

Programma di caratterizzazione

I principali parametri fisico-chimici e fisico-meccanici da determinare sono:

- **Struttura cristallina** (es. Diffrazione ai raggi X)
- **forma e dimensioni delle particelle** (es. microscopia)
- **polimorfi, idrati, solvati** (Punto di fusione e calorimetria differenziale a scansione - DSC)
- Metodiche analitiche (tlc, HPLC, UV)
- Solubilità
 - in acqua, effetto del pH
 - misura del pKa
 - formazione di sali
 - utilizzo di solventi (veicoli o solventi per estrazione)
 - coefficiente di partizione (lipofilicità)
- Stabilità allo stato solido ed in soluzione (stabilità termica, in soluzione, idrolisi, ossidazione, fotolisi)
- Dissoluzione
- Proprietà di scorrimento del solido
- Proprietà di compressione del solido
- Compatibilità con gli eccipienti
- Indagini preliminari in vivo sull'animale riguardanti l'assorbimento, il metabolismo, il legame alle proteine, la distribuzione e l'eliminazione del principio attivo nel formulato in sviluppo.

PROPRIETÀ DELLE POLVERI

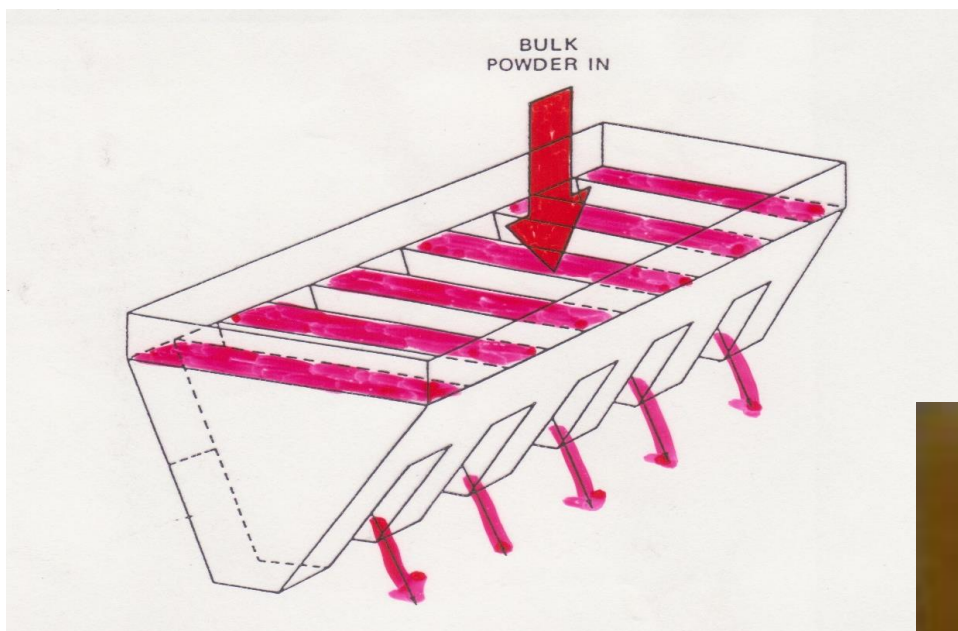
fondamentali

- a) dimensione e distribuzione dimensionale delle particelle
- b) forma
- c) area superficiale

derivate

- a) densità
- b) porosità
- c) flusso (caratteristiche di scorrimento)

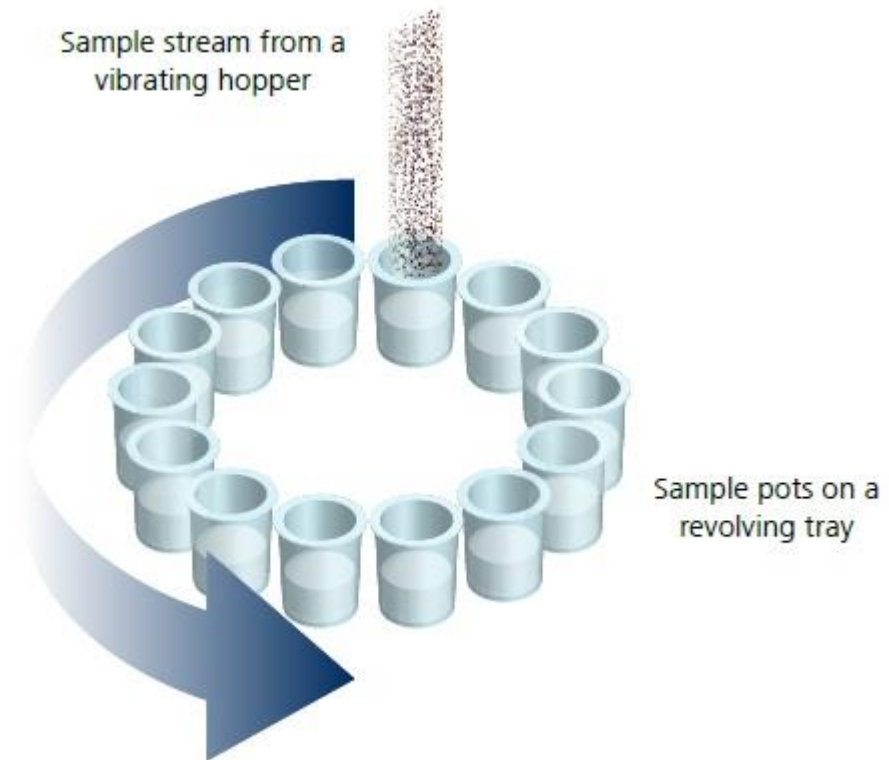
CAMPIONAMENTO: PRIMA DI FARE LA MISURA BISOGNA AVERE UN CAMPIONE RAPPRESENTATIVO!



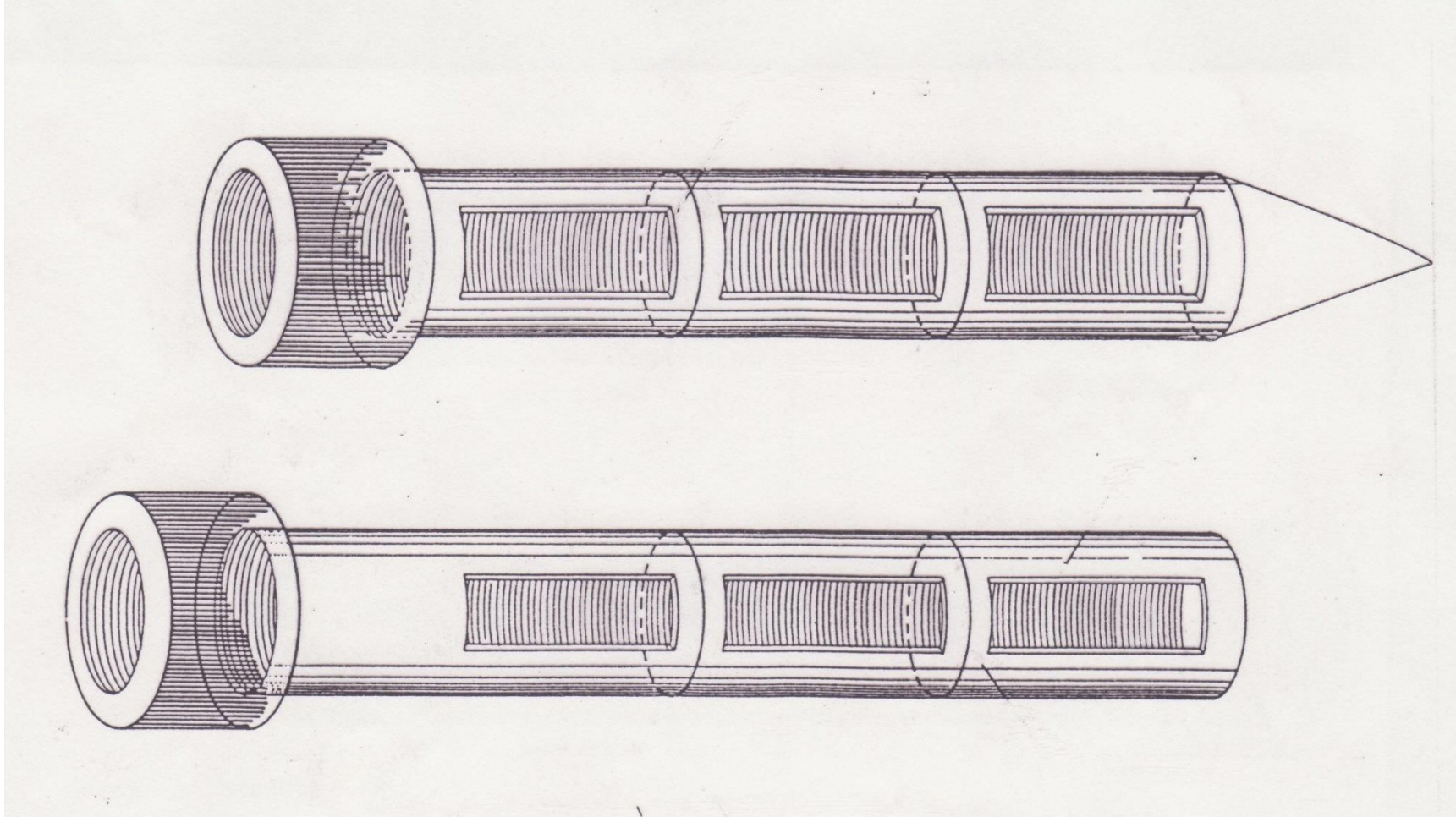
**metodo delle camere
alternate a fessure
stainless steel riffler**



Spinning riffler



PER GRANDI QUANTITATIVI: METODO DELLA SONDA

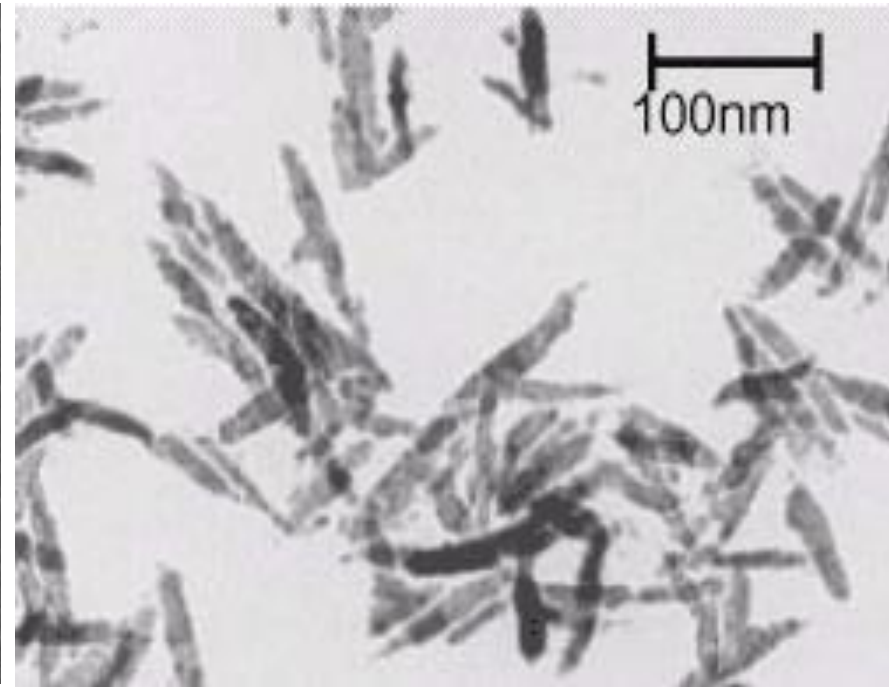
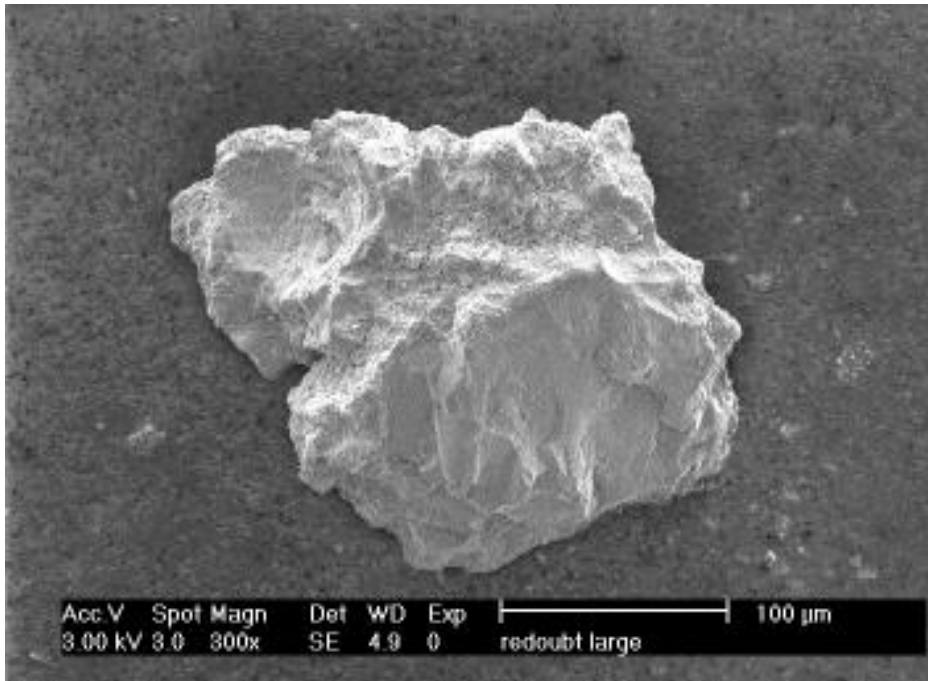


Analisi granulometrica

la misura della dimensione delle particelle che compongono i solidi in polvere o in granulati, oppure dispersi in liquidi (sospensioni).

è una necessità e un dovere perché le dimensioni possono avere molteplici implicazioni

In genere la forma delle particelle è irregolare,
pertanto ci si rifà alla **sfera**, che è l'unica forma
che può essere descritta da un solo numero



Diametro SFERICO equivalente

Ricordiamo che:

- Area circonferenza: $\pi d^2/4$ πr^2
- Area sfera = πd^2
- Volume sfera = $\pi d^3 /6$



All'aumentare dell'asimmetria della particella aumenta la difficoltà nell'esprimere la dimensione della particella stessa in termini di un DIAMETRO che MANTENGA UN CERTO SIGNIFICATO



*Si fa ricorso al **Diametro SFERICO equivalente** che mette in relazione la dimensione della particella con il diametro di una sfera che ha lo stesso volume, la stessa area, lo stesso area di proiezione, lo stesso rapporto vol/sup ...*

d_v

DIAMETRO VOLUME

d_s

DIAMETRO SUPERFICIE

d_p

DIAMETRO AREA PROIETTATA

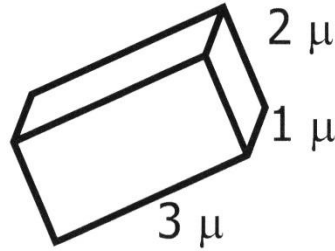
$d_{..}$

.....

DIAMETRO VOLUME

- determinazione del volume della particella (es. spostamento di un liquido)
- si pone uguale a quello della ipotetica sfera che ha un volume identico
- si calcola $d_v = \sqrt[3]{6V/\pi}$ (d_v =diametro volume, V =volume)

Es. per una particella a forma di parallelepipedo



$$\pi d^3/6 \quad \text{VOLUME}$$

DIAMETRO VOLUME

$$d_v = \sqrt[3]{6 \text{ volume}/\pi} = 2.25\mu$$

DIAMETRO SUPERFICIE

$$d_s = \sqrt{\text{area totale}/\pi} = 2.65\mu$$

DIAMETRO AREA PROIETTATA

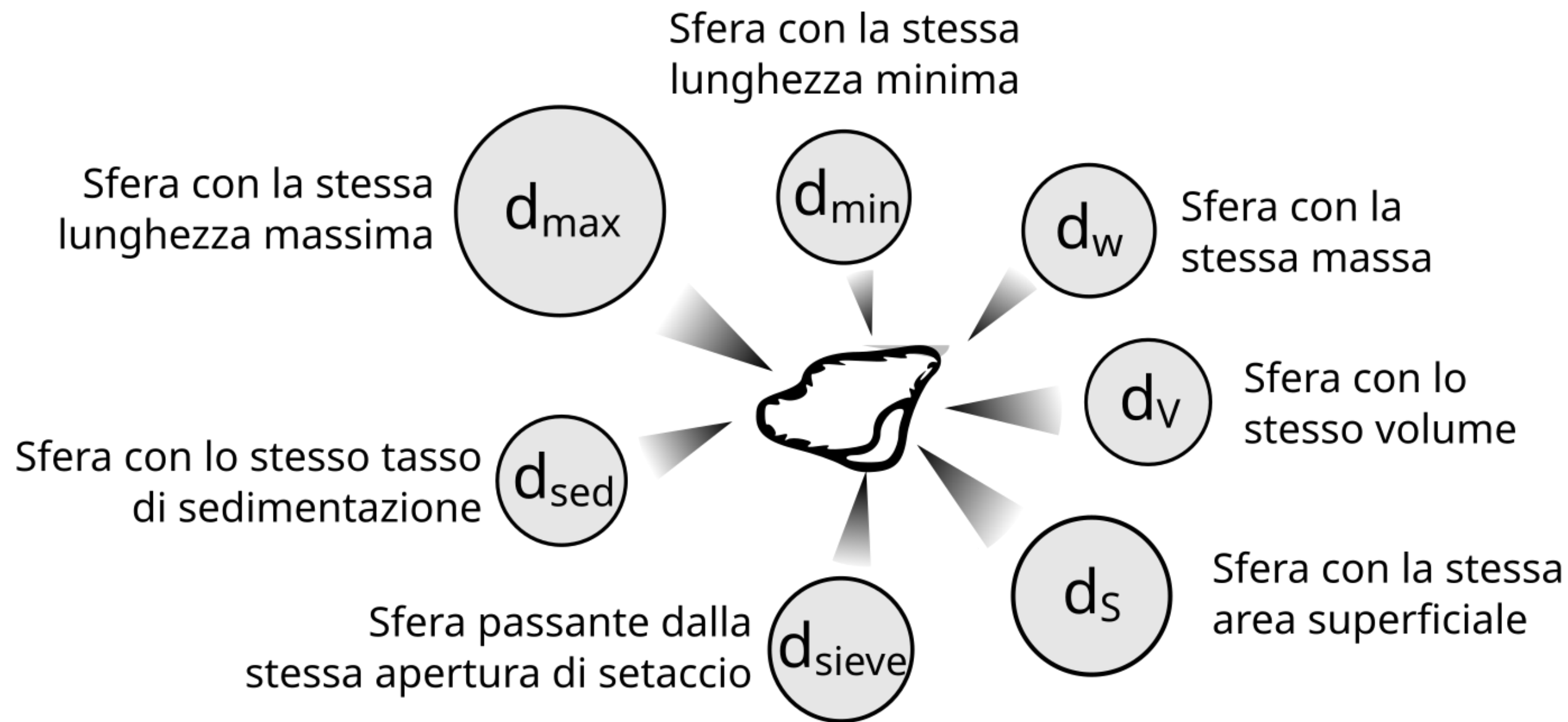
$$d_p = \sqrt{4 \text{ area proiettata}/\pi} = 2.76\mu$$

DIAMETRO SETACCIO

$$d_{\text{sieve}} \cong 2\mu$$

La dimensione di una particella può essere anche per es. espressa in termini di diametro di sedimentazione o diametro di Stokes che equivale al diametro della sfera che ha la stessa velocità di sedimentazione della particella irregolare:

d_{st} = diametro di Stokes --> (velocità di sedimentazione)



Alcuni diametri equivalenti

Equivalent diameter	Symbol	Definition	Equation
Drag diameter (or frictional drag diameter)	d_d	Diameter of a sphere having the same resistance to motion in a fluid as the particle in a fluid of the same density (ρ_f) and same viscosity (η), and moving at the same velocity (v) (d_d approximates to d_s when the particle Reynolds number (Re_p) is small and particle motion is streamlined. i.e. $Re_p < 0.2$)	$F_D = C_D A \rho_f \frac{v^2}{2}$ where $C_D A = f(d_d)$ (i.e. $F_D = 3\pi d_d \eta v$)
Feret's diameter	d_F	The mean value of the distance between pairs of parallel tangents to the projected outline of the particle. This can be considered as the boundary separating equal particle areas (see text and Fig. 9.3)	None
Free-falling diameter	d_f	Diameter of a sphere having the same density and same free-falling speed as the particle in a fluid of the same density and viscosity	None
Hydrodynamic diameter	d_h	Diameter calculated from the diffusion coefficient according to the Stokes-Einstein equation (see text)	$D = \frac{1.38 \times 10^{-12} T}{3\pi \eta d} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$
Martin's diameter	d_M	The mean chord length of the projected outline of the particle (see text and Fig. 9.3)	None
Projected area diameter	d_a	Diameter of a circle having the same area (A) as the projected area of the particle resting in a stable position (see text and Fig. 9.2)	$A = \frac{\pi}{4} d_a^2$
Perimeter diameter	d_p	Diameter of a circle having the same perimeter as the projected outline of the particle (see text and Fig. 9.2)	None
Sieve diameter	d_A	The width of the minimum square aperture through which the particle will pass (see text and Fig. 9.7)	None
Stokes diameter	d_{st}	The free-falling diameter (d_f , see above) of a particle in the laminar flow region ($Re_p < 0.2$)	Under these conditions $d_{st}^2 = \frac{d_v^3}{d_s^2}$
Surface diameter	d_s	Diameter of a sphere having the same external surface area (S) as the particle	$S = \pi d_s^2$
Surface volume diameter	d_{sv}	Diameter of a sphere having the same external surface area to volume ratio as the particle	$d_{sv} = \frac{d_v^3}{d_s^2}$
Volume diameter	d_v	Diameter of a sphere having the same volume (V) as the particle	$V = \frac{\pi}{6} d_v^3$

Setacci

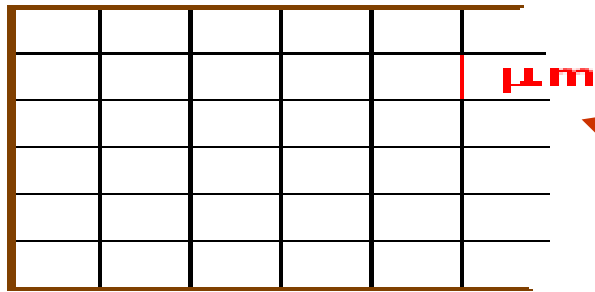
(metodo riportato in Farmacopea)



I setacci sono formati da maglie costituite da fili metallici (acciaio inox) o di fibra (nylon, seta, ecc.) aventi forma quadrata.

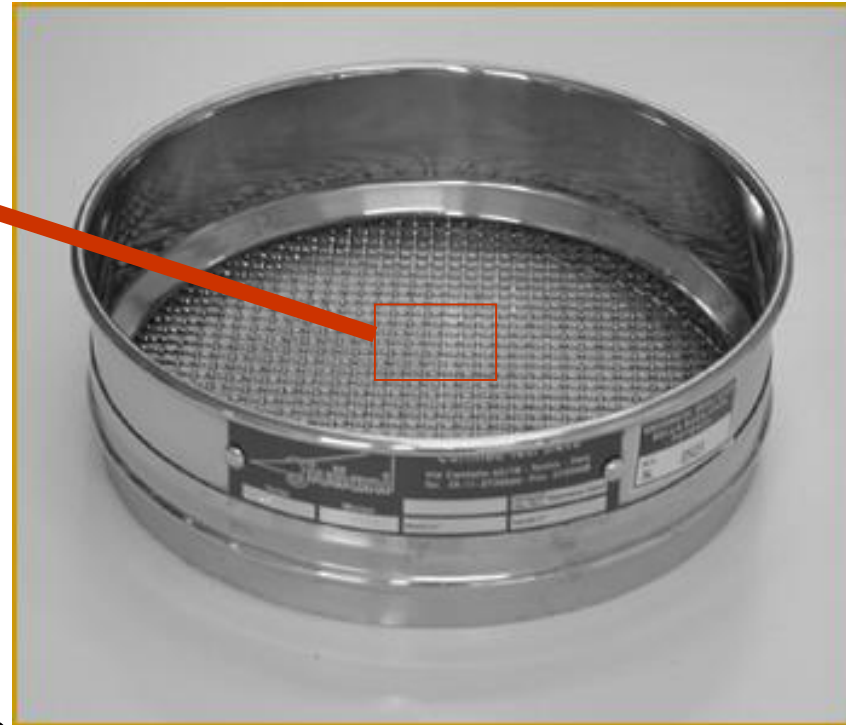
Cosa definisce il setaccio?

- Apertura nominale



Le dimensioni del setaccio

= distanza tra due nodi (intersezioni tra i fili di due maglie), sono espresse in mm (e a volte anche in micron).



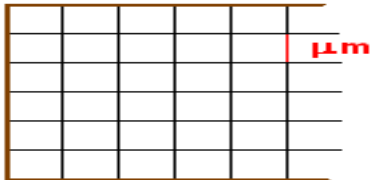


la F.U. prevede 16 setacci:

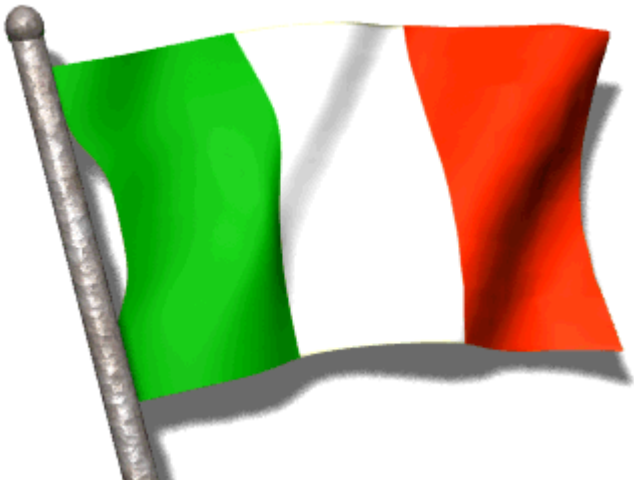
8000, 4000, 1000, 500,
250, 125; 5600, 2800,
1400; 710, 355; 420; 300;
180, 90 espressi in micron

Apertura in progressione geometrica

Setacci



U.S. Sieve No./ Wire Mesh Size	MESH OPENING		WIRE DIA.	
	Inches	mm	Inches	mm
20	0.0331	0.850		
40	0.0165	0.425		
60	0.0098	0.250		
100	0.0059	0.150		
140	0.0041	0.106		
170	0.0035	0.090		
200	0.0035	0.090	0.0023	0.033
230	0.0025	0.063	0.0017	0.044
270	0.0021	0.053	0.0015	0.37
325	0.0017	0.045	0.0012	0.030



NUMERO
MAGLIE PER
POLLICE



Impilo i setacci con
apertura nominale
in diminuzione verso il basso

Esecuzione del test

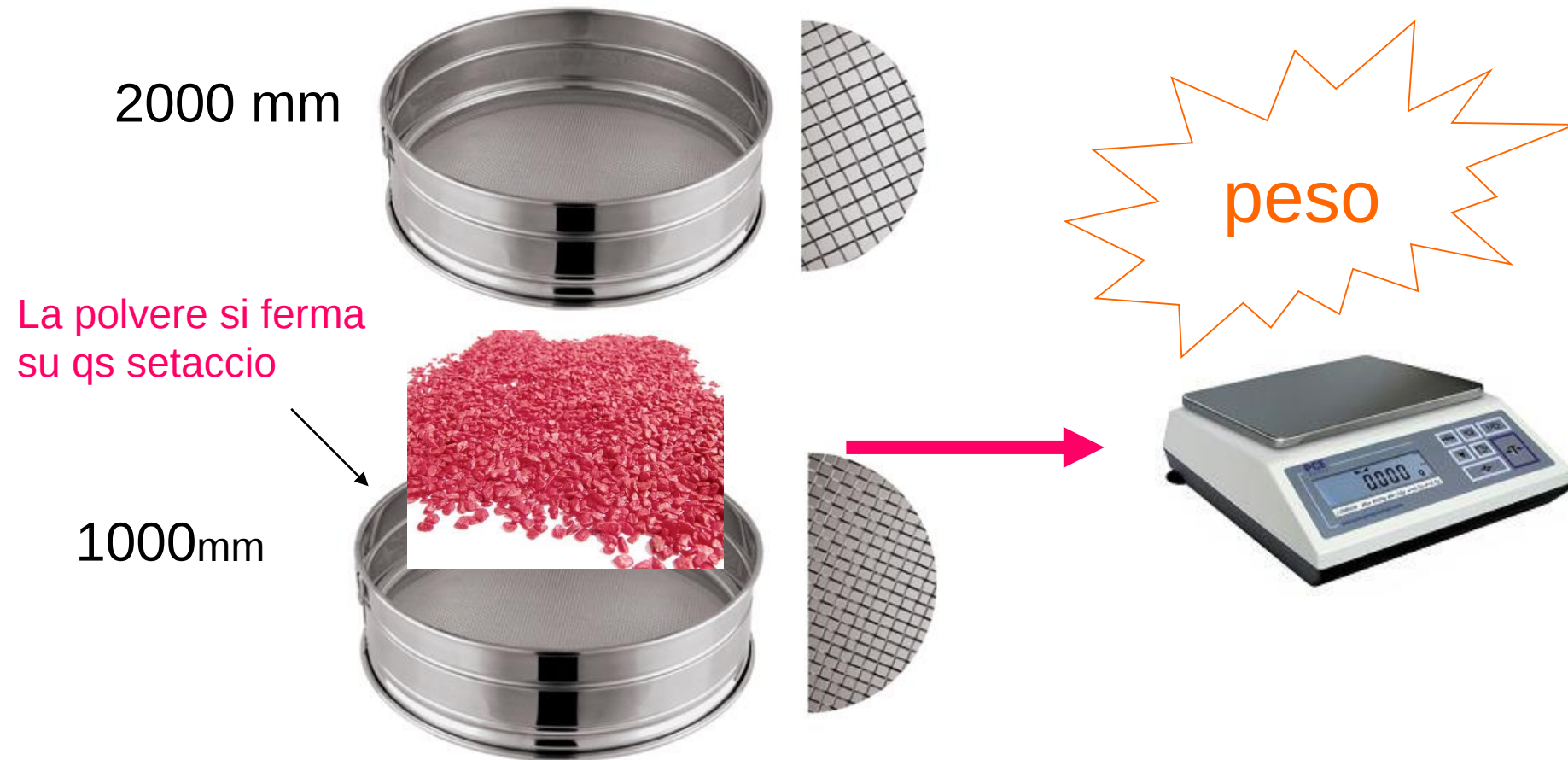
- si caricano un numero tra 5 e 10 setacci (+ fondo e coperchio) si analizzano 100g di polvere
- Setacciatrice impone vibrazione
- Si fa vibrare alcuni minuti (il tempo necessario affinché il peso raccolto nei vari setacci sia riproducibile in diverse setacciature dello stesso campione)

Diametro delle particelle

trattenute su un setaccio si calcola con la media tra l'apertura nominale della maglia sul quale la polvere si è fermata e quella del setaccio immediatamente precedente nella pila



Quanta polvere di quella classe dimensionale?



Quantità
raccolta (g)

Ampiezza maglia micron

0

2000

CLASSE DIMENSIONALE
micron

$$(2000+1000)/2 = 1500$$

40

1000

$$(1000+500)/2 = 750$$

35

500

$$(500+250)/2 = 375$$

25

250

Diametro medio:

$$(40 \times 1500 + 35 \times 750 + 25 \times 375) / 100 = 956,2 \mu\text{m}$$

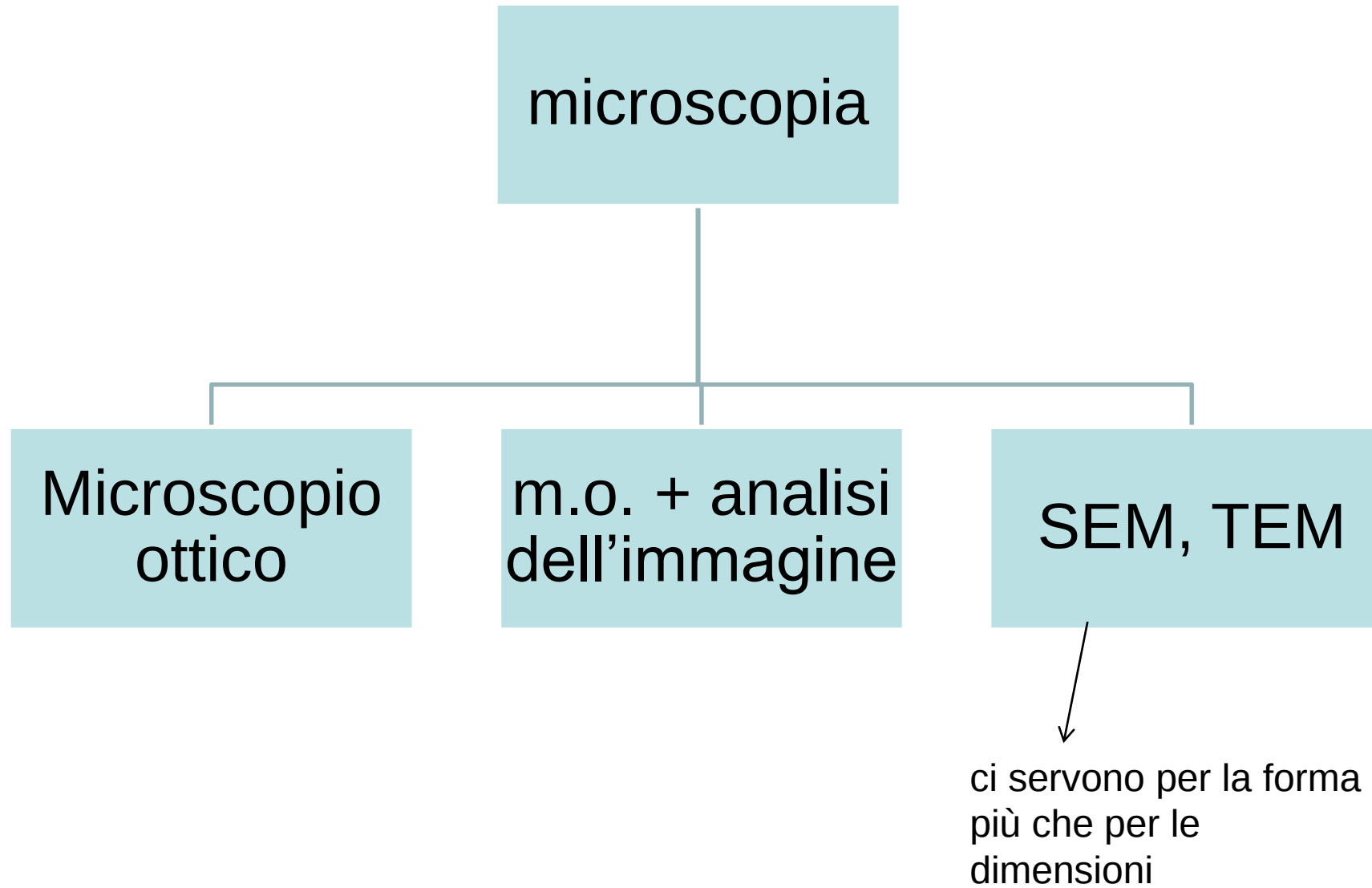
Diametro medio:

$$(40 \times 1500 + 35 \times 750 + 25 \times 375) / 100 = 956,2 \mu\text{m}$$

Diametro medio è riferito al peso

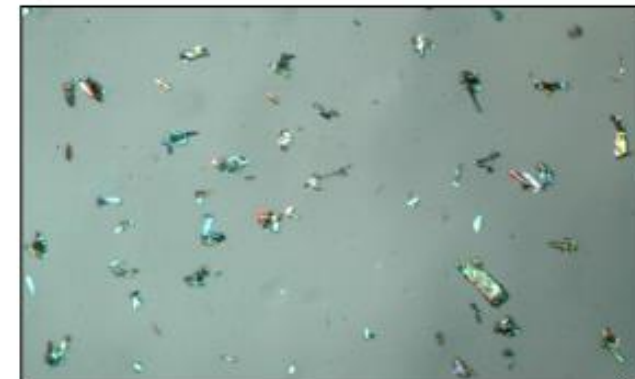
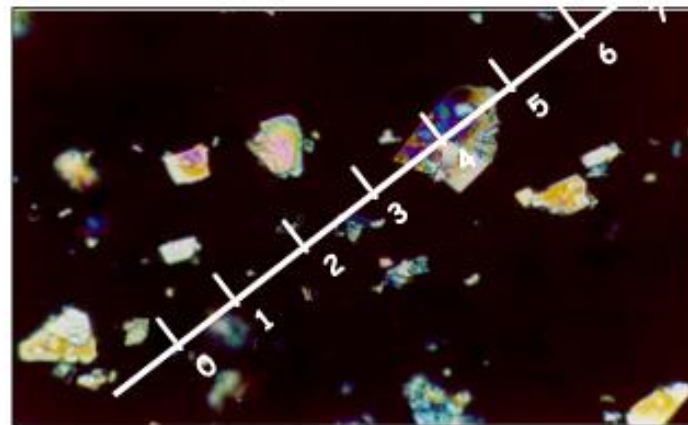
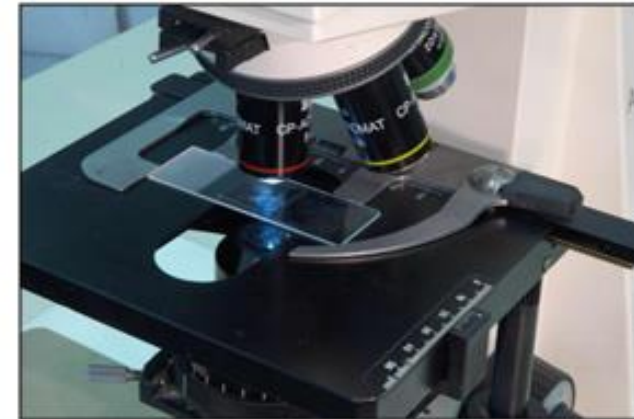
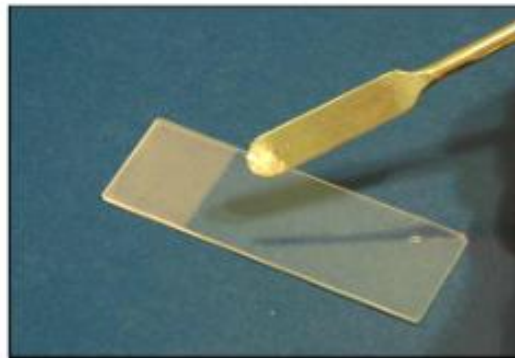
Classificazione Granulometrica Delle Polveri Mediante Setacciatura (F.U. XII Pag 363)

	PASSA ATTRAVERSO IL SETACCIO:
POLVERE GROSSOLANA	1400 μm $\geq$ 95% m/m 355 μm non > 40%
POLVERE MODERATAMENTE FINE	355 μm $\geq$ 95% 180 μm non > 40%
POLVERE FINE	180 μm $\geq$ 95% 125 μm non > 40%
POLVERE MOLTO FINE	125 μm $\geq$ 95% 90 μm non > 40%
Se viene indicato UN SOLO SETACCIO	$\geq$ 97%



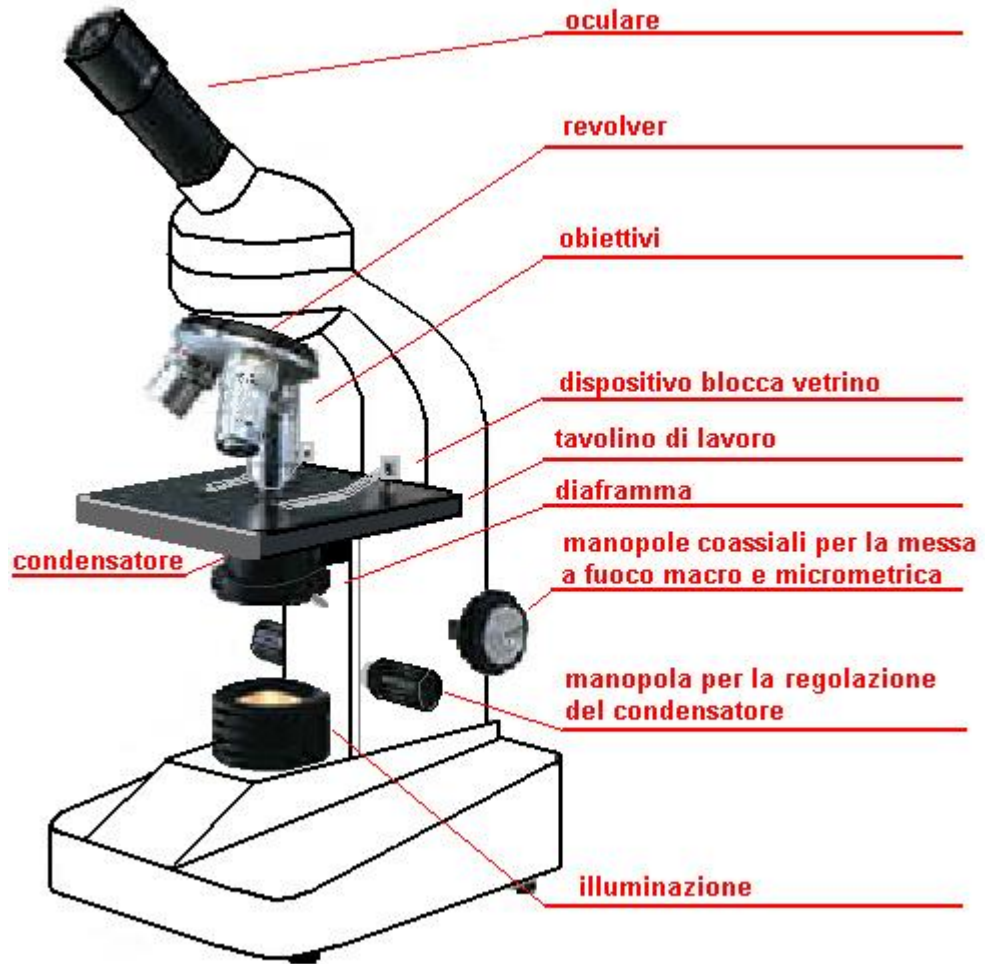
Microscopio ottico

Preparazione del vetrino con polvere dispersa (anche in olio o altro)
Lettura agevolata attraverso reticolo o righello inserito lungo il percorso ottico

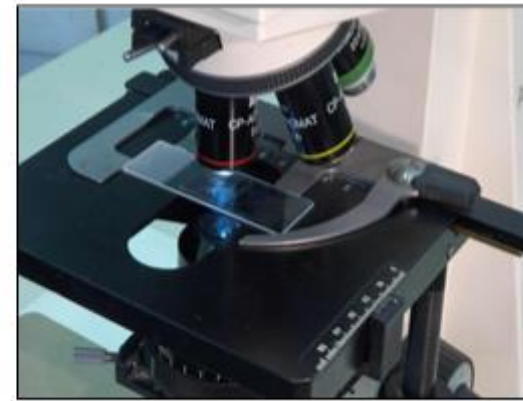
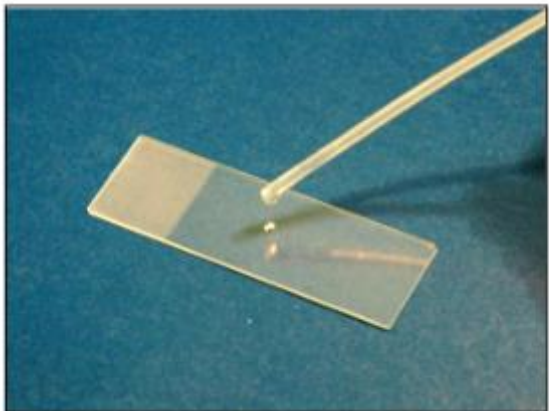
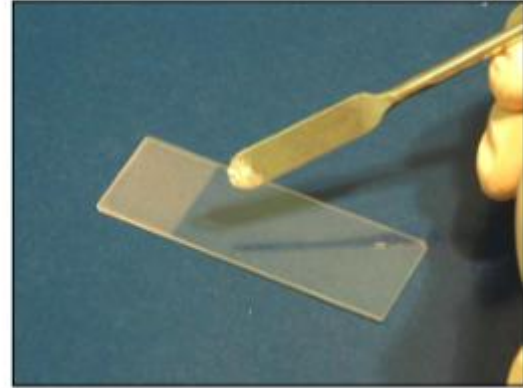
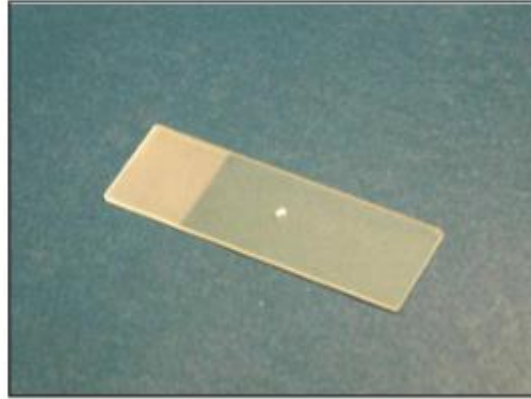
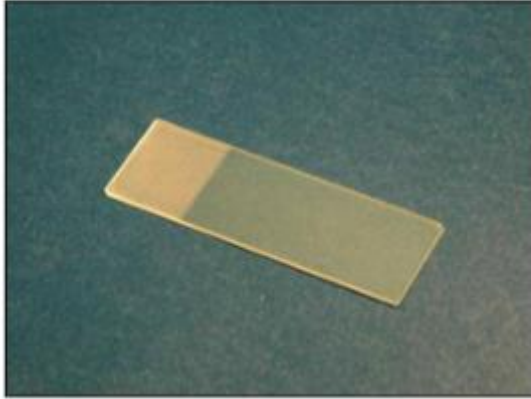


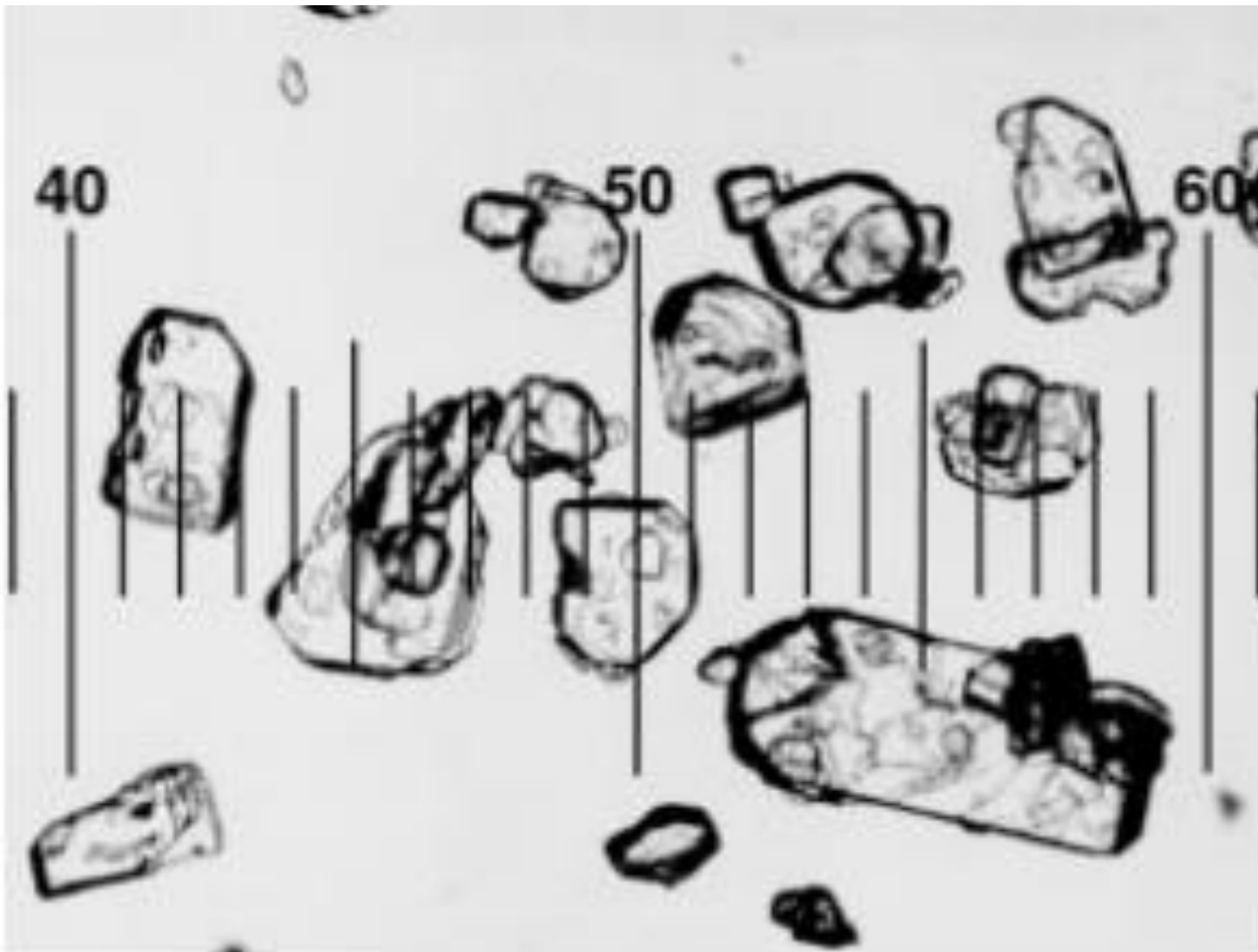
MICROSCOPIO OTTICO

Magnification =
obiettivo per oculare

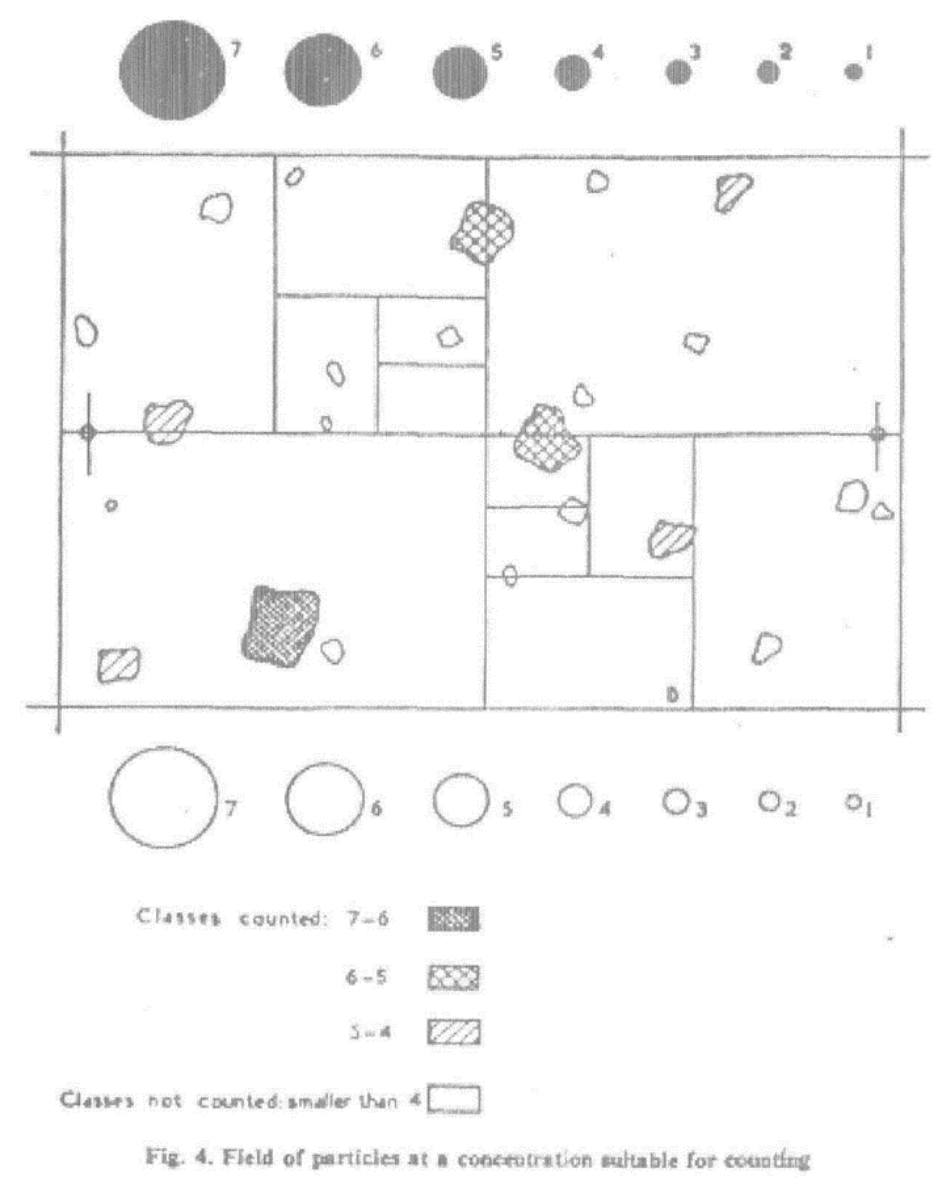
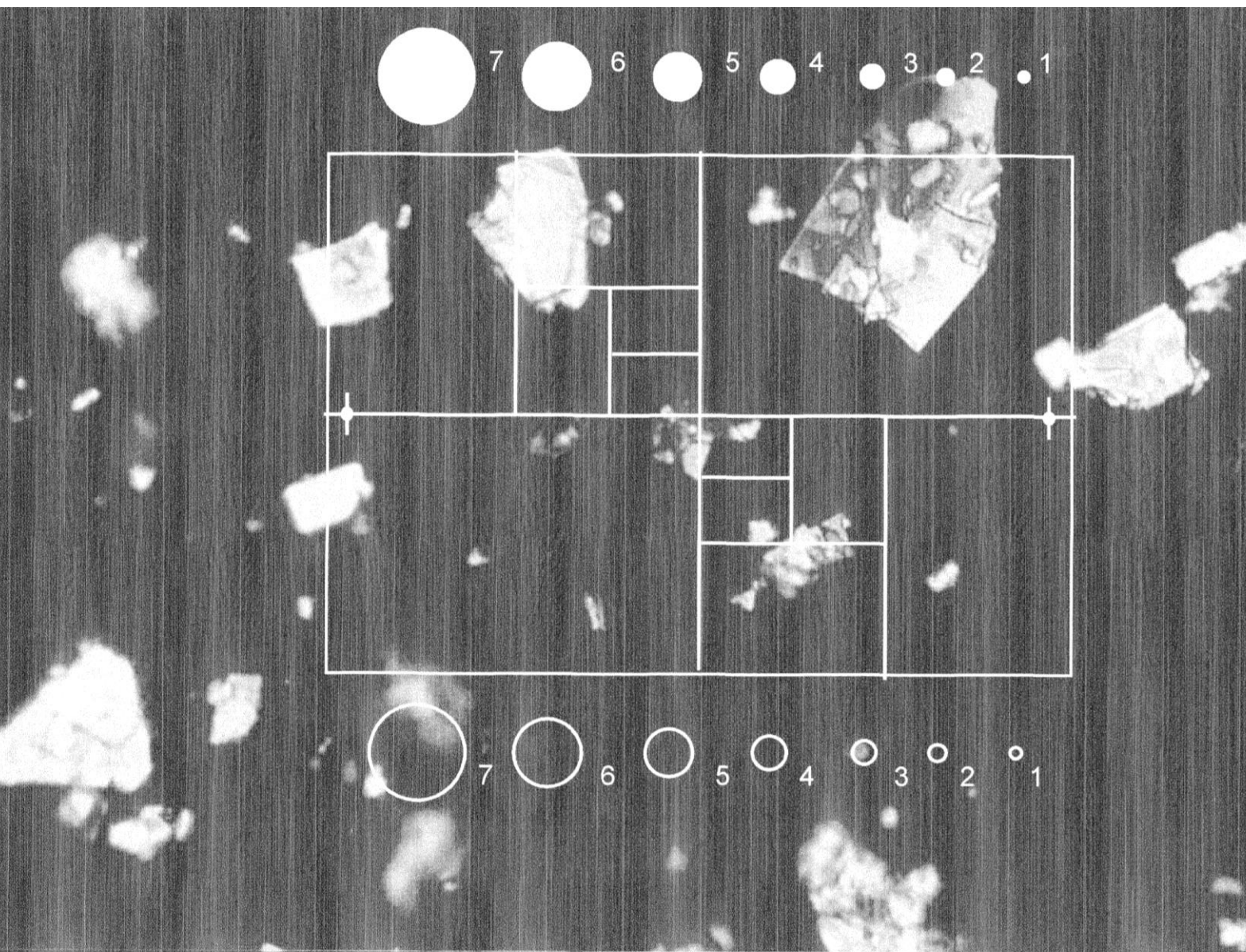


Preparazione del campione



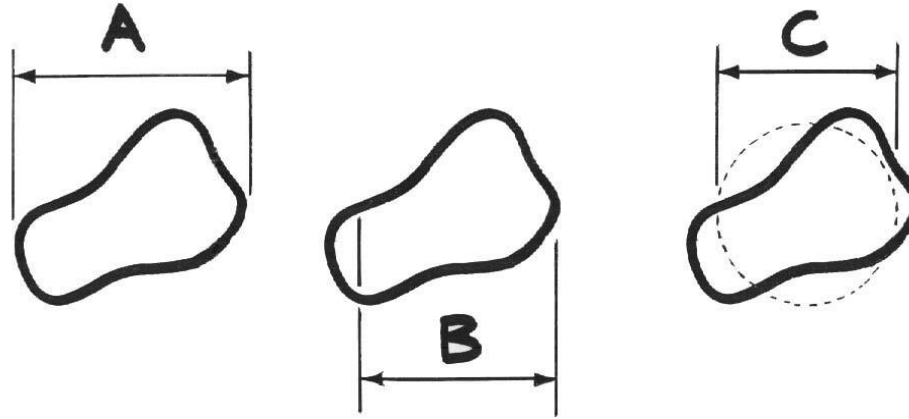


Con il righello



Con la graticola

Definizioni di diametri

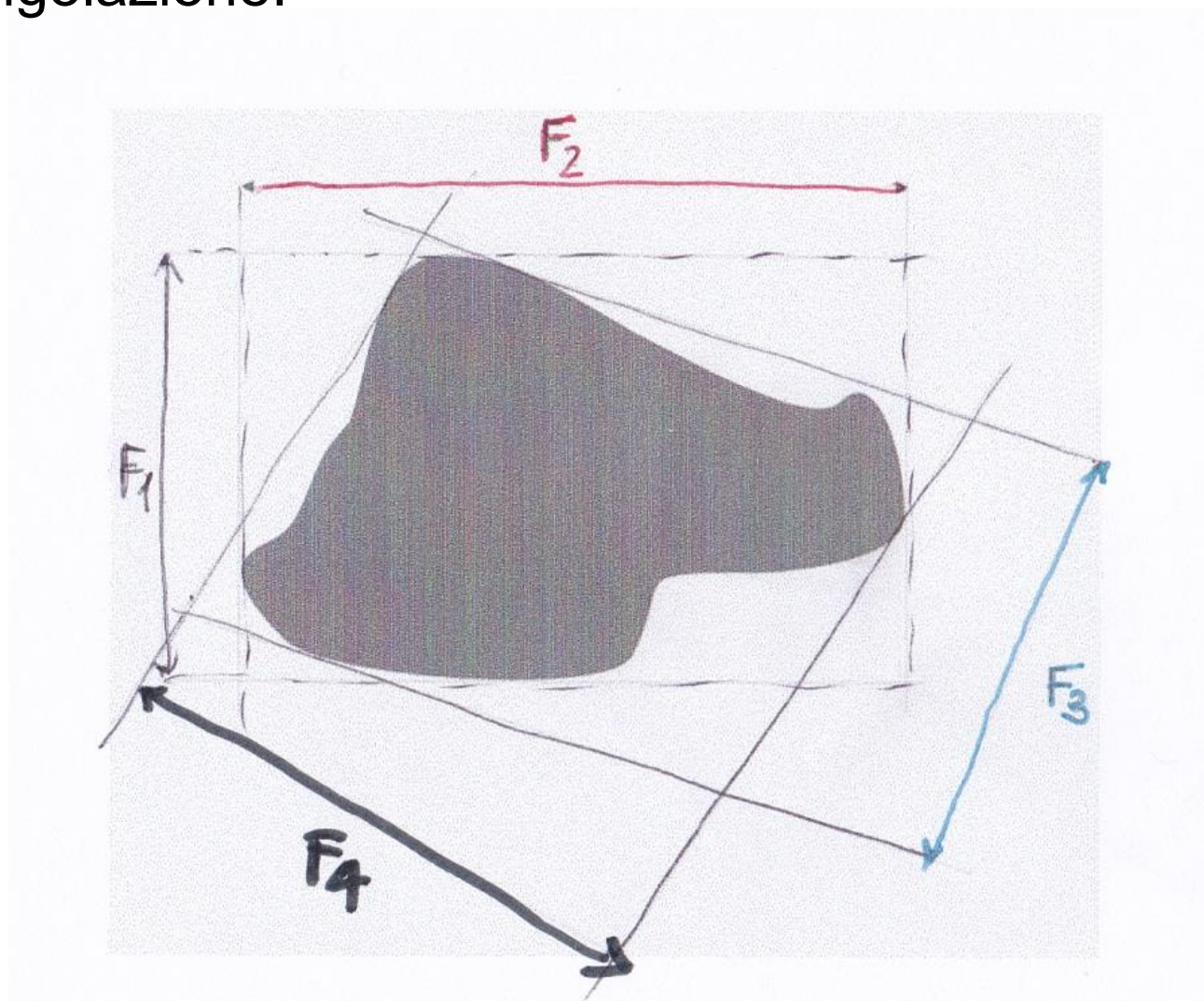


Diametro di Feret: (A), la distanza tra 2 rette tangenti ad opposte facce esterne la particella, parallele tra loro e a un asse che passa per il centro della particella.

Diametro di Martin: (B) la lunghezza della corda bisettrice che taglia la particella in 2 aree uguali [l'angolazione è arbitraria, basta mantenerla però costante per tutte le particelle]. È sempre inferiore al precedente [tranne che nella sfera dove coincidono]

Diametro area proiettata: (C) diametro di un cerchio immaginario che conterrebbe la stessa area proiettata della particella

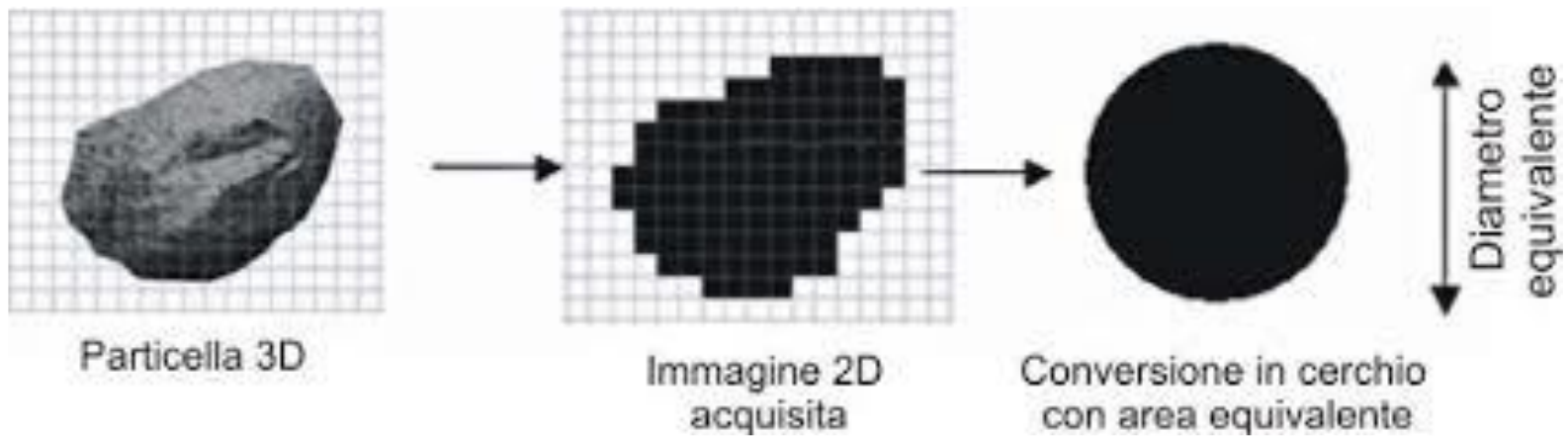
Una stessa particella ha diversi diametri di Feret a seconda dell'angolazione!



MICROSCOPIO OTTICO

- È un metodo poco costoso, richiede poco campione, ma tedioso e molto soggetto al giudizio dell'operatore
- Più che altro ormai questa tecnica serve da verifica di informazioni ottenute con altre tecniche, o per un rapido esame di un lotto di particelle.
- Meglio se lavorano 2 operatori, uno guarda, l'altro registra dati

M.o. + Analisi dell'immagine



- Fatta la calibrazione iniziale da parte dell'operatore
- (per dire al software che ingrandimento del microscopio si è usato per avere quell'immagine)
- il sistema rileva la particella e tramite software riferisce le sue dimensioni (come Feret's, area proiettata, Martin's).
- Analizza un elevato numero di particelle
- **Analizza la stessa particella più volte (con diverse orientazioni)**
- Fornisce quindi anche la distribuzione dimensionale delle particelle nel campione

Dall'analisi dell'immagine

Diametro area proiettata oppure Feret o Martin

La media è riferita a un numero di particelle

Electrical sensing zone

Coulter Counter

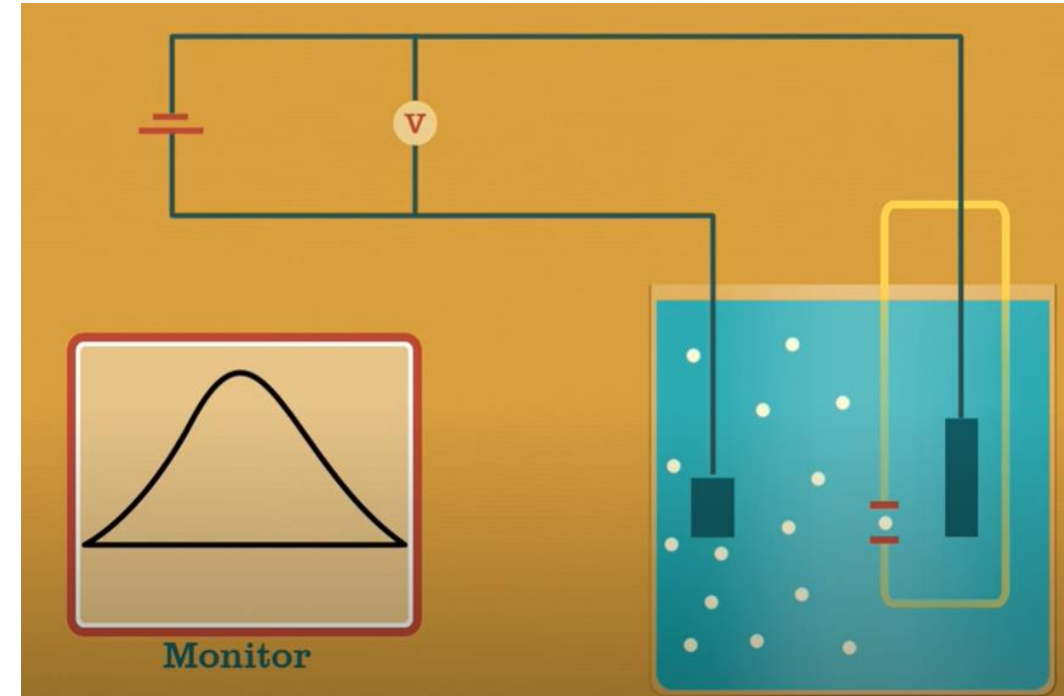
Le particelle da analizzare vengono sospese in un adatto liquido (che conduce elettricità) e fluiscono attraverso un apposito orifizio per effetto del movimento di una pompa.

Ci sono 2 elettrodi:

uno nella soluzione uno all'interno del capillare.

Al loro passaggio le particelle determinano lo spostamento di una quantità di mezzo **pari al loro volume** e una contemporanea **variazione della resistenza elettrica**.

Ciò determina un impulso elettrico: **così la particella viene "contata"**!

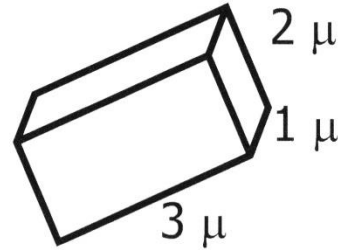


DIAMETRO VOLUME

- determinazione del volume della particella (es. spostamento di un liquido)
- si pone uguale a quello della ipotetica sfera che ha un volume identico
- si calcola $d_v = \sqrt[3]{6V/\pi}$ (d_v =diametro volume, V =volume)

$$\pi d^3/6 \quad \text{VOLUME}$$

Es. per una particella a forma di parallelepipedo



DIAMETRO VOLUME

$$d_v = \sqrt[3]{6 \text{ volume}/\pi} = 2.25\mu$$

DIAMETRO SUPERFICIE

$$d_s = \sqrt{\text{area totale}/\pi} = 2.65\mu$$

DIAMETRO AREA PROIETTATA

$$d_p = \sqrt{4 \text{ area proiettata}/\pi} = 2.76\mu$$

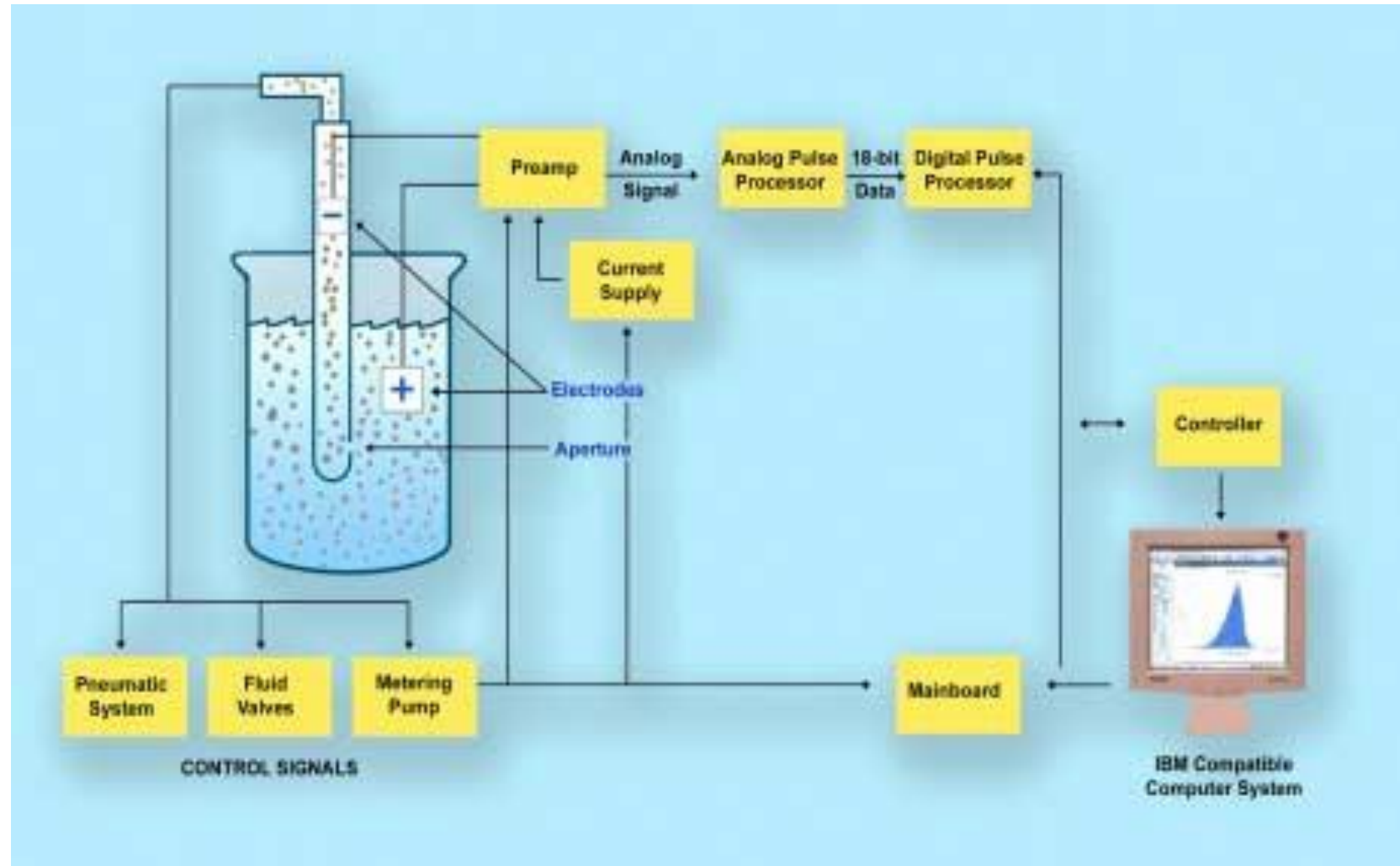
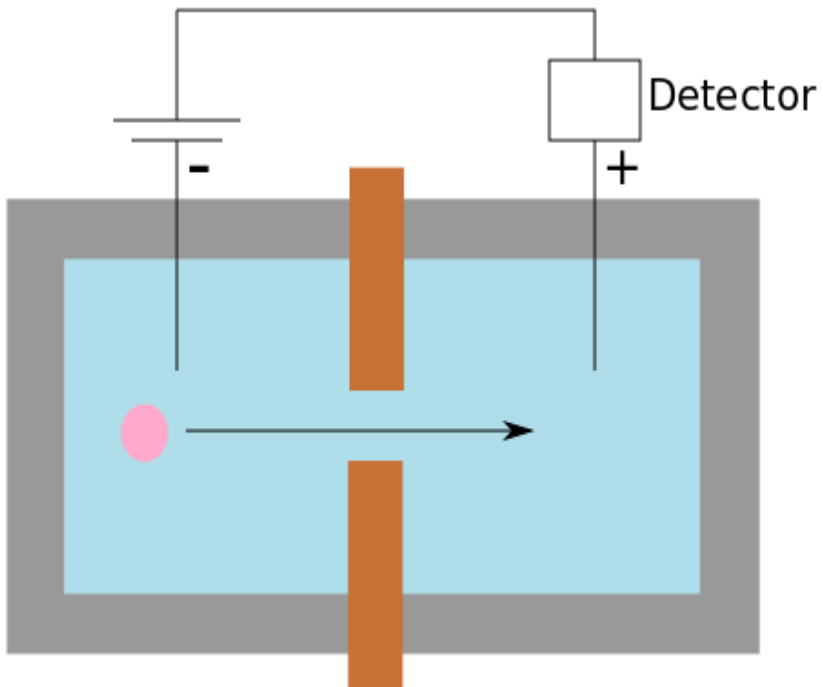
DIAMETRO SETACCIO

$$d_{\text{sieve}} \cong 2\mu$$

La dimensione di una particella può essere anche per es. espressa in termini di diametro di sedimentazione o diametro di Stokes che equivale al diametro della sfera che ha la stessa velocità di sedimentazione della particella irregolare:

d_{st} = diametro di Stokes --> (velocità di sedimentazione)

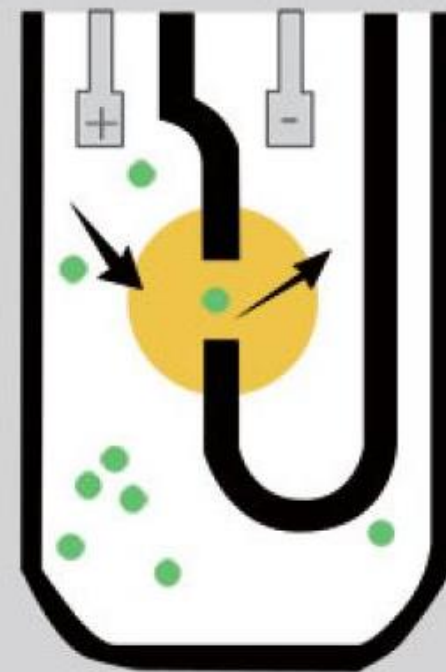
- **Mezzo:** NaCl, soluzioni elettrolitiche... purché la particella non sia solubile
- Metodo molto rapido! campo di misura 0,2 – 1600 μm .





The Coulter Principle

- Particles suspended in a conductive electrolyte solution are drawn through a small aperture.
- A DC current is applied, creating a "sensing zone". As each particle passes through the aperture, it displaces an amount of saline equivalent to its size, creating impedance resulting in a voltage pulse proportional to the particle volume.

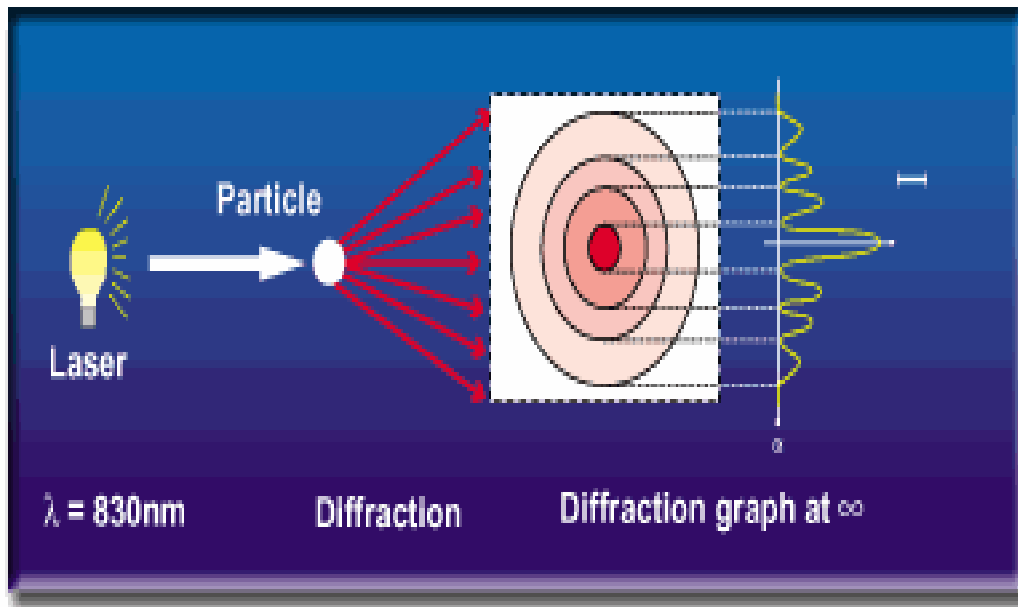
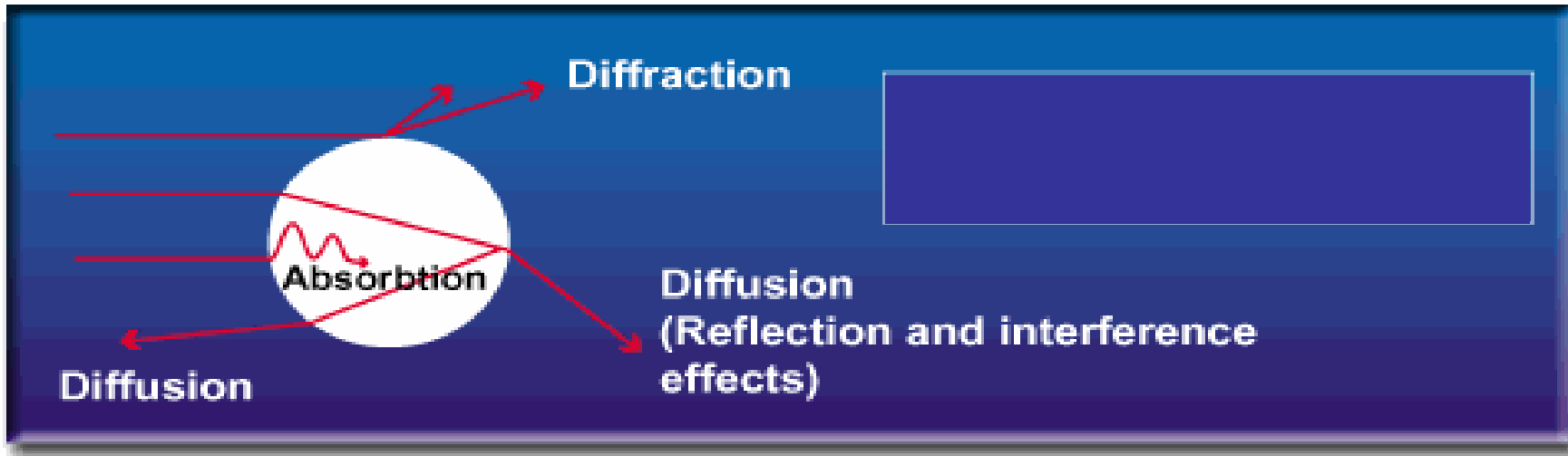


Dal Coulter Counter ottengo:

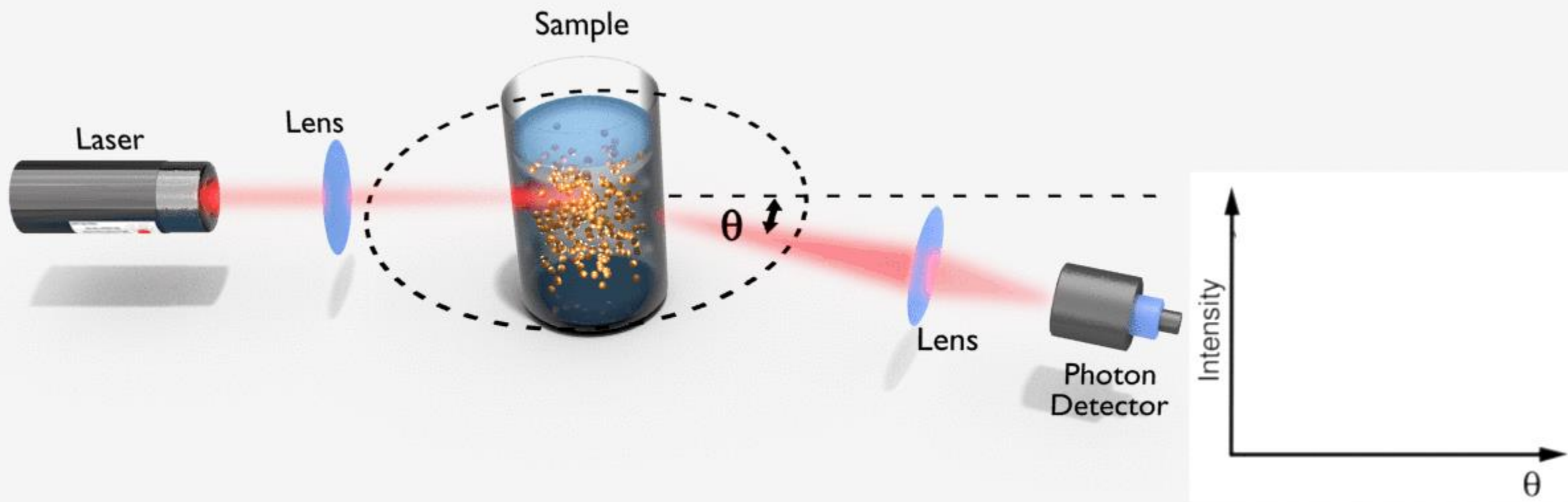
Diametro equivalente volume

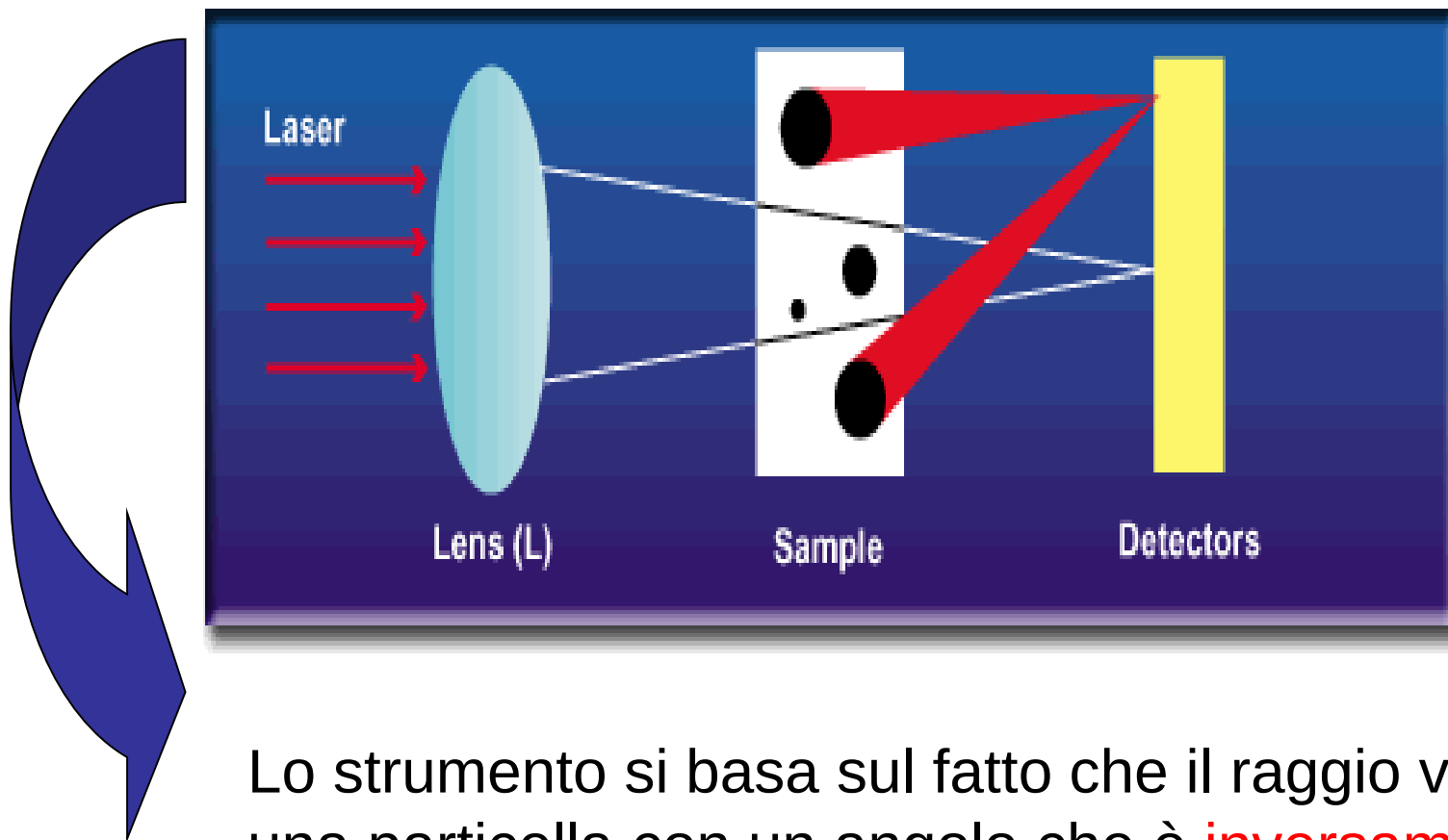
La media è riferita a un numero di particelle
(le particelle vengono contate)
(oppure al **volume** dato che si possono
sommare i volumi di n particelle
di volume noto)

Laser Light scattering (LLS) diffrazione del Raggio laser



la traiettoria delle onde laser viene deviata nel momento in cui incontra un ostacolo lungo il suo percorso. la tecnica di diffrazione della luce laser può essere utilizzata allo scopo di determinare la distribuzione delle dimensioni particellari di un campione (di polveri, ma si può trattare anche di **campioni liquidi o sospensioni**), andando ad analizzare come il fascio di luce monocromatica (di solito laser) viene deviato nel momento in cui incontra le particelle. Quello che si osserva è che **l'angolo di diffrazione varia in maniera inversamente proporzionale rispetto alla dimensione della particella**





Lo strumento si basa sul fatto che il raggio viene diffratto da una particella con un angolo che è **inversamente proporzionale al volume della particella stessa**.

All'aumentare delle dimensioni l'angolo di diffrazione diminuisce.

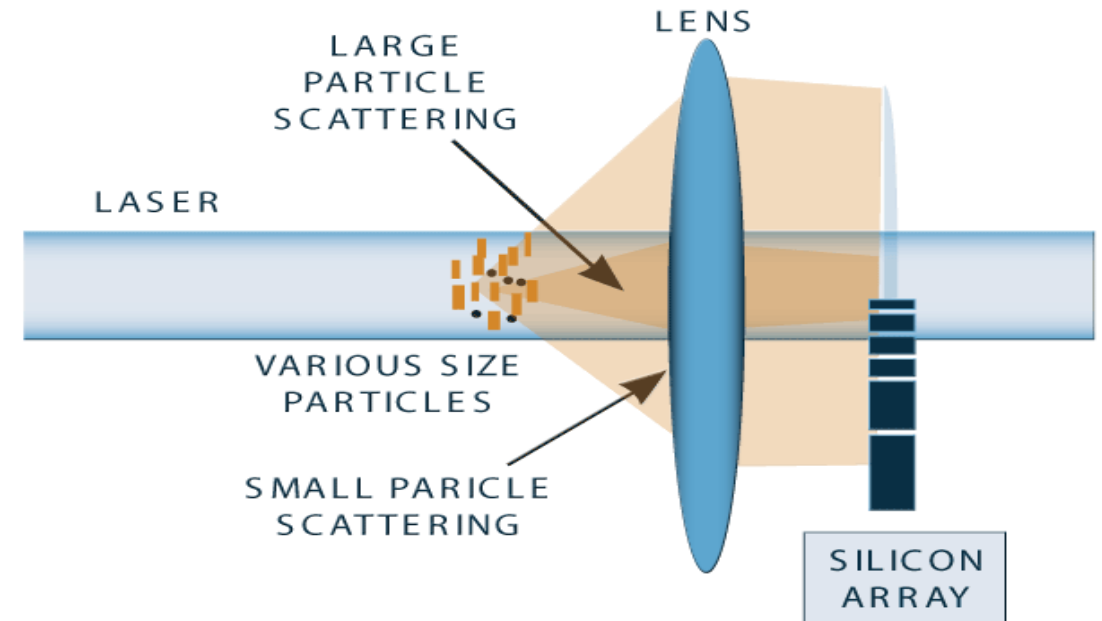
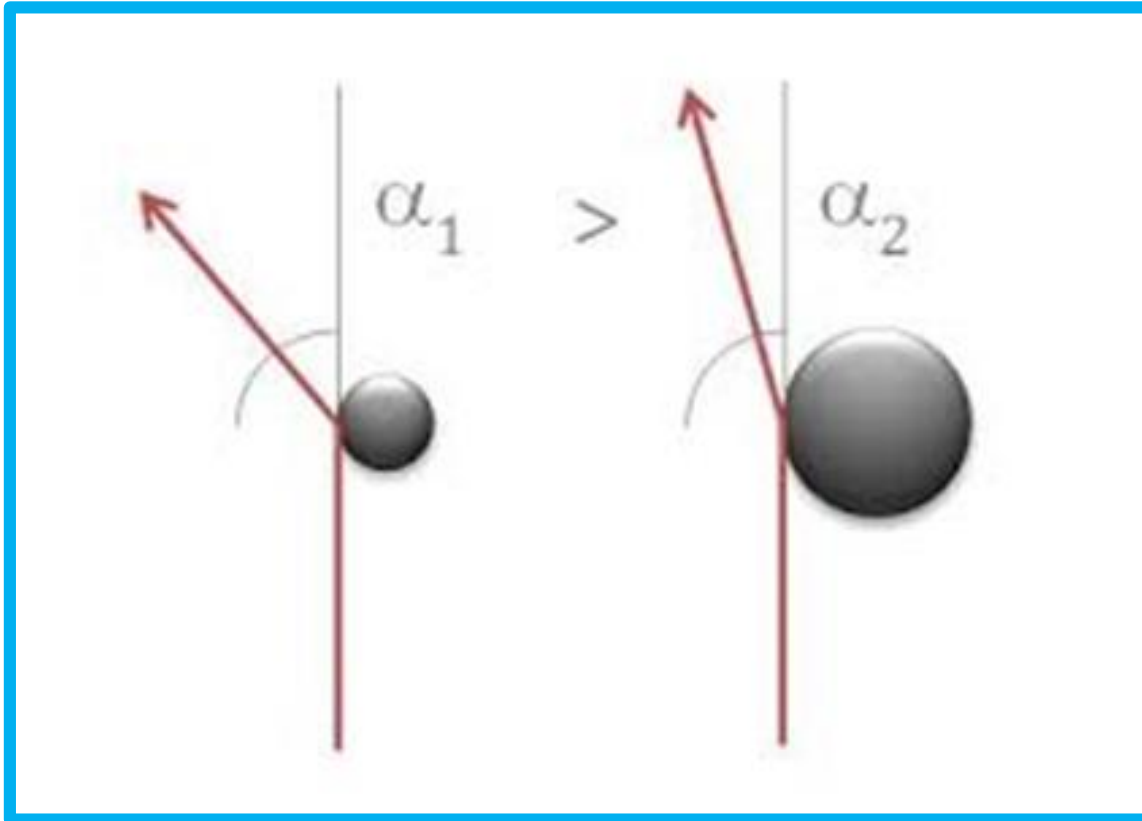


Figure 2. Diagram showing the collection of diffracted light and focusing onto the silicon detector where electrical signals result..

Particelle di granulometria minore avranno angoli di diffrazione maggiori, mentre particelle di granulometria maggiore avranno angoli di diffrazione minori, come si evince dalle figure.

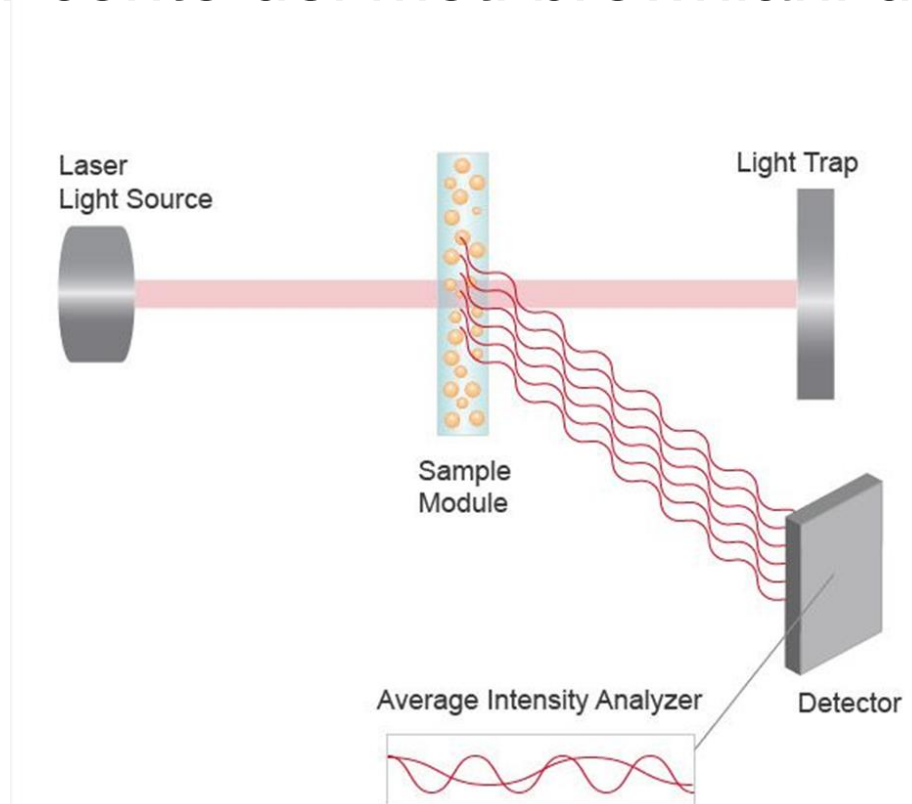
0,01 micron a 3000 micron

Come funziona?

- Le particelle vengono fatte passare attraverso un raggio laser o per caduta o sospinte in getto d'aria o sospese in un liquido (all'interno di una cella).
- Veloce e non richiede calibrazione

Per particelle di dimensioni colloidali si ricorre al **DINAMIC light scattering**

(bisogna tener conto dei moti browniani delle piccole particelle)



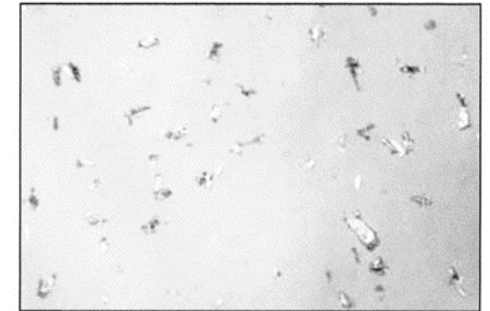
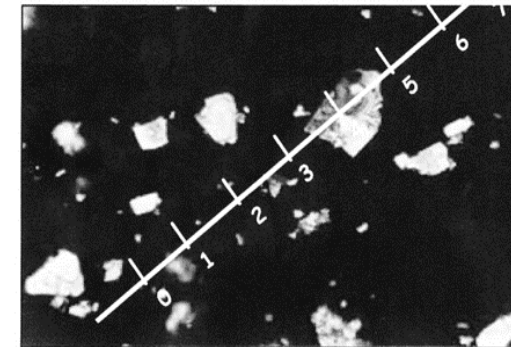
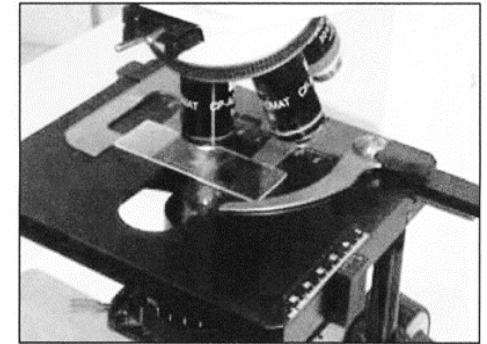
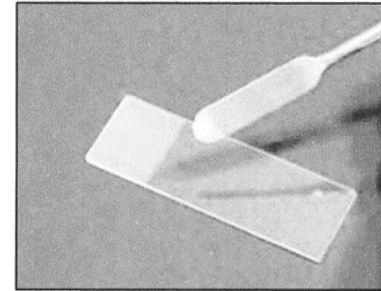
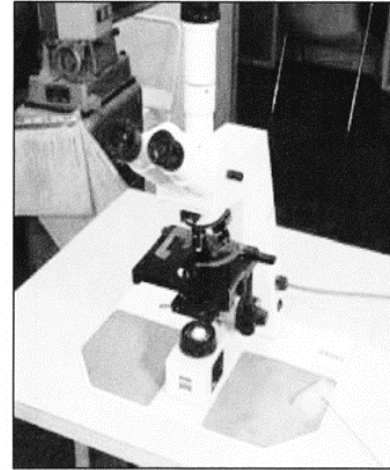
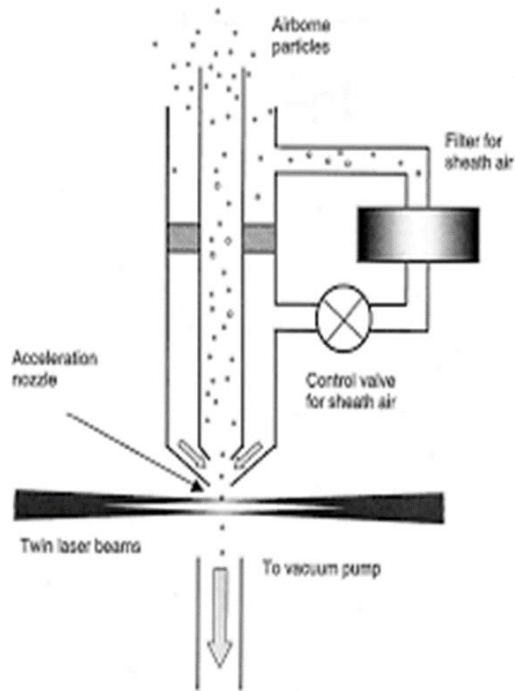
Dal diffrattometro ottengo:

Diametro equivalente volume

La media è riferita a un **numero** di particelle
(oppure più spesso al **volume** dato che si possono
sommare i volumi di n particelle di volume noto)

Metodi di analisi delle dimensioni degli aerosol

- Metodi di microscopia ottica
- Laser light scattering



non mimano le condizioni reali –
il diametro aerodinamico- né
tengono conto dell'evaporazione
del liquido nell'aerosol



**Valutazione aerodinamica delle
particelle fini (FU)** Metodo per
valutare MMAD
(diametro aerodinamico mediano in massa)



Valutazione aerodinamica delle particelle fini (FU) Metodo per valutare MMAD (diametro aerodinamico mediano in massa)



Flusso
28-100 L/min

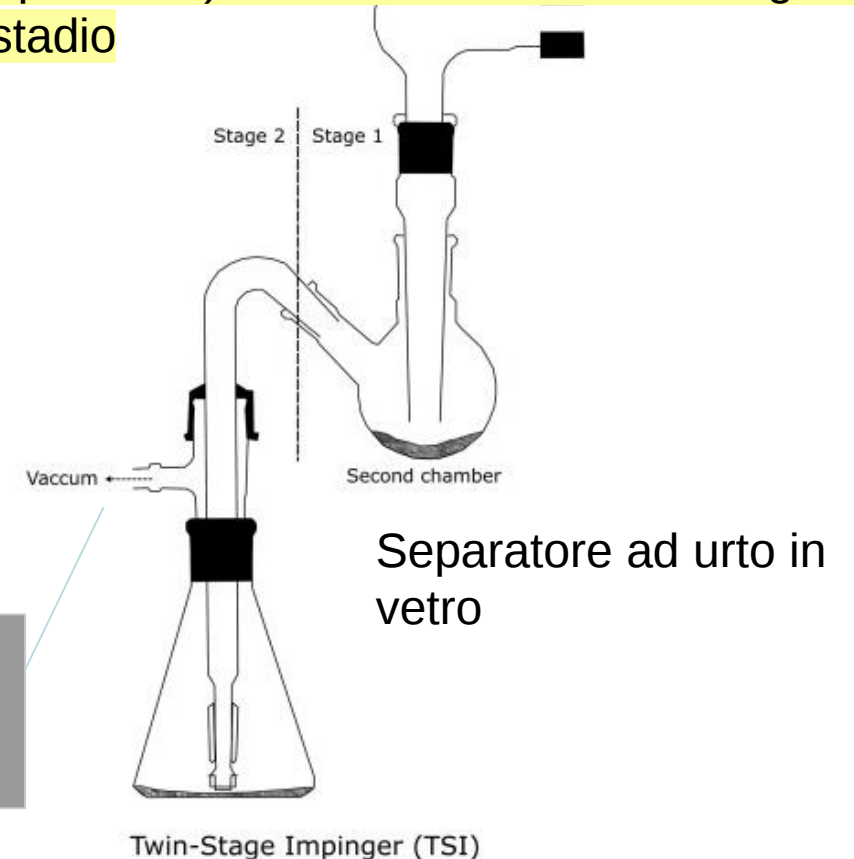
Multistage liquid impinger:
separatore a multi stadio
liquido (5 stages)

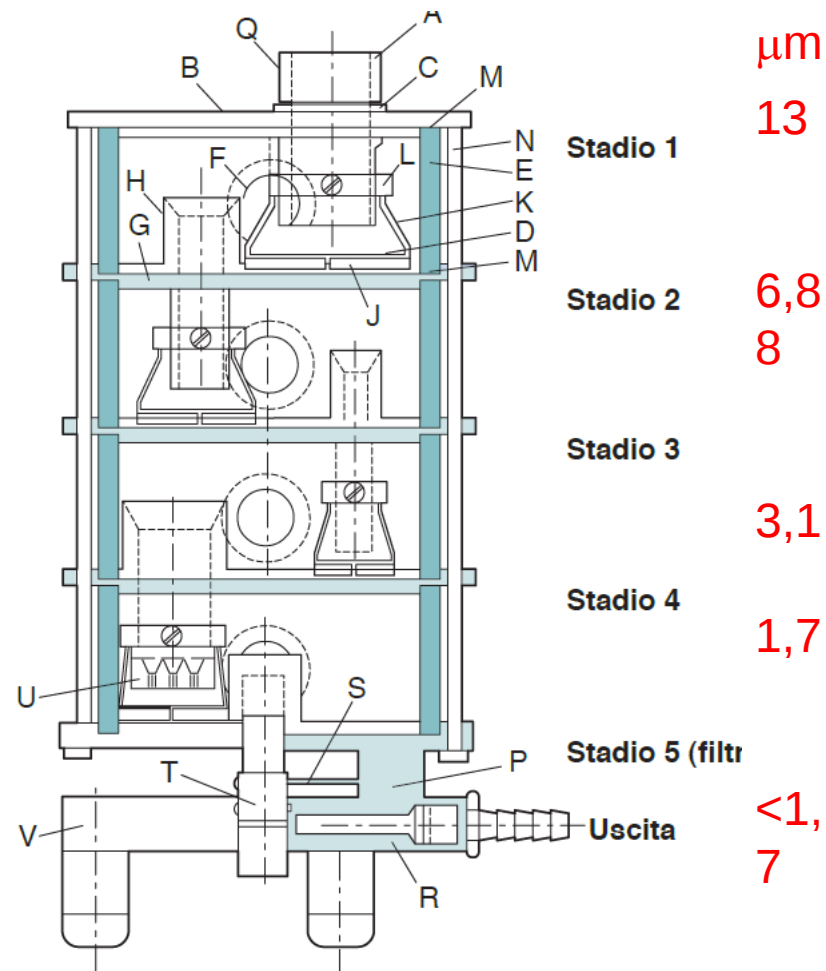
vuoto

Mima la capacità
di inspirazione
polmonare

Si misura la quantità di API depositato e si determina la zona del tratto respiratorio dove si deposita, con l'obiettivo di conoscere la biodisponibilità di una dose inalata che dipende dalla % DI FORMULAZIONE DEPOSITATA.

Si tiene conto anche di quanto rimane nel pre-separatore (se presente), nell'adattatore del boccaglio e in ciascuno stadio





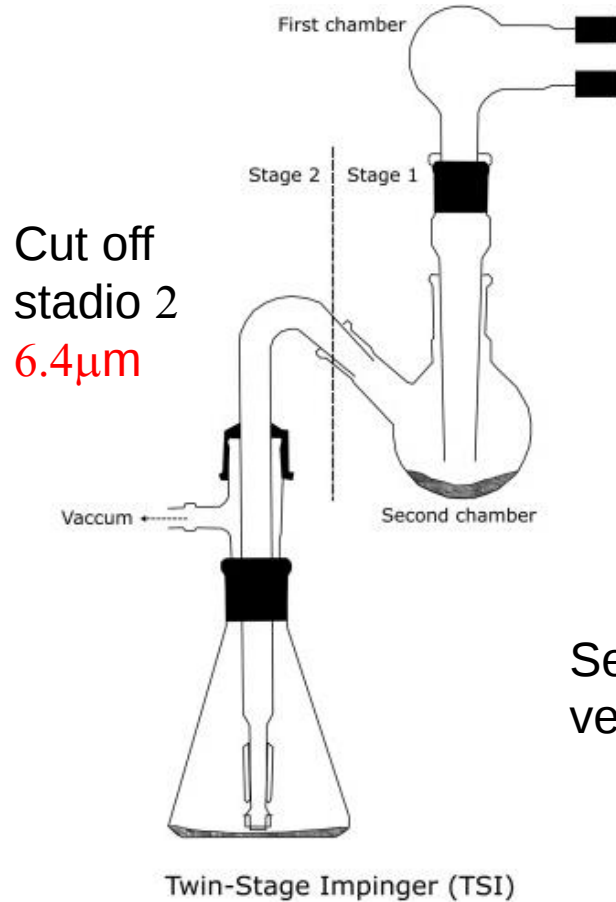
Comprendono una serie di fori e piatti collettori progressivamente più piccoli, nei quali l'aerosol viene aspirato a una certa velocità di flusso:

consentono frazionamento delle gocce di aerosol secondo distribuzione dimensionale aerodinamica.

DOSE DI PARTICELLE FINI:
frazione di dose emessa < 5 μm

boccaglio adattatore

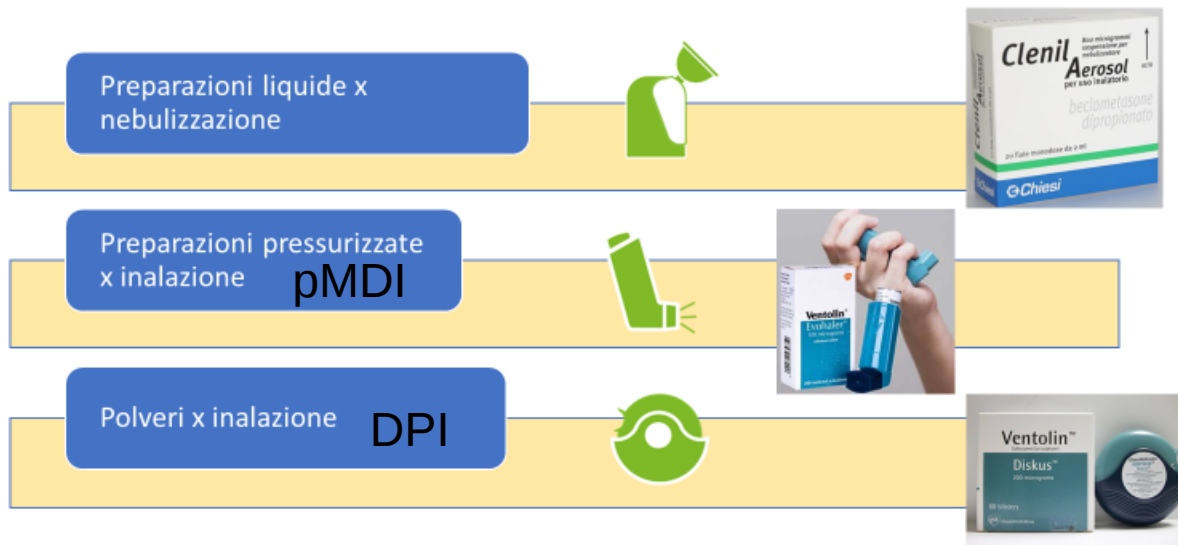
Fig. 37.17 • Separatori a urto multistadio liquido (MSLI). (AstraZeneca, per gentile concessione.)



Separatore ad urto in vetro

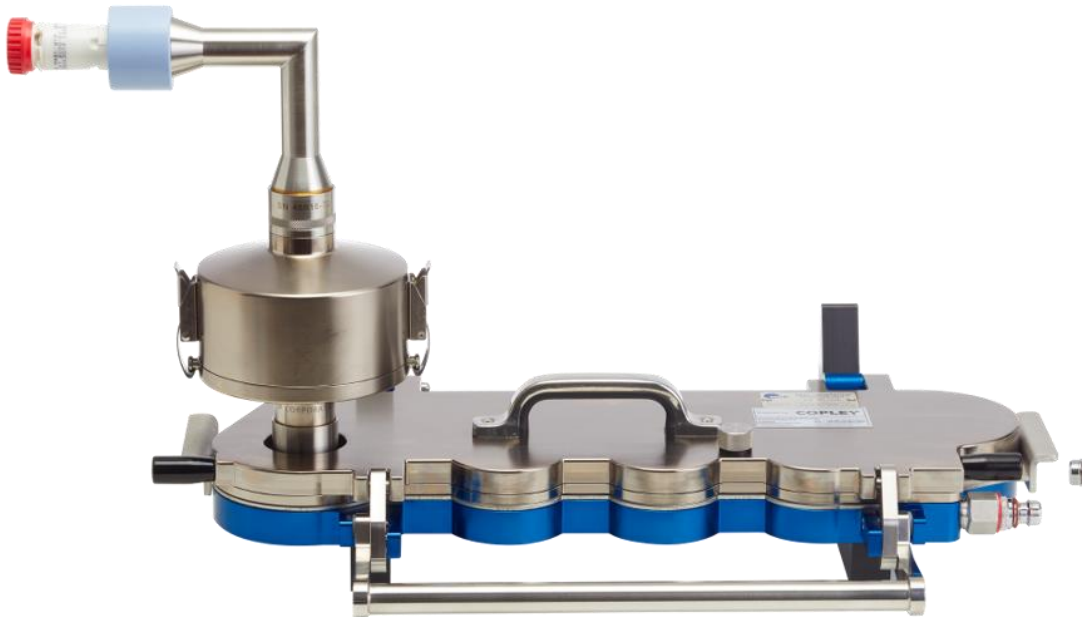
- Solo due stadi:
- Per analisi di routine di pMDI, DPI,

FORMULAZIONE



Valutazione aerodinamica delle particelle fini (FU)

Metodo per valutare MMAD
(diametro aerodinamico mediano in massa)



Flusso
15-100 L/min

Next generation impactor:
impattatore a cascata (7 stages)

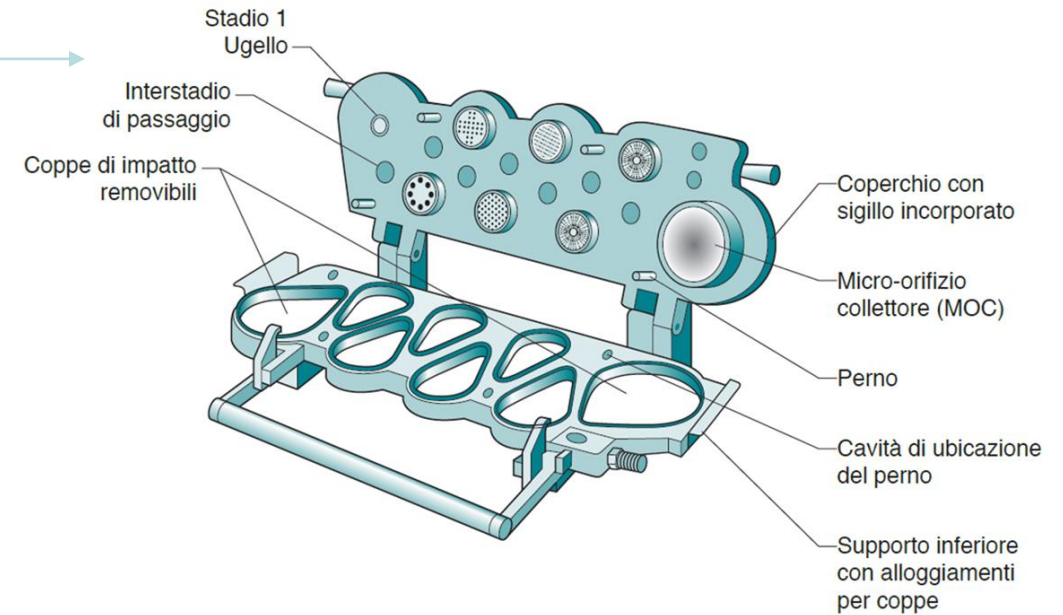
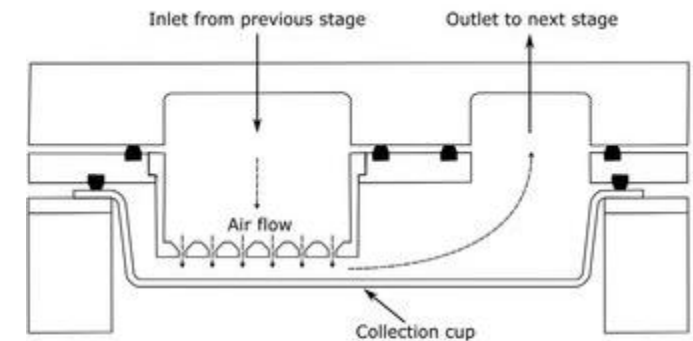
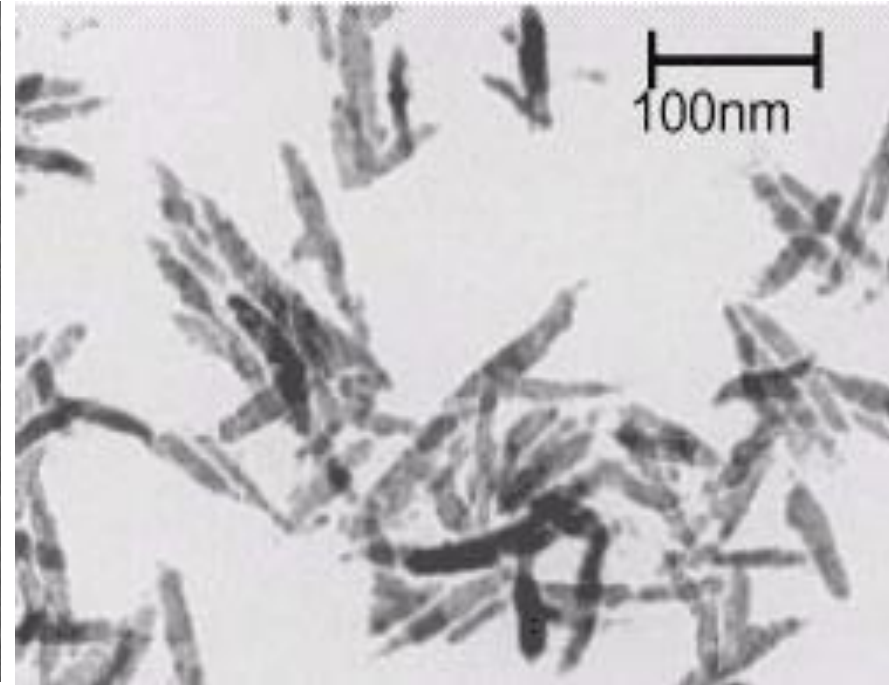
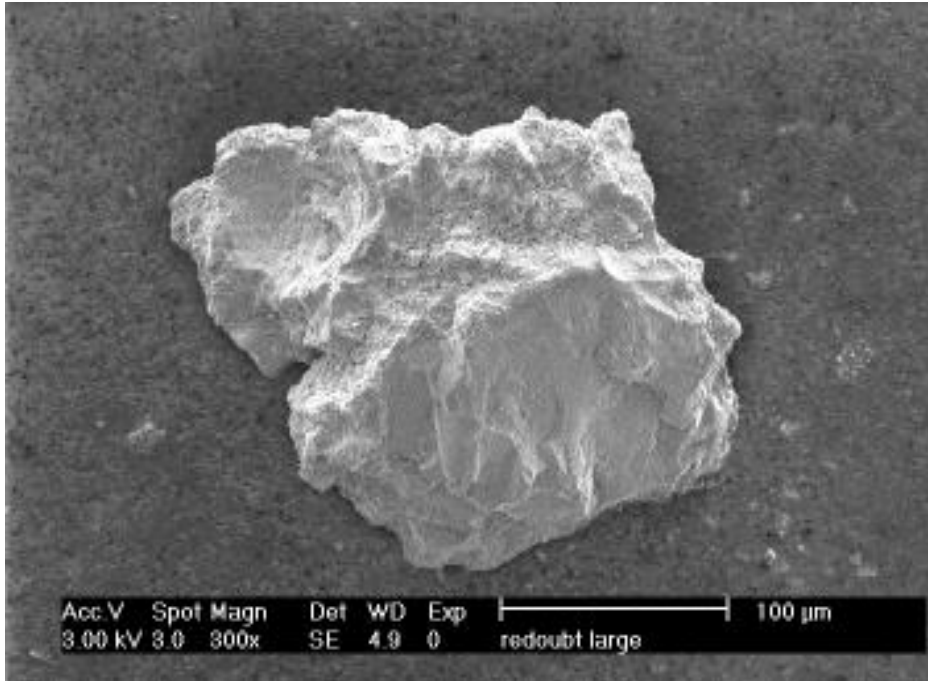


Fig. 37.16 • Next Generation Impactor (NGI). (Da Copley Instruments, per gentile concessione.)



Next Generation Impactor (NGI)

Diametro medio equivalente

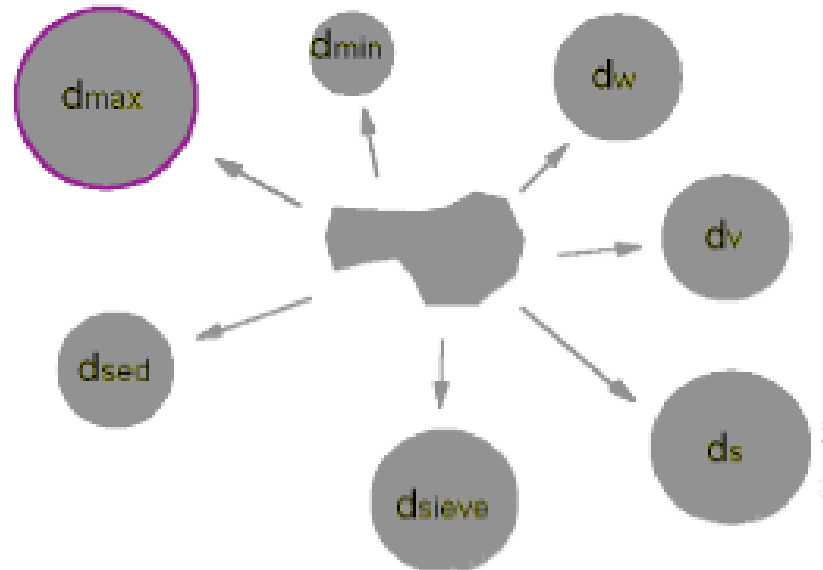


In genere la forma delle particelle è irregolare, pertanto ci si rifà alla **sfera**, che è l'unica forma che può essere descritta da un solo numero

Diametro della sfera equivalente

A seconda del tipo di tecnica impiegata per l'analisi granulometrica si avrà diametro sferico equivalente volume, d_v , oppure equivalente lunghezza, ...area.

Perciò:



Inoltre il valore medio può essere calcolato in funzione di un peso di particelle oppure di un numero di particelle:

Es. **dv_n** diametro medio numerico equivalente volume

dv_w diametro medio ponderale equivalente volume



Non comparare dati ottenuti con diverse tecniche!!!!

Vi ricordate?

setacci

Diametro medio:

$$(40 \times 1500 + 35 \times 750 + 25 \times 375) / 100 = 956,2 \mu\text{m}$$

Diametro medio è riferito al peso

<https://www.youtube.com/watch?v=ByKThLGkcuU>

Dal diffrattometro ottengo:

Diametro equivalente volume

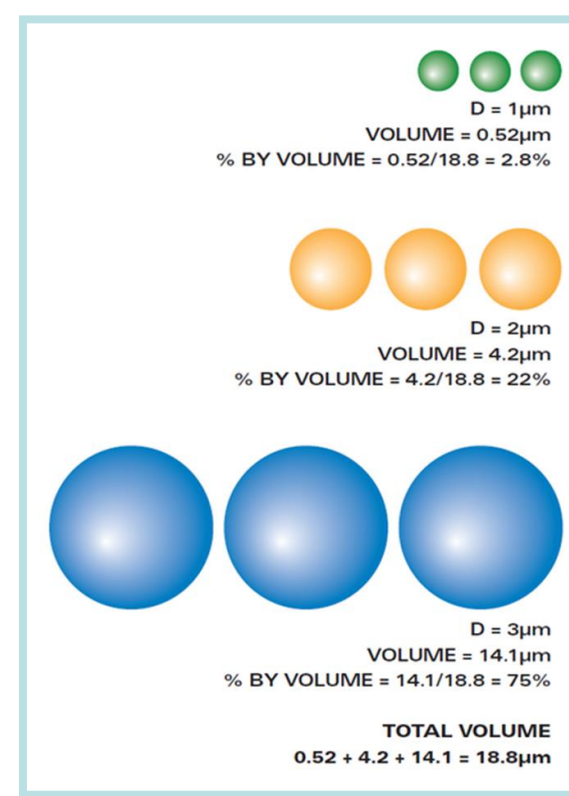
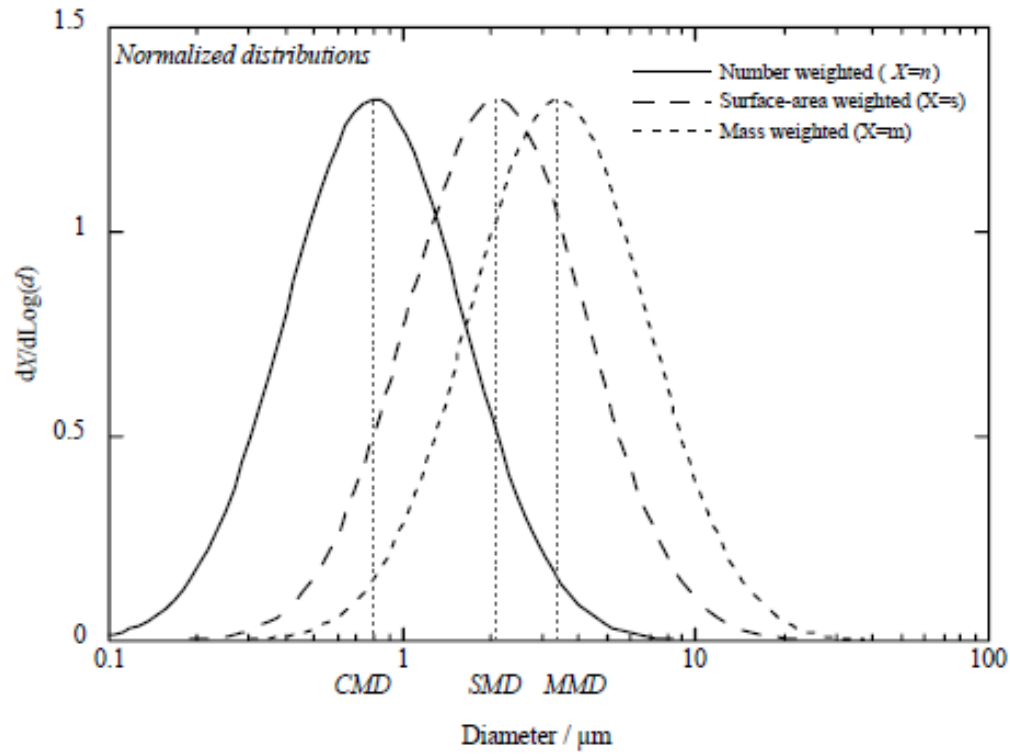
La media è riferita a un **numero** di particelle oppure più spesso al **volume** dato che si possono sommare i volumi di n particelle di volume noto)

Dall'analisi dell'immagine

Diametro area proiettata oppure Feret o Martin

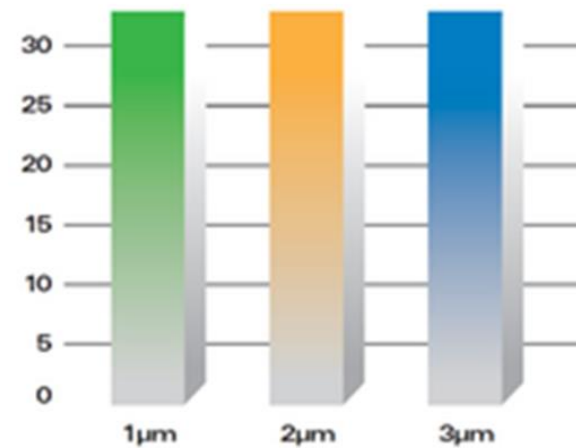
La media è riferita a un numero di particelle

Confronto distribuzioni in peso, superficie e numerico:

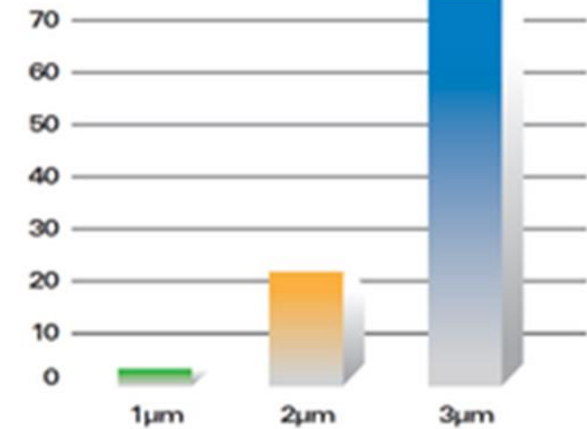


Stesso
campione

Diversa
distribuzione:

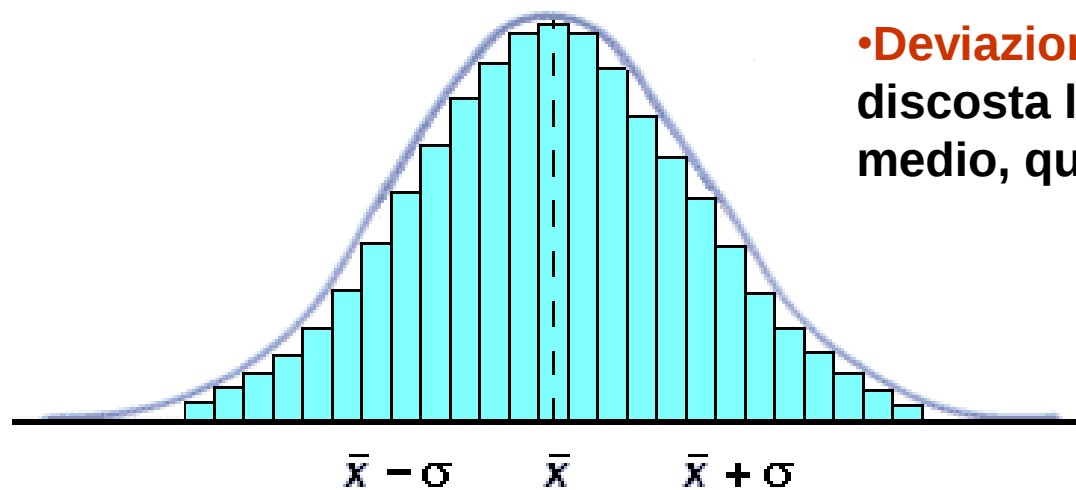


In numero



In volume

Oltre che conoscere il valore medio cosa molto importante è conoscere la distribuzione granulometrica e cioè quanto le dimensioni del campione siano disperse o omogenee:

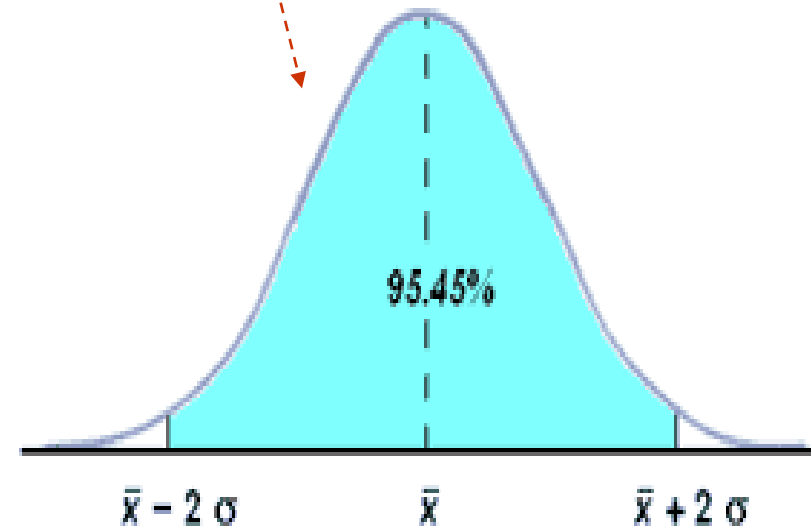
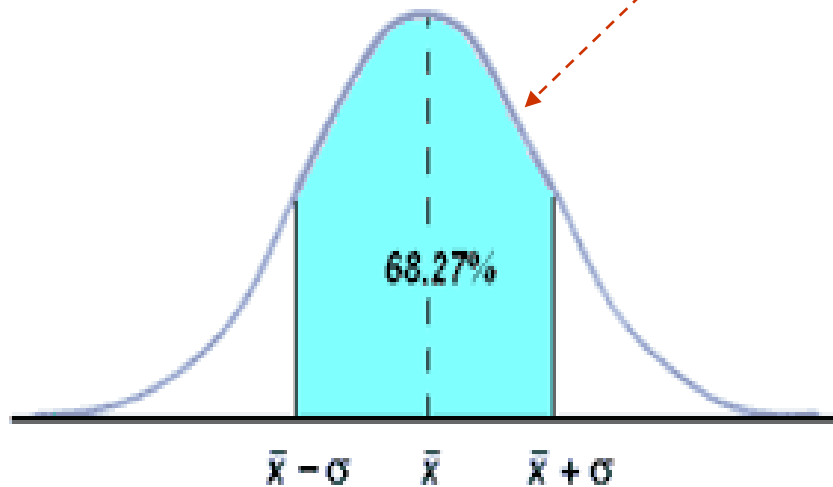


• **Deviazione standard** = σ = di quanto si discosta la distribuzione dal valore medio, quindi quanto è dispersa

Distribuzione Gaussiana o normale

Per una Gaussiana, è possibile dimostrare che nell'intervallo:

- $(\text{media} - \sigma < x < \text{media} + \sigma)$ cade il 68.27% delle misure rilevate;
- $(\text{media} - 2\sigma < x < \text{media} + 2\sigma)$ cade il 95.45% delle misure rilevate;
- $(\text{media} - 3\sigma < x < \text{media} + 3\sigma)$ cade il 99.73% delle misure rilevate.



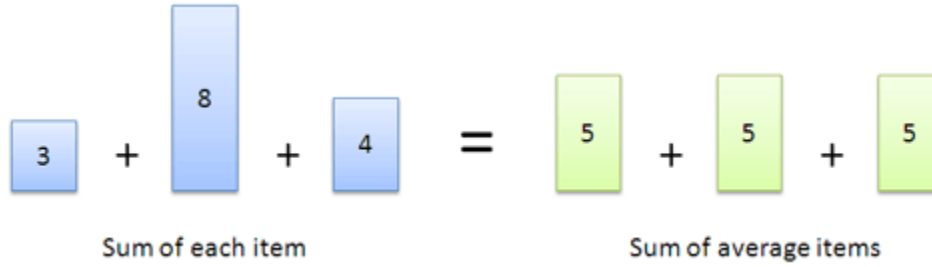
Di una distribuzione posso definire

- media
- moda
- mediana

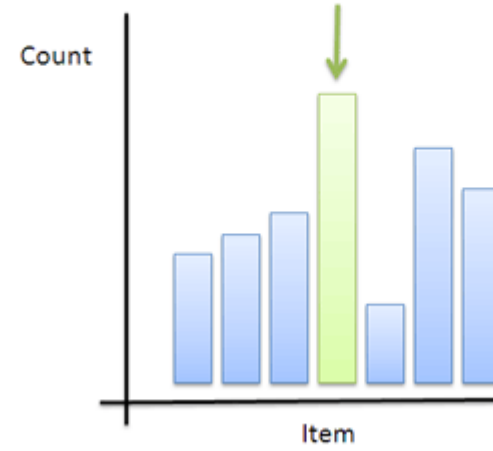


- **Media=** è la somma di tutte le n osservazioni divisa per n .
- **moda** = valore più frequente
- **mediana** = valore che divide a metà la distribuzione (sopra e sotto questo valore sta il 50% della distribuzione)
- **media geometrica**= $d_{\text{geo}} = \sqrt[n]{d_1 d_2 d_3 \dots d_n}$

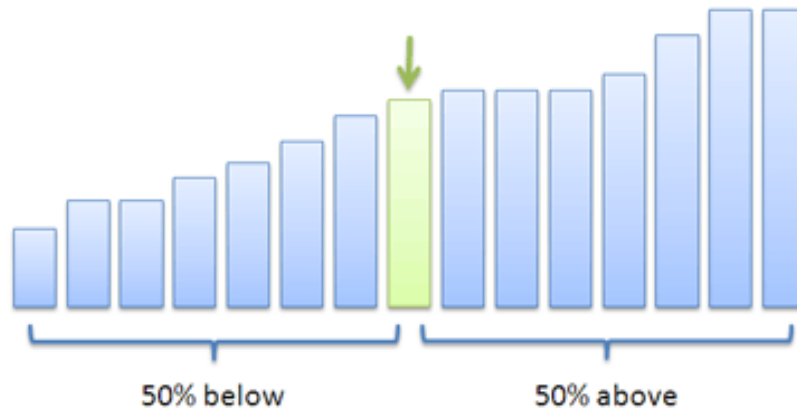
Arithmetic Mean



Mode (Most Popular)



Median



esempi

- **media:** è la somma di tutte le N osservazioni divisa per N .

Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la media è $43/8$

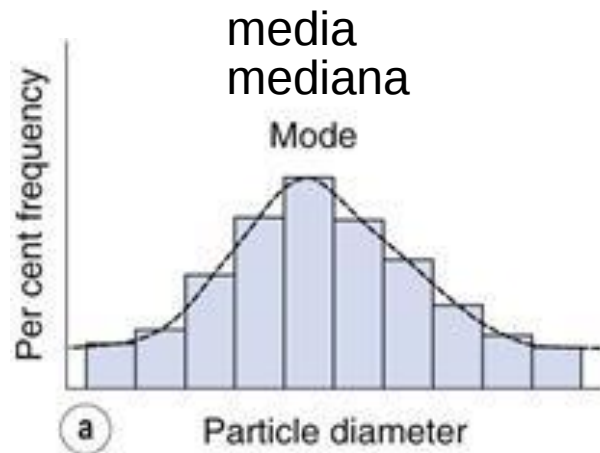
- **moda:** è il numero di osservazioni che compare con **maggior frequenza**.

Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la moda è 4. In alcune distribuzioni, la moda può mancare, oppure essere presente per più di un valore; in questo caso, si hanno distribuzioni bimodali (due mode), trimodali (tre mode), plurimodali

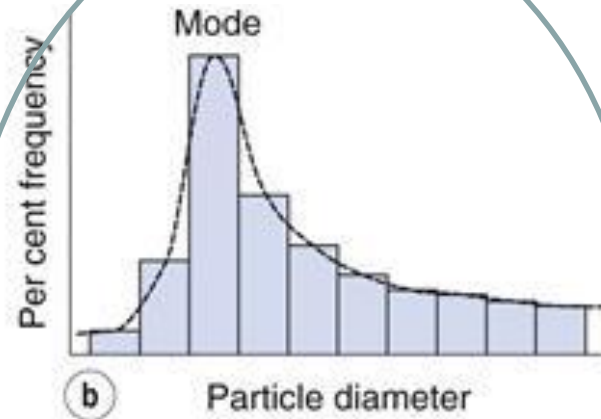
- **mediana:** è il numero che compare al centro dei valori osservati, se questi sono dispari; se sono pari, è la media fra i due valori centrali. Per es., per i valori [1, 2, 4, 4, 5, 7, 9, 11], la mediana è $(4 + 5)/2$

- **Deviazioni standard:** valutazione dell'incertezza da associare a alla stima

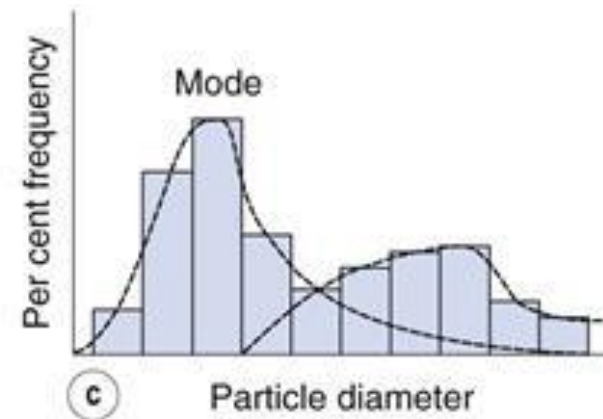
Esempi di Distribuzioni



normale

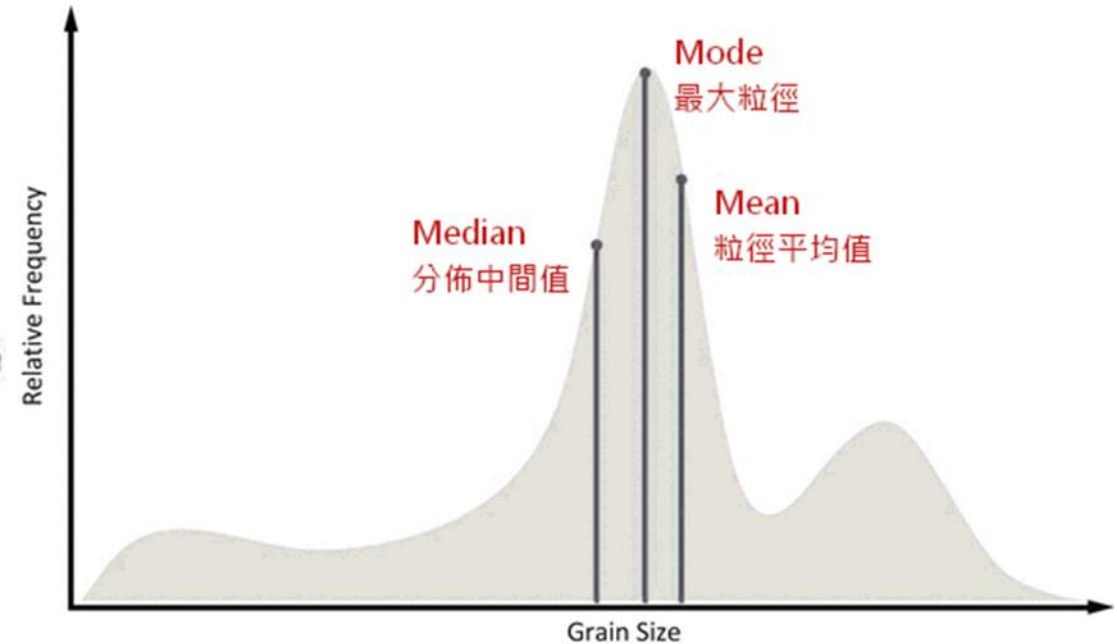
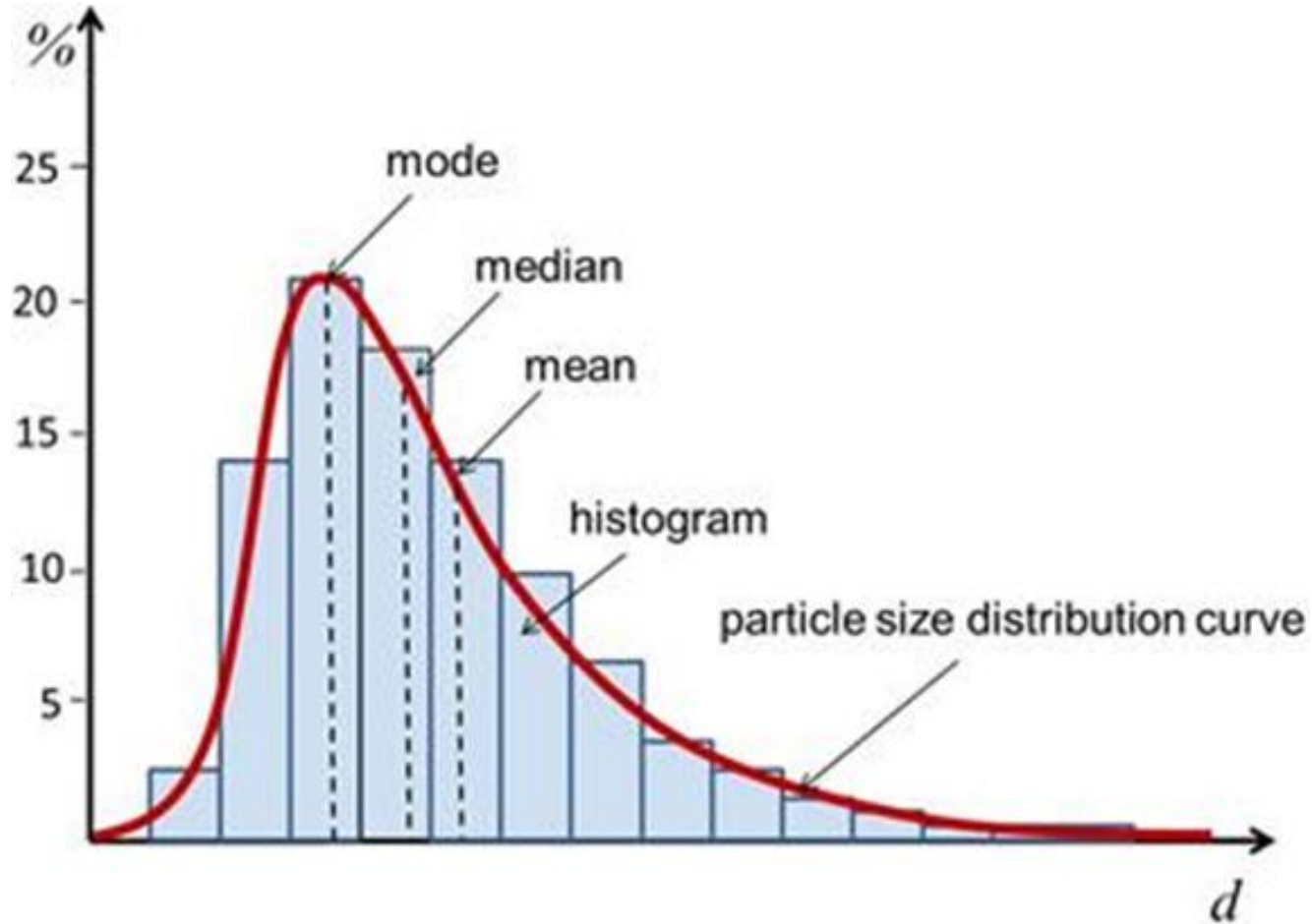


scodata
positivamente



bimodale

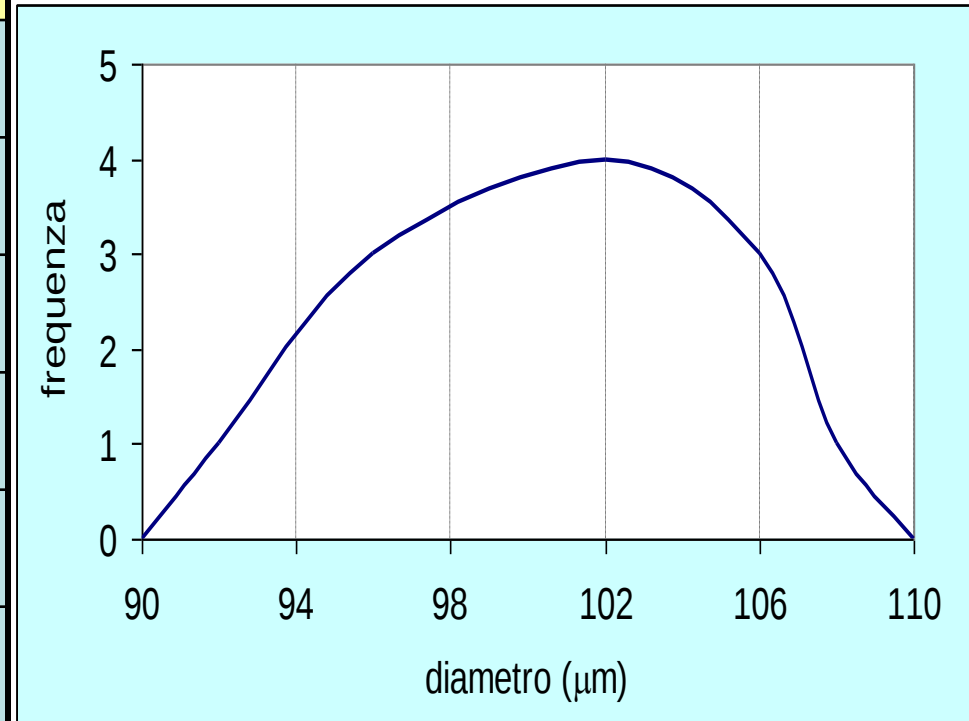
Media mediana e moda non coincidono!



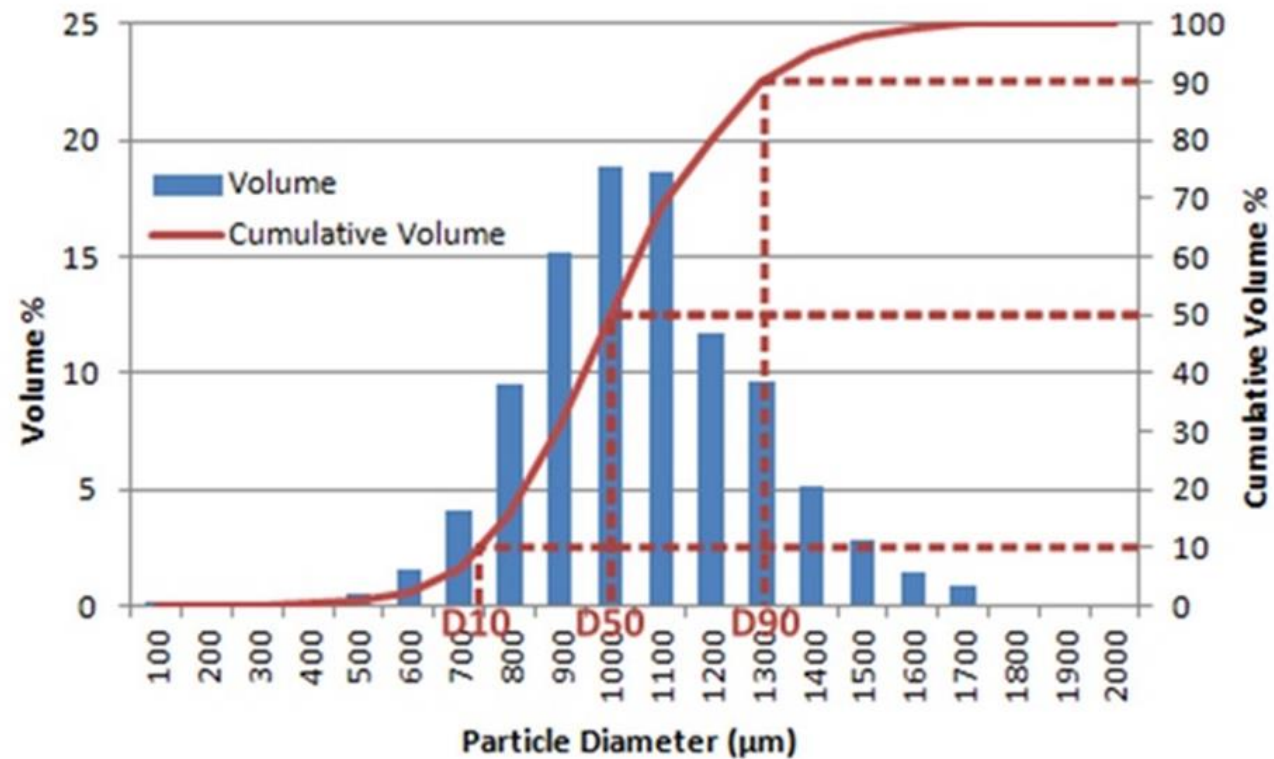
Esempio

Diametro μm	Classe μm	Frequenza
<90		0
90-94	92	1
94-98	96	3
98-102	100	4
102-106	104	3
106-110	108	1
>110		0

Frequenza di diam. particellare
in un campione di polvere



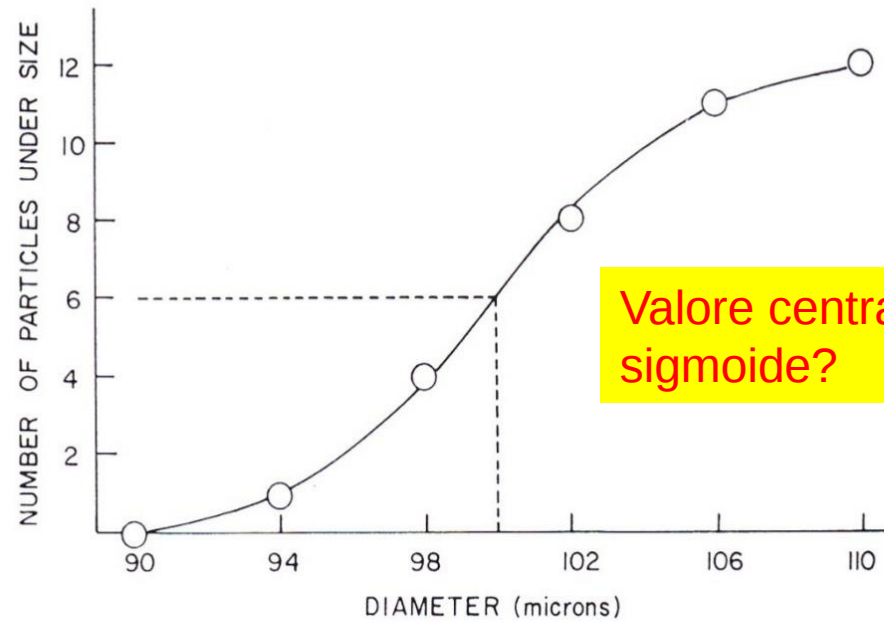
Gli stessi dati posso esprimerli in una distribuzione cumulativa



Diam μm	Classe μm	Freq
<90		0
90-94	92	1
94-98	96	3
98-102	100	4
102-106	104	3
106-110	108	1
>110		0

Table II-5 Oversize and Undersize Distribution of Data in Table II-3

Diameter (in μ)	Number of Particles Less than Diameter Size	Number of Particles Larger than Diameter Size	Percent Less than Diameter Size	Percent Larger than Diameter Size
90	0	12	0	100
94	1	11	8	92
98	4	8	34	68
102	8	4	68	34
106	11	1	92	8
110	12	0	100	0



Curva cumulativa sottomisura

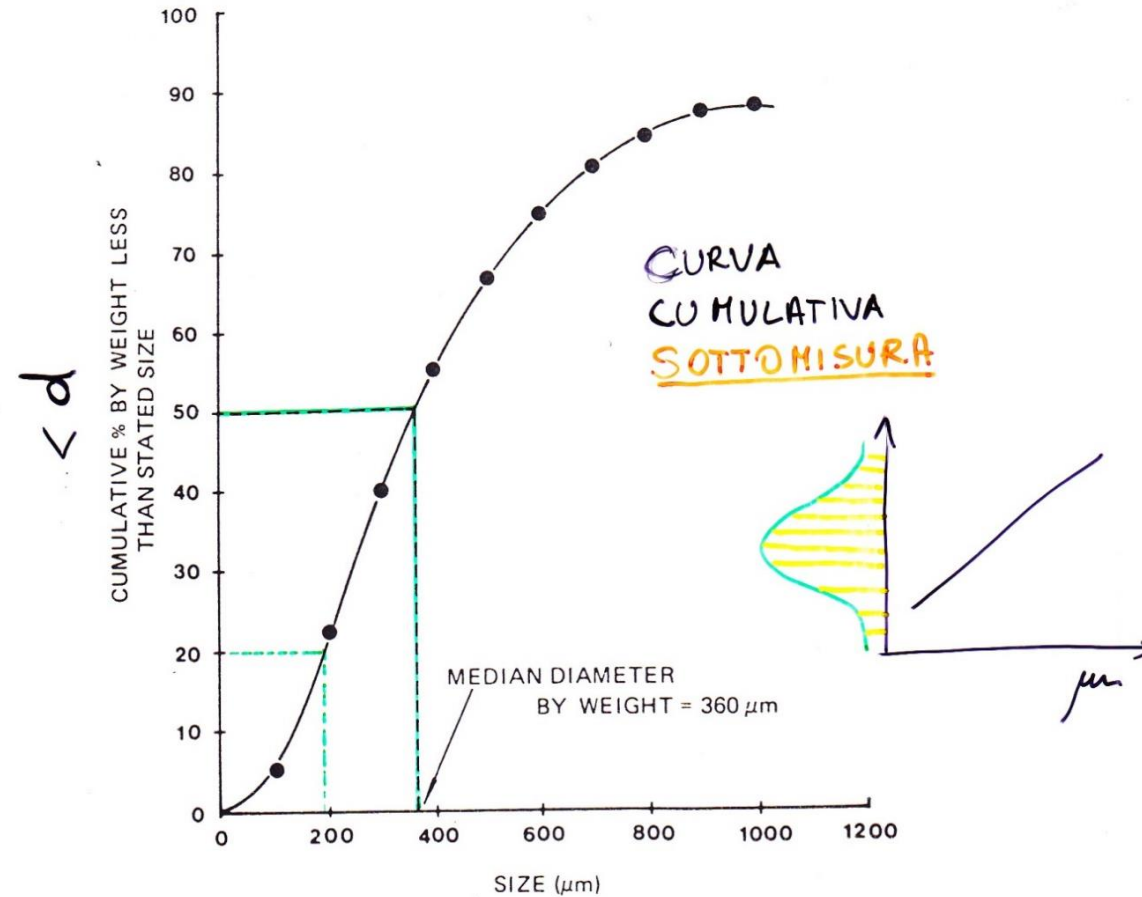
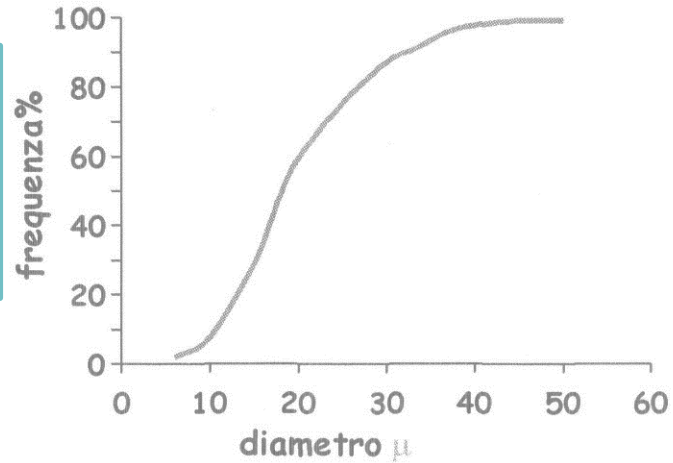


Figure 8

cumulative

sottomisura

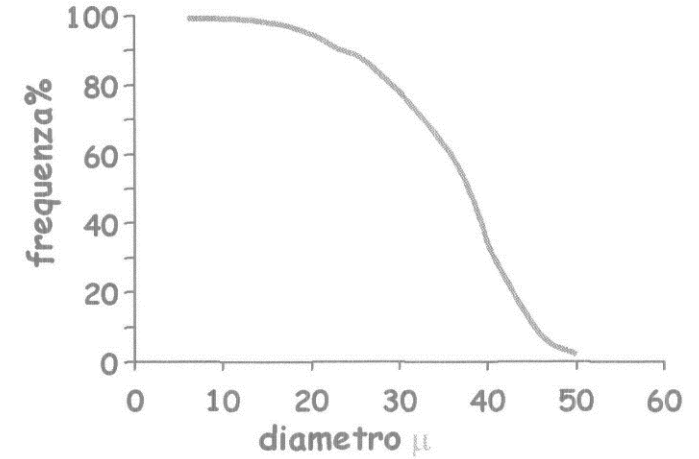


Frequenza di
particelle
sotto a quel
diametro

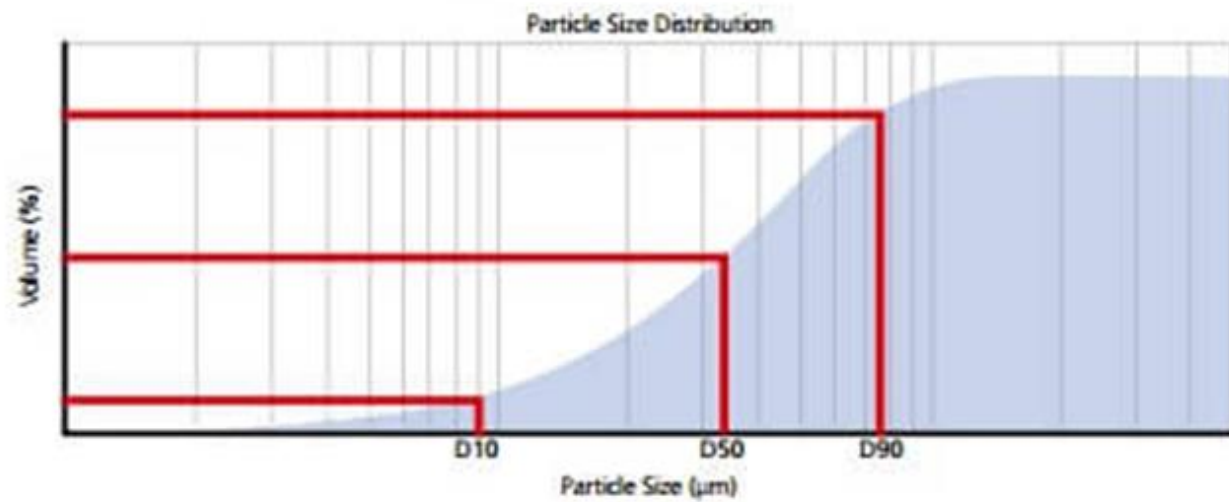
Sotto 6 μ	1.9%
Sotto 10 μ	7.7%
.....	
.....	
Sotto 18 μ	51.4%
Sotto 22 μ	73.6%
.....	
Sotto 50 μ	100%

Frequenza di
particelle
sopra a quel
diametro

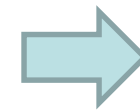
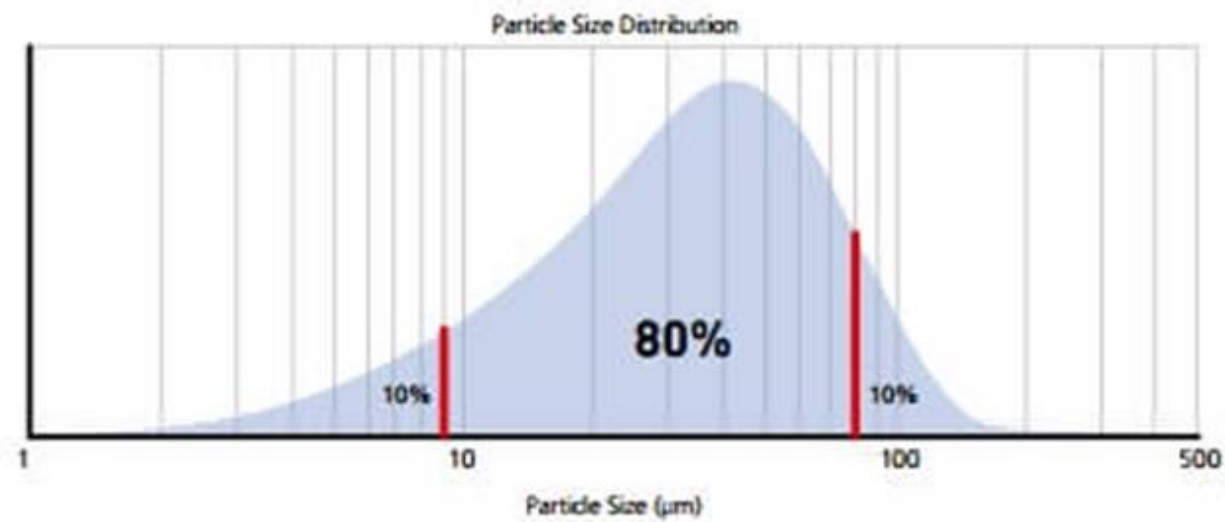
sovramisura



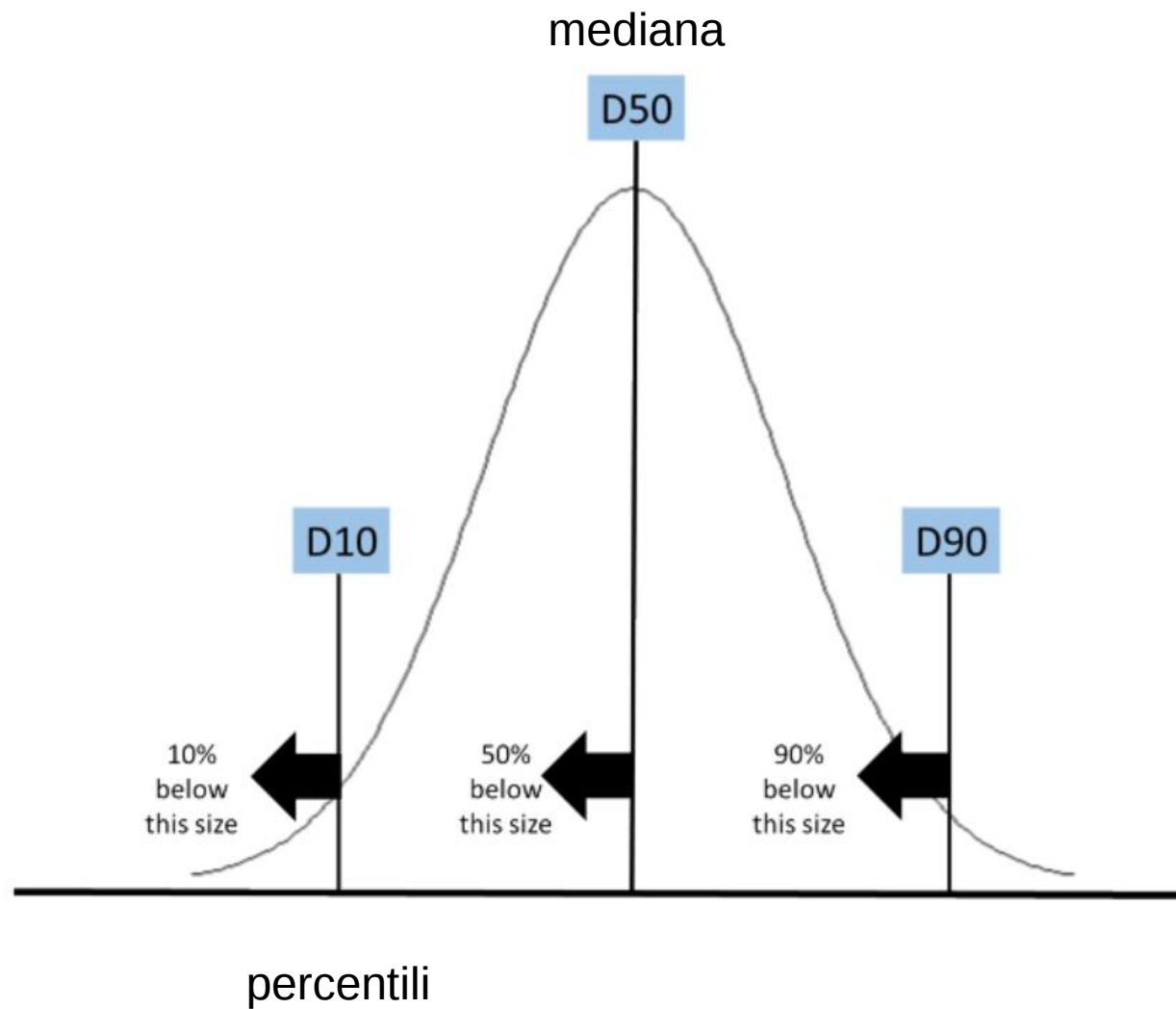
Sopra 6 μ	98.1%
Sopra 10 μ	92.3%
.....	
.....	
Sopra 18 μ	49.6%
Sopra 22 μ	26.4%
.....	
Sopra 50 μ	0%



cumulativa

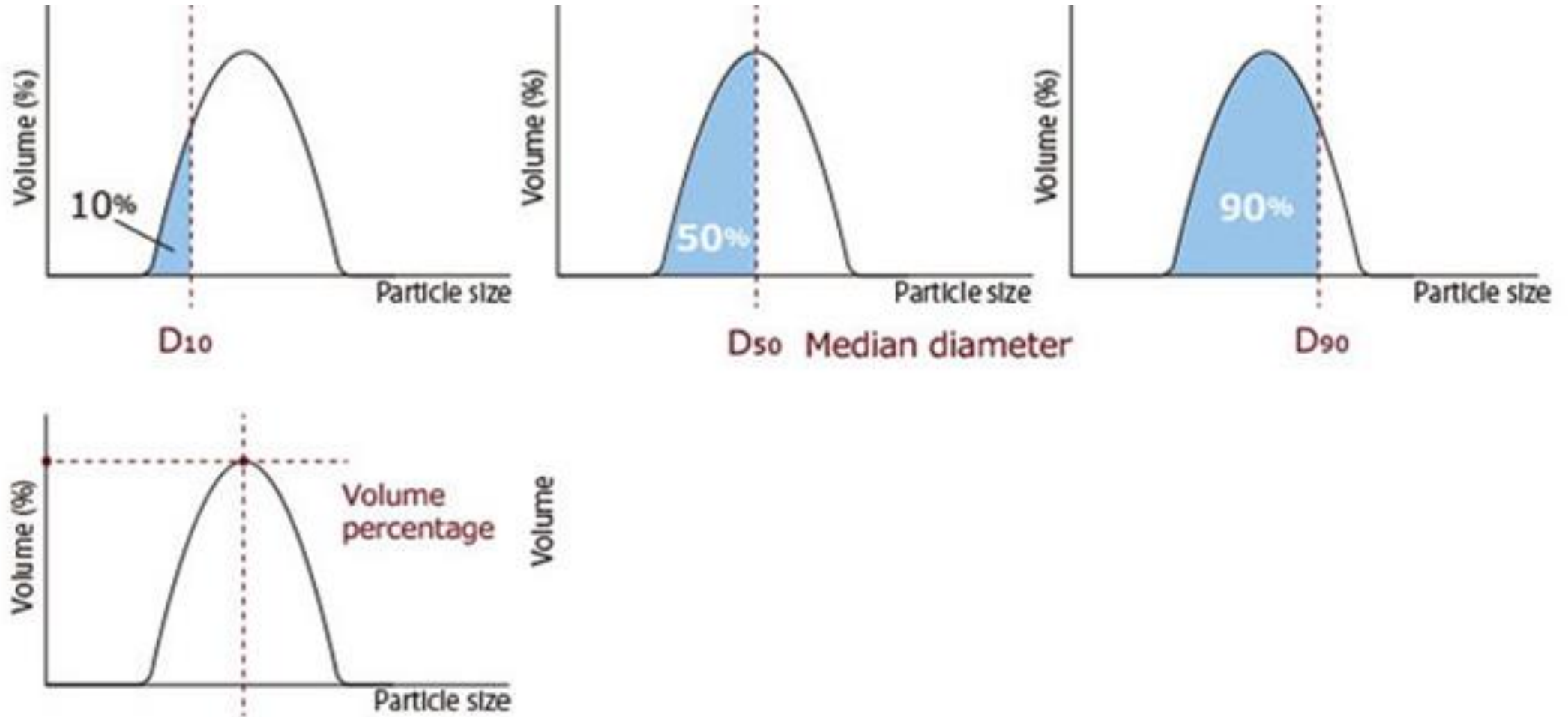


frequenza



$$Span = \frac{D90 - D10}{D50}$$

Dà indicazione
dell'ampiezza della
distribuzione



Spesso i dati ad es. dal laser light scattering vengono riportati così

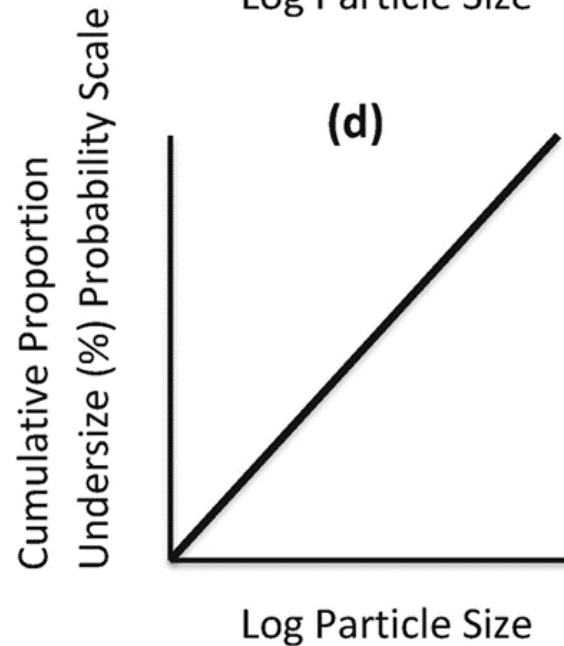
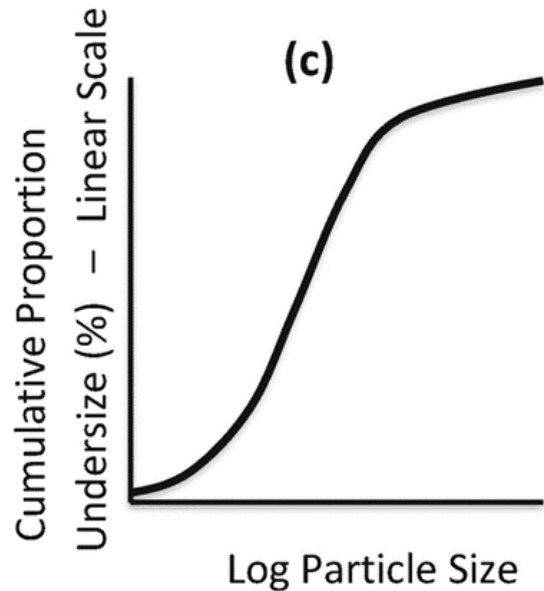
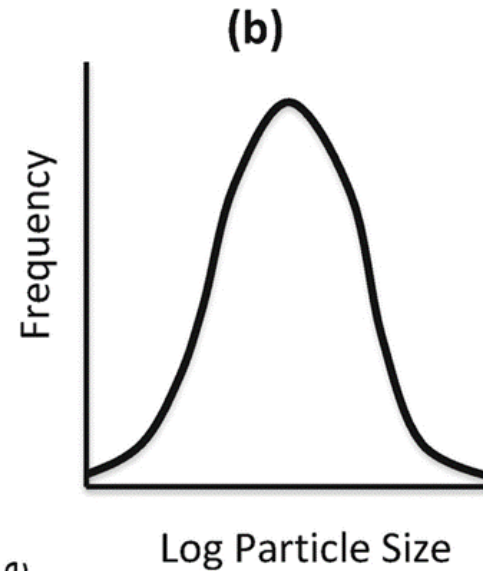
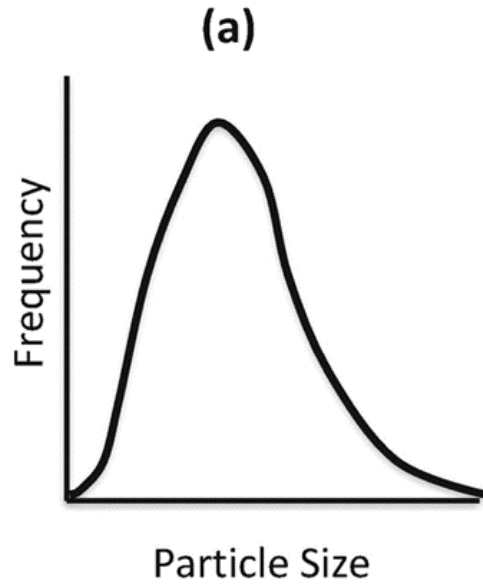
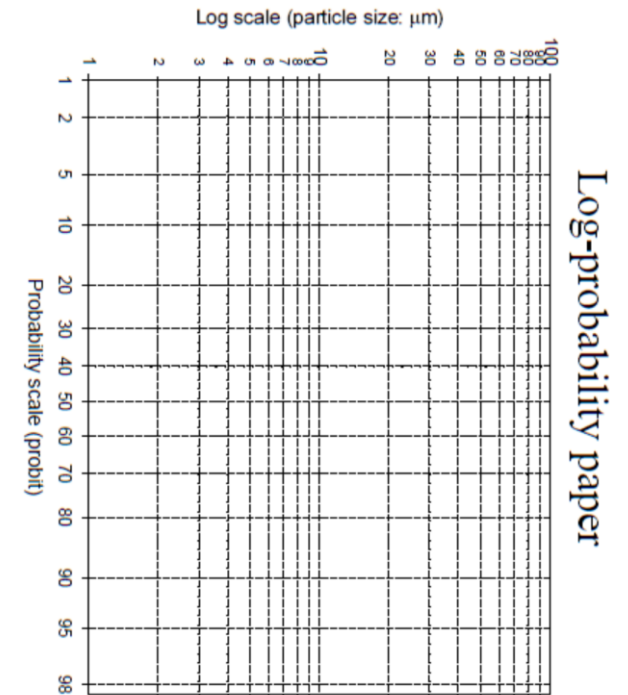


GRAFICO LOG PROBIT

In case of having skewed distribution, plotting the cumulative oversize or under size on normal probability scale will not give straight line. In order to straighten the relationship, size should be plotted as normal values on logarithmic scale, besides the probability scale for the cumulative percentage.

dgeo



Curva granulometrica cumulativa

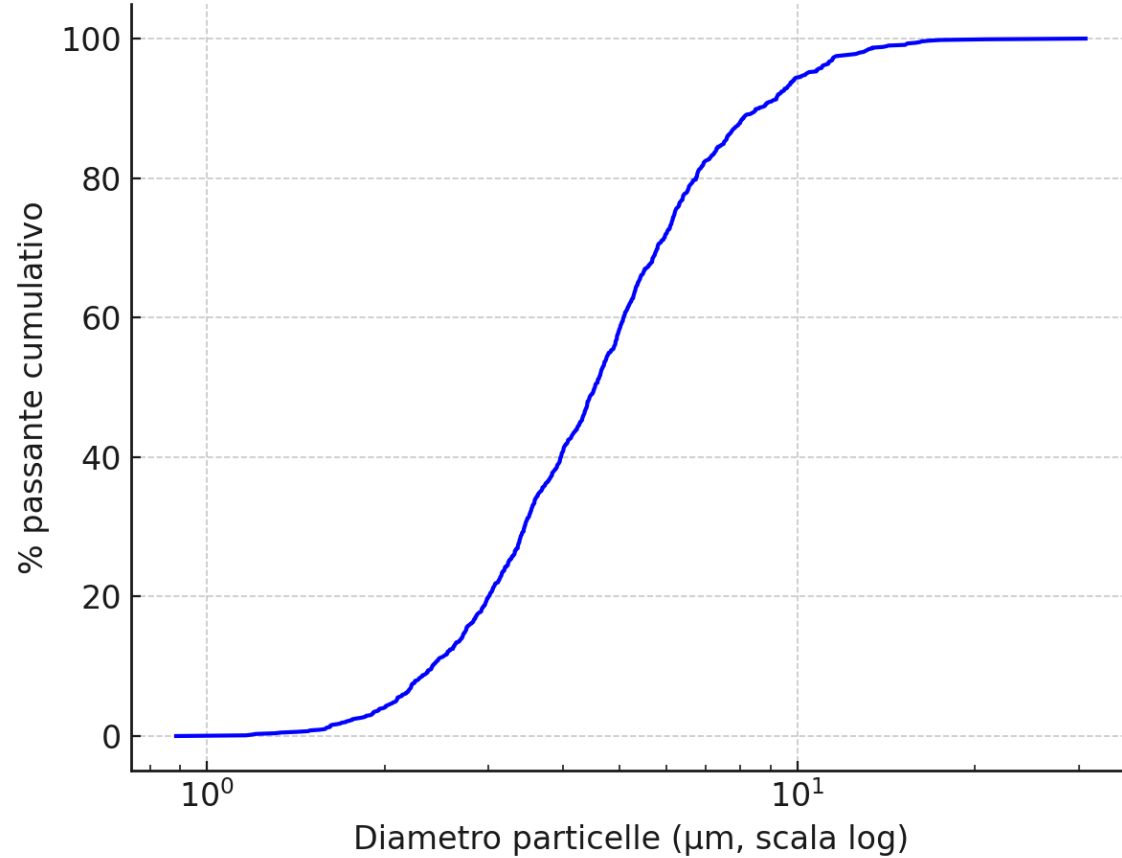
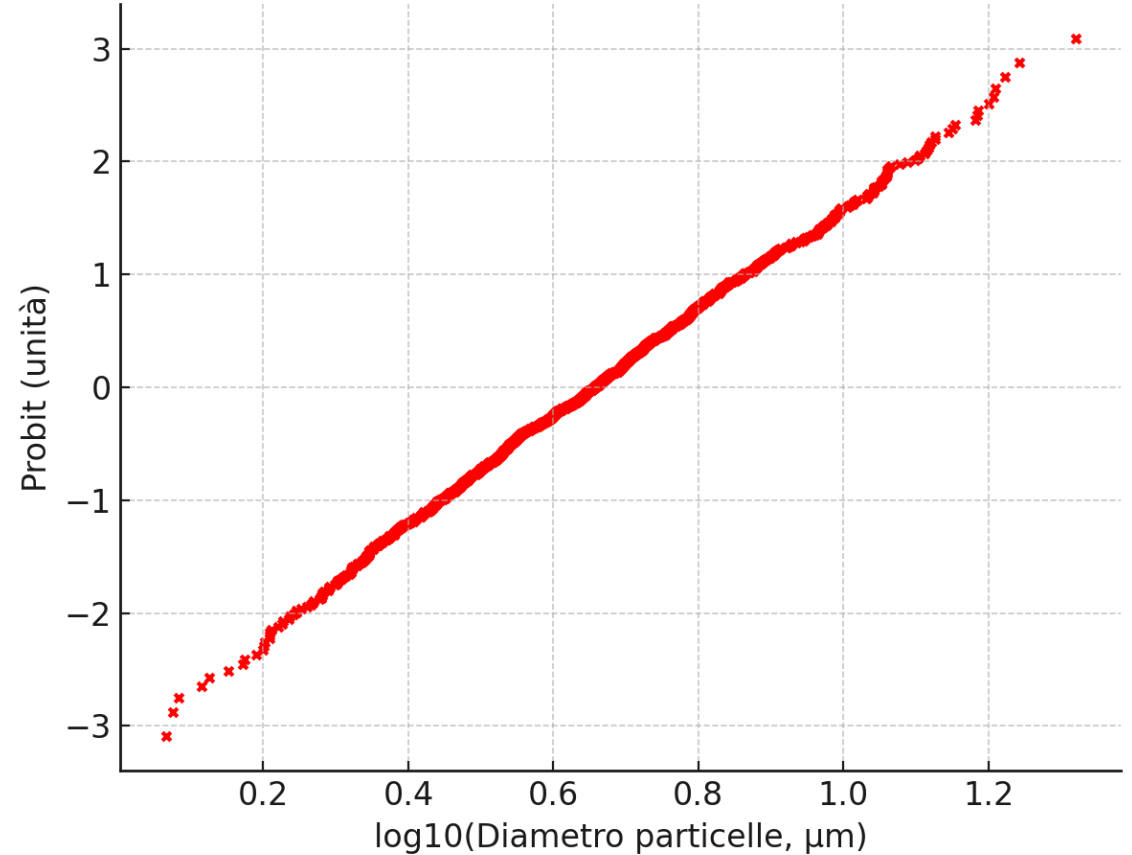


Grafico log-probit (linearizzato)



la trasformazione **log-probit**, dove i dati diventano (quasi) una retta $\rightarrow$ da cui si leggono facilmente i valori caratteristici (d_{10} , d_{50} , d_{90}) e la dispersione (**deviazione standard**) dalla pendenza della (quasi) retta.

Ad un tecnologo quando serve conoscere le dimensioni e distribuzione dimensionale?

Per esempio per conoscere:

-L'efficienza del processo di macinazione

-Di prevedere possibili demiscelazioni dei componenti di una miscela se le polveri hanno dimensioni molto diverse

-E quindi di prevedere possibili disomogeneità di contenuto di principio attivo

-Quando preparo una sospensione

$$V = \frac{h}{t} = \frac{d_{\text{stokes}}^2 (\rho - \rho_0) g}{18\eta}$$

Proprietà influenzate dalla granulometria

- La processabilità e tutte le proprietà tecnologiche
- La dissoluzione e biodisponibilità (vedi Noyes –Whitney) :
particelle più piccole hanno area sup maggiore quindi si dissolvono più rapidamente
- la stabilità (vedi sospensioni, emulsioni)
- l'efficacia (p. inalatorie)

Non a caso in vari eccipienti e farmaci iscritti in Farmacopea è previsto
il controllo della granulometria.

- *Griseofulvina*
- La FU per le compresse di 125 e 250 mg di griseofulvina prevede che
le dimensioni delle particelle devono essere, generalmente inferiori a 5 micron,
solo alcune di esse possono essere più grandi, ma non eccedere i 30 micron

- *Fenacetina: dissoluzione in vitro*

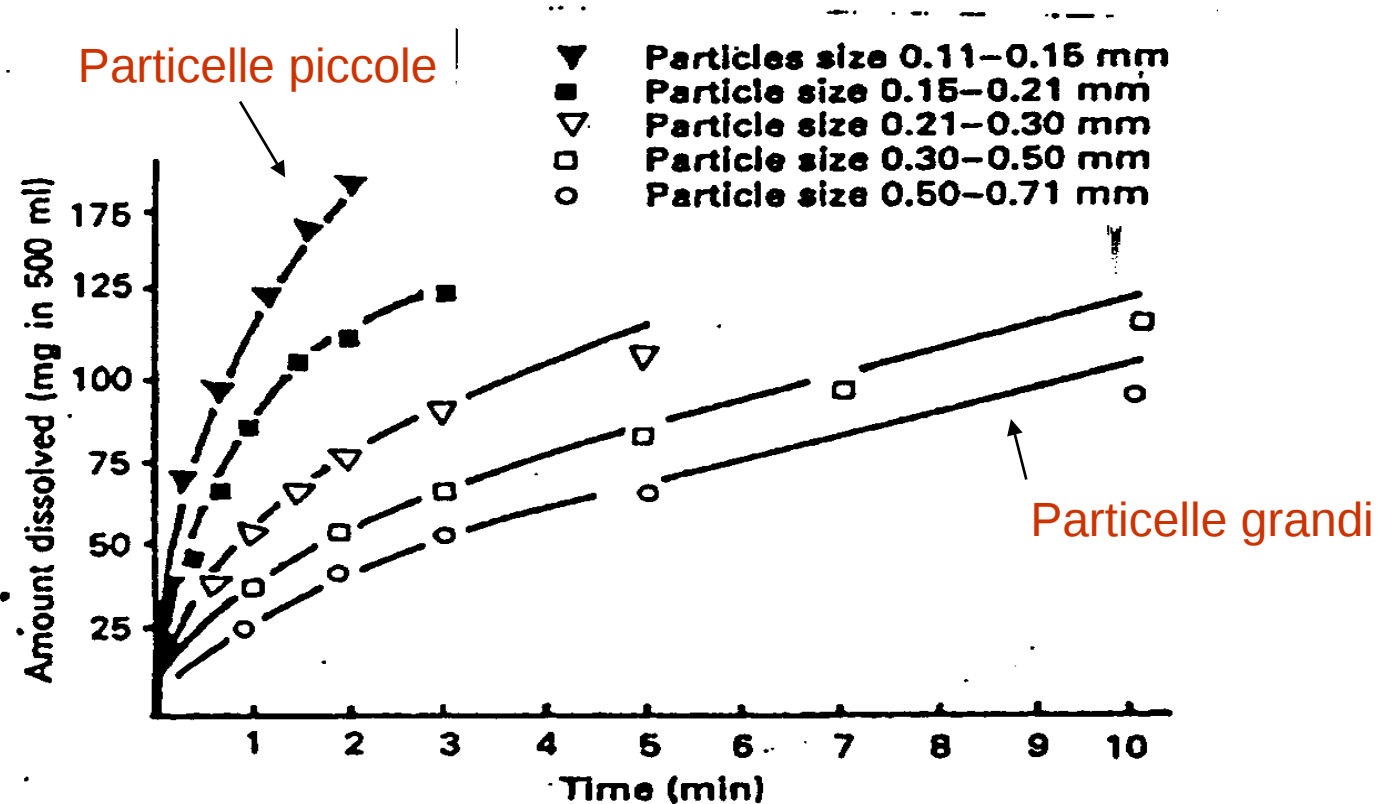


Fig. 18.2 Effect of particle size of phenacetin on dissolution rate. (Finholt, P. (1974) Influence of formulation on dissolution rate. In *Dissolution Technology*, L. J. Leeson and J. T. Carstenson, eds, pp. 106–146, Academy of Pharmaceutical Science, American Pharmaceutical Association, Washington,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

Fenacetina:

assorbimento in vivo

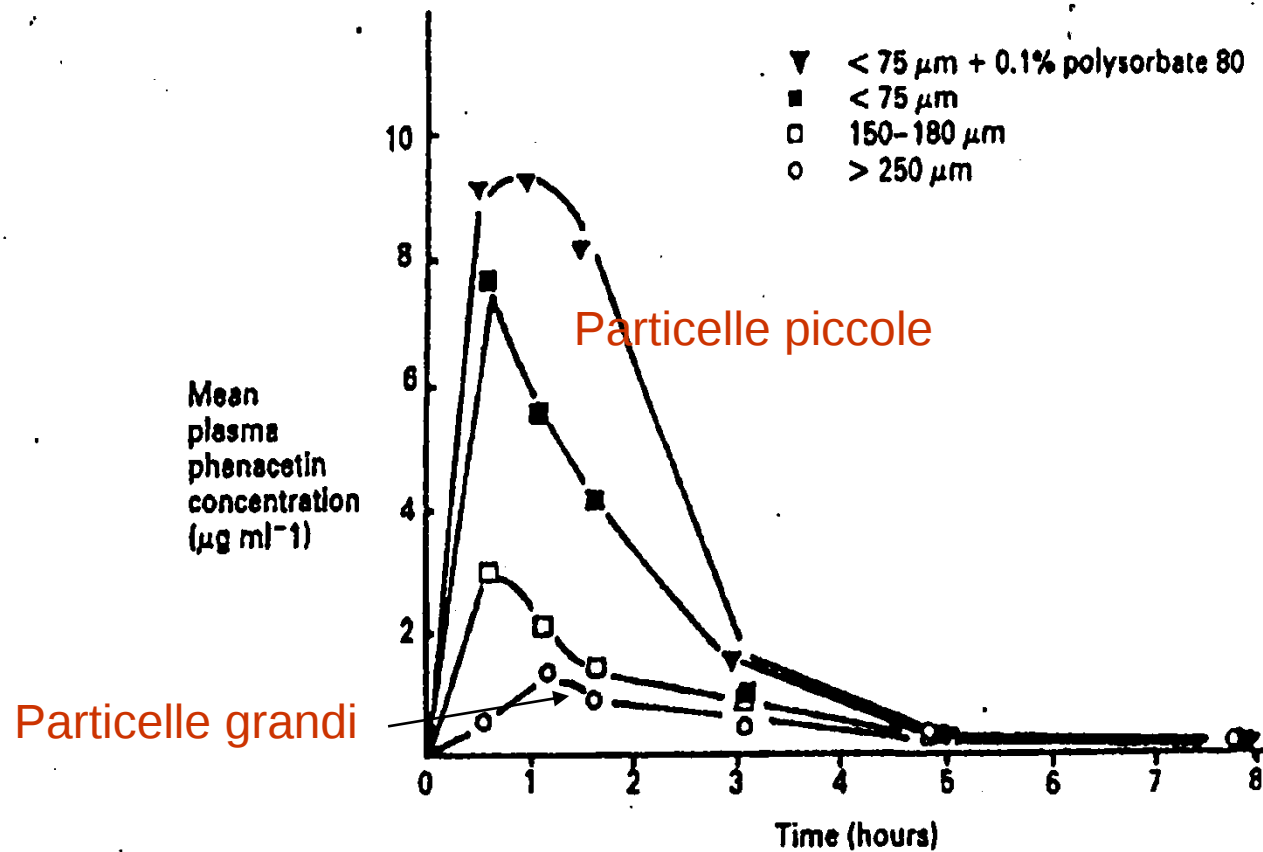


Fig. 18.3 Mean plasma phenacetin concentration in six adult volunteers following administration of 1.5 g doses (Prescott, L. F., Steel, R. F. and Ferrier, W. R. (1970) The effect of particle size on the absorption of phenacetin in man. *Clin. Pharmac. Ther.*, 11, 496-504)

- CARATTERISTICHE DELLE PARTICELLE INALATE

(MMAD)

Naso: $> 10 \mu\text{m}$ rimosse

Bocca: $> 15 \mu\text{m}$ rimosse

5-10 μm

$< 5 \text{ micron}$ per trattamento locale di bronchi, bronchioli, alveoli

1-2 micron per trattamento sistemico

1-5 μm

Alveoli intorno ai 2 micron

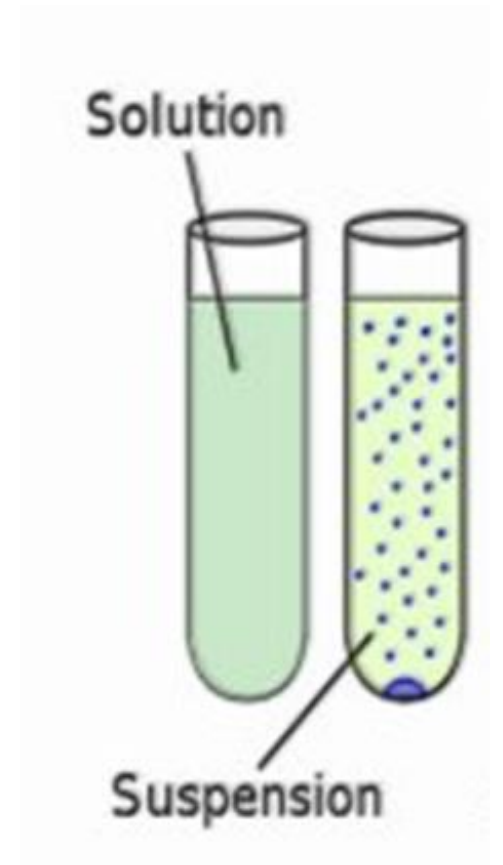
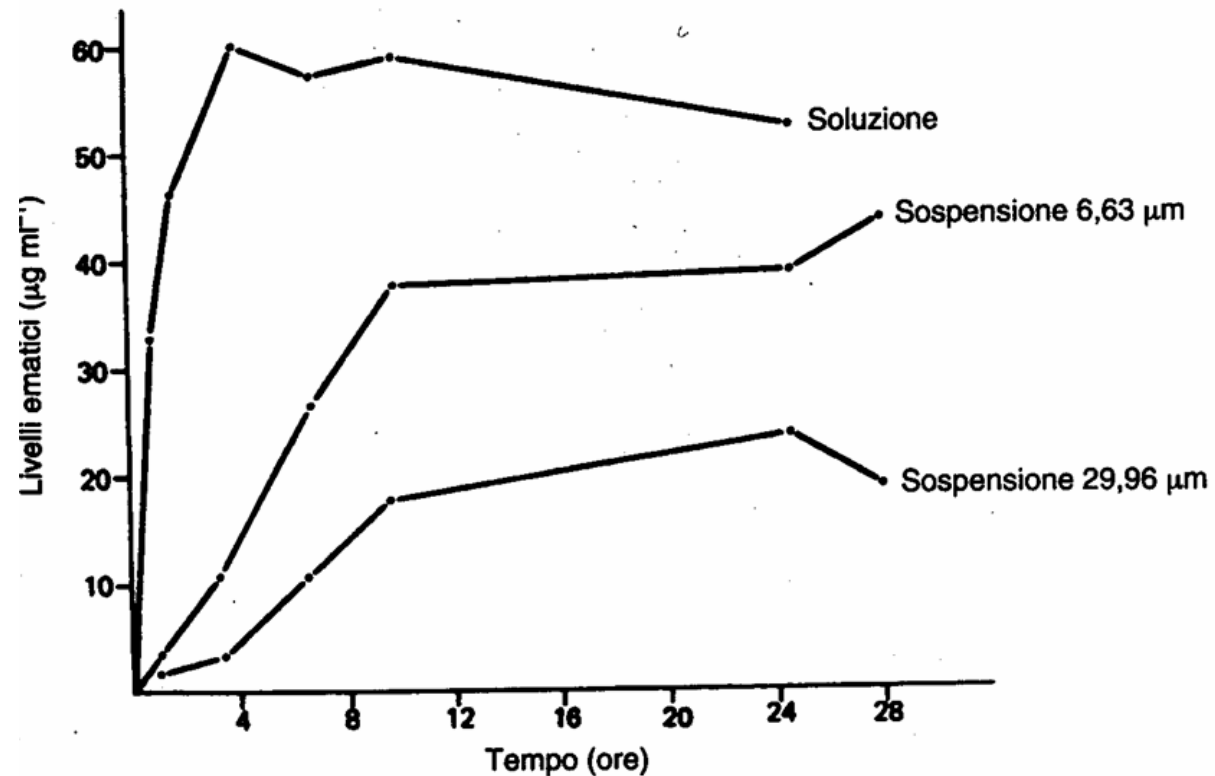
Alveoli circa $40\text{-}60\text{m}^2$

Rete capillari dall'arteria polmonare e giunge il sangue venoso dal ventricolo dx

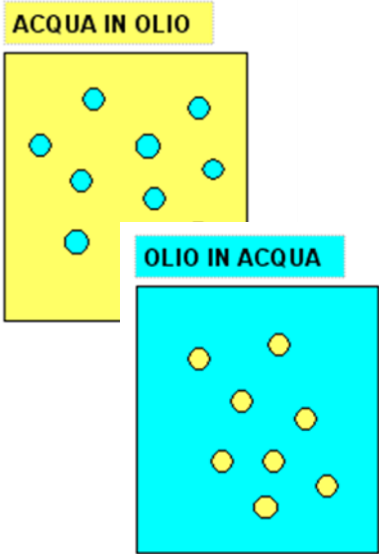
Fig. 2. Visione semplificata dell'effetto della dimensione delle particelle dell'aerosol sul sito di deposizione preferenziale lungo le vie aeree.

$< 1 \text{ micron}$ ESALATE (tranne asma, f.c., BPCO)

l'effetto della granulometria delle sospensioni di **fenobarbitale** sulla sua **biodisponibilità**, dopo somministrazione per via intramuscolare in confronto ad una soluzione del farmaco



Distribuzione dimensionale delle gocce nelle emulsioni



Influenzano la stabilità

(gocce grandi tendono a cremare o a coalescere, meglio distribuzioni uniformi)

Biodisponibilità orale:

aumenta assorbimento diminuendo le dimensioni (nutrienti o farmaci).

Dimensioni gocce e distribuzione dimensionale

Biodisponibilità orale:

Se invece voglio effetto lassativo locale
(non voglio assorbimento):
gocce grandi

Uso clinico

Somministrazioni parenterali: devono essere inferiori alle dimensioni dei vasi sanguigni più piccoli (5micron) per evitare formazione di emboli.

se <5 micron vanno all'MPS: direccionamento al fegato (ad es. per leishmaniosi o infezioni fungine)

Controllo delle dimensioni nella stabilità!!!!



Diametro sferico equivalente

La misura si basa su un'ipotetica sfera che rappresenta soltanto un'approssimazione delle reali dimensioni e forma delle particelle

Importanza del campionamento

Perché sia rappresentativo di tutto il lotto da misurare

Medie diverse/ distribuzioni diverse

Su peso di particelle o su numero o su volume...

Medie ponderali= medie in peso

Medie numerali=medie in numero

Attenzione a non confondere diametro medio/mediano/moda...

Come va? Vi sentite così?

