di quanto non sarebbe necessario.

Per lo stesso motivo non si avrà mai, a meno di precise necessità biofarmaceutiche, un nuovo farmaco introdotto in commercio direttamente come pellets.

Questo limite viene meno nei generici, che devono però ottimizzare l'economia formulativa. In questo caso si tornerà a rivalutare la compressione diretta.

4.6.4.1 Fasi di produzione

La produzione di compresse per compressione diretta si articola in:

1. pesata;
2. mescolazione;
3. lubrificazione;
4. compressione.

4.6.4.2 Parametri critici

Alcune caratteristiche possono rendere le polveri non idonee alla compressione diretta:

- scarse caratteristiche di scorrevolezza;
- volume apparente troppo elevato;
- tendenza alla segregazione.

Queste sono caratteristiche delle polveri e non degli API perché un API basso dosato si potrà praticamente sempre formulare in modo da renderlo idoneo alla compressione diretta, mentre il discorso è diverso per API altodosati.

4.6.4.3 Punzoni

Esistono diversi tipi di punzoni (piatti, smussati, concavi etc.) e per ciascuno di essi e ciascun diametro c'è una forza di compressione massima. Sono trattati per essere lucidi (tirati a specchio) e non ruvidi (in modo da diminuire l'adesione della polvere al punzone).

4.6.5 Forze coinvolte nel processo di compressione

Per la misurazione delle forze coinvolte nel processo di compressione si può ricorrere a comprimitrici attrezzate o strumentate, ovvero dotate di appositi apparati per la misurazione delle varie forze applicate.

La strumentazione per comprimitrici va suddivisa tra quella destinata alle comprimitrici alternative da ricerca e sviluppo e quella per le comprimitrici rotative ad alta produttività oraria impiegate in produzione. L'utilità di conoscere le forze coinvolte nel processo di compattazione è evidente. Ad esempio misurare la forza necessaria per l'espulsione della compressa fornisce utili informazioni sulla lubrificazione del sistema.

4.6.5.1 Strain gauges

Gli estensimetri (*strain gauges*) sono generalmente descritti come trasduttori per misurare l'entità di forze agenti durante un ciclo di compressione. Un trasduttore è uno strumento che converte grandezze fisiche in un segnale facilmente misurabile (ad es. trasforma una forza meccanica in un voltaggio in corrente continua ad essa proporzionale). Di preferenza sono usati misuratori resistivi (fogli metallici), idealmente legati il più vicino possibile al sito attivo (nel caso di una comprimitrice le facce del punzone) in modo da evitare la mancanza di correlazione dovuta ad una collocazione in posizione lontane da quelle interessate dalle forze. In pratica la resistenza della placca metallica applicata varia in funzione della (bassissima⁵³) deformazione subita da un elemento (es. il punzone) in modo proporzionale alla forza applicata. Il misuratore deve coprire l'intera area interessata e essere allineato correttamente nel sito in cui la deformazione elastica dell'oggetto portatore del carico si deforma in direzione lineare.

In figura 4.71 è riportato il posizionamento tipico dei trasduttori di forza (strain gauges) su matrici e punzoni.

Nota però che la risposta è anche funzione della temperatura (a causa della dilatazione termica).

⁵³ Anche l'acciaio temprato si comprime, anche se molto poco, quando sottoposto ad alte pressione

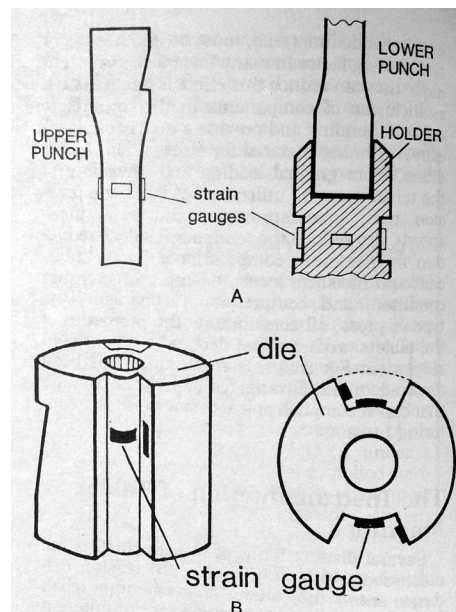


Figura 4.71: Collocazione degli strain gauges in punzoni e matrici

4.6.5.2 Trasduttori piezoelettrici

In alternativa si possono costruire trasduttori basati sull'effetto piezoelettrico di alcuni cristalli, in particolare il quarzo. Quando soggetti a forze esterne questi materiali sviluppano una carica elettrica proporzionale alla forza subita. Tali trasduttori sono connessi a cavi ad alta impedenza attraverso un moltiplicatore di carica che converte la carica in un segnale proporzionale in corrente continua. Lo svantaggio di tali trasduttori è che la carica indotta viene dissipata nel tempo, pertanto essi sono utili per misurare differenze di forze ma non forze statiche.

Trasduttori piezoelettrici possono essere montati sui punzoni (sia superiore sia inferiore) di una comprimitrice secondo lo schema mostrato in figura 4.72.

I vantaggi dei trasduttori piezoelettrici includono l'alta sensibilità, la costruzione robusta (quarzo), l'assenza di connessioni con la struttura della comprimitrice e l'indipendenza dalla temperatura.

Sebbene i trasduttori piezoelettrici siano forniti già tarati dal costruttore, una taratura *in situ* in seguito al montaggio alla base dei punzoni è sempre preferibile. Con uno schema più complesso i trasduttori piezoelettrici sono stati adattati anche alla misurazione delle forze agenti sulle pareti interne delle matrici

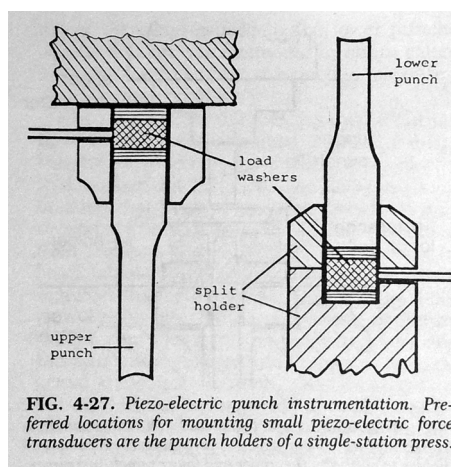


Figura 4.72: Posizionamento dei trasduttori piezoelettrici rispetto ai punzoni di una comprimitrice attrezzata.

4.6.5.3 LVDT

Il metodo preferito per misurare lo spostamento dei punzoni è l'LVDT (*Linear Variable Differential Transformer*), il cui schema è mostrato in figura 4.73.

Il core ferroso dello strumento è collegato saldamente al movimento del punzone, e un suo spostamento genera uno spostamento di carica nelle spire del circuito.

4.6.5.4 Comprimitrici Courtoy

Le comprimitrici Courtoy presentano un cutoff di forze, ovvero interrompono l'applicazione della forza dal puntone superiore quando registrano pressioni superiori ad un valore impostato. Questo consente di avere compresse uniformi per durezza, ma di spessori diversi.

4.6.5.5 Tracciato forze

L'utilizzo di sistemi di telemetria è funzionale alla produzione di tracciati come quello mostrato in figura 4.74. È riportato l'andamento di diverse forze in funzione del tempo durante il processo di compressione. La posizione del punzone superiore (H_U , u per "upper") aiuta a comprendere la fase del ciclo di compressione interessata. Si può notare che, come atteso, con la discesa del punzone F_A , F_R ed F_L aumentano esponenzialmente, fino al massimo corrispondente al PMIPS. Oltre il picco le forze scendono, anche se non immediatamente a causa di un minimo recupero elastico da parte del del compatto. Al termine della fase di compressione del ciclo F_A ed F_L tornano a zero, mentre F_R mantiene un certo valore dato dalla pressione

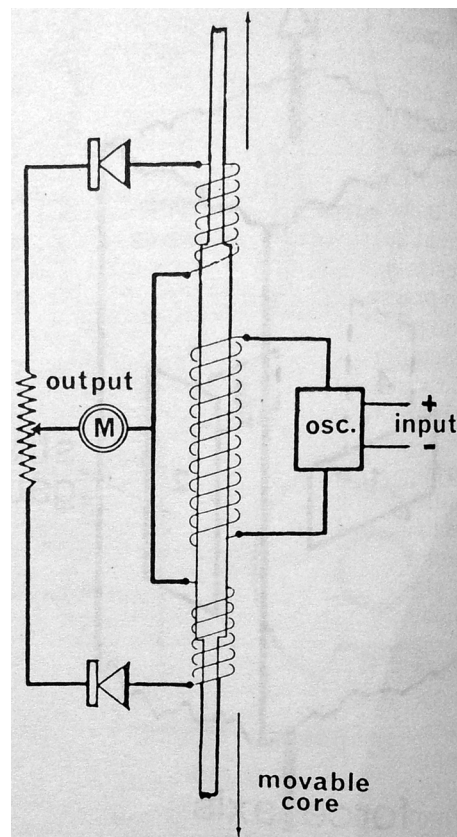


Figura 4.73: Schema di un circuito LVDT.

esercitata dalla compressa sulle pareti interne della matrice. Tale pressione verrà progressivamente meno con il diminuire dell'area di contatto durante l'espulsione. Si può osservare inoltre come, durante l'espulsione, la forza sentita dal punzone inferiore aumenti e presenti un picco in corrispondenza dell'inizio del movimento di uscita della compressa. Ciò è dovuto al fatto che in quella fase l'area di contatto su cui si esercita l'attrito è massima e deve essere vinto l'attrito statico, mentre il coefficiente di attrito dinamico sarà inferiore e l'area che genera attrito diminuisce progressivamente con l'espulsione della compressa. Il tracciato di H_L è relativo all'altezza del punzone inferiore ed indica la progressione nella fase di espulsione.

4.6.5.6 Energia coinvolta nel processo di compattazione

Le comprimitrici, i rulli compattatori, gli estrusori e macchinari simili richiedono l'impiego di molto lavoro meccanico. I modi in cui questo lavoro viene convertito in altre forme di energia durante il processo d'interesse è area di ricerca e cruciale in produzione. Il lavoro richiesto, infatti, è un parametro fondamentale nella progettazione di un macchinario, e la porzione

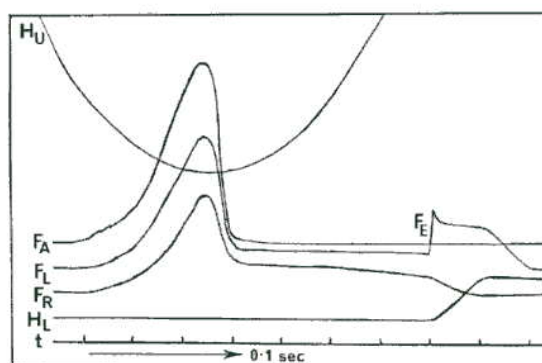


FIG. 4-35. Typical traces from I.T.M. Reproduction of typical traces obtained from a multichannel U/V recording oscillograph connected to an instrumented single-station tablet press.

Figura 4.74: Schema delle forze agenti durante la compressione.

di forza applicata mantenuta nella compressa è un utile indice dell'efficienza del processo.

Il lavoro svolto durante le diverse fasi un ciclo di compattazione comprende:

- quello necessario a superare gli attriti interparticellari;
- quello necessario a superare gli attriti tra polvere e parti della macchina;
- quello per indurre deformazione plastica o elastica al materiale;
- quello richiesto per causare fratture brittle;
- quello associato alle diverse operazioni meccaniche della macchina.

Generalmente una significativa porzione di energia elettrica assorbita dall'apparecchio è convertita in calore, ovvero degradata senza contribuire al processo d'interesse. Il calore emesso dal sistema in condizioni di equilibrio, tuttavia, può essere impiegato come mezzo per misurare l'efficienza del sistema, ad esempio in tabella 4.1 è mostrato il calore prodotto in diverse parti di una comprimitrice con una formulazione lubrificata ed una non lubrificata.

Si osservi come la lubrificazione non interferisca sulla quantità di energia richiesta per comprimere⁵⁴ il materiale, ovvero per superare le resistenze interparticellari al movimento relativo.

⁵⁴In senso stretto, come definito a pag. 170

<i>Processo</i> <i>Compressione</i>	<i>Energia spesa (in Joule)</i>	
	Non lubrificato	Lubrificato
Compressione	6,28	6,28
Attrito pareti matrice	3,35	trascurabile
Sollevamento punzone sup.	5,02	trascurabile
Espulsione compressa	21,35	2,09
TOTALI	36,00	8,73

Tabella 4.1: Dispendio energetico durante la compressione di due granulati, lubrificato e non, per formare compresse da 400mg di sulfatiazolo.(Nelson, Busse e Higuchi 2006)

4.6.5.7 Curve forza-spostamento

In figura 4.75 è riportato il grafico delle forze in funzione della posizione del punzone durante un ciclo di compressione.

Si può notare come il lavoro totale (W_T) si formata da almeno tre componenti: la regione W_F rappresenta il lavoro svolto per vincere l'attrito e, pertanto, dipende dalle proprietà della polvere sottoposta a compattazione. W_N è l'energia meccanica netta richiesta per la formazione della compressa, mentre W_D è l'energia di deformazione elastica inizialmente assorbita dalla compressa ma rilasciata durante la decompressione.

Per effettuare queste misurazioni il punzone superiore non deve allontanarsi troppo rapidamente durante la decompressione, altrimenti l'energia di deformazione elastica liberata dalla compressa sul punzone durante la decompressione (recupero elastico) non viene misurata. Per ovviare a questo problema la compressa può essere compressa una seconda volta, dove l'energia richiesta per la seconda compressione sarà pari a quella del recupero elastico in seguito alla prima.

Le curve forza-spostamento (in inglese *F-D curves* da *Force-displacement*) si sono dimostrate in grado di valutare l'efficienza di lubrificazione in modo più efficace di R (rapporto tra F_A e F_L). Ad esempio i dati riportati in tabella 4.2 mostrano come i valori di R non siano in grado di distinguere tra un lubrificante incorporato nella granulazione ad umido o aggiunto sulle pareti della matrice. Le misurazioni di lavoro netto, invece, mostrano la minor energia necessaria nel caso del granulato lubrificato.

L'ampio impiego di curve F-D è esemplificato dalla loro applicazione nella scelta del miglior legante (tra gelatina, amido e metilcellulosa) per una compressa di solfonammide, determinando il contributo delle componenti W_N , W_D e W_F al lavoro totale W_T . Un grafico di W_N contro la massima forza di compressione applicata dà grafici come quello di figura 4.76.

Poiché generalmente è presente una buona correlazione tra W_N e la du-

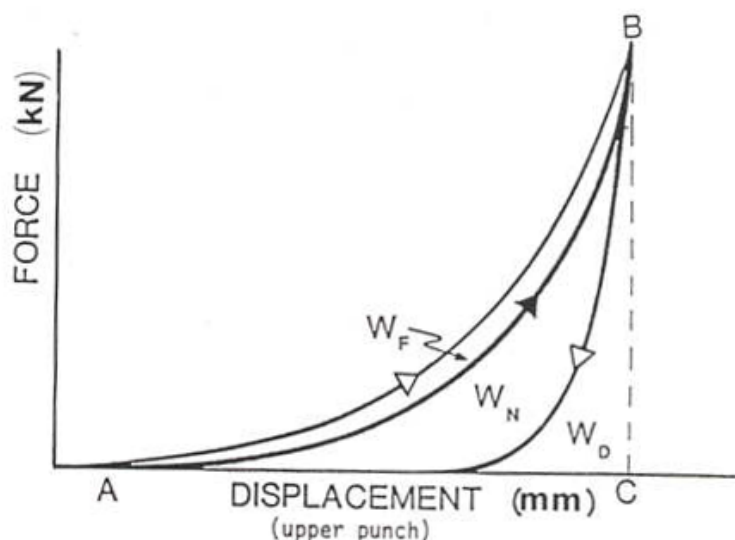


FIG. 4-19. Example of force-displacement (F-D) curve. (Δ) upper punch force; ($\blacktriangle$) lower punch force. The area W_F represents the work done in overcoming friction, while that of area W_D is the elastic deformation energy stored in the tablet during compression. Thus, W_N is the net mechanical energy actually used to form the tablet.

Figura 4.75: Grafico delle forze agenti in funzione dello spostamento del punzone superiore.

rezza al crushing test delle compresse, nell'esempio di cui sopra il legante da preferirsi è la gelatina. Si noti l'appiattimento pronunciato della curva dell'amido: la compressione di questa formulazione con F_A maggiori di quella di flesso sarebbe inutile e potrebbe anzi risultare deteriore, aumentando il recupero elastico del compatto che potrebbe intaccare l'integrità strutturale della compressa.

4.6.6 Compresse effervescenti

Le compresse effervescenti hanno, generalmente, un diametro maggiore delle compresse normali e facce piate. Questo è dovuto al fatto che, per loro natura, devono essere assolutamente prive di acqua, e l'acqua di superficie favorisce la compattazione fungendo da lubrificante (cfr. pag. 174). Con la forma allargata e bassa è diminuita al minimo l'area laterale ed i relativi attriti. Inoltre l'acqua favorisce la compattazione del materiale (in particolare il consolidamento), quindi la sua assenza fa sì che debbano essere applicate forze molto elevate, le quali, di nuovo, sono compatibili solo con punzoni piatti in quanto con quelli concavi si rischierebbe la rottura della

	<i>Non lubrificato</i>	<i>Pareti lubrificate</i>	<i>Granulato lubrificato</i>
Coefficiente lubrificazione (R)	0,84	0,98	0,98
Lavoro di compress. netto (Nm)	5,6	4,4	3,4
Pressione rimanente punz. inf.	3,2	2,5	2,5

Tabella 4.2: Compressione di 330mg a 440MPa (Blaey e Polderman 1970).

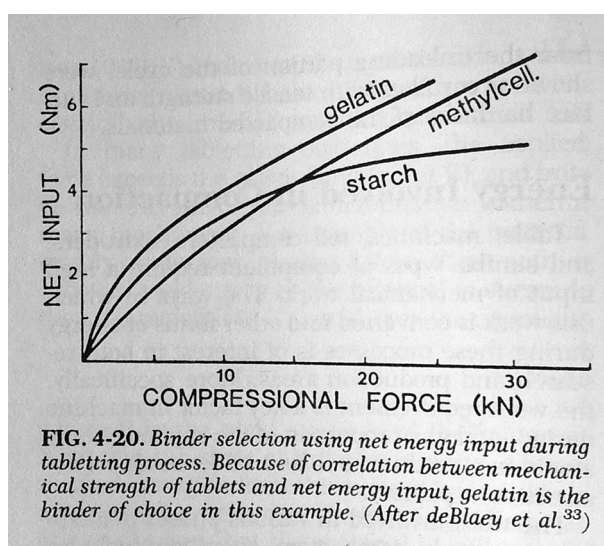


Figura 4.76: Valutazione di tre leganti mediante grafici F-D

porzione laterale più sottile. Non può essere aggiunto un altro lubrificante perché i lubrificanti migliori in ambito farmaceutico sono gli stearati (es. di magnesio) e la loro natura lipofila non si coniuga con la necessaria rapida disgregazione in acqua richiesta alle compresse effervescenti.

Per mantenere minimo il contenuto in acqua le compresse effervescenti sono prodotte in condizioni di umidità relativa del 20%: condizioni di lavoro particolarmente severe anche per gli operatori tanto da aver spinto il Ministero a concedere ai lavoratori del settore di portare una bottiglia di acqua all'interno della zona di produzione (dove di norma è assolutamente vietato mangiare e bere)⁵⁵.

L'effervescenza è data dallo sviluppo di CO_2 in seguito alla reazione tra bicarbonato ed acidi (es. acido citrico), resa possibile dal passaggio in soluzione degli acidi.

Inoltre il blister per le compresse effervescenti è particolare in quanto il confezionamento primario classico con film d'alluminio e PVC è troppo

⁵⁵Leader nel settore della produzione di compresse effervescenti è l'italiana Epharma

permeabile all'umidità.

4.6.7 Comprimitrici

Le compresse sono prodotte per compressione di una formulazione contenente uno o più principi attivi ed eccipienti con macchine dette comprimitrici.

Caratteristiche comuni ai diversi tipi di comprimitrici sono:

- tramoggia di carico per contenere la polvere e alimentare la macchina;
- matrici che definiscono la forma e le dimensioni della compressa;
- punzoni per comprimere la polvere all'interno della matrice;
- camme per guidare il movimento dei punzoni;
- un meccanismo di alimentazione per muovere la polvere dalla tramoggia alla matrice.

La suddivisione più semplice è tra comprimitrici a punzone singolo e multi-stazione. La produttività delle comprimitrici da 300 mila può arrivare a 1 milione di compresse ore.

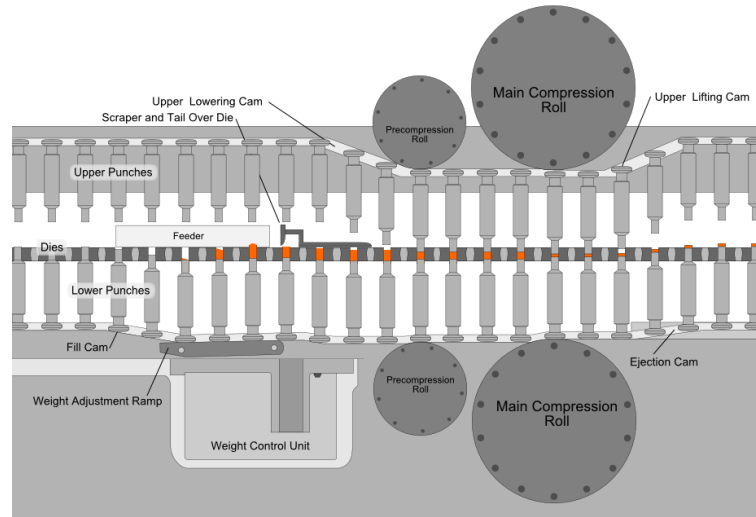


Figura 4.77: Schema di una moderna comprimitrice rotativa.

4.6.7.1 Comprimitrici rotative

Lo schema di una moderna comprimitrice rotativa è mostrato in figura 4.77. Si notino la rampa di aggiustamento del peso e i rulli di precompressione.

4.7 Rivestimento

4.7.1 Introduzione

Le prime descrizioni di forme farmaceutiche rivestite sono da attribuirsi allo scienziato persiano Rhazes (850 – 923), successivamente, nel Seicento, alcune pubblicazioni francesi suggeriscono il rivestimento con funzione di mascheramento per farmaci dal sapore sgradevole.

Le prime applicazioni industriali del rivestimento sono della metà dell'Ottocento, quando ancora in Francia viene introdotta e brevettata la confettatura. La confettatura si diffonderà quindi in tutto il mondo rimanendo sostanzialmente invariata (fatta salva la sostituzione delle pillole con le compresse) fino alla metà degli anni Cinquanta del Novecento.

Nel 1953 la Abbott introduce le prime compresse rivestite con film e circa un decennio dopo il professor Wurster introduce l'omonimo apparato per il rivestimento in letti fluidi.

Il rivestimento costituisce uno step ulteriore (con relativi costi) alla produzione delle forme di dosaggio. Se viene adottato è in relazione a precisi razionali tecnologici e/o biofarmaceutici.

Tra i motivi che possono rendere necessario il rivestimento si ricordano:

- miglioramenti di stabilità (protezione da ossigeno ed umidità ambientali)⁵⁶;
- mascheramento odore/sapore (*taste masking*);
- miglioramenti estetici;
- migliorare palatabilità (deglutizione, a causa dei disgreganti delle compresse a rilascio convenzionale, specie per gli anziani) e quindi compliance;
- miglioramento della resistenza meccanica (utile per l'handling e, in particolare per confezionamento ad alta velocità e per ridurre il rischio di contaminazione crociata);
- sicurezza (con rivestimenti di colori diversi);
- forme a rilascio modificato (gastroresistenza, rilascio prolungato...).

Si possono suddividere questi motivi in coating “funzionale” o “non funzionale” (o, meglio, “convenzionale”).

Le modifiche verificatesi nel campo del coating sono state storicamente indirizzate a:

- ottenere prodotti finiti di elevata e riproducibile qualità;

⁵⁶La riduzione di titolo di una forma farmaceutica non è grave solo in quanto tale ma anche per la formazione di impurezze potenzialmente tossiche.

- massimizzare l'economia di produzione (minor tempo e quantità di rivestimento).

4.7.1.1 Tipi di rivestimento

Il rivestimento (*coating*) può essere distinto in:

- confettatura (*sugar coating*);
- filmatura (*film coating*);
- microincapsulazione (*microencapsulation*);
- doppia compressione (*compression coating*);
- rivestimento a secco (*dry coating*);
- rivestimento di fusione (*melting coating*).

E, ancora prevalentemente in fase di sviluppo:

- rivestimento per immersione (*dip coating*);
- rotary die coating;
- rivestimento elettrostatico (*electrostatic coating*).

4.7.2 Apparecchiature

Le apparecchiature più diffuse per il rivestimento in generale e per la filmatura in particolare sono le bassine (classiche e perforate) ed i letti fluidi.

4.7.2.1 Bassine

Bassina classica La bassina classica è formata da un cesto metallico circolare montato inclinato rispetto alla superficie di appoggio. Il diametro può variare dai 20cm ai 2m ed il cesto è messo in rotazione sul proprio asse orizzontale da un motore. L'aria calda o un altro gas essiccante è introdotta nella bassina e diretta verso il letto di substrati in rotazione ed espulsa mediante un apposito condotto nella parte frontale.

Il rivestimento può essere ottenuto sia nebulizzando la soluzione/sospensione di rivestimento, sia immergendo il materiale da rivestire nel liquido rivestente. La nebulizzazione mediante ugelli consente tuttavia un risultato più uniforme, rapido e riproducibile.

Innovazioni sono state introdotte dalla bassina Pellegrini⁵⁷, dall'impiego di vomeri forati immersi nel materiale da cui far fuoriuscire il gas essiccante e dal sistema con tubo immerso. Anche l'aggiunta di deflettori sulle pareti interne per movimentare ulteriormente il materiale può comportare vantaggi.

⁵⁷Inventata dall'italiano Pietro Pellegrini, fondatore dell'omonima azienda.

Bassina perforata Le bassine con tamburo perforato o parzialmente perforato consentono un essiccamento più efficiente del materiale. Ogni produttore ha sviluppato uno schema lievemente diverso, ma il principio base è quello del tamburo forato attraverso il quale passa il gas essiccante. Questo layout consente un essiccamento più efficiente e tempi di lavorazione minori.

4.7.2.2 Letti fluidi

Per l'impiego dei letti fluidi nel rivestimento vedi la sezione sul coating nella pellettizzazione a pagina 158.

4.7.3 Film coating

Il film coating è un processo complesso che porta all'applicazione di uno strato polimerico sottile (generalmente 20–100µm) su un substrato idoneo (comprese, pellets, capsule, polveri e cristalli).

Parametri cruciali sono:

- il bilanciamento tra l'aggiunta di liquido e la capacità essiccante del sistema;
- la distribuzione uniforme del liquido di rivestimento sulla superficie del prodotto da rivestire;
- l'ottimizzazione della qualità sia visiva (per conformità alle specifiche), sia funzionale del film.

Quasi sempre la filmatura prevede un ugello nebulizzante (impropriamente detto atomizzatore).

4.7.3.1 Vantaggi e svantaggi

Il film coating ha soppiantato la confettatura, che ad oggi rimane confinata a particolari prodotti, per una presunta miglior accettabilità da parte di anziani e bambini, e per motivi di marketing. Tale tecnica è, infatti, più complessa, multifasica, richiede più materiale senza offrire significativi vantaggi rispetto alla filmatura.

Vantaggi Tra i vantaggi della filmatura rispetto alla confettatura si segnalano:

- riduzione della quantità di materiale necessario per il rivestimento (per le compresse 2–4% rispetto al 50–100% della confettatura)⁵⁸;

⁵⁸Il valore indicativo del 2–41% si riferisce alle compresse in quanto tale percentuale è funzione dell'area specifica della forma da rivestire. Ad es. per pellets sarà sicuramente maggiore.

- durata di processo inferiore;
- aumento in efficienza e produttività;
- grande flessibilità nell'ottimizzazione della formulazione, in funzione dei diversi polimeri di rivestimento;
- processo semplificato, idoneo per l'automazione;
- possibilità di ricoprire molte forme farmaceutiche (da cristalli a compresse).

4.7.3.2 Fasi del processo

Il rivestimento per filmatura prevede diverse fasi teoriche (che in pratica possono essere contemporanee):

- neulizzazione/formazione di gocce di soluzione/dispersione polimerica;
- adesione delle gocce al substrato;
- coalescenza gocce;
- coesione di gocce successive/formazione rivestimento;
- evaporazione solvente.

4.7.3.3 Bilanciamento nebulizzazione/essiccamento

Le goccioline (*droplets*) nebulizzate devono incontrare la superficie del core mantenendo una fluidità sufficiente per diffondersi sulla superficie e coalescere per formare il film. Per far sì che ciò avvenga è necessario che le goccioline non essicchino prima di raggiungere il substrato, ma l'essiccamento in seguito alla distribuzione sul core deve essere rapida per evitare fenomeni adesivi tra nuclei in fase di rivestimenti.

In figura 4.78 è mostrato lo schema del processo di filmatura. Si noti la riduzione dimensionale iniziale delle goccioline a causa dell'ambiente essiccante.

4.7.3.4 Uniformità del film

Parametri importanti per l'ottenimento di film uniformi sono:

- l'uniformità di nebulizzazione, funzione del numero e tipo degli ugelli di nebulizzazione (*spray guns*), in particolare in relazione alle dimensioni delle particelle⁵⁹;

⁵⁹Le dimensioni delle droplets sono dati dalla tensione superficiale, dalla viscosità e dalla densità del liquido di rivestimento.

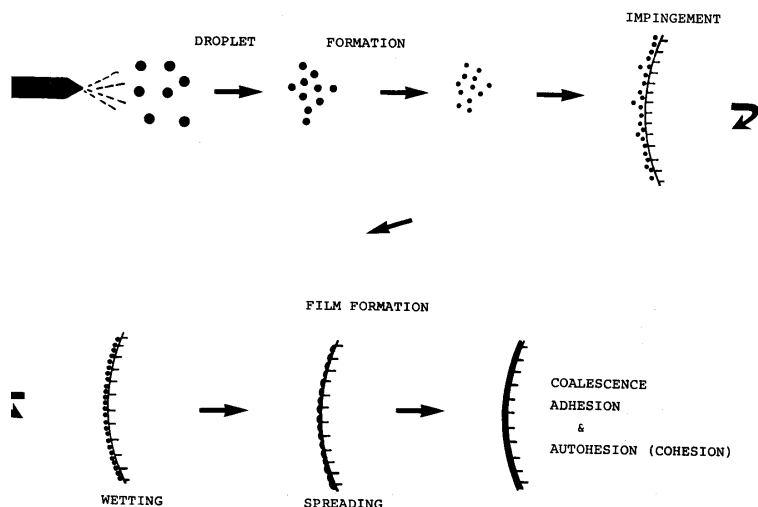


Figura 4.78: Schema di un processo di filmatura.

- l'uniformità del mescolamento, dipendente dai parametri dell'apparato e dalle caratteristiche (dimensionali e morfologiche) dei substrati.

È inoltre cruciale la compatibilità tra goccioline e substrato per avere una buona adesività e la formazione di film uniformi.

4.7.3.5 Struttura del film

Nonostante il processo sia continuo (dal punto di vista dell'applicazione del film di rivestimento) il rivestimento non è continuo (come evidente in figura 4.79). Ciò dipende dall'agitazione del materiale (per rotolamento nelle bassine, per fluidizzazione nei letti fluidi) e dal fatto che la nebulizzazione per unità di substrato è, di fatto, discontinua.

La porosità del film è anche funzione dei parametri di processo.

4.7.3.6 Solventi

Inizialmente venivano impiegati solventi organici (essendo i polimeri insolubili in acqua, e le capacità di essiccamento limitate). Successivamente i solventi organici (a partire dagli anni Settanta) sono stati via via accantonati (per problemi di tossicità, costi di acquisto e recupero, pericoli di esplosioni etc.).

Oggi si impiegano esclusivamente soluzioni o sospensioni polimeriche. L'uso di soluzioni o dispersioni acquose è funzione della solubilità in acqua del polimero impiegato, ovvero del tipo di rivestimento che si sta effettuando. Ad esempio una filmatura che deve conferire doti di rilascio prolungato alla forma farmaceutica dovrà necessariamente ricorrere a polimeri insolubili in acqua.

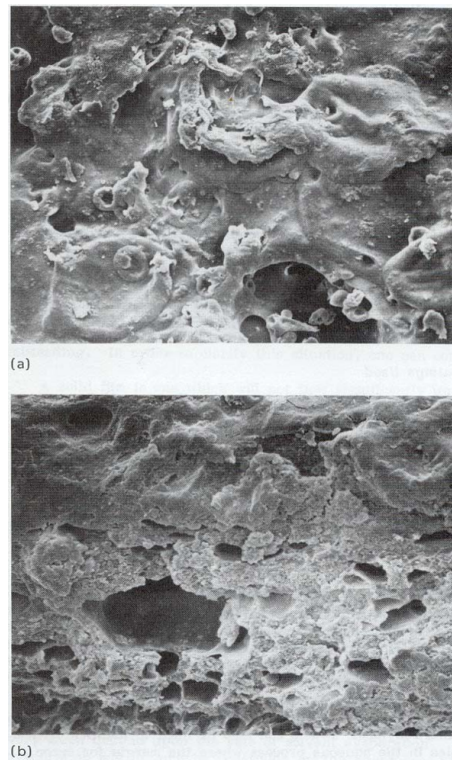


Figura 4.79: Struttura (al SEM) del film di rivestimento: superficie (a) e sezione (b).

4.7.3.7 Atomizzatori

Esistono diversi tipi di atomizzatori per la nebulizzazione del liquido di rivestimento, i principali tipi, mostrati in figura 4.80, sono quelli ad alta pressione senza aria e quelli a bassa pressione con aria. I primi sono più idonei alla nebulizzazione di solventi non acquosi, i secondi sono adatti a soluzioni o dispersioni acquose. Questo perché l'aria potrebbe essiccare già a livello dell'ugello liquidi con bassi calori latenti di evaporazione.

Un parametro importante per la filmatura è anche la distanza tra l'ugello ed il materiale da rivestire, in quanto l'uniformità del nebulizzato varia come mostrato in figura 4.81.

4.7.3.8 Rivestimenti non funzionali

Appartengono alla classe dei rivestimenti convenzionali, ovvero non funzionali, le filmature applicate per:

- migliorare l'aspetto del prodotto (finalità estetica);
- favorire la deglutizione della forma farmaceutica;

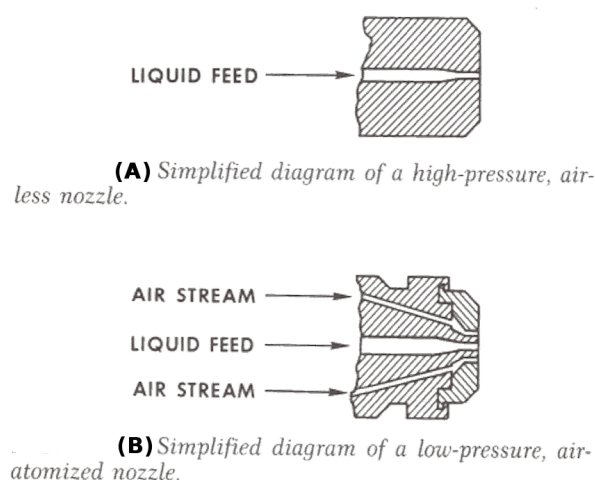


Figura 4.80: Ugelli per film-coating in bassina: ugello ad alta pressione senza aria (A) e ugello a bassa pressione con aria (B).

- migliorare la stabilità del prodotto;
- incrementare la resistenza meccanica;
- mascherare sapori/odori sgradevoli.

4.7.3.9 Rivestimenti funzionali

Si hanno diversi tipi di rivestimenti funzionali per rilascio modificato:

- gastroresistenza (API acido-sensibili, riduzione gastrolesività, API con azione locale o optimum di assorbimento intestinale etc.);
- rilascio prolungato;
- rilascio sito-specifico (es. colon).

4.7.3.10 Qualità del film

Diversi fattori possono interferire con la qualità del film:

- interazioni tra substrato e rivestimento;
- condizioni del processo essiccante⁶⁰;
- l'uniformità di distribuzione del rivestimento.

⁶⁰Principalmente umidità, temperatura e flusso d'aria.

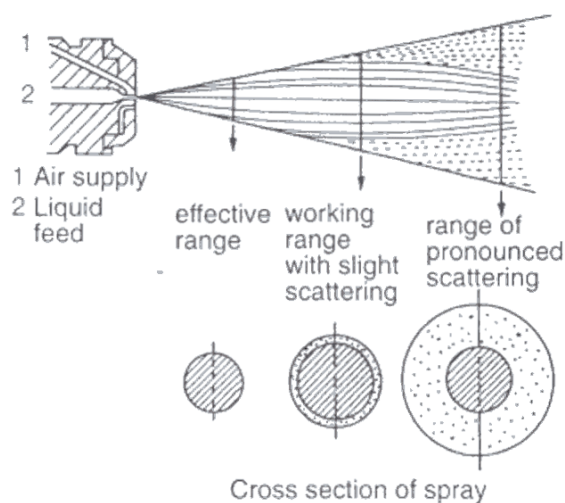


Figura 4.81: Deterioramento delle caratteristiche del nebulizzato in funzione della distanza dall'ugello.

Interazione substrato-rivestimento Tra i parametri che determinano la bontà dell'interazione tra substrato e rivestimento ve ne sono di riferibili a substrato (la compressa/il pellet etc), liquido di rivestimento e processo di essiccamento.

Substrato I fattori relativi al substrato sono la formulazione (gli eccipienti influenzano la bagnabilità della superficie e l'adesione del film essiccato), la porosità (che influenza l'adesione del film) e la ruvidezza della superficie (che influenza la bagnabilità, la diffusione del liquido sulla superficie e la struttura del film di rivestimento).

Liquido di rivestimento Tra i fattori relativi al liquido di rivestimento vi sono, in particolare per le dispersioni, il contenuto di solidi (che determina la viscosità del liquido e la ruvidezza della superficie). La viscosità, a sua volta, influenza la capacità del liquido di diffondersi sulla superficie del substrato e la coalescenza in un film solido. Infine la tensione superficiale ha un ruolo nel determinare la bagnabilità del liquido, la diffusione del film sulla superficie del substrato.

Essiccamento La velocità di essiccamento influenza la viscosità del liquido di rivestimento e la struttura del film solido. Il calore determina le proprietà meccaniche del rivestimento e lo sviluppo di stress interni al film.

Va inoltre segnalato che un rivestimento con una soluzione acquosa si diffonderà difficilmente sulle superfici di un substrato idrofobo: in questo

caso sarà opportuno aggiungere un tensioattivo o valutare un veicolo di filmatura alternativo.

Qualità del film La qualità del film di rivestimento dipende dagli apparati di nebulizzazione, dalle condizioni di essiccamento, dalla quantità di liquido nebulizzato e dal contenuto di solidi del liquido di rivestimento.

4.7.3.11 Film secco

Un film è definito come secco quando resiste tra due superfici di substrato per due secondi applicando una pressione di 14kPa. In termini di viscosità ciò significa più di 10^7 Pa s, ovvero generalmente per materiali amorfi (quali i polimeri del rivestimento) 20°C oltre la temperatura di transizione vetrosa (T_g).

4.7.3.12 Formazione del film da soluzioni

La velocità di formazione del film e la sua struttura dipendono dalla velocità di evaporazione del solvente. Tale velocità di evaporazione dipende a sua volta dal calore latente di evaporazione del solvente e dalle condizioni di essiccamento.

La formazione del film si articola in:

- rapida evaporazione iniziale con aumento della concentrazione del polimero e della viscosità con contrazione del volume delle goccioline;
- ulteriore perdita di solvente dal film, più lenta e dipendente dalla diffusività del solvente attraverso la matrice polimerica;
- immobilizzazione delle molecole del polimero al punto di solidificazione;
- ulteriore lenta perdita di solvente a velocità molto lenta.

Con la successiva perdita di solvente la temperatura di transizione vetrosa aumenta e il volume libero diminuisce. Temperature troppo elevate possono portare alla rottura (*cracking*) del film.

4.7.3.13 Formazione del film da dispersioni

La formazione del film a partire da dispersioni acquose richiede la coalescenza tra le diverse particelle polimeriche disperse nel veicolo.

Un grande vantaggio delle dispersioni rispetto alle soluzioni è che mantengono bassa viscosità anche quando relativamente concentrate per effetto dell'essiccamento.

L'essiccamento di queste sospensioni (dette generalmente lattici) è generalmente rapido. I lattici possono essere ottenuti, ad esempio, per polimerizzazione da emulsione (lattice sintetico) o per dispersione di polimeri preformati (lattice artificiale).

Si definiscono pseudolattici le dispersioni preparate per dispersione di soluzioni di polimeri organici in acqua, seguite dall'eliminazione mediante spray drying dei solventi organici.

La caratteristica più importante dei lattici è il loro particle size: 10 – 1000 nm. Il limite superiore di 1 µm è dato dal fatto che solo particelle di dimensioni inferiori sono mantenute sospese da moti Browniani e convezione termica. Il limite inferiore è dato dal desiderio di avere una sospensione colloidale di aspetto lattiginoso (con dimensioni inferiori si ottiene una microemulsione di aspetto trasparente).

Indicativamente la velocità di sedimentazione dei lattici dovrebbe essere inferiore a 1 mm/24 h, come calcolabile con la legge di Stokes.

$$d = \sqrt{18} \frac{\epsilon h}{\rho - \rho_0} g t \quad (4.40)$$

Se si hanno lattici con particelle sospese di dimensioni superiori al micron si può ricorrere all'agitazione della dispersione ed ottenere comunque film con buone caratteristiche.

4.7.4 Difetti di rivestimento

4.7.4.1 Sticking and picking

Sticking (figura 4.83) e picking (figura 4.82) sono fenomeni che si possono verificare per eccessiva adesività del film o per una nebulizzazione eccessiva in rapporto alla capacità essiccante del sistema.

Lo sticking è definito come l'adesione di substrati tra loro, tanto più frequente quanto più la forma del materiale da rivestire si allontana dalla sfera e presenta facce piate.

Il picking deriva, invece, dall'adesione del materiale alle pareti della bacinella (o del letto fluido), da cui successivamente si stacca con rimozione di parte del film che lascia esposta una piccola parte del materiale.

Questi fenomeni possono anche essere provocati dall'ostruzione di un ugello, che quindi non nebulizza più uniformemente il materiale ma lo bagna eccessivamente in alcuni punti.

4.7.4.2 Roughness

La ruvidezza superficiale è caratteristica del rivestimento mediante spray quando le goccioline sono troppo essiccate quando entrano in contatto col materiale da rivestire e, a causa della viscosità elevata, non riescono a diffondere efficacemente sulla superficie del materiale.

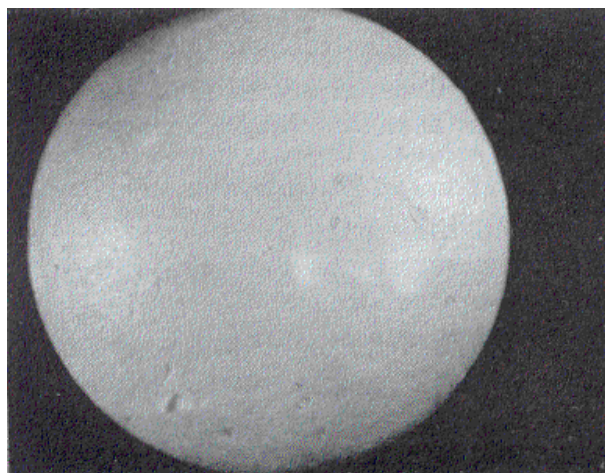


Figura 4.82: Rivestimento con tracce di picking (es. in basso a sinistra).

Altre cause possono essere formulative, come un'eccessiva quantità di film former o pigmenti.

4.7.4.3 Orange-peel effects

L'effetto a buccia di arancia (figura 4.84) è molto simile al difetto precedente, e generalmente è dovuto ad un tasso di nebulizzazione inadeguato.

4.7.4.4 Bridging and filling

Il bridging (fig. 4.85) è il deterioramento degli angoli netti (es. nel caso di iscrizioni su compresse) in seguito all'essiccamento a causa della tensione del film. Questo effetto è frutto di una formulazione con un contenuto inadeguato in plasticizzanti.

Il filling è la scomparsa delle incisioni ed è causato da un'eccessiva deposizione di film o da una nebulizzazione eccessiva (con accumulo del liquido non essiccato nel monogramma/simbolo).

4.7.4.5 Blistering

La formazione di bolle è generalmente dovuta ad una fase di curing troppo rapida.

4.7.4.6 Hazing/Dull film

Un film opaco o velato può essere frutto di temperature o umidità di processo troppo elevate per solvatazione parziale del film o altri meccanismi.

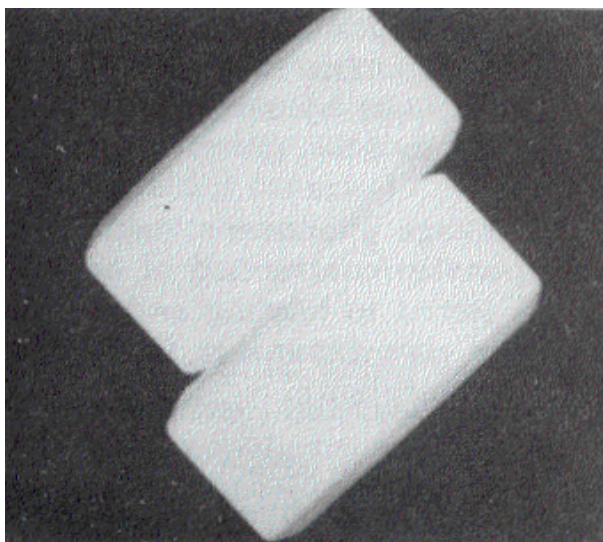


Figura 4.83: Compresse adese durante il rivestimento per sticking.

4.7.4.7 Color variation

Variazioni nel colore del rivestimento possono essere frutto di una mescolazione impropria o di un rivestimento inadeguato. Sono inoltre possibili la migrazione dei coloranti solubili (assente con le lacche) ed effetti indotti da altri eccipienti come i plasticizzanti.

4.7.4.8 Cracking

La crepatura del film (figura 4.86) è frutto delle tensioni interne che superano la resistenza meccanica del rivestimento. Tale effetto può essere ridotto con l'impiego di polimeri a più elevato peso molecolare o di plasticizzanti

4.7.4.9 Film peeling

Il peeling (fig. 4.87) si verifica quando il rivestimento si rimuove dal substrato a causa del prevalere delle forze adesive su quelle coesive, ovvero per un'inadeguata interazione tra film e substrato. Dei tensioattivi potrebbero aiutare, ma il problema formulativo è legato alla scelta di un film former incompatibile con la superficie del materiale da rivestire.

Meccanismo formazione film Con il progressivo aumento di concentrazione delle particelle disperse nella sospensione acquosa si giunge ad una situazione in cui è necessaria una driving force significativa per vincere competizione tra le forze repulsive tra le particelle sospese. Tale forza è data dalla capillarità, come mostrato in figura 4.89.

Schematicamente:

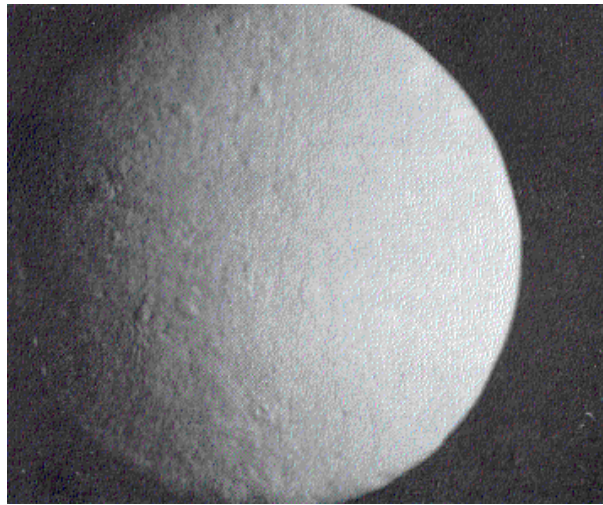


Figura 4.84: Effetto buccia di arancia per rivestimento imperfetto.

1. rapida evaporazione dell'acqua;
2. sviluppo di pressioni associate a forze capillari che superino le forze repulsive interparticellari e causino la deformazione delle particelle di polimero;
3. graduale coalescenza come prodotto di flusso viscoso e movimento molecolare attraverso le interfacce (inter-particella).

4.7.4.10 Transizione vetrosa lattici

La temperatura è probabilmente il parametro più importante.

Temperatura minima di formazione del film La temperatura minima di formazione del film (MFT) è la temperatura al di sopra della quale si può ottenere un film trasparente (a meno di opacizzanti o altro). È necessario operare almeno a 10°C sopra la MFT per avere la certezza di formazione del film.

Si tratta di un processo lungo che richiede una stabilizzazione, detta *curing* (ad es. nelle bassine si termina il processo verso sera e si lascia a 45°C per tutta la notte, più rapido il curing nei letti fluidi in quanto il processo è più energetico, es. 70°C per un'ora).

Punto bianco Il punto bianco rappresenta la temperatura al di sotto della quale il film non si forma, e pertanto si ottiene una massa polverosa bianca.

Ne segue che la formazione di un film dipende dalla temperatura di transizione vetrosa del film. le temperature di transizione vetrosa dei polimeri

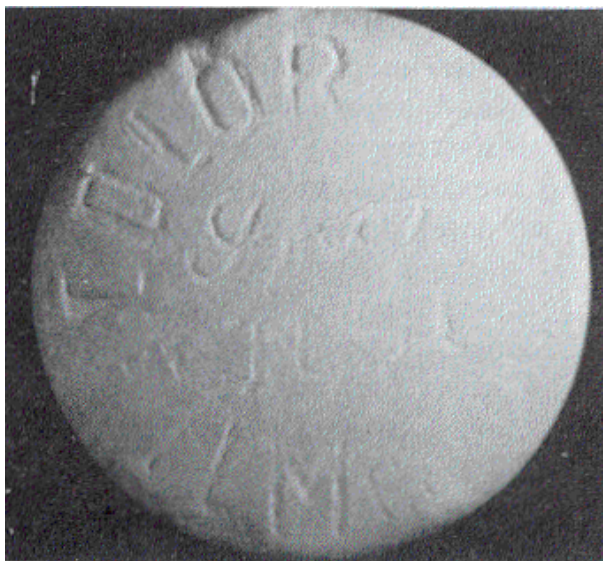


Figura 4.85: Bridging nel logo di una compressa rivestita.

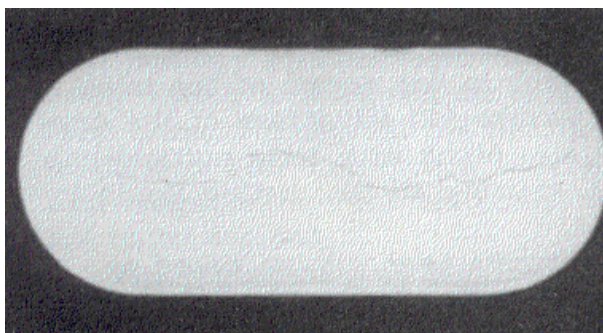


Figura 4.86: Crepatura di un film.

impiegati sono però piuttosto alte (superiori a 100°C), si rende pertanto necessario abbassarle mediante l'impiego di *plastificanti* che migliorano la mobilità delle catene polimeriche.

La determinazione della temperatura di transizione vetrosa può essere misurata mediante analisi termica con DSC⁶¹.

4.7.4.11 Formulazione

Diversi eccipienti possono essere utilizzati oltre al solvente e ai polimeri film former, tra cui:

- plasticizzanti;

⁶¹Confronta a tal proposito la sezione dedicata all'analisi termica negli appunti di Analisi dei Farmaci II.

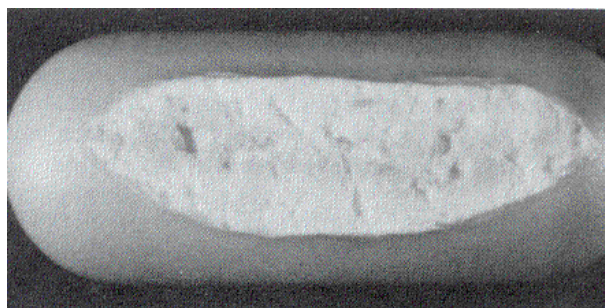


Figura 4.87: Peeling di un film di rivestimento.

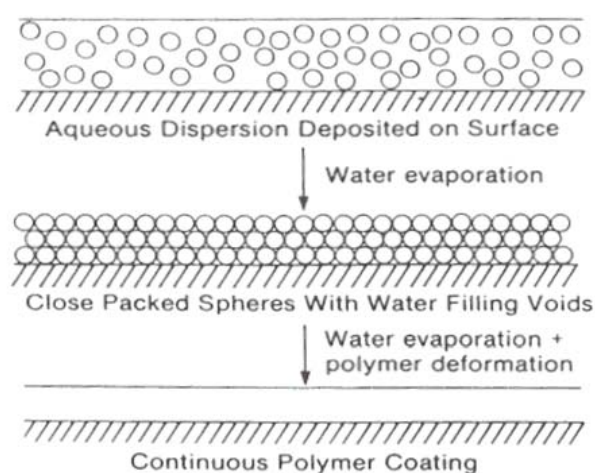


Figura 4.88: Formazione di un film a partire da una dispersione.

- coloranti;
- tensioattivi (per migliorare bagnabilità substrato);
- aromi;
- agenti lucidanti.

Polimeri filmogeni (film former) Vi sono diversi tipi di polimeri a diversi pesi molecolari che possono essere impiegati per il coating. I più utilizzati sono i derivati cellulosici (HPMC, HPC, HEC, MC, EC, CMC) e acrilici. L'etil cellulosa è insolubile in acqua⁶² (quindi idonea a rilasci modificati) mentre l'HPMC è solubile (e quindi compatibile con filmatura convenzionale).

⁶²Nonostante sia insolubile in acqua è solubile in alcool, quindi si usavano soluzioni di etil cellulosa in alcool. Ora meno per i problemi coi solventi (smaltimento, esplosioni, etc).

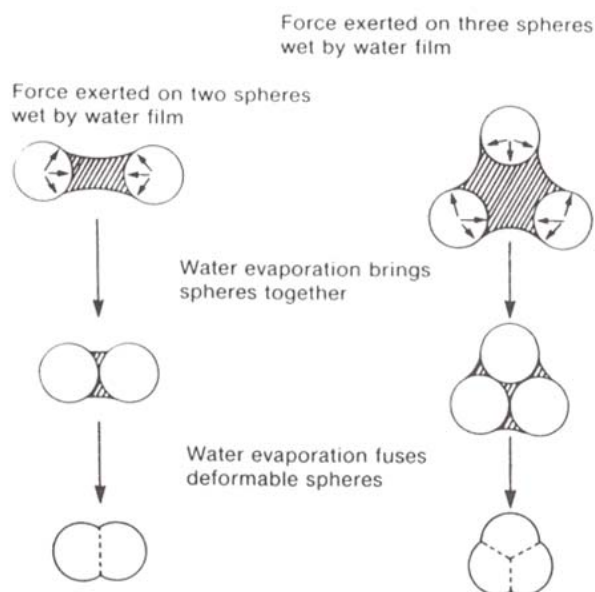


Figura 4.89: Ruolo delle forze capillari nella formazione del film coating da sospensioni.

I metacrilati trovano ampia applicazione nei rivestimenti gastroresistenti per la capacità di alcuni appartenenti della classe di essere insolubili in acidi ma solubili in basi.

Per avere una solubilità idonea al coating enterico si possono funzionalizzare i polimeri con gruppi acidi (es CAP – cellulosa acetato).

Per il rilascio ritardato si usano polimeri insolubili che fungono da barriera per il rilascio come l'etilcellulosa e alcuni metacrilati.

Le dimensioni delle particelle della polvere di polimero film former (10–1000nm) sono cruciali quando essi sono in sospensione (lattici) per prevenirne la sedimentazione.

La concentrazione tipica del polimero filmogeno nella soluzione/dispersione di rivestimento dipende dal tipo di polimero, ed è generalmente compresa tra il 5 ed il 30%.

Plasticizzanti I plasticizzanti sono impiegati per ridurre la T_g , devono essere compatibili con il polimero film former ed essere permanenti (ovvero non devono migrare una volta fissati, per non alterare il film). Il razionale nel loro impiego è costituito dal favorire la coalescenza delle gocce di liquido di rivestimento e impartire maggiore flessibilità al rivestimento, rendendolo allo stesso tempo più resistente.

Possono essere impiegati come plasticizzanti polimeri, liquidi non volatili o solventi acquosi che alterano le interazioni polimero-polimero migliorando

la flessibilità del film e diminuendo la rigidità molecolare. I plasticizzanti più diffusi sono:

- glicoli (propileinico, etilenico, glicerolo) idonei per il film coating in veicolo acquoso;
- acetati (acetil trietil citrato, gliceril triacetato) insolubili in acqua ma solubili in solventi organici;
- esteri ftalici (non più usati per tossicità).

Molto usato recentemente il trietil citrato, ma l'introduzione dell'acetile rende il sistema più lipofilo e può rendere necessario un tensioattivo.

Per ottimizzare la quantità di plasticizzante da aggiungere può essere opportuno ricorrere al test di resistenza alla trazione del film.

I plasticizzanti sono generalmente aggiunti in proporzione variabile, rispetto al polimero, dall'1 al 50%.

Coloranti e opacizzanti Migliorano l'aspetto e consentono l'identificazione visiva dei prodotti rivestiti.

Si distinguono:

- solubili in acqua, idrati di allumina (lacche);
- pigmenti (TiO_2 , ossidi di ferro, talco)

I più usati recentemente sono gli ossidi di ferro.

Solventi La funzione dei solventi è di sciogliere o disperdere (lattici) il polimero filmogeno e gli altri componenti nella soluzione/sospensione di rivestimento. Si possono usare acqua, alcool, esteri e chetoni da soli o in miscela tra loro. Parametri importanti per la scelta del solvente la solubilità del polimero, il tempo necessario per solubilizzare del film former, ma anche la volatilità (es. acetone..). L'obiettivo è la formazione di un film adesivo coerente/continuo.

Valgono sempre i criteri generali di scelta del solventi, che hanno fatto sì che nel tempo venissero abbandonati i solventi organici. Tali parametri contemplano:

- sicurezza (tossicità/inflammabilità);
- costo;
- impatto ambientale;
- capacità solvente nei confronti dei componenti della formulazione;
- viscosità soluzione prodotta;
- rapidità essiccamento.

Antiaderenti Nel rivestimento in bassina possono trovare utilmente impiego anche degli antiaderenti (es. talco) per evitare l'adesione delle superfici durante il rivestimento (sticking).

4.7.4.12 Formulazioni per rivestimento convenzionale

Per quanto riguarda il rivestimento convenzionale si ricorre a polimeri solubili in acqua, pertanto l'acqua è il veicolo d'elezione per questi film former.

Una formulazione tipo è formata da:

- polimero filmogeno: HPMC (es. 7,5%);
- plasticizzante: trietil citrato (es. 1%);
- colorante: ossidi di ferro (es. 0,5%);
- opacizzante: TiO_2 (es. 2%)
- solvente: acqua (q.b. a 100%).

4.7.4.13 Formulazioni per rivestimento funzionale

Nel caso del rivestimento funzionale la formulazione del film dipende dalla funzione.

Gastroresistenza Nel caso della gastroresistenza si desidera un rivestimento stabile agli acidi e solubile in basi. Polimeri filmogeni idonei sono:

- cellulosa aceto ftalato;
- polivinil acetato ftalato;
- HPMC ftalato;
- metacrilato-acrilato copolimeri.

Rilascio prolungato Per il rilascio prolungato il film deve fungere da membrana limitante il rilascio dell'API. Utili a questo scopo sono polimeri insolubili come:

- etilcellulosa;
- cellulosa acetato;
- esteri acrilici;
- grassi e cere.

Sviluppo formulativo Una volta individuata una formulazione preliminare la si testa su un lotto di compresse placebo, simili al materiale da rivestire, con l'aggiunta di alcune compresse (o altre forma farmaceutica) "vere". Queste devono possedere una caratteristica tale da permettere di essere distinte in seguito al coating.

Si valuta quindi la qualità del rivestimento, inteso non solo come film in senso stretto ma anche come interazione tra film e substrato.

Il materiale rivestito può quindi essere sottoposto a numerosi test (es. crush test, da confrontarsi col prodotto non rivestito, test di adesione, disgregazione/dissoluzione, stabilità etc)

4.7.5 Sugar Coating

La confettatura (*sugar coating*) è un'operazione di rivestimento che si articola in diverse fasi di durata variabile da poche ore a diversi giorni. Inoltre la qualità del prodotto sarà condizionata dall'abilità dell'operatore addetto al rivestimento. Una confettatura ben eseguita può dare compresse eleganti e molto lucide.

4.7.5.1 Vantaggi/svantaggi

I vantaggi della confettatura rispetto alla filmatura comprendono:

- materie prime facilmente disponibili e poco costose;
- materie prime ampiamente accettate e con pochi limiti regolatori;
- non sono necessari apparecchi dedicati;
- buone caratteristiche di accettabilità del prodotto rivestito;
- processo non così critico come la filmatura.

D'altra parte, però, la confettatura presenta i seguenti limiti:

- aumento di dimensioni e peso dei prodotti finiti (con aumento di costi per packaging e trasporto);
- possibili danni nell'handling a causa della fragilità dovuta alla rigidità del rivestimento;
- necessari operatori adeguatamente preparati;
- difficoltà nello stampaggio/riconoscimento dei prodotti rivestiti;
- difficoltà di automazione del processo.

4.7.5.2 Procedura

La confettatura viene eseguita su substrati (compresse o altri nuclei) che siano dotati di adeguata resistenza meccanica, durezza, bassa friabilità e forma idonea (bordi arrotondati e superficie convessa). In particolare lo sugar cating si compone di:

- sigillatura (*sealing*) per proteggere il core dall'acqua del rivestimento;
- sottorivestimento (*subcoating*) è la fase di maggior accrescimento dimensionale;
- lisciatura (*grossing or syruping-smoothing*) per levigare la superficie e riempirne le irregolarità;
- finitura (*finishing*)/colorazione (*color coating*) per colorare/opacizzare la superficie;
- lucidatura (*polishing*) con cere.

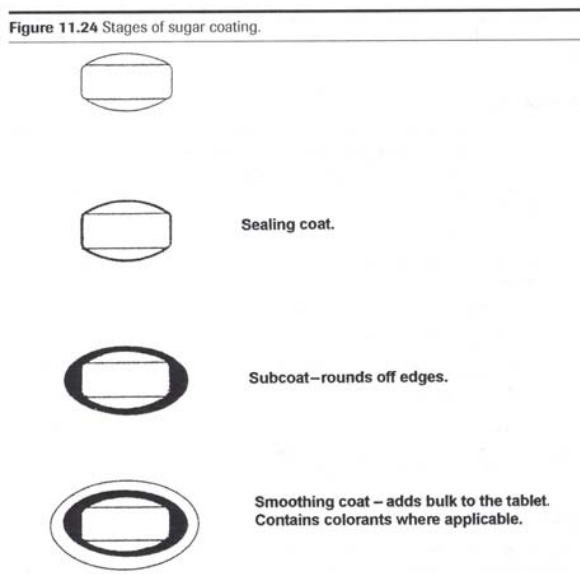


Figura 4.90: Schema della confettatura.

4.7.5.3 Sealing

Lo scopo del sealing è offrire protezione iniziale ai nuclei e prevenire la migrazione di API ed eccipienti dal core al rivestimento, oltre che prevenire l'ingresso dell'umidità nel core durante le successive fasi di lavorazione. La sigillatura è normalmente effettuata con polimeri quali HPMC, CAP etc.

4.7.5.4 Subcoating

Per arrotondare gli spigoli si ricorre al sottorivestimento con un elevato grado di riempitivi (*fillers*) quali gommalacca, zeina, talco, carbonato di calcio, solfato di calcio, caolino e diossido di titanio, oltre ad un idoneo film former per assicurare l'integrità del subcoating.

Vi sono due possibili approcci al subcoating:

laminazione che consiste nell'applicazione alternata di legante e polvere;

sospensione applicando contemporaneamente legante e polvere (processo più semplice).

La soluzione di subcoating presenta una concentrazione di saccarosio compresa tra il 40 ed il 60%.

4.7.5.5 Grossing

La lisciatura è eseguita per nascondere eventuali irregolarità superficiali prima dell'applicazione del colorante ed è eseguita con uno sciroppo di saccarosio al 70% spesso con l'aggiunta di biossido di titanio come opacizzante.

4.7.5.6 Color coating

Il color coating o semplice smoothing è effettuato per colorare la compressa ed è lo step più delicato dell'intera confettatura. Si ottiene per rivestimento con sciroppo di saccarosio in cui sono aggiunti coloranti o pigmenti.

4.7.5.7 Polishing

La lucidatura si impone per evitare l'opacità del prodotto. Può essere ottenuta per aggiunta di cere.

4.7.6 Microincapsulazione

La microincapsulazione consiste nel rivestimento di piccole particelle di solidi, droplets di liquidi o dispersioni.

La microincapsulazione può essere ottenuta con metodiche fisico-chimiche, chimiche o chimico-meccaniche.

Il rivestimento per microincapsulazione può essere ottenuto in diversi modi:

fisico-chimici coacervazione o separazione di macromolecole attorno ad un nucleo (core) mediante cambi di temperatura/solvente o per aggiunta di un secondo liquido/macromolecola;

chimici polimerizzazione interfacciale a partire da monomeri che polimerizzano e nella fase interdispersa della dispersione liquida;

fisico-meccanici tra cui il letto fluido, in particolare “bottom spray” (Wurster, vedi pellettizzazione a pag. 4.5.4.2), lo spray drying/spray congealing.

4.7.6.1 Coacervazione

La coacervazione è definita come la separazione di sistemi colloidali in due fasi liquide, una ricca in colloide (coacervato) e l'altra più povera.

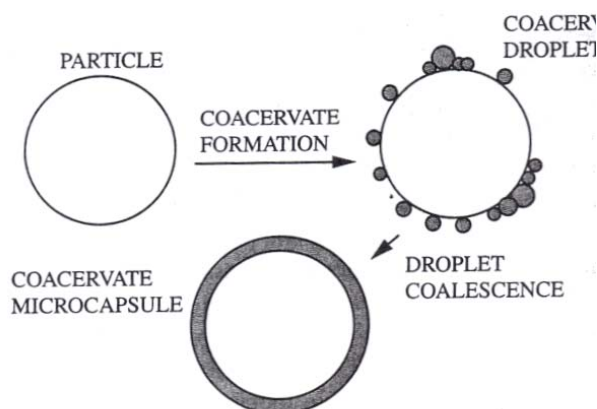


Fig. 2 Schematic diagram of the formation of a coacervate around a core material.

Figura 4.91: Schema di coacervazione.

Ad esempio dato un sistema colloidale di particelle fini da rivestire viene aggiunto il polimero rivestente nella fase continua. Successivamente, per aggiunta di un non-solvente miscibile con la fase continua, si ottiene il *salting-out* del polimero, che si concentrerà quindi alle interfacce con la fase dispersa da ricoprire. Tale rivestimento può successivamente essere stabilizzato per trattamenti chimico-fisici.

Le tecniche per ottenere il salting-out possono essere diverse.

4.7.6.2 Polimerizzazione interfacciale

La polimerizzazione interfacciale prevede la reazione chimica dei monomeri all'interfaccia tra due liquidi immiscibili per formare un polimero di rivestimento della fase dispersa.

Per ottenere questo risultato si possono porre due reattivi necessari per la sintesi l'uno disciolto nella fase dispersa e l'altro nella fase continua (es. per polimeri A/B, oppure monomero e catalizzatore).

4.7.6.3 Metodi fisici

Tra i metodi fisici di microincapsulazione vi sono il rivestimento in bassina (idoneo solo a particelle di dimensioni superiori a $3000\mu\text{m}$), il rivestimento mediante letti fluidi (oltre i $50\mu\text{m}$) e lo spray-drying coating.

4.7.7 Compression coating

Il rivestimento per compressione prevede la formazione di un core della compressa relativamente morbido contenente l'API, successivamente ricoperto mediante un'ulteriore compressione. Richiede comprimitrici dedicate ed è raro. Può essere utile nel caso in cui il core della compressa non sopporti ac-

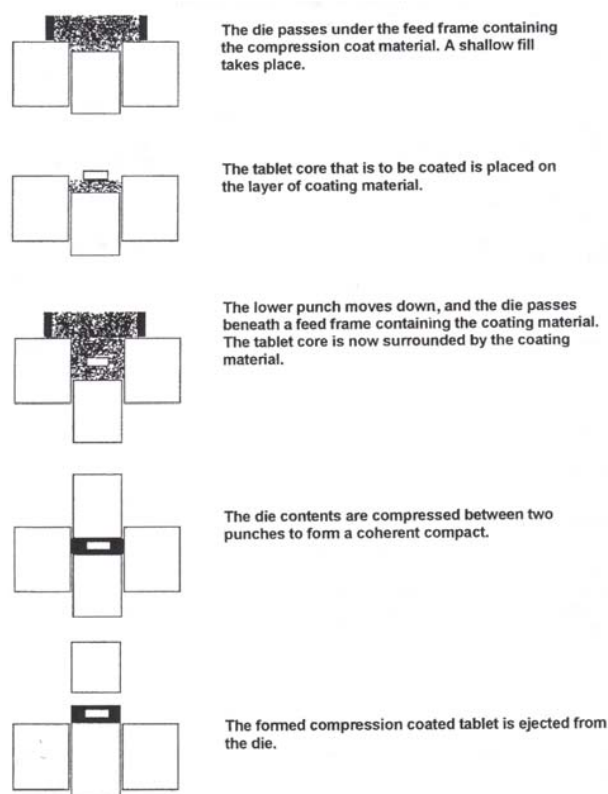


Figura 4.92: Rivestimento per compressione, schema della comprimitrice.

qua o altri solventi, ma debba comunque essere rivestita (es per mascherare il sapore).

4.7.8 Dry coating

Il rivestimento a secco è dato dall'applicazione della polvere del polimero direttamente sul materiale da rivestire, con concomitante nebulizzazione con



Figura 4.93: Compressa ottenuta per doppia compressione.

un plasticizzante. È assente il solvente.

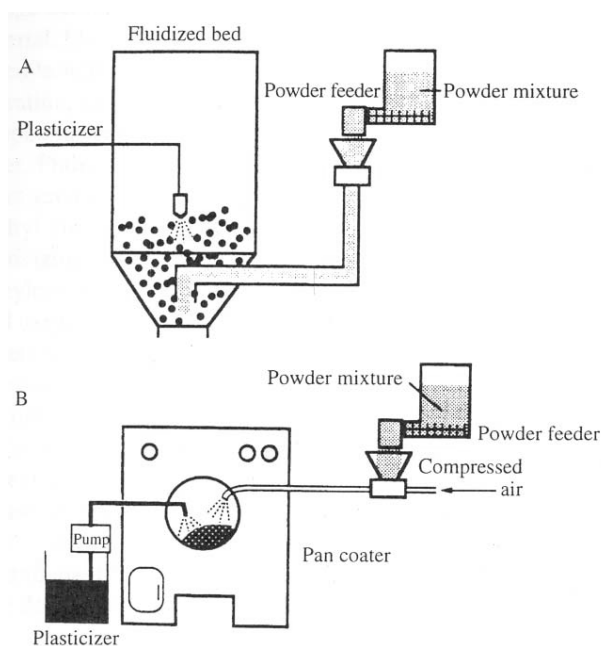


Figura 4.94: Schema degli apparati per rivestimento a secco: A letto fluido, B bassina.

4.7.9 Melting coating

Il rivestimento per fusione può essere effettuato quando la soluzione polimerica scelta può essere fusa e applicata come tale. Essendo privo della fase di essiccamento il processo è relativamente breve.

Questa operazione è eseguita in letti fluidi top spray e richiede tubazioni coibentate fino all'ugello per prevenire la solidificazione della soluzione/dispersione prima dell'applicazione.

4.7.10 Dip coating

Il rivestimento per immersione è meno veloce, versatile e riproducibile delle tecniche di spray-coating. Si effettua immergendo i substrati nel liquido ri-

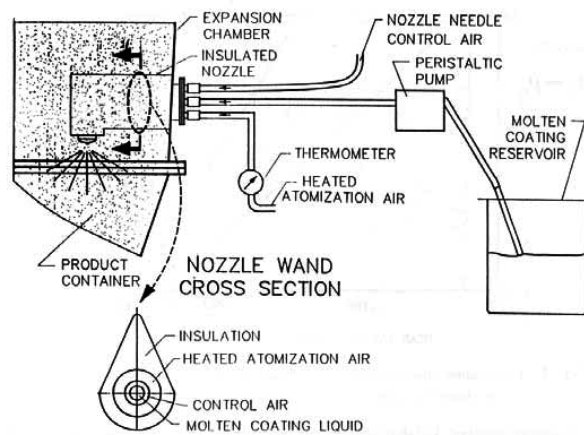


Fig. 2 Insulated nozzle and wand for top-spray hot-melt coating.

Figura 4.95: Rivestimento per fusione, schema del letto fluido e del relativo ugello.

vestente, e quindi essiccandoli in bassina. Tale procedura può essere ripetuta più volte in funzione dello spessore del film che si vuole ottenere.

4.7.11 Rotary die coating

Il rotary die coating è sostanzialmente analogo alla produzione di capsule molli (vedi sezione 1.3.3.3 a pagina 52).

4.7.12 Rivestimento elettrostatico

Il rivestimento elettrostatico è un metodo efficiente per l'applicazione di film su superfici conduttive. Una forte carica elettrostatica è applicata al substrato, quindi il materiale di rivestimento contenente ioni di carica opposta è nebulizzato sul substrato.

4.7.13 Vacuum film coating

Il rivestimento sotto vuoto richiede apposite bassine. Dopo aver collocato il materiale da rivestire in bassina si flussa azoto per rimuovere l'aria, quindi si attiva la pompa per il vuoto. Il liquido di rivestimento viene applicato⁶³ mentre l'essiccamento è dato dal riscaldamento della bassina e dal vuoto.

⁶³per mantenere il vuoto mediante ugelli idraulici airless

4.8 Liofilizzazione

La liofilizzazione (in ambito farmaceutico *Freeze Drying*, più raramente *lyophilization*) è

“una forma di essiccamento sotto vuoto, condotta su materiale congelato.”

4.8.1 Introduzione

È volta alla rimozione del solvente (generalmente acqua) mediante sublimazione per ottenere prodotti conservabili a lungo.

Il freeze drying (FD) viene impiegato prevalentemente nella produzione di forme farmaceutiche iniettabili, anche se recentemente sono in crescita liofilizzati per uso diagnostico (enzimi etc) o forme farmaceutiche solide (liofili).

4.8.1.1 Caratteristiche

Le caratteristiche della liofilizzazione sono:

- minima decomposizione chimica;
- completa e rapida ricostituzione del prodotto (grazie alla particolare porosità);
- compatibile con lavorazioni in asettico per produzione di forme farmaceutiche sterili (per ultrafiltrazione di liquidi);
- ripartizione accurata in peso;
- assenza di polveri.

4.8.1.2 Vial

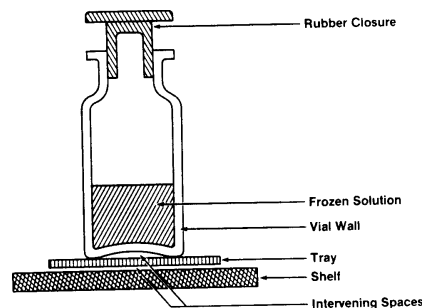


Figura 4.96: Schema di un vial per liofilizzazione (alto circa 5cm).

Un flaconcino per liofilizzazione (*vial*), il cui schema è riportato in figura 4.96, è formato da:

- tappo di gomma (*rubber stopper*) con forma idonea all'uscita del vapore durante la fase di sublimazione in posizione di pre-chiusura e possibilità d essere chiuso all'interno del liofilizzatore;
- corpo in vetro che ospiterà la soluzione da liofilizzare;
- ghiera metallica, in seguito a confezionamento, e tappo plastico per la rimozione della ghiera. Il colore del tappo può essere usato per distinguere i diversi prodotti all'interno dell'officina farmaceutica.

4.8.1.3 Liofilizzatore

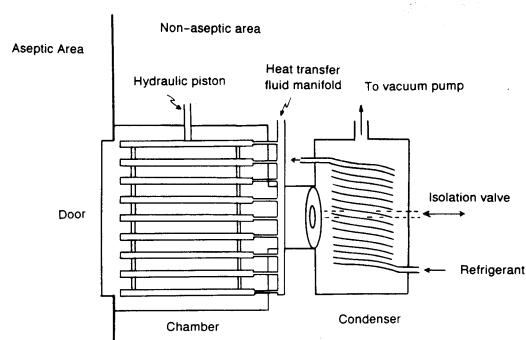


Figura 4.97: Schema di un liofilizzatore.

In figura 4.97 è riportato lo schema di un liofilizzatore. Il lato sinistro, riservato al caricamento del materiale, è in “classe A”, ovvero sterile, così come l'interno della camera, mentre i servizi tecnici (pompe, motori etc) occupano uno spazio estremamente ingente in un locale tecnico non sterile posto dietro la camera. I liofilizzatori moderni sono in grado di effettuare il caricamento automatico dei vial durante la liofilizzazione, mentre un parametro importante che indica la capacità di carico di un liofilizzatore è dato dall'area totale dei suoi vassoi (ca. 5–20 m²).

All'interno dei vassoi circola un fluido riscaldante/raffreddante (es. olio di silicone). La camera è dotata di sensori di temperatura per il controllo del processo, delle sonde possono essere aggiunte anche all'interno del materiale.

4.8.1.4 Principio funzionamento

Il materiale da liofilizzare viene inizialmente congelato ad una temperatura tale da rendere completamente solido il contenuto del vial, quindi viene applicato il vuoto per ottenere una pressione inferiore alla pressione di vapor

saturo del ghiaccio e permetterne l'allontanamento mediante sublimazione. I vassoi sono quindi scaldati per fornire il calore latente necessario per il

Table 2 Vapor Pressure of Water and Ice Below 0°C^a

Temp. (°C)	Water	Ice
0	4.579	4.579
-1	4.258	4.217
-2	3.956	3.880
-3	3.673	3.568
-4	3.410	3.280
-5	3.163	3.013
-10	2.149	1.950
-15	1.436	1.241
-20	—	0.776
-25	—	0.476
-30	—	0.286
-40	—	0.097
-50	—	0.030
-60	—	0.008
-70	—	0.002
-80	—	0.0004
-90	—	0.00007

^aPressure of aqueous vapor over water and ice in mm Hg.

Figura 4.98: Andamento della tensione di vapor saturo di acqua e ghiaccio in funzione della temperatura. Si può notare l'acqua a meno di 0°C, frutto di super-raffreddamento.

passaggio di fase (da solido a vapore) dell'acqua. Durante questa prima fase (essiccamento primario) si ha il progressivo allontanamento dell'acqua dal vial contenente la soluzione congelata (si ha l'abbassamento dell'interfaccia tra superficie della porzione già essiccata e quella in essiccamento). Una vol-

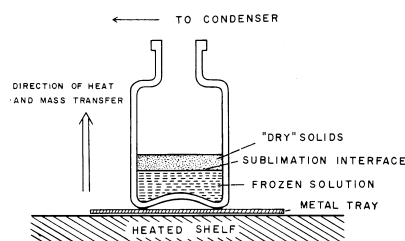


Figura 4.99: Schema del vial durante essiccamento primario.

ta allontanata l'acqua libera è necessario rimuovere anche l'acqua adsorbita o intrappolata nella matrice solida con un processo più energico detto di essiccamento secondario. In questa fase i vassoi sono ulteriormente scaldati e

il vuoto spinto ulteriormente. Le temperature anche durante l'essiccamento secondario rimangono relativamente basse (30–40°C). Al termine della liofilizzazione si ha l'avvicinamento reciproco dei vassoi che provoca la chiusura dei tappi dei vial. Tale chiusura può avvenire sotto vuoto o in seguito ad aggiunta di un'atmosfera inerte di azoto (per evitare degradazione dell'API per ossidazione in seguito alla permeazione di O₂ attraverso il tappo.)

Un tracciato del processo di liofilizzazione è riportato in figura 4.100.

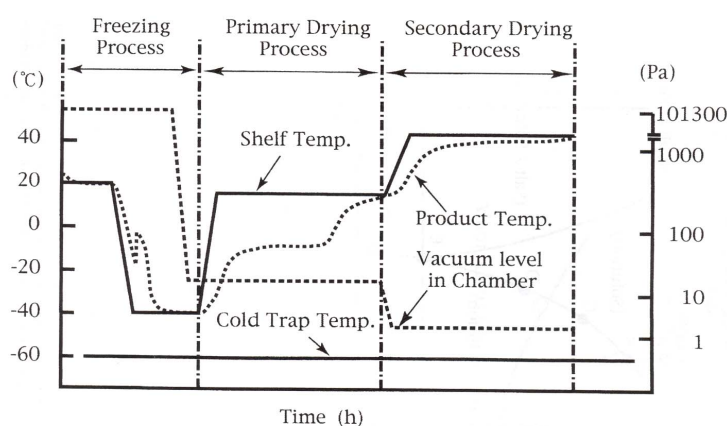


Figura 4.100: Tracciato di temperatura e pressione durante un ciclo di liofilizzazione.

Inoltre i parametri di processo devono essere ottimizzati in termini di efficienza di processo ed economica (durata, temperature richieste etc.).

4.8.2 Teoria del congelamento

La fase di congelamento è cruciale per la liofilizzazione, in quanto essa determina (in base alla dimensione dei cristalli) la microstruttura che si formerà durante l'essiccamento. Tale microstruttura è poi cruciale sia per la qualità del cake finito sia per la durata dei successivi processi di essiccamento.

In riferimento al diagramma di fase dell'acqua (figura 4.101) è chiaro che il processo di liofilizzazione dovrà avvenire a pressioni inferiori del punto triplo.

4.8.2.1 Fasi del congelamento

Durante l'abbassamento della temperatura il solido non si forma subito dopo 0°C ma si ha una fase di super-raffreddamento in cui il materiale si mantiene liquido. Continuando con il raffreddamento si ottengono i primi cristalli di ghiaccio puro (cristallizzazione primaria) in seguito a nucleazione. I cristalli

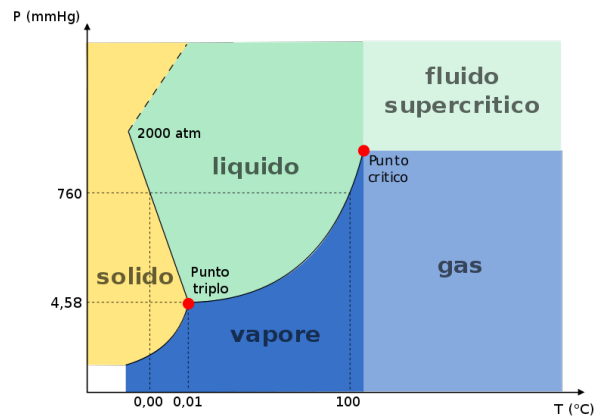


Figura 4.101: Diagramma di fase dell'acqua.

accrescono di dimensioni con il raffreddamento per successivo congelamento dell'acqua dalla soluzione, ne segue un aumento di concentrazione del liquido. Il congelamento del soluto avviene nella fase di cristallizzazione secondaria.

4.8.2.2 Analisi congelamento eutettici

In figura 4.102 è rappresentato il grafico della temperatura di una soluzione di cloruro di sodio in funzione dell'avanzamento nel processo di congelamento.

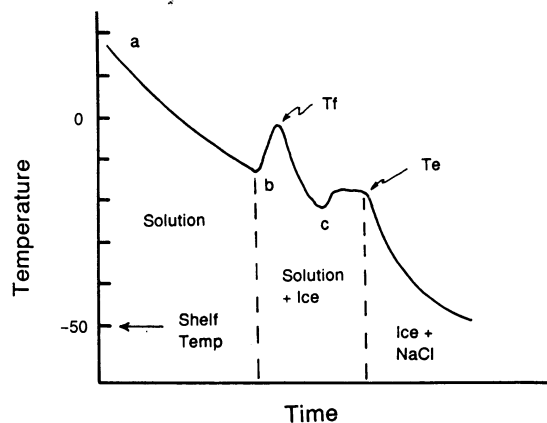


Figura 4.102: Temperatura di una soluzione di NaCl durante il congelamento.

Da *a* a *b* si ha il raffreddamento della soluzione, che però va incontro a super-raffreddamento e non solidifica fino al punto *b*. In *b* si ha la formazione

dei primi cristalli di ghiaccio, per nucleazione eterogenea⁶⁴, ed il rilascio del calore latente di fusione (che innalza la temperatura fino a T_f).

La temperatura di super-raffreddamento è generalmente di 10–15°C. Questo anche perché le soluzioni sottoposte a liofilizzazione sono state generalmente ultrafiltrate, il che significa che sono assenti grani di nucleazione di grandi dimensione.

Con il progressivo congelamento i cristalli di acqua accrescono e la soluzione si concentra fino al punto *c*, in cui comincia la solidificazione della miscela eutettica formata da cristalli di ghiaccio e soluto (NaCl in questo caso). Ne segue un aumento di temperatura analogo al precedente (ovvero dovuto al calore latente di fusione). La miscela eutettica è una miscela di due sostanze che si comportano come una sostanza pura⁶⁵.

Al termine della solidificazione dell'eutettico tutto è congelato e successivi abbassamenti di temperatura non cambiano minimamente il sistema. Questo è importante dal punto di vista economico in quanto una volta giunti con buona sicurezza in questa fase il raffreddamento può essere interrotto.

4.8.2.3 Diagramma di fase di un eutettico

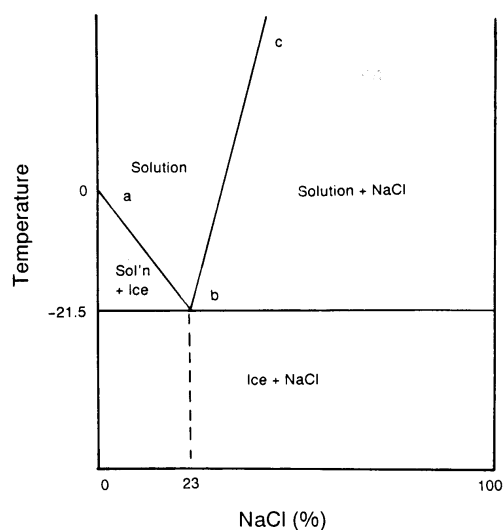


Figura 4.103: Diagramma della miscela acqua-NaCl.

Il diagramma di fase della miscela acqua-NaCl è riportato in figura 4.103, risulta evidente la formazione dell'eutettico a $-21,5^{\circ}\text{C}$ e con una composizione di 23% NaCl e 77% H_2O .

⁶⁴Parete del contenitore, soluto etc. Per l'acqua pura la nucleazione omogenea avviene a -40°C .

⁶⁵Per maggiori informazioni sugli eutettici vedi gli appunti di Analisi dei Farmaci II

Per soluzioni che danno eutettici, la temperatura di fusione dell'eutettico rappresenta la temperatura massima raggiungibile durante la fase di essiccamento primario. Questo perché se si supera questa temperatura si avrà una sublimazione incompleta, in quanto si formerà dell'eutettico liquido (che è formato anche da acqua).

Le miscele eutettiche si formano solo per sostanze che durante la fase di congelamento cristallizzano.

4.8.2.4 Analisi congelamento amorfi

Per sostanze che non formano cristalli durante il congelamento, ma che danno solidi amorfi, si ha un comportamento diverso.

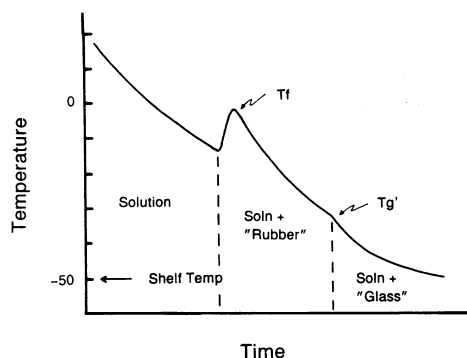


Figura 4.104: Grafico della temperatura durante il congelamento di una soluzione di una sostanza che solidifica come amorfo.

In figura 4.104 è mostrato il comportamento al congelamento di una miscela tra acqua e una sostanza che solidifica come amorfo. La parte di super-raffreddamento è analoga a quella vista in precedenza, così come la formazione cristallizzazione primaria con il relativo calore latente di fusione. Poi, però, manca l'aumento dovuto al calore latente dell'eutettico e nel grafico si nota solo una gobba dovuta alla temperatura di transizione vetroso-gommosa T_g . Questo perché le soluzioni che danno amorfi con la progressiva perdita di acqua (per accrescimento dei cristalli di ghiaccio) si concentrano e aumentano in viscosità fino a giungere al passaggio da una massa gommosa e viscosa ad una massa vetrosa. Non si tratta di un vero e proprio passaggio di stato, ma più una transizione.

Per la T_g valgono alcune delle considerazioni effettuate in precedenza per la temperatura di fusione dell'eutettico, ovvero tale temperatura non deve essere superata durante l'essiccamento, onde evitare il collassamento del prodotto.

4.8.2.5 Diagramma di fase di un amorfo

In figura 4.105 è riportato il diagramma di una miscela acqua-amorfo.

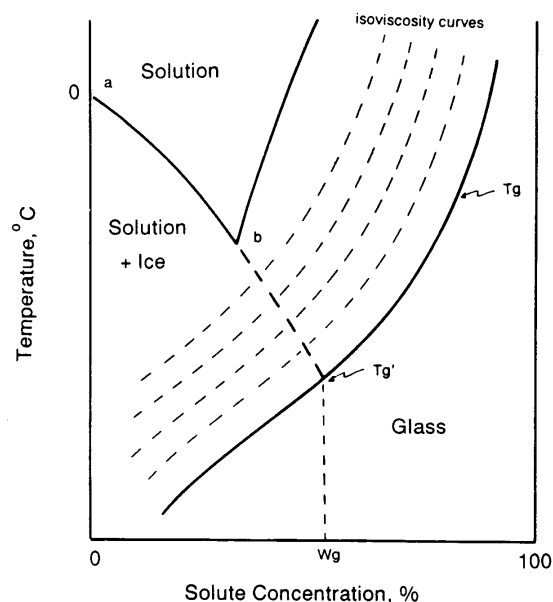


Figura 4.105: Diagramma di fase di una miscela amorfa.

Partendo da una miscela contenente amorfo e raffreddando il sistema si avrà alla temperatura corrispondente alla composizione nel segmento $a-b$ l'inizio della solidificazione dell'acqua (parzialmente ritardato da super-raffreddamento), quindi la composizione della miscela liquida si arricchirà in soluto e si sposterà da b verso T_g' . Le linee tratteggiate sono curve di isoviscosità, ovvero combinazioni di composizione della miscela e temperatura che danno un fluido di uguale viscosità.

Presentano comportamento amorfo diversi eccipienti impiegati nella liofilizzazione di prodotti farmaceutici, tra cui il saccarosio che, nonostante una T_g piuttosto bassa (da -32 a -34°C) ha il vantaggio di stabilizzare la struttura terziaria delle proteine (con gli idrossili che mimano l'interazione con l'acqua) ed è pertanto spesso impiegato nelle formulazioni di farmaci biotecnologici.

4.8.2.6 Differenze tra congelati amorfi e cristallini

4.8.2.7 Dimensione cristalli

La velocità del processo di congelamento determina la dimensione dei cristalli di ghiaccio all'interno della massa congelata. In particolare un processo

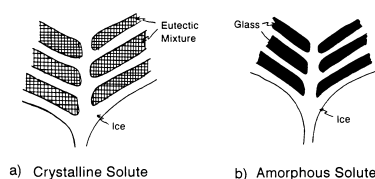


Figura 4.106: Differenze tra

di congelamento lento porta alla formazione di cristalli di dimensioni maggiori, mentre un congelamento più rapido dà cristalli più piccoli. Inoltre un congelamento lento lascia per un tempo più lungo l'attivo a contatto con soluzioni concentrate.

Risulta chiara l'esigenza di procedere con un congelamento che sia il più rapido possibile, anche perché i liofilizzati che si formano a partire da congelati con cristalli di ghiaccio di piccole dimensioni sono caratterizzati da tempi di ricostituzione più brevi.

Inoltre cristalli grandi sviluppano aree minori quindi essiccamento (sia primario sia secondario) più lento.

4.8.2.8 Super-raffreddamento

Il super-raffreddamento è definito come la distanza tra la temperatura di congelamento termodinamica e quella misurata sperimentalmente. Mediante super-raffreddamento si possono ottenere cristalli più piccoli, con tutti i vantaggi che ne conseguono.

Inoltre un elevato grado di super-raffreddamento crea una rete omogenea di pori fini, mentre un basso grado di super-raffreddamento porta alla formazione di un compatto congelato eterogeneo (cfr. fig.4.107) caratterizzato da una crosta superficiale e pori fini solo in prossimità del fondo del vial.

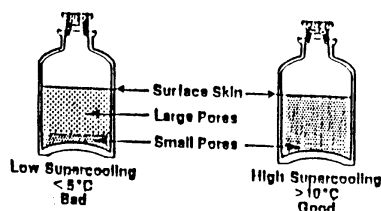


Figura 4.107: Vial con basso e alto grado di super-raffreddamento.

4.8.2.9 Pre-congelamento

Il precongeloamento può essere effettuato per diverse ragioni, quali:

- per conservare materiale instabile, congelandolo subito dopo la produzione;
- per ottimizzare l'uso della camera di liofilizzazione;
- per comporre diversi strati (per incompatibilità tra diversi attivi);
- perché l'apparecchiatura di riempimento dei vial non è abbastanza rapida.

Tale soluzione però comporta problemi quali:

- possibile contaminazione;
- possibile fusione parziale;
- condensazione di umidità atmosferica (aumenta la quantità di acqua da sublimare);
- richiesto più spazio/tempo;
- aumento del rischio di rottura dei vial.

4.8.2.10 Trattamento termico

Sostanze amorfe sono più difficili da essiccare in quanto l'aumento di temperatura durante l'essiccamento secondario può rendere più morbida la struttura vetrosa e far collassare la matrice portando ad un lotto fuori specifica. Talvolta è possibile indurre la cristallizzazione di sostanze che altrimenti solidificherebbero come amorfici mediante il trattamento termico.

Il trattamento termico consiste di:

- primo congelamento (completo) del prodotto;
- riscaldamento graduale del congelato fino ad una temperatura superiore alla T_g ;
- mantenimento a temperatura superiore alla T_g per un tempo idoneo;
- successivo ri-congelamento e inizio della liofilizzazione.

Questo ciclo può permettere di far cristallizzare l'attivo. La cristallizzazione può anche essere indotta da aggiunta di eccipienti e/o solventi.

Sono da preferirsi API cristallizzati in quanto più stabili, essiccabili più rapidamente e a temperature maggiori del corrispondente amorfo. Rispetto all'amorfo, però, possono diminuire solubilità e velocità di ricostituzione.

4.8.3 Processo e formulazione

Come detto il processo di liofilizzazione si articola in:

1. congelamento;
2. essiccamento primario;
3. essiccamento secondario.

a cui corrisponde uno schema industriale di questo tipo:

- solubilizzazione (di preferenza con acqua, raramente solventi organici) di API ed eccipienti;
- sterilizzazione mediante ultrafiltrazione;
- ripartizione nei vial;
- disposizione dei vial nel liofilizzatore e liofilizzazione.

Per avere la miglior omogeneità *vial-to-vial* è opportuno effettuare il *tempering*, ovvero inizialmente si esegue un raffreddamento fino ad una temperatura in cui non si abbia la nucleazione (es. $0 - -4^{\circ}\text{C}$), aspettare la stabilizzazione a quella temperatura di tutti i vial, quindi procedere rapidamente col congelamento.

4.8.3.1 Caratteristiche prodotto

Le caratteristiche desiderate del prodotto liofilizzato sono:

- titolo (per sostanze chimiche) o potenza (per sostanze biologiche) idonea dopo ricostituzione;
- porosità idonea ad una ricostituzione rapida e completa;
- contenuto di umidità residuo idoneo ($\approx 2\%$) a mantenerne la stabilità⁶⁶;
- consistenza idonea del cake, il quale deve occupare lo stesso spazio del congelato originario;
- colore e consistenza uniformi.

Inoltre dovranno essere garantite la sterilità, l'assenza di pirogeni e particolato. Andranno quindi effettuati sterility-test e LAL-test ($< 5\text{IU kg}^{-1}$).

⁶⁶La quale non può essere misurata per "loss on drying" ma mediante metodi chimici, i.e. Karl Fischer.

4.8.3.2 Sviluppo

Sviluppo di processo Per lo sviluppo del processo di liofilizzazione è necessario conoscere:

- la temperatura di formazione dell'eutettico-amorfo;
- l'effetto della temperatura sulla solubilità dell'attivo (onde evitare cristallizzazione incipiente dovuta a precipitazione);
- proprietà termiche della soluzione congelata;
- grado di super-raffreddamento;
- proprietà di trasferimento del calore dai vassoi ai contenitori e dei contenitori al materiale;
- capacità della camera di liofilizzatore.

Sviluppo formulativo Nell'ambito dello sviluppo formulativo la formulazione migliore è quella che ottimizza il tempo di liofilizzazione mantenendo un prodotto stabile ed efficace. È importante anche il grado di riempimento del vial, che non deve mai essere oltre la metà del flacone e idealmente è di 1,5–2cm (il che significa avere una soluzione contenente la dose di attivo in quel volume).

4.8.3.3 Solventi

Quando l'API non è solubile in acqua risulta necessario aggiungere dei solventi organici (es. alcool), fino ad un massimo del 20%. Solventi organici possono essere utili anche per aumentare la stabilità dell'attivo (per farmaci che subiscono idrolisi etc), o indurre la cristallizzazione del farmaco (al posto di un congelamento come amorfo).

L'aggiunta di solventi diversi dall'acqua crea diversi problemi (solvente residuo etc) e va valutata solo se non si riesce ad ottenere una formulazione soddisfacente con acqua.

4.8.3.4 Bulking agents

Un componente fondamentale dei liofilizzati è il *bulking agent*, ovvero un diluente, impiegato soprattutto nel caso di farmaci basso dosati, e che formi un buon liofilizzato.

I bulking agent sono fondamentali anche per evitare il *blowning* dell'attivo durante l'essiccamento secondario: se infatti si avesse solo una piccola quantità di attivo con scarsa consistenza durante l'azione della pompa a vuoto esso potrebbe uscire dal vial.

La concentrazione dei *bulking agent* è generalmente compresa tra il 2 e il 30% con optimum di 5–10%. Una maggiore concentrazione di *bulking agent* diminuisce la porosità del liofilizzato.

Tipici diluenti sono mannitolo, lattosio, sorbitolo, HSA (albumina serica umana), glicina e ficoll.

4.8.3.5 Agenti strutturali e leganti

Sono sostanze che oltre a conferire struttura al liofilizzato lo irrigidiscono (glicina e mannitolo) o ne variano la temperatura di collassamento (destrano, ficoll, HSA, gelatina).

4.8.3.6 Criprotettori

Proteggono l'API durante la fase di congelamento. Tra questi HSA, saccarosio e trealosio.

4.8.3.7 Agenti tamponanti, tonicizzanti etc

Queste sostanze seguono l'uso che se ne fa in tutte le forme farmaceutiche iniettabili.

Tamponanti Si possono usare acetato, citrato, fosfato, glutammato etc in funzione del pH desiderato e delle relative compatibilità con l'API.

Tonificanti Per ottenere soluzioni isotoniche si possono usare, tra gli altri, NaCl e destrosio.

Antiossidanti Per prevenire l'ossidazione dell'attivo (metabisolfito, acido ascorbico, tocoferoli etc).

Conservanti Il loro impiego è contro-intuitivo in formulazioni sterili, ma possono avere un ruolo in contenitori per iniezioni multiple. Si possono aggiungere parabeni e altro.

Tensioattivi I tensioattivi possono favorire la corretta ricostituzione, specie per farmaci biotecnologici.

Silicone Nel caso di attivi potenti può diventare importante l'attivo adsorbito (o inattivato) per interazione con la superficie del vetro. In questi casi può essere utile la siliconatura, ovvero il rivestimento delle pareti interne dei vial con silicone.

4.8.4 Essiccamento primario

L'essiccamento primario è dato dalla sublimazione dell'acqua dal solido.

4.8.4.1 Resistenza al flusso

La resistenza al flusso attraverso un certo elemento può essere definita come il rapporto tra la differenza di pressione attraverso la barriera divisa per la velocità di sublimazione.

Come illustrato in figura 4.108 la principale resistenza alla sublimazione dell'acqua durante l'essiccamento primario è data dal materiale stesso ($\approx 90\%$). Tale resistenza dipende dalla natura del processo, dal suo spessore e dall'area di sezione.

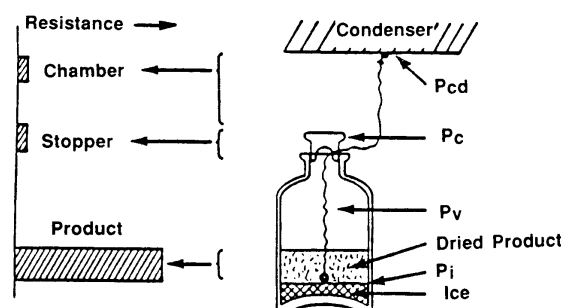


Figura 4.108: Resistenza alla sublimazione: cause.

Velocità di sublimazione La *driving force* del processo di sublimazione è costituita dalla differenza tra la pressione di vapor saturo dell'acqua libera nel materiale e la pressione nella camera.

Poiché la pressione di vapor saturo aumenta esponenzialmente con la temperatura è opportuno ricorrere al riscaldamento del materiale: per ogni grado di temperatura la velocità di sublimazione aumenta del 13%. È tuttavia cruciale evitare la fusione del materiale, pertanto deve essere nota la temperatura di fusione.

Collassamento Per prevenire il collassamento durante l'essiccamento primario è possibile aggiungere un soluto che cristallizza o che ha una temperatura di collassamento elevata, oppure si può ricorrere al trattamento termico (per far diventare l'acqua da metastabile a inattiva).

4.8.4.2 Trasferimento del calore

Il calore va trasmesso dal vassoio al contenitore al materiale. La trasmissione del calore avviene principalmente per conduzione, in particolare la

quantità di calore trasmessa nell'unità di tempo dipende dall'area di sezione del vial, da una costante e dalla differenza tra la temperatura del vassoio e la temperatura del materiale.

Ruolo della pressione Nella fase di essiccamento primario è estremamente importante la pressione nella camera, come mostrato in figura 4.109. Non è, infatti, vero che una pressione minore darà risultati migliori, infatti a pressioni troppo basse la bassa conducibilità dell'aria diventa il fattore limitante il processo. Come si evince dalla figura esiste un optimum pressorio di almeno 0,5 torr.

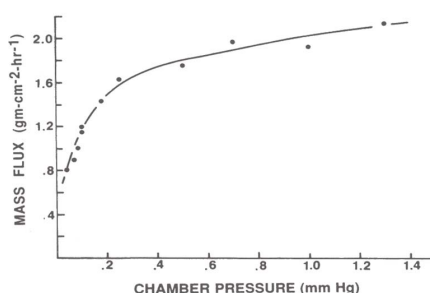


Figura 4.109: Dipendenza del flusso di calore con la pressione.

La pressione della camera deve essere significativamente minore della pressione di vapor saturo (nel range 10–30%).

4.8.4.3 Determinazione endpoint

Per misurare quando si verifica la fine dell'essiccamento primario, ovvero quando è sublimata tutta l'acqua libera, può essere utile misurare la temperatura del materiale: quando essa si innalza è perché il calore fornito non diventa più calore latente di fusione.

In alternativa si può ricorrere al *pressure rise test*. Isolando la camera di liofilizzazione, se si verifica un aumento di pressione esso sarà causato dalla sublimazione, se ciò non avviene significa che la fase di sublimazione è terminata, e si può iniziare l'essiccamento secondario.

4.8.5 Essiccamento secondario

L'essiccamento secondario avviene per evaporazione, e necessita di condizioni più energetiche rispetto a quelle dell'essiccamento primario. La temperatura applicata può arrivare a 55°C, e il vuoto può essere spinto oltre i valori ottimali descritti in precedenza per l'essiccamento primario.

L'acqua residua in seguito all'essiccamento primario è sicuramente inferiore del 20%, e il target è compreso tra lo 0,5 e il 2%. Non necessariamente

il sistema più secco è il più stabile (specie per farmaci biotecnologici, onde evitare la denaturazione proteica).

La durata del processo di essiccamento secondario è minore di quello di essiccamento primario, con un rapporto di 0,35–0,5–

4.8.5.1 Determinazione endpoing

Anche per l'essiccamento secondario l'endpoint può essere determinato sia con temperatura che con *pressure rise test*. In questo caso però il *pressure rise test* è assai meno cruciale in quanto il materiale ha già una precisa struttura e pertanto eventuali innalzamenti pressori non alterano le caratteristiche del cake.

4.9 Filtrazione di liquidi

Per filtrazione di liquidi si intende la

“separazione del liquido da solidi mediante filtro o setto poroso.”

4.9.1 Definizioni

Il filtrato (o effluente) è costituito dal liquido che attraversa il filtro, mentre il solido trattenuto è detto residuo o cake.

Quando il prodotto d'interesse è il filtrato, ottenuto per filtrazione di sospensioni nelle quali il solido non supera l'1%, si parla di *chiarificazione*.

Quando il prodotto primario è il solido si parla di *cake filtration*.

4.9.2 Tipi di filtrazione

Esistono diversi tipi di filtrazione per diversi intervalli dimensionali.

4.9.3 Teoria della filtrazione

4.9.3.1 Meccanismi di filtrazione

I meccanismi principali di filtrazione dei liquidi sono:

- effetto setaccio;
- impatto inerziale.

Effetto setaccio Per effetto setaccio, o ritenzione dimensionale, si indica il fatto che particelle di dimensioni maggiori dei pori del filtro vengono trattenute per intercettazione diretta.

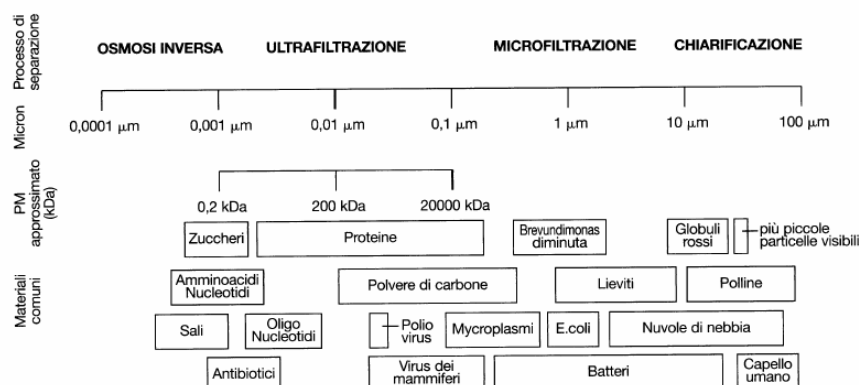


Figura 4.110: Range dimensionale dei diversi tipi di filtrazione.

Impatto inerziale Le particelle solide in moto in una corrente fluida in movimento sono caratterizzate da una quantità di moto proporzionale alla loro massa e velocità. Quando il fluido viene costretto a passare attraverso ad un setto filtrante si dispone secondo il percorso di minore resistenza, corrispondente al passaggio attraverso i pori. Le particelle solide sospese nel fluido, tuttavia, a causa della loro quantità di moto, saranno caratterizzate da una maggiore inerzia nel ridisporsi secondo il cammino preferenziale e tenderanno a procedere in linea retta e, di conseguenza, ad impattare contro la superficie del setto.

4.9.3.2 Flusso

La velocità di flusso è direttamente proporzionale alla *driving force* che ha originato il flusso e inversamente proporzionale alla resistenza opposta dal filtro, ovvero:

$$\text{Velocità di flusso} = \frac{\text{Driving force}}{\text{Resistenza}} \quad (4.41)$$

Esistono poi diversi modelli matematici di filtrazione che complicano questa relazione generale ampliando il termine relativo alla resistenza. Tale resistenza, infatti, non è costante ma varia con la successiva deposizione di solido sul filtro e con le caratteristiche del cake formatosi.

Equazione di Poiseuille Un sistema filtrante può essere considerato come un insieme di canalicoli (capillari) attraverso i quali passa la miscela da filtrare, diventa quindi possibile applicare in via teorica l'equazione di Poiseuille (eq. 4.42).

Tale equazione descrive la velocità di flusso v (definita come $\frac{dV}{dt}$) per flussi generati da una differenza di pressione ΔP , attraverso un canalicolo rettilineo di forma cilindrica di sezione costante.

$$v = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi \cdot \Delta P \cdot r^4}{8l\eta} \quad (4.42)$$

Dove ΔP è la differenza di pressione che genera il flusso, r ed l costituiscono raggio e lunghezza del capillare, mentre η è la viscosità del liquido.

Risulta pertanto chiaro che la filtrazione sarà tanto più lenta quanto più piccoli sono i pori, maggiore la viscosità del fluido e spesso il filtro.

In realtà le condizioni previste dall'equazione non si verificano esattamente, sia perché i pori del filtro non sono capillari e hanno un andamento non rettilineo, sia perché la loro lunghezza può variare con l'aumentare del materiale depositato sul filtro (strato filtrante costituito da filtro e cake).

Equazione di Poiseuille modificata 1 Per tenere conto dei fattori prima sottolineati è stata proposta una versione modificata dell'equazione di Poiseuille, corretta con un coefficiente k :

$$v = \frac{dV}{dt} = k \cdot \frac{\Delta P \cdot A}{l\eta} \quad (4.43)$$

$$k = \frac{\epsilon^3}{5(1 - \epsilon)^2 S_0^2} \quad (4.44)$$

dove A è l'area del filtro, ϵ è la porosità dello strato filtrante e S_0 area superficiale specifica del materiale che si deposita sul filtro. Il valore di k dipende sia dalle caratteristiche del filtro sia di quelle del cake che si deposita.

Equazione di Poiseuille modificata 2 Un'ulteriore modifica alla equazione di Poiseuille è stata sviluppata per considerare la dipendenza della velocità di filtrazione dalla resistenza del cake e quella del filtro, ovvero:

$$v = \frac{dV}{dt} = \frac{\Delta P \cdot A}{\epsilon \cdot (\alpha \frac{W}{A} + R)} \quad (4.45)$$

dove α è il coefficiente di resistenza specifica del cake, W è il peso del cake secco ed R la resistenza del filtro, generalmente trascurabile nella cake filtration (dove è predominante l'accumulo di materiale), mentre svolge un ruolo importante nella chiarificazione.

Considerazioni Alla luce delle equazioni riportate risulta che:

- un aumento di pressione e/o area del filtro determina un aumento proporzionale della velocità di flusso (a meno che il cake sia altamente comprimibile, nel qual caso un aumento di pressione può provocare diminuzione o anche blocco del flusso per collasso del cake);

- un aumento di area aumenta il flusso e la vita del filtro in modo proporzionale al quadrato dell'area in quanto oltre alla maggiore area filtrante disponibile si ha anche una minore resistenza alla filtrazione data da un minore spessore del cake;
- la velocità di flusso è inversamente proporzionale alla viscosità (possibilità di alzare la temperatura per diminuire ϵ);
- il deposito di particelle solide fa aumentare lo spessore del letto filtrante: se durante il processo la pressione rimane costante, la velocità di filtrazione tende a diminuire (la pressione deve essere aumentata progressivamente);
- al diminuire del particle size dei solidi del cake aumenta il coefficiente di resistenza del cake α (a causa di un maggior impaccamento);
- la resistenza dell'apparato filtrante R è generalmente trascurabile o di circa 0,1 nel caso della cake filtration, mentre è il parametro principale nella chiarificazione (nel qual caso la velocità di flusso è inversamente proporzionale ad R).

4.9.4 Filtri

La superficie sulla quale si depositano i solidi è detta *filter medium*. La scelta del materiale per un filtro non è semplice, anche a causa della vasta varietà di prodotti esistenti in commercio, e spesso di basa su esperienze pregresse o sui consigli del fornitore.

Un filtro per cake filtration deve trattenere il materiale senza ostruirsi e senza lasciar passare troppe particelle all'inizio della filtrazione. Nelle chiarificazioni, nelle quali non si ottiene un cake apprezzabile, il filtro costituisce il parametro fondamentale per la capacità filtrante e la scelta sarà ristretta a quei filtri in grado di rimuovere tutte le particelle al di sopra di una determinata dimensione. In particolare nella filtrazione sterilizzante la dimensione dei pori sarà proporzionata alle dimensioni dei microorganismi da rimuovere ed il materiale stesso del filtro dovrà essere compatibile con un trattamento termico di sterilizzazione.

4.9.4.1 Parametri

Capacità È la quantità di solidi sospesi (espressa in grammi) che il filtro è in grado di trattenere prima dell'intasamento completo.

Efficienza Ovvero la precisione nella ritenzione dei solidi sospesi in una certa dimensione.

Grado di filtrazione grado di filtrazione: dimensione dei pori più piccoli e quindi delle particelle più piccole che il filtro può rimuovere (cruciale nella filtrazione sterilizzante).

Porosità La porosità è il rapporto percentuale tra il volume totale degli spazi vuoti ed il volume totale del filtro; maggiore è la porosità, maggiore è la portata.

4.9.4.2 Filtri di profondità

I filtri di profondità, oggi in disuso in ambito industriale, sono formati da una spessa matrice fibrosa granulare o sinterizzata al cui interno si trova un casuale e complicato sistema di spazi vuoti e pieni. La parte solida è trattenuta sia in superficie che all'interno, hanno tempi di occlusione lunghi, sono impiegati soprattutto per la prefiltrazione o quando la parte solida è abbondante.

Svantaggi Non sono in grado di garantire l'assoluta ritenzione delle particelle: un aumento della pressione può infatti trascinare le particelle in profondità fino a farle fuoriuscire dal filtro. Non sono facilmente rigenerabili, sono relativamente fragili.

Materiali Cotone, carta, lana, tela, ceramica, vetro, caolino, farina fossile.

Esempi candele filtranti: cilindri cavi di diametro e lunghezza variabili utilizzate nella pre-filtrazione.

4.9.4.3 Filtri di superficie (o a schermo)

Sono costituiti da matrice omogenea e sottile di fibre polimeriche. La parte solida è trattenuta solo in superficie senza migrazione verso l'interno (effetto setaccio); sono adatti per filtrazione di soluzioni povere di solidi (chiarificazione). Le membrane possono essere sterilizzate in autoclave. Presentano efficienza di ritenzione maggiore rispetto ai filtri di profondità.

Svantaggi Hanno capacità inferiore rispetto ai filtri di profondità.

4.9.4.4 Filtri a membrana

Sono filtri di superficie costituiti da una matrice filtrante molto sottile ed uniforme (150–200µm). Presentano un elevato numero di pori (400–500 milioni cm^{-1}) che occupano circa l'80% del volume del filtro. Permettono velocità di filtrazione fino a 40 volte maggiori di quelle ottenute con altri

mezzi aventi capacità di ritenzione comparabile. Sono adatti per la filtrazione sterilizzante, hanno elevata resistenza termica (sterilizzabili in autoclave) e meccanica (possono operare anche a pressioni di 10 atm).

Materiali

idrofili acetato e nitrato di cellulosa, nylon, polisolfone, polivinilidenfluoruro (PVDF);

idrofobi cellulosa rigenerata, polipropilene, teflon.

4.9.4.5 Cofiltranti

I cofiltranti (*filter aids*) sono materiali che, mescolati preventivamente al liquido da filtrare, durante la filtrazione si depositano sulla superficie del filtro formando un cake altamente poroso e non compattabile che previene l'intasamento del filtro.

Caratteristiche cofiltranti Il razionale nell'impiego di cofiltranti è costituito dalla loro capacità di ridurre il parametro α nell'equazione di Poiseuille modificata (eq. 4.45), ovvero consentono di aumentare la velocità di filtrazione.

Il cofiltrante ideale presenta le seguenti caratteristiche:

- ha una struttura tale da portare alla formazione di un cake pervio;
- deve possedere una granulometria idonea alla ritenzione dei solidi da filtrare;
- rimane in sospensione nel liquido e non sedimenta sul fondo del tank;
- inerte rispetto al liquido da filtrare;
- anidro nel caso in cui l'aggiunta di acqua al liquido da filtrare sia indesiderabile.

I cofiltranti portano alla formazione di un cake altamente poroso, non comprimibile che trattiene i solidi come un filtro di profondità. Sono generalmente aggiunti in quantità di 0,1–0,5% in rapporto al peso del materiale da filtrare (e in rapporto di circa 1:1–2:1 con la quantità di solido da rimuovere).

I cofiltranti hanno granulometria compresa tra i 3–6 μm (fini) e i 30–40 μm (grossolani).

La dispersione dei cofiltranti nel materiale da filtrare può essere effettuata per *precoating* o (più comunemente) *body-mix*.

Nel caso del *precoating* una porzione del liquido da filtrare (o parte del liquido residuo da una precedente filtrazione) viene addizionato di cofiltrante e fatto ricircolare attraverso il filtro nelle stesse condizioni di flusso della

filtrazione. In questa fase si forma il cake di prefiltrante quindi si procede con la filtrazione vera e propria.

Il *body-mix*, invece, consiste nell'aggiungere il cofiltrante direttamente al materiale da filtrare quindi di procedere con la filtrazione. Questo secondo schema è preferito in quanto minimizza il rischio di *cross-contamination* e richiede meno apparati.

Talvolta possono essere scelti cofiltranti che esplicano la loro azione non in modo fisico o meccanico ma chimico. È il caso di agenti flocculanti costituiti da polimeri solubili in acqua, sintetici o di origine naturale, con caratteristiche anioniche, cationiche o non ioniche.

Valutazione cofiltranti La scelta del cofiltrante, del suo particle size e della quantità da aggiungere sono basate su un approccio *trial and error*.

Misurando la velocità di filtrazione in funzione della diversa concentrazione di cofiltrante si ottengono curve come quella riportata in figura 4.111 nelle quali può essere più o meno evidente l'esistenza di un optimum di cofiltrante aggiunto.

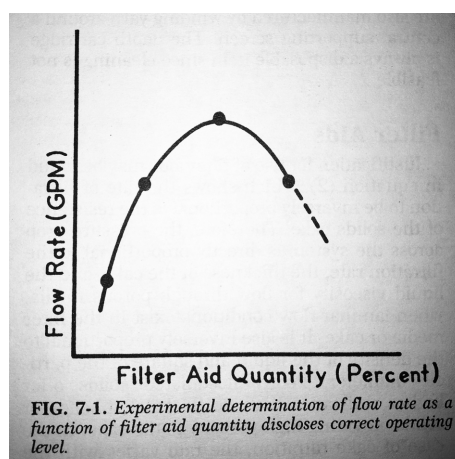


Figura 4.111: Relazione tra la quantità di cofiltrante aggiunto e velocità di filtrazione.

4.9.4.6 Scelta sistema filtrante

Nel progettare o nello scegliere un sistema filtrante devono essere definiti prima gli specifici requisiti che devono essere soddisfatti dall'operazione di filtrazione, quali:

- natura del materiale da filtrare (liquido, gas,...);
- dimensione dei pori per rimuovere le più piccole particelle presenti;

- velocità di flusso desiderata;
- temperatura di esercizio;
- chiarificazione/filtrazione;
- filtrazione sterilizzante;
- processo continuo o discontinuo⁶⁷;
- volumi da filtrare;
- limiti di tempo da rispettare (in funzione dell'organizzazione interna dell'officina farmaceutica).

La prima cosa da scegliere, sulla base della compatibilità chimica con il liquido/gas da filtrare, è il materiale del filtro e, in funzione del tipo di filtrazione, il diametro dei pori. L'area del filtro viene calcolata una volta decisi materiale, dimensione dei pori, flusso che si intende ottenere e differenza di pressione. Per liquidi con viscosità significativamente diversa dall'acqua si effettua un'opportuna correzione.

Spesso le performance migliori si ottengono ricorrendo a diversi filtri posti in successione. In particolare, idealmente, i diversi filtri si dovrebbero saturare di materiale nello stesso tempo (confronta immagini da 4.112 a 4.115). In figura 4.113 il preffiltro è troppo grossolano e non trattiene abbastanza materiale per proteggere il filtro da un rapido intasamento.

4.9.4.7 Tempo di filtrazione

Il tempo richiesto può essere stabilito sulla base di prove pilota determinando la velocità di flusso in condizioni simili a quelle operative. In particolare il volume di solido ritenuto per unità di area a pressione costante in funzione del tempo fornisce una curva logaritmica. Mediante trasformazione logaritmica dell'asse del tempo (ascisse) è possibile ottenere una retta che può essere parzialmente estrapolata con buona attendibilità. Da questi dati è possibile determinare l'area di filtro necessaria per lavorare un lotto in un determinato tempo, o il tempo necessario data l'area.

4.9.4.8 Sostituzione e pulizia

Nei processi semicontinui diventa cruciale determinare il tempo migliore per la sostituzione del filtro. Determinato il tempo necessario per la sostituzione del filtro (tempo non produttivo), il tempo utile ottimale è ricavato col processo grafico illustrato in figura 4.116⁶⁸.

⁶⁷Questa scelta va integrata con i macchinari a monte e valle: un processo in continuo idealmente è costituito solo da processi in continuo, mentre il vantaggio di inserire una fase in continuo in uno schema di produzione discontinuo è minimo o nullo.

⁶⁸Questo approccio non considera il costo del filtro.

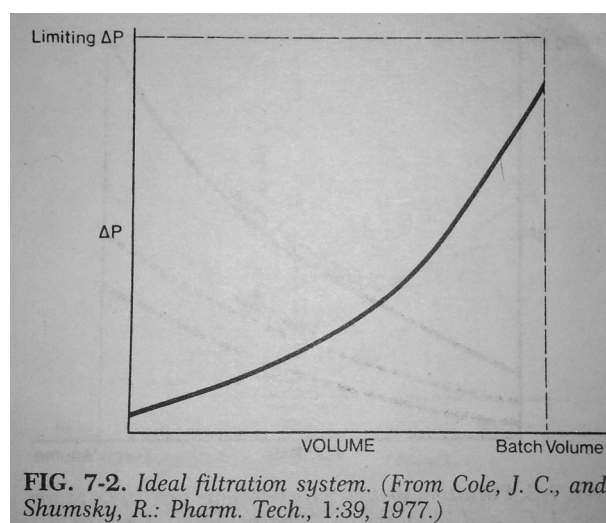


Figura 4.112: Schema di un sistema di filtrazione ideale.

Tale risultato può essere dimostrato teoricamente (in pratica cercando di massimizzare l'integrale della curva) come descritto in

4.9.5 Filtri industriali

I diversi sistemi filtranti impiegati in ambito industriale possono essere classificati secondo il tipo di forza agente (gravità, pressione, centrifuga o vuoto) secondo lo schema di funzionamento (a batch o in continuo) e in funzione del prodotto desiderato (il filtrato o il cake).

I filtri a gravità sono generalmente impiegati nel trattamento dell'acqua, ad esempio per la rimozione della sabbia prima dei processi di distillazione o deionizzazione.

Filtrazioni con l'ausilio del vuoto non sono indicate per i processi di filtrazione sterilizzante in quanto aumentano il rischio di contaminazione.

4.9.5.1 Filtri pressa

La *plate and frame filter press* (foto in figura 4.117, schema in figura 4.118) è la più semplice e diffusa apparecchiatura per la filtrazione sotto pressione.

Le presse sono impiegate quando è richiesto un alto grado di chiarificazione e la raccolta del cake. Come suggerisce il nome la pressa a telai e piastre è formata dall'assemblaggio in successione di telai che supportano il filtro e di membrane filtranti. Dopo il passaggio del filtro il materiale è raccolto sul lato opposto, dove viene convogliato alla raccolta. Il cake si accumula tra i telai e lo spessore disponibile per la crescita del cake è cruciale nei processi di *cake filtration*.

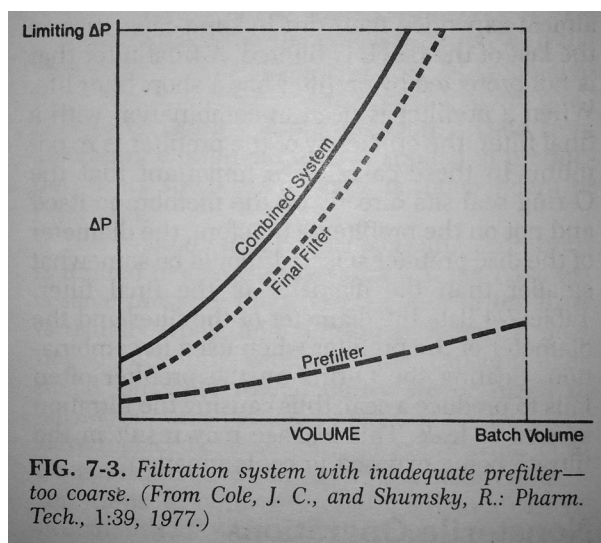


Figura 4.113: Apparato di filtrazione con prefiltrazione inadeguata.

Si tratta di un macchinario molto versatile in quanto numero (generalmente da 10 a 100) e tipo dei filtri possono essere modificati in funzione del processo. Con schemi particolari è possibile anche ottenere una filtrazione multifase nello stesso apparato, fattore che contribuisce a renderla il macchinario più economico per unità di superficie filtrante. Lo svantaggio principale è costituito dalla manodopera necessaria nell'assemblaggio dell'apparato e nella pulizia dello stesso, oltre che nei danni che possono essere provocati da un montaggio errato.

4.9.6 Dischi filtranti

I dischi filtranti superano alcuni limiti delle presse filtranti. Sono formati da membrane (analoghe a quelle della filtrazione sterilizzante, quindi spessore di circa 120–150 μ m, porosità dell'80% e stabilità al calore) assemblate in un apparato compatto dalla semplice pulizia. Possono essere impiegati uno o più filtri, eventualmente preassemblati in un'unità auto-supportante per la quale ogni filtro si appoggia su un telaio. Il flusso può avvenire sia dall'interno verso l'esterno sia al contrario. Il processo è a batch (ma possono essere impiegate alternativamente due unità per renderlo continuo) e idoneo alla sola chiarificazione.

4.9.6.1 Cartucce filtranti

Le cartucce filtranti hanno una configurazione cilindrica che supporta un filtro usa e getta (*disposable*) o rigenerabile in una struttura metallica o plastica. Le cartucce permettono di ottenere la massima area filtrante con il

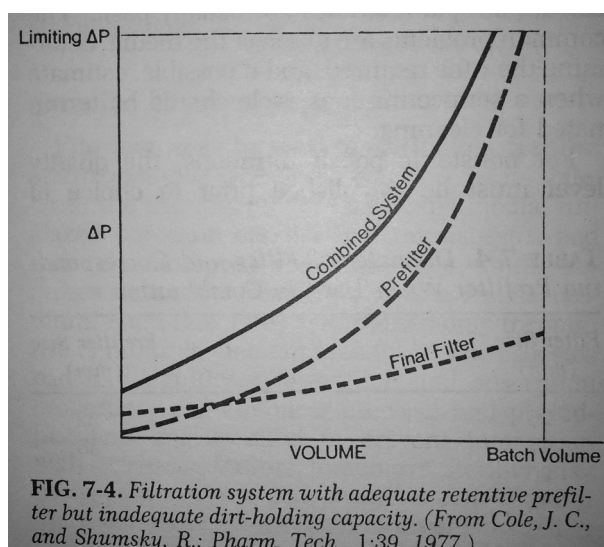


Figura 4.114: Apparato di filtrazione con adeguata prefiltrazione ma scarsa capacità di trattenere le impurezze che conduce ad intasamento prematuro del prefiltro.

minor ingombro, la sostituzione è rapida e sono disponibili in diverse forme e dimensioni. Sono ideali per la rimozione di basse quantità di solidi di dimensioni comprese tra i 100 e gli 0,2 μm .

4.9.6.2 Filtro a tamburo rotante

Il filtro a tamburo rotante (*rotary-drum vacuum filter*) è impiegato per le operazioni di *cake filtration* su larga scala.

All'interno del tamburo è fatto il vuoto, in questo modo il materiale aderisce alla superficie esterna del tamburo ruotante interno dove è filtrato per azione di pori presenti sulla parete del tamburo. In particolare l'apparato è diviso in diverse sezioni (ciascuna corrispondente ad una porzione del cerchio, es un sedicesimo), ciascuna connessa ad una testa di scarico (lo scarico avviene verso l'interno, per azione del vuoto). Il materiale da filtrare è caricato da un serbatoio nel quale il solido è mantenuto in sospensione da un agitatore. il materiale adeso alla parete esterna del tamburo deve quindi compiere una rotazione completa prima di essere rimosso da un coltello raschiatore e convogliato alla raccolta del cake. in questa rotazione incontra una stazione di bagnatura con acqua per pulirlo, quindi è successivamente essiccato (per riscaldamento oltre che per azione del vuoto già presente).

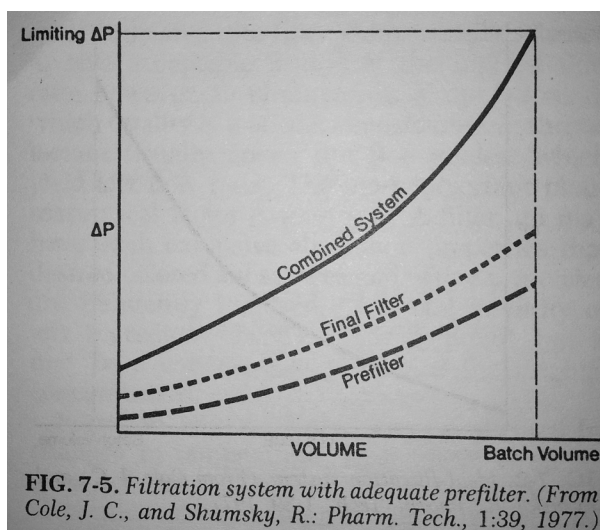


Figura 4.115: Apprato di filtrazione con prefiltrazione correttamente calibrata.

4.9.6.3 Filtri a centrifuga

Un altro tipo di filtro impiegato nella *cake filtration* è costituito dai filtri a centrifuga. Lo schema di funzionamento è sostanzialmente opposto al tamburo rotante sotto vuoto. In questo caso il materiale è aggiunto all'interno del tamburo rotante e il cake raccolto per rimozione mediante forza centrifuga, causata dall'elevata velocità di rotazione, della parte liquida.

4.9.7 Filtrazione sterilizzante

La filtrazione sterilizzante è il metodo di scelta per la sterilizzazione di soluzioni chimicamente/fisicamente instabili al calore (ovvero incompatibili con la sterilizzazione in autoclave).

I filtri più impiegati per la filtrazione sterilizzante sono quelli a membrana, più raramente possono essere impiegati filtri a cartuccia, filtri di superficie e filtri schermo. In passato potevano essere impiegate anche candele filtranti, ceramica e setti di amianto.

I materiali che costituiscono il filtro possono essere diversi, quali filtri in policarbonato, nylon, cellulosa, PVDF, PTFE (politetrafluoroetilene). È importante verificare la compatibilità del filtro con il liquido da filtrare, ad esempio con soluzioni acquose di attivi poco solubili si può avere una perdita di materiale per precipitazione su filtri idrofobici. Si può ovviare a questo inconveniente con un sovradosaggio della soluzione in bulk.

In genere la filtrazione sterilizzante è preceduta da prefiltrazione o centrifugazione.

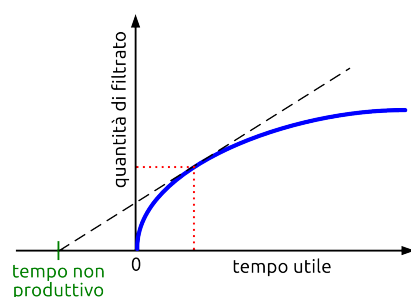


Figura 4.116: Grafico del tempo ottimale per la sostituzione di un filtro (proiettato in rosso), dato il tempo di sostituzione (tempo non produttivo, verde) ed il profilo di filtrazione in funzione del tempo.



Figura 4.117: Foto di una pressa per filtrazione a telai e piastre.

4.9.7.1 Membrane per filtrazione sterilizzante

Trattandosi di filtri a membrana lo spessore è di circa 100–150 μm , mentre il diametro dei pori più usato è oggi 0,22 μm (0,45 μm nel caso di sistemi colloidali, più viscosi, incompatibili con pori di dimensioni più ridotte).

È necessario precisare che il diametro dei fori non viene prescritto dalle autorità regolatorie ma è piuttosto il frutto dei parametri generali elencati nelle linee guida (es. lineeguida FDA⁶⁹) del consenso scientifico sul tema. Anche un filtro da 0,22 μm , infatti, non fornisce di per sé garanzie assolute di sterilità, in quanto alcuni agenti, come ad esempio le rickettsie, potrebbero oltrepassare il filtro. La scelta dei pori della membrana per la filtrazione sterilizzante dipenderà quindi anche da una approfondita conoscenza del pool batterico presente nel materiale da filtrare, e dovrà garantirne la totale rimozione.

La tendenza attuale è a diminuire, ove possibile, il diametro dei fori dagli attuali standard *de facto* 0,2–0,22 μm a 0,1–0,11 μm .

⁶⁹Su questo tema sono disponibili una prima formulazione de 1987 (*Guidance for industry – Sterile drug products produced by aseptic processing*) e la versione aggiornata del 2004

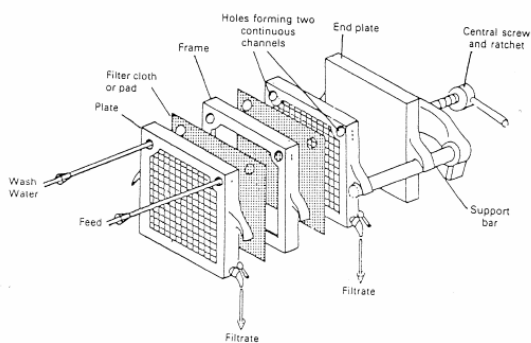


Fig. 31.5 Filter press. Assembly of plates and frames.

Figura 4.118: Schema di una pressa per filtrazione.

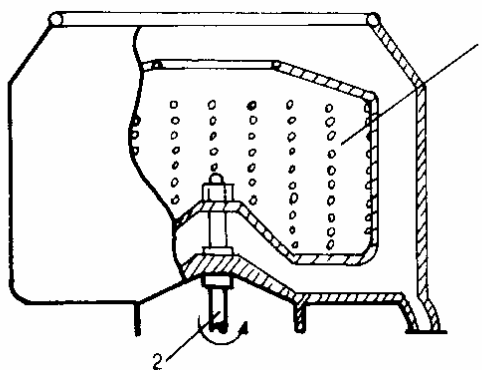


Figura 4.119: Apparato per filtrazione a tamburo rotante

4.9.7.2 Test di challenge batterico

Secondo le indicazioni formulate dalla FDA i filtri sterilizzanti devono superare il test di challenge batterico. Tale test si esegue alimentando il filtro con una sospensione contenente *Pseudomonas diminuta* in una concentrazione tale da ottenere almeno 10^7 microorganismi per cm di superficie filtrante; il sistema filtrante deve essere in grado di fornire un effluente sterile.

A partire da un test di challenge batterico si può calcolare l'LRV (*log reduction value*) ovvero il logaritmo del rapporto tra la concentrazione batterica della sospensione test e quella del filtrato. Valori di LRV tipici per membrane sterilizzanti da 0,22μm sono di circa 10.

Il test di challenge batterico è, per sua natura, distruttivo. Ne segue la necessità di test di integrità conservativi da poter essere eseguiti sui filtri durante e/o al termine della filtrazione.

4.9.7.3 Test del punto di bolla

Il test del punto di bolla si basa sulla capacità delle membrane filtranti di trattenere l'acqua per tensione superficiale. Tale tensione superficiale dipende dalla dimensione dei pori del filtro. Quando il filtro è bagnato è necessario applicare una pressione per provocare l'uscita dell'acqua dai pori. Viene misurata la pressione minima necessaria per provocare l'uscita di acqua dal filtro (resa evidente dalla formazione di bolle). Tale pressione è inversamente proporzionale alle dimensioni dei pori, il che consente di misurare il diametro dei pori di dimensioni maggiori.

Il valore del punto di bolla dipende, oltre che dalla dimensione dei pori (D), anche dall'angolo di contatto (θ) tra liquido e membrana (quindi dall'idrofobicità della membrana) e dalla tensione superficiale (γ) del liquido impiegato secondo l'equazione:

$$P = k \frac{4\gamma \cos \theta}{D} \quad (4.46)$$

Il test può essere eseguito in ogni momento del processo di produzione (es. al termine della lavorazione di un lotto), non modifica le prestazioni della membrana, e dà una precisa indicazione del reale diametro dei pori.

Abitualmente si ha il liquido sulla parte superiore del filtro e il gas in quella inferiore, quindi si aumenta la pressione del gas fino alla comparsa delle prime bolle. Un apparato alternativo, che consente di eseguire il test anche durante la lavorazione di un lotto senza rottura della sterilità è riportato in figura 4.120⁷⁰.

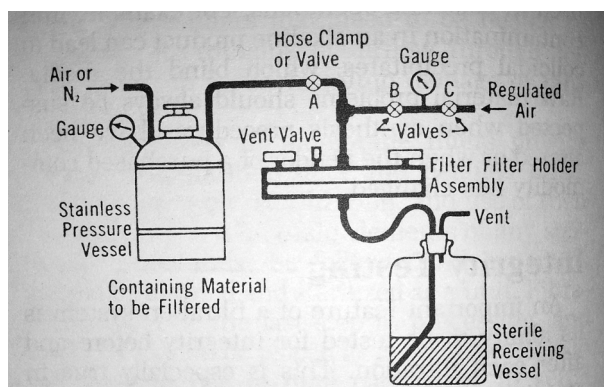


Figura 4.120: Schema di un apparato per la misurazione del punto di bolla

Il test del punto di bolla è in ottimo accordo coi risultati del test di challenge batterico per filtri di “piccole”⁷¹ dimensioni (< 2000cm), mentre per filtri di dimensioni superiori si possono verificare bolle prima della

⁷⁰Viene usata una membrana bagnata e con gas da ambo le parti, mentre la formazione di bolle si rileva nel recipiente di raccolta in basso.

⁷¹Piccoli su scala industriale.

variazione di portata legata allo svuotamento dei capillari dovute alla diffusione molecolare, dall'interfaccia gas/liquido, del gas verso zone a minore concentrazione.

Durante la filtrazione in genere si applicano pressioni inferiori di quella del punto di bolla per evitare il passaggio del gas al termine del processo di filtrazione che porterebbe alla formazione di bolle nel prodotto.

4.9.7.4 Test di diffusione

Un altro test non distruttivo per filtri è il test di diffusione. In questo test si misura la velocità di diffusione dell'aria attraverso il filtro bagnato a pressione costante. In particolare si misura il volume d'aria diffuso attraverso la membrana (variazione di ΔP) in funzione del tempo ad una pressione fissa (l'80% circa del punto di bolla). Essendo la membrana bagnata (generalmente con acqua) il gas deve diffondere attraverso il liquido presente nei pori, in accordo con la legge di Fick. In particolare generalmente è applicata pressione da un lato mentre l'altro è mantenuto a pressione ambiente. Per pressioni inferiori di quella del punto di bolla il gas deve disciogliersi nel liquido che riempie i pori e attraversare la membrana per diffusione. In genere la differenza di pressione è mantenuta per un paio di minuti durante i quali è misurato il flusso di gas.

L'intasamento del filtro ne provoca la riduzione della porosità e quindi una minor velocità di diffusione. Al contrario microdanneggiamenti della struttura tendono ad aumentarne il valore. La sovrapposizione dei due eventi potrebbe portare a valori del test di diffusione "in specifica" senza rivelare il danno subito dalla membrana. Ne segue la necessità di eseguire in successione, specie per filtri con superfici $> 5 - 6\text{m}$, sia il test di diffusione sia quello del punto di bolla.

Il valore della velocità di diffusione è direttamente proporzionale alla pressione applicata, della diffusività e della densità, della temperatura, dell'area e della porosità del filtro. E, invece, inversamente proporzionale alla pressione a valle, massa molecolare del liquido e allo spessore del liquido stesso.

Mentre il punto di bolla dipende solo dal diametro dei pori, il test di diffusione dipende anche da superficie filtrante, porosità e spessore. Ne segue che filtri uguali con diversa superficie avranno lo stesso valore al test di bolla ma diverse portate al test di diffusione.

4.9.8 Osmosi inversa

Per la separazione di liquidi può essere impiegata, in alternativa alla filtrazione, anche l'osmosi inversa.

L'osmosi è un processo spontaneo che si verifica quando due comparti a diversa concentrazione sono separati da una membrana semipermeabile

(permeabile all'acqua ma non ai soluti). Per equilibrare la differenza di concentrazione avviene, secondo legge di Fick, un movimento di liquido dalla parte meno concentrata a quella più concentrata. Il processo si interrompe quando la pressione osmotica del compartimento più concentrato è pari alla differenza di pressione idrostatica ($\rho \vec{g} h$) dovuta alla maggiore altezza del liquido in quel compartimento.

La pressione osmotica può essere vinta anche applicando una pressione esterna al compartimento più concentrato: è questo il processo su cui si basa l'osmosi inversa.

L'osmosi inversa usa membrane di esteri della cellulosa, poliammidi aromatiche e polisolfoni con pori da 25 a 100Å e spessore ridotto alle quali sono applicate pressioni piuttosto elevate (5–20bar). Il principio di esclusione non è il solo effetto setaccio (sono esclusi molecole non polari con PM > di 200u, quindi anche i pirogeni) ma anche la repulsione degli ioni idrati che fa sì che siano esclusi anche ioni. È un metodo di preparazione dell'acqua di quarto livello.

4.9.9 Ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione è un processo di filtrazione con membrane ultrafini (pori da 10 a 100Å).

A differenza dell'osmosi inversa non vi separazione di specie cariche ma il solo effetto setaccio, pertanto il prodotto presenterà degli ioni (se presenti nel materiale da filtrare). Rispetto all'osmosi inversa, inoltre, richiede un minor dispendio energetico e consente di separare particelle, microorganismi e colloidali pirogeni (quindi idonea per acqua di tipo IV).

Differisce dalla semplice dialisi per il fatto che in questo caso sono applicate delle pressioni per rendere il processo più rapido.

Le membrane per ultrafiltrazione sono disponibili in dischi, cartucce, e fibre cave. I filtri sono estremamente fragili e devono essere supportati. A causa delle dimensioni dei pori, poi, è necessario che il flusso sia tangenziale e non perpendicolare rispetto alla superficie del filtro.

L'applicazione più importante è la depirogenazione, ma anche la concentrazione di prodotti termolabili o per il recupero da brodi di fermentazione di molecole a basso PM (vitamine, ormoni, antibiotici).

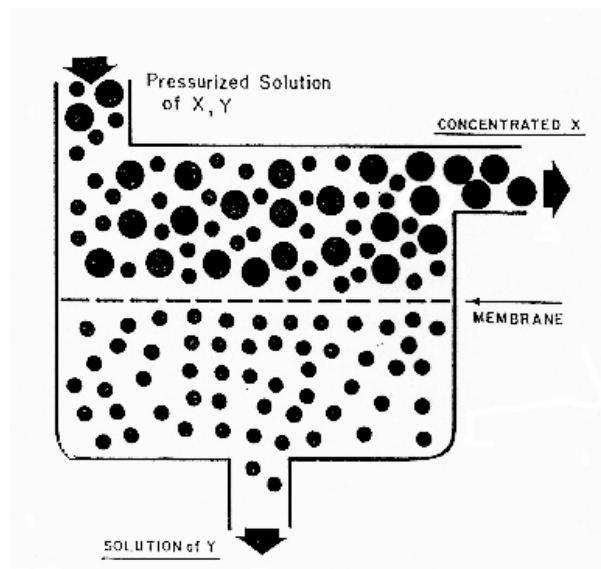


Figura 4.121: Schema di un'ultrafiltrazione.

Capitolo 5

Realtà industriale

5.1 Technology transfer

Il technology transfer è un processo di lavoro integrato che coinvolge molte funzioni aziendali e che è parte del business farmaceutico.

È un'esperienza di insegnamento/apprendimento da entrambe le parti.

Si forma un team di lavoro con componenti competenti per diverse parti, tra cui:

- regolatorio;
- R&D;
- metabolismo;
- tecnologie farmaceutica;
- product supply;
- marketing;
- medico;
- tossicologico;
- microbiologico.

È inoltre molto consigliata la nomina di un project leader.

Appendice A

Approfondimenti

A.1 Media geometrica in funzioni discrete

La media geometrica di n particelle di diametro d è pari a:

$$d_{geo} = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i} \quad (\text{A.1})$$

$$= \sqrt[n]{d_1 * d_2 * \dots * d_n} \quad (\text{A.2})$$

Mentre se si considerano m classi granulometriche di diametro medio d_{medio} ed n particelle per ogni classi si ha:

$$d_{geo} = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^m d_{medio,i} * n_i} \quad (\text{A.3})$$

Tornando al caso generale (equazione A.1), esso può essere così riscritto:

$$d_{geo} = \sqrt[n]{d_1 * d_2 * \dots * d_n} \quad (\text{A.4})$$

$$\ln(d_{geo}) = \ln \sqrt[n]{d_1 * d_2 * \dots * d_n} \quad (\text{A.5})$$

$$= \frac{1}{n} \ln d_1 + \ln d_2 + \dots + \ln d_n \quad (\text{A.6})$$

$$= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i \quad (\text{A.7})$$

Che può essere adattato al caso con m classi discrete con n elementi ciascuno come:

$$\ln(d_{geo}) = \frac{\sum_{i=1}^m (n \ln d)}{\sum_{i=1}^m n} \quad (\text{A.8})$$

$$d_{geo} = e^{\frac{\sum (n \ln d)}{\sum n}} \quad (\text{A.9})$$

A.2 Diametri medi statistici

Date 4 particelle di diametro 4, 4, 5 e 6 μm , il loro diametro medio aritmetico è pari a:

$$\begin{aligned} d_{avg} &= \frac{\sum n \cdot d}{n} \\ &= \frac{4 + 4 + 5 + 6}{4} = \frac{19}{4} = 4,75\mu\text{m} \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

Il diametro medio geometrico, invece è pari a:

$$\begin{aligned} d_{geo} &= \sqrt[n]{\prod d} \\ &= \sqrt[4]{4 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6} = \sqrt[4]{480} = 4,6807 \dots \mu\text{m} \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

Il diametro medio statistico superficie, invece, ovvero il diametro dell'ipotetica particella sferica che rappresenta in termini di superficie la media delle particelle di quella popolazione, può essere calcolato dalla media delle superfici delle singole particelle. Facendo riferimento alla solita approssimazione sferica si ha che l'area di ciascuna particella è data da $4\pi r^2$ ovvero da πd^2 . In particolare una volta calcolata l'area media delle particelle si può trovare il diametro della particella avente tale area con la formula inversa, ovvero $d = \sqrt{\frac{A}{\pi}}$. Nel caso di esempio si ha:

$$A_{media} = \frac{\sum (\pi \cdot d^2)}{n} \quad (\text{A.12})$$

$$d_s = \sqrt{\frac{A_{media}}{\pi}} \quad (\text{A.13})$$

$$A_{media} = \frac{\pi \cdot 4^2 + \pi \cdot 4^2 + \pi \cdot 5^2 + \pi \cdot 6^2}{4} = \frac{292,02}{4} = 73\mu\text{m}^2$$

$$d_s = \sqrt{\frac{73}{\pi}} = 4,82\mu\text{m}$$

Come risulta chiaro però, il parametro di correlazione numerica tra diametro ed area, in questo caso π , è totalmente superfluo perché si parte dai diametri per calcolare l'area e si torna al diametro equivalente. Infatti:

$$\begin{aligned} A_{media} &= \frac{\sum (\pi \cdot d^2)}{n} = \pi \frac{\sum d^2}{n} \\ d_s &= \sqrt{\frac{\pi \frac{\sum d^2}{n}}{\pi}} \\ d_s &= \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}} \end{aligned} \quad (\text{A.14})$$

In analogia con quanto fatto in appendice A.1 l'equazione A.14 può essere adattata a distribuzioni discrete, ovvero a dati distribuiti in classi granulometriche, e si ottiene:

$$d_s = \sqrt{\frac{\sum (n \cdot d^2)}{\sum n}} \quad (\text{A.15})$$

Tale formula parte da un diametro e restituisce un diametro, pertanto non è necessaria alcuna assunzione (il modello sferico è stato introdotto in precedenza come esempio). In altre parole, se si definisce in analogia al diametro sferico un ipotetico “diametro cubico”, a partire da ipotetici dati di diametro cubico equivalente il risultato è un diametro cubico statistico superficie.

A.2.1 Altri diametri statistici

In analogia con quanto calcolato sopra possono essere dimostrate le formule per i seguenti diametri medi statistici:

$$d_{mediostatisticovolume} = \sqrt[3]{\frac{\sum (n \cdot d^3)}{n}} \quad (\text{A.16})$$

$$d_{mediostatisticovolume/superficie} = \frac{\sum (n \cdot d^3)}{\sum (n \cdot d^2)} \quad (\text{A.17})$$

$$d_{mediostatisticsuperficie/lunghezza} = \frac{\sum (n \cdot d^2)}{\sum (n \cdot d)} \quad (\text{A.18})$$

Appendice B

Temì d'esame

B.1 26 febbraio 2013

Processo di essiccamento di solidi:

1. razionali
2. commentare in maniera dettagliata i parametri che compaiono nell'equazione di trasferimento di massa sotto riportata in relazione al modello sperimentale di riferimento: $dW/d\theta = K'A(Hs - Hg)$
3. definizione di contenuto di umidità all'equilibrio (EMC) e descrizione dei fattori che lo influenzano;
4. razionali specifici del processo di essiccamento per spary drying;
5. schema dell'apparecchiatura (compresi i sistemi di nebulizzazione) e breve descrizione del funzionamento
6. caratteristiche dei prodotti spray-dried

B.2 8 gennaio 2013

A Analisi granulometrica di polveri farmaceutiche:

1. obiettivo e importanza
2. diametri sferici equivalenti
3. metodo con i setacci:
 - (a) vantaggi e svantaggi
 - (b) descrizione dell'apparecchiatura e della procedura
 - (c) scelta dei setacci da impiegare

- (d) rappresentazione grafica e discussione dei dati ottenuti
- (e) definizione e significato dei diametri medi statistici

B Convalida di un processo farmaceutico: definizione e significato

B.3 17 settembre 2012

A Analisi granulometrica di polveri farmaceutiche:

1. obiettivo e importanza
2. diametri sferici equivalenti
3. metodo con il Coulter Counter:
 - (a) vantaggi e svantaggi
 - (b) descrizione dell'apparecchiatura e della procedura
 - (c) rappresentazione grafica e discussione dei dati ottenuti
 - (d) definizione e significato dei diametri medi statistici

B Ipoteizzare la composizione di una formulazione filmogena per un sistema a rilascio prolungato a base di etilcellulosa

B.4 2 luglio 2012

A Analisi granulometrica di polveri farmaceutiche:

1. obiettivo e importanza
2. diametri sferici equivalenti
3. metodo con il Coulter Counter:
 - (a) vantaggi e svantaggi
 - (b) descrizione dell'apparecchiatura e della procedura
 - (c) rappresentazione grafica e discussione dei dati ottenuti
 - (d) definizione e significato dei diametri medi statistici

B Convalida di un processo farmaceutico: definizione e significato

B.5 29 maggio 2012

Processo di mescolazione di solidi:

1. aspetti teorici e razionale
2. illustrare e commentare i fattori che influenzano il processo di mescolazione
3. grado di mixing: illustrare dettagliatamente gli aspetti teorici ed operativi
4. elencare e descrivere brevemente i mescolatori a corpo fisso

Bibliografia

- Artega, P. e U. Tüzün. "Flow of binary mixtures of equal-density granules in hoppers—size segregation, flowing density and discharge rates". In: *Chemical Engineering Science* 45.1 (gen. 1990), pp. 205–223. ISSN: 00092509. DOI: 10.1016/0009-2509(90)87093-8. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0009250990870938>.
- Blaey, C J de e J Polderman. "Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves." In: *Pharmaceutisch weekblad* 105.9 (feb. 1970), pp. 241–50. ISSN: 0031-6911. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5415900>.
- Callahan, J C et al. "Equilibrium Moisture Content of Pharmaceutical Excipients". In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 8.3 (1982), pp. 355–369. DOI: 10.3109/03639048209022105. URL: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03639048209022105>.
- DallaValle, J M. *Micromeritics: the technology of fine particles*. Pitman Pub. Corp., 1948. URL: <http://books.google.it/books?id=k2oaAAAAAAAJ>.
- Giordano, F et al. "The influence of water content on the binding capacity of β -cyclodextrin". In: *International Journal of Pharmaceutics* 62.2-3 (lug. 1990), pp. 153–156. ISSN: 03785173. DOI: 10.1016/0378-5173(90)90229-W. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037851739090229W><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037851739090229W>.
- Kanig, Joseph L. "Pharmaceutical aerosols". In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 52.6 (1963), pp. 513–535. ISSN: 1520-6017. DOI: 10.1002/jps.2600520603. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600520603>.
- Kraml, M, J Dubue e R Gaudry. *Antibiotics and Chemotherapy*. A cura di O Gsell. Basel: Krager, 1962, p. 232. ISBN: 978-3-8055-0475-1.
- Lachman, Leon e Herbert A Lieberman. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Special In. CBS, 2009, p. 902. ISBN: 9788123916798.
- Lees, K A. "Fine particles in pharmaceutical practice. Clinical and pharmaceutical aspects". In: *J. Pharm. Pharmacol.* 15 (1963), pp. 43–55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14101625>.
- Limpert, Eckhard, Werner A. Stahel e Markus Abbt. "Log-normal Distributions across the Sciences: Keys and Clues". In: *BioScience* 51.5 (2001), p. 341. ISSN: 0006-3568. DOI: 10.1641/0006-3568(2001)051[034

- 1:LNDATS]2.0.CO;2. URL: <http://www.jstor.org/stable/10.1641/0006-3568\%282001\%29051\%5B0341\%3ALNDATS\%5D2.0.CO\%3B2>.
- Nelson, Eino, L W Busse e Takeru Higuchi. "The physics of tablet compression. VII. Determination of energy expenditure in the tablet compression process". In: *Journal of the American Pharmaceutical Association* 44.4 (set. 2006), pp. 223–225. ISSN: 00959553. DOI: 10.1002/jps.3030440413. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.3030440413><http://doi.wiley.com/10.1002/jps.3030440413>.
- Rippie, E G e C H Chou. "Kinetics of mass transport in sheared particulate beds: Markov chains". In: *Powder Technology* 21.2 (1978), pp. 205–216. ISSN: 0032-5910. DOI: 10.1016/0032-5910(78)80090-4. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0032591078800904>.
- Scott, Morton W, Herbert A Lieberman e Frank S Chow. "Pharmaceutical applications of the concept of equilibrium moisture contents". In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 52.10 (1963), pp. 994–998. ISSN: 1520-6017. DOI: 10.1002/jps.2600521018. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600521018>.
- Westerhuis, Johannes Arnold. "Multivariate statistical modelling of the pharmaceutical process of wet granulation and tableting". Tesi di dott. Università di Groningen, 1997, p. 157. ISBN: 9036707978. URL: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/16190985X>.

Indice

1	Forme Farmaceutiche Solide Orali	3
1.1	Polveri	3
1.1.1	Introduzione	3
1.1.2	Proprietà delle polveri	3
1.1.3	Scorrevolezza di polveri	4
1.1.3.1	Energia libera di superficie	4
1.1.3.2	Forze che si oppongono al flusso di polvere	4
1.1.4	Metodi di misurazione della resistenza allo scorrimento	5
1.1.4.1	Metodi statici	6
1.1.4.2	Metodi dinamici	10
1.1.5	Relazioni massa/volume	14
1.1.5.1	Densità vera	16
1.1.6	Densità relativa	18
1.1.7	Area Superficiale Specifica	19
1.1.7.1	Metodo della permeabilità al gas	19
1.1.7.2	Metodo dell'adsorbimento di gas (BET)	20
1.2	Granulometria	21
1.2.1	Introduzione	21
1.2.1.1	La granulometria in tecnica farmaceutica	21
1.2.1.2	Approssimazioni geometriche	23
1.2.1.3	Diametro sferico equivalente	24
1.2.2	Distribuzioni granulometriche	25
1.2.2.1	Distribuzione esempio	25
1.2.2.2	Classi granulometriche	25
1.2.2.3	Parametri statistici	26
1.2.2.4	Curva di distribuzione	28
1.2.2.5	Distribuzioni cumulative	28
1.2.2.6	Distribuzione lognormale	28
1.2.2.7	Parametri caratterizzanti	30
1.2.2.8	Approccio grafico	30
1.2.2.9	Approccio computazionale	31
1.2.2.10	Diametri medi statistici	31
1.2.3	Scelta del metodo analitico	33

1.2.3.1	Distribuzioni in numero e peso	34
1.2.3.2	Microscopia ottica	36
1.2.3.3	Setacciatura	37
1.2.4	Coulter Counter	38
1.2.5	Laser Diffraction Particle Sizing	40
1.3	Capsule	40
1.3.1	Capsule dure	41
1.3.1.1	Storia	41
1.3.1.2	Generalità	41
1.3.1.3	Composizione opercoli	42
1.3.1.4	Produzione opercoli	44
1.3.2	Riempimento	45
1.3.2.1	Scelta del tipo di capsula	45
1.3.2.2	Fasi preliminari	46
1.3.2.3	Tipi di riempimento	46
1.3.2.4	Metodo a coclea	46
1.3.2.5	Metodo a vibrazioni	48
1.3.2.6	Metodo a stelo	49
1.3.2.7	Metodo a tubetto	49
1.3.2.8	Metodo gravitazionale a camera di dosaggio	49
1.3.2.9	Formulazione polveri	50
1.3.2.10	Riempimento con liquidi e semisolidi	50
1.3.3	Capsule molli	51
1.3.3.1	Materiali	51
1.3.3.2	Forme	52
1.3.3.3	Produzione	52
1.3.3.4	Riempimento	54
1.3.3.5	Metodo a bolla	54
1.4	Bustine	55
1.5	Pastiglie e paste	55
1.5.1	Preparazione	55
1.5.1.1	A freddo	56
1.5.1.2	A caldo	56
2	Forme Farmaceutiche Semisolide	57
2.1	Classificazione formulazioni semisolide	57
2.1.1	Paste	58
2.1.2	Unguenti	59
2.1.2.1	Unguenti idrofobi	59
2.1.2.2	Unguenti idrofili	59
2.1.2.3	Unguenti emulsionanti l'acqua	59
2.1.2.4	Struttura	60
2.1.2.5	Formulazione	60
2.1.2.6	Vantaggi e svantaggi	60

2.1.3	Gel	61
2.1.3.1	Agenti gelificanti	62
2.1.3.2	Stabilità	63
2.1.3.3	Formulazione	63
2.1.4	Crema	63
2.1.4.1	Crema idrofoba	63
2.1.4.2	Crema idrofila	65
2.1.4.3	Fase gel/liquido-cristallina	65
2.1.4.4	Tensioattivi gelificanti	67
2.1.5	Veicolazione dell'attivo	67
2.1.5.1	API in soluzione	68
2.1.5.2	API dispersi	68
2.2	Produzione di semisolidi	68
2.2.1	Produzione sfuso	69
2.2.1.1	Scala di produzione	69
2.2.1.2	Produzione di unguenti idrofobi	70
2.2.1.3	Produzione di creme	71
2.2.1.4	Produzione di gel idrofili	72
2.2.1.5	Parametri critici nella produzione dello sfuso	73
2.2.1.6	Controlli di processo	74
2.2.2	Ripartizione semisolidi	74
2.2.2.1	Parametri critici	75
2.2.2.2	Controlli in processo	75
2.2.2.3	Materiali confezionamento primario	76
3	Forme Farmaceutiche Liquide	77
3.1	Acqua per uso farmaceutico	77
3.1.1	Acqua potabile	77
3.1.2	Acqua depurata	77
3.1.3	Acqua per iniettabili	78
3.1.4	Durezza	78
3.1.5	Scambio ionico	78
3.1.5.1	Resine cationiche	79
3.1.5.2	Resine anioniche	79
3.1.5.3	Rigenerazione resine	80
3.1.5.4	Contaminazione microbica	80
3.1.6	Impianti	81
3.1.6.1	Scambio ionico	81
3.1.7	Distillazione	81
4	Operazioni unitarie	83
4.1	Macinazione	83
4.1.1	Introduzione	83
4.1.1.1	Razionale biofarmaceutico	83

4.1.1.2	Razionale tecnologico	84
4.1.1.3	Approcci alternativi per la riduzione dimensionale	85
4.1.2	Teoria della macinazione	85
4.1.2.1	Forze coinvolte	86
4.1.2.2	Parametri di processo	86
4.1.2.3	Modello teorico	87
4.1.2.4	Sforzo di compressione	87
4.1.2.5	Sforzo di taglio	87
4.1.2.6	Deformazione di compressione	88
4.1.2.7	Deformazione di taglio	88
4.1.2.8	Lavoro utile	90
4.1.2.9	Dispersioni energetiche	91
4.1.2.10	Modelli fisici	93
4.1.2.11	Modello di Kick	93
4.1.2.12	Modello di Rittinger	94
4.1.2.13	Modello di Bond	95
4.1.3	Parametri di processo critici	95
4.1.3.1	Scelta dell'apparato di macinazione	95
4.1.4	Frantumazione	97
4.1.5	Polverizzazione	98
4.1.5.1	Generalità molini	98
4.1.5.2	Molino a coltelli	99
4.1.5.3	Molino a campana	100
4.1.5.4	Molino a palmenti	100
4.1.5.5	Molino a perni	101
4.1.5.6	Molino a martelli	101
4.1.5.7	Molino a palle	101
4.1.6	Micronizzazione	104
4.1.6.1	Micronizzatore a camera circolare orizzontale	106
4.1.6.2	Micronizzatore a camera ellittica verticale	106
4.1.6.3	Micronizzatore a getti d'aria contrapposti	107
4.1.6.4	Ciclone separatore	108
4.2	Vagliatura	109
4.2.1	Teoria	110
4.2.2	Apparecchiature	110
4.2.2.1	Setacciatrici vibranti	110
4.2.2.2	Setacciatrici pneumatiche	111
4.3	Mescolazione	112
4.3.1	Mescolazione di polveri	112
4.3.1.1	Forze agenti in sistemi solidi multiparticellari	113
4.3.2	Teoria della miscelazione	115
4.3.2.1	Grado di mixing	116
4.3.2.2	Economic time	117

4.3.2.3	Determinazione del grado di mixing	117
4.3.2.4	Meccanismi di segregazione	119
4.3.3	Miscelazione di API potenti	119
4.3.4	Miscelatori	120
4.3.4.1	Miscelatori a corpo fisso	120
4.3.4.2	Miscelatori a corpo rotante	121
4.3.5	Scelta del miscelatore	122
4.3.6	Granulazione	122
4.3.6.1	Granulazione a secco	124
4.3.6.2	Granulazione a umido	125
4.3.6.3	Granulazione per fusione	131
4.3.7	Proprietà dei granulati	132
4.3.7.1	Friabilità	132
4.4	Essiccamento	133
4.4.1	Teoria dell'essiccamento	134
4.4.1.1	Umidità all'equilibrio	142
4.4.1.2	EMC e struttura materiali	144
4.4.2	Essiccatori	145
4.4.2.1	Armadio essiccatore a ventilazione forzata	145
4.4.2.2	Essiccatore a letto fluido	146
4.4.2.3	Spray Dryer	146
4.4.2.4	Scelta del metodo di essiccamento	151
4.5	Pelletizzazione	152
4.5.1	Introduzione	152
4.5.2	Forme di dosaggio ad unità multipla	153
4.5.3	I pellets nel rilascio prolungato	154
4.5.4	Tecnologia	154
4.5.4.1	Agglomerazione	155
4.5.4.2	Layering	156
4.5.4.3	Globulazione	162
4.5.5	Compressione	162
4.5.6	Estrusione-sferonizzazione	162
4.5.6.1	Formulazione	163
4.5.6.2	Apparecchiature	163
4.5.6.3	Cellulosa microcristallina MCC	165
4.5.6.4	Vantaggi	165
4.5.6.5	Aspetti critici	165
4.5.7	Rotogranulazione	166
4.5.7.1	Formulazione	166
4.5.7.2	Apparecchiature	166
4.5.7.3	Vantaggi	167
4.5.7.4	Svantaggi	167
4.6	Compressione	168
4.6.1	Introduzione	168

4.6.1.1	Vantaggi	168
4.6.1.2	Svantaggi	169
4.6.1.3	Caratteristiche delle compresse	169
4.6.1.4	Caratteristiche di polveri per CD	169
4.6.1.5	Terminologia	170
4.6.2	Teoria della compressione	170
4.6.2.1	Comportamento di polveri alla compressione	170
4.6.2.2	Consolidamento	173
4.6.2.3	Criticità formulative	176
4.6.2.4	Distribuzione delle forze	177
4.6.2.5	Attriti	178
4.6.2.6	Forza radiale	179
4.6.2.7	Coefficiente di Poisson	179
4.6.2.8	Coefficiente di lubrificazione	180
4.6.2.9	Forza di espulsione	181
4.6.2.10	Compressione e consolidamento	182
4.6.2.11	Relazioni Forza-Volume	183
4.6.2.12	Plot di Heckel	184
4.6.2.13	Acqua e proprietà di compattazione	187
4.6.3	Aspetti tecnici e costruttivi	190
4.6.3.1	Settaggio della comprimitrice	190
4.6.3.2	Durezza	191
4.6.3.3	Porosità	191
4.6.3.4	Grandezze abituali	192
4.6.3.5	Influenza della variabilità di massa	192
4.6.3.6	Indice di compattazione	193
4.6.4	Compressione diretta	195
4.6.4.1	Fasi di produzione	195
4.6.4.2	Parametri critici	195
4.6.4.3	Punzoni	196
4.6.5	Forze coinvolte nel processo di compressione	196
4.6.5.1	Strain gauges	196
4.6.5.2	Trasduttori piezoelettrici	197
4.6.5.3	LVDT	198
4.6.5.4	Comprimatrici Courtoy	198
4.6.5.5	Tracciato forze	198
4.6.5.6	Energia coinvolta nel processo di compattazione	199
4.6.5.7	Curve forza-spostamento	201
4.6.6	Comprese effervescenti	202
4.6.7	Comprimatrici	204
4.6.7.1	Comprimatrici rotative	204
4.7	Rivestimento	205
4.7.1	Introduzione	205

4.7.1.1	Tipi di rivestimento	206
4.7.2	Apparecchiature	206
4.7.2.1	Bassine	206
4.7.2.2	Letti fluidi	207
4.7.3	Film coating	207
4.7.3.1	Vantaggi e svantaggi	207
4.7.3.2	Fasi del processo	208
4.7.3.3	Bilanciamento nebulizzazione/essiccamento .	208
4.7.3.4	Uniformità del film	208
4.7.3.5	Struttura del film	209
4.7.3.6	Solventi	209
4.7.3.7	Atomizzatori	210
4.7.3.8	Rivestimenti non funzionali	210
4.7.3.9	Rivestimenti funzionali	211
4.7.3.10	Qualità del film	211
4.7.3.11	Film secco	213
4.7.3.12	Formazione del film da soluzioni	213
4.7.3.13	Formazione del film da dispersioni	213
4.7.4	Difetti di rivestimento	214
4.7.4.1	Sticking and picking	214
4.7.4.2	Roughness	214
4.7.4.3	Orange-peel effects	215
4.7.4.4	Bridging and filling	215
4.7.4.5	Blistering	215
4.7.4.6	Hazing/Dull film	215
4.7.4.7	Color variation	216
4.7.4.8	Cracking	216
4.7.4.9	Film peeling	216
4.7.4.10	Transizione vetrosa lattici	217
4.7.4.11	Formulazione	218
4.7.4.12	Formulazioni per rivestimento convenzionale	222
4.7.4.13	Formulazioni per rivestimento funzionale . .	222
4.7.5	Sugar Coating	223
4.7.5.1	Vantaggi/svantaggi	223
4.7.5.2	Procedura	224
4.7.5.3	Sealing	224
4.7.5.4	Subcoating	225
4.7.5.5	Grossing	225
4.7.5.6	Color coating	225
4.7.5.7	Polishing	225
4.7.6	Microincapsulazione	225
4.7.6.1	Coacervazione	226
4.7.6.2	Polimerizzazione interfacciale	226
4.7.6.3	Metodi fisici	227

4.7.7	Compression coating	227
4.7.8	Dry coating	227
4.7.9	Melting coating	228
4.7.10	Dip coating	228
4.7.11	Rotary die coating	229
4.7.12	Rivestimento elettrostatico	229
4.7.13	Vacuum film coating	229
4.8	Liofilizzazione	230
4.8.1	Introduzione	230
4.8.1.1	Caratteristiche	230
4.8.1.2	Vial	230
4.8.1.3	Liofilizzatore	231
4.8.1.4	Principio funzionamento	231
4.8.2	Teoria del congelamento	233
4.8.2.1	Fasi del congelamento	233
4.8.2.2	Analisi congelamento eutettici	234
4.8.2.3	Diagramma di fase di un eutettico	235
4.8.2.4	Analisi congelamento amorfi	236
4.8.2.5	Diagramma di fase di un amorfo	237
4.8.2.6	Differenze tra congelati amorfi e cristallini	237
4.8.2.7	Dimensione cristalli	237
4.8.2.8	Super-raffreddamento	238
4.8.2.9	Pre-congelamento	239
4.8.2.10	Trattamento termico	239
4.8.3	Processo e formulazione	240
4.8.3.1	Caratteristiche prodotto	240
4.8.3.2	Sviluppo	241
4.8.3.3	Solventi	241
4.8.3.4	Bulking agents	241
4.8.3.5	Agenti strutturali e leganti	242
4.8.3.6	Criprotettori	242
4.8.3.7	Agenti tamponanti, tonicizzanti etc	242
4.8.4	Essiccamento primario	243
4.8.4.1	Resistenza al flusso	243
4.8.4.2	Trasferimento del calore	243
4.8.4.3	Determinazione endpoint	244
4.8.5	Essiccamento secondario	244
4.8.5.1	Determinazione endpoing	245
4.9	Filtrazione di liquidi	245
4.9.1	Definizioni	245
4.9.2	Tipi di filtrazione	245
4.9.3	Teoria della filtrazione	245
4.9.3.1	Meccanismi di filtrazione	245
4.9.3.2	Flusso	246

4.9.4	Filtri	248
4.9.4.1	Parametri	248
4.9.4.2	Filtri di profondità	249
4.9.4.3	Filtri di superficie (o a schermo)	249
4.9.4.4	Filtri a membrana	249
4.9.4.5	Cofiltranti	250
4.9.4.6	Scelta sistema filtrante	251
4.9.4.7	Tempo di filtrazione	252
4.9.4.8	Sostituzione e pulizia	252
4.9.5	Filtri industriali	253
4.9.5.1	Filtri pressa	253
4.9.6	Dischi filtranti	254
4.9.6.1	Cartucce filtranti	254
4.9.6.2	Filtro a tamburo rotante	255
4.9.6.3	Filtri a centrifuga	256
4.9.7	Filtrazione sterilizzante	256
4.9.7.1	Membrane per filtrazione sterilizzante	257
4.9.7.2	Test di challenge batterico	258
4.9.7.3	Test del punto di bolla	259
4.9.7.4	Test di diffusione	260
4.9.8	Osmosi inversa	260
4.9.9	Ultrafiltrazione	261
5	Realtà industriale	263
5.1	Technology transfer	263
A	Approfondimenti	265
A.1	Media geometrica in funzioni discrete	265
A.2	Diametri medi statistici	266
A.2.1	Altri diametri statistici	267
B	Temì d'esame	269
B.1	26 febbraio 2013	269
B.2	8 gennaio 2013	269
B.3	17 settembre 2012	270
B.4	2 luglio 2012	270
B.5	29 maggio 2012	271
	Bibliografia	273