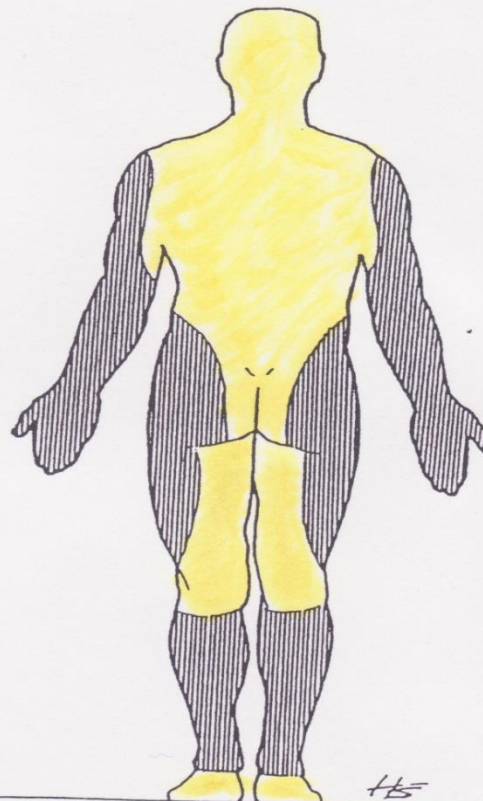
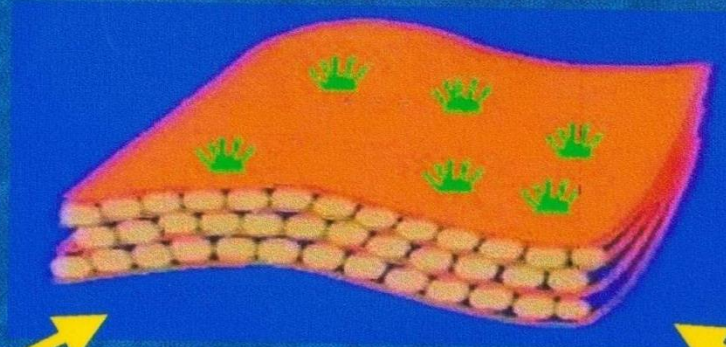


NUOVE STRATEGIE FORMULATIVE



Che cos'è la CPn

Energia libera superficiale

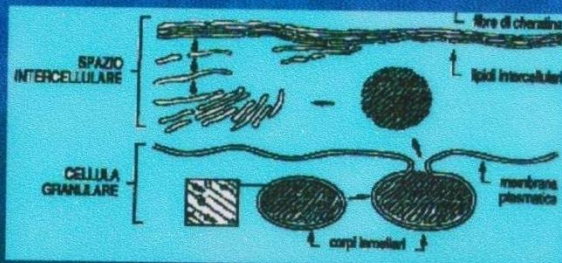


Componente polare
CPn

Componente dispersa

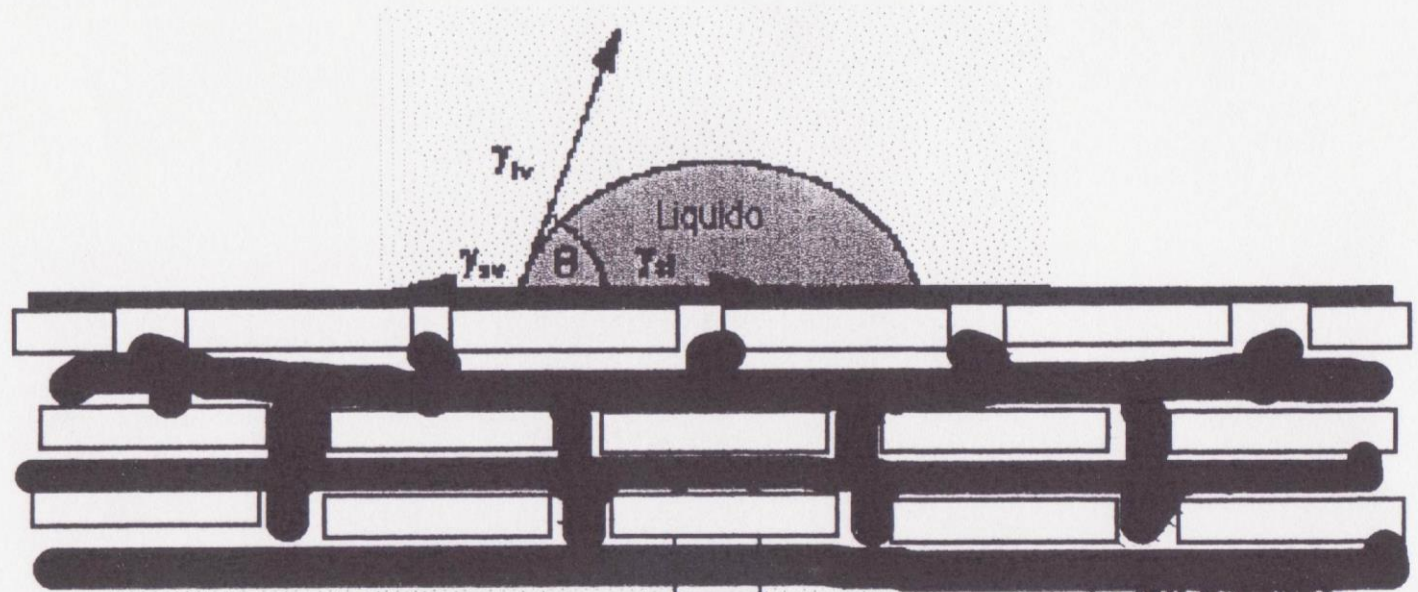
stato funzionale
idratazione

composizione
struttura

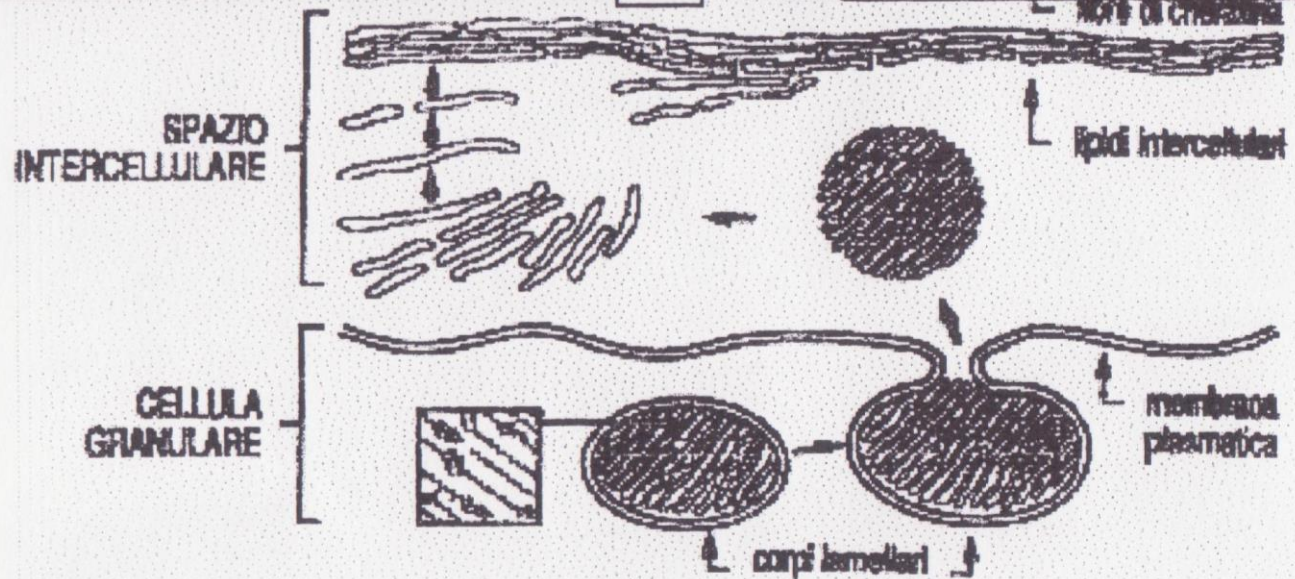


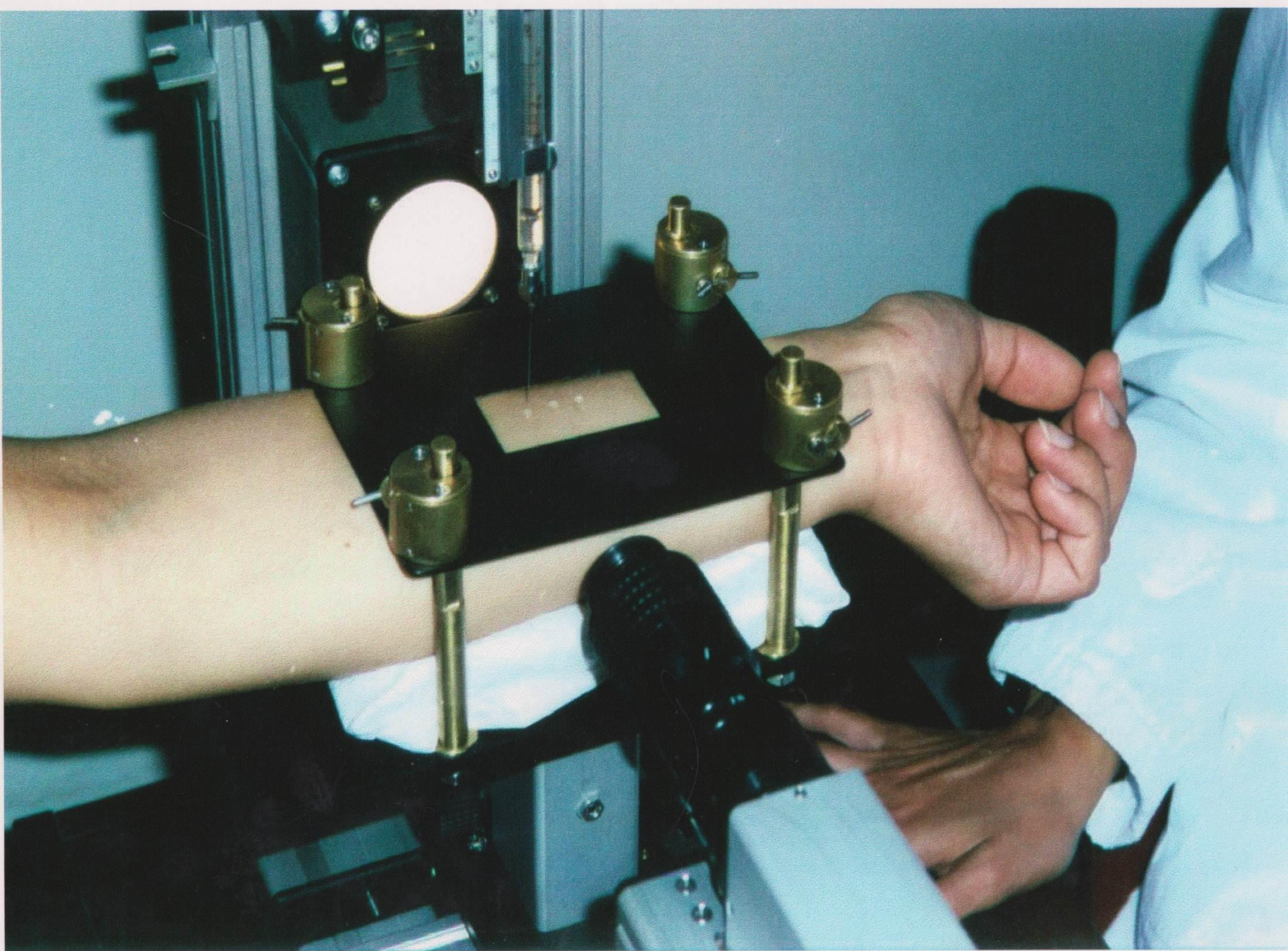
Il riflesso energetico superficiale

strato
corneo



strato
granuloso





**LA FORMULAZIONE PIU' BELLA NON
PUO' DARE CHE QUELLO CHE HA.**



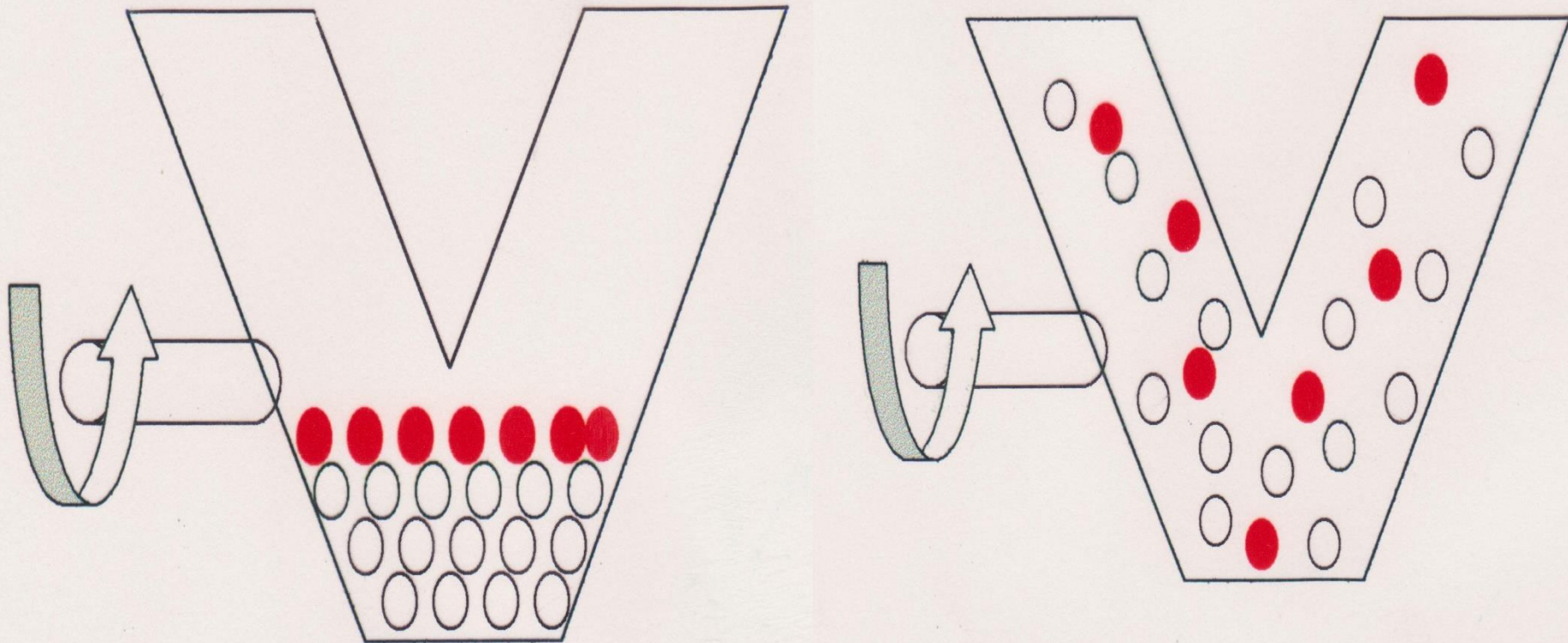
1. MISCELAZIONE

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)

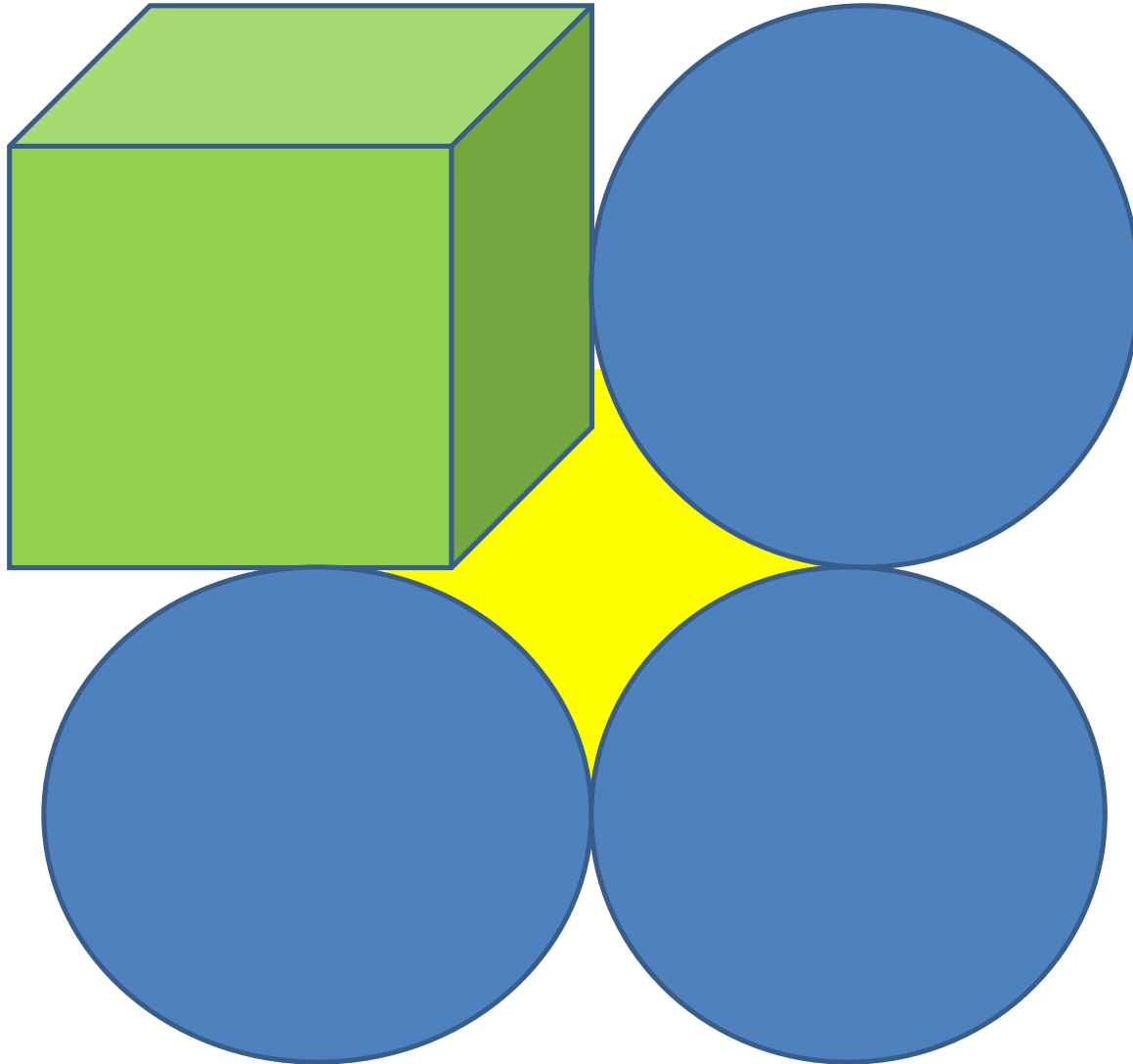


POLVERI

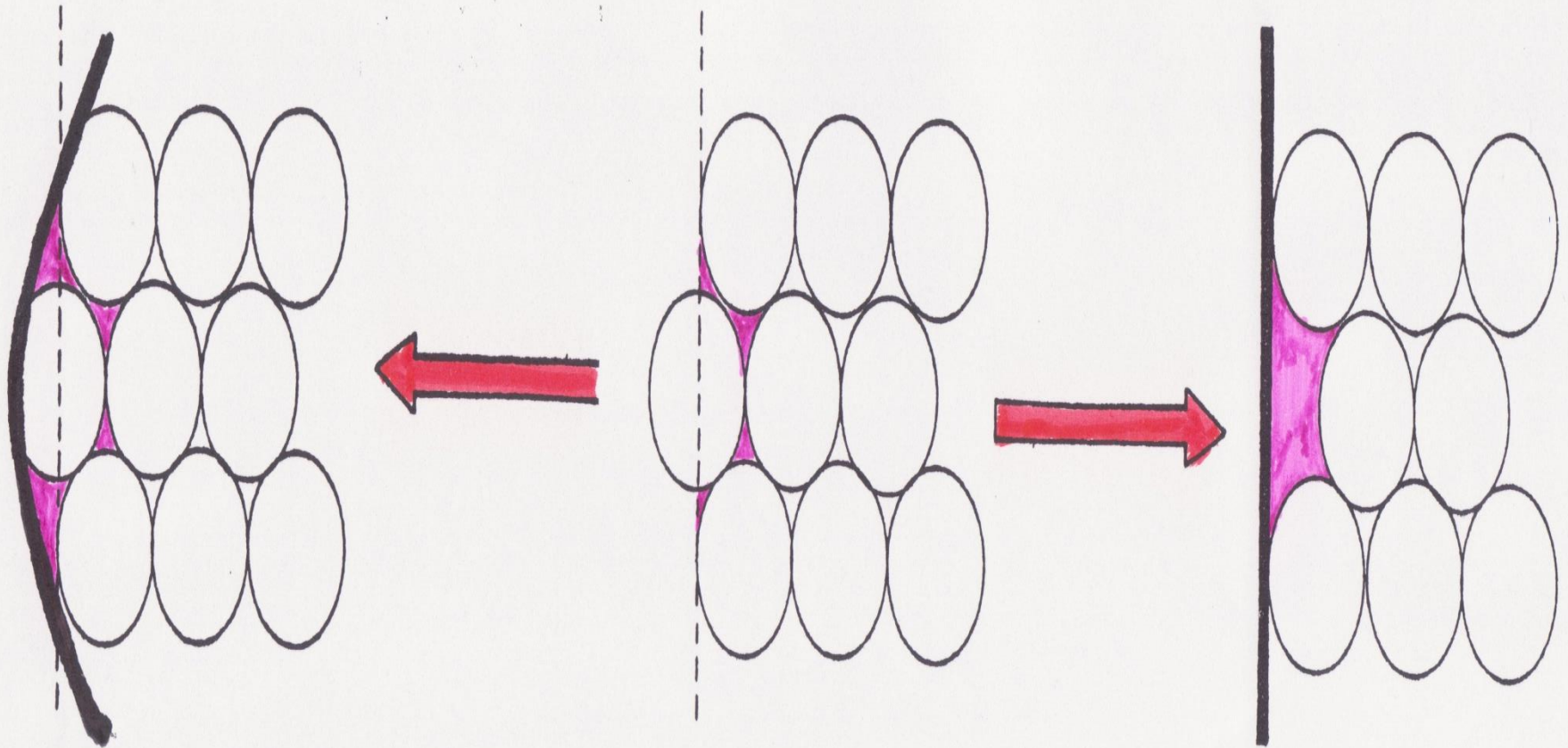
MISCELAZIONE: ESPANSIONE-FORZE DI TAGLIO

- 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

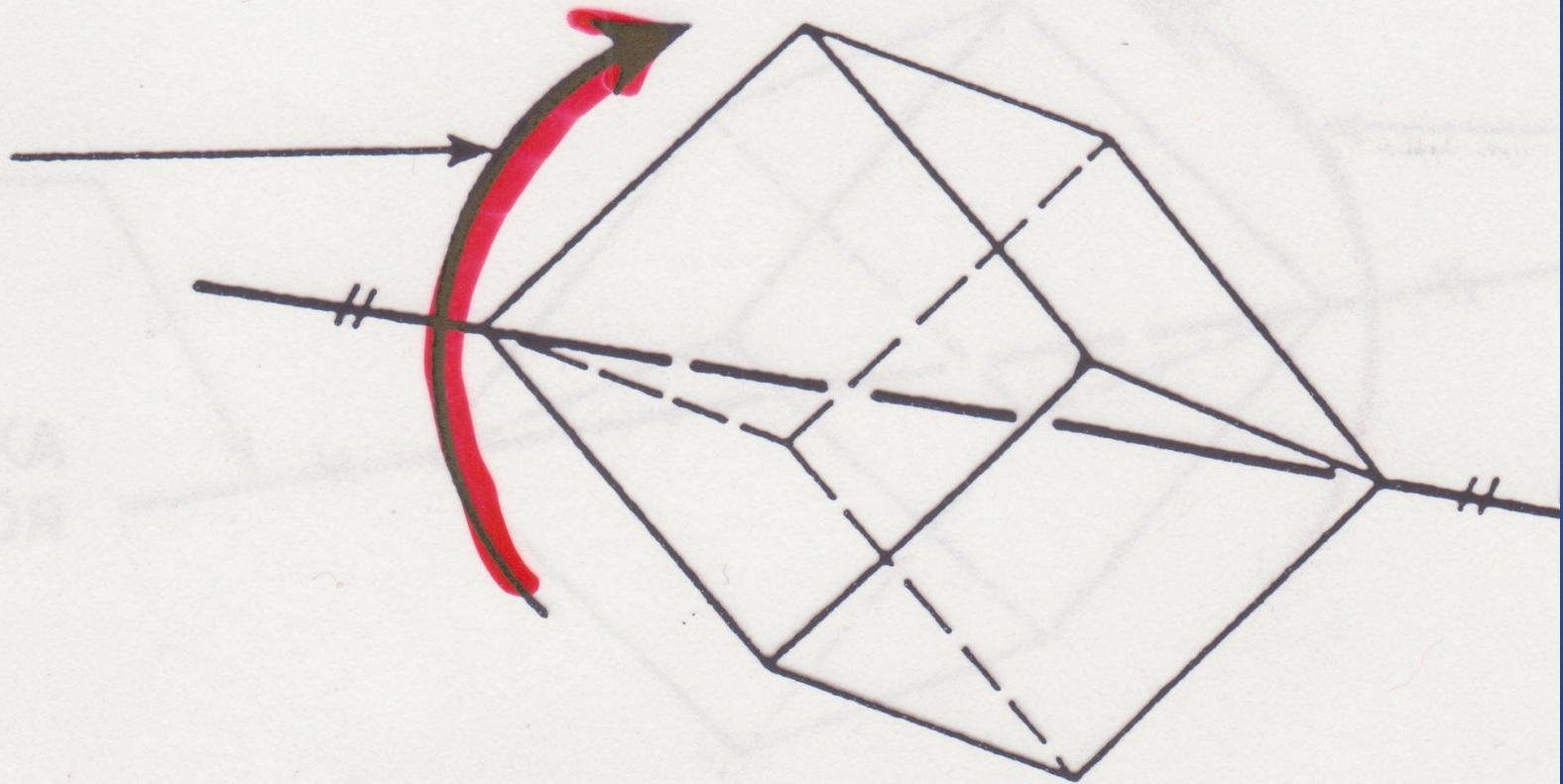
3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

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

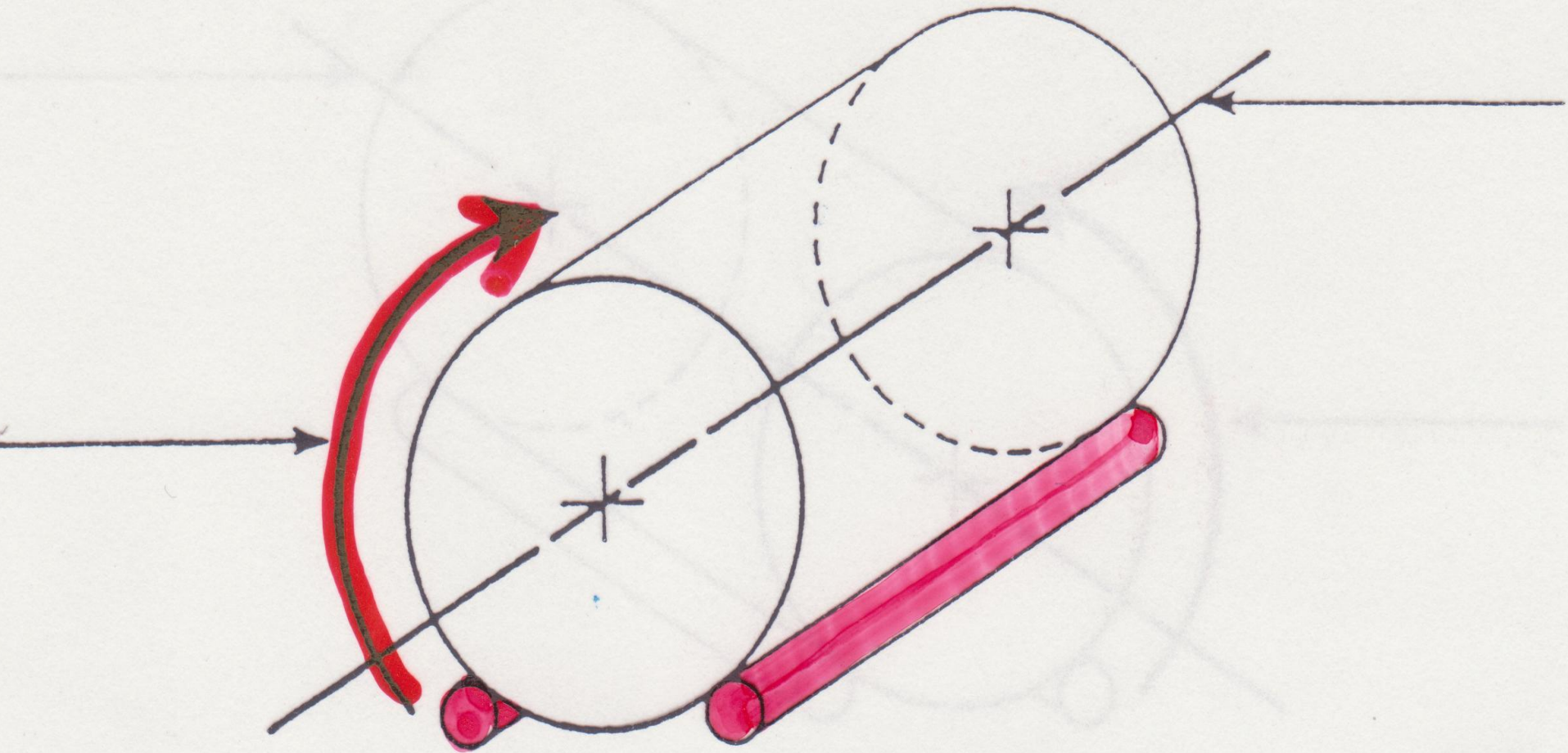
4. GRANULATORI AD ALTA VELOCITÀ (CORPO FISSO, CON PALA ROTANTE E CHOPPER)

- ❖ A CILINDRO
- ❖ A SFERA

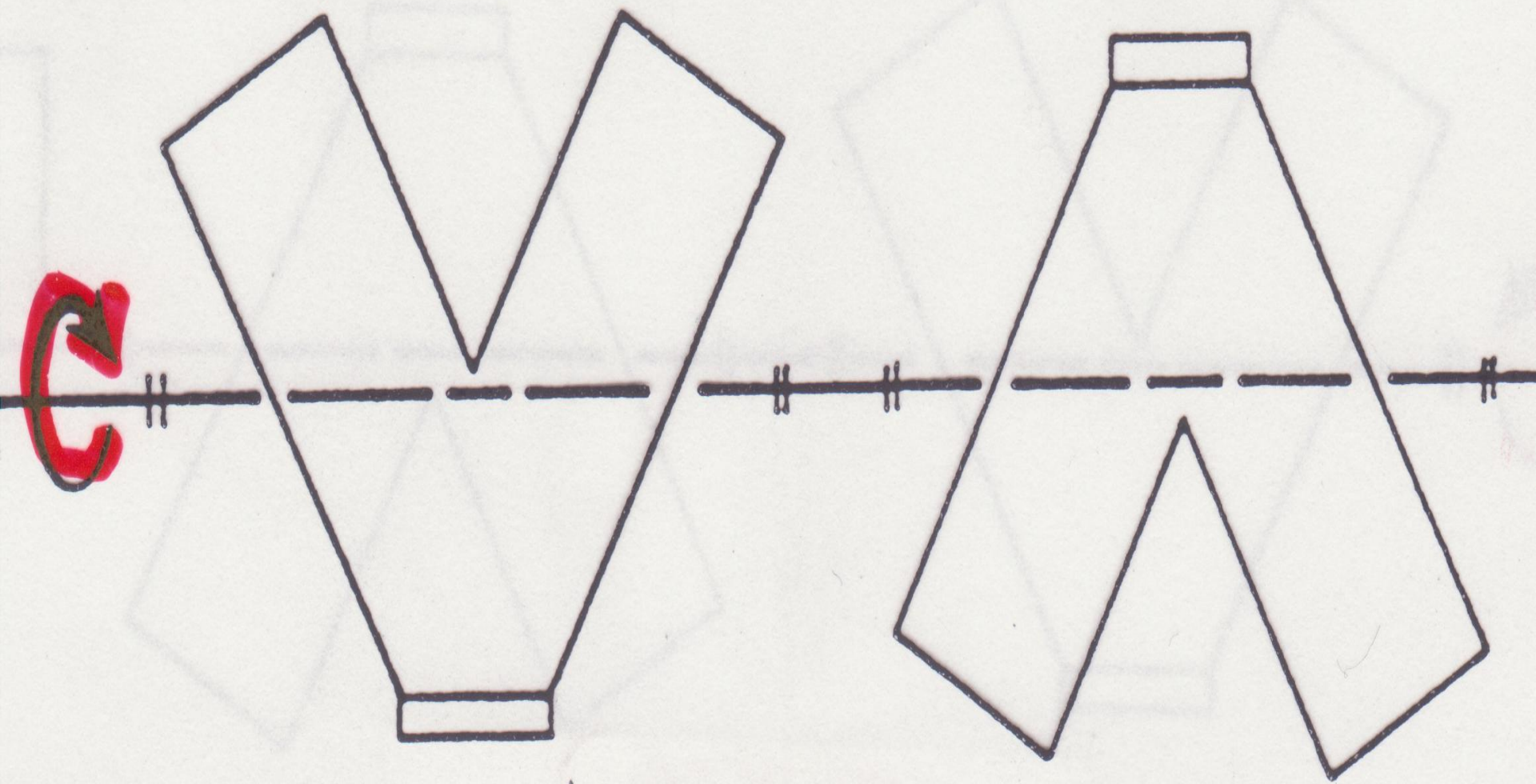
1. MISCELATORI A CORPO ROTANTE, SENZA ELEMENTI ROTANTI



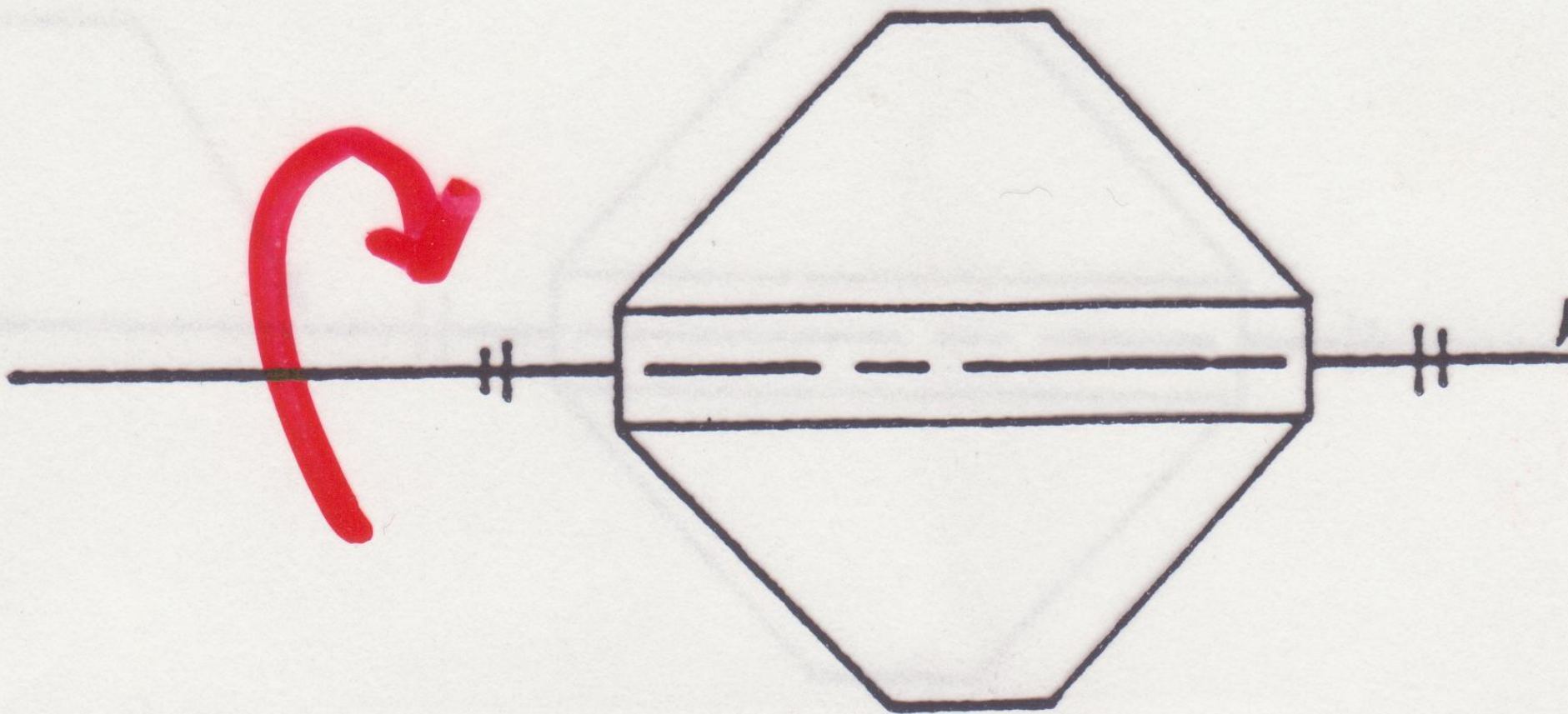
A CUBO



A CILINDRO

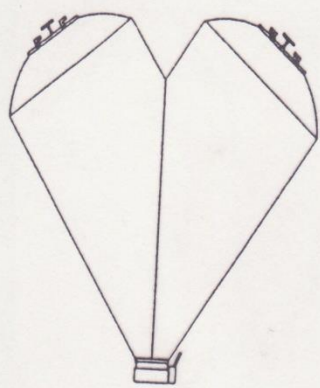


A V

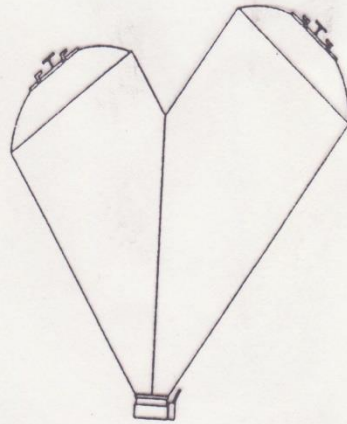


A DOPPIO CONO

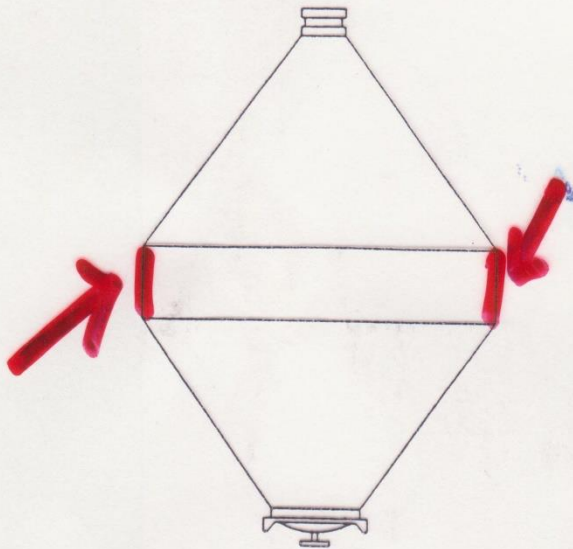
I PIU UTILIZZATI: A V E DOPPIO CONO (NORMALE E TRASVERSO)



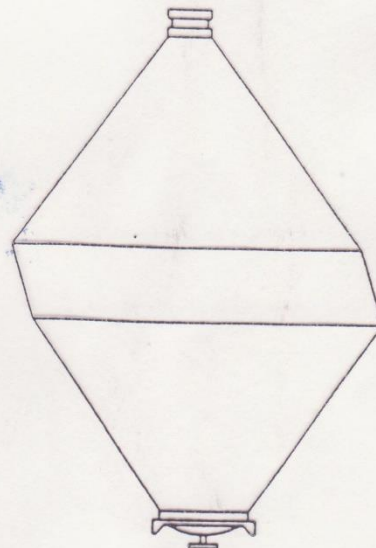
(a)



(b)



(a)

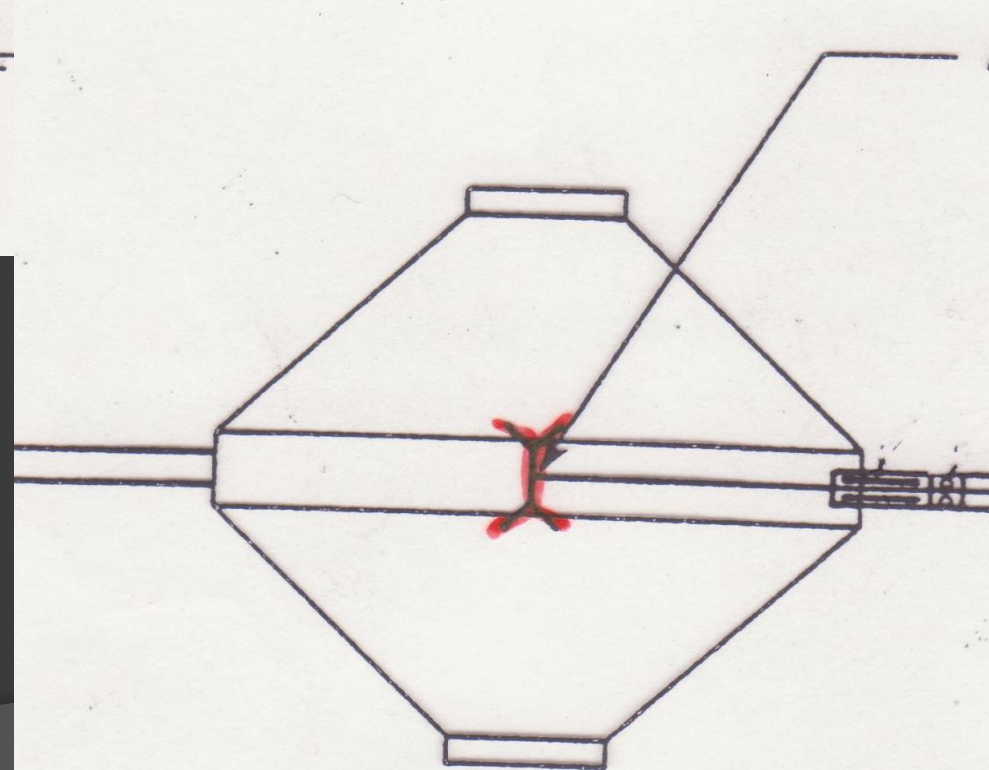
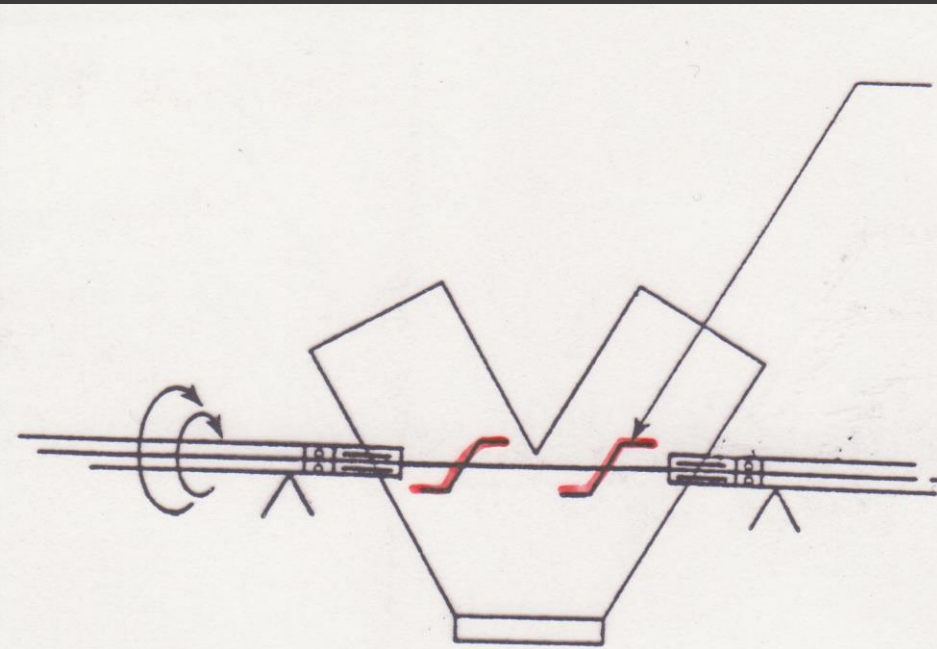


(b)

- 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

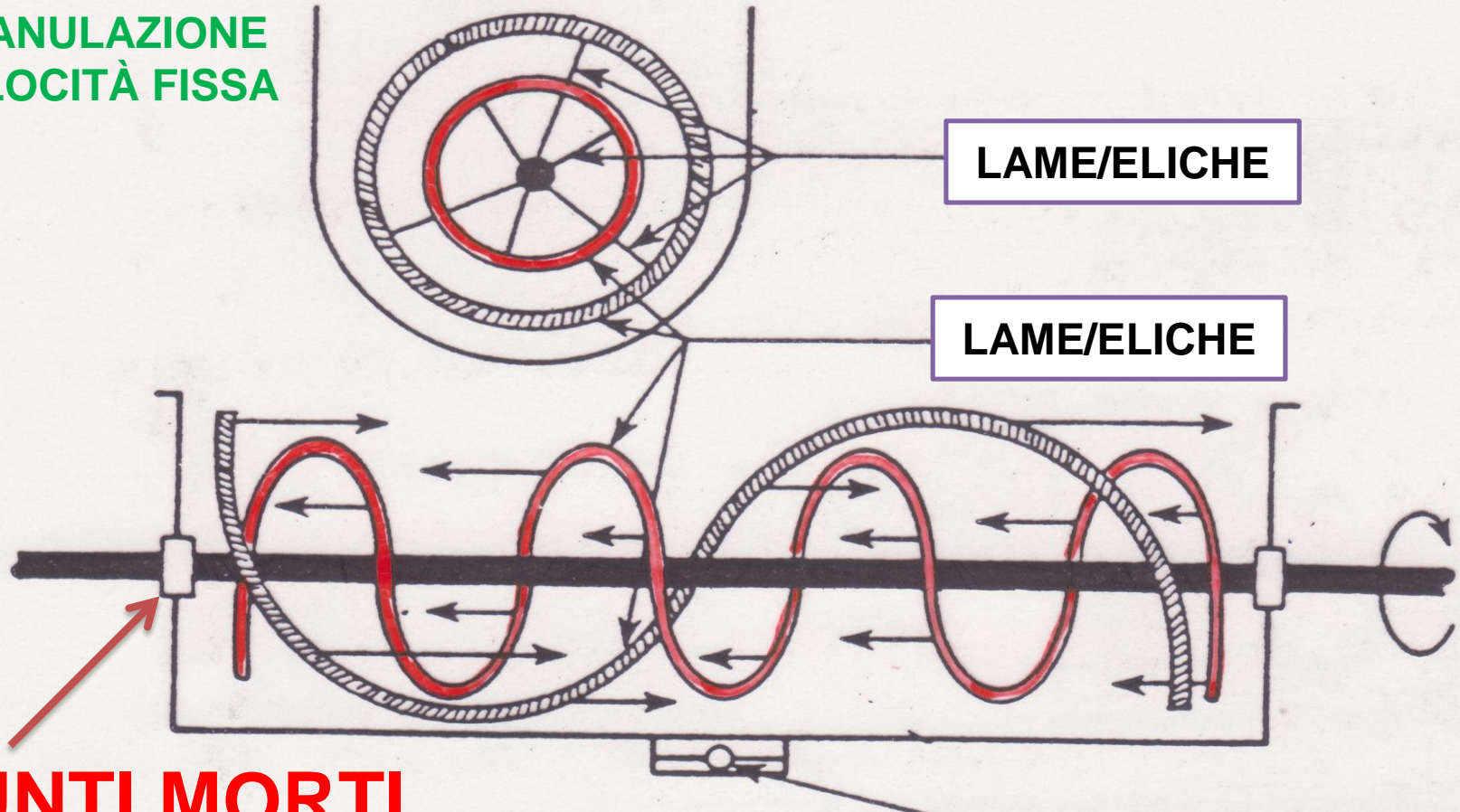
3. MISCELATORI A CORPO FISSO PROVVISI DI ELEMENTI ROTANTI

MISCELATORE A DOPPIA SPIRALE IN CONTROCORRENTE

- MIX SOLIDO-SOLIDO
- GRANULAZIONE
- VELOCITÀ FISSA

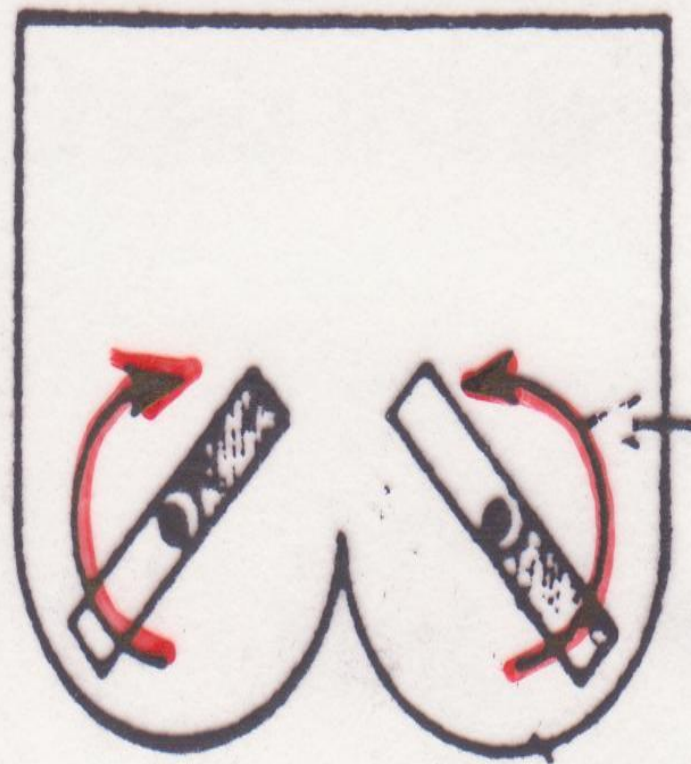
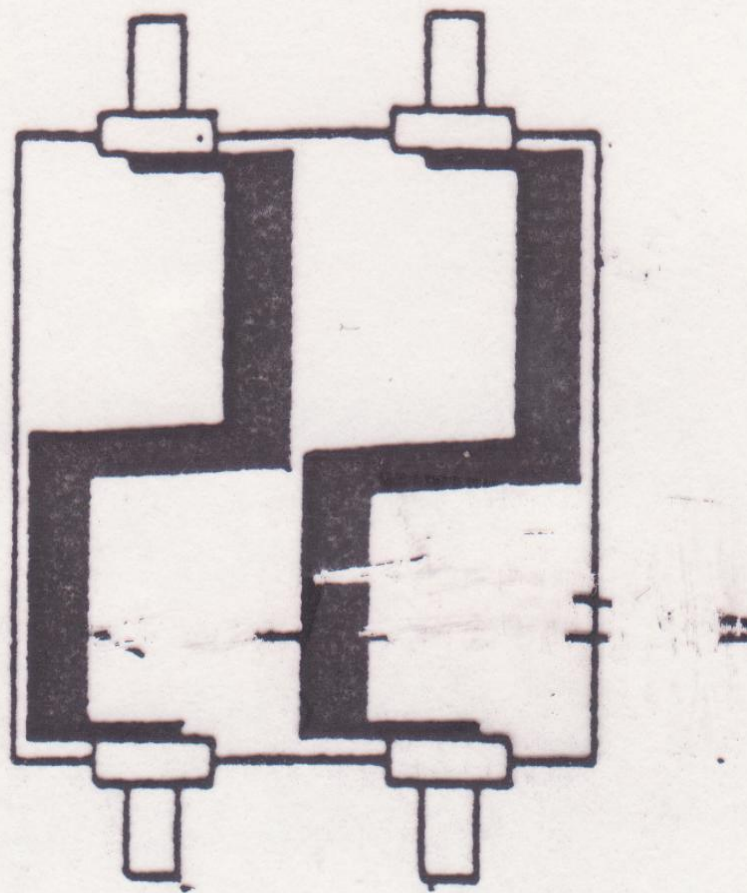
LAME/ELICHE

LAME/ELICHE

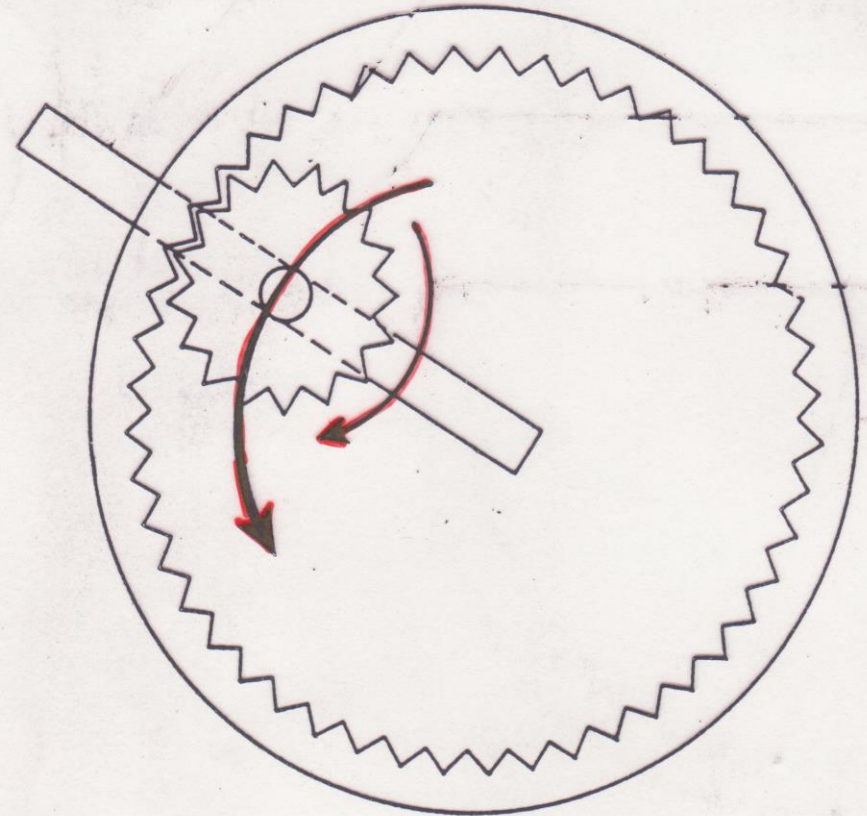
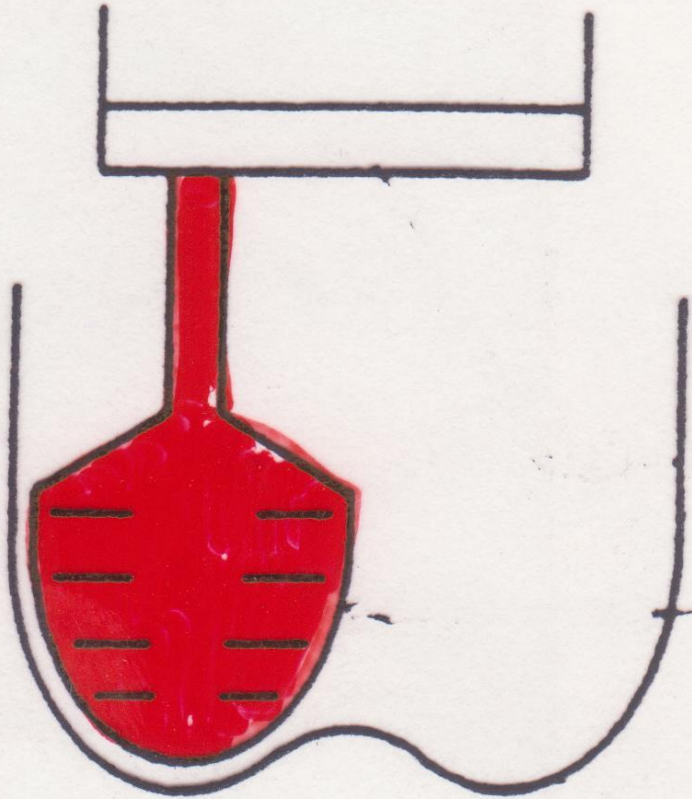


PUNTI MORTI

MISCELATORE SIGMOIDALE



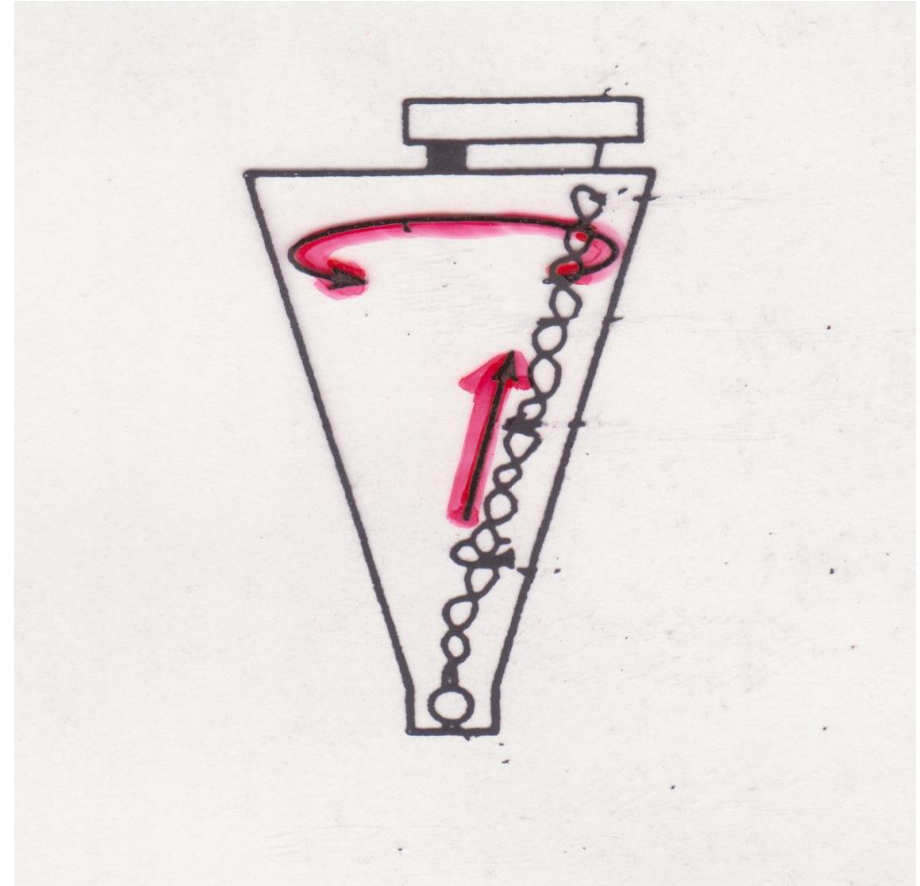
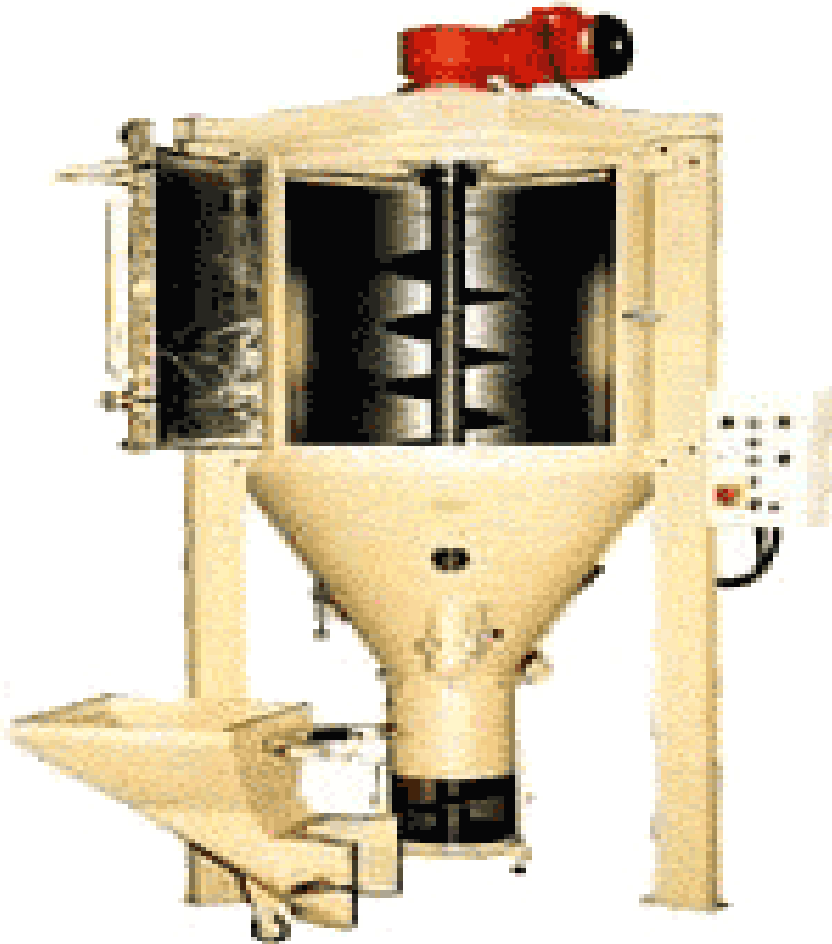
MISCELATORE PLANETARIO



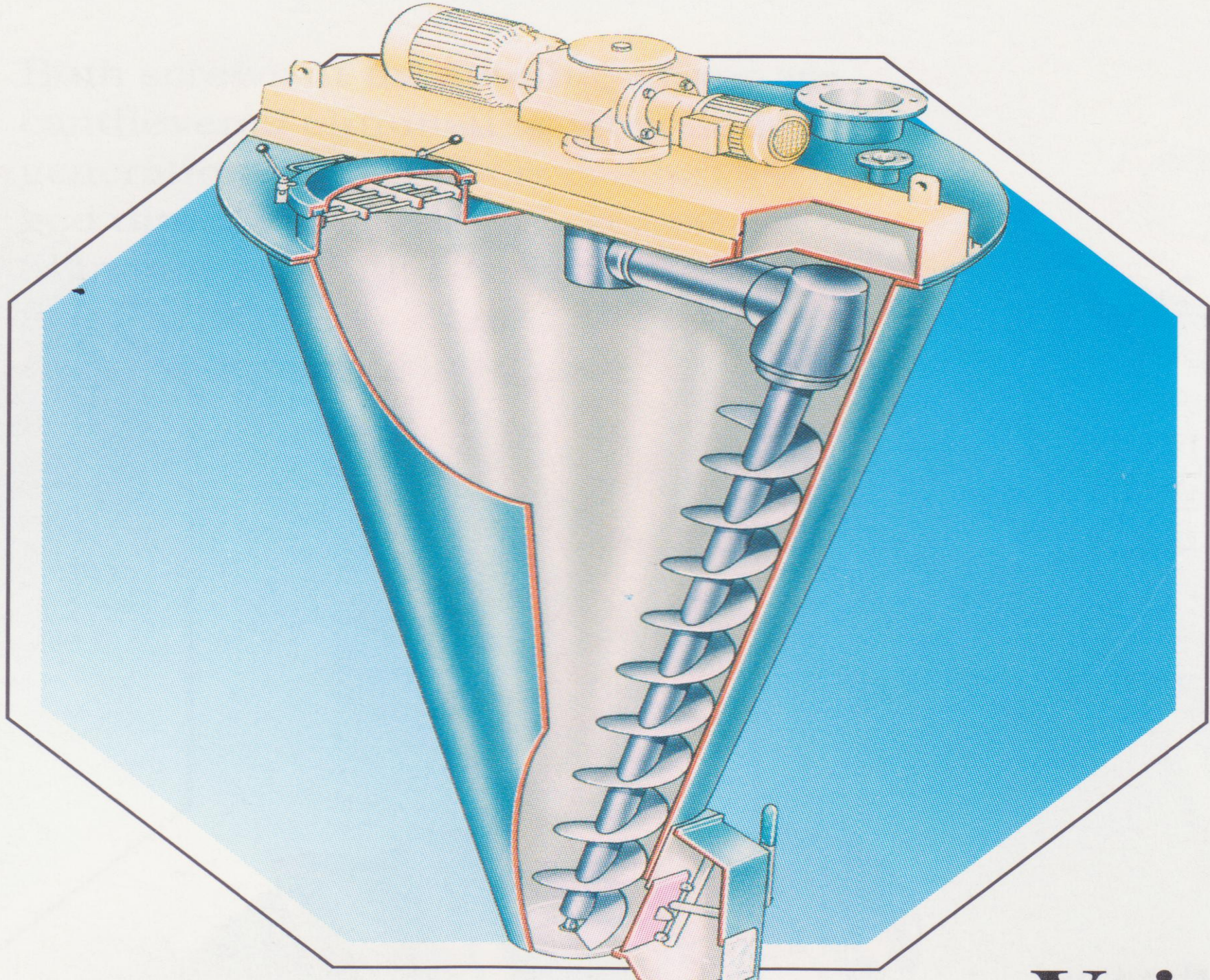
**VELOCITÀ REGOLABILE (MISCELAZIONE E/O
GRANULAZIONE)**

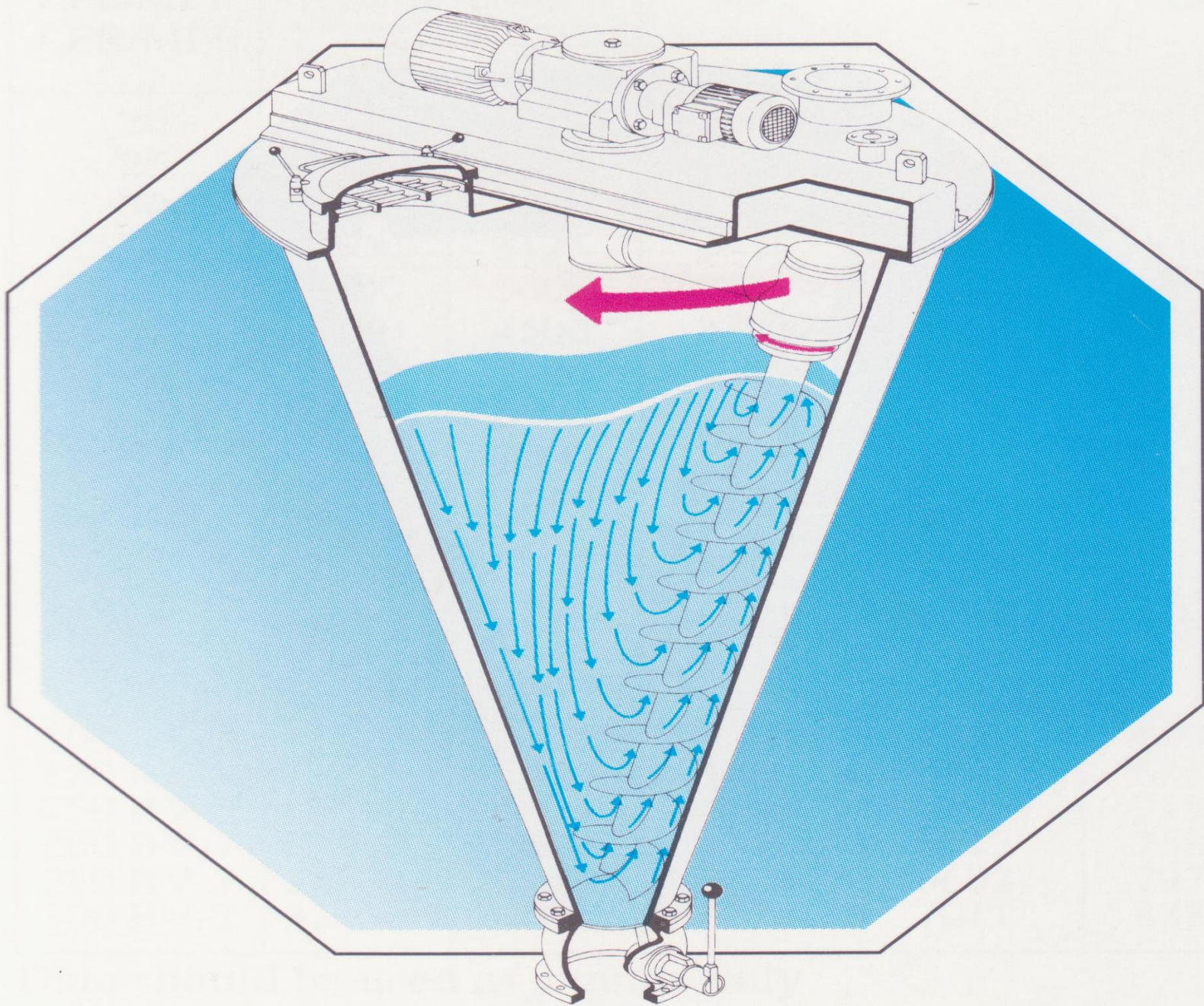


MISCELATORE A COCLEA



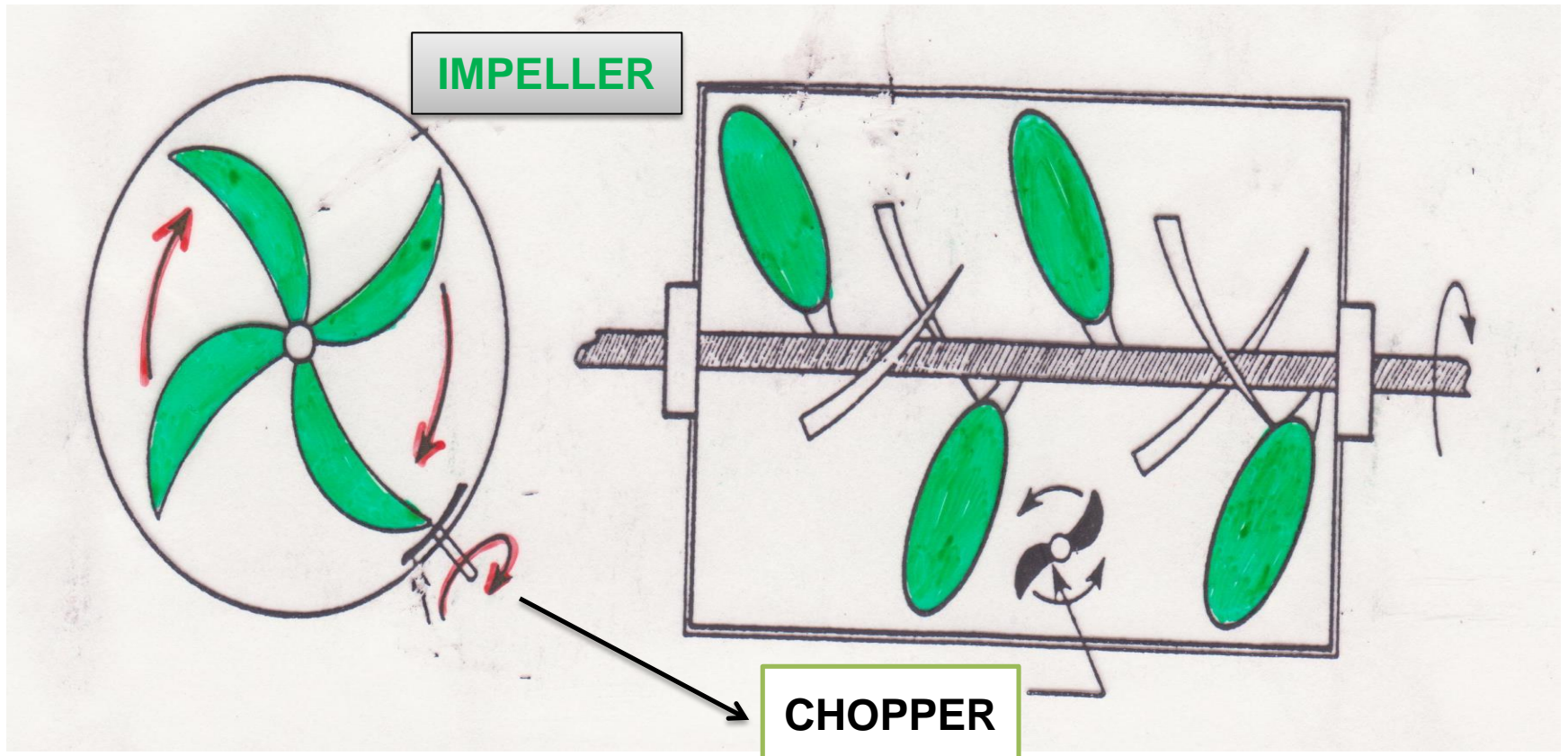
- **VELOCITÀ REGOLABILE**
- **L'AZIONE MISCELANTE È INDIPENDENTE DAL CARICO**





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

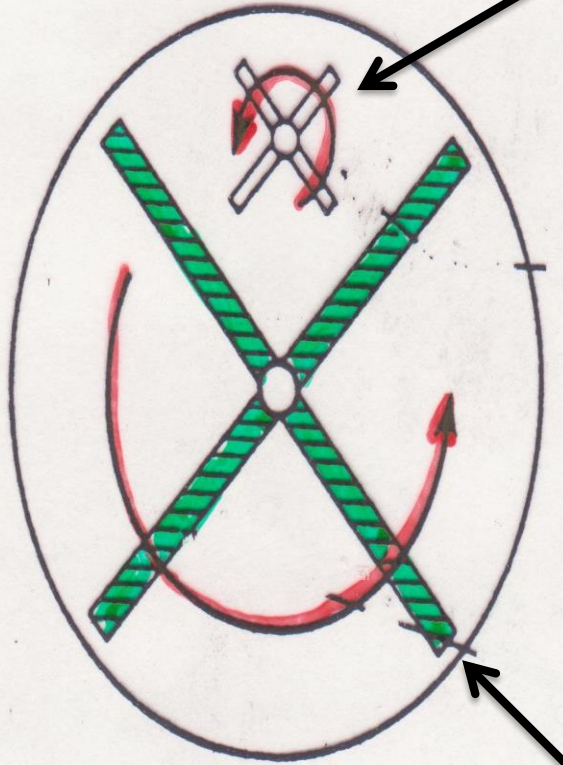
A CILINDRO



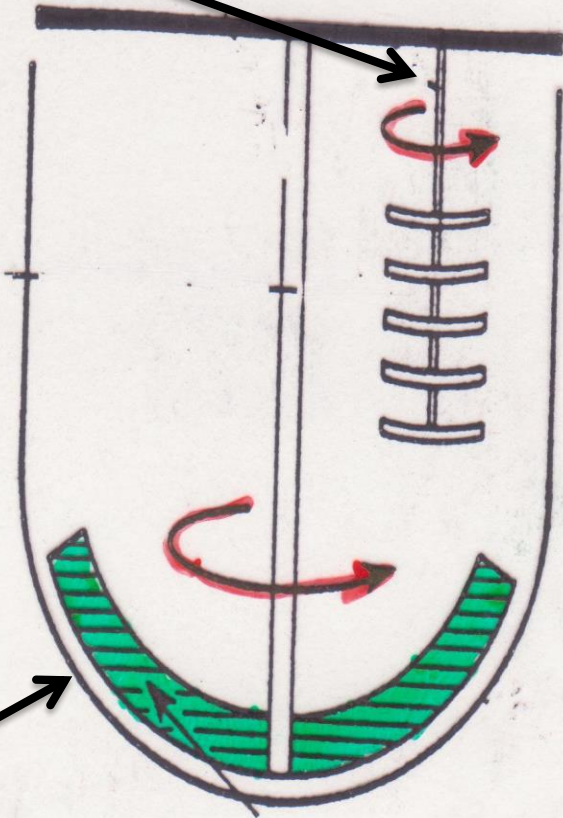
MISCELAZIONE RAPIDA (SOLIDO-LIQUIDO IN 6-10 MIN)

A SFERA

CHOPPER



IMPELLER



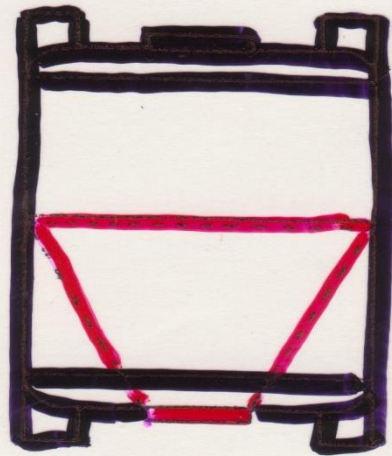


High Shear Granulator

Glatt process technology



MISCELATORI BIN/TUMBLER



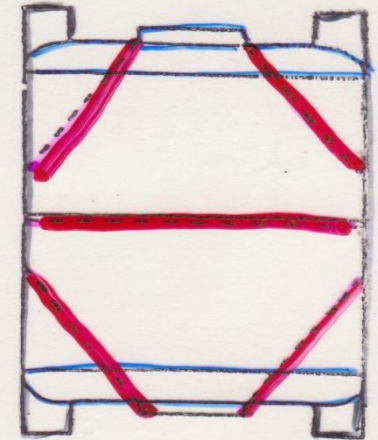
STANDARD



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

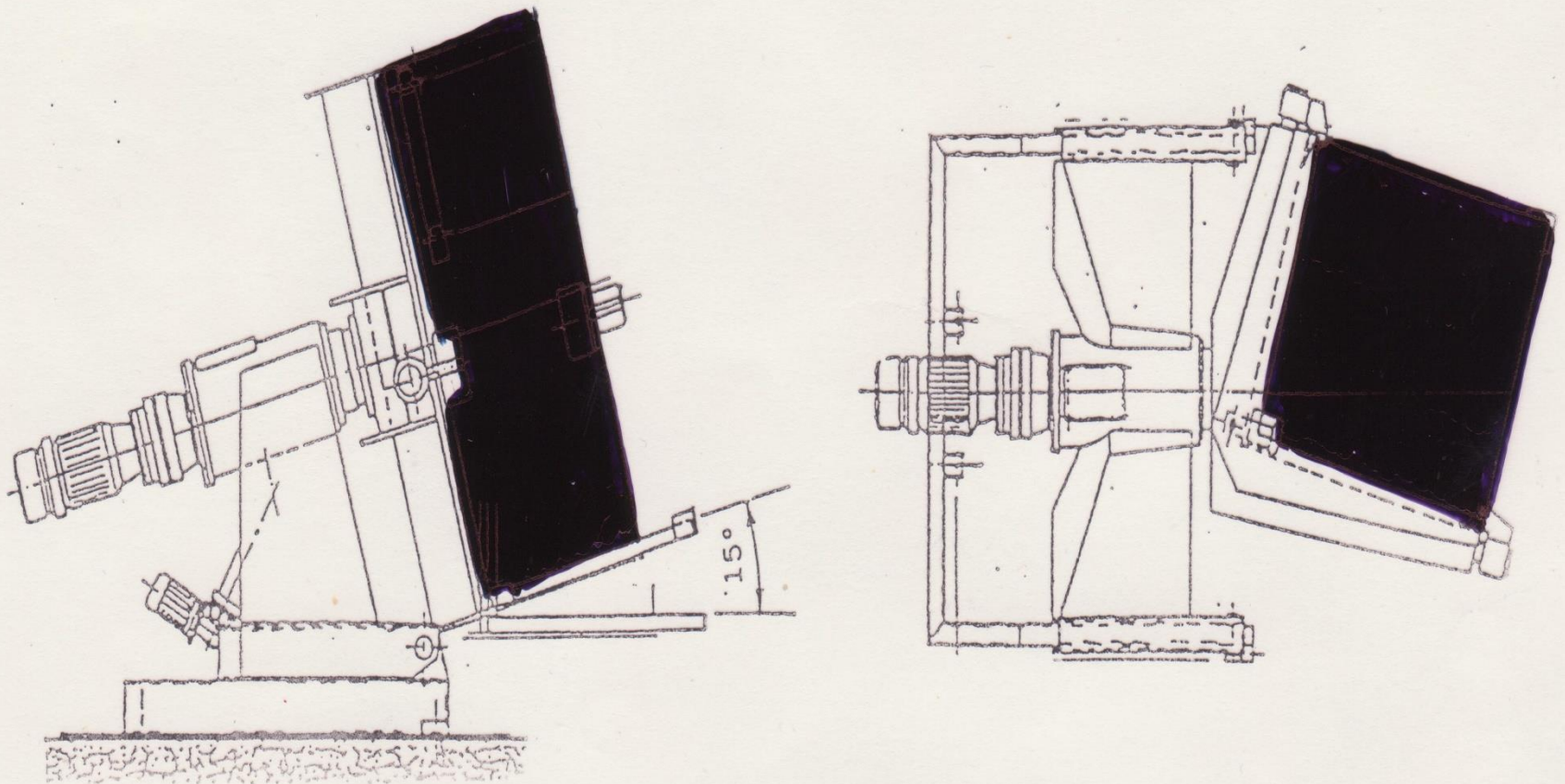
**CAMERA DI
MACINAZIONE**

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

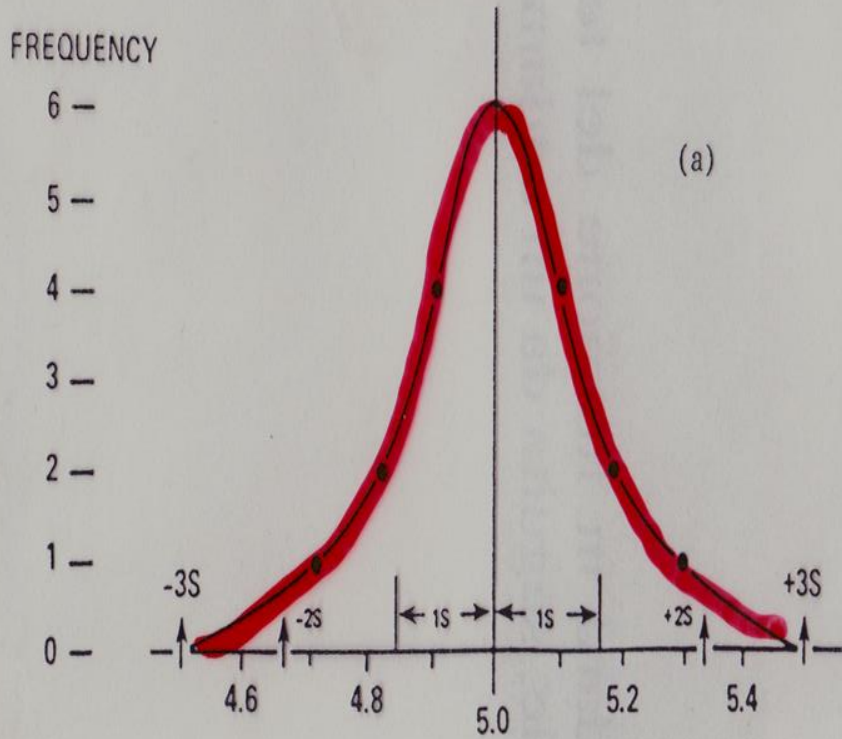
$$\bar{Y} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{n}$$

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

ESEMPIO

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

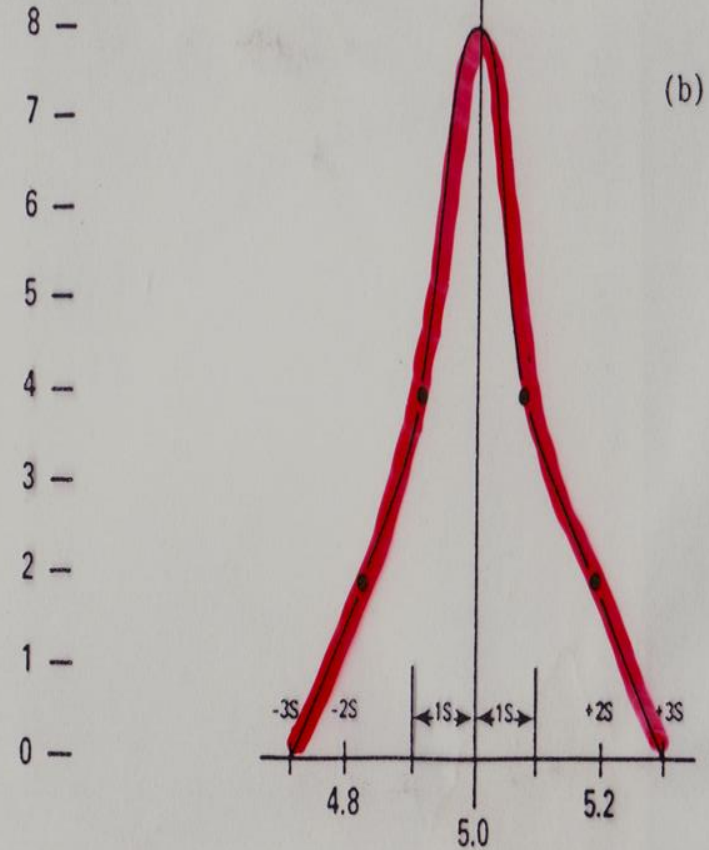
5-MINUTE MIX



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

10-MINUTE MIX

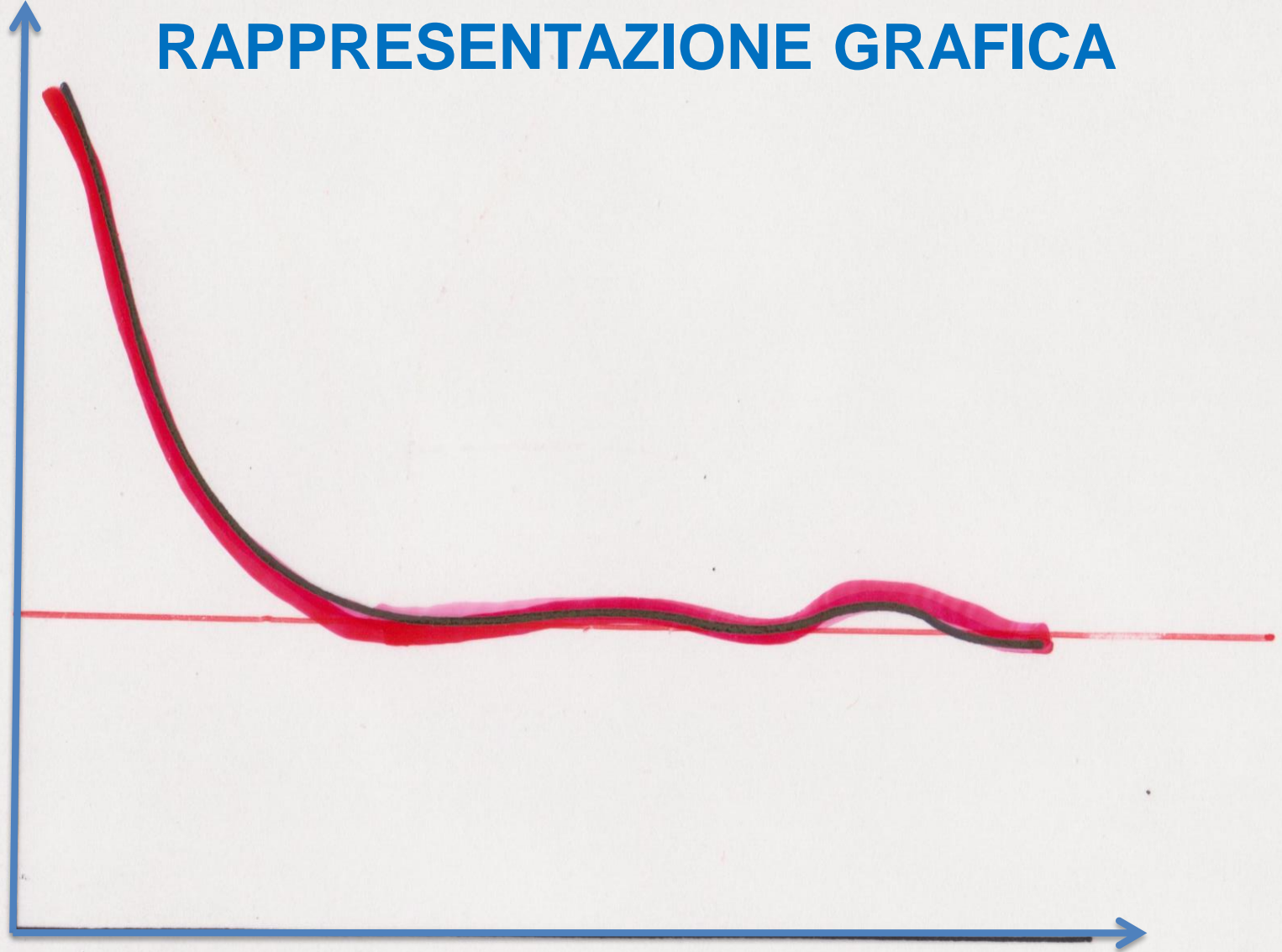
FREQUENCY



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

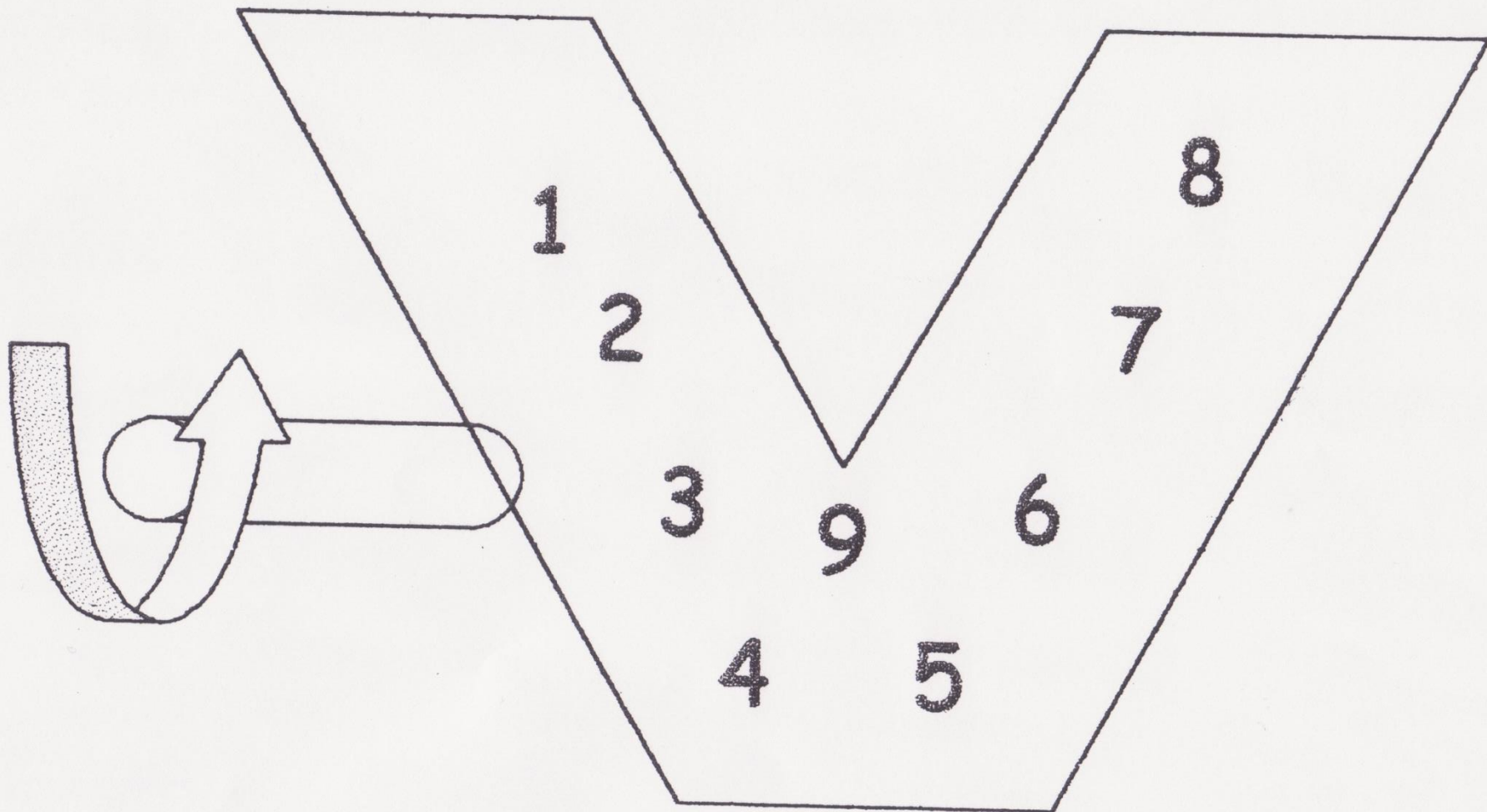
RAPPRESENTAZIONE GRAFICA

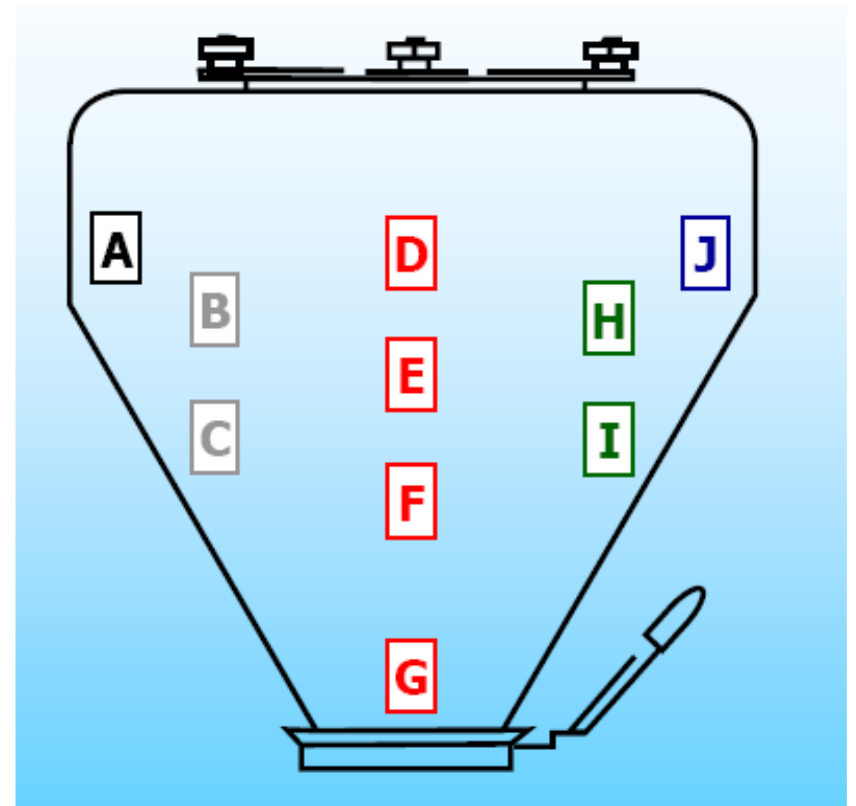
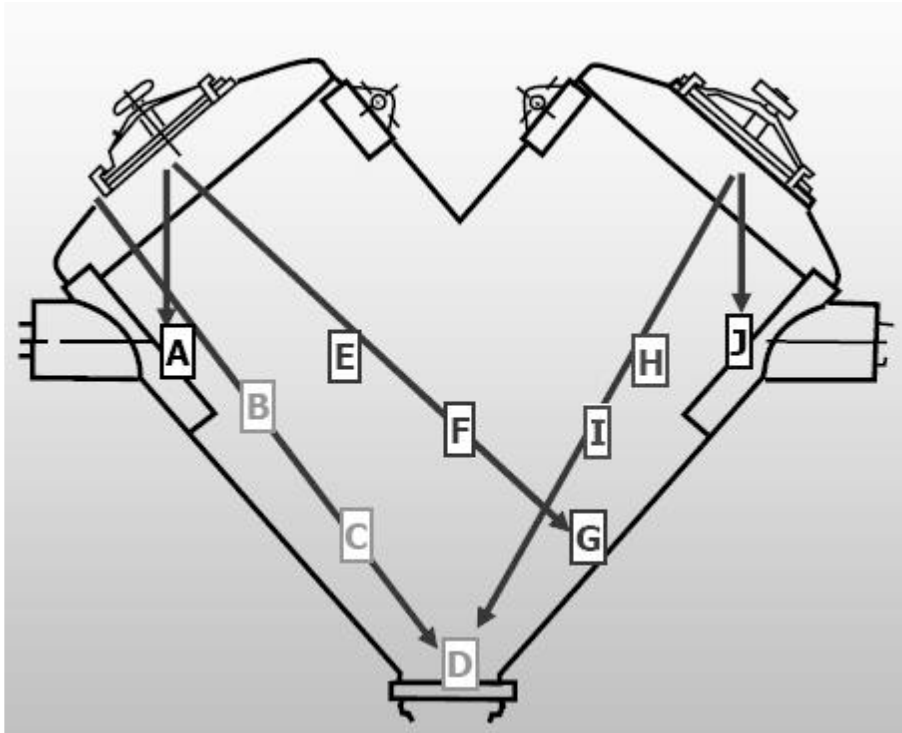
DEVIAZIONE STANDART

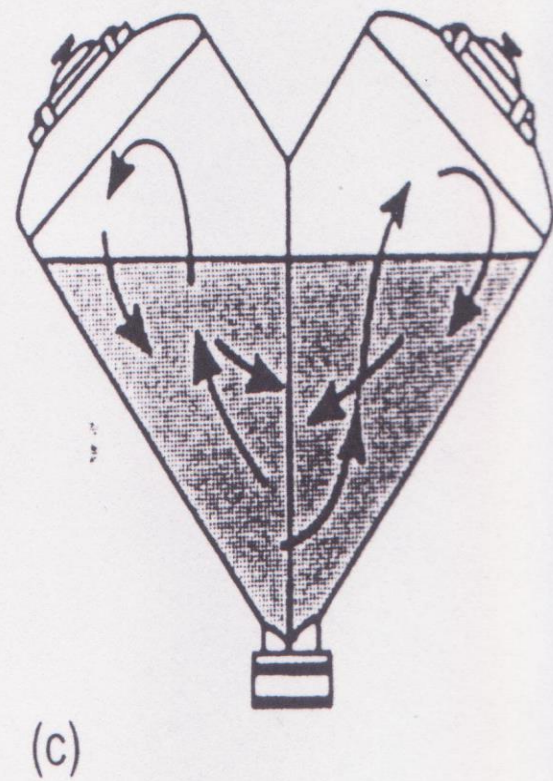
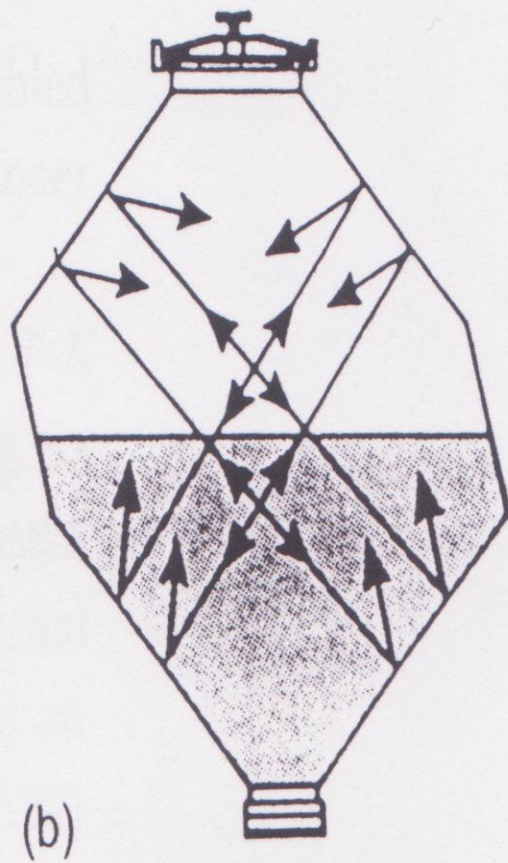
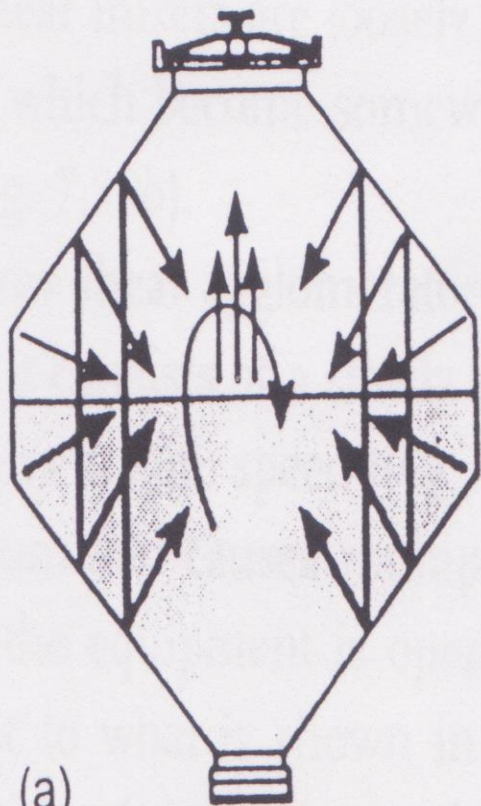


TEMPO O RPM

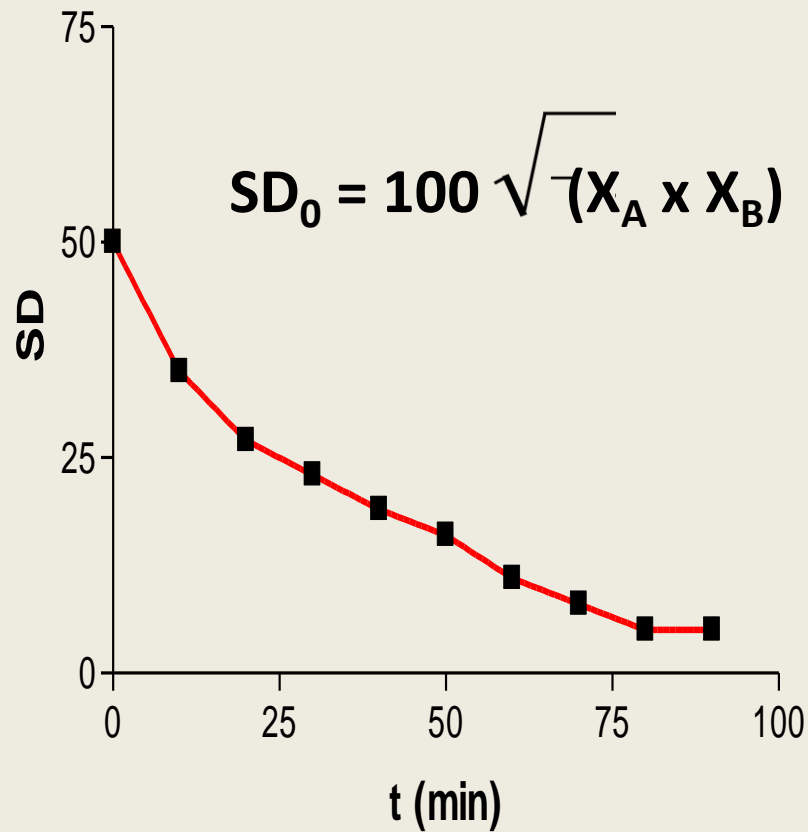
PUNTI DI CAMPIONAMENTO







MISCELAZIONE di 45 % A e 55 % B



Tempo (min)	SD	SD-SD ∞	SD-SD ∞ / SD0-SD ∞	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		

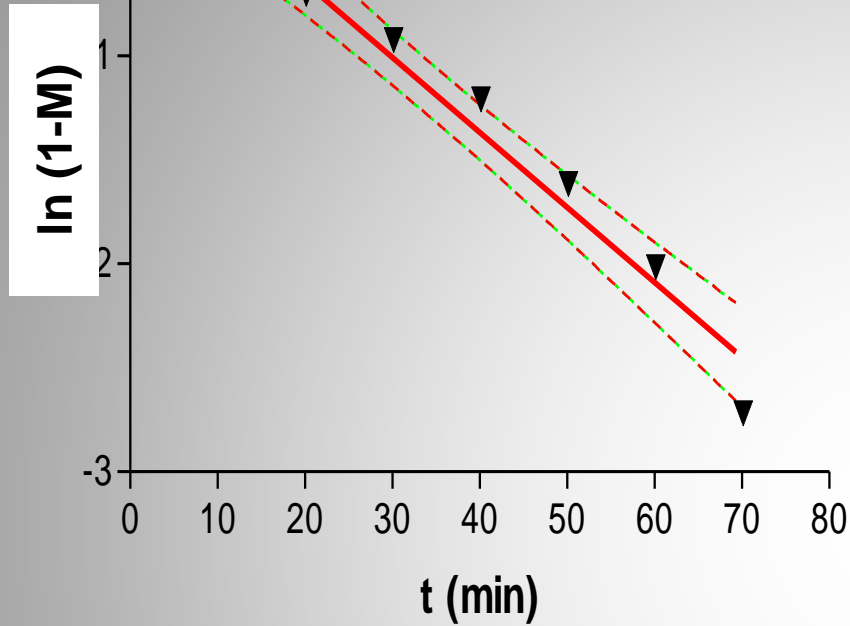
$$\ln(1-M) = -k t$$

1-M = grado di non-miscelazione

M = grado di miscelazione

k = costante di miscelazione

$$k = 0.03$$

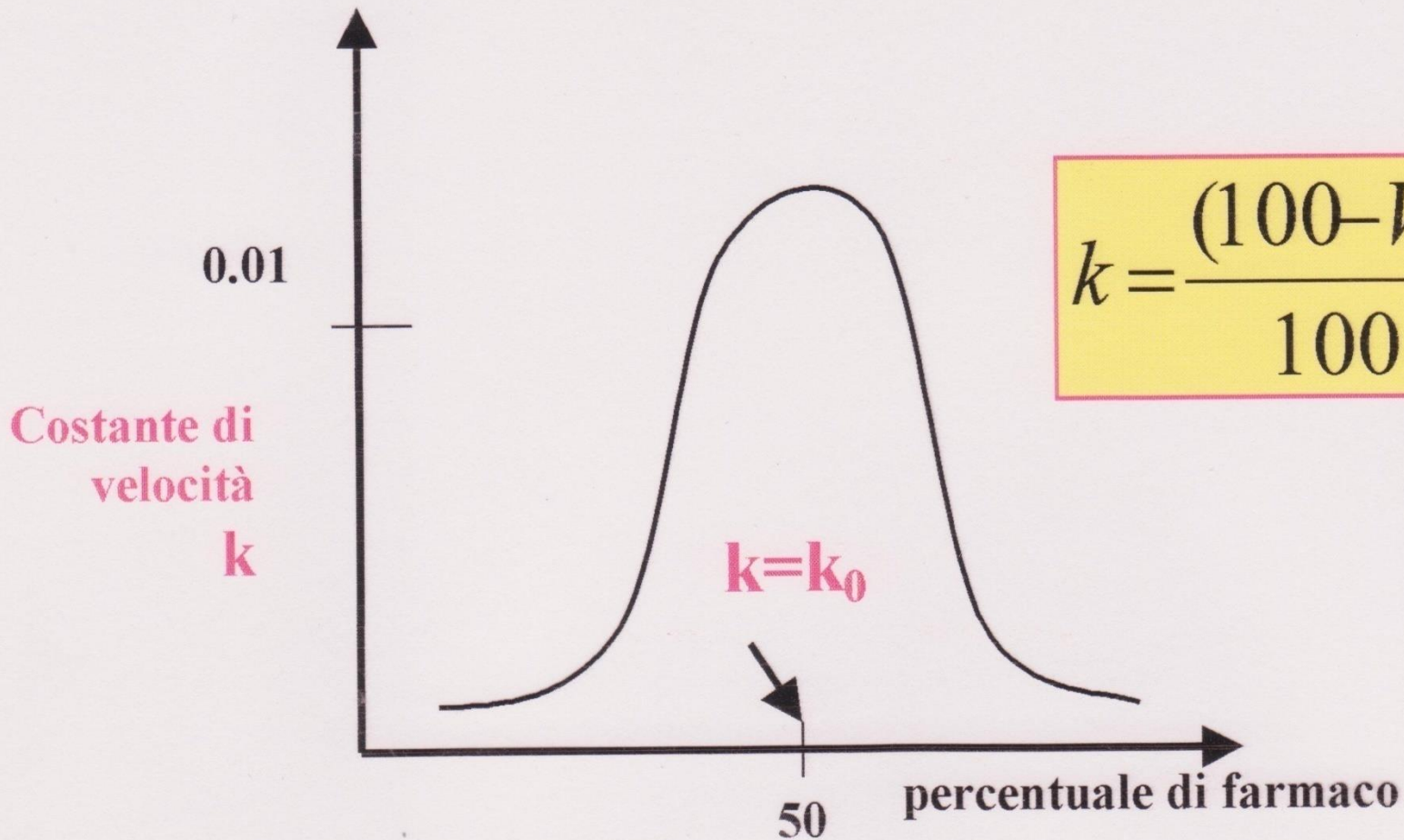


IL 95% e il 90 % di miscelazione sono frequentemente chiamati come punti finali di miscelazione, indicati con t_{95} e t_{90} .

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 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**:

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

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

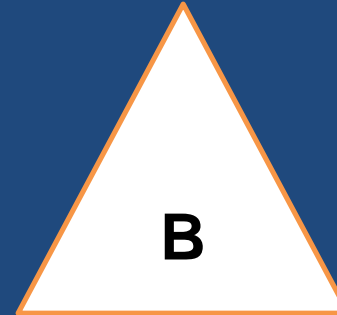
PREMISCELAZIONE

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
	Meno di 300 mg	10
<u>Polveri per colliri e polveri per bagni oculari</u> (a dose unica)	300 mg o più	7,5

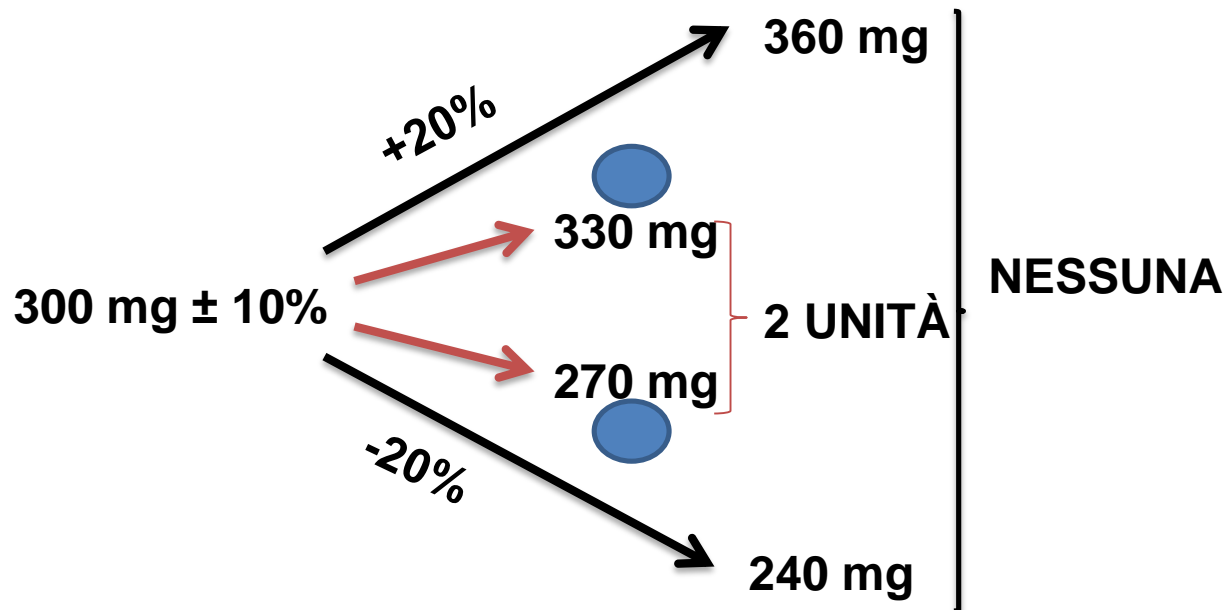
(*) Quando la massa media è uguale o inferiore a 40 mg non si applica il saggio per l'uniformità di massa, ma il saggio per l'uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica (2.9.6).

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

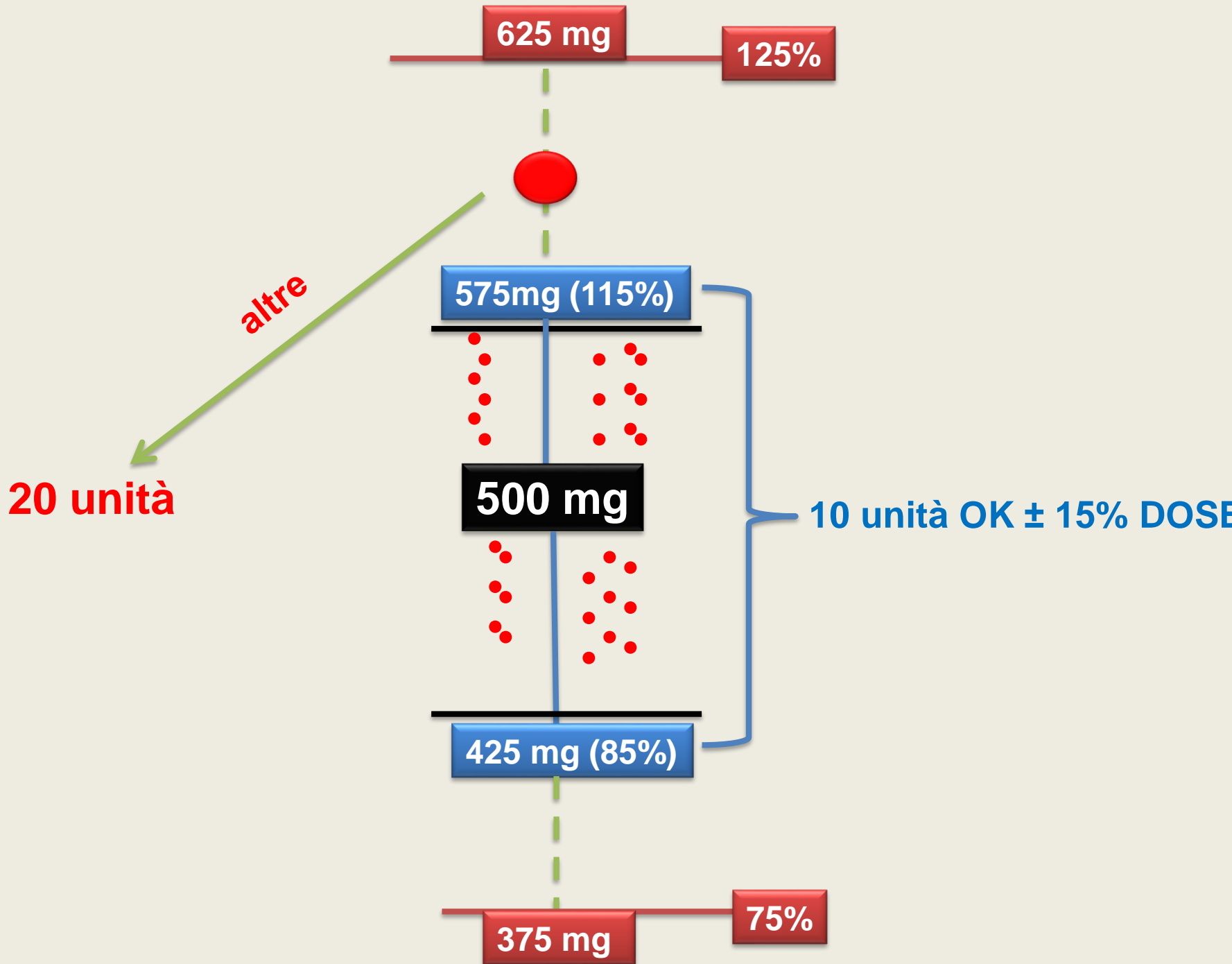
!!!!



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 (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

$$RSD = 100 * SD / |\bar{x}|$$

		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%
media					99,4%	100,6%	98,3%
Min					95,7%	96,4%	95,9%
Max					103,6%	104,8%	101,7%
RSD					3,0%	3,1%	1,7%

