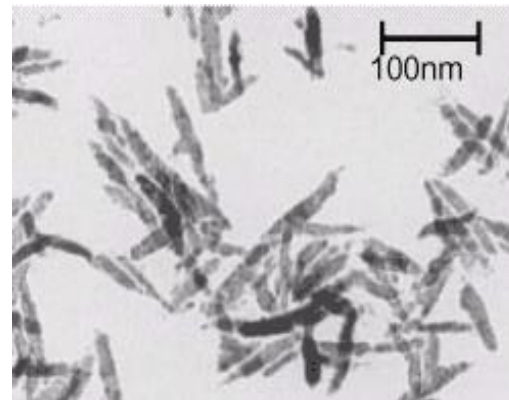
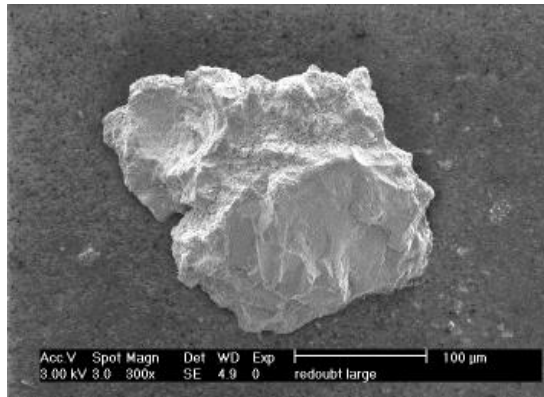


Altre proprietà fondamentali delle polveri: forma e area superficiale

(vale anche in questo caso la necessità di un efficace campionamento iniziale che permetta di analizzare un campione rappresentativo)

Forma delle particelle

Esempi di forme di particella: a catenella, granulare, fibrosa, dendritica, piatta, aghiforme, irregolare, sferica...



Tutti questi termini sono però **inadeguati** per fornire una descrizione quantitativa della forma di una particella.



CON L'ANALISI DELL'IMMAGINE:

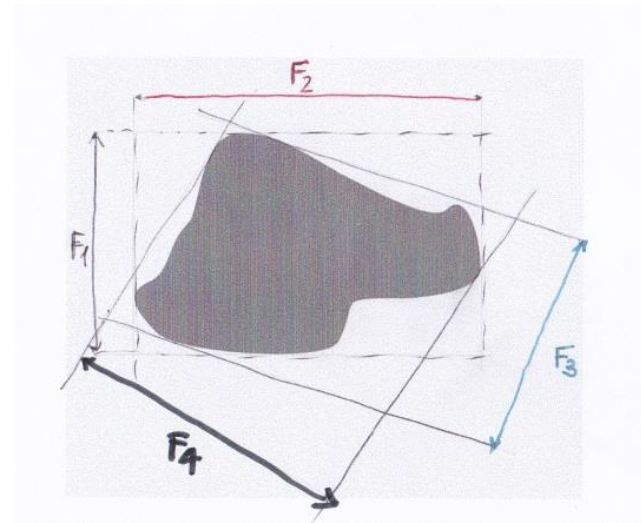
Oltre che la dimensione della particelle viene anche analizzata

la forma delle particelle: vengono calcolati diversi parametri di forma quali circolarità, convessità, elongazione etc. Questi parametri consentono di identificare e quantificare differenze tra campioni apparentemente identici dal punto di vista granulometrico (dimensioni di particelle).

N.B. ci sono anche apparecchi LLS che danno misure di forma

Aspect ratio

- È uno dei modi possibili per dare un numero alla sfericità di una particella
- È il rapporto tra il minimo e il massimo diametro di Feret
- È 1 se è una sfera
- È prossimo a zero se è aghiforme



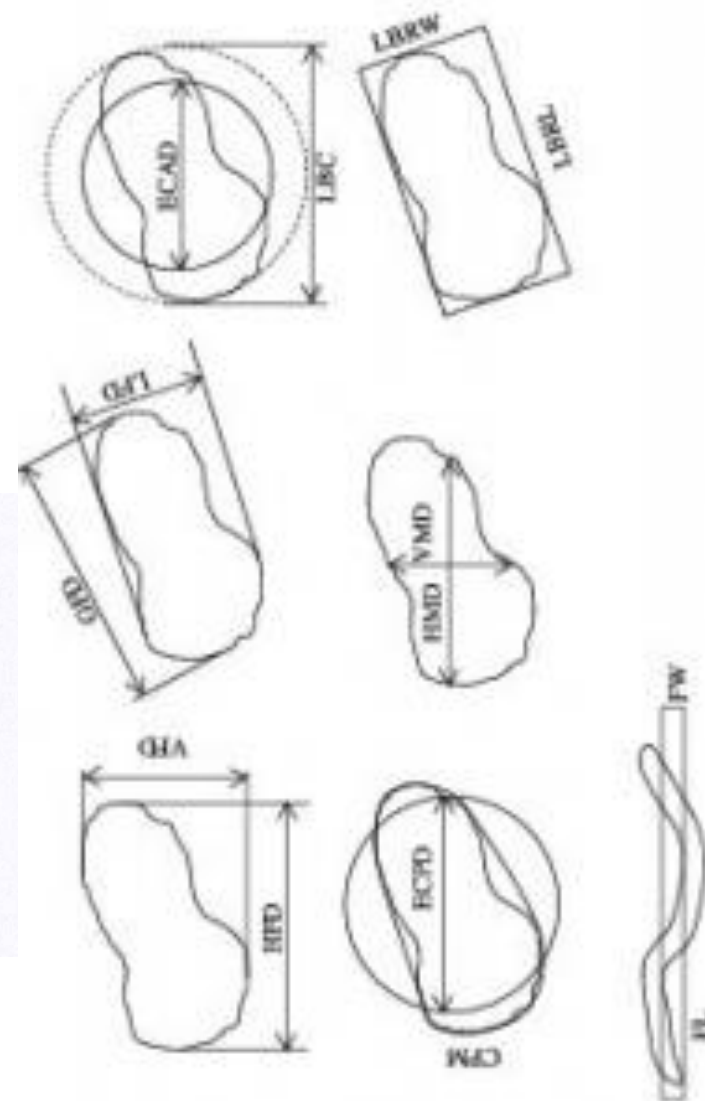
ASPECT RATIO

Rapporto tra il massimo e il minore diametro di Feret della particella.

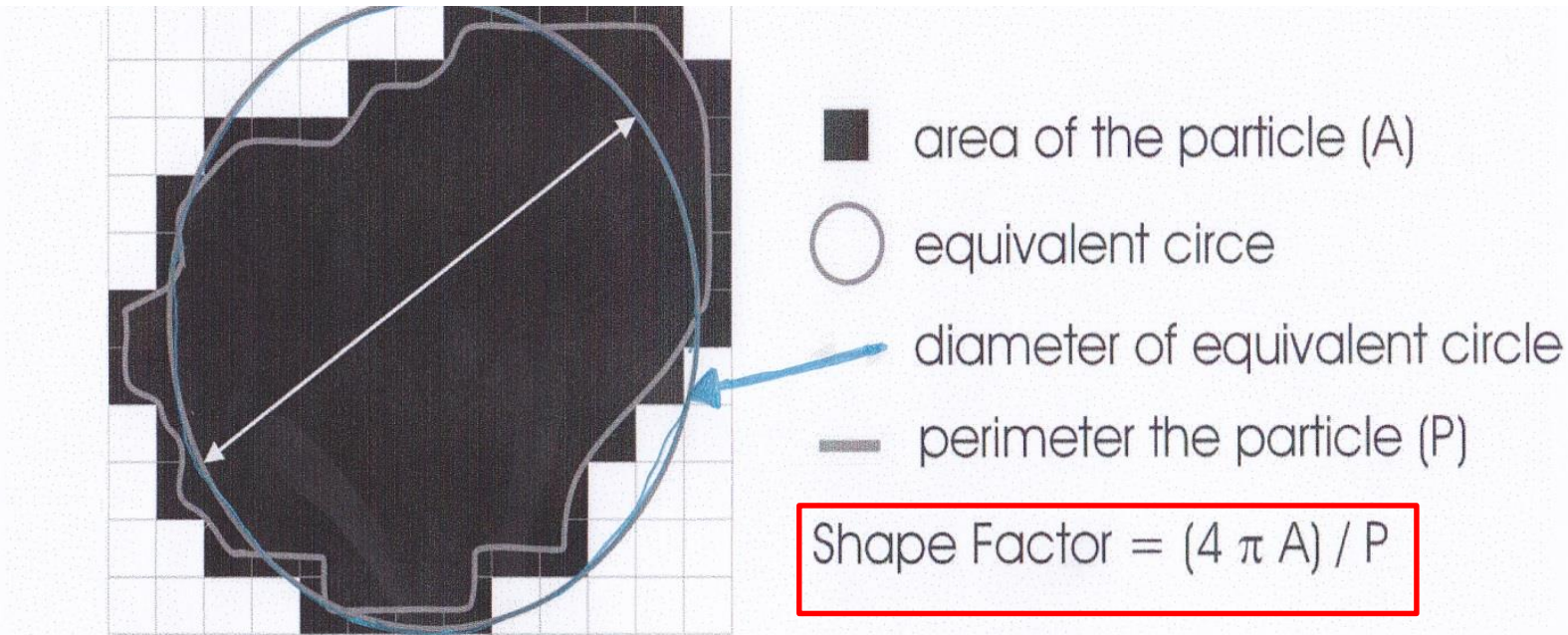
Di fatto è una misura della **rotondità** o di quanto è **quadrata** la particella.

In questo caso il valore di aspect ratio
sarà 1 (rapporto tra diametri uguali) o si avvicinerà a 1 (quadrato)

Shapes	 (opaque)	 (transparent)				
Shape Factor	1	<0.1	0.785	0.604	0.436	0.160
Aspect Ratio	1	1	0.707	0.577	0.250	0.100



Un altro modo di definire la forma è lo SHAPE FACTOR



Area

The area of a particle (pixel-wise precision).

Perimeter

The outer contour of a particle, including the internal perimeter if the object has holes.

Shape factor

Shape factor reflects the smoothness of an object. A value close to 1 indicates that the object is smooth and round. A value close to 0 means that it is elongated and/or rough.

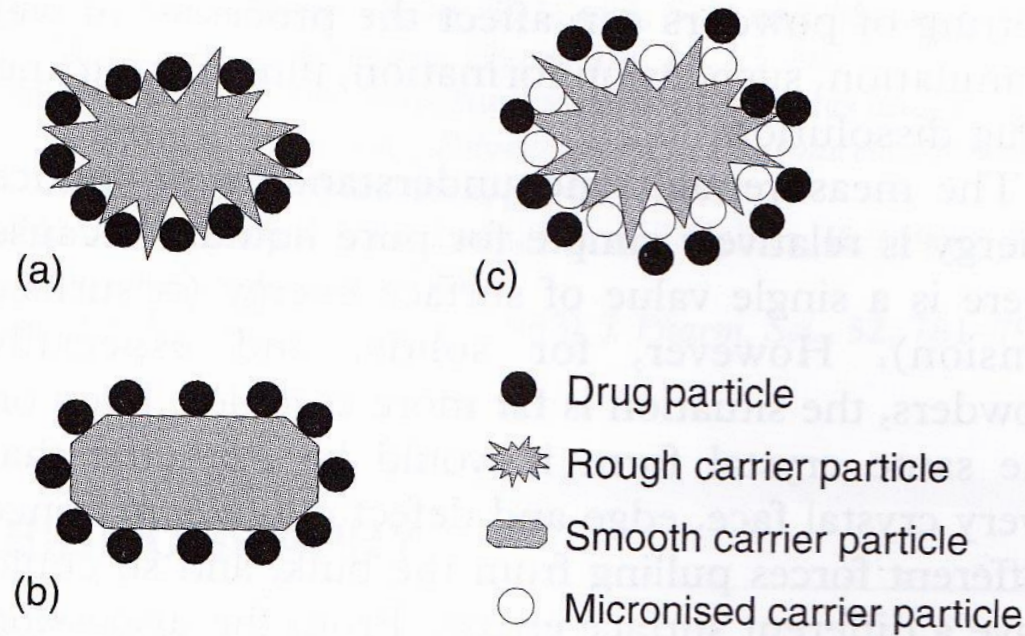


Fig. 9.12 A hypothesis that surface roughness may relate to dry release from carrier particles in dry powder inhalers. (a) Micronized drug trapped in the rough regions of the carrier particle, giving low inhaled dose. (b) Micronized drug can be readily removed from a smooth carrier particle. (c) Micronized drug may be removed readily (hence a high inhaled dose) if the carrier is first treated with micronized carrier particles in order to fill the rough voids.

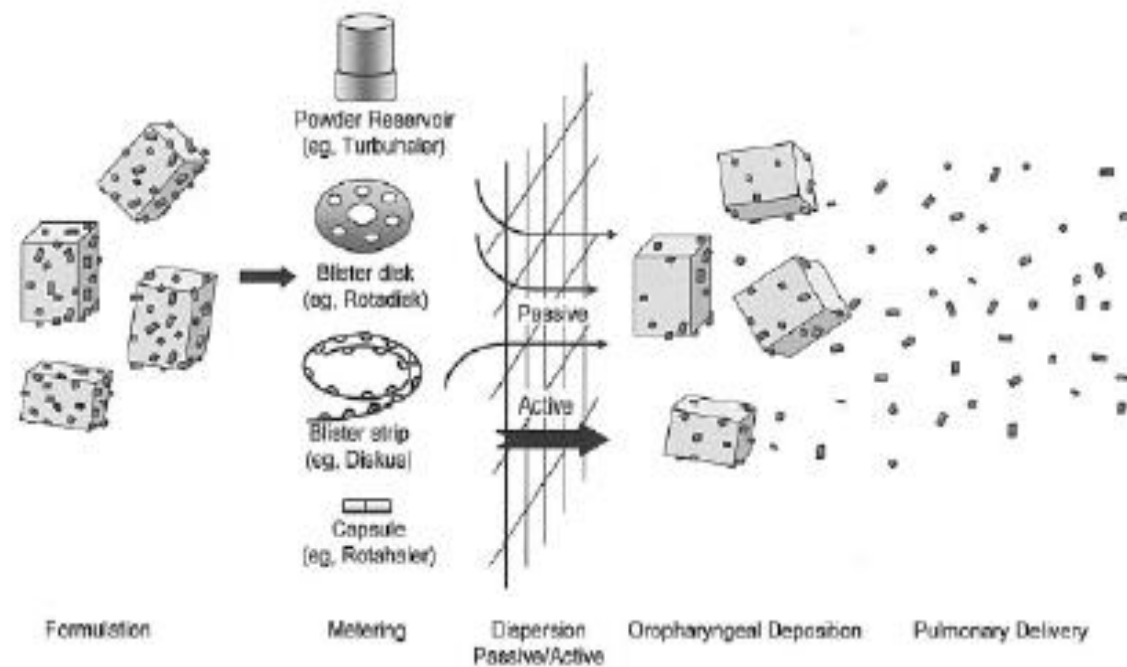
Orally Inhaled Drug Products

The Formulation and the Device with All its Parts Constitute the Drug Product (USP <1664.1>)

- Propellant driven metered dose inhaler (MDIs)
- Dry powder inhalers (DPIs)
- Nebulizers



➤ Micronized drug attached to larger carrier particles (i.e. lactose)



•Telko and Hickey. *Respir Care* (2005) vol. 50 (9) pp. 1209-27

•Buttini, F.. *J Control Release* 2012, 161 (2), 693–702

Dry Powder Blend
Smoothed lactose + drug (1%)

Mag = 3.00 K X

10 μ m

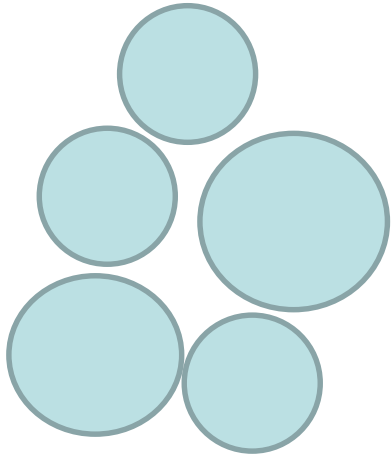
WD = 3.0 mm

EHT = 1.00 kV

Signal A = SE2
Signal B = InLens

Scan Speed = 9
Date: 10 Mar 2011

Forma e flusso



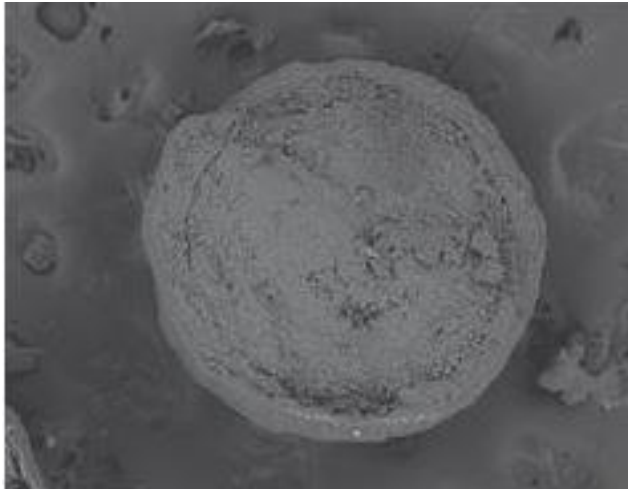
Particelle sferiche
Minima interazione



particelle dendritiche

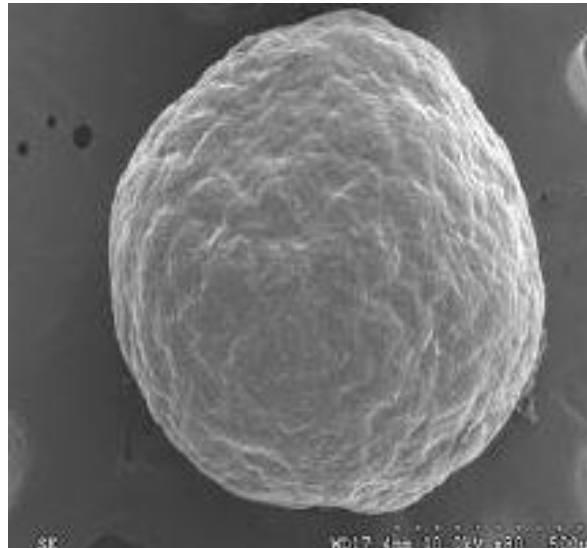


Immagini dal corso di Tecnologia Farmaceutica: importanza della **forma**



Particella rivestita in
sezione

Uno sferonizzato
ottenuto (abbastanza
bene) x estrusione
sferonizzazione



nuclei di saccarosio
(soprattutto) amido e
lattosio preparati in
bassina a spruzzo.

Area Superficiale Specifica

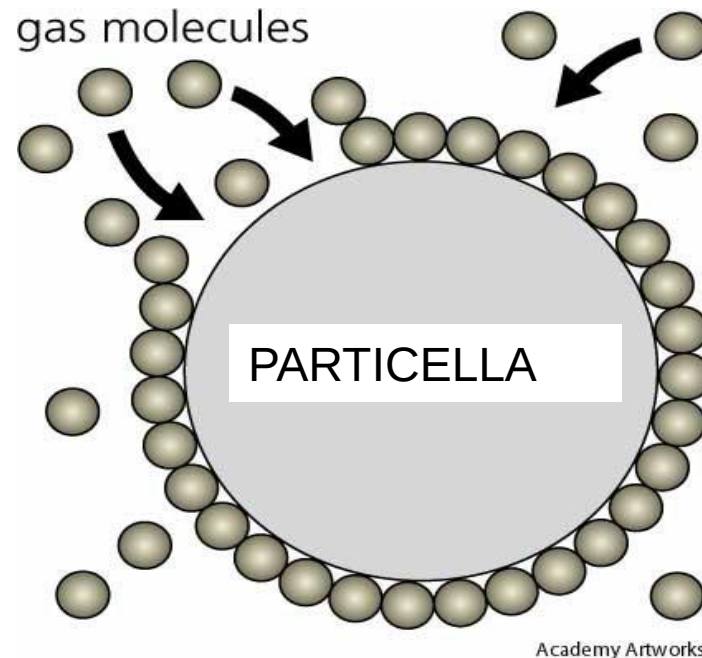
=

Area della polvere per unità di
volume S_v o per unità di peso S_w

Quindi il dato viene fornito come:
 m^2/ml o m^2/g

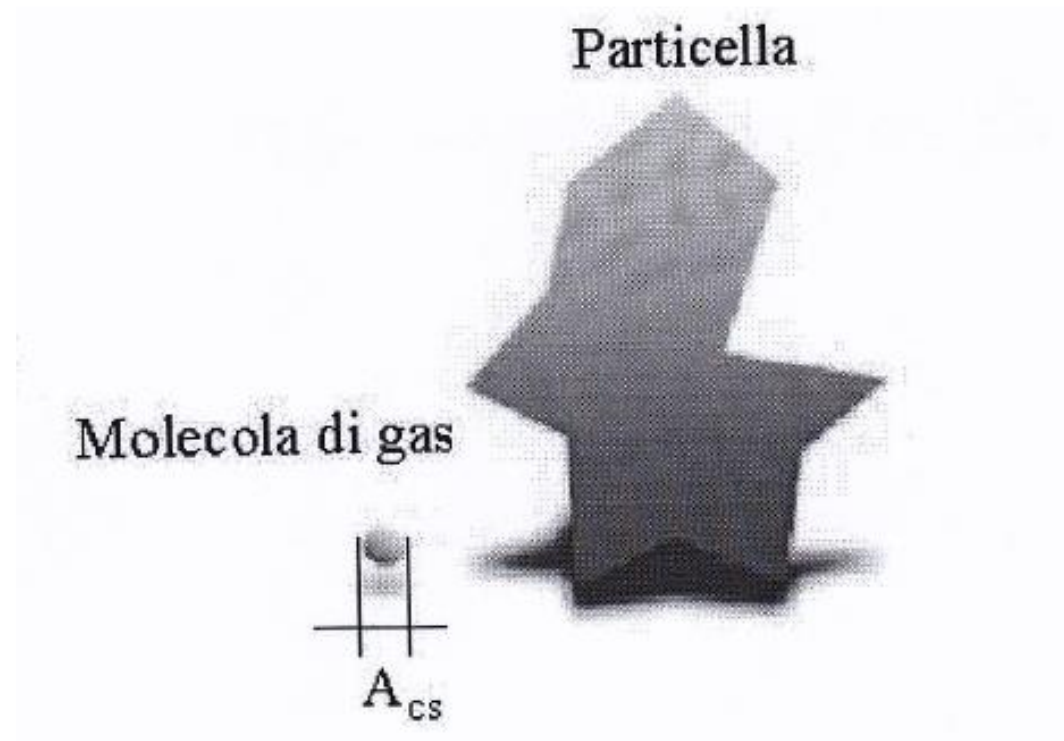
Metodo per determinare area superficiale specifica di una polvere

Metodo più comune: adsorbimento di un gas su un campione di polvere





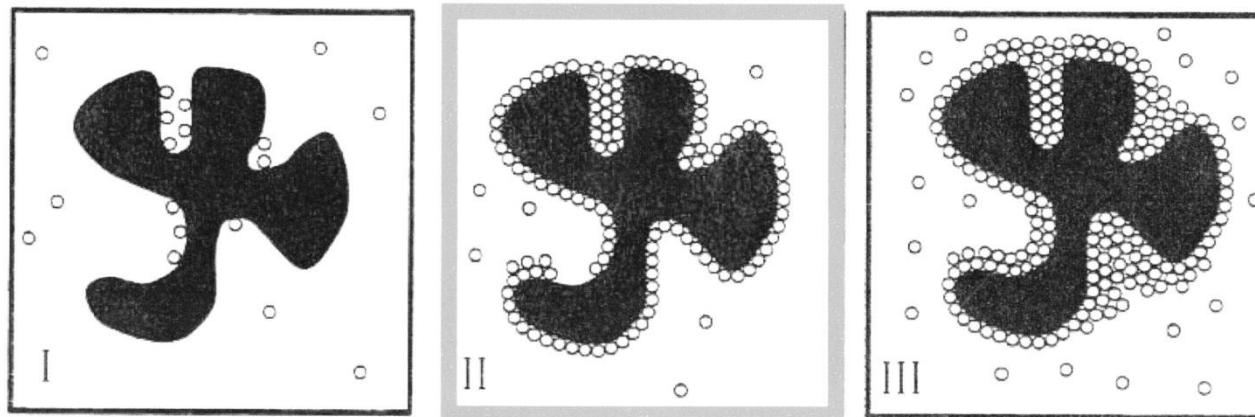
Consideriamo una particella di solido e una molecola di gas che può essere adsorbita sulla sua superficie



A_{cs} = area ricoperta da una molecola di gas adsorbita sulla particella di solido

Procedimento:

- si immette il gas
- poi la pressione viene incrementata
- All'aumentare della pressione cresce il numero di molecole di gas adsorbite
- Fino a coprire tutta la superficie (II)
- Se la pressione aumenta ancora si formano multistrati (III)



Noto il volume di gas adsorbito
necessaria a creare un monostrato è possibile calcolare:

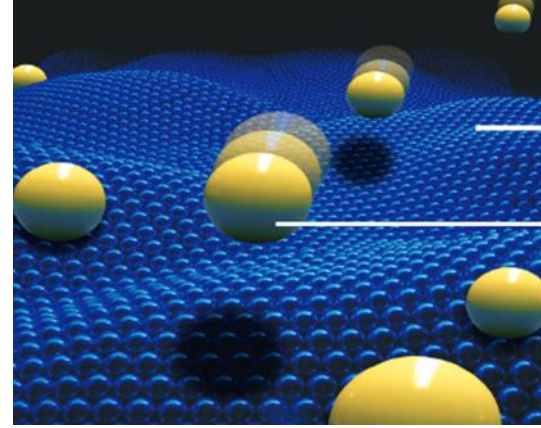
Il numero di molecole di gas



e quindi nota l'area occupata da ciascuna molecola di gas
(AZOTO: $16 \times 10^{-16} \text{cm}^2$)

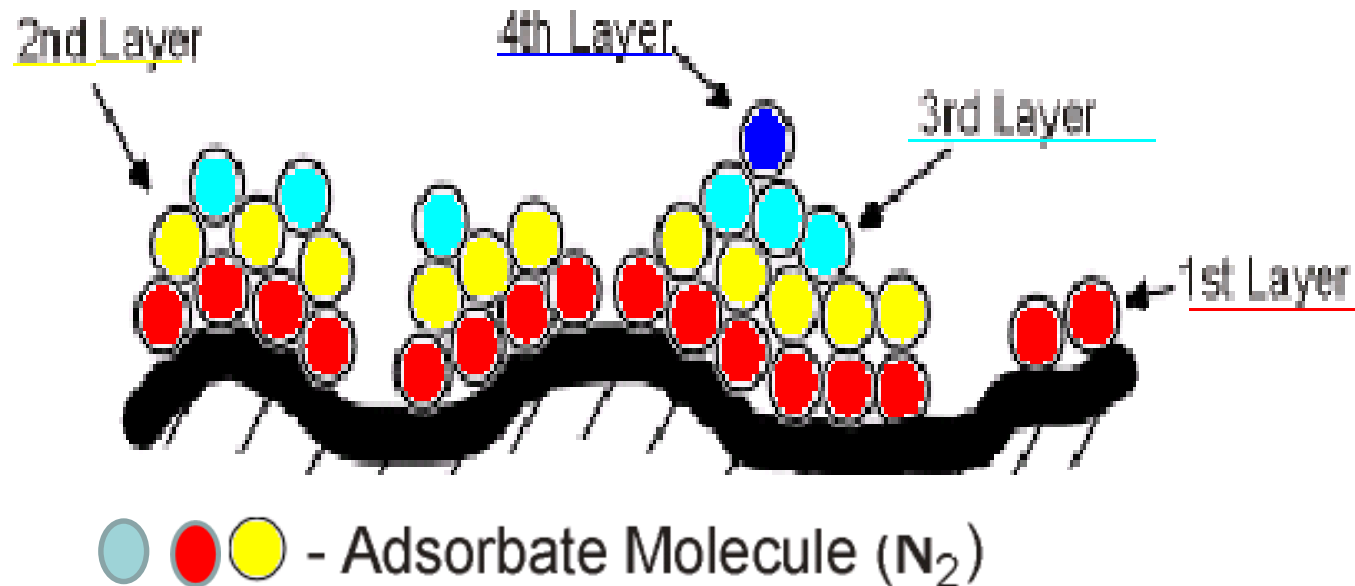


la superficie totale S_t del campione
(area superficiale del solido)



PERO' durante la misura NON si forma un monostrato perfetto!

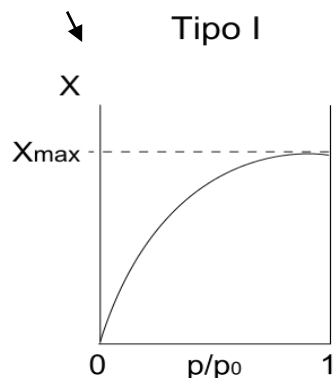
Molecole di gas si adsorbono su altre già presenti sulla polvere prima di fare una completa ricopertura di particelle si formano **multistrati**



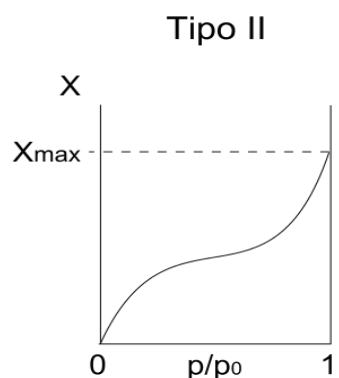
Isoterme di adsorbimento

V adsorbito/grammo
solido (o su ml di solido)

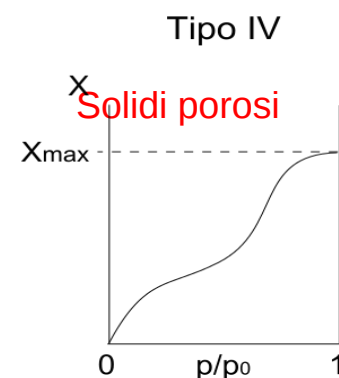
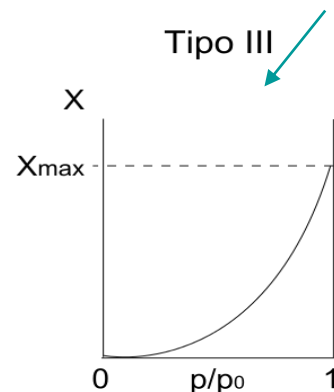
Rari: quando il primo strato ha
adsorbimento debole)



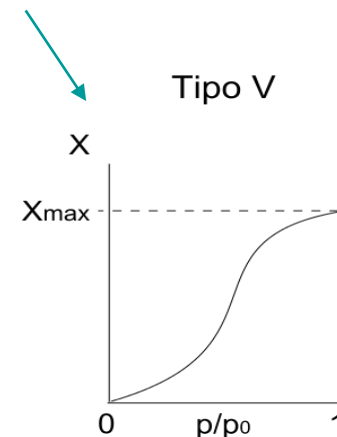
Adsorbimento
Chimico
(solo monomolecolare)



Solidi non porosi



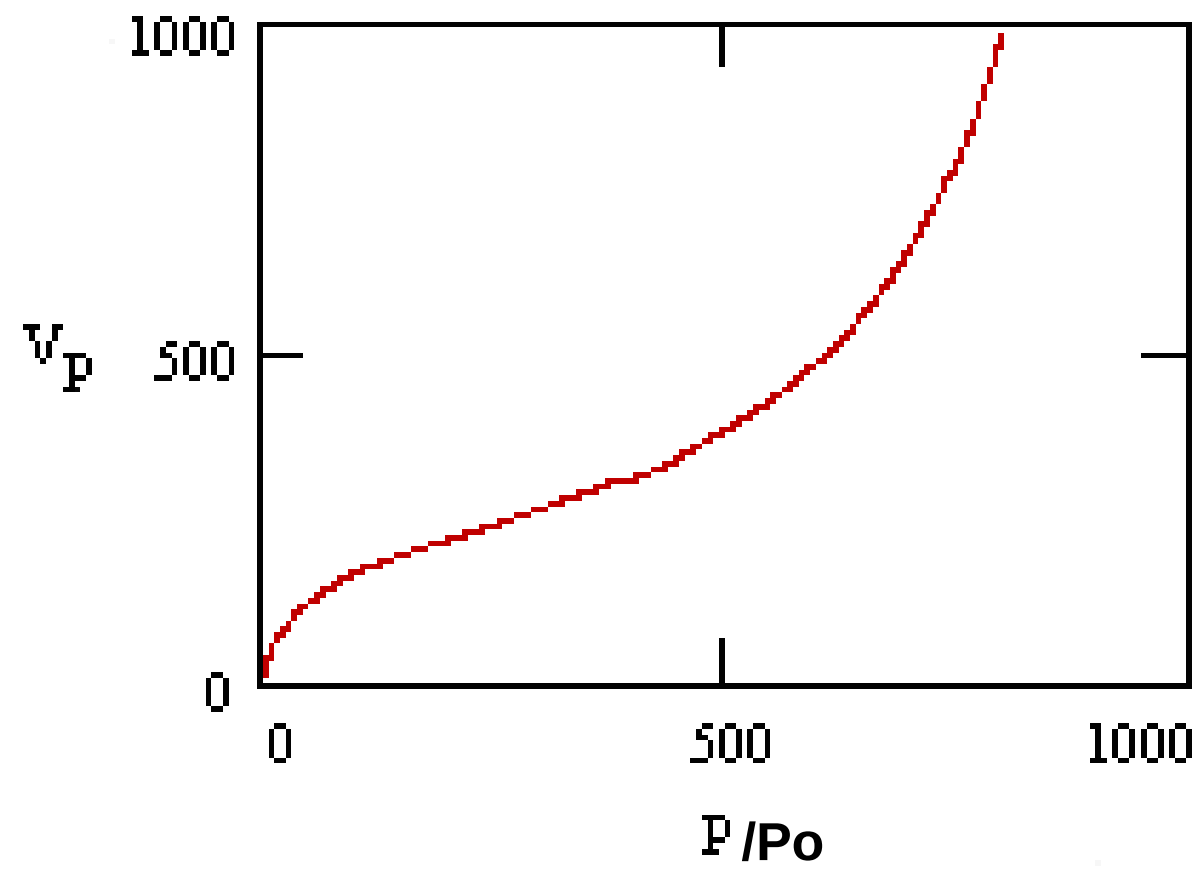
Condensazione
di vapore in
capillari - Solidi
porosi



Isoterma Tipo II – adsorbimento fisico di gas da solidi non porosi tipicamente dà questo tipo di isoterma. La copertura con uno strato monomolecolare è a sua volta coperta da un multistrato a pressioni maggiori (relativamente alte).

È quello che si incontra di più nei casi reali

solidi non porosi (isoterma II)



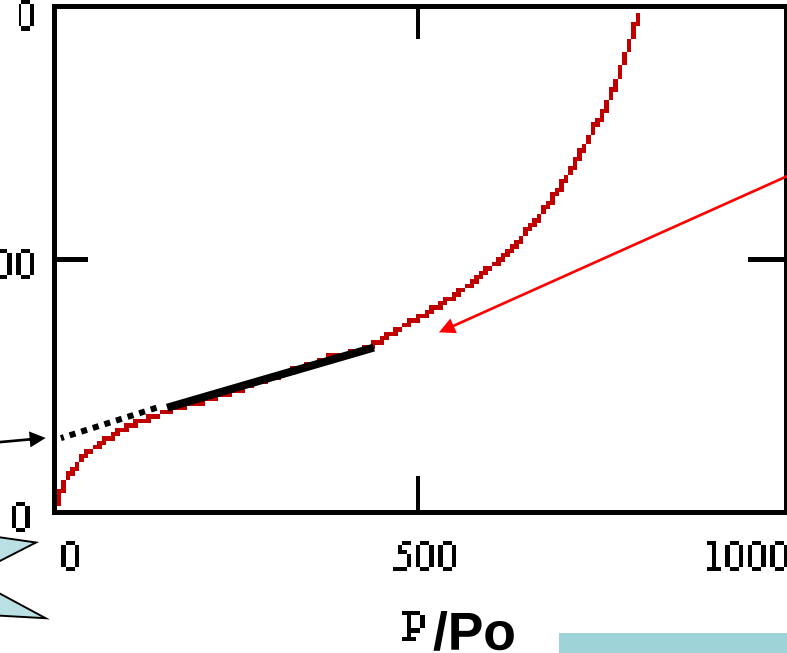
Isoterma II

la superficie
totale S_t del
campione

V azoto
adsorbito

V_P

Intercetta!



Tratto rettilineo
dell'isoterma che
corrisponde
all'adsorbimento di uno
strato monomolecolare

Metodo BET

per determinare l'area superficiale dei solidi
Brunauer, Emmet e Teller (1938)

Quindi:

- Aumentando la pressione via via si adsorbono le molecole sulla superficie
- Prendo in considerazione il tratto rettilineo dell'isoterma (V vs P/P_0):
- Ottengo così il Volume di Azoto adsorbito in uno strato monomolecolare (e numero mlc)
e nota l'area occupata da ciascuna molecola di gas
(AZOTO: $16 \times 10^{-16} \text{cm}^2$)
- Posso determinare l'area superficiale specifica del solido (area /g o area/ml)

Perché è importante conoscere
l'area superficiale della polvere?

Proprietà influenzate dall'area superficiale

1. Velocità di dissoluzione: legge di Noyes Whytney

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA(C_s - C)}{L}$$

Where:

dW/dt is the rate of dissolution.

A is the surface area of the solid.

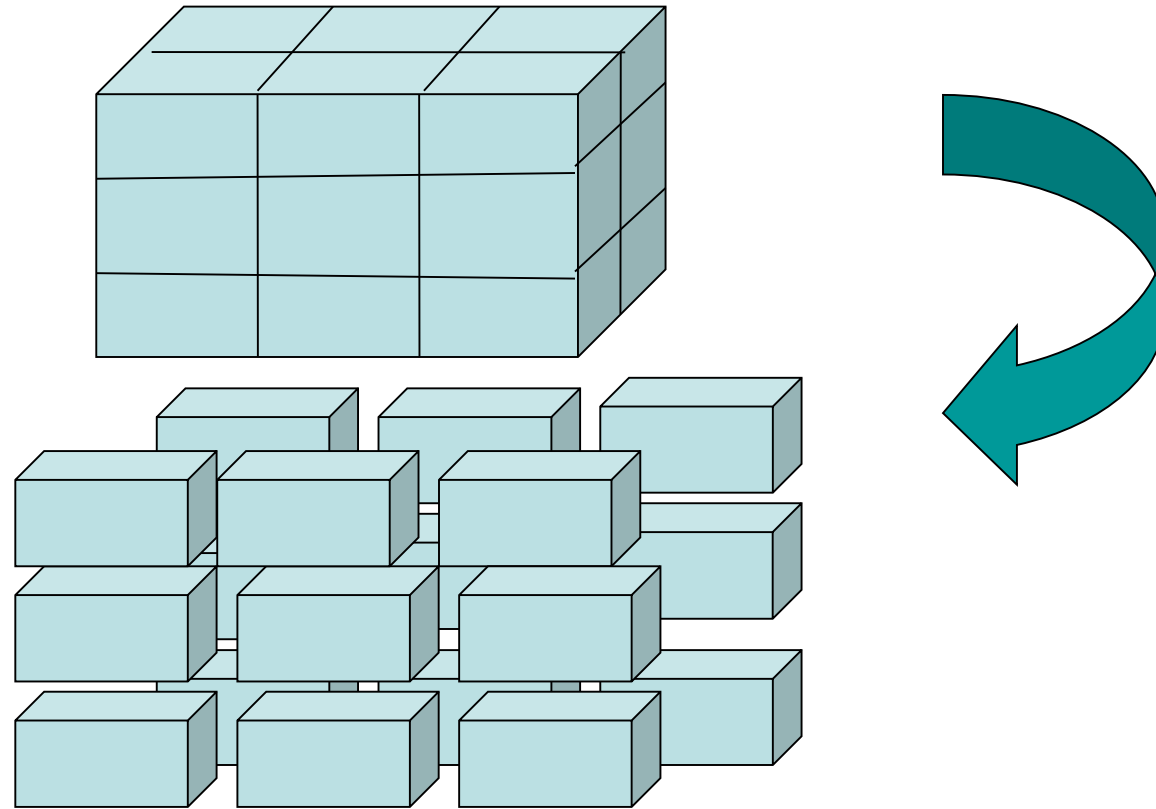
C is the concentration of the solid in the bulk dissolution medium.

C_s is the concentration of the solid in the diffusion layer surrounding the solid.

D is the diffusion coefficient.

L is the thickness.

Pari volume diversa area superfciiale



• *Fenacetina: dissoluzione in vitro*

Ora capiamo che era legato all'area superficiale maggiore!)

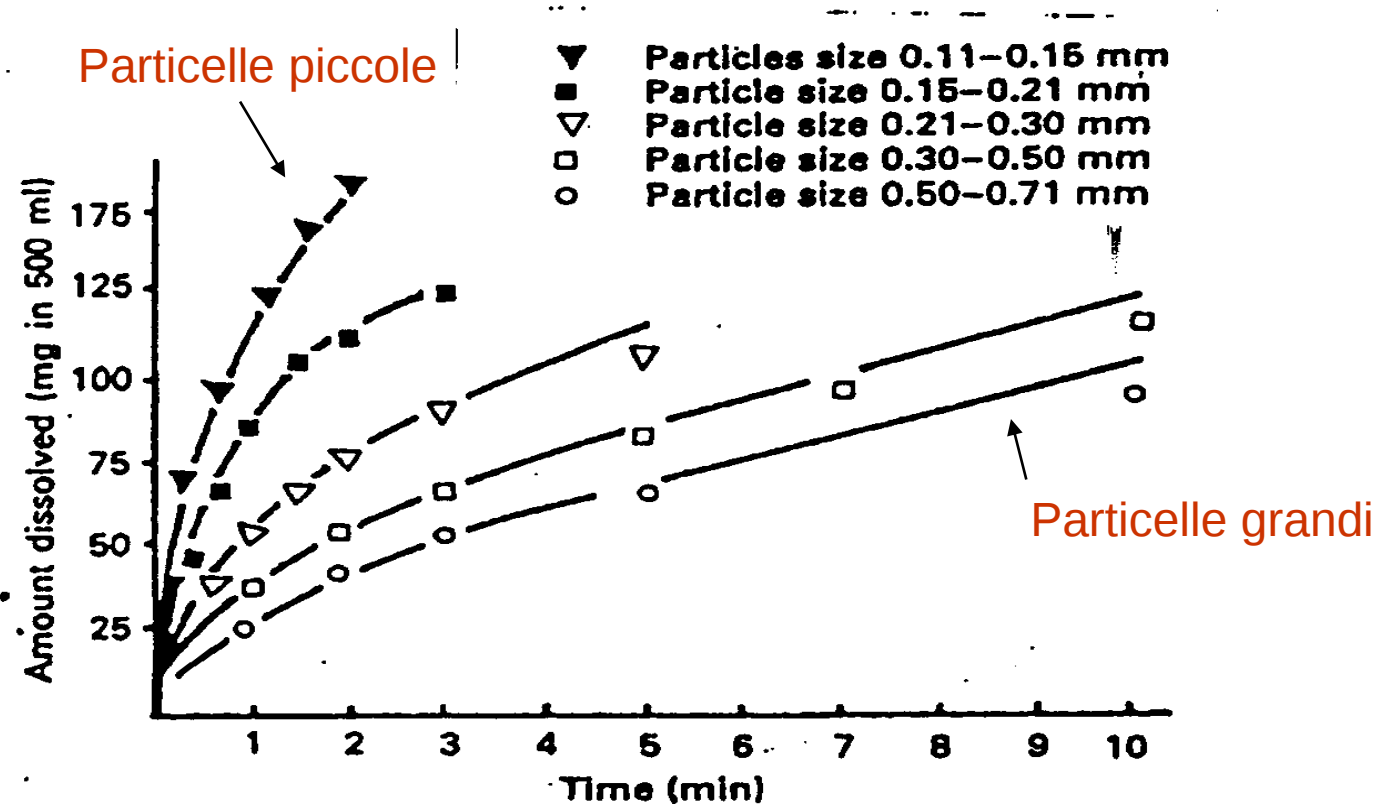


Fig. 18.2 Effect of particle size of phenacetin on dissolution rate. (Finholt, P. (1974) Influence of formulation on dissolution rate. In *Dissolution Technology*, L. J. Leeson and J. T. Carstenson, eds, pp. 106-146, Academy of Pharmaceutical Science, American Pharmaceutical Association, Washington, DC).

2. REATTIVITA' ALLO STATO SOLIDO

Influenzata più dal rapporto tra le superfici dei solidi che dal rapporto in peso o molare.

Influenza dell'area superficiale sulla stabilità

Il principio attivo si **degrada** più facilmente se ha area superficiale maggiore:

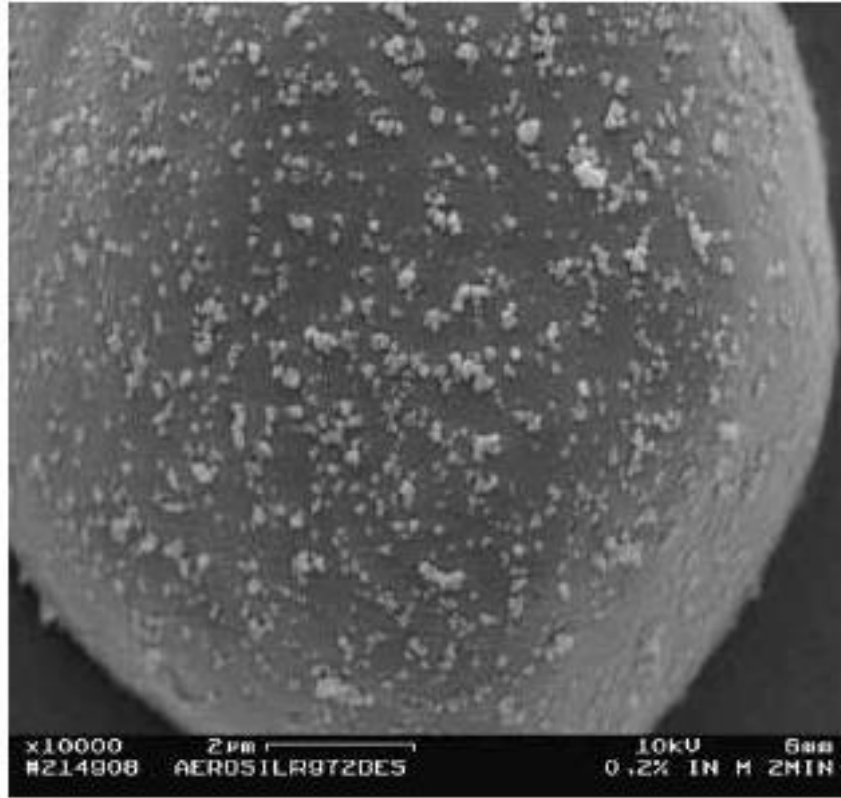
- adsorbe **più acqua** (fenomeni idrolitici)
più aria (fenomeni ossidativi, si riveste di aria, è meno bagnabile)

Altre proprietà influenzate dall'area superficiale

Effetto lubrificante: legato all'area superficiale più che al peso di lubrificante aggiunto alla miscela. Quindi un lubrificante micronizzato ha un maggiore potere lubrificante.

Granulazione: conoscere l'area superficiale mi dà indicazione sulla quantità di soluzione legante da aggiungere alla polvere.

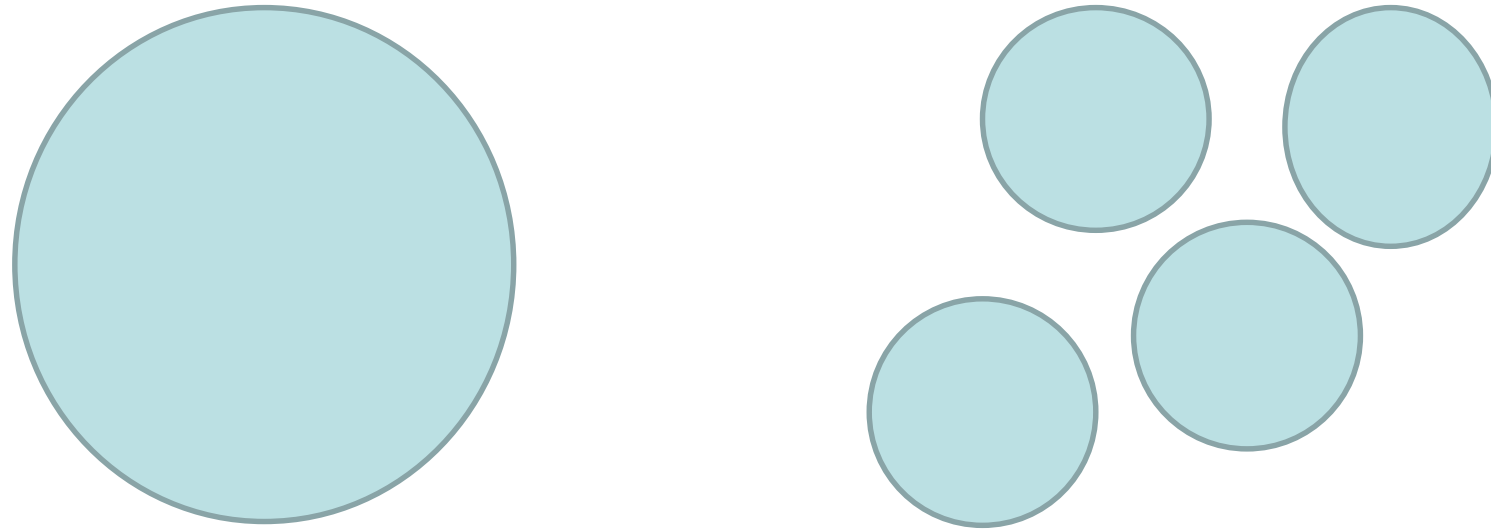
Effetto glidante o lubrificante:



Silice colloidale
sulla superficie dell'amido

scorrevolezza

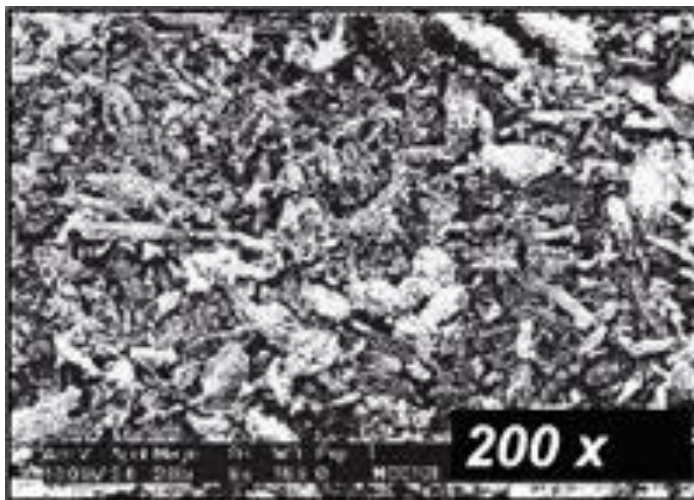
Domanda:
chi scorre meglio?
(parità di volume totale di polvere)



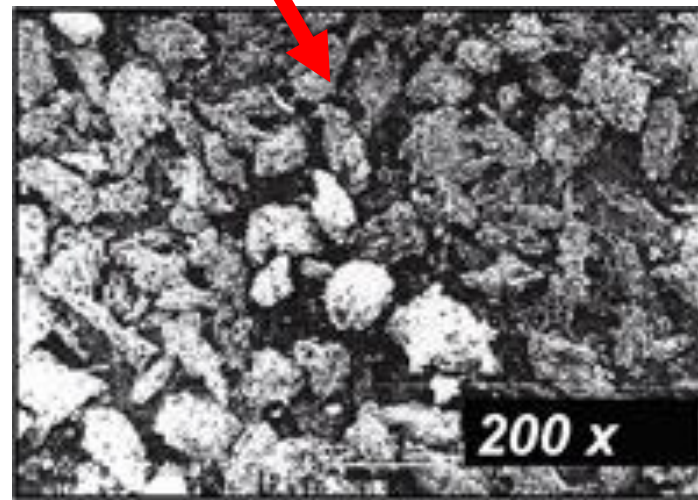
area superficiale di una polvere e scorrevolezza

Avicel PH 101-102: sono due tipi di cellulosa microcristallina, eccipienti per compressione diretta;

PH102 è di dimensioni maggiori e area minore, e scorre meglio.



Avicel PH 101



Avicel PH 102

Conoscere l'area superficiale specifica

Mi è utile per conoscere l'efficacia di un processo di macinazione
(oltreché determinare la variazione delle distribuzione dimensionale,
posso valutare la variazione dell'area superficiale)

