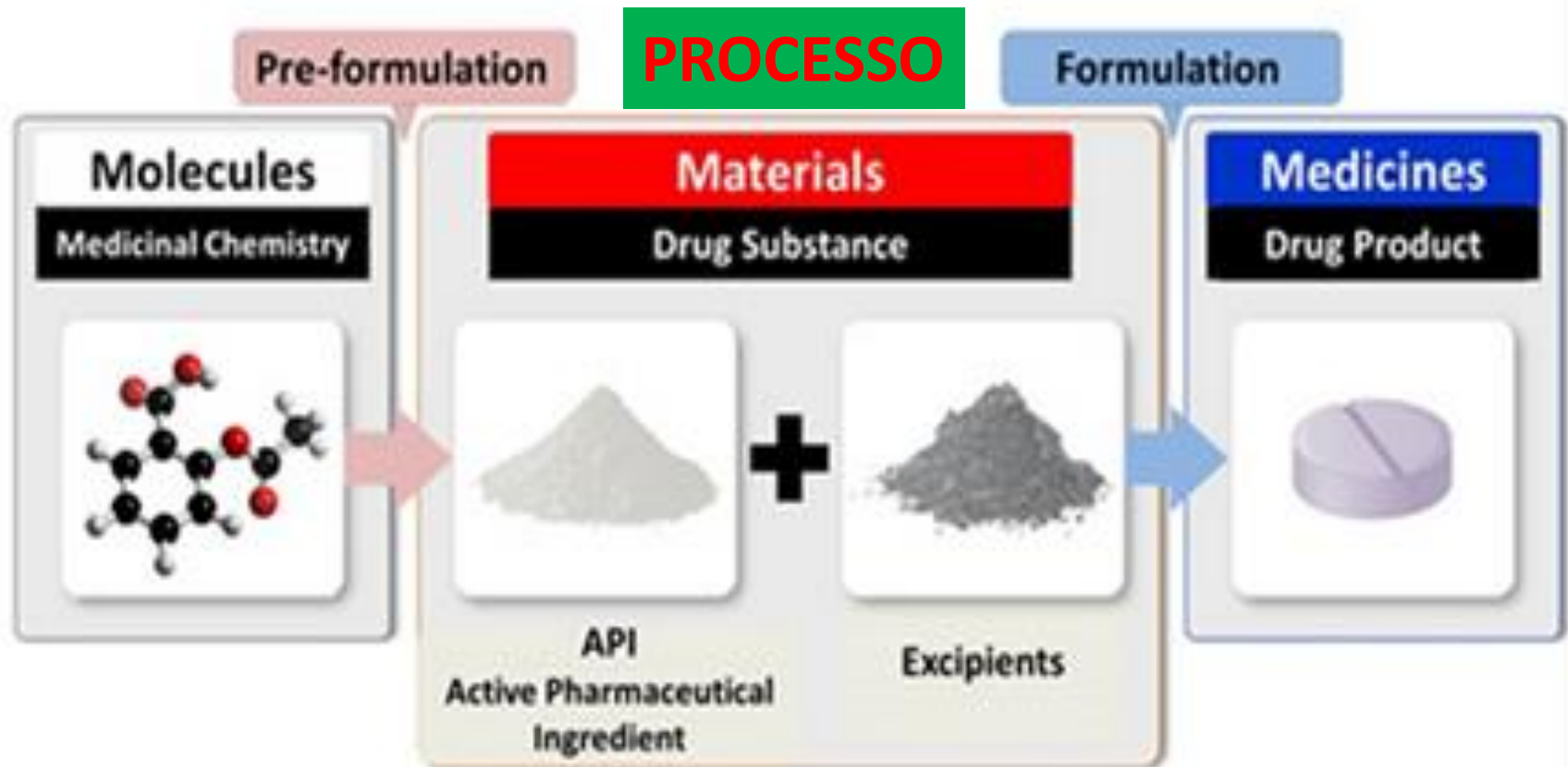


# Drug Discovery and Development

## Molecules to Materials to Medicines



### 1. MISCELAZIONE

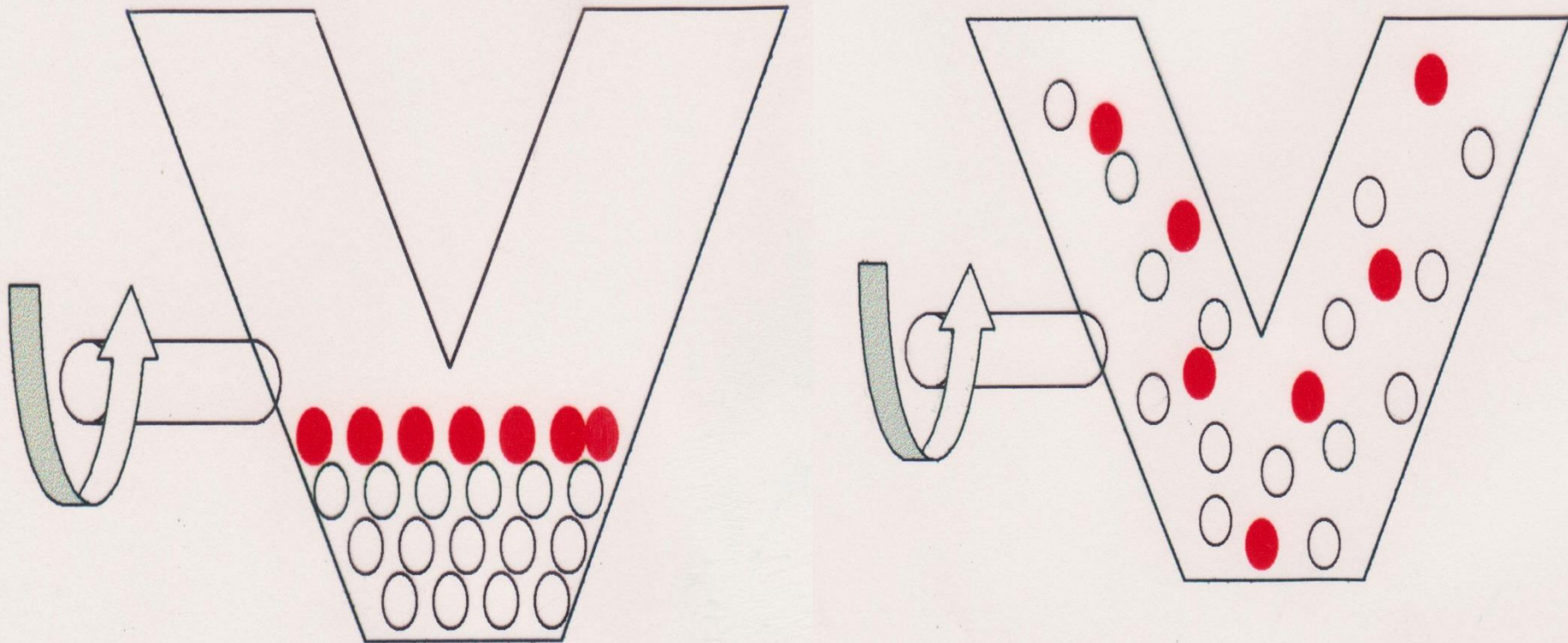
# 1. MISCELAZIONE

**MISCELAZIONE**

```
graph TD; A[MISCELAZIONE] --> B[MISCELA IDEALE]; A --> C["MISCELA RANDOM O CASUALE  
(quanto più vicina a quella ideale)"]
```

**MISCELA  
IDEALE**

**MISCELA  
RANDOM O  
CASUALE**  
(quanto più vicina a  
quella ideale)

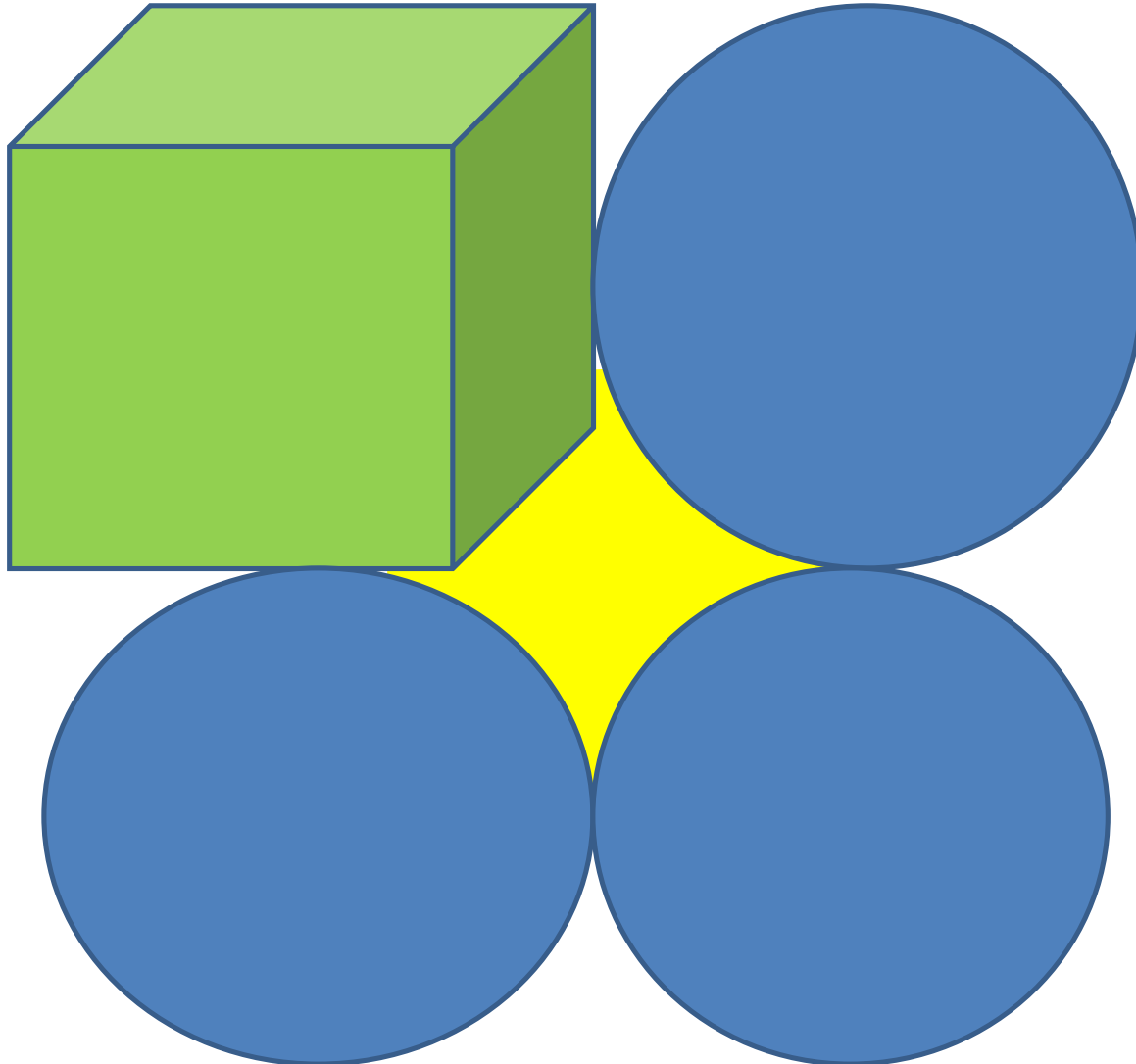


## **POLVERI**

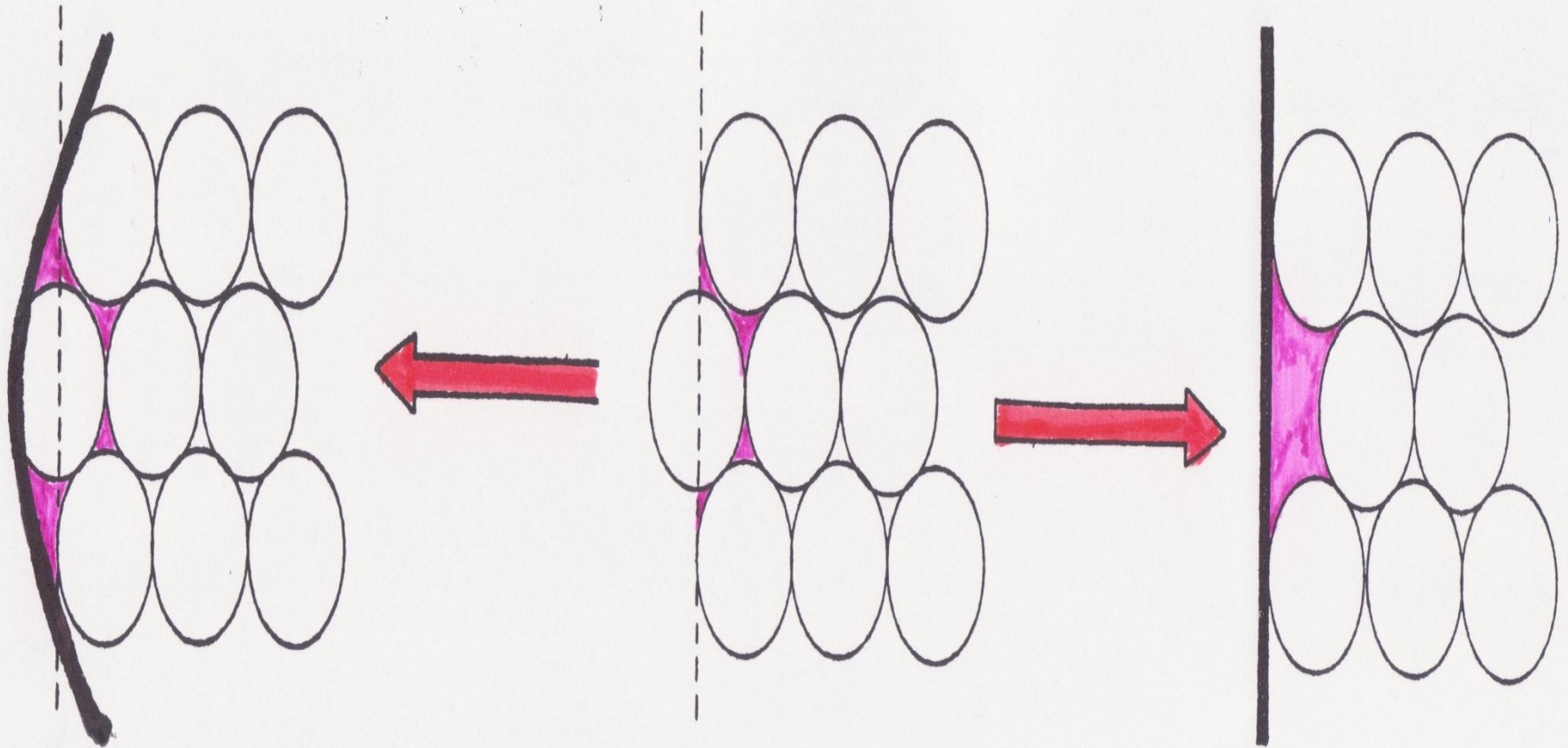
**MISCELAZIONE: ESPANSIONE-FORZE DI TAGLIO**

**ANGOLO DI RIPOSO  
CAMPANA  
FORMA  
POROSITÀ**

# POROSITÀ ?



# POROSITÀ/IMPIANTO?



# MISCELATORI

## A. MISCELATORI DI TIPO NON CONTINUO

### 1. MISCELATORI A CORPO ROTANTE, SENZA ELEMENTI ROTANTI

- A CILINDRO
- A CUBO
- A V
- A DOPPIO CONO
- A DOPPIO CONO TRASVERSO

### 2. MISCELATORI A CORPO ROTANTE PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

- A V
- A DOPPIO CONO
- A DOPPIO CONO TRASVERSO

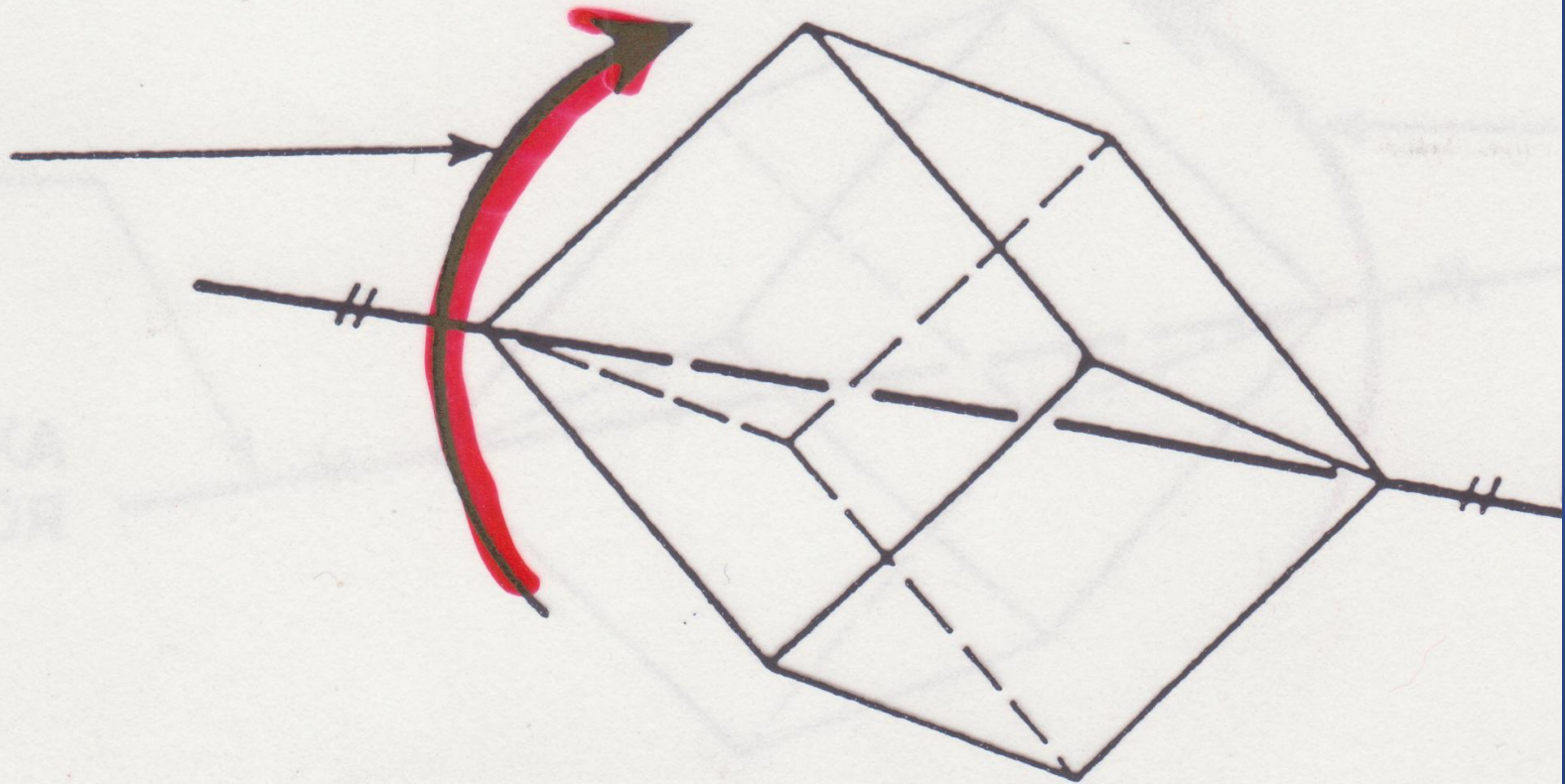
### 3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

- A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE.
- CON PALA SIGMOIDALE
- PLANETARIO
- A COCLEA

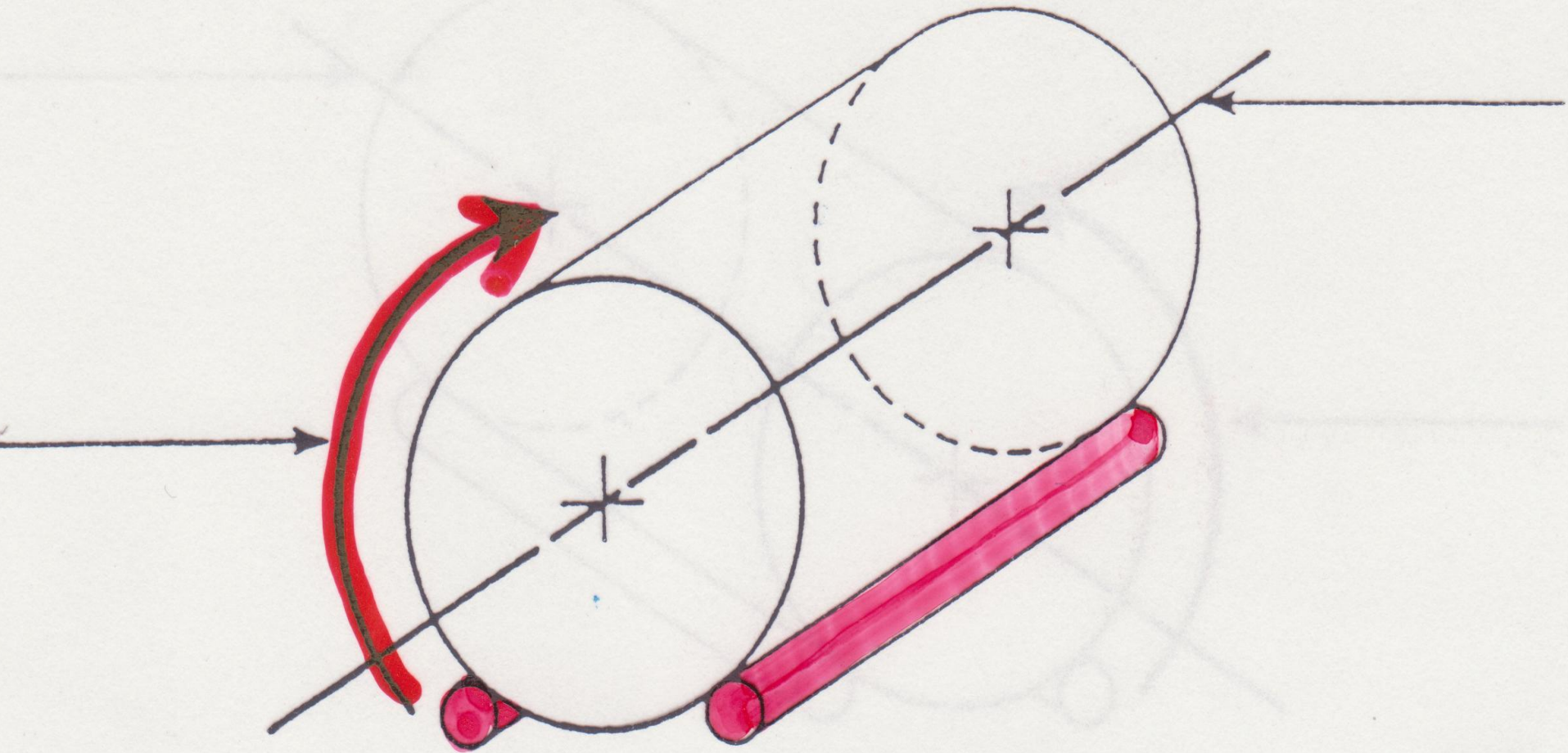
### 4. GRANULATORI AD ALTA VELOCITÀ (CORPO FISSO, CON PALA ROTANTE E CHOPPER)

- ❖ A CILINDRO
- ❖ A SFERA

# 1. MISCELATORI A CORPO ROTANTE, SENZA ELEMENTI ROTANTI

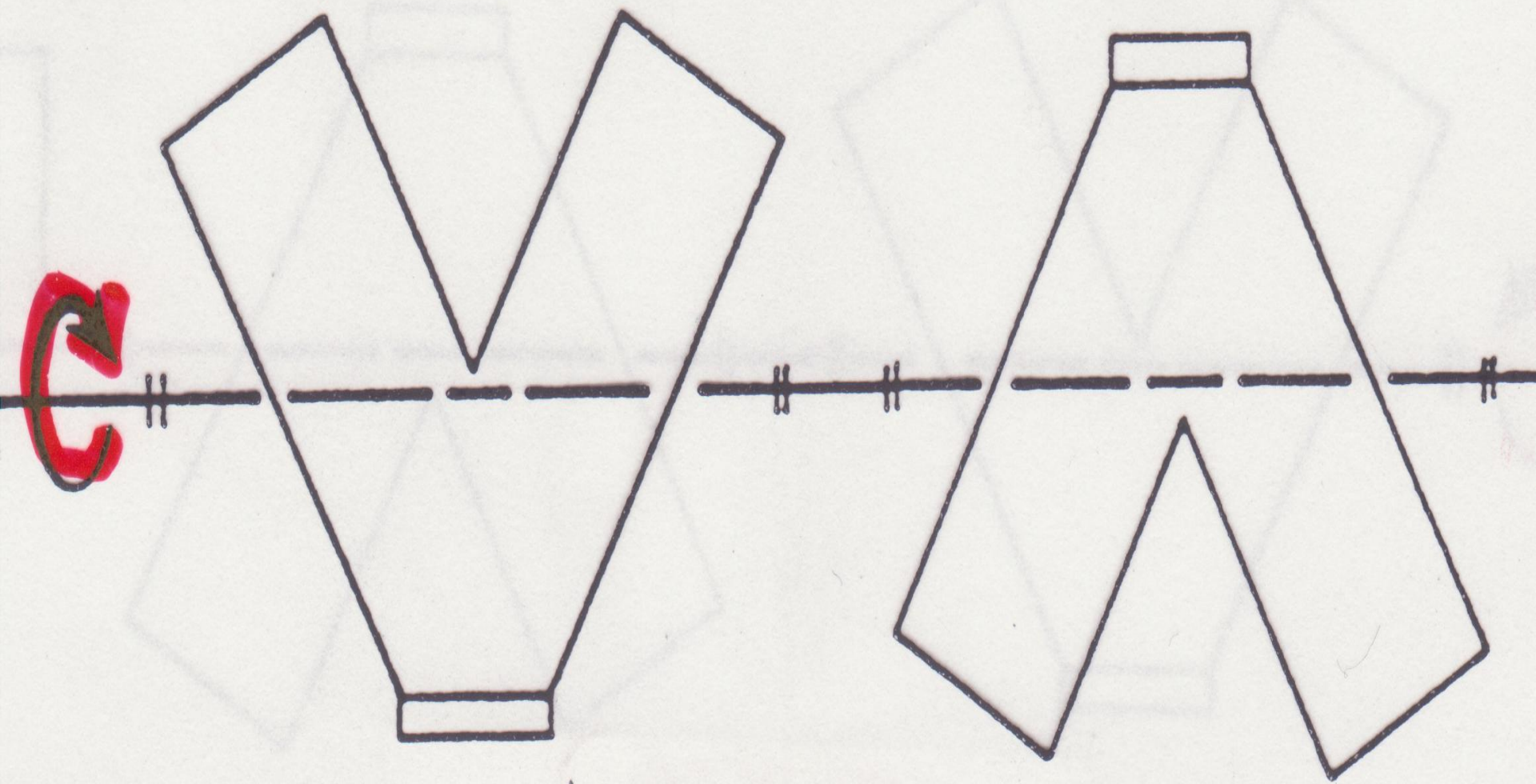


A CUBO

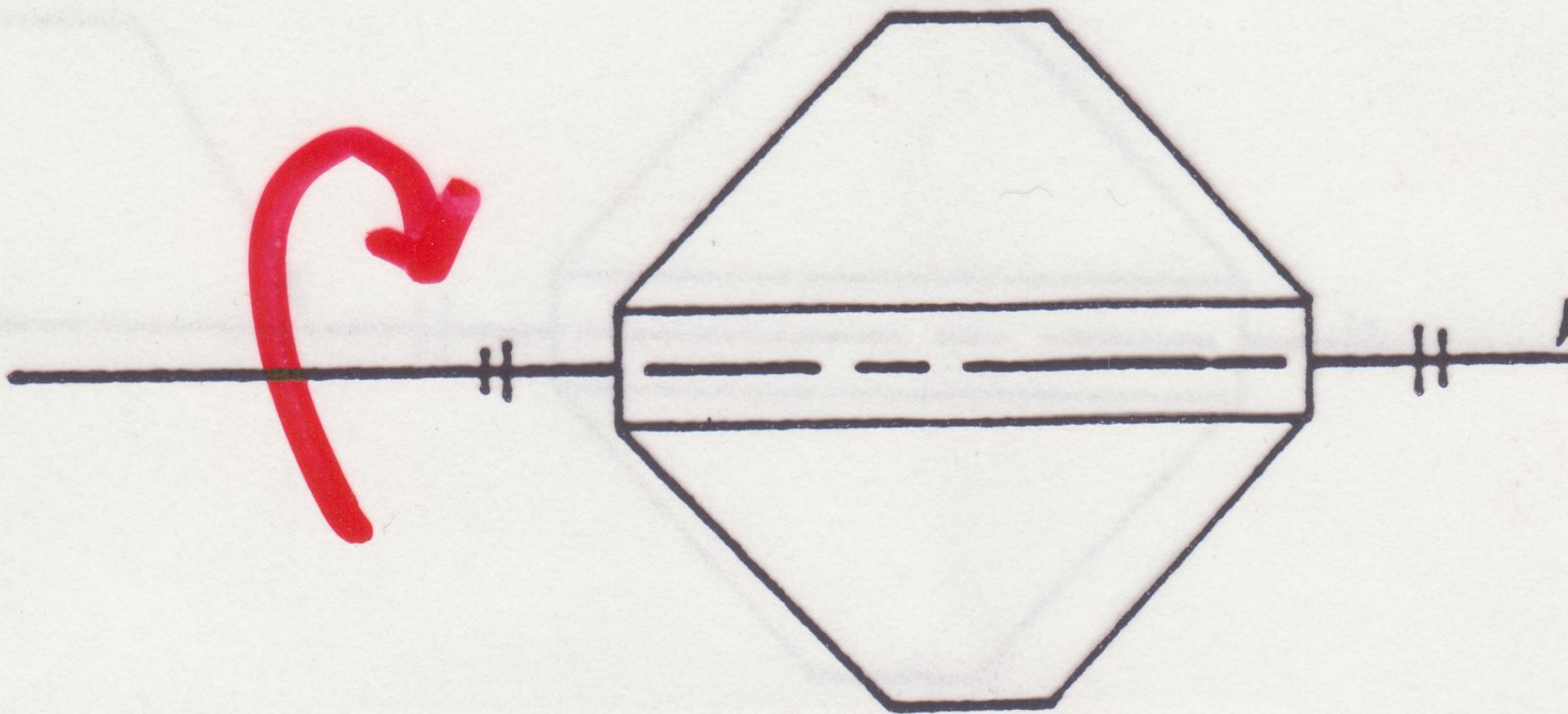


**A CILINDRO**



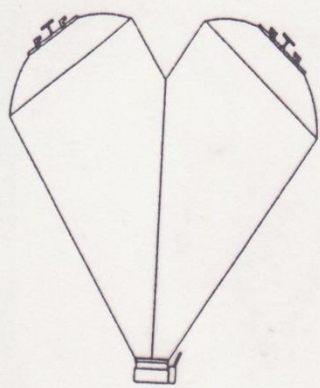


A V

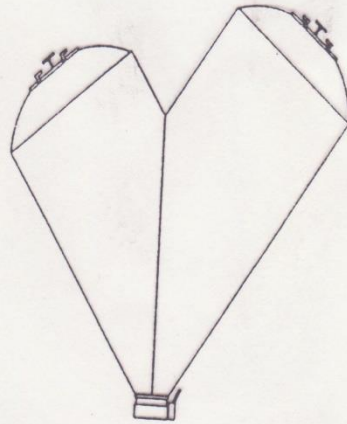


**A DOPPIO CONO**

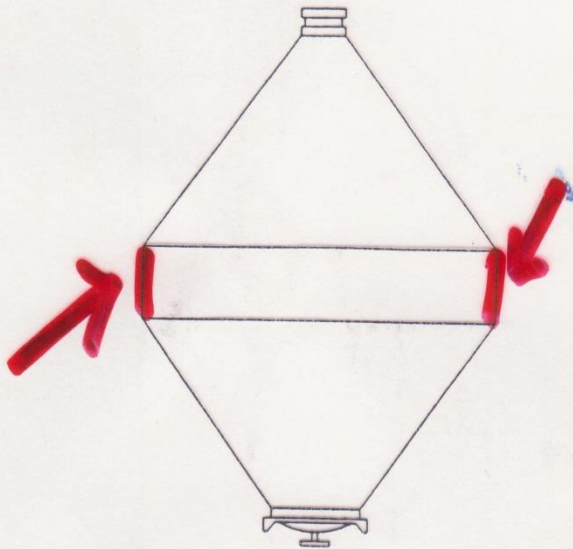
# I PIU UTILIZZATI: A V E DOPPIO CONO (NORMALE E TRASVERSO)



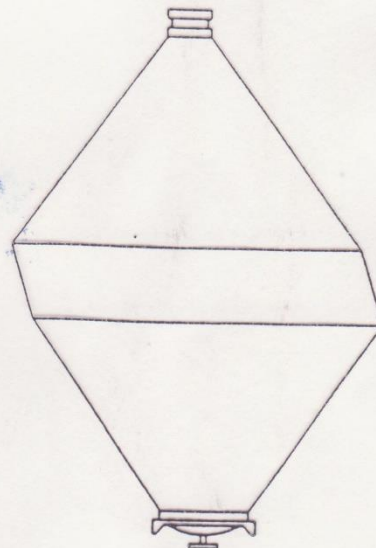
(a)



(b)



(a)

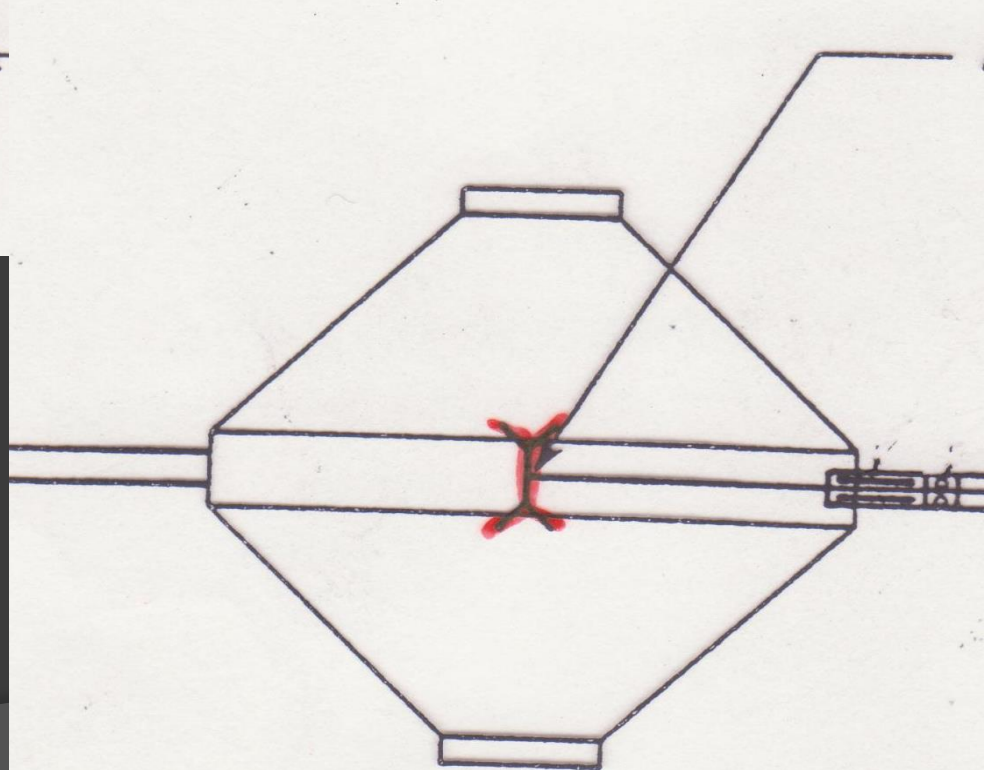
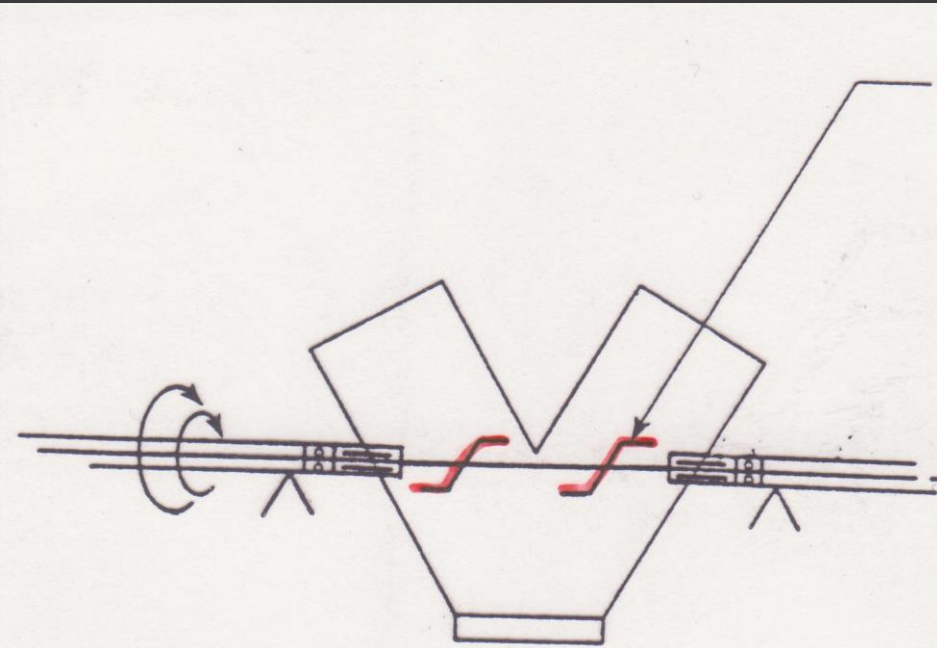


(b)

- LA MISCELAZIONE DOVUTA AL ROTOLAMENTO
- VOLUME RIEMPIMENTO 50-60%
- VELOCITÀ DI ROTAZIONE (VELOCITÀ CRITICA)
- POLVERI FRIABILI (ATTRITO RIDOTTO)
- DENSITÀ E DISTRIBUZIONE NON DIVERSE
- PER FARMACI A BASSE DOSI (DILUIZIONI IN SERIE)

## 2. MISCELATORI A CORPO ROTANTE PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI (300-1200 rpm)

**ELEVATE FORZE DI TAGLIO**



- DENSITÀ E DISTRIBUZIONE DIVERSE
- NON NECESSARIE LE DILUIZIONI
- UTILIZZO PER GRANULAZIONE AD UMIDO

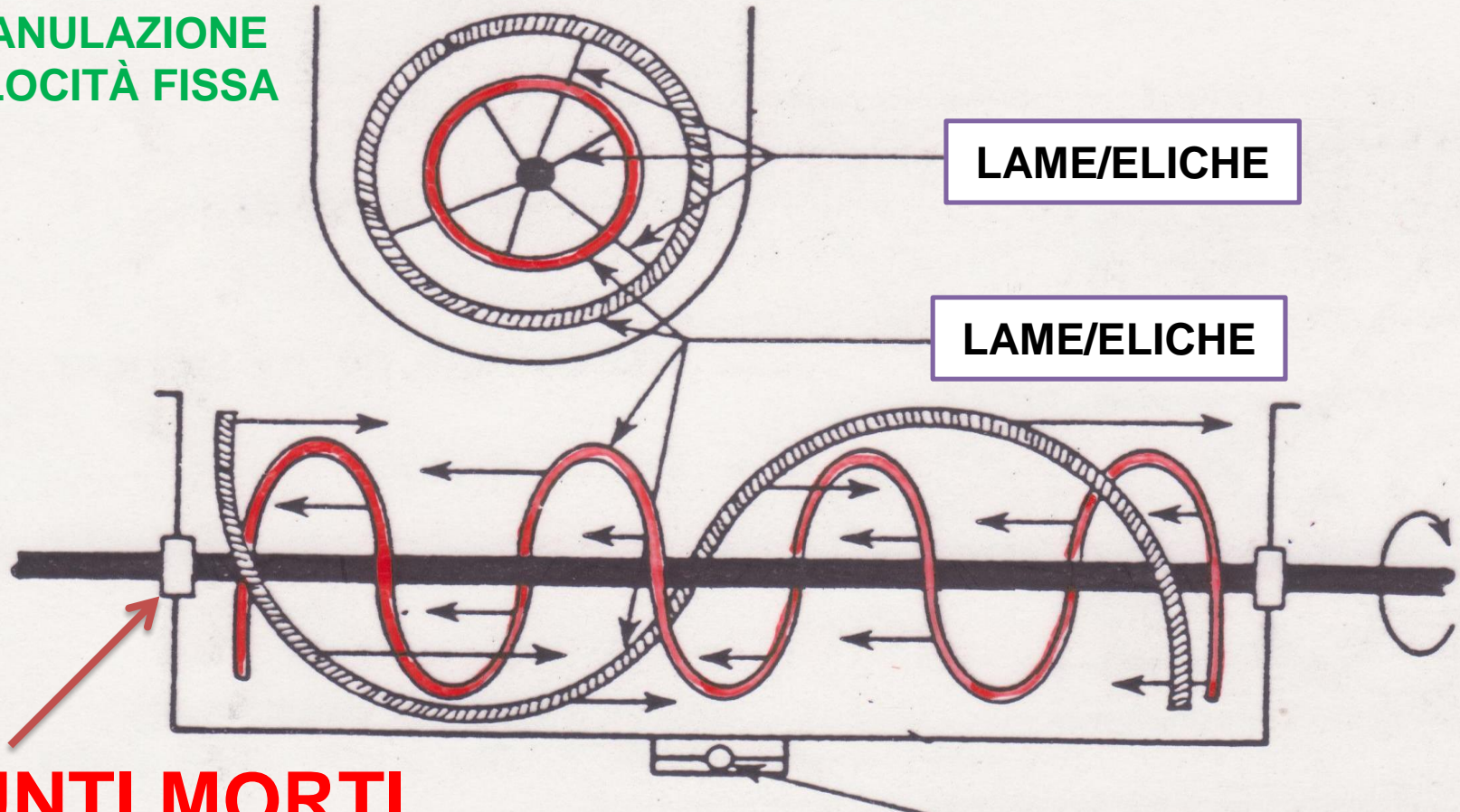
### 3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

#### MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE

- MIX SOLIDO-SOLIDO
- GRANULAZIONE
- VELOCITÀ FISSA

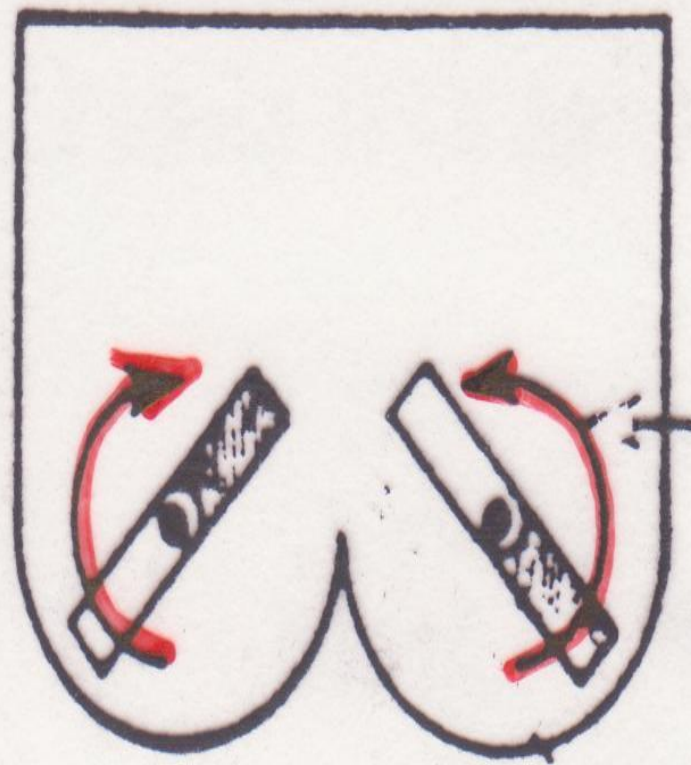
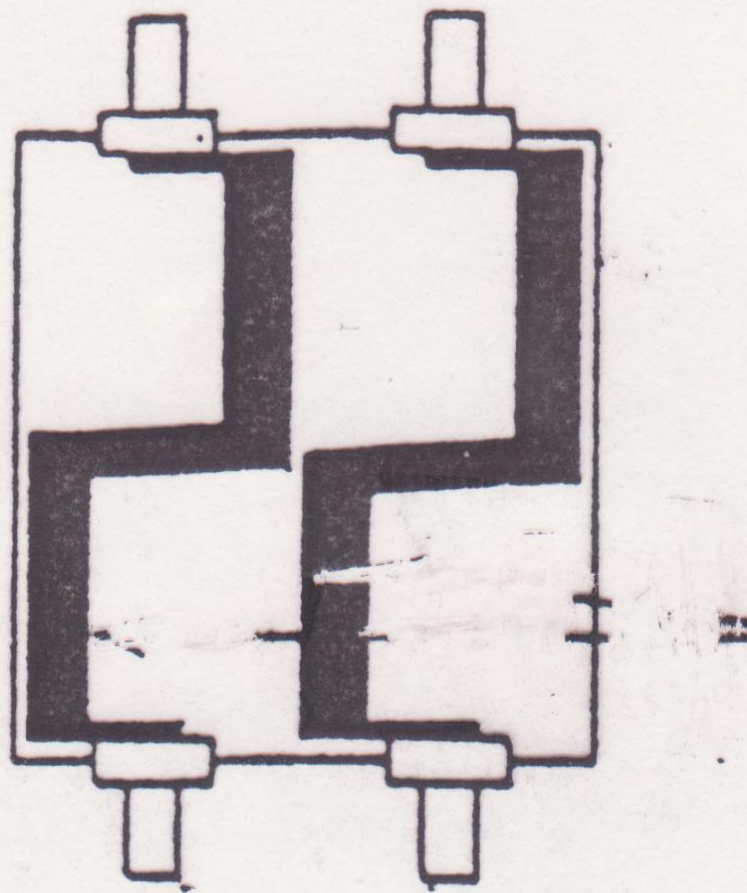
LAME/ELICHE

LAME/ELICHE

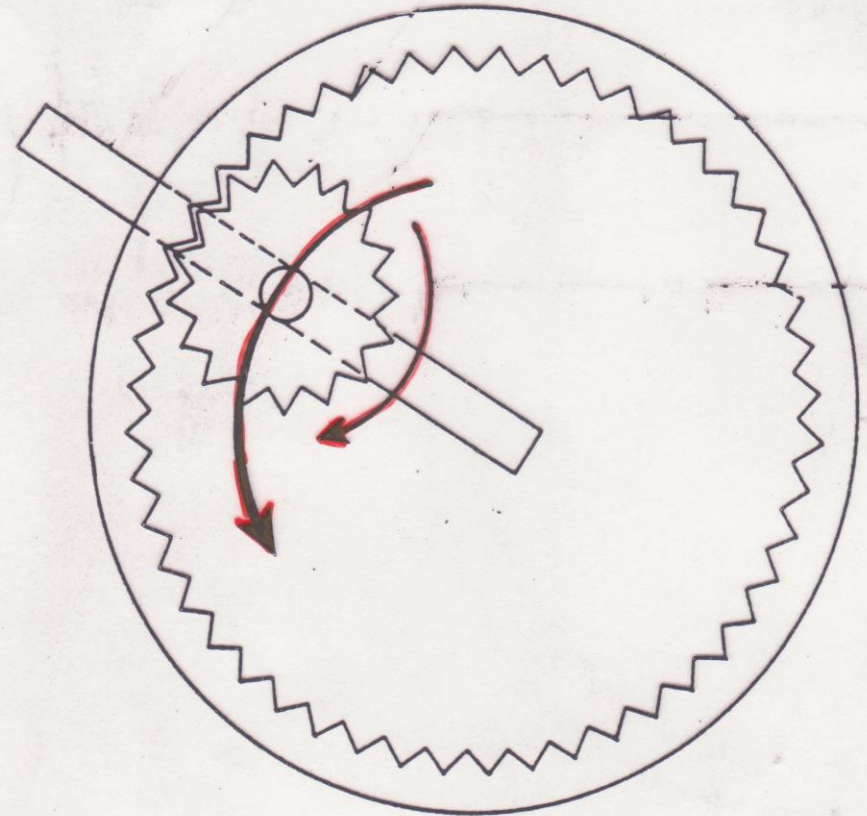
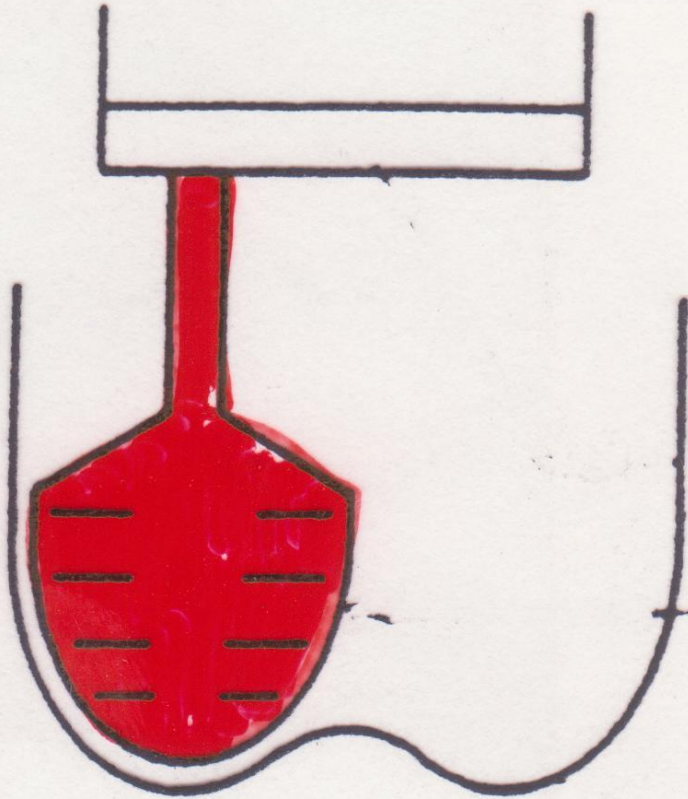


PUNTI MORTI

# MISCELATORE SIGMOIDALE



# MISCELATORE PLANETARIO

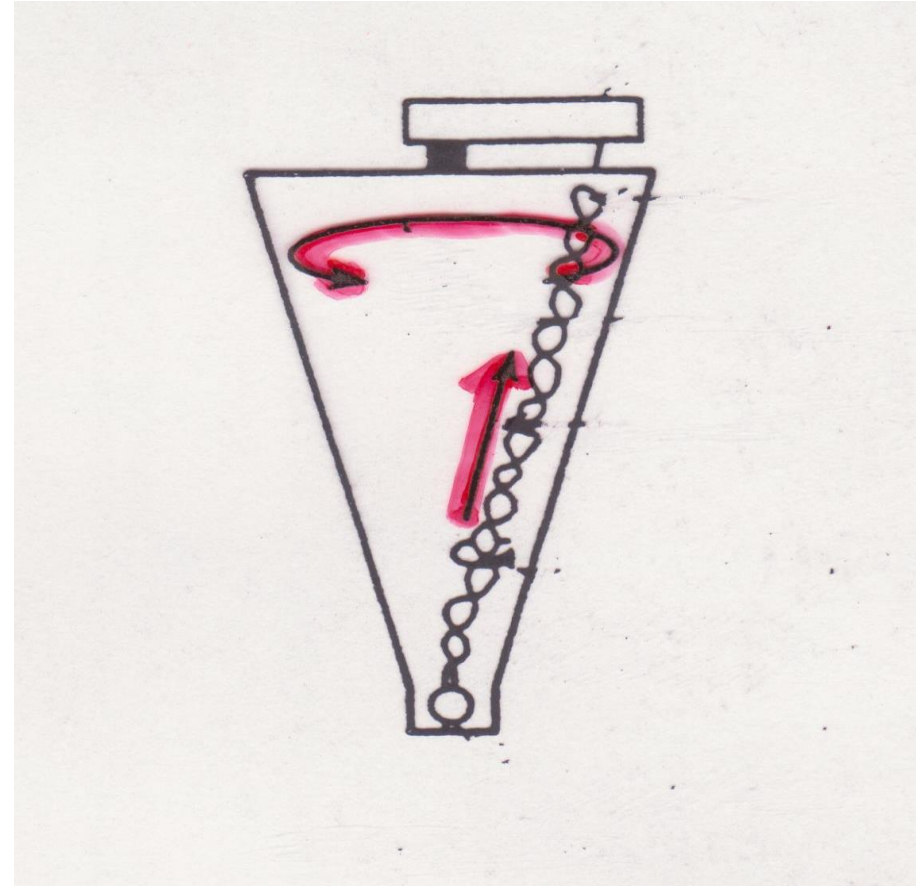
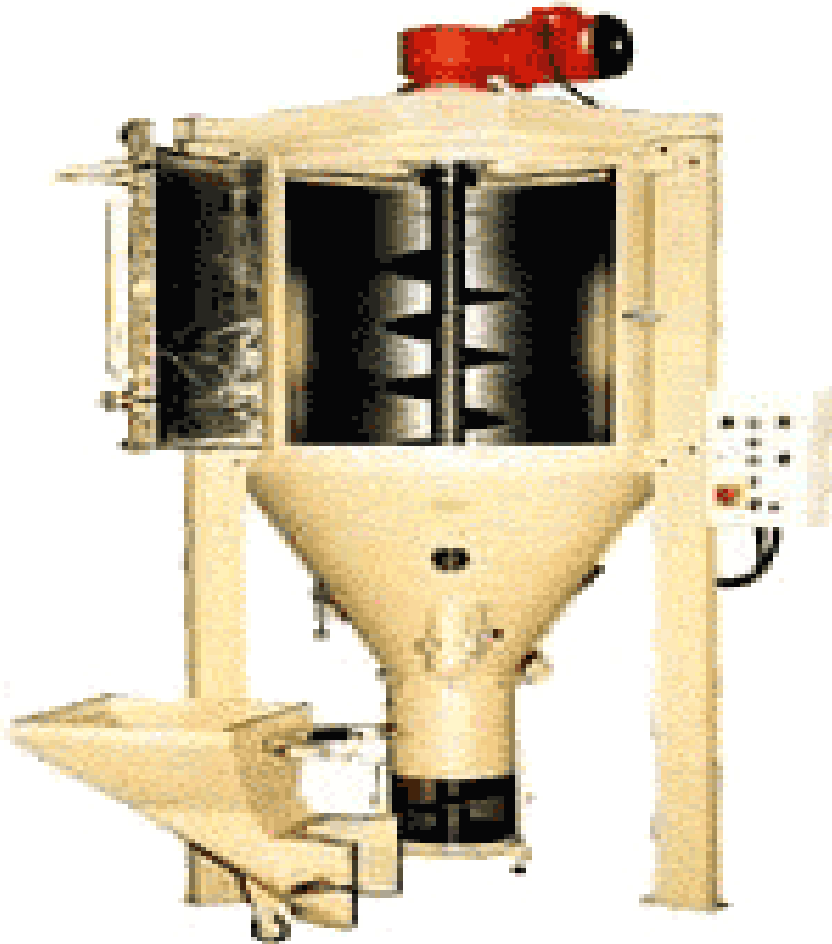


**VELOCITÀ REGOLABILE (MISCELAZIONE E/O  
GRANULAZIONE)**

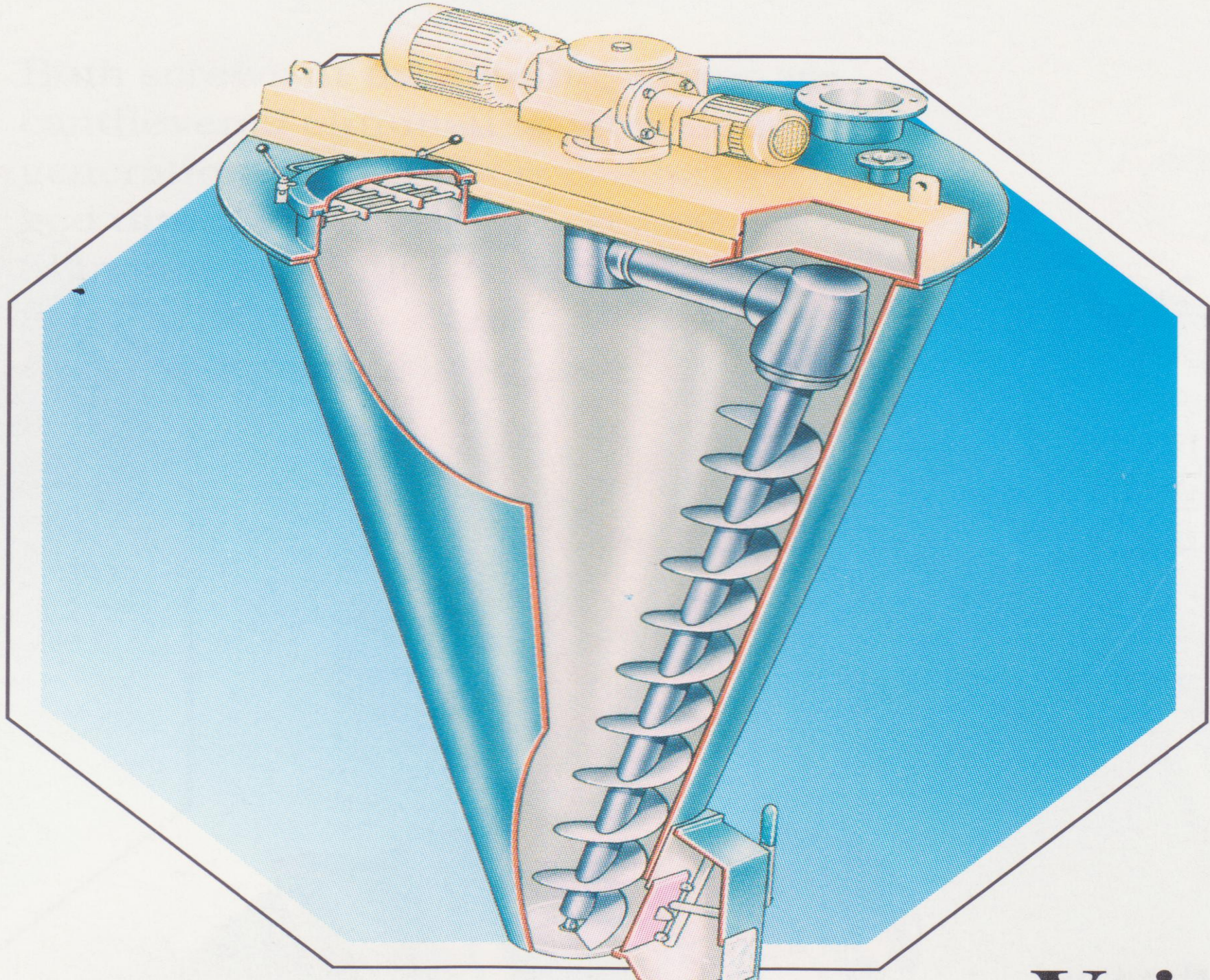


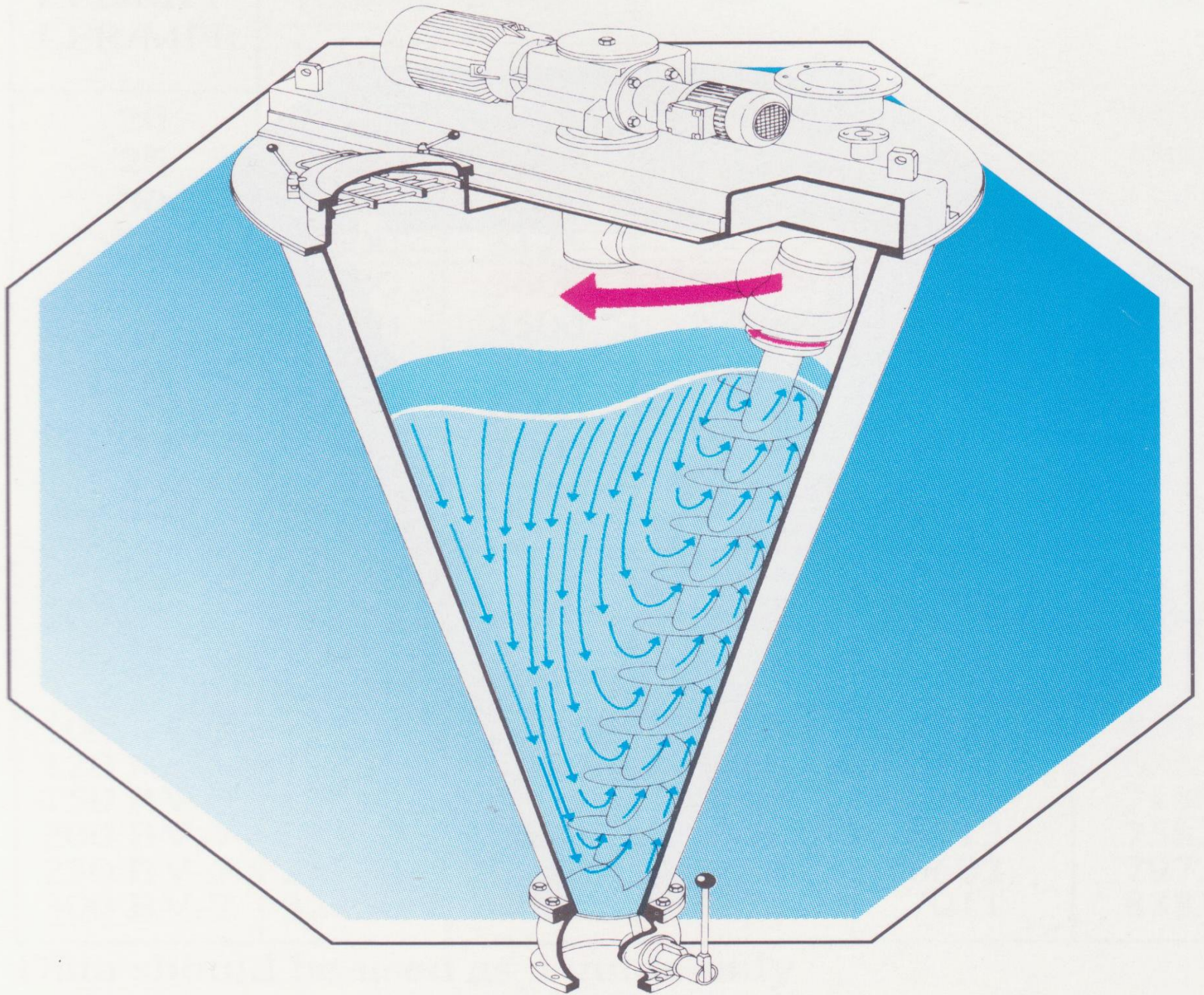


# MISCELATORE A COCLEA



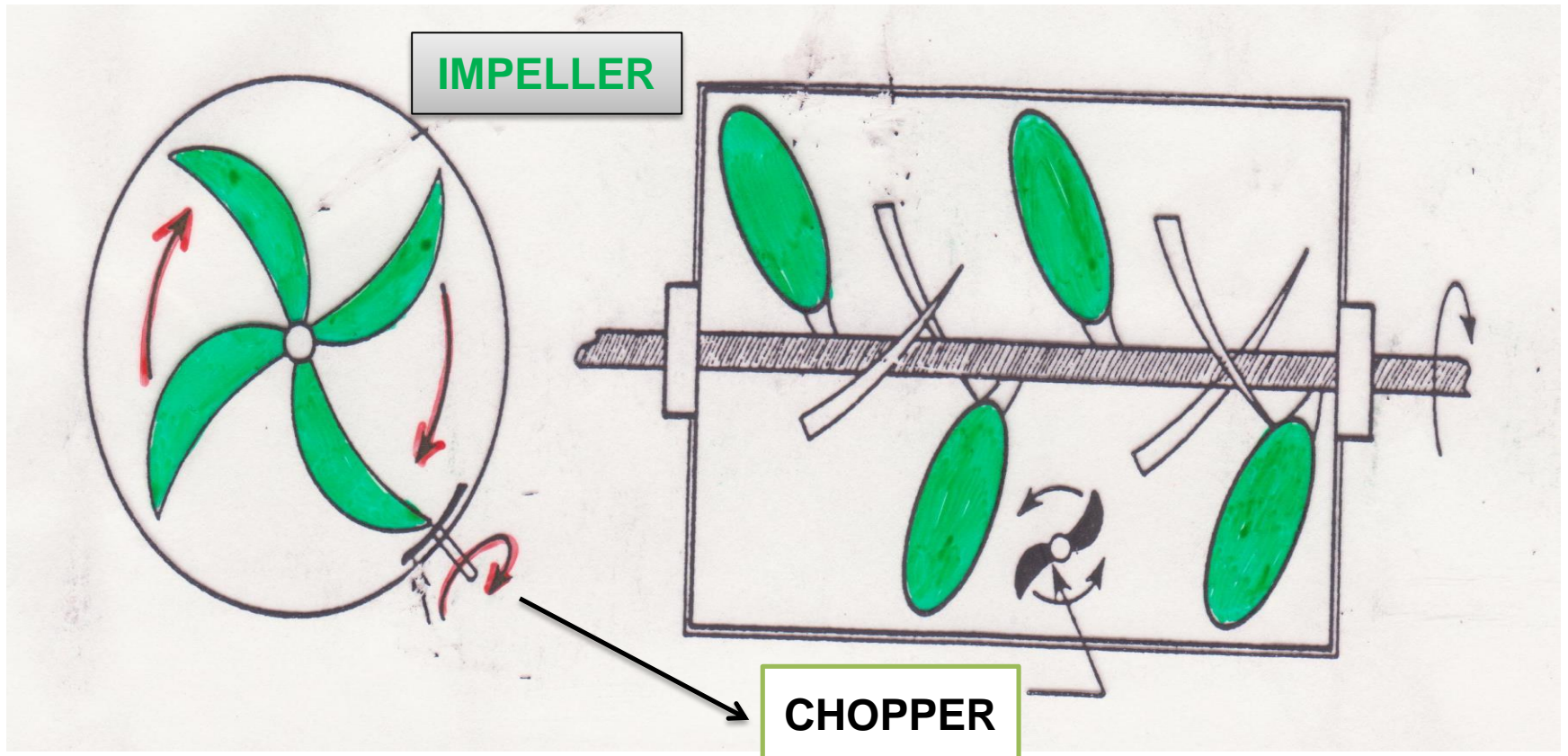
- **VELOCITÀ REGOLABILE**
- **L'AZIONE MISCELANTE È INDIPENDENTE DAL CARICO**





# 4. GRANULATORI AD ALTA VELOCITÀ (CORPO FISSO, CON PALA ROTANTE E CHOPPER)

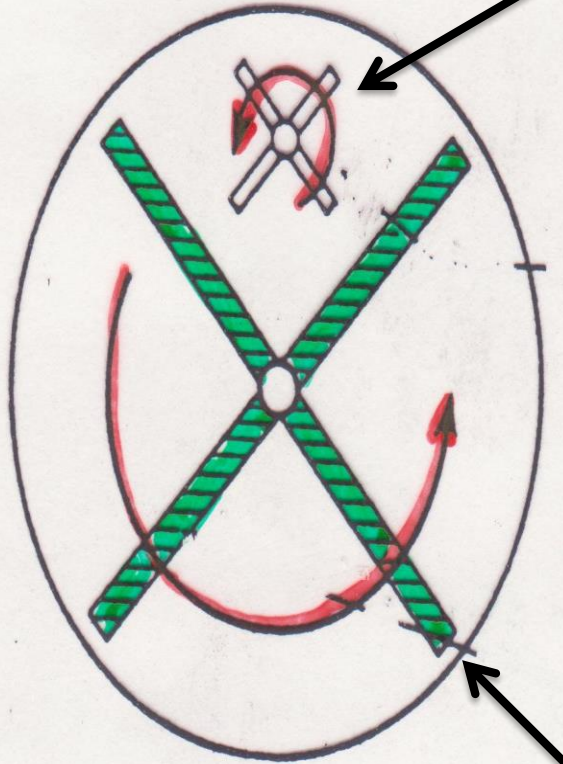
## A CILINDRO



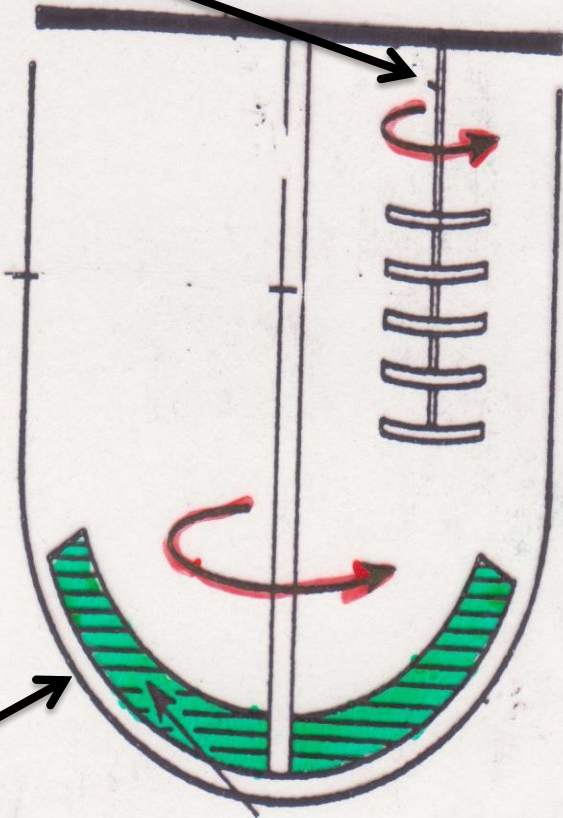
MISCELAZIONE RAPIDA (SOLIDO-LIQUIDO IN 6-10 MIN)

# A SFERA

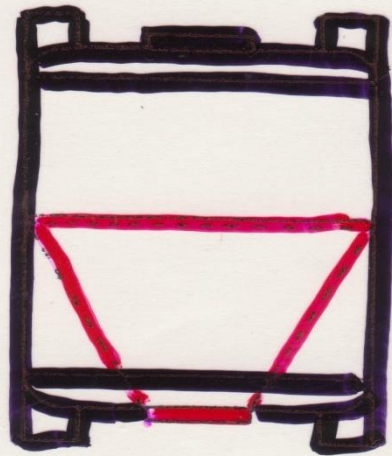
CHOPPER



IMPELLER



# MISCELATORI BIN/TUMBLER



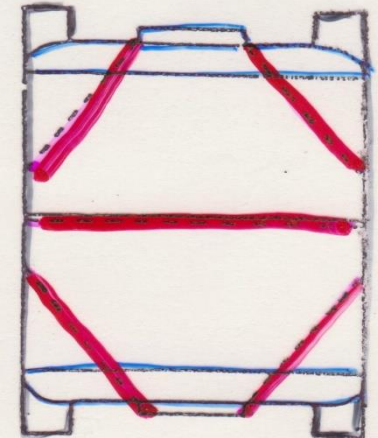
STANDARD



DEFLETTORI

CON BAFFLES RAC-  
CORDATI PER INTEN-  
SIFICARE LA MISCE-  
ZIONE

**BIN**



DOPPIO CONO  
INTERNO

DERIVANO DAI MISCELATORI A CORPO FISSO/ROTANTE  
SENZA ELEMENTI ROTANTI PER MOTIVI TECNOLOGICI

SONO IMPLEMENTATI NEL TUMBLER

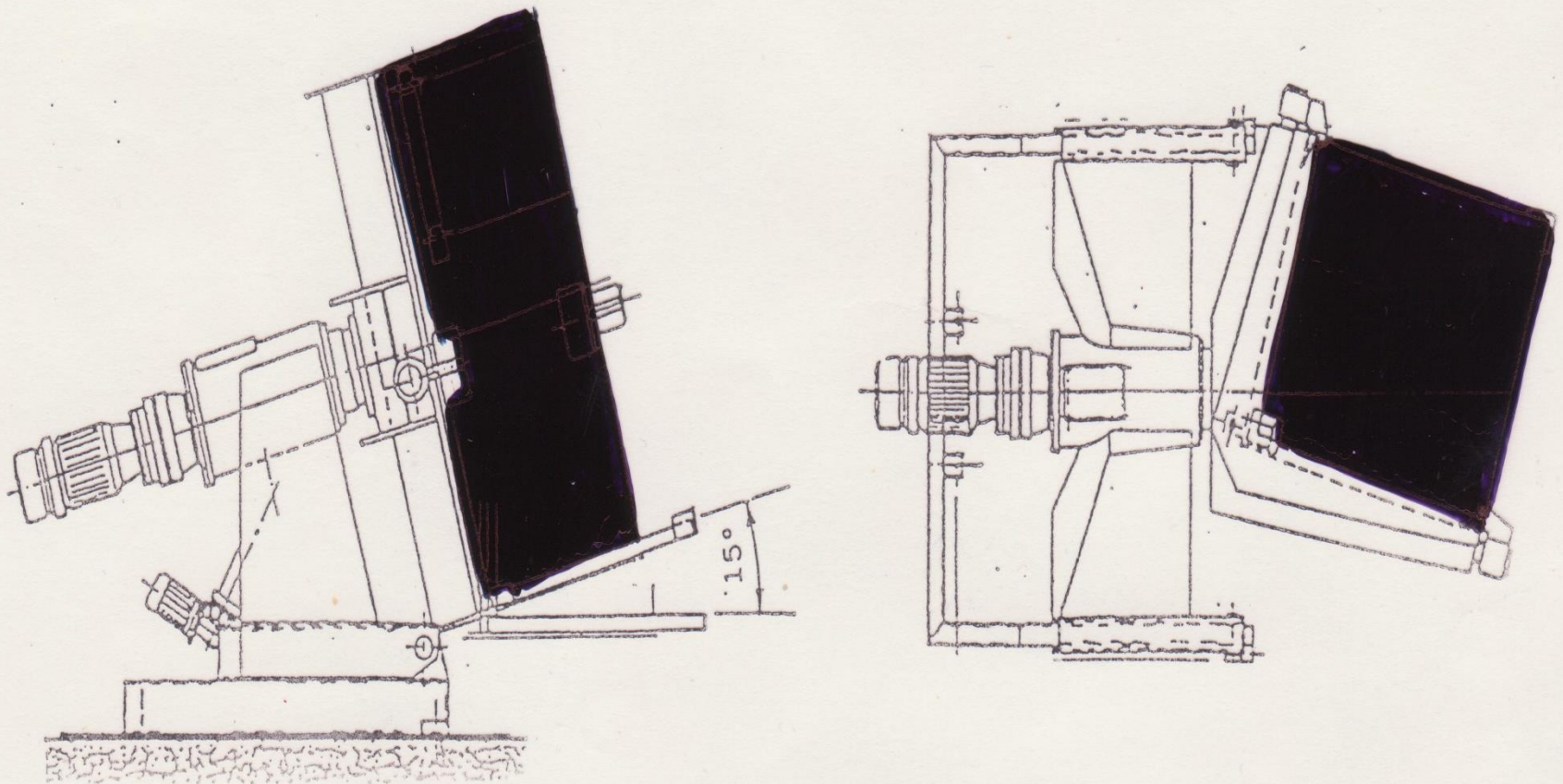
A large industrial stainless steel grinding machine is the central focus. It has a cylindrical body with a top section labeled 'CAMERA DI MACINAZIONE'. A yellow flexible hose connects the middle section to a stainless steel hopper labeled 'BIN'. The machine has various safety labels, including a yellow warning sign on the left and a blue 'SAFETY' sign on the front. A metal staircase is visible on the right side of the machine.

**CAMERA DI  
MACINAZIONE**

**SCARICO**

**BIN**

# TUMBLER



**INCREMENTANO LA CAPACITÀ DI  
MISCELAZIONE**



## TUMBLER



Esempio di campionatura

# DETERMINAZIONE DEL GRADO DI MISCELAZIONE

1. CAMPIONAMENTO (NUMERO DI CAMPIONI NON MINORE DI 20) A TEMPI E VELOCITÀ DIVERSI
2. DETERMINAZIONE QUANTITATIVA DEL PRINCIPIO ATTIVO
3. CALCOLO DELLA MEDIA ARITMETICA E DEVIAZIONE STANDART

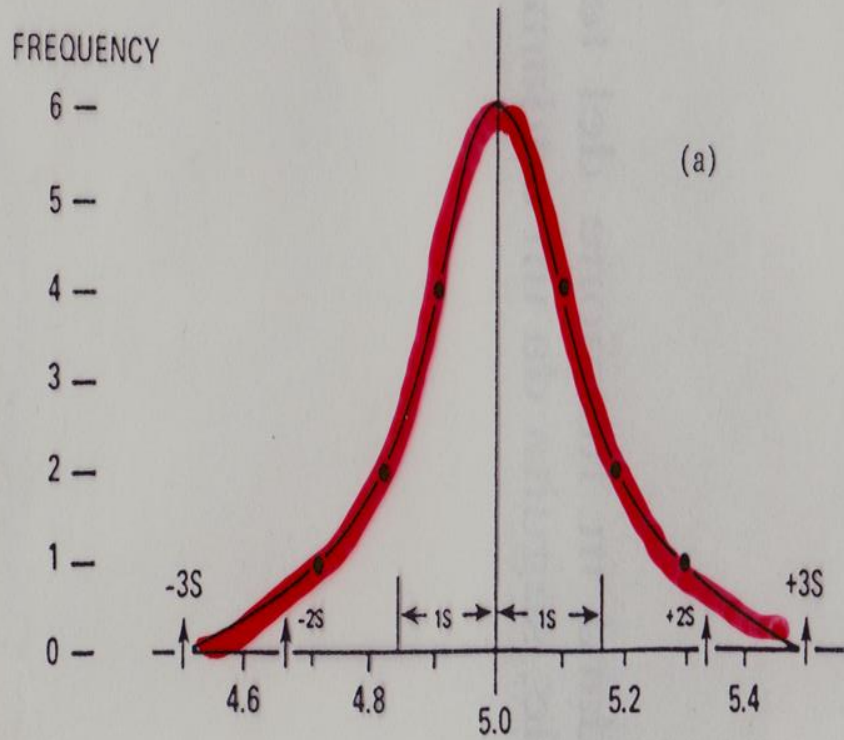
$$\bar{Y} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}{n-1}}$$

**ESEMPIO**

<b>CAMPIONE n°</b>	<b>DOPO 5 min DI MISCELAZIONE</b>	<b>DOPO 10 min DI MISCELAZIONE</b>
<b>1</b>	<b>4.9</b>	<b>5.2</b>
<b>2</b>	<b>5.1</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>5.1</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>5.1</b>	<b>5.1</b>
<b>5</b>	<b>4.8</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>4.9</b>	<b>4.9</b>
<b>7</b>	<b>5.3</b>	<b>5.1</b>
<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>9</b>	<b>5.2</b>	<b>5</b>
<b>10</b>	<b>4.9</b>	<b>5</b>
<b>11</b>	<b>4.9</b>	<b>4.9</b>
<b>12</b>	<b>4.7</b>	<b>4.9</b>
<b>13</b>	<b>5.1</b>	<b>4.8</b>
<b>14</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>15</b>	<b>4.8</b>	<b>5.2</b>
<b>16</b>	<b>5</b>	<b>5.1</b>
<b>17</b>	<b>5</b>	<b>4.8</b>
<b>18</b>	<b>5</b>	<b>5.1</b>
<b>19</b>	<b>5.2</b>	<b>4.9</b>
<b>20</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

5-MINUTE MIX

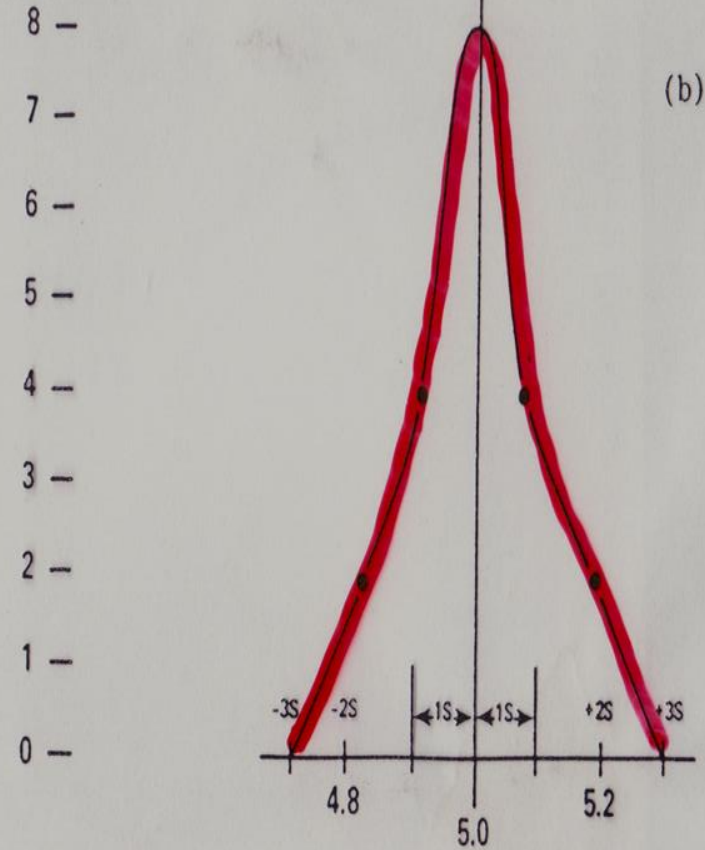


(a)

ASSAY  $n = 20$  SAMPLES  
MEAN =  $\bar{y} = 5.00$   
STD. DEV. =  $s = 0.149$

10-MINUTE MIX

FREQUENCY

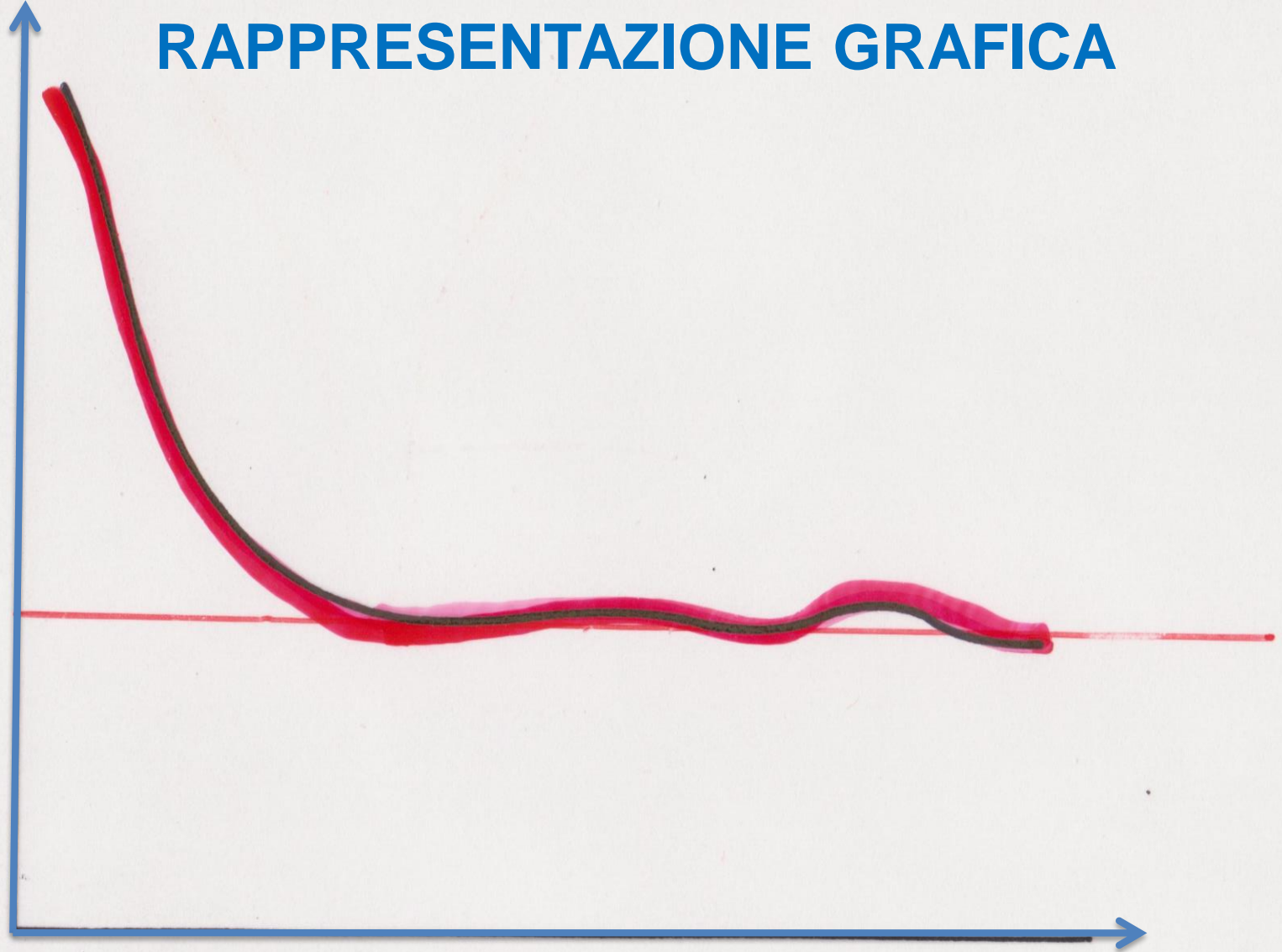


(b)

ASSAY  $n = 20$  SAMPLES  
MEAN =  $\bar{y} = 5.00$   
STD. DEV. =  $s = 0.112$

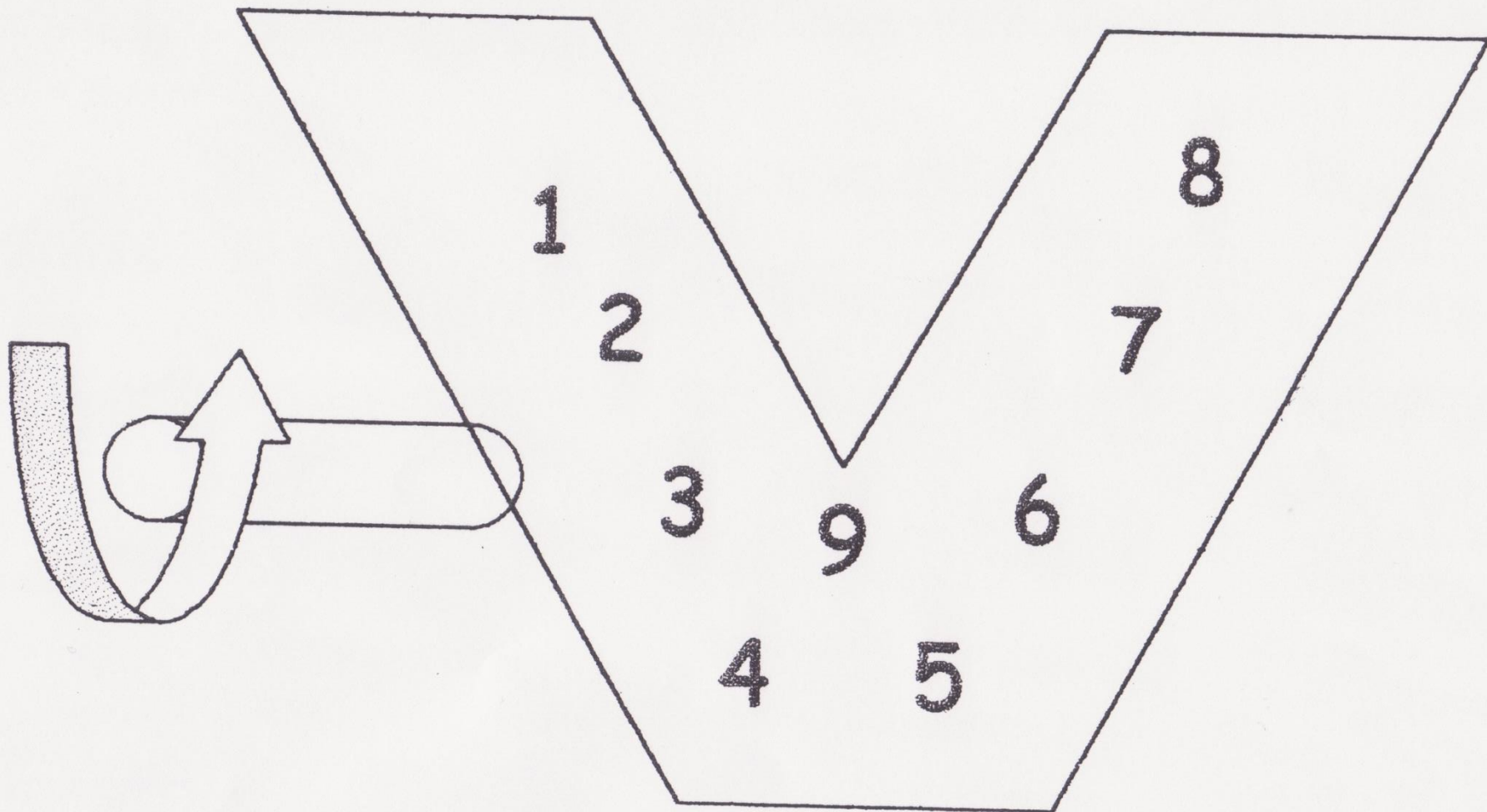
# RAPPRESENTAZIONE GRAFICA

**DEVIAZIONE STANDART**

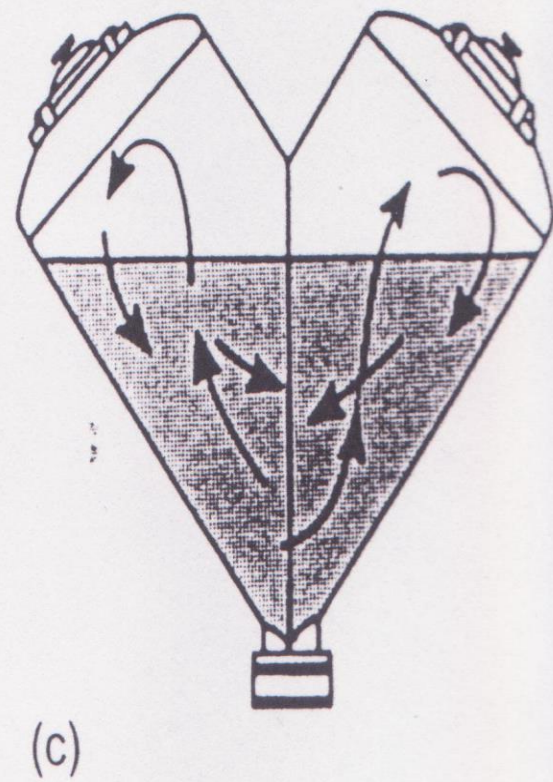
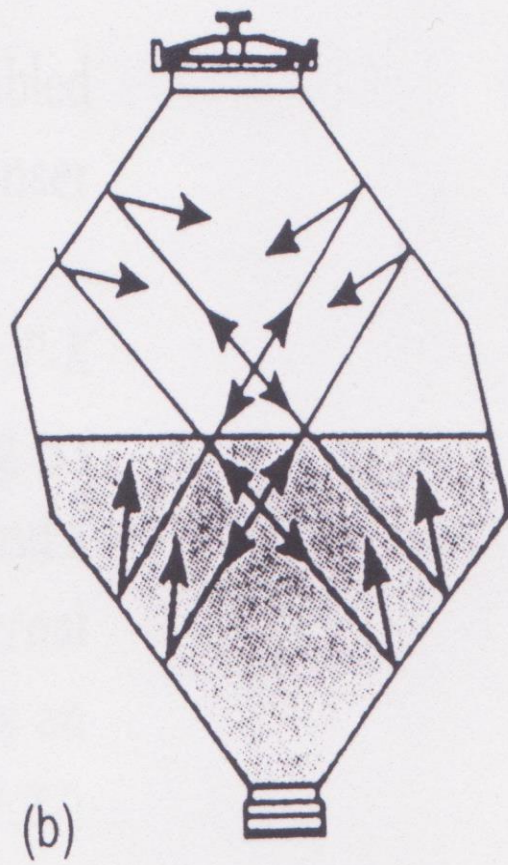
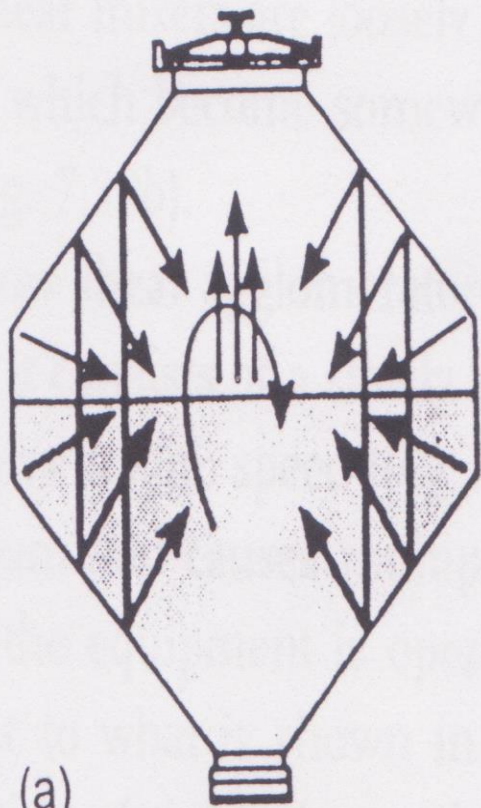


**TEMPO O RPM**

# PUNTI DI CAMPIONAMENTO

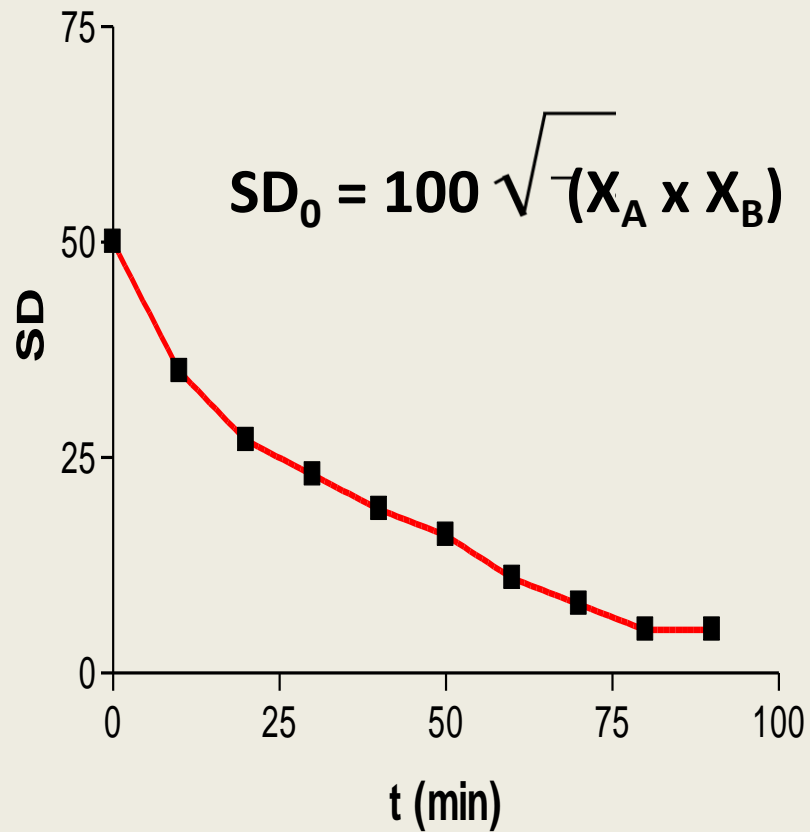








# MISCELAZIONE di 45 % A e 55 % B



Tempo (min)	SD	SD-SD <sub>∞</sub>	SD-SD <sub>∞</sub> / SD <sub>0</sub> -SD <sub>∞</sub>	ln (1-M)
0	50	45	1	0
10	35	30	0.66	-0.41
20	27	22	0.48	-0.73
30	23	18	0.40	-0.91
40	19	14	0.31	-1.17
50	16	11	0.24	-1.42
60	11	6	0.13	-2.04
70	8	3	0.06	-2.81
80	5	0		
90	5	0		

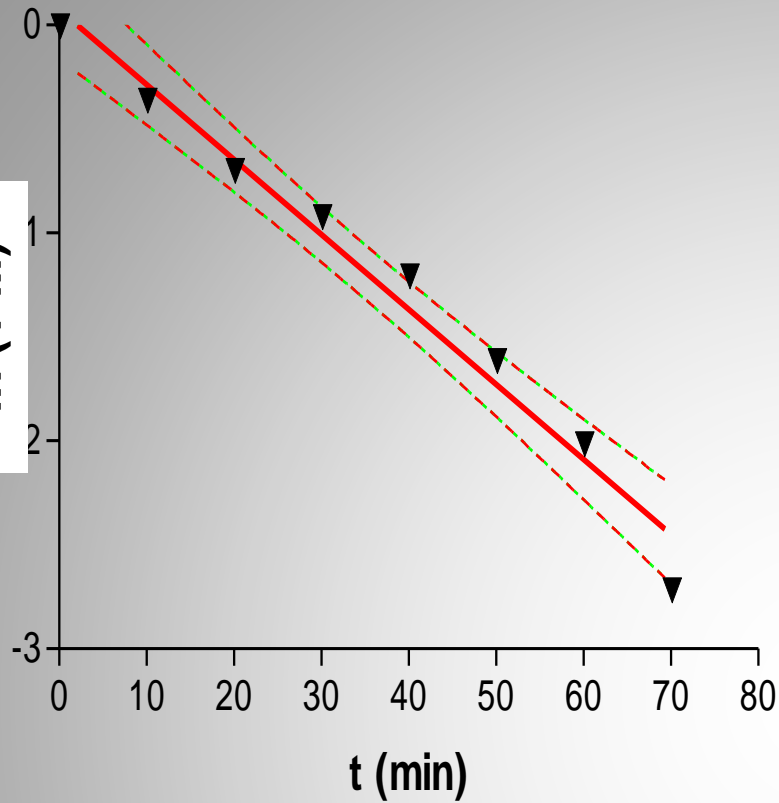
$$\ln(1-M) = -k t$$

1-M = grado di non-miscelazione

M = grado di miscelazione

k = costante di miscelazione

$\ln(1-M)$



$$k = 0.03$$

IL 95% e il 90 % di miscelazione sono frequentemente chiamati come punti finali di miscelazione, indicati con  $t_{95}$  e  $t_{90}$ .

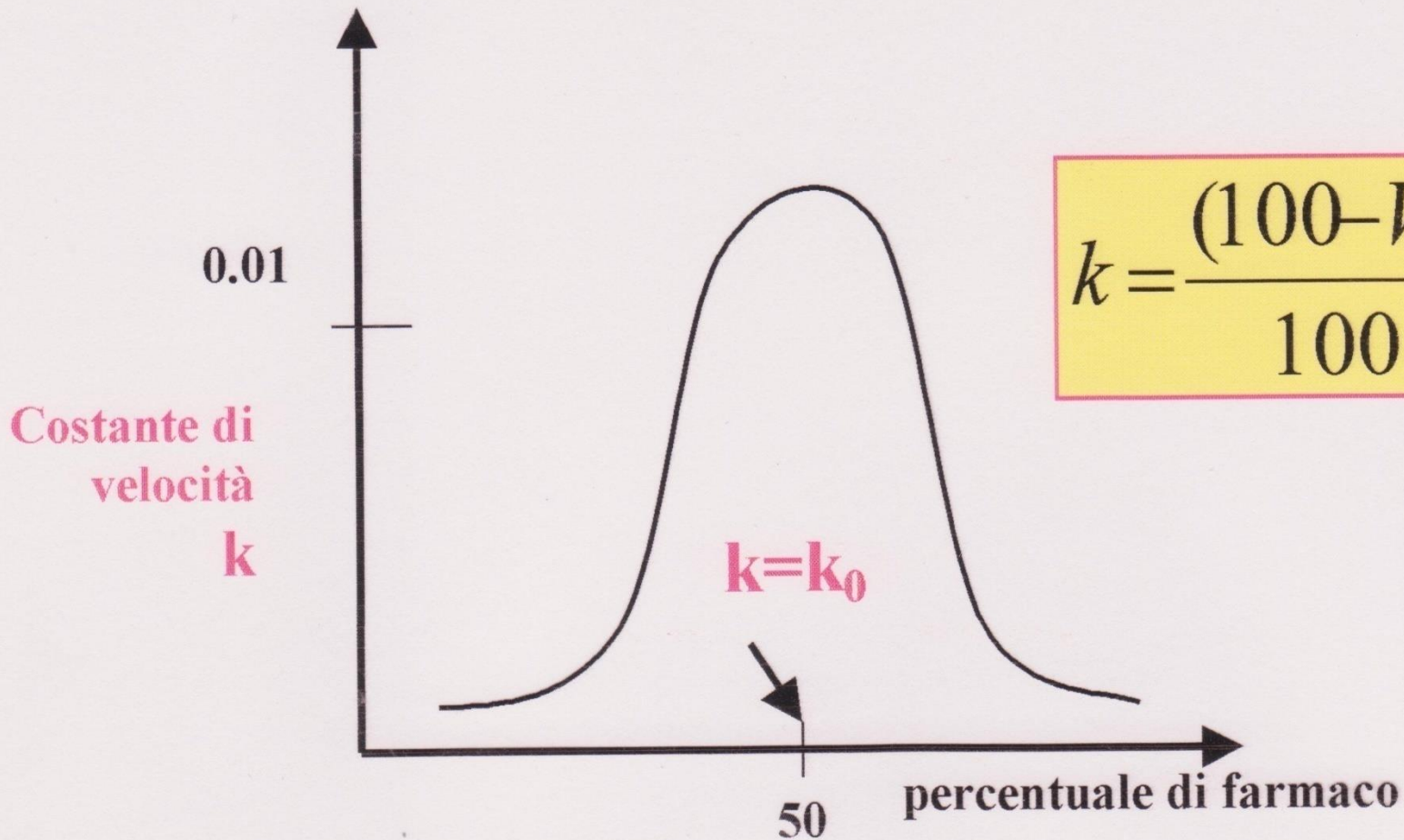
Per 90% di miscelazione:

$$t_{90} = 2.3/k$$

Per 95% di miscelazione:

$$t_{95} = 3.0/k$$

## Costante di velocità di miscelazione in funzione della composizione



$V$  = Volume percentuale del componente maggioritario

# ESEMPI:

• SE IN UNA MISCELA 40/60  $k=0.023 \text{ min}^{-1}$   
A QUANTO EQUIVALE  $k$  PER UNA  
MISCELA 30/70?

$$0.023 = [(100-60)/100] * 2k_0 \rightarrow k_0 = 0.028 \text{ min}^{-1}$$

• QUINDI PER UNA MISCELA 30/70 SE  $k_0 =$   
 $0.028 \text{ min}^{-1} \rightarrow k = 0.017 \text{ min}^{-1}$

•SE IN UNA MISCELA **40/60**  $k = 0.023 \text{ min}^{-1} \rightarrow$   
 $K_0 = 0.029 \text{ min}^{-1}$

•SE IL RAPPORTO È **20/80** LA COSTANTE  
SARÀ:

$$k_{20/80} = [(100-80)/100] 2 * 0.029 = 0.0116 \text{ min}^{-1}$$
$$t_{95} = 3/0.0116 = \underline{258 \text{ min}}$$

•PER UNA MISCELA **10/90**:

$$k_{10/90} = [(100-90)/100] 2 * 0.029 = 0.0058 \text{ min}^{-1}$$
$$t_{90} = 2.3/0.0058 = \underline{396 \text{ min}}$$

# PREMISCELAZIONE



• PER UNA MISCELA **10/90**:

$$k_{10/90} = [(100-90)/100] 2 * 0.029 = 0.0058 \text{ min}^{-1}$$

$$t_{90} = 2.3 / 0.0058 = \underline{\underline{396 \text{ min}}}$$

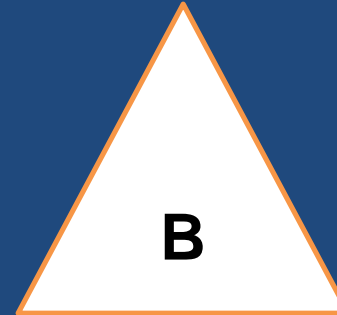
# PREMISCELAZIONE

ECCIPIENTI

P.A.



0.5-10%



95-90%

$$(10pA+10pB) = 50/50 \quad k=k_0=0.029 \text{ min}^{-1}$$

$$t_{95} = 3/0.029 = 103 \text{ min}$$

GRADO DI MISCELAZIONE

$$0.95*0.95=0.90$$

$$\downarrow$$
$$20p(A+B) + 80pB = 20/80 \quad k=0.0116 \text{ min}^{-1}$$

$$t_{95} = 3/0.0116 = 258 \text{ min}$$

$$t_{\text{mix}} = 258 + 103 = 361 \text{ min (CON LA PREMISCELAZIONE)}$$

IN ASSENZA DI PREMISCELAZIONE 396 min!!!!

# SAGGI TECNOLOGICI: UNIFORMITÀ DI MASSA DELLE FORME FARMACEUTICHE A DOSE UNICA. F.U. XII pag 357.

Forma farmaceutica	Massa media	Deviazione percentuale
Comprese (non rivestite e rivestite con film)	80 mg o meno	10
	Più di 80 mg e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, granulati (non rivestiti, a dose unica) e <u>polveri</u> (a dose unica)	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
<u>Polveri per preparazioni per uso parenterale (*)</u> (a dose unica)	Più di 40 mg	10
Supposte ed ovuli	Qualsiasi massa	5
<u>Polveri per colliri e polveri per bagni oculari</u> (a dose unica)	Meno di 300 mg 300 mg o più	10 7,5

(\*) Quando la massa media è uguale o inferiore a 40 mg non si applica il saggio per l'uniformità di massa, ma il saggio per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica (2.9.6).

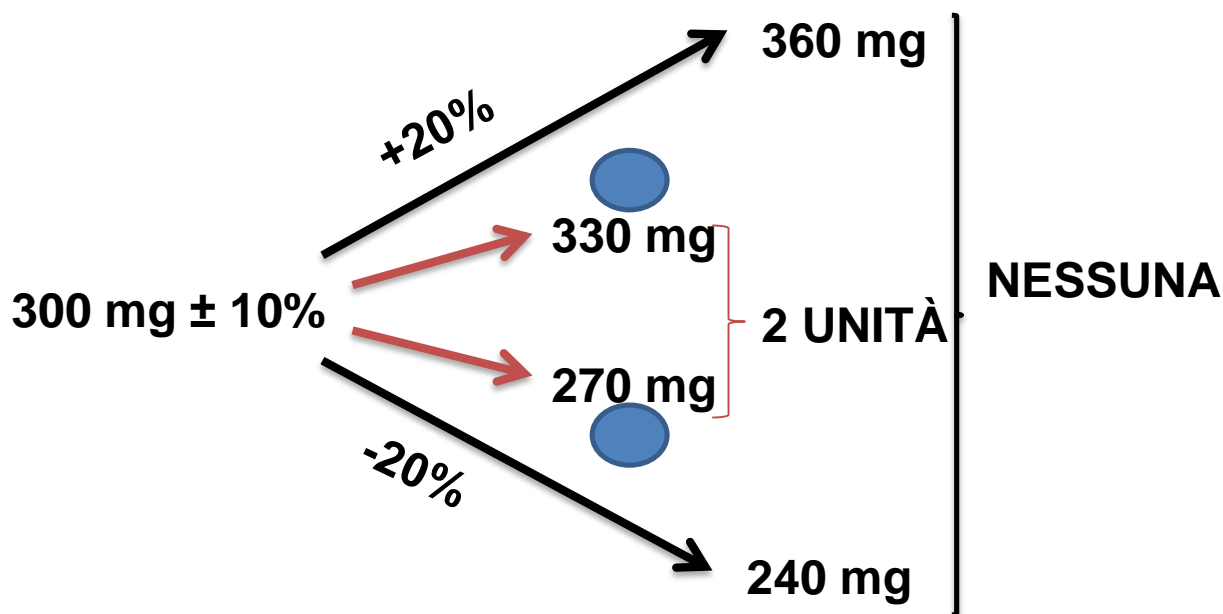


# ESEMPIO:

PESARE SINGOLARMENTE 20 unità DA UNO STESSO LOTTO

NON PIU' DI 2 POSSONO PRESENTARE UNO SCARTO  
RISPETTO ALLA MEDIA RIPORTATA NELLA TABELLA  
E NESSUNA UNO SCARTO MAGGIORE DEL DOPPIO

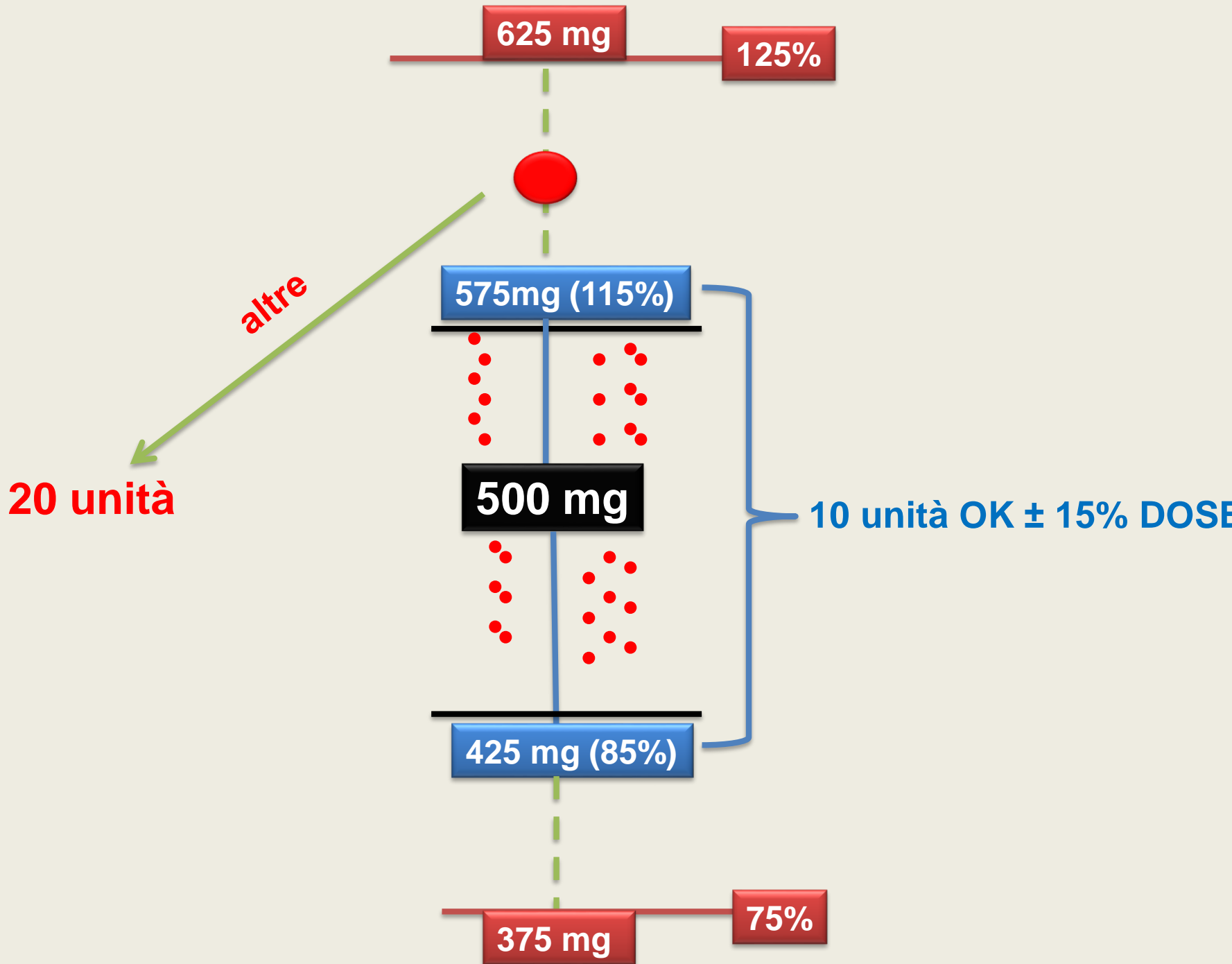
!!!!



UNIFORMITÀ DI CONTENUTO  
DELLE FORME  
FARMACEUTICHE A DOSE  
UNICA



**DOSE  $\pm$  15%**  
**SCARTO MASSIMO**



## **CALCIO CARBONATO E MAGNESIO IDROSSIDO COMPRESSE**

### DEFINIZIONE

Le compresse di calcio carbonato e magnesio idrossido contengono Calcio carbonato e Magnesio idrossido **in adeguati eccipienti.**

Contenuto di calcio carbonato ( $\text{CaCO}_3$ ): non meno del **95,0** per cento e non piu' del **105,0** per cento della quantita' indicata in etichetta.

Contenuto di magnesio idrossido [ $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ]: non meno del **95,0** per cento e non piu' del **105,0** per cento della quantita' indicata in etichetta.

## **DIGITOSSINA COMPRESSE**

### DEFINIZIONE

Le compresse di digitossina contengono Digitossina in adeguati eccipienti.

Contenuto di digitossina ( $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{13}$ ): non meno del **90,0** per cento e non piu' del **110,0** per cento della quantita' indicata in etichetta.

# Esempio: Determinazione del grado di miscelazione

$$RSD = 100 * SD / |x|$$

		campionamento			Grado di miscelazione		
		Intervallo peso: 240 – 720 mg			Valore teorico: 41.66 mg/g Limiti: 90-110% RSD ≤ 5%		
		Numero lotto			Numero lotto		
campione		A	B	C	A	B	C
1		545 mg	358 mg	600 mg	103,3%	104,3%	100,0%
2		475 mg	501 mg	593 mg	96,8%	98,0%	98,8%
3		461 mg	610 mg	618 mg	98,9%	102,8%	95,9%
4		652 mg	349 mg	624 mg	103,4%	104,8%	99,2%
5		610 mg	534 mg	637 mg	97,1%	100,5%	97,9%
6		635 mg	630 mg	617 mg	95,7%	96,4%	96,3%
7		442 mg	631 mg	589 mg	103,6%	102,8%	101,7%
8		545 mg	590 mg	622 mg	98,7%	96,9%	98,6%
9		577 mg	619 mg	633 mg	98,3%	98,3%	97,8%
10		647 mg	668 mg	619 mg	98,3%	101,4%	97,1%
<b>media</b>					99,4%	100,6%	98,3%
<b>Min</b>					95,7%	96,4%	95,9%
<b>Max</b>					103,6%	104,8%	101,7%
<b>RSD</b>					3,0%	3,1%	1,7%

